



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I848141 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：109122260 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01) A61K31/4985(2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/07/04 世界智慧財產權組織 PCT/CN2019/094749
2019/12/05 世界智慧財產權組織 PCT/CN2019/123268
2020/05/09 世界智慧財產權組織 PCT/CN2020/089498

(71)申請人：英屬開曼群島商百濟神州有限公司 (開曼群島) BEIGENE, LTD. (KY)
開曼群島

(72)發明人：李菁 LI, JING (CN)；王 志偉 WANG, ZHIWEI (US)；徐三甲 XU, SANJIA (CN)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

(56)參考文獻：

TW	201843139A	WO	2006/015124A2
WO	2016/164641A1	WO	2018/049152A1
WO	2018/049214A1		

審查人員：葉士緯

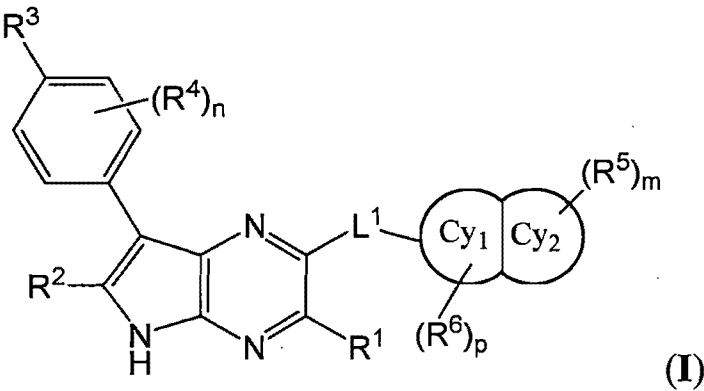
申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 187 頁

(54)名稱

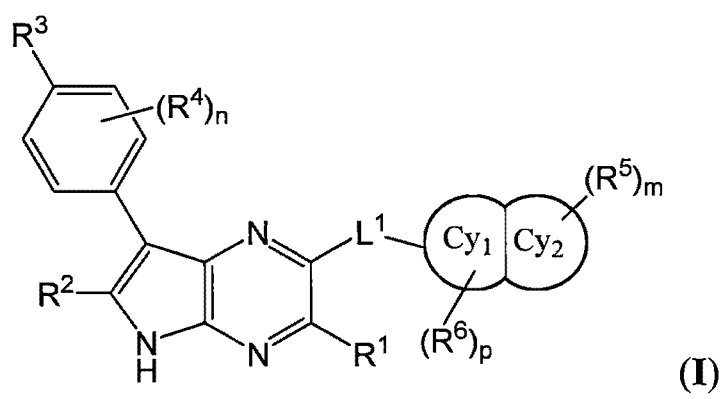
作為HPK1抑制劑之吡咯并[2,3-b]吡啶及其用途

(57)摘要

本文揭露了式(I)化合物、或其立體異構物、或其藥學上可接受的鹽，以及包含該式(I)化合物、或其立體異構物、或其藥學上可接受的鹽之藥物組成物。還揭露了藉由使用本文揭露之化合物治療HPK1 相關障礙或疾病之方法。



Disclosed herein is a compound of Formula (I), or a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and pharmaceutical compositions comprising thereof. Also disclosed is a method of treating HPK1 related disorders or diseases by using the compound disclosed herein.



公告本

I848141

【發明摘要】

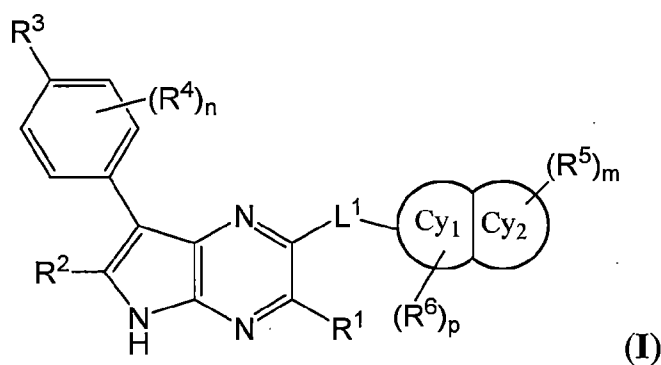
【中文發明名稱】 作為HPK1抑制劑之吡咯并[2, 3-b]吡嗪及其用途

【英文發明名稱】 PYRROLO[2, 3-b]PYRAZINES AS HPK1 INHIBITOR

AND THE USE THEREOF

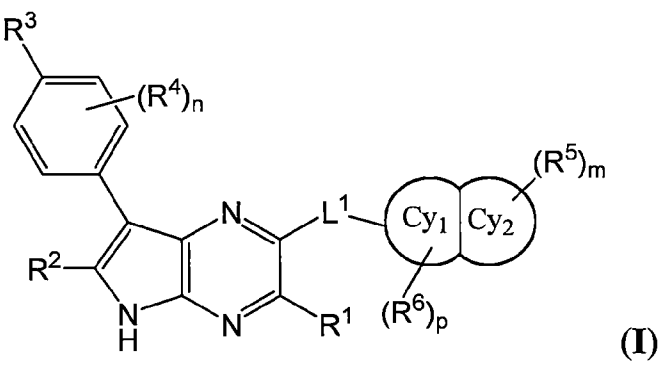
【中文】

本文揭露了式 (I) 化合物、或其立體異構物、或其藥學上可接受的鹽，以及包含該式 (I) 化合物、或其立體異構物、或其藥學上可接受的鹽之藥物組成物。還揭露了藉由使用本文揭露之化合物治療HPK1相關障礙或疾病之方法。



【英文】

Disclosed herein is a compound of Formula (I), or a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and pharmaceutical compositions comprising thereof. Also disclosed is a method of treating HPK1 related disorders or diseases by using the compound disclosed herein.



【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為HPK1抑制劑之吡咯并[2, 3-b]吡啶及其用途

【英文發明名稱】 PYRROLO[2, 3-b]PYRAZINES AS HPK1 INHIBITOR

AND THE USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本揭露提供了化合物及其組成物及使用方法。本文揭露之化合物可調節（例如抑制）造血前驅細胞激酶1（HPK1）活性，並可治療包括癌症在內的多種疾病。

【先前技術】

【0002】 HPK1調節多種免疫細胞的不同功能，且研究證實在活化T細胞受體（TCR）[Liou J. 等人, *Immunity* [免疫], 2000. 12 (4): pp. 399-408]、B細胞受體（BCR）[Liou J. 等人, *Immunity* [免疫], 2000. 12 (4): pp. 399-408]、轉化生長因子受體（TGF- β R）[Wang, W. 等人, *J Biol Chem* [生物化學雜誌], 1997. 272 (36): pp. 22771-5 ; Zhou, G. 等人, *J Biol Chem* [生物化學雜誌], 1999. 274 (19): pp. 13133-8]、Gs-偶合PGE2受體（EP2和EP4）[Ikegami, R. 等人, *J Immunol* [免疫學雜誌], 2001. 166 (7): pp. 4689-96]時，即誘導HPK1的激酶活性。HPK1的過度表現以激酶依賴性方式，抑制TCR誘導的AP-1依賴性基因轉錄活化，表示HPK1係抑制Erk MAPK路徑所必需的[Liou J. 等人, *Immunity* [免疫], 2000. 12 (4): pp. 399-408]，且研究認為這種阻斷係負向調節TCR誘導的IL-2基因轉錄之抑制機轉 [S. Sawasdikosol. 等人, *Immunol Res* [免疫學研究], 2012. 54: pp. 262-265]。

【0003】 體外HPK1^{-/-} T細胞具有較低的TCR活化閾值，可以穩定增殖，產生較多量之Th1細胞介素，HPK1^{-/-}小鼠會出現日益嚴重的自體免疫症狀 [S. Sawasdikosol. 等人, *Immunol Res* [免疫研究], 2012. 54: pp. 262-265]。對於人類而言，乾癬性關節炎患者的週邊血單核細胞，或全身性紅斑狼瘡（SLE）患者的T細胞中，HPK1的表現量下降 [Batliwalla F.M. 等人, *Mol Med* [分子醫學], 2005. 11 (1-12): pp. 21-9]，表示降低HPK1活性可能有助於緩解患者的自體免疫疾病。此外，HPK1也可經由T細胞依賴性機轉調控抗腫瘤免疫力。在產生PGE2的路易士（Lewis）肺癌腫瘤模型中，相較野生型小鼠，HPK1基因剔除小鼠的腫瘤發展更為緩慢 [美國專利申請案號2007/0087988]。HPK1缺陷型T細胞相較於野生型T細胞，更能有效控制腫瘤的生長及轉移 [Alzabin, S. 等人, *Cancer Immunol Immunother* [癌症免疫學與免疫療法], 2010. 59 (3): pp. 419-29]。同樣地，相較於野生型BMDC，HPK1基因剔除小鼠的BMDC更能有效增強T細胞反應，以根除路易士肺癌 [Alzabin, S. 等人, *J Immunol* [免疫學雜誌], 2009. 182 (10): pp. 6187-94]。綜上所述，HPK1可能為增強抗腫瘤免疫力的良好目標。

【0004】 作為HPK1調節劑，WO 2016205942揭露了苯并咪唑，WO 2018049152 A1揭露了吡唑并嘧啶，WO 2018049191 A1揭露了吡唑并吡啶酮，以及WO 2008124849、WO 2018049200 A1、WO 2018049214 A1揭露了吡唑并吡啶。

【0005】 然而，仍需要提供可治療癌症的新型HPK1激酶抑制劑。

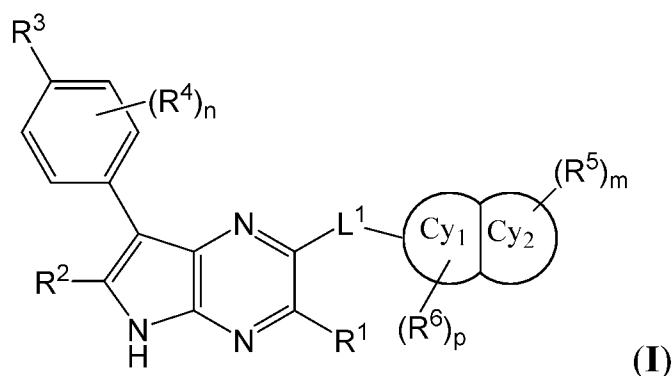
【發明內容】

【0006】 在第一方面，本文揭露之是式 (I) 之吡咯并[2, 3-b]吡啶衍生物及其使用方法。第一實施方式包含以下方面：

第2頁，共 168 頁(發明說明書)

101930pifl_無劃線

【0007】 方面1：一種式 (I) 化合物



或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物，

其中

R^1 和 R^2 各自係獨立之氫、鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCONR^bR^c$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-NR^aSONR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2NR^bR^c$ 、或 $-NR^aSO_2R^b$ ，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基皆視需要由鹵素、羥基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基取代；

R^a 、 R^b 、和 R^c 各自係獨立之氫、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基；

n 係0、1、2、3或4；

在每次出現時， R^3 和 R^4 係獨立之鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、 $-C_{1-8}$ 烷基-雜環基、 $-C_{1-8}$ 烷基-環烷基、芳基、雜芳基、側氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{3a}$ 、 $-SO_2R^{3a}$ 、 $-SO_2NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-COR^{3a}$ 、 $-CO_2R^{3a}$ 、 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(=NR^{3a})NR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}COR^{3b}$ 、 $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}CO_2R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}SONR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}SO_2NR^{3b}R^{3c}$ 、或 $-NR^{3a}SO_2R^{3b}$ ，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、 $-C_{1-8}$ 烷基-雜環基、芳基、或雜芳基皆視需要由至少一個取代基 R^{3d} 取代；或當在苯基環的相鄰碳原子上時， R^3 和 R^4 與其所附接的兩

個居間碳原子（intervening carbon atom）共同形成包含0、1或2個雜原子作為一個或多個環成員的5員至8員環，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫，所述環視需要由至少一個取代基 R^{3e} 取代；

或當在苯基環的相鄰碳原子上時，兩個 R^4 與其所附接的兩個居間碳原子共同形成包含0、1或2個雜原子作為一個或多個環成員的5員至8員環，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫；

R^{3a} 、 R^{3b} 、和 R^{3c} 各自係獨立之氫、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基皆視需要由至少一個取代基 R^{3e} 取代；或

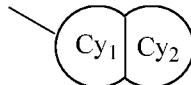
（ R^{3a} 和 R^{3b} ）、（ R^{3b} 和 R^{3c} ）、或（ R^{3c} 和 R^{3a} ）與它們所附接的一個或多個原子一起形成3員至12員環，所述環包含0、1或2個另外的雜原子作為一個或多個環成員，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫，所述環視需要由至少一個取代基 R^{3e} 取代；

R^{3d} 和 R^{3e} 各自係獨立之鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{3f}$ 、 $-SO_2R^{3f}$ 、 $-SO_2NR^{3f}R^{3g}$ 、 $-COR^{3f}$ 、 $-CO_2R^{3f}$ 、 $-CONR^{3f}R^{3g}$ 、 $-C(=NR^{3f})NR^{3g}R^{3h}$ 、 $-NR^{3f}R^{3g}$ 、 $-NR^{3f}COR^{3g}$ 、 $-NR^{3f}CONR^{3g}R^{3h}$ 、 $-NR^{3f}CO_2R^{3f}$ 、 $-NR^{3f}SONR^{3f}R^{3g}$ 、 $-NR^{3f}SO_2NR^{3g}R^{3h}$ 、或 $-NR^{3f}SO_2R^{3g}$ ，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基皆視需要由至少一個選自鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-OR^{3i}$ 、 $-NR^{3i}R^{3j}$ 、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基的取代基取代；

R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 和 R^{3j} 各自係獨立之氫、 $-C_{1-8}$ 烷基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基；

L^1 係單鍵、伸烷基、環伸烷基、 $*^1-O$ -伸烷基- $**^1$ 、 $*^1$ -伸烷基- O - $**^1$ 、 $*^1-NH$ -伸烷基- $**^1$ 、 $*^1$ -伸烷基- NH - $**^1$ 、 $*^1-NHC(O)$ - $**^1$ 、 $*^1-C(O)NH$ - $**^1$ 、伸烯基、或伸

炔基；其中 *¹ 係指附接到Cy1的位置，並且 **¹ 係指附接到吡咯并[2,3-b]吡啶環的位置；

 係稠合雜環基、稠合雜芳基、稠合芳基、稠合環烷基、稠合環烯基、或稠合環炔基； 視需要由R⁶取代；

p係0、1、2、3、4； 視需要由R⁵取代，m係0、1、2、3、4；

在每次出現時，R⁵各自係獨立之鹵素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、-C₁₋₈烷基-環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、-CN、-NO₂、-OR^{5a}、-SO₂R^{5a}、-SO₂NR^{5a}R^{5b}、-POR^{5a}R^{5b}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-C(=NR^{5a})NR^{5b}R^{5c}、-CH₂CONR^{5a}R^{5b}、-CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}、-CH₂CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-CH₂NR^{5a}R^{5b}、-CH₂CH₂NR^{5a}R^{5b}、-CH₂CH₂CH₂NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}、-NR^{5a}SONR^{5b}R^{5c}、-NR^{5a}SO₂NR^{5b}R^{5c}、或-NR^{5a}SO₂R^{5b}，所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、-C₁₋₈烷基-環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基皆視需要由至少一個取代基R^{5d}取代；或兩個R⁵與它們所附接的原子（條件係滿足價理論）一起形成4員、5員、6員、7員或8員環，所述環包含0、1或2個雜原子作為一個或多個環成員，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫，所述環視需要由至少一個取代基R^{5e}取代；

R^{5a}、R^{5b}和R^{5c}各自係獨立之氫、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、-C₁₋₈烷基-C₁₋₈烷氧基、環烷基、-C₁₋₈烷基-雜環基、-C₁₋₈烷基-芳基、雜環基、芳基、或雜芳基，所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、-C₁₋₈烷基-C₁₋₈烷氧基、環烷基、-C₁₋₈烷基-雜環基、-C₁₋₈烷基-芳基、雜環基、芳基、或雜芳基皆視需要由至少一個取代基R^{5e}取代；

(R^{5a} 和 R^{5b})、(R^{5b} 和 R^{5c})、或(R^{5c} 和 R^{5a})與它們所附接的一個或多個原子一起形成3員至12員環，所述環包含0、1或2個另外的雜原子作為一個或多個環成員，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫，所述環視需要由至少一個取代基 R^{5e} 取代；

R^{5d} 和 R^{5e} 各自係獨立之氫、鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5f}$ 、 $-SO_2NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-POR^{5f}R^{5g}$ 、 $-COR^{5f}$ 、 $-CO_2R^{5f}$ 、 $-CONR^{5f}R^{5g}$ 、 $-C(=NR^{5h})NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5f}COR^{5g}$ 、 $-NR^{5h}CONR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5f}CO_2R^{5h}$ 、 $-NR^{5h}SONR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5h}SO_2NR^{5f}R^{5g}$ 、或 $-NR^{5f}SO_2R^{5g}$ ，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基皆視需要由至少一個選自鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-OR^{5i}$ 、 $-NR^{5i}R^{5j}$ 、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基的取代基取代；

R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 、 R^{5i} 、和 R^{5j} 各自係獨立之氫、側氧基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基；

在每次出現時， R^6 各自係獨立之氫、鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{6a}$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-COR^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-C(=NR^{6a})NR^{6b}R^{6c}$ 、 $-CH_2CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-CH_2CH_2CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-CH_2NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-CH_2CH_2NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-NR^{6a}COR^{6b}$ 、 $-NR^{6a}CONR^{6b}R^{6c}$ 、 $-NR^{6a}CO_2R^{6b}$ 、 $-NR^{6a}SONR^{6b}R^{6c}$ 、 $-NR^{6a}SO_2NR^{6b}R^{6c}$ 、或 $-NR^{6a}SO_2R^{6b}$ ，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基皆視需要由至少一個取代基 R^{6d} 取代；或兩個 R^6 與它們所附接的原子(條件係滿足價理論)一起形成4員、5員、6員、7員或8員環，所述環包含0、1或2個雜原子作為一個或多個環成員，

所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫，所述環視需要由至少一個取代基 R^{6e} 取代；

R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 各自係獨立之氫、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{1-8}$ 烷基-、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基皆視需要由至少一個取代基 R^{6e} 取代；

(R^{6a} 和 R^{6b})、(R^{6b} 和 R^{6c})、或(R^{6c} 和 R^{6a})與它們所附接的一個或多個原子一起形成3員至12員環，所述環包含0、1或2個另外的雜原子作為一個或多個環成員，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫，所述環視需要由至少一個取代基 R^{6e} 取代；

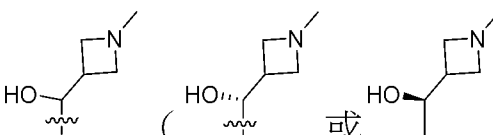
R^{6d} 和 R^{6e} 各自係獨立之氫、鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{6f}$ 、 $-SO_2R^{6f}$ 、 $-SO_2NR^{6f}R^{6g}$ 、 $-COR^{6f}$ 、 $-CO_2R^{6f}$ 、 $-CONR^{6f}R^{6g}$ 、 $-C(=NR^{6h})NR^{6f}R^{6g}$ 、 $-NR^{6f}R^{6g}$ 、 $-NR^{6f}COR^{6g}$ 、 $-NR^{6h}CONR^{6f}R^{6g}$ 、 $-NR^{6f}CO_2R^{6h}$ 、 $-NR^{6h}SONR^{6f}R^{6g}$ 、 $-NR^{6h}SO_2NR^{6f}R^{6g}$ 、或 $-NR^{6f}SO_2R^{6g}$ ，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基皆視需要由選自鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-OR^{6i}$ 、 $-NR^{6i}R^{6j}$ 、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基的至少一個取代基取代；

R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 、和 R^{6j} 各自係獨立之氫、側氧基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{1-8}$ 烷基-、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基。

【0008】方面2：根據方面1所述之化合物，其中 R^1 和 R^2 各自係氫或 $-C_{1-8}$ 烷基（較佳的是氫或甲基）。

【0009】方面3：根據方面1或2所述之化合物，其中 R^3 係 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基-雜環基或 $-C_{1-8}$ 烷基-環烷基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基-雜環基或 $-C_{1-8}$ 烷基

-環烷基視需要由至少一個取代基 R^{3d} 取代； R^{3d} 獨立選自-C₁₋₈烷基或-OR^{3f}； R^{3f} 各自係獨立之氫、-C₁₋₈烷基；較佳的是， R^3 係

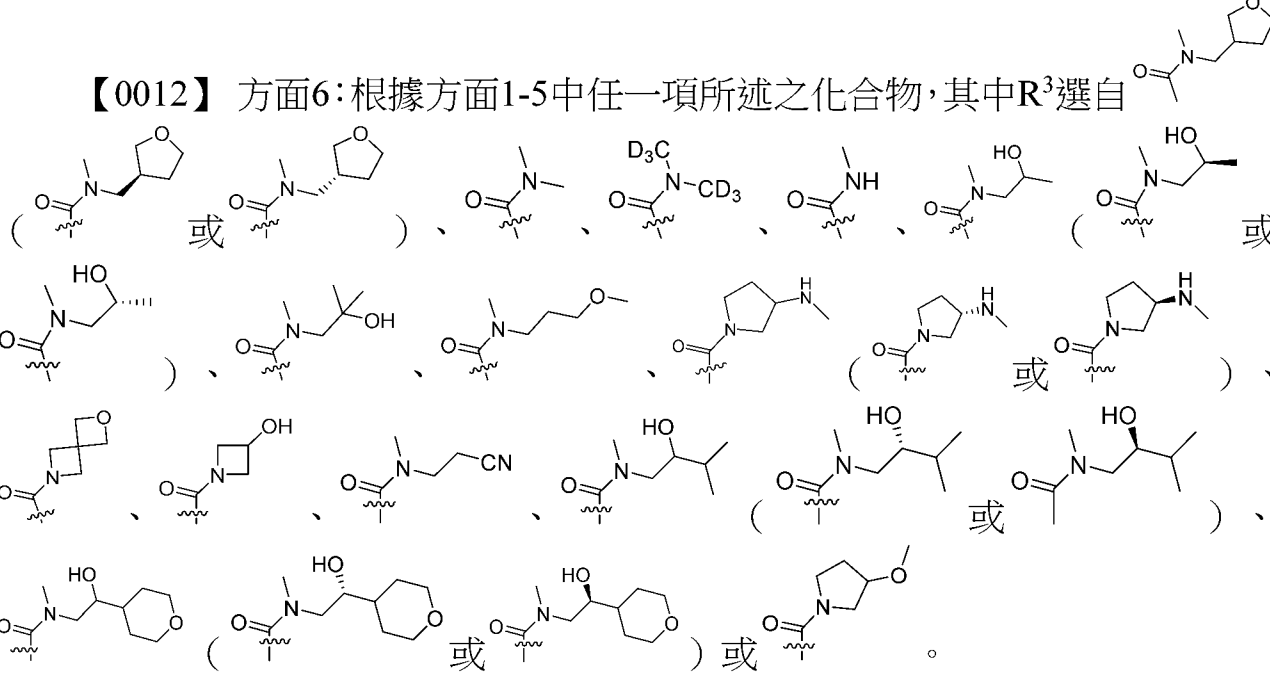


。

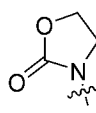
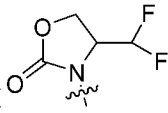
【0010】 方面4：根據方面1或2所述之化合物，其中 R^3 係-CONR^{3a}R^{3b}； R^{3a} 和 R^{3b} 各自係獨立之氫或-C₁₋₈烷基（較佳的是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）；所述-C₁₋₈烷基各自由至少一個選自氫、-OR^{3f}、CN、包含1或2個雜原子的3員至7員雜環基（例如，哌啶基、哌啶基、哌啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫哌喃基、或吡咯啶基）的取代基取代，所述雜原子選自氮、氧； R^{3f} 選自氫或-C₁₋₈烷基（例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）。

【0011】 方面5：根據方面1-2中任一項所述之化合物，其中 R^3 係-CONR^{3a}R^{3b}或-NR^{3a}R^{3b}； R^{3a} 和 R^{3b} 與它們所附接的氮原子一起係包含1或2個另外的氮或氧雜原子作為環成員的4員至12員環（例如，單環3員至8員環或雙環螺7員至12員環），所述環視需要由至少一個取代基 R^{3e} 取代； R^{3e} 各自選自側氧基、-C₁₋₈烷基、-OR^{3f}、-NR^{3f}R^{3g}，所述-C₁₋₈烷基視需要由至少一個鹵素取代，其中 R^{3f} 和 R^{3g} 各自係獨立之氫、或-C₁₋₈烷基。

【0012】 方面6：根據方面1-5中任一項所述之化合物，其中 R^3 選自



。

【0013】 方面7：根據方面5所述之化合物，其中 R^3 選自  或 。

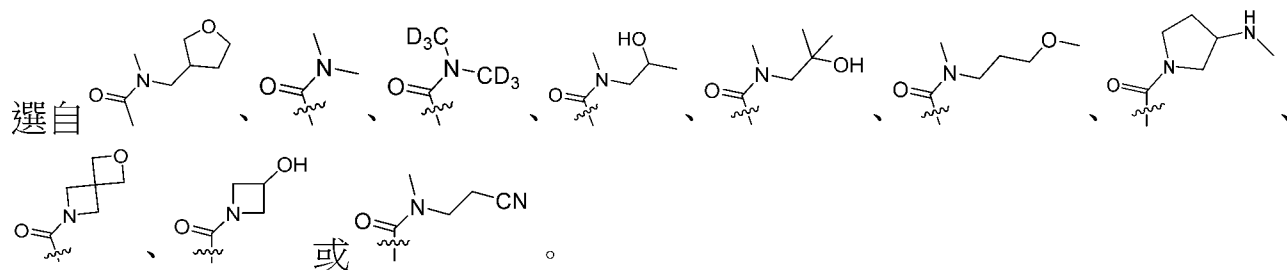
【0014】 方面8：根據方面1-7中任一項所述之化合物，其中 n 係0、1或2； R^4 選自鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基（較佳的是甲基）、鹵素、CN、 $-OR^{3a}$ 或 $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ ；所述 $-C_{1-8}$ 烷基視需要由至少一個取代基 R^{3d} 取代； R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自係獨立之氫、 $-C_{1-8}$ 烷基（較佳的是甲基）； R^{3d} 各自係獨立之鹵素或 $-C_{1-8}$ 烷基。

【0015】 方面9：根據方面8所述之化合物，其中 n 係1， R^4 選自 $-C_{1-8}$ 烷基（較佳的是甲基）、鹵素、CN、 OR^{3a} 或 $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ ；所述 $-C_{1-8}$ 烷基視需要由至少一個取代基 R^{3d} 取代； R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自係獨立之氫、或 $-C_{1-8}$ 烷基（較佳的是甲基）； R^{3d} 各自係獨立之鹵素或 $-C_{1-8}$ 烷基。

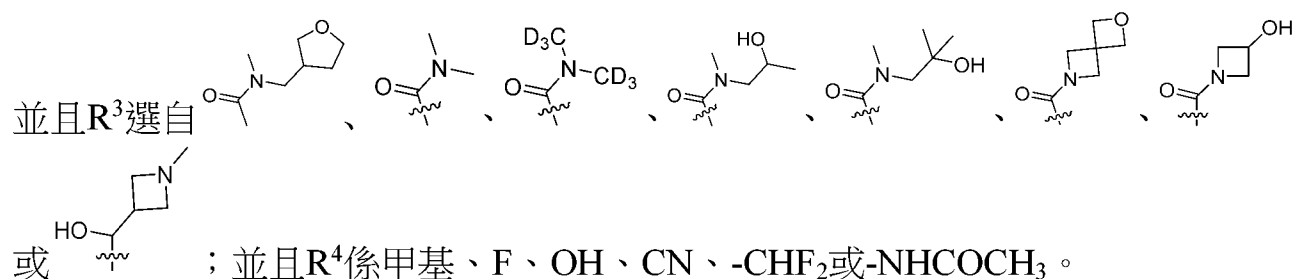
【0016】 方面10：根據方面8所述之化合物，其中 n 係2，並且 R^4 係鹵素。

【0017】 方面11：根據方面8所述之化合物，其中 n 係1或2，並且 R^4 選自甲基、F、OH、CN、 $-CHF_2$ 或 $-NHCOCH_3$ 。

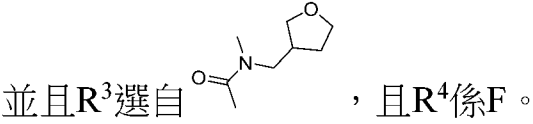
【0018】 方面12：根據方面1-8中任一項所述之化合物，其中 n 係0，並且 R^3



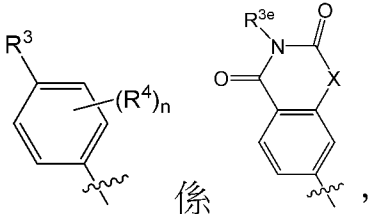
【0019】 方面13：根據方面1-8、9、11中任一項所述之化合物，其中 n 係1，



【0020】 方面14：根據方面1-8和10-11中任一項所述之化合物，其中n係2，

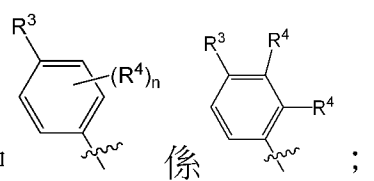


【0021】 方面15：根據方面1-2中任一項所述之化合物，其中當在苯基環的相鄰碳原子上時，R³和R⁴與其所附接的兩個居間碳原子共同形成包含0、1或2個雜原子作為一個或多個環成員的5員至8員環，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫，所述環視需要由至少一個取代基R^{3e}取代；每個R^{3e}獨立選自-C₁₋₈烷基或側氧基。

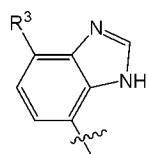


【0022】 方面16：根據方面15所述之化合物，其中X=NH或O，並且R^{3e}係-C₁₋₈烷基。

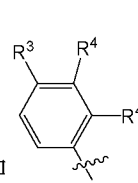
【0023】 方面17：根據方面1-2中任一項所述之化合物，其中n=2，並且當在苯基環的相鄰碳原子上時，兩個R⁴與其所附接的兩個居間碳原子共同形成包含0、1或2個雜原子作為一個或多個環成員的5員至8員環，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫。



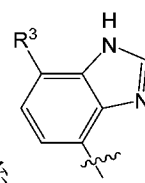
【0024】 方面18：根據方面17所述之化合物，其中當在苯基環的相鄰碳原子上時，兩個R⁴與其所附接的兩個居間碳原子共同形成包含2個雜原子作為一個或多個環成員的5員環，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫。



【0025】方面19：根據方面18所述之化合物，其中



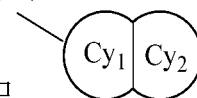
係



或

【0026】方面20：根據方面1-19中任一項所述之化合物， L^1 係單鍵。

【0027】方面21：根據方面1-20中任一項所述之化合物，其中



係苯并稠合雜環基、苯并稠合雜芳基、苯并稠合環烷基、苯并稠合環烯基、苯并稠合環炔基。

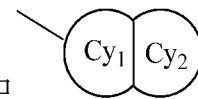
【0028】方面22：根據方面21所述之化合物，其中所述苯并稠合雜環基係二氫吡啶基、異吡啶基、苯并哌喃基、二氫噻唑并嘧啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噁吩基、二氫苯并咪唑基、四氫苯并噻吩基、四氫苯并呋喃基、苯并二氧戊環基（benzodioxolyl）、苯并間二氧雜環戊烯基（benzodioxonyl）、色滿基、色烯基、八氫色烯基、二氫苯并二氧雜環己炔基（dihydrobenzodioxynyl）、二氫苯并噁雜呋基（dihydrobenzoxezynyl）、二氫苯并二氧雜環庚烯基（dihydrobenzodioxepynyl）、二氫噻吩并二氧雜環己炔基（dihydrothienodioxynyl）、二氫苯并氧氮呋基、四氫苯并氧氮呋基、二氫苯并氮呋基、四氫苯并氮呋基、異色滿基、或色滿基。

【0029】方面23：根據方面21-22中任一項所述之化合物，其中所述苯并稠合雜環基係二氫吡啶基、異吡啶基、四氫異喹啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并咪唑基、四氫苯并氧氮呋基、四氫苯并氮呋基、或異色滿基。

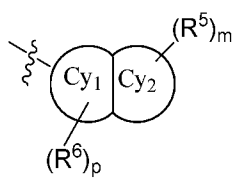
【0030】方面24：根據方面23所述之化合物，其中四氫異喹啉基選自1, 2, 3, 4-四氫異喹啉基、1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基或1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基；四氫苯并氧氮呋基選自2, 3, 4, 5-四氫苯并氧氮呋基、2, 3, 4, 5-四氫苯并[f][1,4]氧氮呋

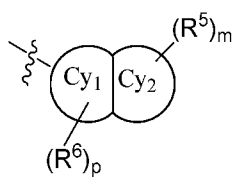
-8-基、或2, 3, 4, 5-四氫苯并[f][1, 4]氧氮呋-7-基；四氫苯并氮呋基選自2, 3, 4, 5-四氫苯并氮呋基、2, 3, 4, 5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-7-基和2, 3, 4, 5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-7-基；異吡啶基選自異吡啶-5-基；異色滿基選自異色滿-5-基；二氫異苯并呋喃基選自1, 3-二氫異苯并呋喃-4-基。

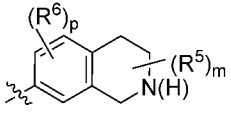
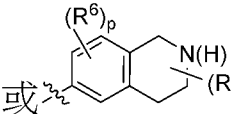
【0031】 方面25：根據方面21所述之化合物，其中所述苯并稠合雜芳基係苯并異噁唑基、苯并二唑基、苯并呋喃基（benzofuranyl）、苯并呋喃基、苯并呋喃基（benzofuryl）、苯并咪唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并硫苯基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、吡啶基、吡啶基、異苯并呋喃基、異吡啶基、異噻啶基（或異噻啶基）、吡嗪基、噻啶基、噻啶基、噻啶基（或噻啶基）、或噻噁啶基；在一些實例中，吡啶基係例如1H-吡啶-4-基、2H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、2H-吡啶-5-基、1H-吡啶-7-基；苯并二唑基係例如1H-苯并[d]咪唑-4-基、1H-1, 3-苯并二唑-5-基或1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基；苯并噁唑基係例如苯并[d]噁唑-6-基；苯并噁二唑基係例如苯并[c][1, 2, 5]噁二唑-4-基。



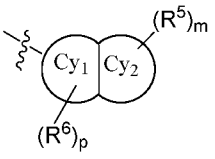
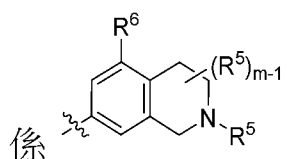
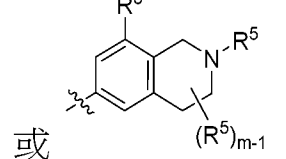
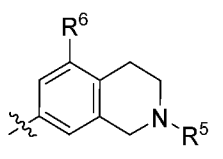
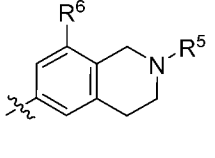
【0032】 方面26：根據方面21所述之化合物，其中係雙環稠合雜芳基，其選自呋喃并吡啶基、呋喃并吡咯基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡啶基、噻啶基、吡嗪并噻啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并噻啶基、吡啶并三噻基、噻啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、噻啶并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基、或三唑并吡啶基；在一些實例中，咪唑并吡啶基係例如咪唑并[1, 2-a]吡啶-5-基或咪唑并[1, 5-a]吡啶-5-基。



【0033】 方面27：根據方面21所述之化合物，其中  係

 或 ， $p = 0、1、2$ 或 3 ； $m = 0、1、2、3$ 或 4 ； R^6 和 R^5 係如針對式 (I) 所定義的。

【0034】 方面28：根據方面21-27中任一項所述之化合物，其中

 係  或 （較佳的是  或 ）， $m = 1、2、3$ 或 4 ； R^6 和 R^5 係如針對式 (I) 所定義的（較佳的是 R^5 和 R^6 係獨立之- C_{1-8} 烷基（例如，甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、1-甲基丙基或三級丁基）。

【0035】 方面29：根據方面27或28所述之化合物，其中 R^6 選自- C_{1-8} 烷基、- OR^{6a} 或- $NR^{6a}R^{6b}$ ，所述- C_{1-8} 烷基視需要由至少一個取代基 R^{6d} 取代， R^{6a} 和 R^{6b} 各自係氫或- C_{1-8} 烷基； R^{6d} 各自係獨立之氫、鹵素或- C_{1-8} 烷基，較佳的是 R^6 選自- CH_3 、- OCH_3 、- $NHCH_3$ 、- CHF_2 、或- $C(CH_3)_2OH$ 。

【0036】 方面30：根據方面27-29中任一項所述之化合物，其中每個 R^5 獨立選自- C_{1-8} 烷基、- C_{1-8} 烷基-環烷基、雜環基或雜芳基- $CONR^{3a}R^{3b}$ 、 $CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、- $CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、- $NR^{5a}R^{5b}$ 、- $CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、- $CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ ，所述- C_{1-8} 烷基、- C_{1-8} 烷基-環烷基或雜環基或雜芳基視需要由至少一個 R^{5d} 取代，並且 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5d} 係如針對式 (I) 所定義的。

【0037】 方面31：根據方面27-30中任一項所述之化合物，其中 R^5 選自- C_{1-8} 烷基（例如，甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、1-甲基丙

第13頁，共 168 頁(發明說明書)

101930pifl_無劃線

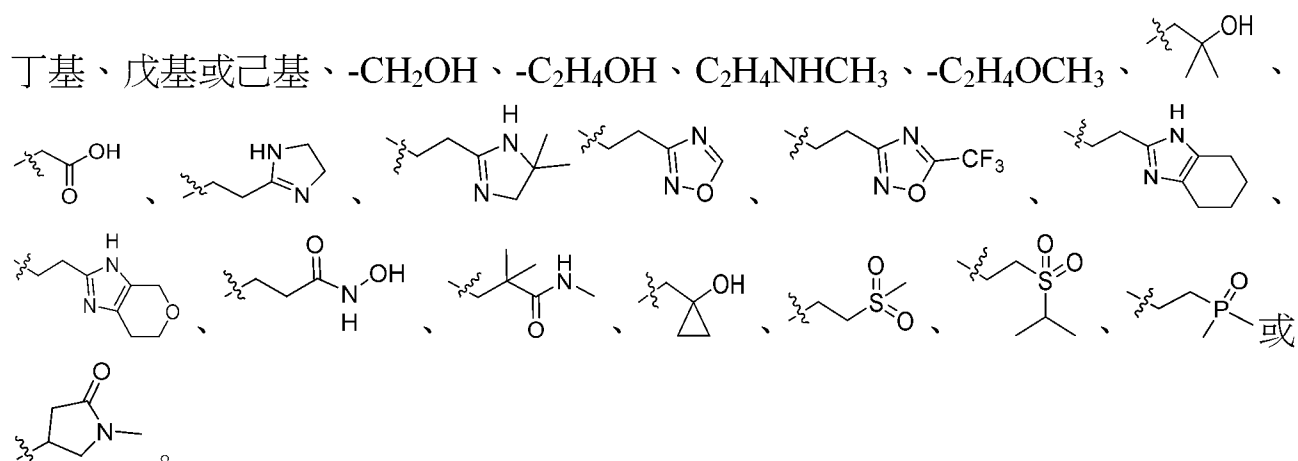
109122260

表單編號 A0202

1133108304-0

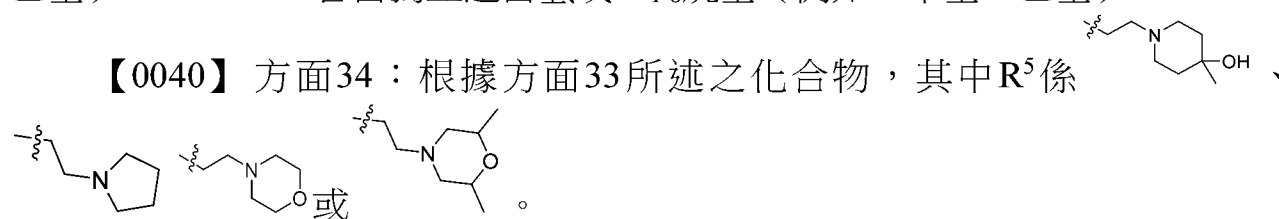
基或三級丁基)、 $-C_{1-8}$ 烷基-環烷基、雜環基或雜芳基，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基-環烷基、雜芳基或雜環基視需要由至少一個取代基 R^{5d} 取代； R^{5d} 選自 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-OR^{5f}$ 、 $-NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-CO_2R^{5f}$ 、雜芳基、雜環基、 $-SO_2R^{5f}$ 、 $-POR^{5f}R^{5g}$ 、 $-CONR^{5f}R^{5g}$ 、側氧基或 $-CF_3$ ； R^{5f} 和 R^{5g} 各自係獨立之氫、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基或羥基。

【0038】 方面32：根據方面31所述之化合物，其中 R^5 係甲基、乙基、丙基、



【0039】 方面33：根據方面30所述之化合物，其中 R^5 係 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ ； R^{5a} 和 R^{5b} 與它們所附接的氮原子一起形成4員至7員環，所述環包含0、1或2個另外的雜原子，所述雜原子獨立選自氮、氧，所述環視需要由至少一個取代基 R^{5e} 取代； R^{5e} 各自獨立選自 C_{1-8} 烷基（較佳的是甲基、乙基）、 OR^{5f} ； R^{5f} 各自獨立選自氫或 $-C_{1-8}$ 烷基（例如，甲基、乙基）。

【0040】 方面34：根據方面33所述之化合物，其中 R^5 係

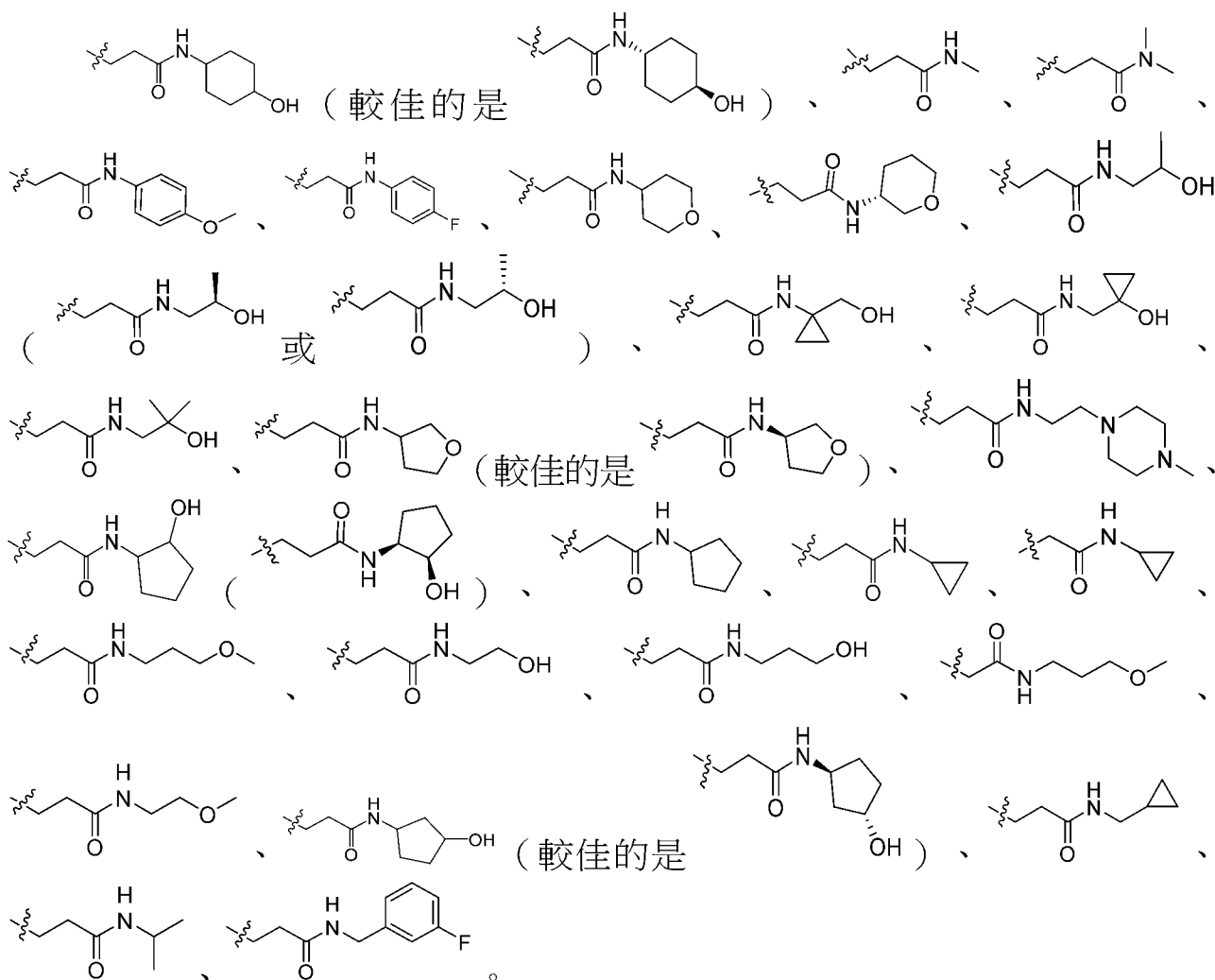


【0041】 方面35：根據方面30所述之化合物，其中 R^5 選自 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ ，其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自係獨立之氫、 $-C_{1-8}$ 烷基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-、環烷基、雜環基、 $-C_{1-8}$ 烷基-雜環基、 $-C_{1-8}$ 烷基-芳基、-芳基、或雜芳基，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-、環烷基、雜環基、 $-C_{1-8}$ 烷基-雜環基、 $-C_{1-8}$ 烷基-芳基、-芳基、或雜芳基皆視需要由至少一個取代基 R^{5e} 取

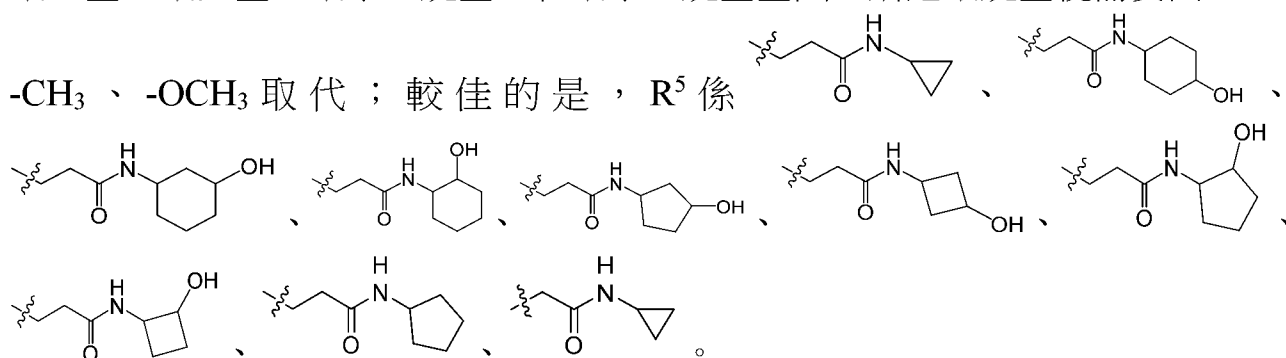
代； R^{5e} 係獨立之氫、 OR^{5f} 、 $-C_{1-8}$ 烷基、雜環基- C_{1-8} 烷基-芳基、或 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-； R^{5f} 各自獨立選自氫、 $-C_{1-8}$ 烷基（例如，甲基、乙基）和環烷基。

【0042】方面36：根據方面35所述之化合物，其中 R^5 選自 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ ，其中 R^{5a} 係氫或 $-C_{1-8}$ 烷基（例如，甲基、乙基）； R^{5b} 選自 $-C_{1-8}$ 烷基、環烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基-雜環基、 $-C_{1-8}$ 烷基-芳基、雜環基、芳基，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、環烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基-雜環基、 $-C_{1-8}$ 烷基-芳基、雜環基、芳基視需要由至少一個取代基 R^{5e} 取代， R^{5e} 選自鹵素、 $-CH_2OH$ 或 OR^{5f} ， R^{5f} 選自氫、環烷基或 $-C_{1-8}$ 烷基。

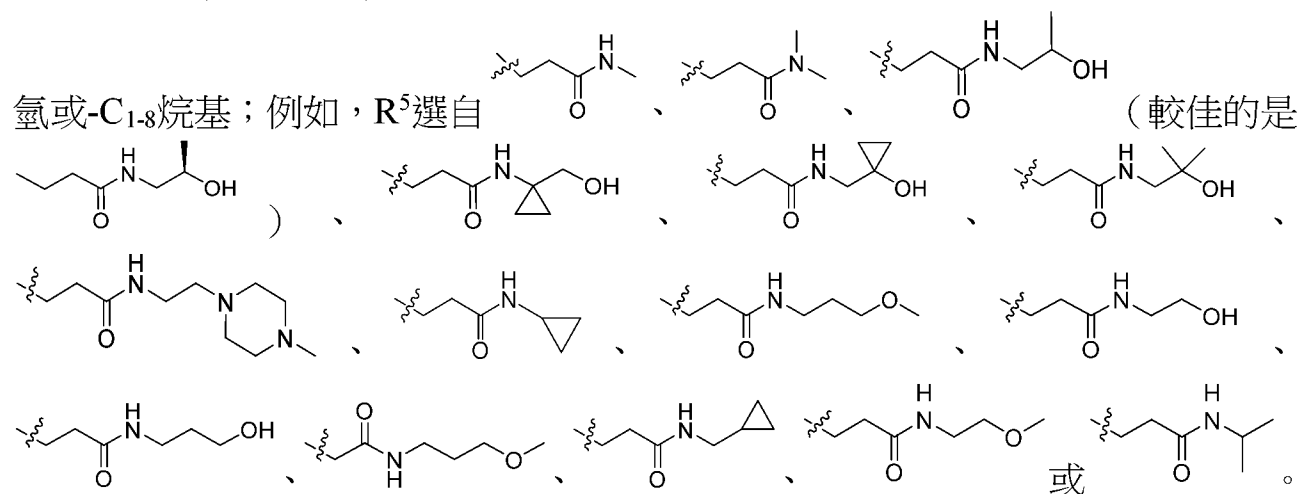
【0043】方面37：根據方面36所述之化合物，其中 R^5 選自



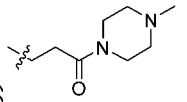
【0044】 方面38：根據方面35或36所述之化合物，其中 R^5 係-CONR^{3a}R^{3b}、CH₂CONR^{5a}R^{5b}或-CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}， R^{5a} 係氫或甲基；並且 R^{5b} 選自環烷基，例如環烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基、和環十二烷基基團；所述環烷基視需要由OH、-CH₃、-OCH₃取代；較佳的是， R^5 係

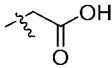
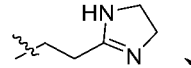
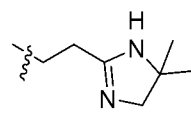
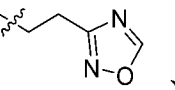
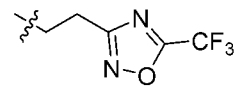
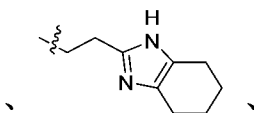
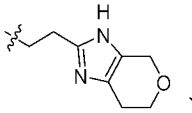
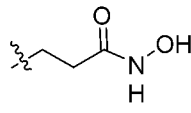
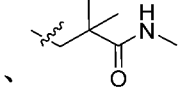
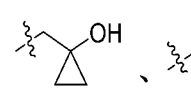
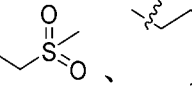
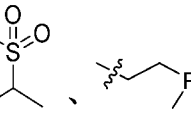
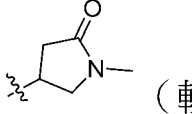
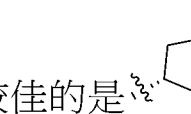
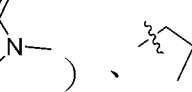
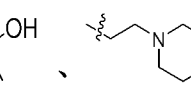
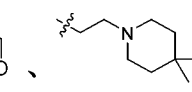
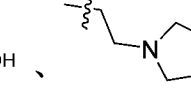
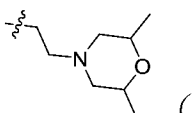
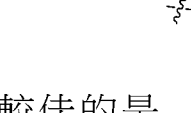
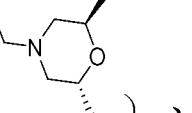
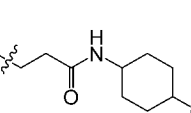
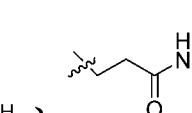
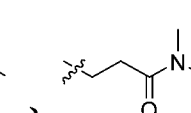
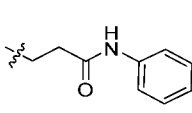
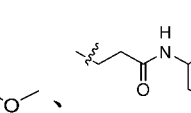
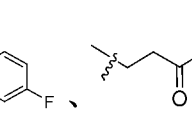
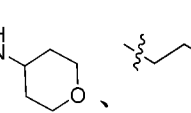
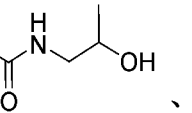
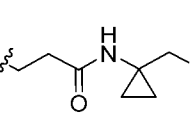
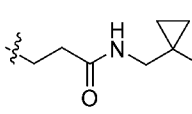
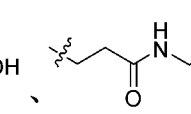
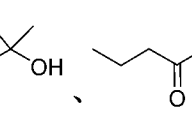
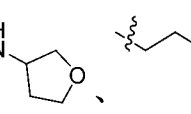
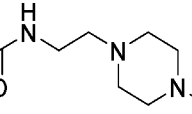
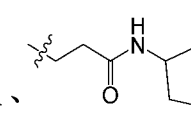
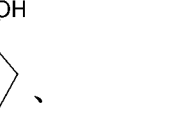
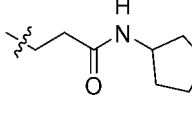
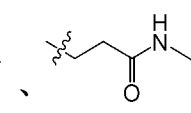
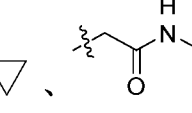
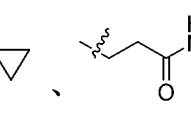
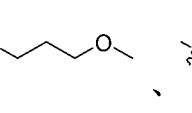
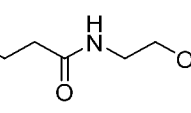
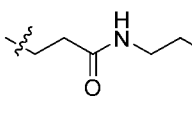
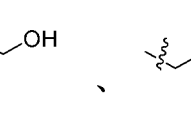
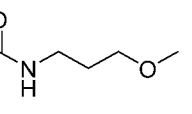
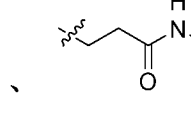
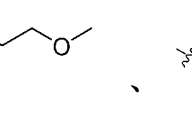
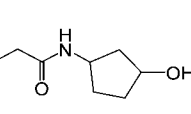
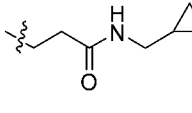
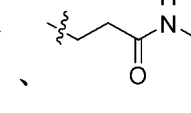
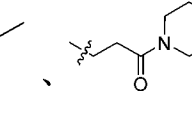


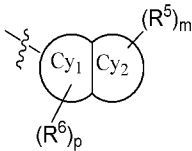
【0045】 方面39：根據方面35或36所述之化合物，其中 R^5 係-CONR^{5a}R^{5b}、CH₂CONR^{5a}R^{5b}或-CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}， R^{5a} 係氫或甲基；並且 R^{5b} 選自-C₁₋₈烷基、環烷基或-C₁₋₈烷基-雜環基，所述-C₁₋₈烷基、環烷基或-C₁₋₈烷基-雜環基視需要由至少一個取代基 R^{5e} 取代， R^{5e} 選自環烷基、-C₁₋₈烷基、-CH₂OH或OR^{5f}，OR^{5f}選自



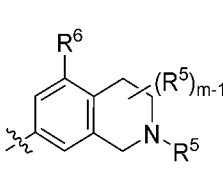
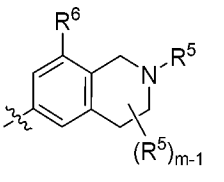
【0046】 方面40：根據方面35或36所述之化合物，其中 R^5 係-CONR^{5a}R^{5b}、CH₂CONR^{5a}R^{5b}或-CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}， R^{5a} 係氫或甲基；並且 R^{5b} 係雜環基（例如，）或芳基（例如，苯基），所述雜環基或芳基視需要由至少一個取代基 R^{5e} 取代，所述取代基選自鹵素、-C₁₋₈烷基或-OR^{5f}； R^{5f} 各自係獨立之氫或-C₁₋₈烷基。

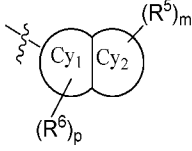
【0047】 方面41：根據方面30所述之化合物，其中R⁵選自-CONR^{5a}R^{5b}、CH₂CONR^{5a}R^{5b}、-CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}，其中R^{5a}和R^{5b}與它們所附接的氮原子一起形成4員至7員環，所述環包含0、1或2個另外的雜原子作為一個或多個環成員，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫，所述環視需要由至少一個取代基R^{5e}取代；R^{5e}各自係獨立之鹵素、-C₁₋₈烷基、-OR^{5f}，R^{5f}各自係獨立之氫或-C₁₋₈烷基；例如，R⁵係。

【0048】 方面42：根據方面1-41中任一項所述之化合物，其中R⁵選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基、-CH₂OH、-C₂H₄OH、C₂H₄NHCH₃、-C₂H₄OCH₃、, , , , , , , , , , , , , , (較佳的是)、, , , , , , (較佳的是)、, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 。

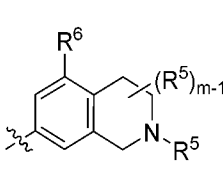
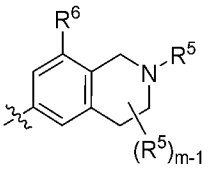


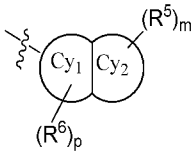
【0049】 方面 43：根據方面 28 所述之化合物，其中

 或 ， $m = 2、3$ 或 4 ， R^5 各自係獨立之鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基-環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-POR^{5a}R^{5b}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=NR^{5a})NR^{5b}R^{5c}$ 、 $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、 $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ 、 $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}SONR^{5b}R^{5c}$ 、 $-NR^{5a}SO_2NR^{5b}R^{5c}$ 、或 $-NR^{5a}SO_2R^{5b}$ ，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基-環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基皆視需要由至少一個取代基 R^{5d} 取代； R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 係如針對式 (I) 所定義的。

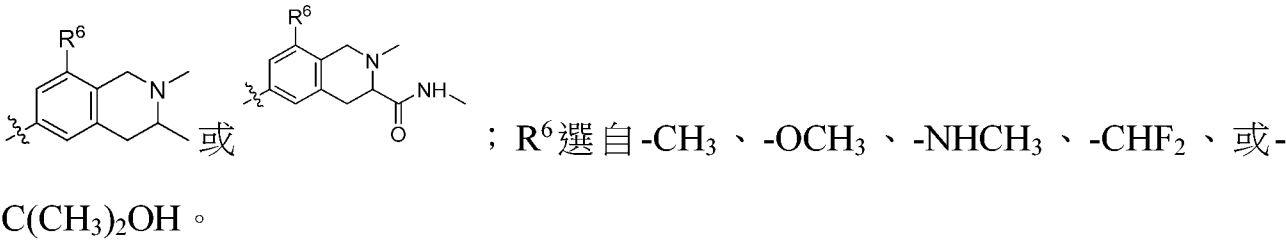


【0050】 方面 44：根據方面 43 所述之化合物，其中

 或 ， $m = 2$ ， R^5 各自係獨立之 $-C_{1-8}$ 烷基或 $-CONR^{5a}R^{5b}$ ， R^{5b} 和 R^{5d} 係氫或 $-C_{1-8}$ 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）； R^6 選自 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-OR^{6a}$ 或 $-NR^{6a}R^{6b}$ ，所述 $-C_{1-8}$ 烷基視需要由至少一個取代基 R^{6d} 取代， R^{6a} 和 R^{6b} 各自係氫或 $-C_{1-8}$ 烷基； R^{6d} 各自係獨立之氫、鹵素或 $-C_{1-8}$ 烷基，較佳的是 R^6 選自 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-C(CH_3)_2OH$ 。

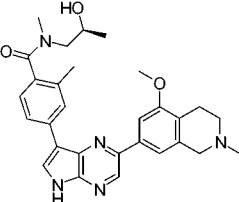
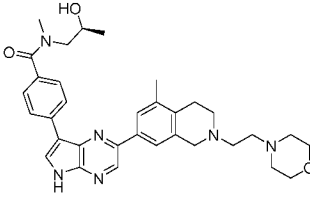
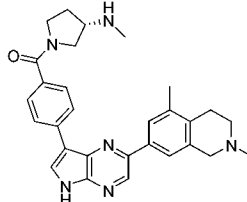
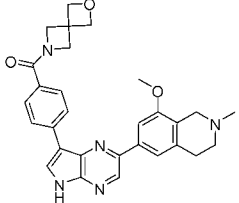
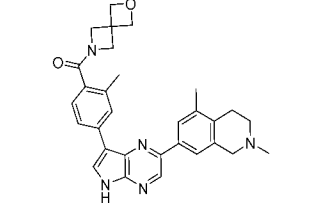
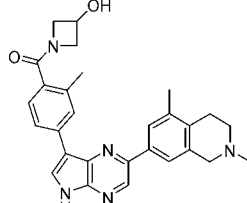
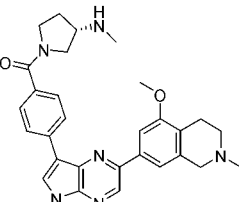
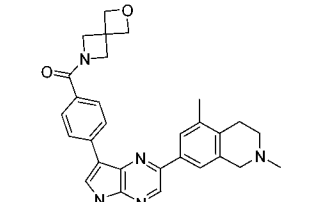
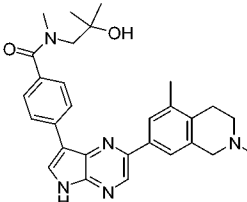
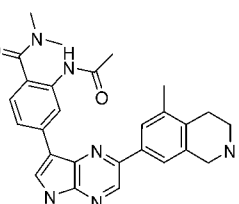
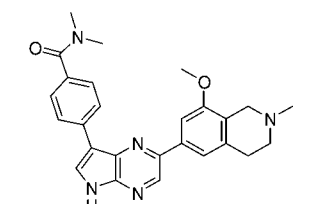
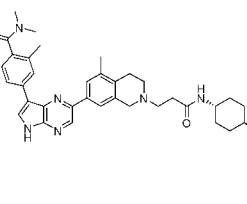
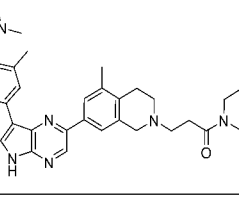
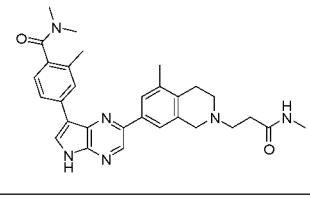
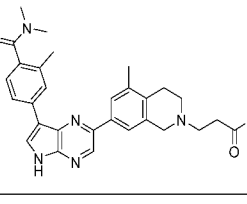
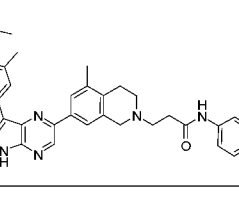
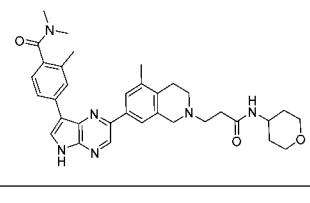
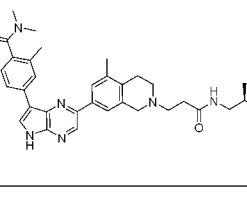


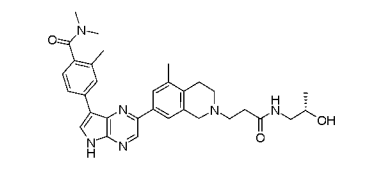
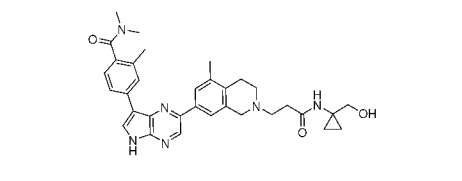
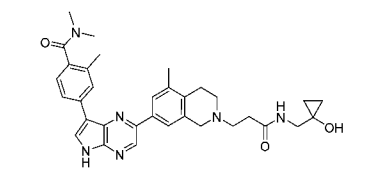
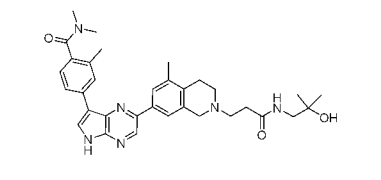
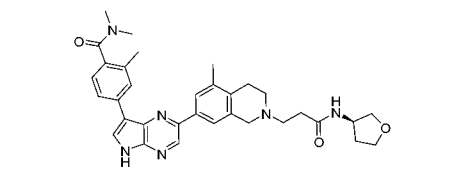
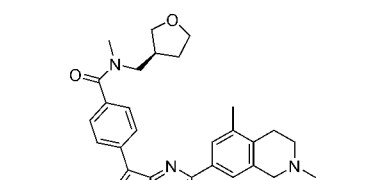
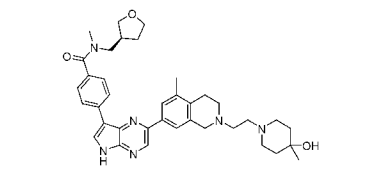
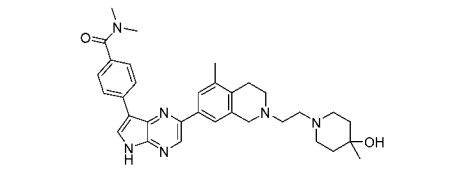
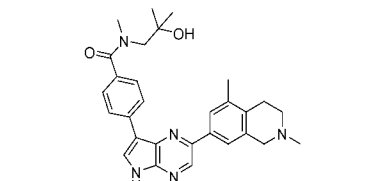
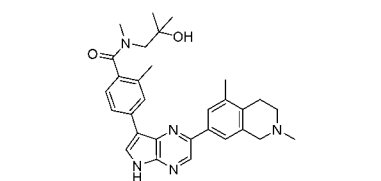
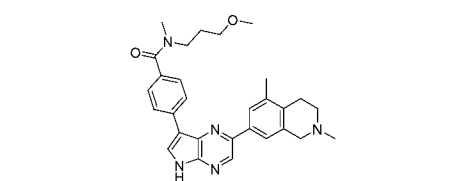
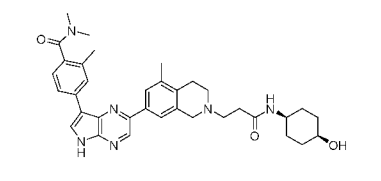
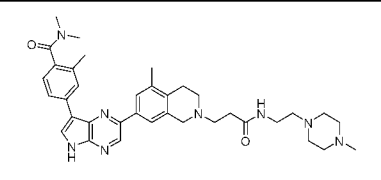
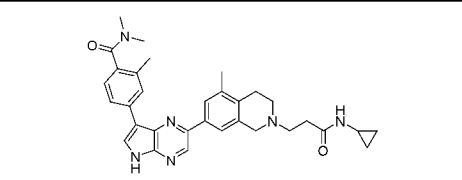
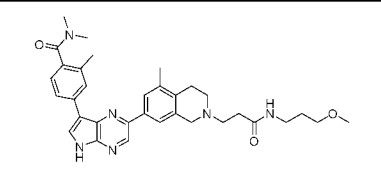
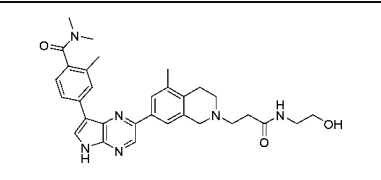
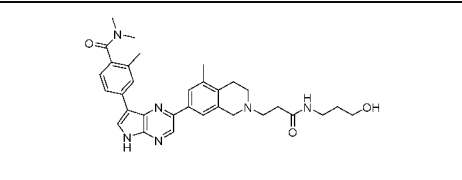
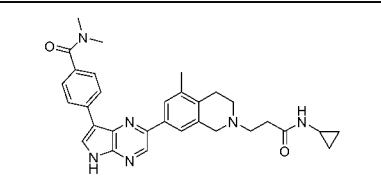
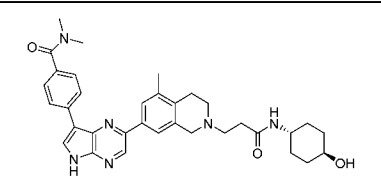
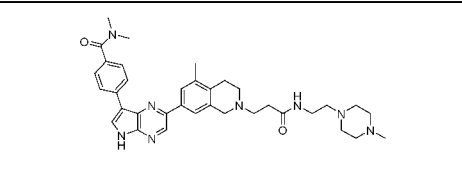
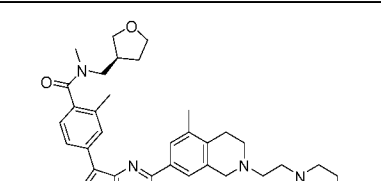
【0051】 方面 45：根據方面 44 所述之化合物，其中 係

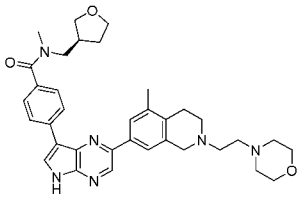
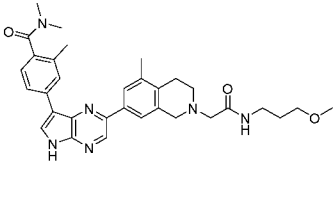
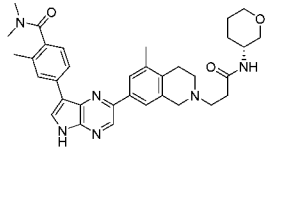
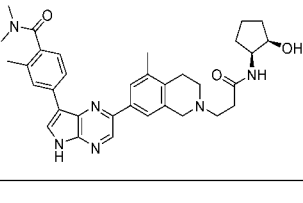
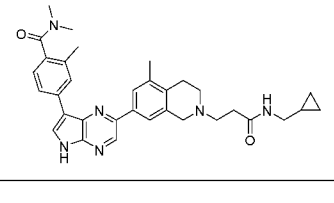
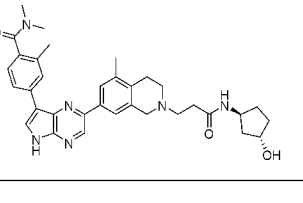
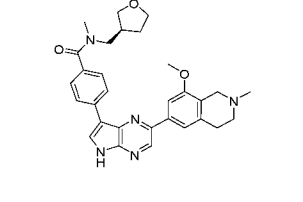
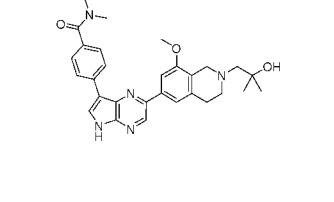
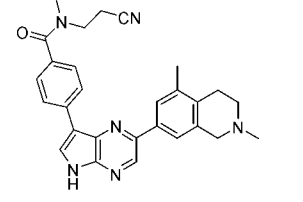
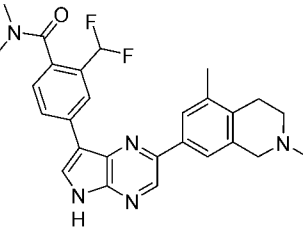
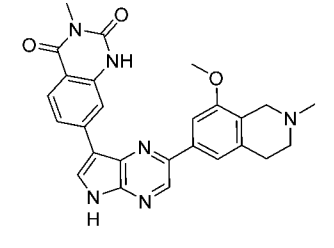
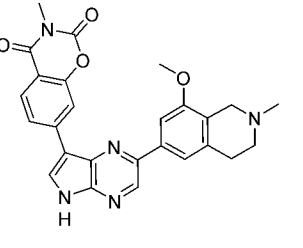
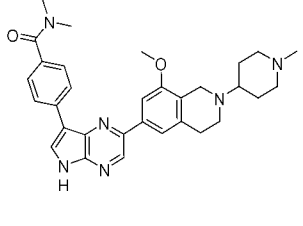
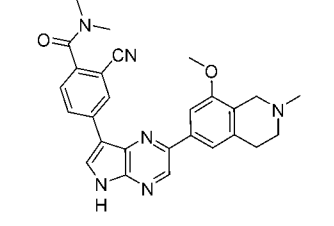
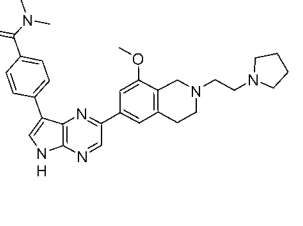
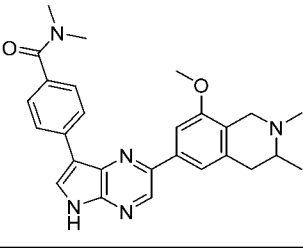
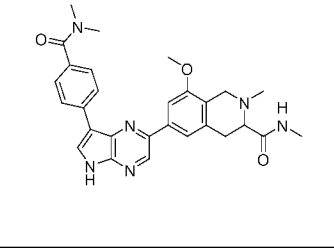
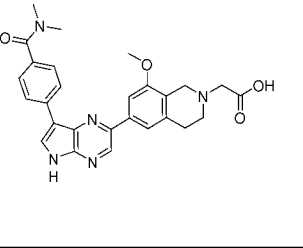
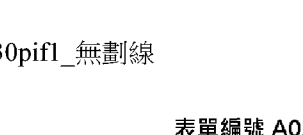


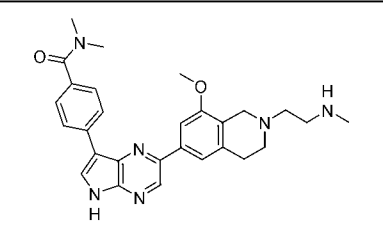
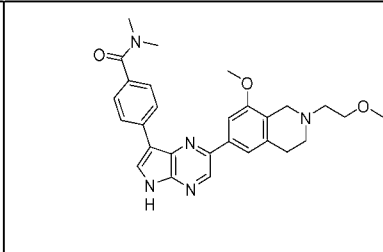
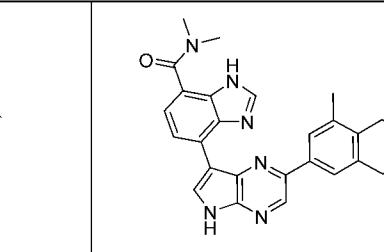
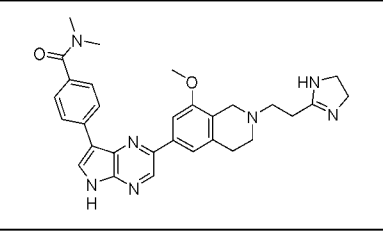
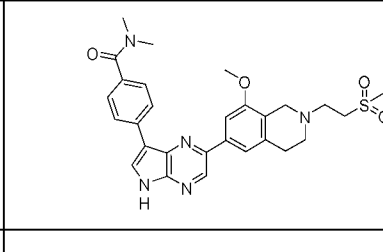
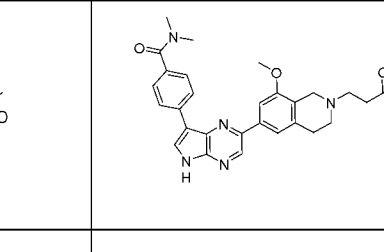
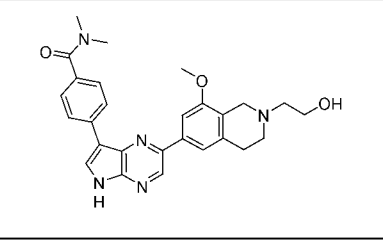
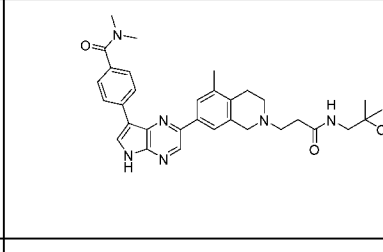
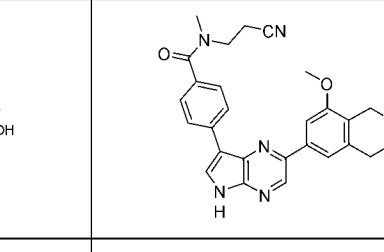
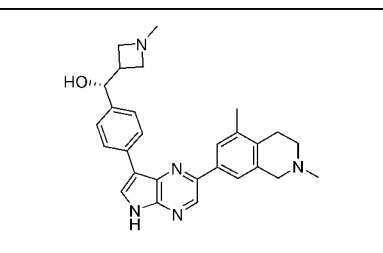
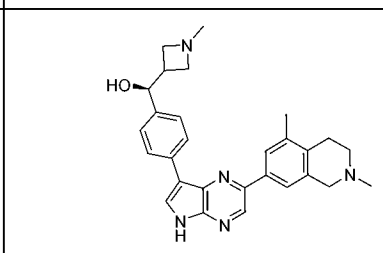
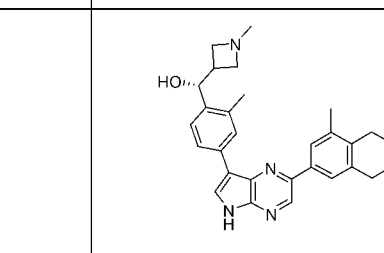
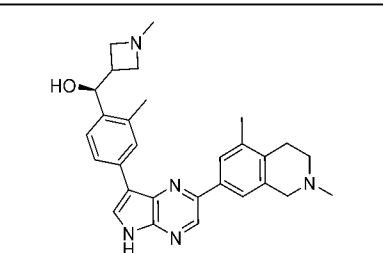
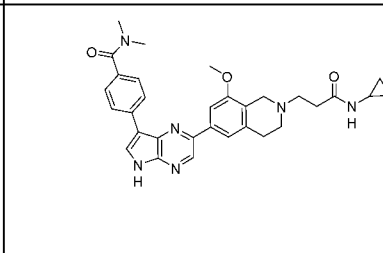
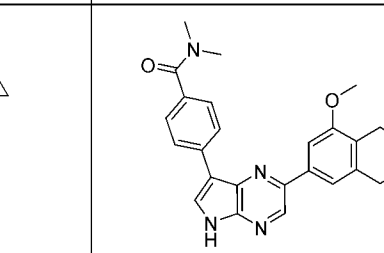
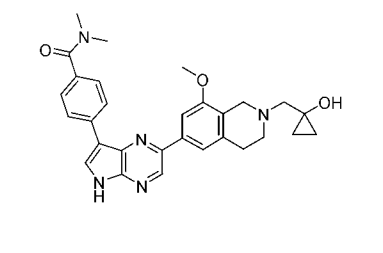
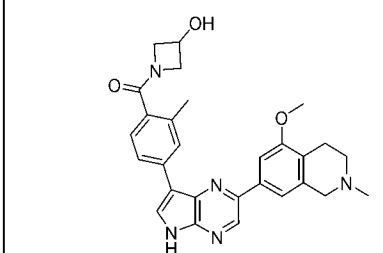
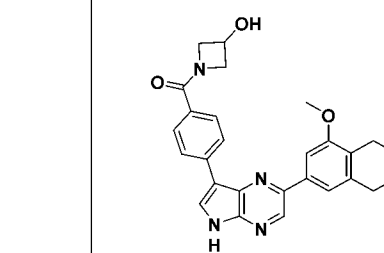
【0052】 方面 46：根據方面 1 所述之化合物，所述化合物選自：

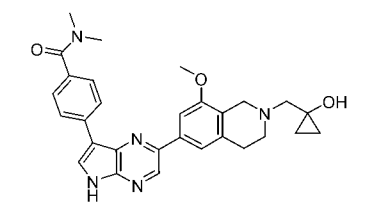
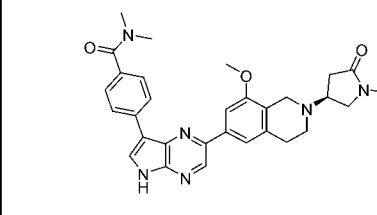
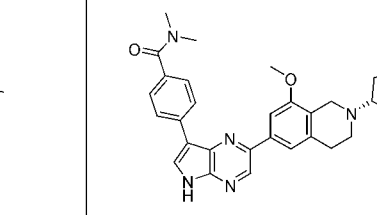
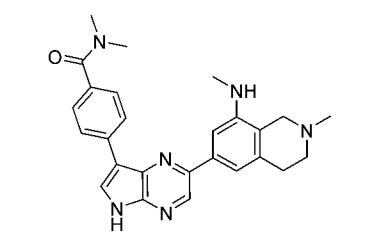
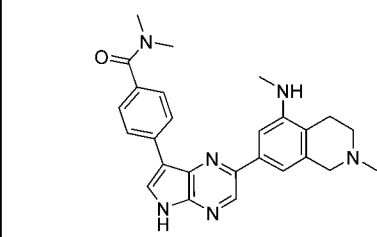
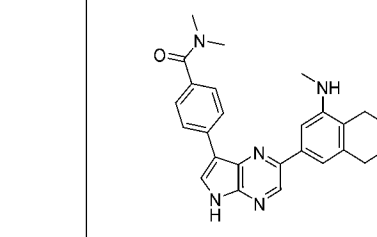
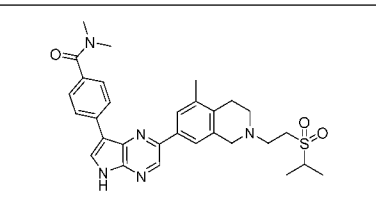
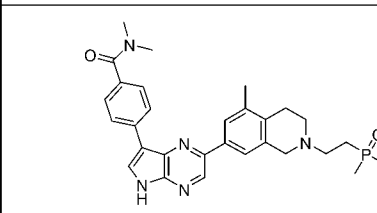
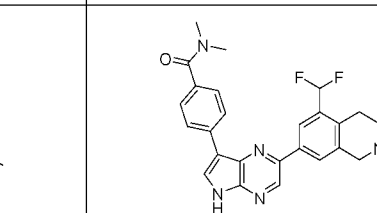
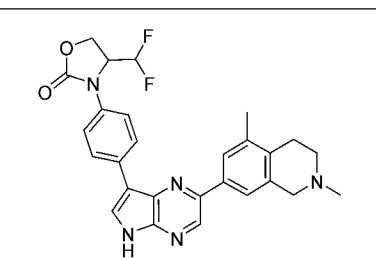
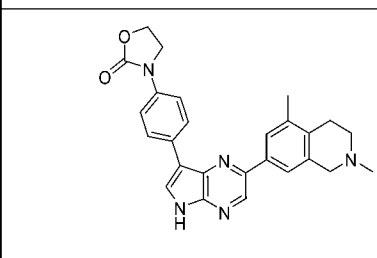
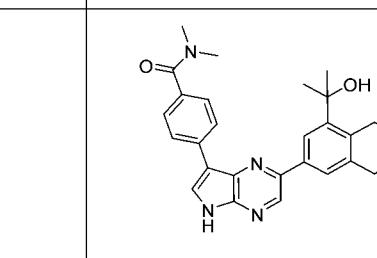
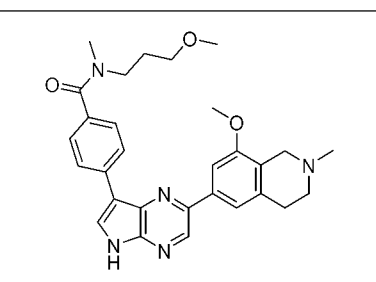
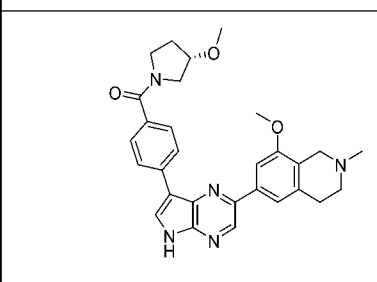
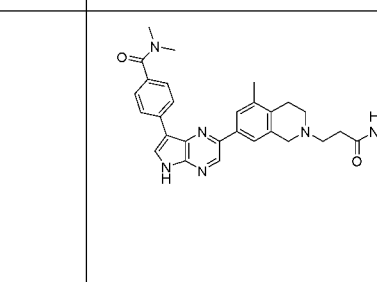
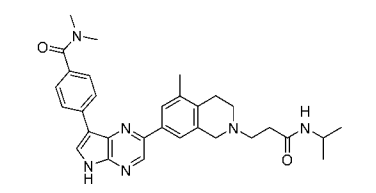
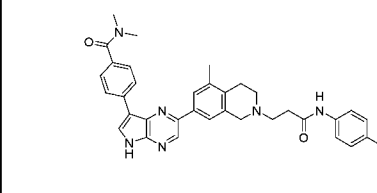
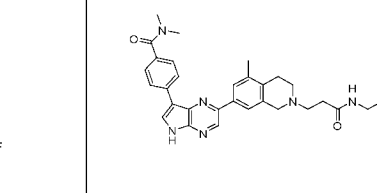
1	2	3
4	5	6
7A	7B	8
9	10	11

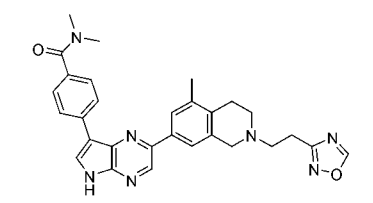
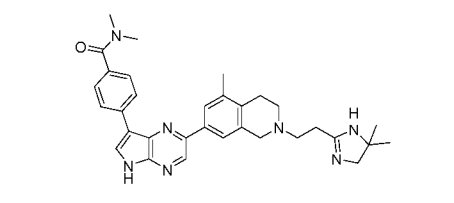
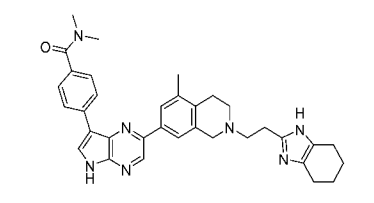
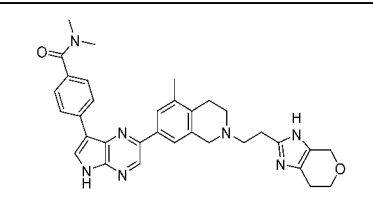
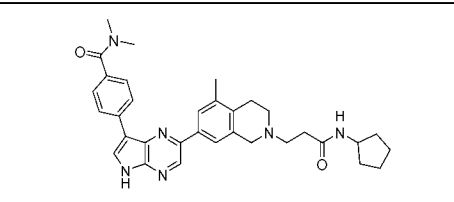
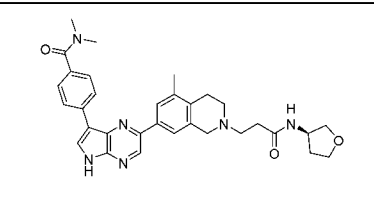
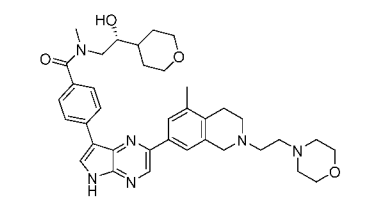
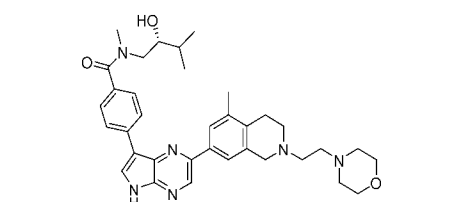
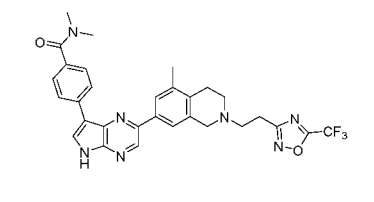
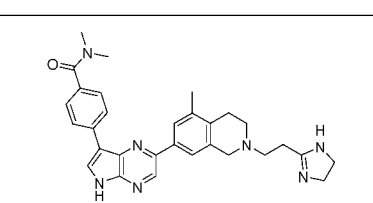
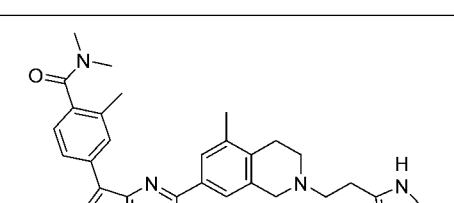
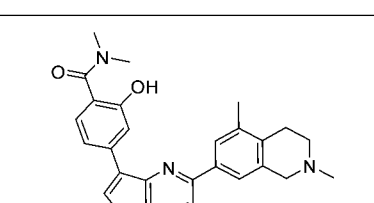
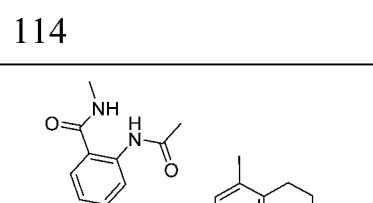
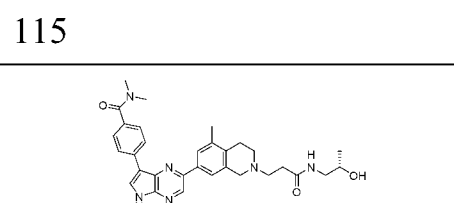
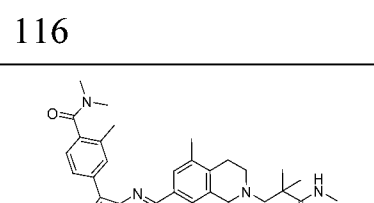
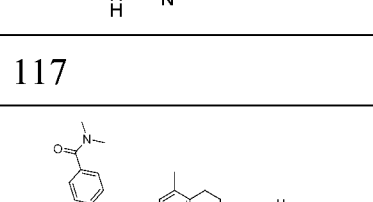
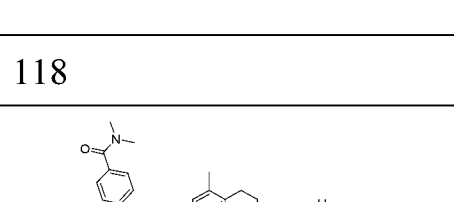
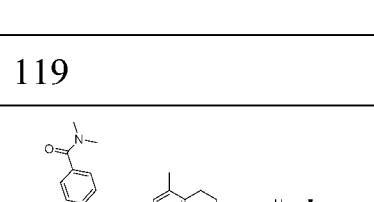
		
12	13	14
		
15	16	17
		
18	19	20
		
21	22	23
		
24	25	26
		
27	28	29

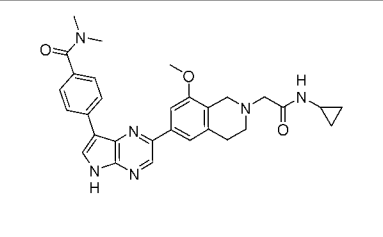
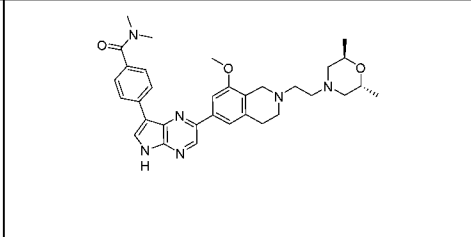
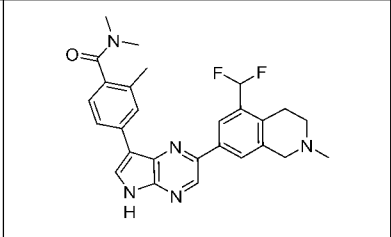
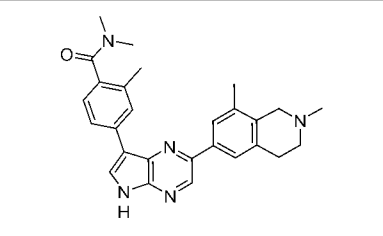
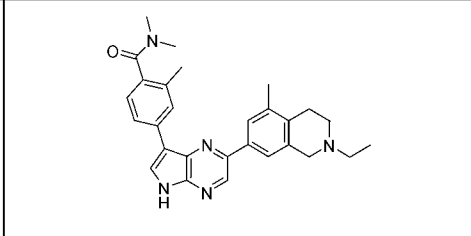
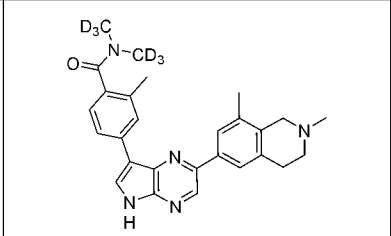
		
30	31	32
		
33	34	35
		
36	37	38
		
39	40	41
		
42	43	44
		
45	46	47
		
48	49	50

48	49	50
		
51	52	53
		
54	55	56
		
57	58	59
		
60	61	62
		
63	64	65
		
66	67	68
		

		
69	70	71
		
72	73	74
		
75	76	77
		
78	79	80
		
81	82	83
		

84	85	86
		
87	88	89
		
90	91	92
		
93	94	95
		
96	97	98
		
99	100	101
		

102	103	104
		
105	106	107
		
108	109	110
		
111	112	113
		
114	115	116
		
117	118	119
		
120	121	122

		
123	124	125
		
126	127	128

。

【0053】 在第二方面，本文揭露之是藥物組成物，所述藥物組成物包含本文揭露之化合物、或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0054】 在第三方面，本文揭露之是抑制HPK1活性之方法，所述方法包括向個體施用本文揭露之化合物、或其藥學上可接受的鹽，包括式 (I) 化合物或本文示例的具體化合物。

【0055】 在第四方面，本文揭露之是治療患者的疾病或障礙之方法，所述方法包括向患者施用治療有效量的本文揭露之化合物、或其藥學上可接受的鹽作為HPK1激酶抑制劑，其中所述本文揭露之化合物包括式 (I) 化合物或本文示例的具體化合物。在一些實施方式中，所述疾病或障礙與HPK1相互作用的抑制相關。較佳的是，所述疾病或障礙係癌症。

【圖式簡單說明】

【0056】 無

【實施方式】

【0057】 以下術語在整份說明書中具有指示的含義：

【0058】 除非在本文件的其他地方具體定義，否則本文使用的所有其他技術和科學術語具有本發明所屬領域之普通技術人員通常理解之含義。

【0059】 以下術語在整份說明書中具有指示的含義：

【0060】 如本文使用的，包括所附申請專利範圍，除非上下文另外明確說明，否則例如「一個」、「一種」和「所述」在內的詞語的單數形式包括它們相應的複數指代物。

【0061】 除非上下文另外明確說明，否則術語「或」意指術語「和/或」並且可與術語「和/或」互換使用。

【0062】 術語「烷基」係指烴基團，其選自包含從1至18（例如從1至12，進一步例如從1至10，更進一步例如從1至8、或從1至6、或從1至4）個碳原子的直鏈和支鏈飽和烴基團。包含從1至6個碳原子的烷基基團（即C₁₋₆烷基）的實例包括但不限於：甲基、乙基、1-丙基或正丙基（「n-Pr」）、2-丙基或異丙基（「i-Pr」）、1-丁基或正丁基（「n-Bu」）、2-甲基-1-丙基或異丁基（「i-Bu」）、1-甲基丙基或二級丁基（「s-Bu」）、1,1-二甲基乙基或三級丁基（「t-Bu」）、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基基團。本文定義的烷基基團視需要由氘代或氙化。

【0063】 術語「丙基」係指1-丙基或正丙基（「n-Pr」）、2-丙基或異丙基（「i-Pr」）。

【0064】術語「丁基」係指1-丁基或正丁基（「n-Bu」）、2-甲基-1-丙基或異丁基（「i-Bu」）、1-甲基丙基或二級丁基（「s-Bu」）、1, 1-二甲基乙基或三級丁基（「t-Bu」）。

【0065】術語「戊基」係指1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基。

【0066】術語「己基」係指1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2, 3-二甲基-2-丁基和3, 3-二甲基-2-丁基。

【0067】術語「鹵素」係指氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）、和碘（I）。

【0068】術語「鹵代烷基」係指其中一個或多個氫由一個或多個鹵素原子（例如氟、氯、溴和碘）替換的烷基。鹵代烷基的實例包括鹵代C₁₋₈烷基、鹵代C₁₋₆烷基或鹵代C₁₋₄烷基，但不限於-CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CHCl₂、-CF₃等。

【0069】術語「烯基」係指烴基團，其選自包含至少一個C = C雙鍵和從2至18（例如從2至8，進一步例如從2至6）個碳原子的直鏈和支鏈烴基團。烯基基團（例如C₂₋₆烯基）的實例包括但不限於：乙烯基（ethenyl或vinyl）、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁烷-1, 3-二烯基、2-甲基丁-1, 3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、和己-1, 3-二烯基基團。

【0070】術語「炔基」係指烴基團，其選自包含至少一個C≡C三鍵和從2至18（例如從2至8，進一步例如2至6）個碳原子的直鏈和支鏈烴基團。炔基基團（例如C₂₋₆炔基）的實例包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基（炔丙基）、1-丁炔基、2-丁炔基、和3-丁炔基基團。

【0071】術語「環烷基」係指選自包含單環和多環（例如雙環和三環）基團（包括稠合的、橋聯的或螺的環烷基）的飽和環烴基團的烴基團。

【0072】 例如，環烷基基團可以包含從3至12個，例如從3至10個，進一步例如3至8個，進一步例如3至6個、3至5個或3至4個碳原子。甚至進一步例如，環烷基基團可以選自包含從3至12個，例如從3至10個，進一步例如3至8個、3至6個碳原子的單環基團。單環環烷基基團的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基和環十二烷基基團。特別地，飽和單環環烷基基團（例如C₃₋₈環烷基）的實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、和環辛基基團。在較佳的實施方式中，環烷基係包含3至6個碳原子的單環（簡寫為C₃₋₆環烷基），包括但不限於：環丙基、環丁基、環戊基、和環己基。雙環環烷基基團的實例包括具有從7至12個環原子、具有稠合雙環排列（選自[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]和[6, 6]環系統）或具有橋聯的雙環排列（選自雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、和雙環[3.2.2]壬烷）的那些。雙環環烷基基團的另外實例包括具有雙環排列（選自[5, 6]和[6, 6]環系統）的那些。

【0073】 術語「螺環烷基」係指含有碳原子並且由至少兩個環形成的環結構，所述至少兩個環共用一個原子。術語「7員至12員螺環烷基」係指含有7至12個碳原子並且由至少兩個環形成的環結構，所述至少兩個環共用一個原子。

【0074】 術語「稠合環烷基」係指如本文所定義的雙環環烷基基團，其係飽和的並且由共用兩個相鄰原子的兩個或多個環形成。

【0075】 術語「橋聯環烷基」係指含有碳原子並且由兩個環形成的環結構，所述至少環共用兩個彼此不相鄰的原子。術語「7員至10員橋聯環烷基」係指含有7至12個碳原子並且由兩個環形成的環結構，所述兩個環共用兩個彼此不相鄰的原子。

【0076】 術語「環烯基」係指具有單環或多個環並且具有至少一個雙鍵和較佳的是從1至2個雙鍵的、從3至10個碳原子的非芳族環烷基基團。在一個實施方式中，環烯基係環戊烯基或環己烯基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊

-3-烯基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、環己二烯基，較佳的是環己烯基。

【0077】術語「稠合環烯基」係指如本文所定義的雙環環烷基基團，其含有至少一個雙鍵並且由共用兩個相鄰原子的兩個或多個環形成。

【0078】術語「環炔基」係指具有單環或多個環並且具有至少一個三鍵的、從5至10個碳原子的非芳族環烷基基團。

【0079】術語「稠合環炔基」係指如本文所定義的雙環環烷基基團，其含有至少一個三鍵並且由共用兩個相鄰原子的兩個或多個環形成。

【0080】術語「苯并稠合環烷基」係雙環稠合環烷基，其中4員至8員單環環烷基環與苯環稠合。例如，苯并稠合環烷基係和，其中波浪線指示附接點。

【0081】術語「苯并稠合環烯基」係雙環稠合環烯基，其中4員至8員單環環烯基環與苯環稠合。

【0082】術語「苯并稠合環炔基」係雙環稠合環炔基，其中4員至8員單環環炔基環與苯環稠合。

【0083】稠合環烷基、稠合環烯基、或稠合環炔基的實例包括但不限於：雙環[1.1.0]丁基、雙環[2.1.0]戊基、雙環[3.1.0]己基、雙環[4.1.0]庚基、雙環[3.3.0]辛基、雙環[4.2.0]辛基、十氫化萘以及苯并3員至8員環烷基、苯并C₄₋₆環烯基、2,3-二氫-1H-茛基、1H-茛基、1,2,3,4-四氫萘基、1,4-二氫萘基等。較佳的實施方式係8員至9員稠合環，所述8員至9員稠合環係指以上實例內含有8至9個環原子的環結構。

【0084】單獨或與其他術語組合使用的術語「芳基」係指選自以下的基團：

a) 5員和6員碳環芳族環，例如苯基；

b) 雙環系統(例如7員至12員雙環系統),其中至少一個環係碳環和芳族的,例如萘基和二氫萘基;以及,

c) 三環系統(例如10員至15員三環系統),其中至少一個環係碳環和芳族的,例如蒾基。

【0085】 術語「芳族烴環」和「芳基」在本文的整個揭露中可互換使用。在一些實施方式中,單環或雙環芳族烴環具有5至10個成環碳原子(即C₅₋₁₀芳基)。單環或雙環芳族烴環的實例包括但不限於,苯基、萘-1-基、萘-2-基、蒽基、菲基等。在一些實施方式中,芳族烴環係萘環(萘-1-基或萘-2-基)或苯基環。在一些實施方式中,芳族烴環係苯基環。

【0086】 特別地,術語「雙環稠合芳基」係指如本文所定義的雙環芳基環。典型的雙環稠合芳基係萘。

【0087】 術語「雜芳基」係指選自以下的基團:

- a) 5員、6員或7員芳族單環,其包含選自氮(N)、硫(S)、和氧(O)的至少一個雜原子(例如從1至4個、或在一些實施方式中從1至3個、在一些實施方式中從1至2個雜原子),其中其餘環原子為碳;
- b) 7員至12員雙環,其包含選自N、O和S的至少一個雜原子(例如從1至4個、或在一些實施方式中從1至3個、或在其他實施方式中1或2個雜原子),其中其餘環原子係碳,並且其中至少一個環係芳族且至少一個雜原子存在於芳族環中;以及
- c) 11員至14員三環,其包含選自N、O和S的至少一個雜原子(例如從1至4個、或在一些實施方式中從1至3個、或在其他實施方式中1或2個雜原子),其中其餘環原子係碳,並且其中至少一個環係芳族且至少一個雜原子存在於芳族環中。

【0088】 當雜芳基基團中的S和O原子的總數超過1時,那些雜原子彼此不相鄰。在一些實施方式中,雜芳基基團中的S和O原子的總數不超過2。在一些實施方式中,芳族雜環中的S和O原子的總數不超過1。當雜芳基基團含有一個以上

的雜原子環成員時，所述雜原子可為相同的或不同的。雜芳基基團的一個或多個環中的氮原子可被氧化以形成N-氧化物。

【0089】特別地，術語「雙環稠合雜芳基」係指如本文所定義的7員至12員、較佳的是7員至10員、更較佳的是9員或10員稠合雙環雜芳基環。典型地，雙環稠合雜芳基係5員/5員、5員/6員、6員/6員、或6員/7員雙環。基團可以藉由任一環附接到分子的其餘部分。

【0090】雙環稠合雜芳基的代表性實例包括但不限於以下基團：苯并異噁唑基、苯并二噁基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并硫苯基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、氟吡啶基、呋喃并吡咯基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、異苯并呋喃基、異吡啶基、異喹啉基（或異喹啉基）、萘啶基、酞基、噻吩基、噻吩基、吡啶并噻吩基、吡啶并吡啶基、吡啶并噻吩基、吡啶并三吡基、噻吩並吡啶基、吡咯并吡啶基、噻吩基、噻吩基（或噻吩基）、噻吩基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基、或三噻并吡啶基。

【0091】術語「苯并稠合雜芳基」係雙環稠合雜芳基，其中如本文所定義的5員至7員（較佳的是，5員或6員）單環雜芳基環與苯環稠合。

【0092】術語「芳族雜環」和「雜芳基」在本文的整個揭露中可互換使用。在一些實施方式中，單環或雙環芳族雜環具有5、6、7、8、9或10個成環成員，其中1、2、3、或4個雜原子環成員獨立選自氮（N）、硫（S）、和氧（O），並且其餘環成員係碳。在一些實施方式中，單環或雙環芳族雜環係包含獨立選自氮（N）、硫（S）、和氧（O）的1或2個雜原子環成員的單環或雙環。在一些實施方式中，單環或雙環芳族雜環係5員至6員雜芳基環，其係單環並且具有獨立選自

氮(N)、硫(S)、和氧(O)的1或2個雜原子環成員。在一些實施方式中，單環或雙環芳族雜環係8員至10員雜芳基環，其係雙環並且具有獨立選自氮、硫和氧的1或2個雜原子環成員。

【0093】 雜芳基基團、或單環或雙環芳族雜環的實例包括但不限於：（從指定為優先次序1的连接位置開始編號）吡啶基（例如，2-吡啶基、3-吡啶基、或4-吡啶基）、噁唞基、吡咭基、2, 4-噁唞基、3, 5-噁唞基、2, 4-咪唑基、咪唑并吡啶基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基（例如，1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、或1, 3, 4-噻二唑基）、四唑基、噻吩基（例如，噻吩-2-基、噻吩-3-基）、三咭基、苯并噻吩基、呋喃基（furyl或furanyl）、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡咭基、異吡咭基、噁二唑基（例如，1, 2, 3-噁二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、或1, 3, 4-噁二唑基）、酞咭基、吡咭基、噻咭基、吡咯基、三唑基（例如，1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、或1, 3, 4-三唑基）、噁唞基、異噁唞基、吡唑基、吡咯并吡啶基（例如，1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-5-基）、吡唑并吡啶基（例如，1H-吡唑并[3, 4-b]吡啶-5-基）、苯并噁唑基（例如，苯并[d]噁唑-6-基）、喋啶基、嘌呤基、1-氧雜-2, 3-二唑基、1-氧雜-2, 4-二唑基、1-氧雜-2, 5-二唑基、1-氧雜-3, 4-二唑基、1-硫雜-2, 3-二唑基、1-硫雜-2, 4-二唑基、1-硫雜-2, 5-二唑基、1-硫雜-3, 4-二唑基、呋喃基（例如，呋喃-2-基、呋喃-3-基）、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、噁唞基、噁噁唞基、萘啶基、氟吡啶基、苯并噻唑基（例如，苯并[d]噻唑-6-基）、和吡唑基（例如，1H-吡唑-5-基）。

【0094】 「雜環基」、「雜環」或「雜環的」係可互換的，並且是指非芳族雜環基基團（其包含一個或多個選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子作為環成員，其中其餘環成員係碳），包括單環的、稠合的、橋聯的、和螺的環，即含有單環雜環基、橋聯雜環基、螺雜環基、和稠合雜環基團。

【0095】 本文使用的術語「視需要氧化的硫」係指S、SO或SO₂。

第33頁，共 168 頁(發明說明書)

101930pifl_無劃線

【0096】術語「單環雜環基」係指其中至少一個環成員（例如，1-3個雜原子，1或2個雜原子）係選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子的單環基團。雜環可為飽和的或部分飽和的。

【0097】示例性單環4員至9員雜環基基團包括但不限於：（從指定為優先次序1的连接位置開始編號）吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、咪唑啉酮-2-基、咪唑啉酮-4-基、吡唑啉-2-基、吡唑啉-3-基、哌啉-1-基、哌啉-2-基、哌啉-3-基、哌啉-4-基、2,5-哌啉基、哌喃基、咪啉基、咪啉代、咪啉-2-基、咪啉-3-基、環氧乙烷基、氮丙環-1-基、氮丙環-2-基、氮雜環辛-1-基、氮雜環辛-2-基、氮雜環辛-3-基、氮雜環辛-4-基、氮雜環辛-5-基、硫雜環丙烷基（thiiranyl）、氮雜環丁烷-1-基、氮雜環丁烷-2-基、氮雜環丁烷-3-基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、1,2-硫代環丁烷、1,3-硫代環丁烷、二氫吡啶基、四氫吡啶基、硫代咪啉基、氧硫雜環己烷基、哌啉基、高哌啉基、高哌啉基、氮雜環庚烷-1-基、氮雜環庚烷-2-基、氮雜環庚烷-3-基、氮雜環庚烷-4-基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚基、1,4-氧硫雜環己烷基、1,4-二氧雜環庚烷基、1,4-氧硫雜環庚烷基、1,4-氧雜氮雜環庚烷基、1,4-二硫雜環庚基、1,4-硫氮雜環庚烷基（thiazepanyl）和1,4-二氮雜環庚烷基、1,4-二噻咻基、1,4-氮雜噻咻基、氧氮呋基、二氮呋基、硫氮呋基、二氫噻吩基、二氫哌喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、四氫噻喃基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氫吡啶基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、1,4-二噻咻基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、吡唑啉基、二噻咻基、二硫戊環基、吡唑啉基、咪唑啉基、嘧啶酮基、或1,1-二側氧基-硫代咪啉基。

【0098】術語「螺雜環基」係指具有藉由一個共用的碳原子（稱為螺原子）連接的環的5至20員多環雜環基，其包含一個或多個選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子作為環成員，並且其餘環成員係碳。螺雜環基基團的一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但是沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳的是，

第34頁，共 168 頁(發明說明書)

101930pifl_無劃線

螺雜環基係6員至14員、並且更較佳的是7員至12員。根據共用的螺原子數目，螺雜環基分為單螺雜環基、二-螺雜環基、或多螺雜環基，並且較佳的是係指單螺雜環基或二-螺雜環基，並且更較佳的是4員/3員、4員/4員、3員/5員、4員/5員、4員/6員、5員/5員、或5員/6員單螺雜環基。螺雜環基的代表性實例包括但不限於以下基團：2, 3-二氫螺[茛-1, 2'-吡咯啉]（例如，2, 3-二氫螺[茛-1, 2'-吡咯啉]-1'-基）、1, 3-二氫螺[茛-2, 2'-吡咯啉]（例如，1, 3-二氫螺[茛-2, 2'-吡咯啉]-1'-基）、氮雜螺[2.4]庚烷（例如，5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基）、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（例如，2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基）、氮雜螺[3.4]辛烷（例如，6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-基）、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷（例如，2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-基）、氮雜螺[3.4]辛烷（例如，6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-基）、氮雜螺[3.4]辛烷（例如，6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-基）、1, 7-二氧雜螺[4.5]癸烷、2-氧雜-7-氮雜-螺[4.4]壬烷（例如，2-氧雜-7-氮雜-螺[4.4]壬-7-基）、7-氧雜-螺[3.5]壬基和5-氧雜-螺[2.4]庚基。

【0099】術語「稠合雜環基」係指5員至20員多環雜環基基團（其中系統中的每個環與另一個環共用相鄰的原子對（碳和碳原子、或碳和氮原子）），包含一個或多個選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子作為環成員，並且其餘環成員係碳。稠合雜環基團的一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但是所述稠合雜環基團不具有完全共軛的 π 電子系統。較佳的是，稠合雜環基係6員至14員、並且更較佳的是7員至12員、或7員至10員。根據組成環的數目，稠合雜環基分為雙環、三環、四環、或多環稠合雜環基。基團可以藉由任一環附接到分子的其餘部分。

【0100】特別地，術語「雙環稠合雜環基」係指如本文所定義的7員至12員、較佳的是7員至10員、更較佳的是9員或10員稠合雜環基，其包含兩個稠合環且包含選自氮、氧或視需要氧化的硫的1至4個雜原子作為環成員。典型地，雙環稠合雜環基係5員/5員、5員/6員、6員/6員、或6員/7員雙環稠合雜環基。（雙環）稠合雜環的代表性實例包括但不限於以下基團：八氫環戊[c]吡咯、八氫吡咯并[3, 4-

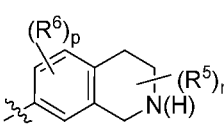
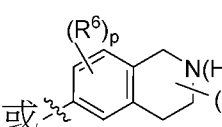
第35頁，共 168 頁(發明說明書)

101930pifl_無劃線

c]吡咯基、八氫異吲哚基、異吲哚啉基、八氫-苯并[b][1,4]二噁啉、二氫吲哚基、異吲哚啉基、苯并哌喃基、二氫噻唑并嘧啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基（或四氫異喹啉基）、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噁吩基、二氫苯并咪唑基、四氫苯并噻吩基、四氫苯并呋喃基、苯并二氧戊環基（benzodioxolyl）、苯并間二氧雜環戊烯基（benzodioxonyl）、色滿基、色烯基、八氫色烯基、二氫苯并二氧雜環己炔基（dihydrobenzodioxynyl）、二氫苯并噁雜呋基（dihydrobenzoxezynyl）、二氫苯并二氧雜環庚烯基（dihydrobenzodioxepynyl）、二氫噻吩并二氧雜環己炔基（dihydrothienodioxynyl）、二氫苯并氧氮呋基、四氫苯并氧氮呋基、二氫苯并氮呋基、四氫苯并氮呋基、異色滿基、色滿基、或四氫吡唑并嘧啶基（例如，4, 5, 6, 7-四氫吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-基）。

【0101】術語「苯并稠合雜環基」係雙環稠合雜環基，其中如本文所定義的單環4員至9員雜環基（較佳的是5員或6員）與苯環稠合。

【0102】術語「橋聯雜環基」係指5至14員多環雜環烷基基團（其中系統中的每兩個環共用兩個不連續的原子），包含一個或多個選自氮、氧或視需要由氧化的硫的雜原子作為環成員，其中其餘環成員係碳。橋聯雜環基基團的一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但是沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳的是，橋聯雜環基係6至14員、並且更較佳的是7至10員。根據成員環的數目，橋聯雜環基分為雙環、三環、四環或多環橋聯雜環基，並且較佳的是指雙環、三環或四環橋聯雜環基，並且更較佳的是雙環或三環橋聯雜環基。橋聯雜環基的代表性實例包括但不限於以下基團：2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基和2-氮雜雙環[3.3.2]癸基。

【0103】如果胺被 R^5 取代，其意指  或  的結構中的氮原子或不與氫鍵合。

【0104】 本文揭露之術語「至少一個取代基」包括例如從1至4個、例如從1至3個、進一步如1或2個取代基，條件係滿足價理論。例如，本文揭露之「至少一個取代基 R^{6d} 」包括從1至4個、例如從1至3個、進一步如1或2個取代基，其選自如本文揭露之 R^{6d} 的列表。

【0105】 本文揭露之化合物可以含有不對稱中心，因此可以作為鏡像異構物存在。「鏡像異構物」係指化合物的兩種立體異構物，它們係彼此不可重疊的鏡像。當本文揭露之化合物具有兩個或更多個手性中心時，它們可以另外以非鏡像異構物存在。鏡像異構物和非鏡像異構物屬於更廣泛的立體異構物類別。旨在包括所有可能的立體異構物，例如基本上純的拆分的鏡像異構物、其外消旋混合物以及非鏡像異構物的混合物。旨在包括所有本文揭露之化合物和/或其藥學上可接受的鹽的立體異構物。除非另外具體說明，否則提及一種異構物適用於任何可能的異構物。每當未指定異構物的組成時，均包括所有可能的異構物。

【0106】 如本文使用的，術語「基本上純的」意指目標立體異構物含有按重量計不超過35%，例如不超過30%、進一步例如不超過25%、甚至進一步例如不超過20%的任何一種或多種其他立體異構物。在一些實施方式中，術語「基本上純的」意指目標立體異構物含有按重量計不超過10%、例如不超過5%、例如不超過1%的任何其他一種或多種立體異構物。

【0107】 當本文揭露之化合物含有烯烴雙鍵時，除非另外說明，否則此類雙鍵意在包括E和Z幾何異構物。

【0108】 當本文揭露之化合物含有二取代的環系統時，在這種環系統上發現的取代基可以採用順式和反式形成。順式形成意指兩個取代基均位於碳上2個取代基位置的上側，而反式意指它們位於相對側。例如，二取代的環系統可為環己基環或環丁基環。

【0109】將反應產物彼此分離和/或與起始材料分離可能是有利的。藉由本領域的普通技術，將每個步驟或一系列步驟的所需產物分離和/或純化（以下稱為分離）至所需均勻度。典型地，此類分離涉及多相萃取、從溶劑或溶劑混合物中結晶、蒸餾、昇華或層析法。層析法可以涉及許多方法，包括例如：反相和正相；尺寸排阻；離子交換；高、中、低壓液相層析方法和裝置；小規模分析；模擬移動床（「SMB」）和製備型薄層或厚層層析，以及小規模薄層和快速層析的技術。熟悉該項技術者將應用最有可能實現所需分離的技術。

【0110】「非鏡像異構物」係指具有兩個或更多個手性中心但彼此不是鏡像的化合物的立體異構物。可以基於其物理化學差異，藉由熟悉該項技術者熟知之方法（例如藉由層析法和/或分步結晶）將非鏡像異構物混合物分成其單獨的非鏡像異構物。鏡像異構物可以如下分離：藉由與適當的光學活性化合物（例如，手性助劑，如手性醇或莫舍酸氯化物（Mosher's acid chlorid））反應將鏡像異構物混合物轉變為非鏡像混合物，分離所述非鏡像異構物，並將單獨的非鏡像異構物轉變（例如，水解）成對應的純鏡像異構物。還可以使用手性HPLC柱分離鏡像異構物。

【0111】單一立體異構物（例如基本上純的鏡像異構物）可以藉由使用如下方法拆分外消旋混合物而獲得：例如使用光學活性拆分劑形成非鏡像異構物（*Eliel, E. 和 Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. [有機化合物的立體化學] New York: John Wiley & Sons, Inc. [紐約：約翰威利父子出版公司], 1994 ; Lochmuller, C. H. 等人 「Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review. [鏡像異構物的層析拆分：選擇性綜述]」 J. Chromatogr. [層析雜誌], 113(3) (1975): pp. 283-302*）。本發明的手性化合物的外消旋混合物可以藉由任何合適之方法分離和分開，所述方法包括：(1) 與手性化合物形成離子型非鏡像異構物鹽，並藉由分步結晶或其他方法分離；(2) 與手性衍生試劑形成非鏡像異構物化

合物，分離所述非鏡像異構物並轉化為純立體異構物；以及(3)直接在手性條件下分離基本上純的或富集的立體異構物。參見：*Wainer, Irving W. 編輯 Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. [藥物立體化學：分析方法和藥理學] New York: Marcel Dekker, Inc. [紐約：馬塞爾 德克爾公司], 1993。*

【0112】術語「藥學上可接受的鹽」係指在合理的醫學判斷的範圍內合適用於與人和低等動物的組織接觸，而沒有不適當的毒性、刺激、過敏應答等，並且與合理的益處/風險比相稱的那些鹽。藥學上可接受的鹽可以在本文揭露之化合物的最終分離和純化期間原位製備，或者藉由使游離鹼基團與合適的有機酸反應而分別製備，或藉由使酸性基團與合適的鹼反應而分別製備。

【0113】另外，如果以酸加成鹽獲得本文揭露之化合物，則可以藉由鹼化酸式鹽的溶液來獲得游離鹼。相反，如果產物係游離鹼，則可以按照由鹼化合物製備酸加成鹽的常規程序，藉由將游離鹼溶解在合適的有機溶劑中並用酸處理所述溶液，來生產加成鹽（例如藥學上可接受的加成鹽）。熟悉該項技術者將識別可以用於製備無毒的藥學上可接受的加成鹽而無需過度實驗的多種合成方法。

【0114】如本文所定義的，「其藥學上可接受的鹽」包括至少一種式(I)化合物的鹽，和式(I)化合物的立體異構物的鹽，例如鏡像異構物的鹽和/或非鏡像異構物的鹽。

【0115】本文中的術語「施用（administration，administering）」和「治療（treating，treatment）」，當應用於動物、人、實驗受試者、細胞、組織、器官或生物流體時，意指外源性藥物的、治療的、診斷的藥劑或組成物與動物、人、受試者、細胞、組織、器官或生物流體接觸。細胞的處理涵蓋試劑與細胞的接觸以及試劑與流體的接觸，其中所述流體與細胞接觸。術語「施用」和「治療」還意指例如藉由試劑、診斷劑、結合化合物或另一種細胞進行的細胞的體外和離體

處理。本文中的術語「受試者」包括任何生物，較佳的是動物，更較佳的是哺乳動物（例如，大鼠、小鼠、狗、貓、和兔），最較佳的是人。

【0116】 術語「有效量」或「治療有效量」係指當施用於受試者以治療疾病、或疾病或障礙的至少一種臨床症狀時，足以影響這種疾病、障礙或症狀的治療的活性成分（例如化合物）的量。「治療有效量」可以隨化合物，疾病，障礙，和/或疾病或障礙的症狀，疾病、障礙、和/或疾病或障礙的症狀的嚴重程度，待治療的受試者的年齡，和/或待治療的受試者的體重而變化。在任何給定情況下的合適量對於熟悉該項技術者而言係顯而易見的，或者可以藉由常規實驗確定。在一些實施方式中，「治療有效量」係本文揭露之至少一種化合物和/或至少一種其立體異構物、和/或至少一種其藥學上可接受的鹽如本文所定義的有效治療受試者的疾病或障礙的量。在組合療法的情況下，「治療有效量」係指用於有效治療疾病、障礙或病症的組成物件的總量。

【0117】 包含本文揭露之化合物的藥物組成物可以藉由口服、吸入、直腸、腸胃外或局部施用至有需要的受試者。對於口服施用，藥物組成物可為常規固體配製物，例如片劑、粉末、顆粒、膠囊等；液體配製物，例如水或油懸浮液；或其他液體配製物，例如糖漿、溶液、懸浮液等；對於腸胃外施用，藥物組成物可為溶液、水溶液、油懸浮液濃縮物、凍乾粉等。較佳的是，藥物組成物的配製物選自片劑、包衣片劑、膠囊、栓劑、鼻噴霧劑或注射劑，更較佳的是片劑或膠囊。藥物組成物可為具有精確劑量的單一單位施用。另外，藥物組成物可以進一步包含其他活性成分。

【0118】 本文揭露之藥物組成物的所有配製物可以藉由藥物領域中的常規方法生產。例如，可以將活性成分與一種或多種賦形劑混合，然後製成所需配製物。「藥學上可接受的賦形劑」係指適合所需藥物配製物的常規藥物載體，例如：稀釋劑、運載體（例如水、各種有機溶劑等）、填充劑（例如澱粉、蔗糖等）、

黏合劑（例如纖維素衍生物、藻酸鹽、明膠和聚乙烯吡咯啉酮（PVP））；潤濕劑，例如甘油；崩散劑，例如瓊脂、碳酸鈣和碳酸氫鈉；吸收增強劑，例如季銨化合物；表面活性劑，例如十六烷醇；吸收載體，例如高嶺土和皂土；潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、聚乙二醇等。另外，藥物組成物還包含其他藥學上可接受的賦形劑，例如分散劑、穩定劑、增稠劑、錯合劑、緩衝劑、滲透促進劑、聚合物、芳族化合物、甜味劑和染料。

【0119】術語「疾病」係指任何疾病、不適、病、症狀或適應症，並且可以與術語「障礙」或「病症」互換。

【0120】在整個本說明書和隨附申請專利範圍中，除非上下文另外要求，否則術語「包含」以及例如「包括」和「含有」等變體旨在指定其後特徵的存在，但不排除一個或多個其他特徵的存在或添加。當在本文中使用时，術語「包含」可以用術語「含有」或「包括」來取代，或者有時用「具有」取代。

【0121】在整份說明書和隨附申請專利範圍中，術語「 C_{n-m} 」指示包括端點的範圍，其中 n 和 m 係整數，並且指示碳的數目。實例包括 C_{1-8} 、 C_{1-6} 等。

【0122】除非在本文件的其他地方具體定義，否則本文使用的所有其他技術和科學術語具有本發明所屬領域之普通技術人員通常理解之含義。

通用合成

【0123】本文揭露之化合物（包括其鹽）可以使用已知的有機合成技術製備並且可以根據眾多可能的合成途徑中的任何途徑來合成。

【0124】可以在有機合成領域的技術人員可以容易地選擇的合適的溶劑中進行用於製備本文揭露之化合物的反應。合適的溶劑在進行反應的溫度下（例如，在範圍從室溫至溶劑的沸騰溫度的溫度下）可以基本上不與起始材料、中間體或產物發生反應。給定反應可以在一種溶劑或多於一種溶劑的混合物中進行。

【0125】適當的保護性基團的選擇可以由熟悉該項技術者容易地確定。

第41頁，共 168 頁(發明說明書)

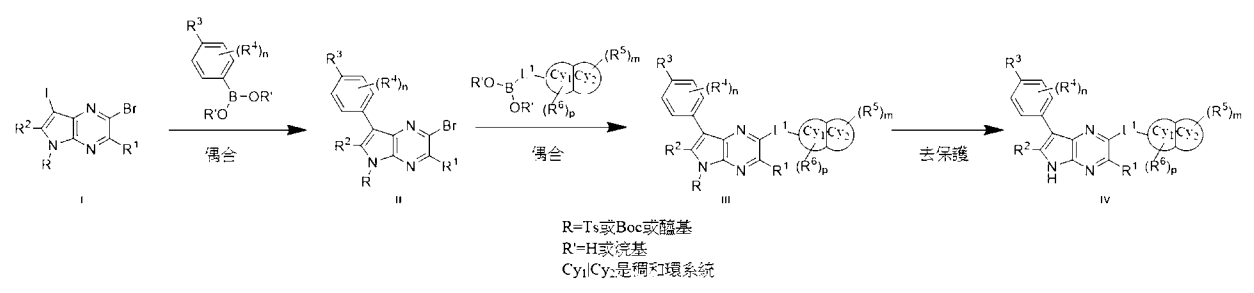
101930pifl_無劃線

【0126】 可以根據本領域中已知的任何適合之方法（例如，NMR、UV、HPLC、LC-MS和TLC）監測反應。化合物可以藉由多種方法（包括HPLC和正相矽膠層析法）純化。

【0127】 將手性分析型HPLC用於不同手性實例的保留時間分析，根據所用的柱、流動相和溶劑比率，將條件分為以下方法。

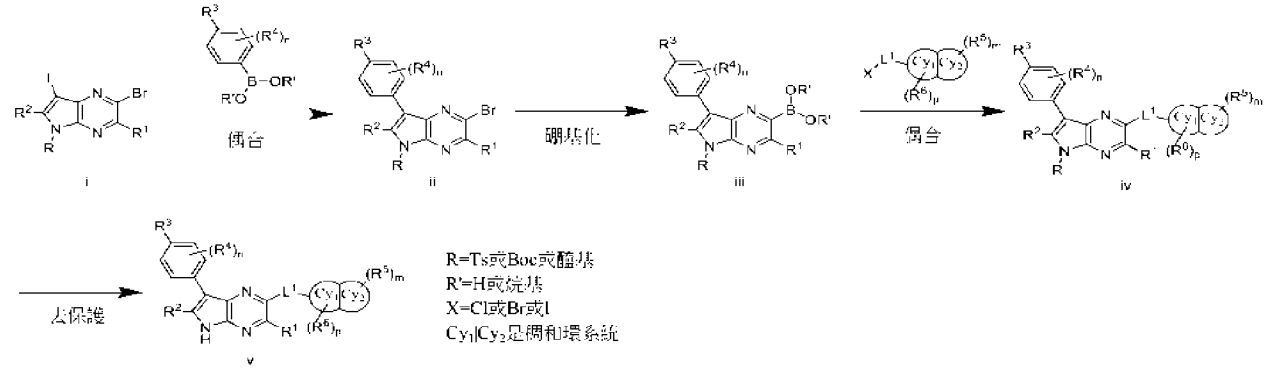
【0128】 本文揭露之化合物可以藉由以下方案I和方案II製備。

方案I



【0129】 例如，式 (I) 化合物可以如方案I所示形成。可以使用過渡金屬催化的反應，將化合物 (i) 與硼酸或硼酸酯進行反應以給出化合物 (ii)；可以使用過渡金屬催化的反應，將化合物 (ii) 與硼酸或硼酸酯進行反應以給出化合物 (iii)；可以將化合物 (iii) 原位去保護或逐步去保護以給出化合物 (iv) [即，式 (I)]。

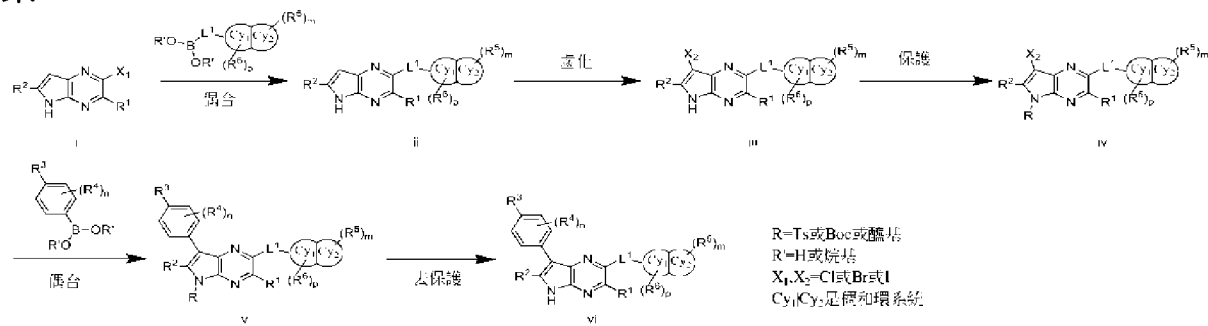
方案II



【0130】 例如，式 (I) 化合物可以如方案II所示形成。可以使用過渡金屬催化的反應，將化合物 (i) 與硼酸或硼酸酯進行反應以給出化合物 (ii)；可以將化合物 (ii) 硼基化以給出化合物 (iii)；可以使用過渡金屬催化的反應，將化合物 (iii)

與硼酸或硼酸酯進行反應以給出化合物 (iv)；可以將化合物 (iv) 原位去保護或逐步去保護以給出化合物 (v) [即，式 (I)]。

方案III



【0131】 例如，式 (I) 化合物可以如方案III所示形成。可以使用過渡金屬催化的反應，將化合物 (i) 與硼酸或硼酸酯進行反應以給出化合物 (ii)；可以將化合物 (ii) 選擇性鹵化以給出化合物 (iii)；可以將化合物 (iii) 進行保護以給出化合物 (iv)；可以將化合物 (iv) 與硼酸或硼酸酯進行反應以給出化合物 (v)；可以將化合物 (v) 原位去保護或逐步去保護以給出化合物 (vi) [即，式 (I)]。

實例

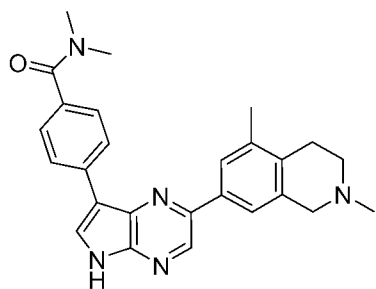
【0132】 以下實例旨在純示例性的，並且不應當視為以任何方式限制。除非另外說明，否則下述實例中的實驗方法為常規方法。除非另外說明，否則試劑和材料都是可商購的。使用的所有溶劑和化學品均為分析級或化學純度。使用前將溶劑全部再蒸餾。無水溶劑均根據標準方法或參考方法製備。

縮寫

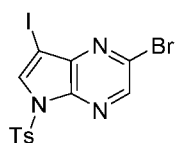
Ts	對甲苯磺醯基 (tosyl)
THF	四氫呋喃
DCM	二氯甲烷
Et	乙基
Ac	乙醯基

LCMS	液相層析-質譜
Me	甲基
dppf	1, 1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
BPD	雙(皮那醇 (pinacolato))二硼
pin	皮那醇
Boc	三級丁基氧基羰基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
HPLC	高效液相層析法
PE	石油醚
TLC	薄層層析法
DMF	<i>N, N</i> -二甲基甲醯胺
HATU	2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N, N, N', N'</i> -四甲基脒鎘六氟磷酸鹽
DIPEA	<i>N, N</i> -二異丙基乙胺
DMSO	二甲亞砜
TBS	三級丁基二甲基矽基
MTBE	甲基三級丁醚
T3P	丙基磷酸酐
IPA	異丙醇
UV	紫外線
NIS	<i>N</i> -碘代琥珀醯亞胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶

實例1 :4-[2-(2,5-二甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺

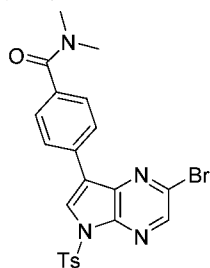


步驟 1：2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉



【0133】 在 0°C，向 2-溴-7-碘-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉（162 g，500 mmol）在無水 DMF（1500 mL）中的溶液中分批添加氫化鈉（30.0 g，750 mmol）。在 0°C 將所得混合物攪拌 15 min，並且然後分批添加 TsCl（124 g，650 mmol）。將混合物在攪拌的同時加溫至室溫。3 h 後，將反應混合物倒入冰水（2 L）中並且藉由過濾收集沈澱物。將固體用水（200 mL x 5）漂洗然後真空乾燥，以給出標題化合物（239 g，99%）。LCMS (M+H)⁺ = 479.9。

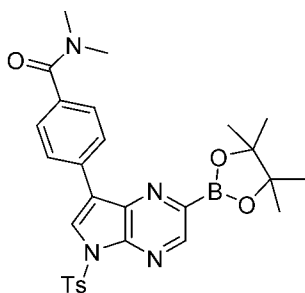
步驟 2：4-[2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺



【0134】 向 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉（240 mg，0.50 mmol）和[4-(二甲基胺基甲醯基)苯基]硼酸（106 mg，0.52 mmol）在 1,4-二噁啉（6 mL）和水（1 mL）中的溶液中添加 K₂CO₃（207 mg，1.42 mmol）和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（41 mg，0.048 mmol）。在 70°C 在氮氣氛下攪拌 3 h 後，將

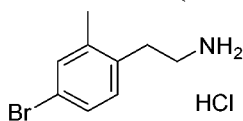
反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ （9 : 1）洗脫）純化，以給出標題化合物（200 mg，75%）。LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 499.2$ 。

步驟 3：N, N-二甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲
苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺



【0135】向 4-(2-溴-5-對甲磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N-二
甲基苯甲醯胺（950 mg，1.90 mmol）和 BPD（531 mg，2.09 mmol）在二噁咻（15
mL）中的攪拌溶液中添加 KOAc（373 mg，3.80 mmol）和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$
（155 mg，0.190 mmol）。將反應混合物在 100°C 在氮氣氛下攪拌 2 h。將混合
物冷卻至室溫，然後用水（10 mL）稀釋。將所得混合物用 CH_2Cl_2 （3 x 10 mL）
萃取。將合併的有機層用水（30 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並過濾。將濾液
在減壓下濃縮以給出標題化合物（1.0 g，93%）。LCMS $(\text{M}-\text{pin})^+ = 465.1$ 。

步驟 4：2-(4-溴-2-甲基苯基)乙胺鹽酸鹽

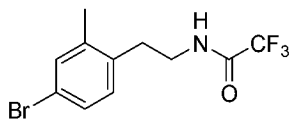


【0136】在 0°C ，向 2-(4-溴-2-甲基苯基)乙腈（30.0 g，0.143 mol）在 MeOH
（200 mL）中的溶液中添加 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ （3.39 g，0.0143 mol）、 Boc_2O （62.3 g，
0.286 mol）。然後在 15 min 內分批添加 NaBH_4 （64.8 g，1.71 mol）。將所得混
合物在室溫攪拌 5 h。將反應混合物用冰水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯（1000
mL x 3）萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。
在室溫，向殘餘物中添加在 MeOH 中的 HCl（7 N，50 mL，0.350 mol），並將

溶液在室溫攪拌 16 h。將溶劑在減壓下濃縮以給出標題化合物 (35.0 g, 粗製)。

LCMS (M+H)⁺ = 214.0。

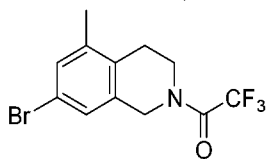
步驟 5：N-[2-(4-溴-2-甲基苯基)乙基]-2, 2, 2-三氟乙醯胺



【0137】 在 0°C，在氮氣氛下，伴隨攪拌，向 2-(4-溴-2-甲基苯基)乙胺鹽酸鹽 (350 mg, 粗製) 在 DCM (15 mL) 中的溶液中添加 TEA (345 mg, 3.42 mmol) 和 TFAA (356 mg, 1.70 mmol)。15 h 後，然後藉由添加水 (20 mL) 將反應淬滅。將所得溶液用 DCM (35 mL x 3) 萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮以給出標題化合物 (271 mg, 61%，對於 2 個步驟)。

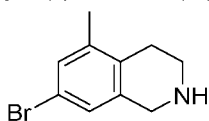
LCMS (M+H)⁺ = 310.0。

步驟 6：1-(7-溴-5-甲基-3, 4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-2, 2, 2-三氟乙醯酮



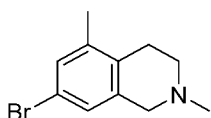
【0138】 在室溫，伴隨攪拌，向 N-[2-(4-溴-2-甲基苯基)乙基]-2, 2, 2-三氟乙醯胺 (271 mg, 0.874 mmol) 在 AcOH (3 mL) 中的溶液中添加 H₂SO₄ (2 mL) 和多聚甲醛 (176 mg, 1.95 mmol)。16 h 後，然後藉由添加水 (30 mL) 將反應稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由 C18 柱層析法(用在水中的 MeCN (40%至 70%) 洗脫) 純化，以給出標題化合物 (100 mg, 36%)。LCMS (M+H)⁺ = 322.2。

步驟 7：7-溴-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉



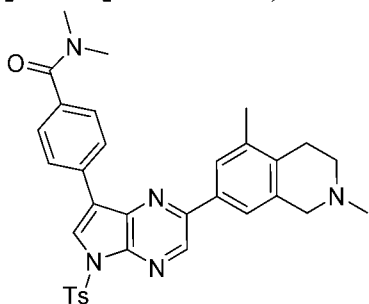
【0139】 在室溫，伴隨攪拌，向 1-(7-溴-5-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-2,2,2-三氟乙酮（100 mg，0.270 mmol）在 EtOH（5 mL）和水（1 mL）中的溶液中添加 K_2CO_3 （147 mg，1.06 mmol）。將所得混合物加溫至 80°C。2 h 後，將反應冷卻並用水（10 mL）稀釋。將所得混合物用 DCM（30 mL x 3）萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮以給出標題化合物（49 mg，81%）。LCMS $(M+H)^+ = 226.1$ 。

步驟 8：7-溴-2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉



【0140】 在室溫在氮氣氛下，向 7-溴-5-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（100 mg，0.398 mmol）和福馬林（40%，45 mg，0.597 mmol）在 MeOH（5 mL）中的攪拌溶液中分批添加 $NaBH_3CN$ （39 mg，0.60 mmol）。3 h 後，將所得混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 DCM/MeOH（10:1）洗脫）純化以給出標題化合物（102 mg，99%）。LCMS $(M+H)^+ = 240.0$ 。

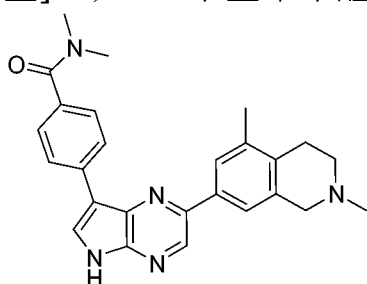
步驟 9：4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺



【0141】 在氮氣氛下，向 N,N-二甲基-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺（77 mg，0.166 mmol）和 7-溴-2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（20 mg，0.083 mmol）在 1,4-二噁咻（3 mL）和水（0.60 mL）中的攪拌溶液中添加 K_2CO_3 （35 mg，0.250

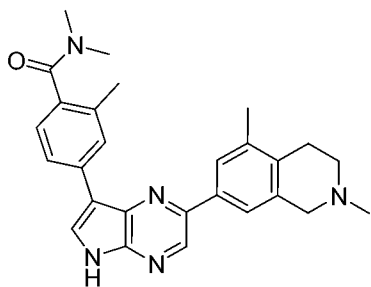
mmol) 和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7 mg, 0.008 mmol)。伴隨攪拌，將混合物加熱至 100°C 。2 h 後，將反應混合物冷卻並在減壓下濃縮。將殘餘物用 DCM (10 mL) 稀釋並過濾。將濾餅用 DCM (6 mL x 3) 洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (用 DCM/MeOH (10:1) 洗脫) 純化以給出標題化合物 (27 mg, 16%)。LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 580.6$ 。

步驟 10：4-[2-(2, 5-二甲基-3, 4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基]-N, N-二甲基苯甲醯胺

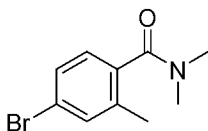


【0142】在環境氣氛下在 70°C ，向 4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺 (34 mg, 0.058 mmol) 在 MeOH (3 mL) 中的攪拌混合物中添加 K_2CO_3 (57 mg, 0.393 mmol)。將混合物冷卻至室溫，並添加水 (30 mL)。將所得混合物用 CH_2Cl_2 (50 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (30 mL x 2) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以給出實例 1 (9.8 mg, 12%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.39 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.42-8.35 (m, 2 H), 7.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.55-7.49 (m, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.01 (s, 6 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 426.4$ 。

實例 2：4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

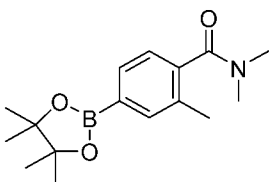


步驟 1：4-溴-N,N,2-三甲基苯甲醯胺



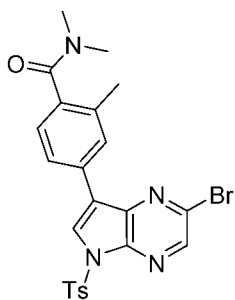
【0143】 將 4-溴-2-甲基苯甲酸（25.0 g，116 mmol）在 SOCl_2 （200 mL）中的混合物在 60°C 攪拌 3 h。將溶劑真空除去。將殘餘物重新溶解於無水 DCM（200 mL）。在 0°C 添加鹽酸二甲胺（14.0 g，174.4 mmol）和 TEA（80 mL，581 mmol）。將混合物在室溫攪拌 2 h。添加水（200 mL），並將混合物用 DCM（200 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（150 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下濃縮以給出標題化合物（28.0 g，99%）。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 242.0, 244.0$ 。

步驟 2：N,N,2-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



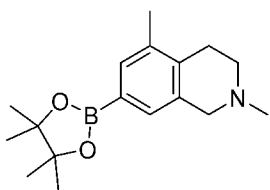
【0144】 在氮氣下，將 4-溴-N,N,2-三甲基苯甲醯胺（28.0 g，115 mmol）、BPD（44.0 g，174 mmol）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （5.1 g，6.94 mmol）和 AcOK（22.7 g，231 mmol）添加到二噁呋（400 mL）中。將反應混合物加熱至回流過夜，然後冷卻至室溫。添加 EtOAc（400 mL），並將混合物用鹽水（300 mL x 2）洗滌。將水層用 EtOAc（400 mL）萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，然後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 EtOAc/PE（1：5 至 2：1）洗脫）純化以給出標題化合物（26.0 g，73%）。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 290.1$ 。

步驟 3：4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



【0145】在氮氣氛下，向 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉（16.5 g，34.6 mmol）和 N, N, 2-三甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺（10.0 g，34.5 mmol）在二噁咻（150 mL）和水（50 mL）中的溶液中添加 K_2CO_3 （9.55 g，69.2 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$ （1.54 g，2.07 mmol）。在 50°C 攪拌 5 h 後，將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 EtOAc/PE（1:2 至 2:1）洗脫）純化以給出標題化合物（11.0 g，62%）。 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。LCMS ($M+H$) $^+$ = 513.0。

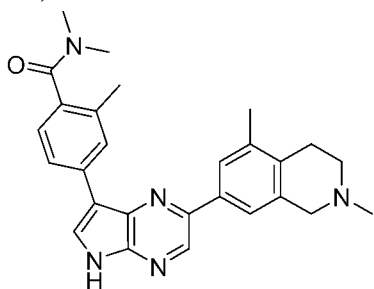
步驟 4：2, 5-二甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉



【0146】在氮氣下，7-溴-2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉（2.5 g，10.4 mmol）、BPD（3.96 g，15.6 mmol）、 $Pd(dppf)Cl_2$ （457 mg，0.62 mmol）和 AcOK（2.0 g，20.8 mmol）添加到二噁咻（50 mL）中。將反應混合物加熱至回流過夜，然後冷卻至室溫。添加 EtOAc（50 mL），並將混合物用鹽水（30 mL x 2）洗滌。將水層用 EtOAc（50 mL）萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，然後在減壓

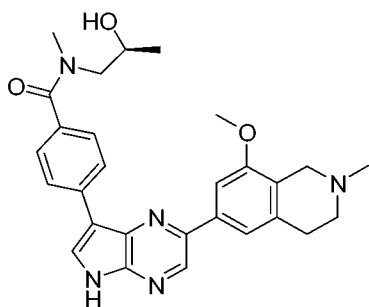
下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 MeOH/DCM（1:15）洗脫）純化以給出標題化合物（2.11 g，71%）。LC-MS (M+H)⁺=288.1。

步驟 5：4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

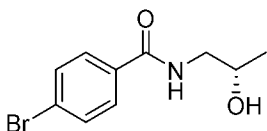


【0147】在氮氣下，將 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺（2.7 g，5.26 mmol）、2, 5-二甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉（2.11 g，7.37 mmol）、Pd(dppf)Cl₂（231 mg，0.316 mmol）和 K₂CO₃（2.18 g，15.8 mmol）添加到二噁咻（50 mL）和水（10 mL）中。將反應混合物加熱至回流過夜，然後冷卻至室溫。將反應混合物在 EtOAc（40 mL）和水（40 mL）之間分配，然後將水層用 EtOAc（40 mL x 2）萃取。將合併的有機層經 Na₂SO₄乾燥，然後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 MeOH/DCM（1:50 至 1:10）洗脫）純化以給出實例 2（0.90 g，39%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27-8.18 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 3.63-3.55 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.63 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.34-2.28 (m, 6 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 440.4。

實例 3：(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基苯甲醯胺

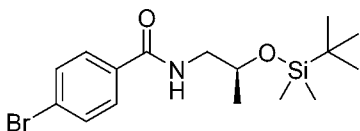


步驟 1：4-溴-N-[(2S)-2-羥基丙基]苯甲醯胺



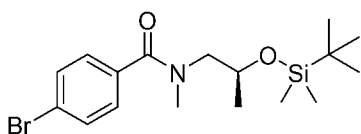
向 4-溴苯甲酸（11.80 g，55.8 mmol）在 DMF（120 mL）中的溶液中添加 DIPEA（10.50 g，104 mmol）、HATU（22.40 g，58.9 mmol）和(2S)-1-胺基丙-2-醇（4.00 g，53.3 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌 6 h。藉由添加水將反應淬滅。將所得混合物用 EtOAc（600 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 PE/EtOAc（30：70）洗脫）純化以給出標題化合物（12.0 g，88%）。LC-MS (M+H)⁺ = 258.1

步驟 2：4-溴-N-[(2S)-2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]丙基]苯甲醯胺



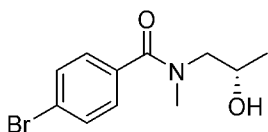
【0148】在 0°C，向 4-溴-N-[(2S)-2-羥基丙基]苯甲醯胺（12.0 g，46.7 mmol）和 TBSCl（15.0 g，59.0 mmol）在 DCM（150 mL）中的攪拌混合物中滴加 Et₃N（15.0 g，1.49 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌 15 h。藉由添加水將反應淬滅。將所得混合物用 DCM（500 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮以提供標題化合物（19.0 g，粗製）。將粗產物不經進一步純化而直接用於步驟 3。LC-MS (M+H)⁺ = 372.2。

步驟 3：4-溴-N-[(2S)-2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]丙基]-N-甲基苯甲醯胺



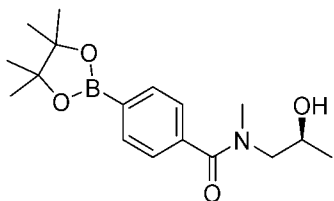
【0149】 在 0°C 在氮氣氛下，向 4-溴-N-[(2S)-2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]丙基]苯甲醯胺（19.0 g，來自步驟 2 的粗製品）在 DMF（120 mL）中的攪拌溶液中分批添加 NaH（5.10 g，在礦物油中 60%，127 mmol）。將所得混合物攪拌 30 min，然後在 0°C 滴加 CH₃I（9.50 g，63.6 mmol）。將所得混合物在室溫在氮氣氛下攪拌 3 h。將反應在 0°C 用冰水淬滅。將所得混合物用 EtOAc（700 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（150 mL）洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮以給出標題化合物（18.0 g，粗製）。將粗產物不經進一步純化而直接用於步驟 4。LC-MS (M+H)⁺ = 386.3。

步驟 4：4-溴-N-[(2S)-2-羥基丙基]-N-甲基苯甲醯胺



【0150】 向 4-溴-N-[(2S)-2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]丙基]-N-甲基苯甲醯胺（18.0 g，來自步驟 3 的粗製品）在 THF（200 mL）中的溶液中添加 TBAF（在 THF 中 1.0 M，70 mL，70 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌 15 h。將反應混合物在真空下濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 EtOAc 洗脫）純化以給出標題化合物（8.3 g，65%，經 3 個步驟）。LC-MS (M+H)⁺ = 272.0。

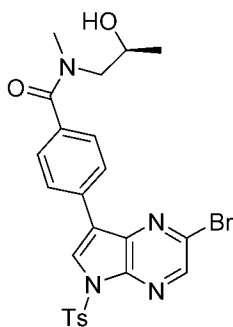
步驟 5：N-[(2S)-2-羥基丙基]-N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



【0151】 向 4-溴-N-[(2S)-2-羥基丙基]-N-甲基苯甲醯胺（8.3 g，30.5 mmol）和 BPD（12.0 g，44.9 mmol）在二噁咻（200 mL）中的溶液中添加 Pd(dppf)Cl₂·DCM

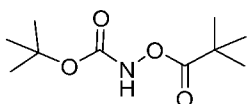
(2.60 g, 3.02 mmol) 和 KOAc (9.30 g, 90.0 mmol)。將反應混合物在 100°C 在氮氣氛下攪拌 3 h。將混合物冷卻至室溫，然後過濾。將濾餅用二噁咄 (10 mL x 3) 漂洗。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (用 EtOAc 洗脫) 純化以給出標題化合物 (7.8 g, 80%)。LC-MS (M+H)⁺ = 320.2。

步驟 6: (S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



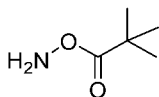
【0152】以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從 N-[(2S)-2-羥基丙基]-N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺和 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉製備標題化合物 (866 mg, 88%)。LC-MS (M+H)⁺ = 543.0。

步驟 7: 三級丁基 (新戊醯氧基) 胺基甲酸酯



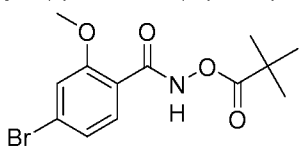
【0153】在 0°C，向新戊醯酸酐 (17.0 g, 86.7 mmol) 在 CHCl₃ (300 mL) 中的攪拌溶液中滴加三級丁基 N-羥基胺基甲酸酯 (10.0 g, 71.3 mmol)。將反應混合物加熱至 70°C 持續 16 h。將混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮。將殘餘物在 EtOAc (500 mL) 和水 (500 mL) 之間分配。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空下濃縮，以提供標題化合物 (7.2 g, 46%)。

步驟 8: O-新戊醯羥基胺



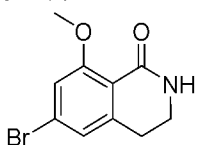
【0154】 在室溫，向三級丁基(新戊醯氧基)胺基甲酸酯 (26.4 g, 97 mmol) 在無水二乙醚 (240 mL) 中的溶液裡緩慢添加 TFA (9.6 g, 99 mmol)。將所得混合物攪拌 1 h，然後添加己烷 (250 mL)。將所得混合物快速攪拌 10 min。將沈澱物藉由過濾收集，用己烷 (20 mL x 3) 漂洗並在真空烘箱中乾燥過夜，以給出呈白色固體的標題化合物 (24.8 g, 91%)。LCMS (M+H)⁺ = 118.2。

步驟 9：4-溴-2-甲氧基-N-(新戊醯氧基)苯甲醯胺



【0155】 在氮氣氛下在 0°C，向 4-溴-2-甲氧基苯甲酸 (10.0 g, 43.3 mmol) 在 THF (150 mL) 中的溶液中添加 T3P (27.6 g, 86.6 mmol)。將所得混合物在室溫攪拌 0.5 h。然後在室溫分批添加 DIPEA (17.1 g, 132 mmol) 和 O-新戊醯羥基胺 (12.0 g, 103 mmol)。將反應混合物再攪拌 16 h。將反應藉由添加水 (300 mL) 淬滅，然後用乙酸乙酯 (500 mL x 3) 萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌並經 Na₂SO₄ 乾燥。將溶劑在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法(用 EtOAc/己烷 (0 : 1 至 1 : 10) 洗脫) 純化以給出標題化合物 (9.83 g, 69%)。LCMS (M+H)⁺ = 330.2。

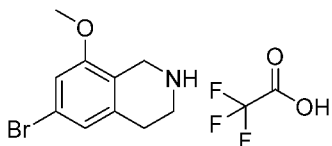
步驟 10：6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮



【0156】 在室溫在氮氣氛下，向 4-溴-2-甲氧基-N-(新戊醯氧基)苯甲醯胺 (10.0 g, 29.8 mmol) 和 KOAc (6.67 g, 64.6 mmol) 在 MeCN (200 mL) 中的攪拌溶液中添加二氯(五甲基環戊二烯基)銻(III)二聚體 (968 mg, 1.489 mmol)。在 -30°C，向混合物中通入乙烯鼓泡 1 h。將所得混合物在室溫在 3 巴的乙烯氣氛下再攪拌 16 h。將所得混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法(用

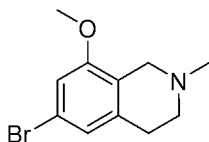
DCM/MeOH (10:1) 洗脫) 純化以給出標題化合物 (2.3 g, 28%)。LCMS (M+H)⁺ = 256.1。

步驟 11: 6-溴-8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉; 三氟乙酸



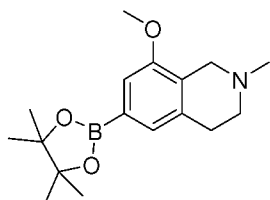
【0157】在 70°C 在氮氣氛下，向 6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-1 (2H)-酮 (400 mg, 1.56 mmol) 在 THF (20.0 mL) 中的攪拌溶液中添加 BH₃-Me₂S (8.00 mL, 84.3 mmol)。將所得混合物在 70°C 攪拌 12 h，然後冷卻至室溫。將反應用冰水淬滅。向上述混合物中添加 NaOH (5 M, 30 mL)。將所得混合物在 70°C 再攪拌 30 min，然後冷卻至室溫。將所得混合物用 EtOAc (20 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (60 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由 C18 層析法 (用乙腈/水 (含有 0.05% TFA) (0:1 至 3:7) 洗脫) 純化以給出標題化合物 (240 mg, 43%)。LCMS (M+H)⁺ = 242.0。

步驟 12: 6-溴-8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉



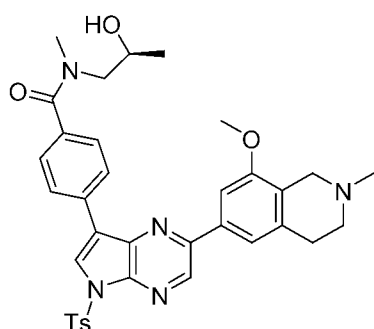
【0158】在 0°C，向 6-溴-8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉; 三氟乙酸 (220 mg, 0.620 mmol)、HOAc (0.01 mL, 0.173 mmol) 和福馬林 (37%, 104 mg, 1.28 mmol) 在 MeOH (10 mL) 中的攪拌溶液中分批添加 NaBH₃CN (85 mg, 1.28 mmol)。將所得混合物在室溫攪拌 2 h，然後在真空下濃縮。將殘餘物藉由 C18 層析法 (用乙腈/水 (含有 0.1% NH₄HCO₃) (1:1 至 8:2) 洗脫) 純化以給出標題化合物 (90 mg, 57%)。LCMS (M+H)⁺ = 256.0。

步驟 13: 8-甲氧基-2-甲基-6-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉



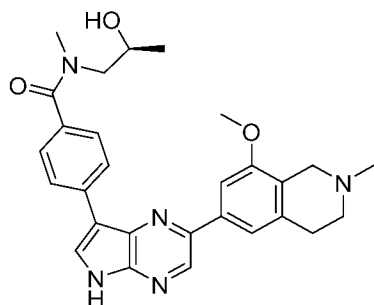
【0159】以與實例 2、步驟 4 中類似的方式，從 6-溴-8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉和 BPD 製備標題化合物（210 mg，81%）。LC-MS (M+H)⁺ = 304.1。

步驟 14：(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基苯甲醯胺



【0160】以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從 8-甲氧基-2-甲基-6-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉和(S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺製備標題化合物（62 mg，64%）。LC-MS (M+H)⁺ = 640.5。

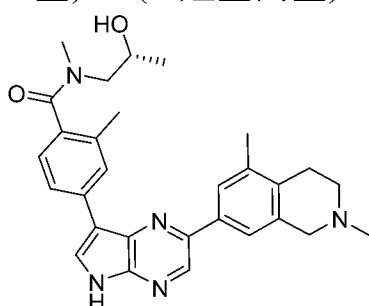
步驟 15：(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基苯甲醯胺



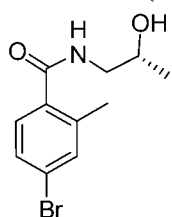
【0161】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]

吡啶-7-基)-N-甲基苯甲醯胺製備實例 3 (18 mg, 41%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42-8.37 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 10.7 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.87-4.82 (m, 1 H), 4.07-3.83 (m, 4 H), 3.48 (s, 2 H), 3.31-3.12 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.98-2.90 (m, 2 H), 2.67-2.62 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.18-0.75 (m, 3 H)。LC-MS ($M+H$) $^+$ = 486.5。

實例 4：(R)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺

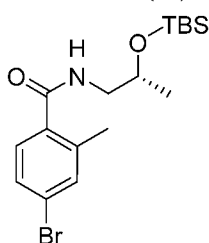


步驟 1：(R)-4-溴-N-(2-羥基丙基)-2-甲基苯甲醯胺



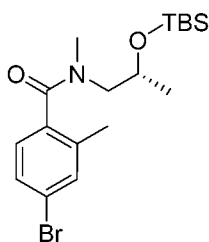
【0162】以與實例 3、步驟 1 中類似的方式，從 4-溴-2-甲基苯甲酸和(R)-1-氨基丙-2-醇製備標題化合物 (24.5 g, 97%)。LC-MS ($M+H$) $^+$ = 272.0。

步驟 2：(R)-4-溴-N-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)丙基)-2-甲基苯甲醯胺



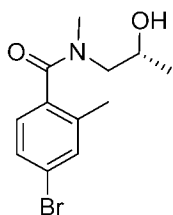
【0163】以與實例 3、步驟 2 中類似的方式，從(R)-4-溴-N-(2-羥基丙基)-2-甲基苯甲醯胺製備標題化合物 (48.00 g, 粗製)。LC-MS ($M+H$) $^+$ = 386.1。

步驟 3：(R)-4-溴-N-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



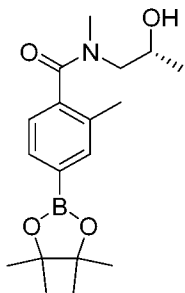
【0164】以與實例 3、步驟 3 中類似的方式，從(R)-4-溴-N-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)丙基)-2-甲基苯甲醯胺製備標題化合物（32.9 g，91%，經 2 個步驟）。LC-MS (M+H)⁺ = 399.9。

步驟 4：(R)-4-溴-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



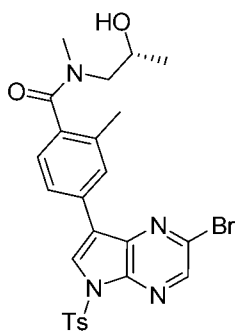
【0165】以與實例 3、步驟 4 中類似的方式，從(R)-4-溴-N-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺製備標題化合物（21.0 g，80%）。LC-MS (M+H)⁺ = 286.1。

步驟 5：(R)-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



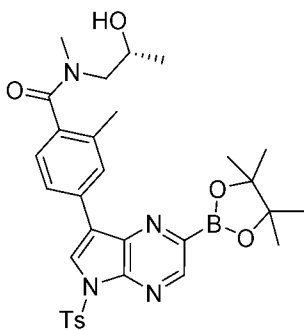
【0166】以與實例 3、步驟 5 中類似的方式，從(R)-4-溴-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物（11.5 g，24%）。LC-MS (M+H)⁺ = 334.2。

步驟 6：(R)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



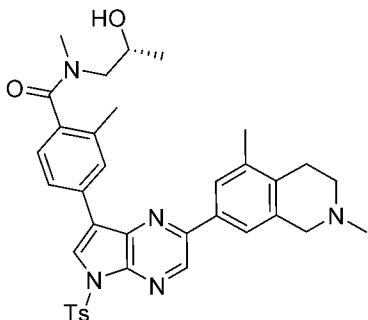
【0167】以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從(R)-N-(2-羥基丙基)-N,2-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺和 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶製備標題化合物（170 mg，51%）。LC-MS $(M+H)^+ = 557.2$ 。

步驟 7：(R)-N-(2-羥基丙基)-N,2-二甲基-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺



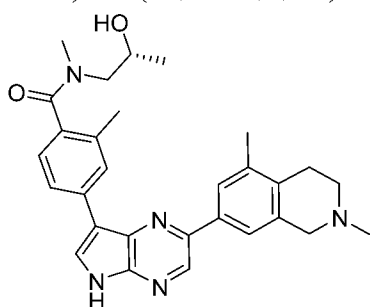
【0168】以與實例 1、步驟 3 中類似的方式，從(R)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N,2-二甲基苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物（100 mg，71%）。LC-MS $(M-pin)^+ = 523.3$ 。

步驟 8：(R)-4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N,2-二甲基苯甲醯胺



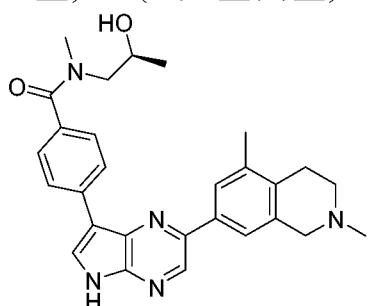
【0169】以與實例 1、步驟 9 中類似的方式，從(R)-N-(2-羥基丙基)-N,2-二甲基-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺和 7-溴-2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉製備標題化合物 (40 mg, 32%)。LC-MS (M+H)⁺ = 638.5。

步驟 9：(R)-4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N,2-二甲基苯甲醯胺

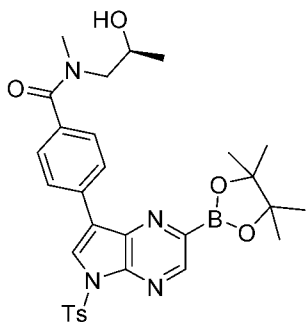


【0170】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(R)-4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N,2-二甲基苯甲醯胺製備實例 4 (5 mg, 12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.19 (m, 2 H), 8.22-8.15 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.83-4.77 (m, 1 H), 4.06-3.75 (m, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 3.57-3.49 (m, 1 H), 3.07-3.01 (m, 2 H), 2.91-2.86 (m, 2 H), 2.79-2.69 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.35-2.27 (m, 6 H), 1.18-0.86 (m, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 484.5。

實例 5：(S)-4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺

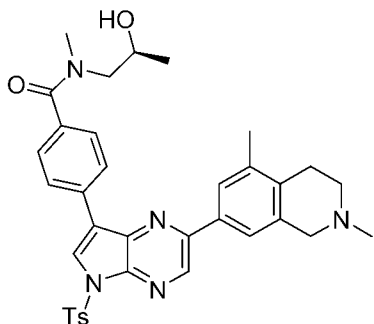


步驟 1：(S)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺



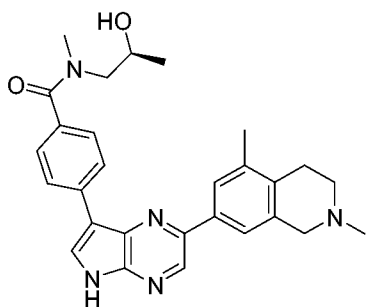
【0171】以與實例 1、步驟 3 中類似的方式，從(S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物（71 mg，83%）。LC-MS (M-pin)⁺ = 509.4。

步驟 2：(S)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺

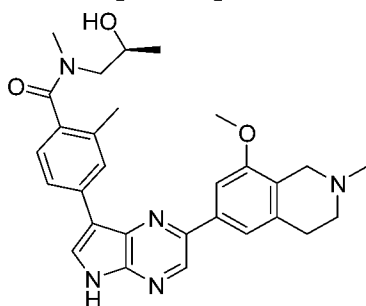


【0172】以與實例 1、步驟 9 中類似的方式，從(S)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺和 7-溴-2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物（150 mg，50%）。LC-MS (M+H)⁺ = 624.5。

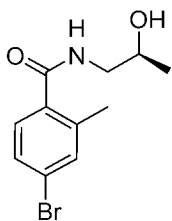
步驟 3：(S)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



【0173】 以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(S)-4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺製備實例 5 (4.5 mg, 4.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.37 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.41-8.34 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 4.83 (s, 1 H), 4.04-3.87 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.52-3.47 (m, 1 H), 3.22-3.18 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.79-2.72 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.18-0.88 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 470.5。實例 6: (S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,2-二甲基苯甲醯胺

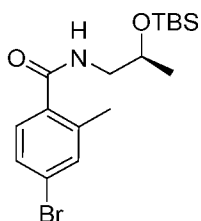


步驟 1: (S)-4-溴-N-(2-羥基丙基)-2-甲基苯甲醯胺



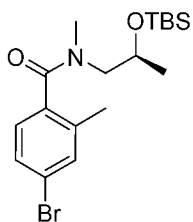
【0174】 以與實例 3、步驟 1 中類似的方式，從(S)-1-胺基丙-2-醇和 3-溴-5-甲基苯甲酸製備標題化合物 (14.0 g, 97%)。LC-MS (M+H)⁺ = 272.3。

步驟 2: (S)-4-溴-N-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)丙基)-2-甲基苯甲醯胺



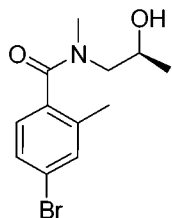
【0175】 以與實例 3、步驟 2 中類似的方式，從(S)-4-溴-N-(2-羟基丙基)-2-甲基苯甲醯胺和 TBSCl 製備標題化合物(21.8 g，89%)。LC-MS (M+H)⁺ = 386.2。

步驟 3：(S)-4-溴-N-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



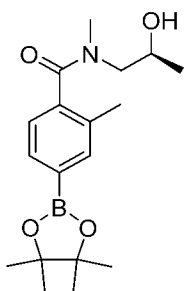
【0176】 以與實例 3、步驟 3 中類似的方式，從(S)-4-溴-N-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)丙基)-2-甲基苯甲醯胺和 MeI 製備標題化合物(13.1 g，61%)。LC-MS (M+H)⁺ = 400.2。

步驟 4：(S)-4-溴-N-(2-羟基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



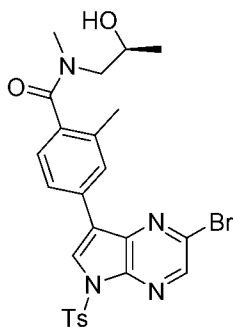
【0177】 以與實例 3、步驟 4 中類似的方式，從(S)-4-溴-N-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺製備標題化合物(6.36 g，81%)。LC-MS (M+H)⁺ = 286.2。

步驟 5：(S)-N-(2-羟基丙基)-N, 2-二甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



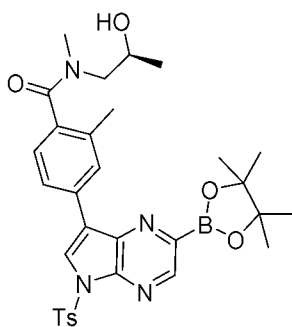
【0178】 以與實例 3、步驟 5 中類似的方式，從(S)-4-溴-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物（7.78 g，64%）。LC-MS (M+H)⁺ = 334.4。

步驟 6: (S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



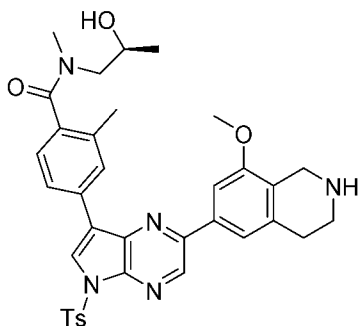
【0179】 以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從(S)-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺和 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉製備標題化合物（495 mg，34%）。LC-MS (M+H)⁺ = 557.1。

步驟 7: (S)-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺



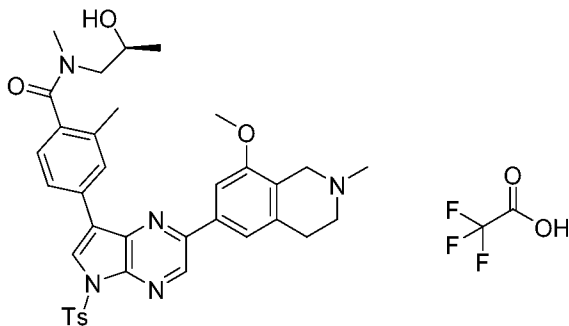
【0180】 以與實例 1、步驟 3 中類似的方式，從(S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物（330 mg，60%）。LC-MS (M-pin)⁺ = 523.2。

步驟 8：(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



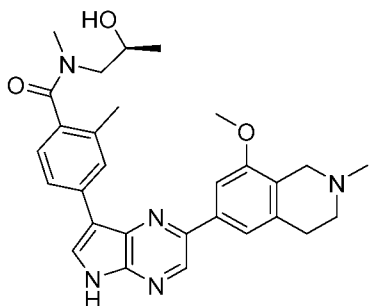
【0181】以與實例 1、步驟 9 中類似的方式，從(S)-7-(4-(2-羥基丙基)(甲基)胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-2-基硼酸和 6-溴-8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉；三氟乙酸製備標題化合物 (203 mg, 59%)。LC-MS (M+H)⁺ = 640.7。

步驟 9：(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺；三氟乙酸



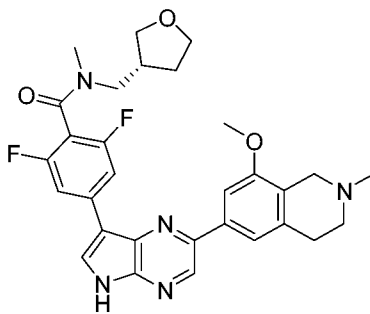
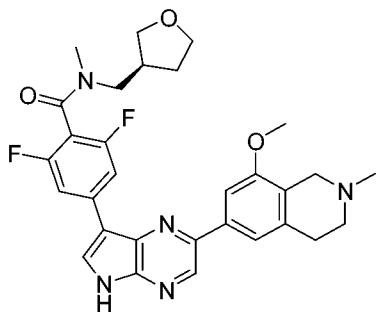
【0182】在室溫在 N₂ 下，向(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺 (250 mg, 0.391 mmol) 和福馬林 (30%, 63 mg, 0.63 mmol) 在 MeOH (10 mL) 中的攪拌溶液中添加 HOAc (1 滴) 和 NaBH₃CN (39 mg, 0.63 mmol)。2 h 後，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由 C18 層析法 (用乙腈/水 (含有 0.05% TFA) (0:1 至 3:7) 洗脫) 純化以給出標題化合物 (194 mg, 65%)。LC-MS (M+H)⁺ = 654.5。

步驟 10：(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺

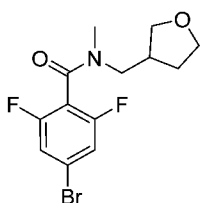


【0183】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺；三氟乙酸製備實例 6 (37 mg, 32%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 8.19-8.09 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.83-4.77 (m, 1 H), 4.06-3.76 (m, 4 H), 3.57-3.46 (m, 3 H), 3.16-3.01 (m, 2 H), 2.98-2.85 (m, 4 H), 2.68-2.60 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.34-2.26 (m, 3 H), 1.18-0.84 (m, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 500.3。

實例 7A/7B：(S)-2, 6-二氟-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺和(R)-2, 6-二氟-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺

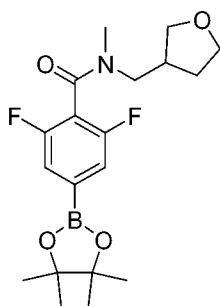


步驟 1：4-溴-2, 6-二氟-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



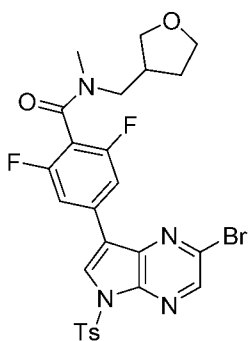
【0184】 以與實例 3、步驟 1 中類似的方式，從 4-溴-2,6-二氟苯甲酸和 N-甲基 (四氫呋喃-3-基)甲胺製備標題化合物 (1.47 g, 56%)。LC-MS (M+H)⁺ = 334.0。

步驟 2：2,6-二氟-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



【0185】 以與實例 3、步驟 5 中類似的方式，從 4-溴-2,6-二氟-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物 (0.90 g, 54%)。LC-MS (M+H)⁺ = 382.2。

步驟 3：4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-2,6-二氟-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺

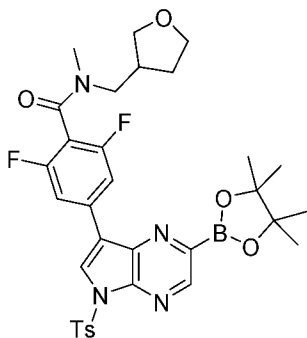


【0186】 以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從 2,6-二氟-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺和

2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶製備標題化合物(47 mg, 76%)。

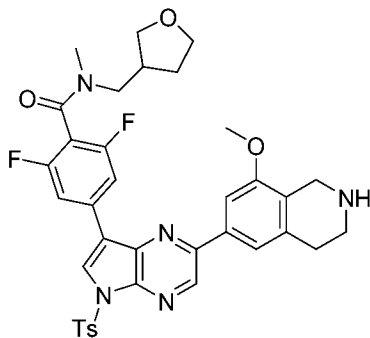
LC-MS (M+H)⁺ = 605.2。

步驟 4：2,6-二氟-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺



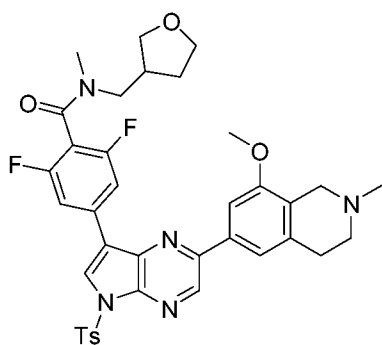
【0187】以與實例 1、步驟 3 中類似的方式，從 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2,6-二氟-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物(131 mg, 32%)。LC-MS (M-pin)⁺ = 571.4。

步驟 5：2,6-二氟-4-(2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



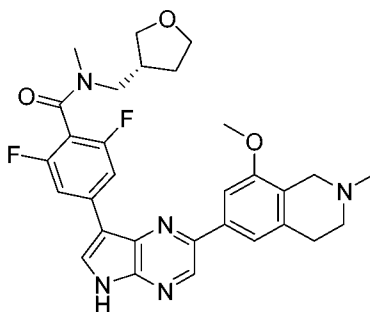
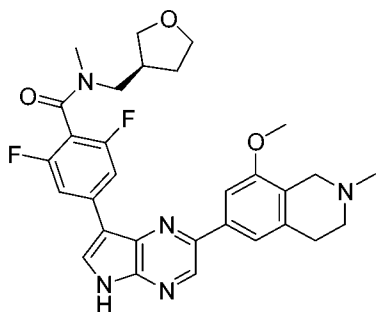
【0188】以與實例 1、步驟 9 中類似的方式，從 2,6-二氟-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉；三氟乙酸製備標題化合物(66 mg, 87%)。LC-MS (M+H)⁺ = 688.5。

步驟 6：2,6-二氟-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



【0189】以與實例 6、步驟 9 中類似的方式，從 2, 6-二氟-4-(2-(8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺和福馬林製備標題化合物（67 mg，87%）。LC-MS (M+H)⁺ = 702.4。

步驟 7：(S)-2, 6-二氟-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺和(R)-2, 6-二氟-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺

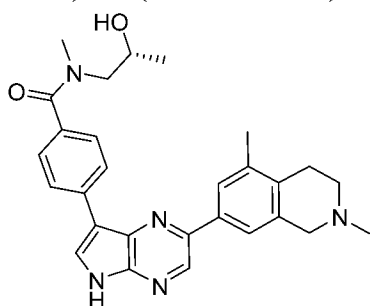


【0190】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 2, 6-二氟-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺製備實例 7A/7B。藉由在以下條件下在手性 HPLC 上分離鑒定 2 種異構物產物：柱：Repaired IC，0.46 x 10 cm，5.0 μm。流動相：在 IPA 中的（己烷（Hex）：DCM = 3 : 1）（0.2%異丙胺），在 15 min 內 70%等度；檢測器，UV 254 nm。

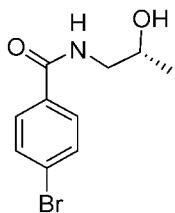
【0191】 實例 7A：（4 mg，4%）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.64 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.28-8.25 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.85-3.47 (m, 5 H), 3.46 (s, 2 H), 3.29-3.22 (m, 1 H), 3.06-2.87 (m, 5 H), 2.72-2.54 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.04-1.85 (m, 1 H), 1.69-1.33 (m, 1 H)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 548.4$ 。在上述手性 HPLC 條件下， $t_R = 2.83$ m。

【0192】 實例 7B：（4 mg，4%）， ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.64 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.28-8.25 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.85-3.47 (m, 5 H), 3.46 (s, 2 H), 3.29-3.22 (m, 1 H), 3.06-2.87 (m, 5 H), 2.72-2.54 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.04-1.85 (m, 1 H), 1.69-1.33 (m, 1 H)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 548.4$ 。在上述手性 HPLC 條件下， $t_R = 3.86$ m。

實例 8：(R)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-*b*]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺

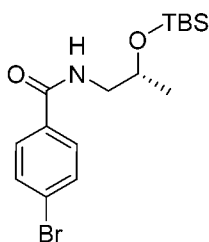


步驟 1：4-溴-N-[(2R)-2-羥基丙基]苯甲醯胺



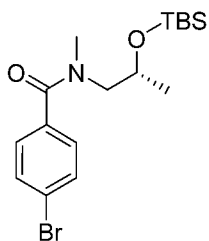
【0193】 以與實例 3、步驟 1 中類似的方式，從 4-溴苯甲酸和(2R)-1-胺基丙-2-醇製備標題化合物（4.63 g，67%）。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 258.1$ 。

步驟 2：4-溴-N-[(2R)-2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]丙基]苯甲醯胺



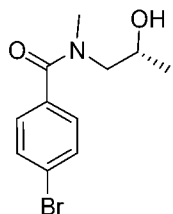
【0194】以與實例 3、步驟 2 中類似的方式，從 4-溴-N-[(2R)-2-羥基丙基]苯甲醯胺和 TBSCl 製備標題化合物（12.14 g，60%）。LC-MS $(M+H)^+ = 372.3$ 。

步驟 3：4-溴-N-[(2R)-2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]丙基]-N-甲基苯甲醯胺



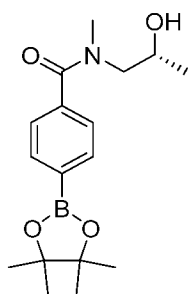
【0195】以與實例 3、步驟 3 中類似的方式，從 4-溴-N-[(2R)-2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]丙基]苯甲醯胺和 MeI 製備標題化合物（9.79 g，53%）。LC-MS $(M+H)^+ = 386.1$ 。

步驟 4：4-溴-N-[(2R)-2-羥基丙基]-N-甲基苯甲醯胺

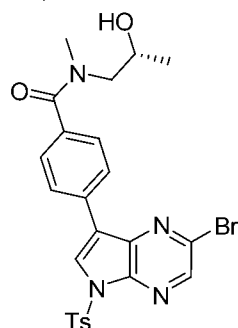


【0196】以與實例 3、步驟 4 中類似的方式，從 4-溴-N-[(2R)-2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]丙基]-N-甲基苯甲醯胺製備標題化合物（5.48 g，70%）。LC-MS $(M+H)^+ = 272.0$ 。

步驟 5：(R)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺

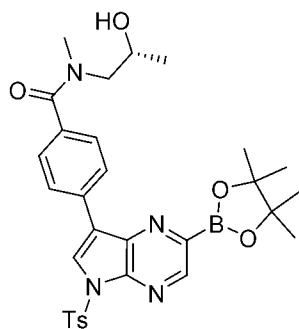


【0197】 以與實例 3、步驟 5 中類似的方式，從 4-溴-N-[(2R)-2-羥基丙基]-N-甲基苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物(3.75 g, 47%)。LC-MS (M+H)⁺ = 320.1。
 步驟 6：(R)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



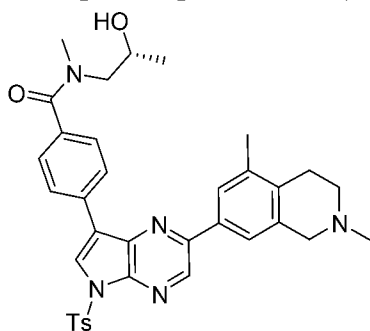
【0198】 以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從(R)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺和 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶製備標題化合物 (488 mg, 52%)。LC-MS (M+H)⁺ = 543.2。

步驟 7：(R)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺



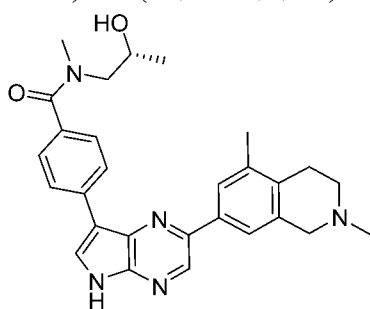
【0199】以與實例 1、步驟 3 中類似的方式，從(R)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物（200 mg，粗製）。LC-MS (M-pin)⁺ = 509.2。

步驟 8：(R)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



【0200】以與實例 1、步驟 9 中類似的方式，從(R)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺和 7-溴-2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物（50 mg，22%，經 2 個步驟）。LC-MS (M+H)⁺ = 624.5。

步驟 9：(R)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



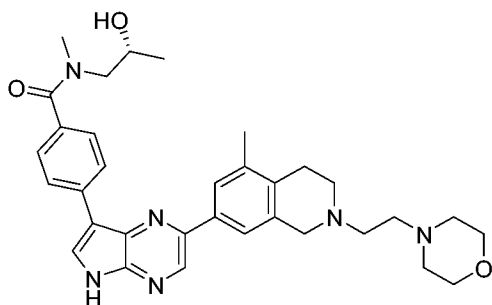
【0201】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(R)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺製備實例 8（15 mg，20%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.41-8.35 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.55-7.49 (m, 2 H), 4.84 (s, 1 H), 4.06-3.80 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.54-3.47 (m,

第75頁，共 168 頁(發明說明書)

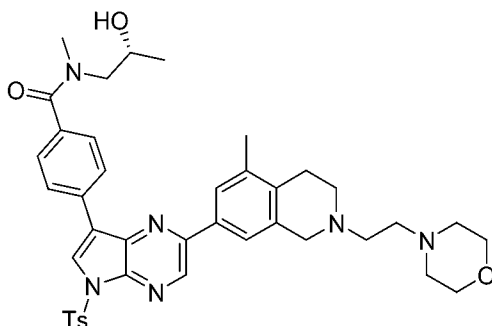
101930pifl_無劃線

1 H), 3.27-3.12 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.63 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.20-0.86 (m, 3 H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 470.5 。

實例 9：(R)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(5-甲基-2-(2-咪啉代乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺

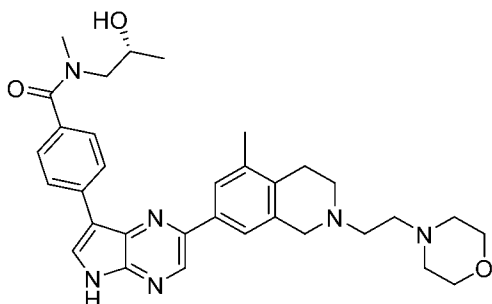


步驟 1：(R)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(5-甲基-2-(2-咪啉代乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺



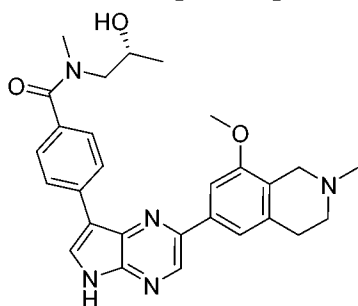
【0202】以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從(R)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺和 4-(2-(5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙基)咪啉製備標題化合物（81 mg，33%）。LC-MS (M+H)⁺ = 723.1 。

步驟 2：(R)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(5-甲基-2-(2-咪啉代乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺

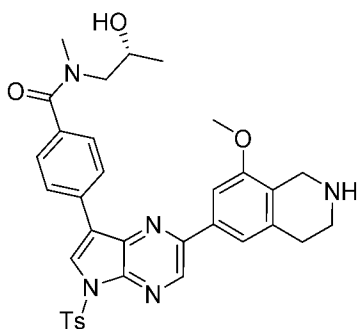


【0203】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(R)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(5-甲基-2-(2-咪啉代乙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺製備實例 9 (8 mg, 12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 3 H), 4.85 (s, 1 H), 4.05-3.83 (m, 1 H), 3.76-3.71 (m, 2 H), 3.62-3.55 (m, 5 H), 3.50-3.46 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84-2.54 (m, 5 H), 2.48-2.43 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 1.28-1.19 (m, 1 H), 1.18-0.89 (m, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 569.1。

實例 10：(R)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基苯甲醯胺



步驟 1：(R)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基苯甲醯胺

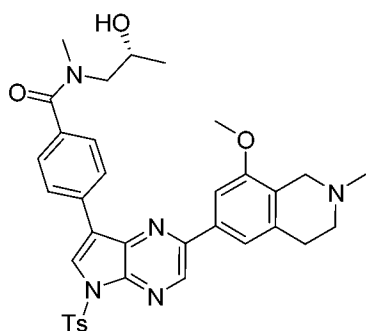


【0204】以與實例 1、步驟 9 中類似的方式，從(R)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺和 6-溴-8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉；三氟乙酸製備標題化合物 (33 mg, 22%)。LC-MS (M+H)⁺ = 626.3。

第77頁，共 168 頁(發明說明書)

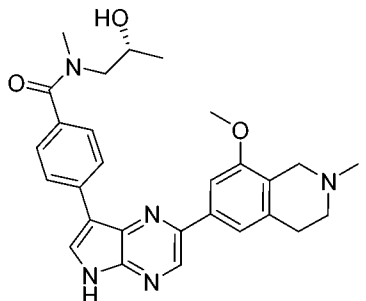
101930pifl_無劃線

步驟 2：(R)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基苯甲醯胺



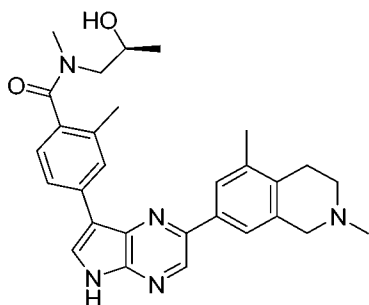
【0205】以與實例 6、步驟 9 中類似的方式，從(R)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基苯甲醯胺和福馬林製備標題化合物（25 mg，83%）。LC-MS (M+H)⁺ = 640.4。

步驟 3：(R)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基苯甲醯胺

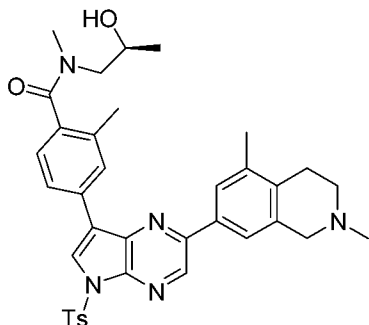


【0206】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(R)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基苯甲醯胺製備實例 10(6 mg, 36%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42-8.36 (m, 2 H), 7.63-7.56 (m, 2 H), 7.55-7.48 (m, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 3.35-3.12 (m, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.97-2.90 (m, 2 H), 2.65-2.58 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.19-0.85 (m, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 486.4。

實例 11：(S)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺

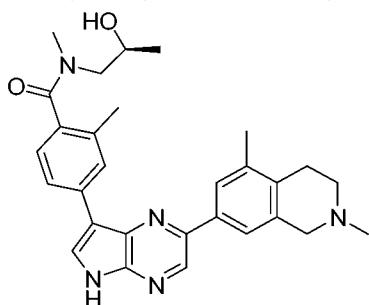


步驟 1：(S)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



【0207】以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從(S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺和 2, 5-二甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物（87 mg，32%）。LC-MS (M+H)⁺ = 638.5。

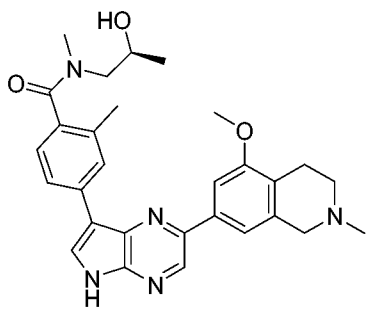
步驟 2：(S)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



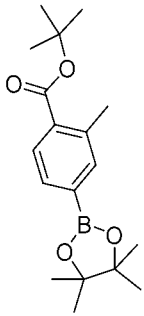
【0208】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(S)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基丙

基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺製備實例 11 (16 mg , 29%) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.35 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.28-8.17 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 4.83-4.77 (m, 1 H), 4.03-3.97 (m, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 2 H), 3.20-3.02 (m, 2 H), 2.91-2.79 (m, 6 H), 2.35-2.28 (m, 6 H), 1.18-0.83 (m, 3 H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 484.5 。

實例 12：(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-7-基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺

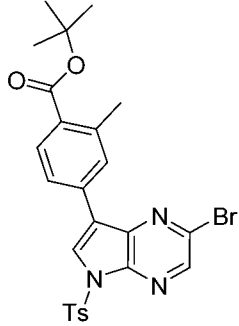


步驟 1：三級丁基 2-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酸酯

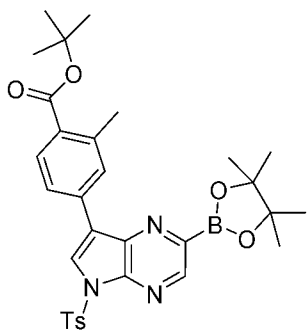


【0209】 以與實例 3、步驟 5 中類似的方式，從三級丁基 4-溴-2-甲基苯酸酯和 BPD 製備標題化合物 (1.1 g , 81%) 。 LC-MS (M-*t*-Bu)⁺ = 263.2 。

步驟 2：三級丁基 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基苯酸酯

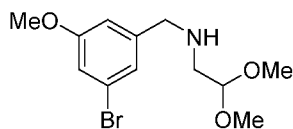


【0210】以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從 2-溴-7-碘-5-對甲苄磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶和三級丁基 2-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酸酯製備標題化合物（1123 mg，72%）。LC-MS (M+H)⁺ = 542.1。
 步驟 3：三級丁基 2-甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苄磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯酸酯



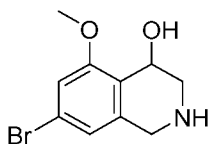
【0211】以與實例 1、步驟 3 中類似的方式，從三級丁基 4-(2-溴-5-對甲苄磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯酸酯和 BPD 製備標題化合物（136 mg，76%）。LC-MS (M-pin)⁺ = 508.3。

步驟 4：N-(3-溴-5-甲氧基苄基)-2, 2-二甲氧基乙胺



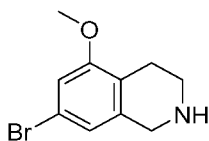
【0212】在室溫，向 2, 2-二甲氧基乙胺（1.09 g，10.4 mmol）在甲苯（15 mL）中的溶液中添加 3-溴-5-甲氧基苯甲醛（2.04 g，9.50 mmol）。在 120°C 在氮氣氛下，將所得混合物攪拌 15 h，然後冷卻至室溫。將反應混合物在減壓下濃縮然後重新溶解於 MeOH（15 mL）。將混合物在冰浴中冷卻並在 10 min 內向其中分批添加 NaBH₄（4.18 mg，110 mmol）。將所得混合物加溫至室溫。5 h 後，將反應用冰水（20 mL）淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯（50 mL x 3）萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌並經 Na₂SO₄ 乾燥。將溶劑在減壓下濃縮以給出標題化合物（2.80 g，粗製）。LCMS (M+H)⁺ = 304.4。

步驟 5：7-溴-5-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-4-醇



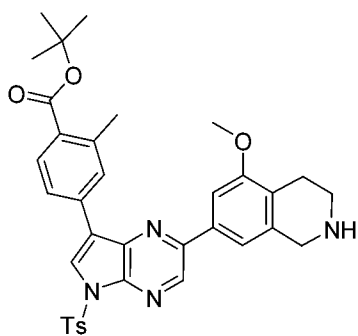
【0213】 將 N-(3-溴-5-甲氧基苄基)-2, 2-二甲氧基乙胺 (2.80 g, 來自步驟 4) 在 HCl (6 M, 6.0 mL) 中的混合物在 40°C 攪拌 16 h。將混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以提供標題化合物 (108 mg, 5%, 經 2 個步驟)。LCMS (M+H)⁺ = 258.1。

步驟 6：7-溴-5-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉



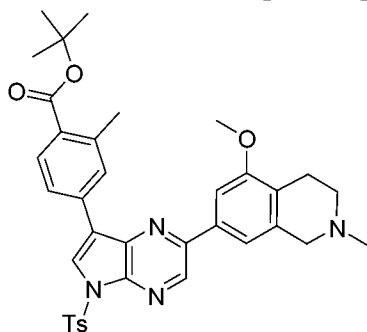
【0214】 在室溫在氮氣氛下，向 7-溴-5-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-4-醇 (100 mg, 0.38 mmol) 和三乙基矽烷 (1.00 mL, 8.6 mmol) 在 DCM (5 mL) 中的攪拌混合物中滴加 TFA (0.50 mL, 4.4 mmol)。將所得混合物在 40°C 攪拌 48 h。將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將粗製品在 EtOAc (30 mL) 和飽和 NaHCO₃ (30 mL) 之間分配。將合併的有機層分離，經 Na₂SO₄ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由 C18 層析法 (用在 0.05% 水性 NH₄HCO₃ 溶液中的 MeCN (45% 至 70%) 洗脫) 純化以給出標題化合物 (75 mg, 81%)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 3.82-3.74 (m, 5 H), 2.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.77 (s, 1 H), 2.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H)。
LCMS (M+H)⁺ = 242.1。

步驟 7：三級丁基 4-(2-(5-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基苯酸酯



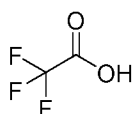
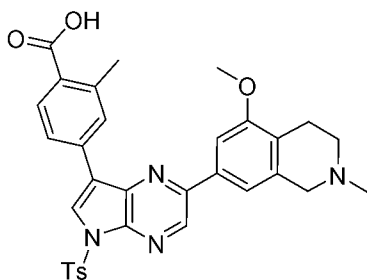
【0215】以與實例 1、步驟 9 中類似的方式，從三級丁基 2-甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯酸酯和 7-溴-5-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物（50 mg，49%）。LC-MS (M+H)⁺ = 625.4。

步驟 8：三級丁基 4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯酸酯



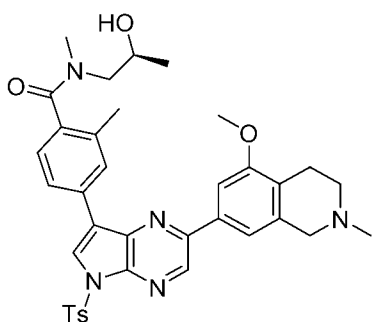
【0216】以與實例 6、步驟 9 中類似的方式，從三級丁基 4-(2-(5-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯酸酯和福馬林製備標題化合物（43 mg，47%）。LC-MS (M+H)⁺ = 639.4。

步驟 9：4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸；三氟乙酸



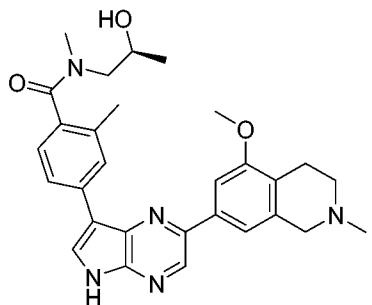
【0217】 在 0°C，向三級丁基 4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-2-甲基苯酸酯 (51 mg, 0.076 mmol, 1.00 當量, 95%) 在 DCM (2 mL) 中的溶液中添加 TFA (2 mL)。將反應混合物在室溫攪拌 1.5 h，然後在減壓下濃縮以提供標題化合物 (37 mg, 70%)。LC-MS (M+H)⁺ = 583.3。

步驟 10：(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



【0218】 以與實例 3、步驟 1 中類似的方式，從 4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-2-甲基苯甲酸；三氟乙酸和(S)-1-(甲基胺基)丙-2-醇製備標題化合物 (33 mg, 89%)。LC-MS (M+H)⁺ = 654.4。

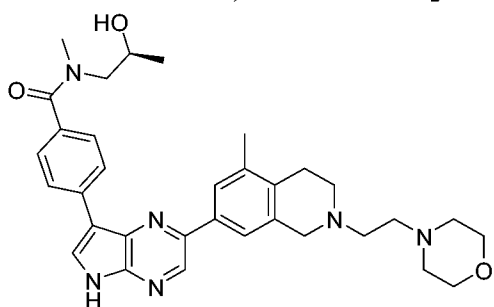
步驟 11：(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



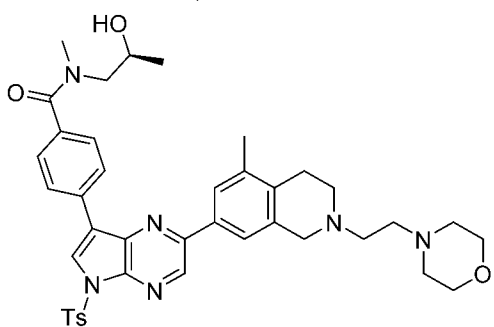
【0219】 以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(S)-N-(2-羥基丙基)-4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺製備實例 12 (13 mg, 43%)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.95 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 8.20-8.10 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 4.06-3.72 (m, 4 H), 3.64-3.48 (m, 3 H), 3.17-3.00 (m, 2 H), 2.88 (s, 2 H), 2.76-2.68 (m, 2 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.34-2.26 (m, 3 H), 1.18-0.83 (m, 3 H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 500.5 。

實例 13：(S)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(5-甲基-2-(2-咪啉代乙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺

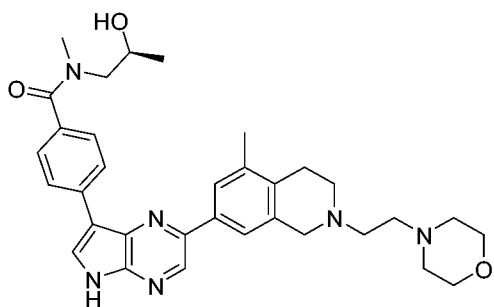


步驟 1：(S)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(5-甲基-2-(2-咪啉代乙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺



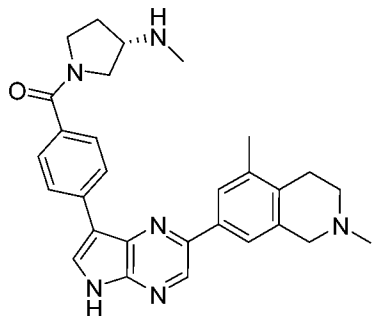
【0220】以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從 4-(2-(5-甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙基)咪啉和(S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基苯甲醯胺製備標題化合物 (64 mg, 43%) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 723.4 。

步驟 2：(S)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(5-甲基-2-(2-咪啉代乙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺

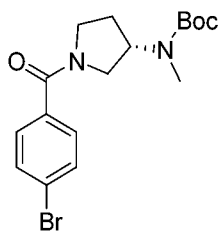


【0221】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(S)-N-(2-羥基丙基)-N-甲基-4-(2-(5-甲基-2-(2-咪啉代乙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺製備實例 13 (17 mg, 36%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.38 (s, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.55-7.49 (m, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 4.07-3.83 (m, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.63-3.46 (m, 5 H), 3.22-3.18 (m, 1 H), 3.07-3.00 (m, 3 H), 2.81-2.71 (m, 4 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 2.58-2.52 (m, 2 H), 2.48-2.42 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 1.16-0.90 (m, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 569.3。

實例 14：(S)-(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯基) (3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮

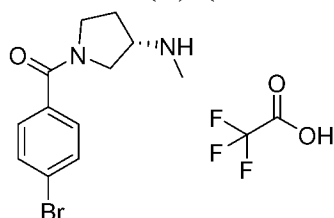


步驟 1：(S)-三級丁基 1-(4-溴苯甲醯)吡咯啉-3-基 (甲基)胺基甲酸酯



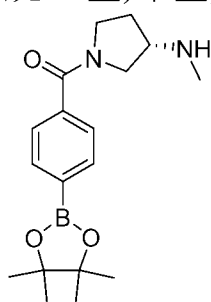
【0222】以與實例 3、步驟 1 中類似的方式，從(S)-三級丁基甲基 (吡咯啉-3-基)胺基甲酸酯和 4-溴苯甲酸製備標題化合物(1.40 g, 73%)。LC-MS (M+H)⁺ = 383.2。

步驟 2：(S)-(4-溴苯基) (3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮；三氟乙酸



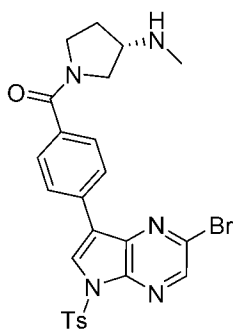
【0223】以與實例 12、步驟 9 中類似的方式，從(S)-三級丁基 1-(4-溴苯甲醯)吡咯啉-3-基 (甲基)胺基甲酸酯製備標題化合物(1.01 g, 97%)。LC-MS (M+H)⁺ = 283.1。

步驟 3：(S)-(3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基) (4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)甲酮



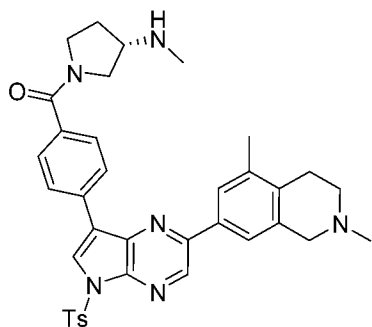
【0224】以與實例 3、步驟 5 中類似的方式，從(S)-(4-溴苯基) (3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮；三氟乙酸和 BPD 製備標題化合物(881 mg, 75%)。LC-MS (M+H)⁺ = 331.3。

步驟 4：(S)-(4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯基) (3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮



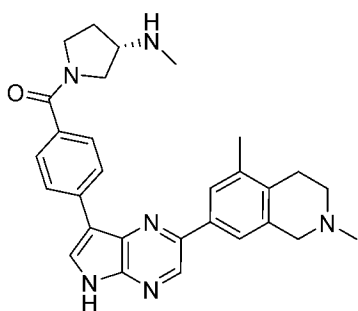
【0225】以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從(S)-(3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)甲酮和 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶製備標題化合物（858 mg，61%）。LC-MS $(M+H)^+ = 554.3$ 。

步驟 5：(S)-(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯基)(3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮



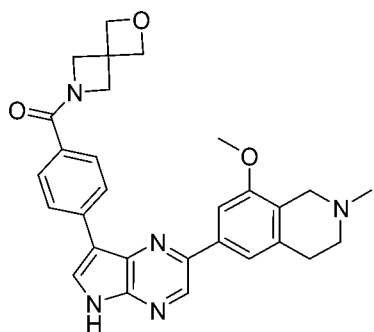
【0226】以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從(S)-(4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯基)(3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮和 2, 5-二甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物（167 mg，73%）。LC-MS $(M+H)^+ = 635.5$ 。

步驟 6：(S)-(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯基)(3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮

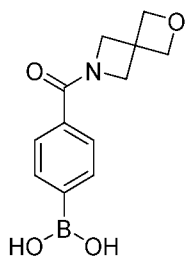


【0227】 以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(S)-4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)苯基) (3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮製備實例 14(18 mg, 13%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42-8.36 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.66-7.60 (m, 2 H), 3.70-3.55 (m, 4 H), 3.53-3.47 (m, 1 H), 3.27-3.20 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 1 H), 2.78-2.72 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.36-2.20 (m, 6 H), 2.05-1.93 (m, 1 H), 1.80-1.72 (m, 1 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 481.4。

實例 15：(4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)苯基) (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮



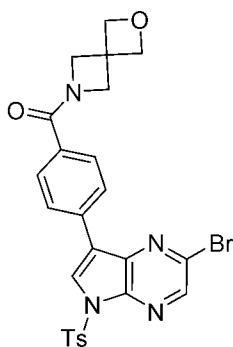
步驟 1：(4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羰基)苯基)硼酸



【0228】 在 0°C，向 4-溴苯甲酸（3.32 g，19.0 mmol）在 DMF（20 mL）中的溶液中添加 HATU（10.8 g，28.5 mmol）、DIPEA（7.37 g，57.0 mmol）和

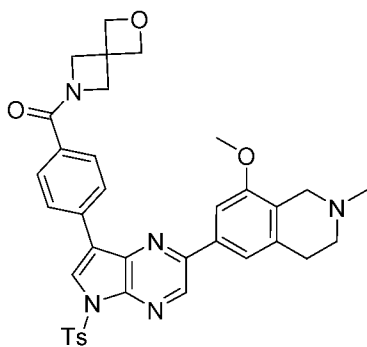
2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（1.98 g，19.0 mmol）。將所得混合物加溫至室溫。16 h 後，將混合物在真空下濃縮，然後用水（50 mL）稀釋。將沈澱物藉由過濾收集，並用水（30 mL x 2）洗滌固體以給出標題化合物（4.7 g，97%）。LC-MS $(M+H)^+ = 248.1$ 。

步驟 2：(4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)苯基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮



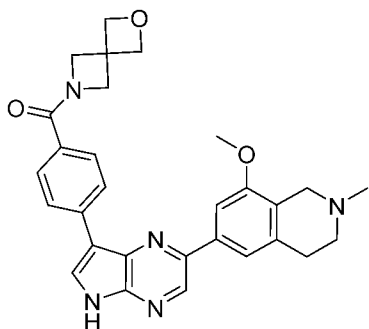
【0229】以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉和(4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羰基)苯基)硼酸製備標題化合物（350 mg，76%）。LCMS $(M+H)^+ = 553.1$ 。

步驟 3：(4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)苯基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮



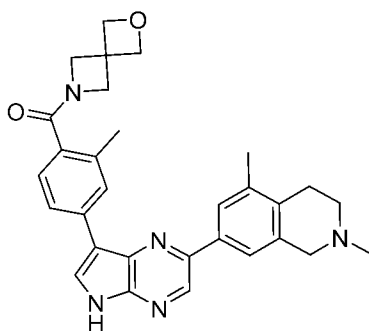
【0230】以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從 8-甲氧基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉和(4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)苯基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮製備標題化合物（74 mg，34%）。LC-MS $(M+H)^+ = 650.4$ 。

步驟 4：(4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯基) (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮

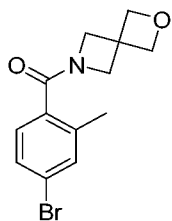


【0231】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯基) (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮製備實例 15 (3 mg, 5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.62-7.56 (m, 2 H), 4.71 (s, 4 H), 4.56 (s, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.50-3.42 (m, 2 H), 2.96-2.90 (m, 2 H), 2.67-2.61 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 496.4。

實例 16：(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯基) (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮

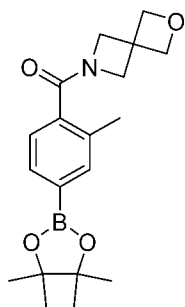


步驟 1：6-(4-溴-2-甲基苯甲醯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷



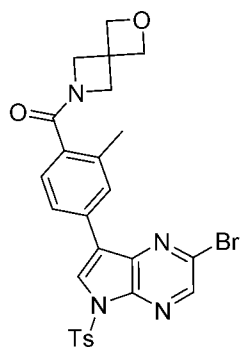
【0232】 以與實例 3、步驟 1 中類似的方式，從 4-溴-2-甲基苯甲酸和 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷製備標題化合物（250 mg，78%）。LCMS (M+H)⁺ = 296.0。

步驟 2：(2-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基) (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮



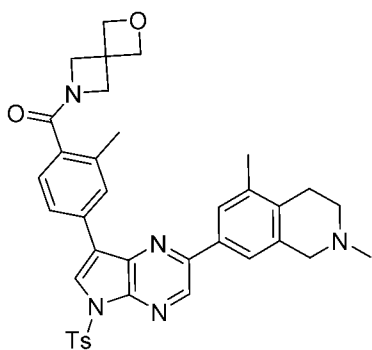
【0233】 以與實例 3、步驟 5 中類似的方式，從 6-(4-溴-2-甲基苯甲醯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷和 BPD 製備標題化合物(200 mg，67%)。LCMS (M+H)⁺ = 344.2。

步驟 3：(4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-2-甲基苯基) (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮



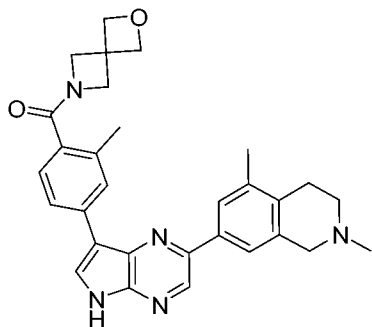
【0234】 以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從(2-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基) (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮和 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉製備標題化合物（185 mg，67%）。LC-MS (M+H)⁺ = 567.1。

步驟 4：(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-2-甲基苯基) (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮



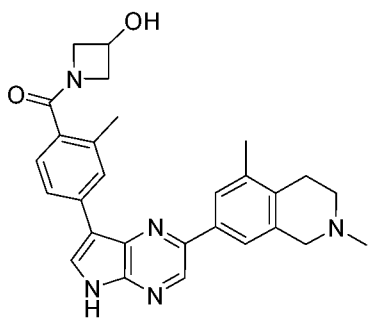
【0235】以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從(4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯基) (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮和 2, 5-二甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物 (91 mg, 30%)。LC-MS (M+H)⁺ = 648.3。

步驟 5：(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯基) (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮

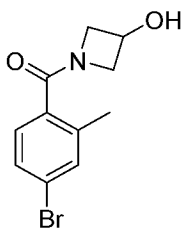


【0236】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯基) (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮製備實例 16 (23 mg, 33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.27-8.17 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.41-7.34 (m, 1 H), 4.74-4.64 (m, 4 H), 4.22 (s, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 2.78-2.72 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.42-2.36 (m, 6 H), 2.32 (s, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 494.5。

實例 17：(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯基) (3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲酮

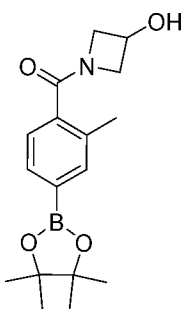


步驟 1：(4-溴-2-甲基苯基) (3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲酮



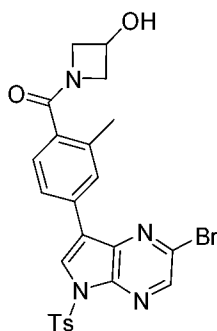
【0237】 以與實例 3、步驟 1 中類似的方式，從 4-溴-2-甲基苯甲酸和氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽製備標題化合物（750 mg，61%）。LCMS (M+H)⁺ = 270.0。

步驟 2：(3-羥基氮雜環丁烷-1-基) (2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)甲酮



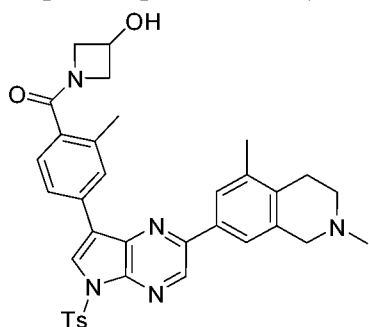
【0238】 以與實例 3、步驟 5 中類似的方式，從(4-溴-2-甲基苯基) (3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲酮和 BPD 製備標題化合物（150 mg，37%）。LCMS (M+H)⁺ = 318.3。

步驟 3：(4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-2-甲基苯基) (3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲酮



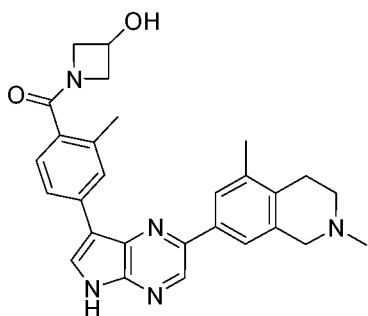
【0239】 以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)(2-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)甲酮和 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶製備標題化合物（854 mg，75%）。LC-MS (M+H)⁺ = 541.2。

步驟 4：(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯基) (3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲酮



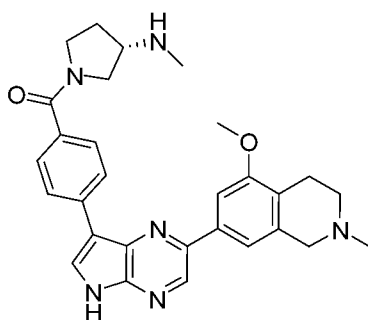
【0240】 以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從 2, 5-二甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉和(4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯基) (3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲酮製備標題化合物（60 mg，36%）。LC-MS (M+H)⁺ = 622.3。

步驟 5：((4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯基) (3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲酮

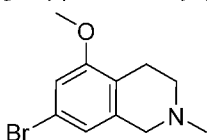


【0241】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯基)(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲酮製備實例 17 (9 mg, 20%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.27-8.17 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.80-5.74 (m, 1 H), 4.54-4.46 (m, 1 H), 4.29-4.20 (m, 1 H), 4.16-4.08 (m, 1 H), 3.82-3.70 (m, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.44-2.36 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 468.5。

實例 18：(S)-(4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯基)(3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮

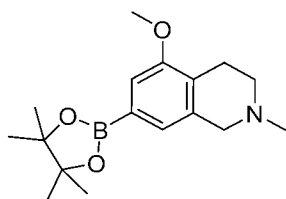


步驟 1：7-溴-5-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉



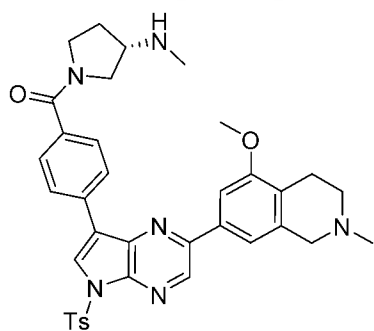
【0242】以與實例 1、步驟 8 中類似的方式，從 7-溴-5-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物 (600 mg, 99%)。LC-MS (M+H)⁺ = 256.0。

步驟 2：5-甲氧基-2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



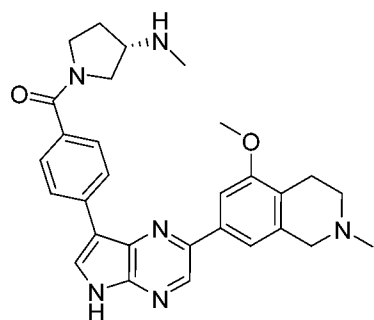
【0243】以與實例 2、步驟 4 中類似的方式，從 7-溴-5-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉製備標題化合物（705 mg，99%）。LC-MS (M+H)⁺ = 304.2。

步驟 3：(S)-(4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)苯基)(3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮



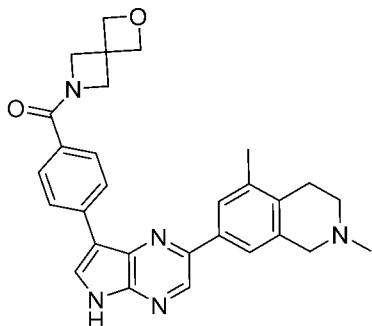
【0244】以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從(S)-(4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)苯基)(3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮和 5-甲氧基-2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉製備標題化合物（62 mg，24%）。LC-MS (M+H)⁺ = 651.6。

步驟 4：(S)-(4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)苯基)(3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮

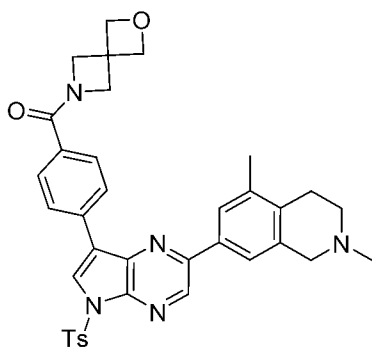


【0245】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(S)-(4-(2-(5-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯基)(3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲酮製備實例 18 (9 mg, 13%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.44-8.37 (m, 2 H), 7.65-7.55 (m, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 3.67-3.55 (m, 2 H), 3.54-3.42 (m, 3 H), 3.30-3.07 (m, 2 H), 2.96-2.89 (m, 2 H), 2.64-2.57 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.33-2.16 (m, 3 H), 2.05-1.88 (m, 1 H), 1.80-1.66 (m, 1 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 497.5。

實例 19：(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮

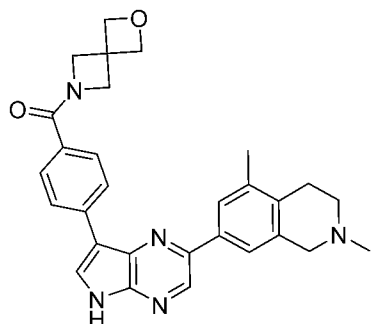


步驟 1：(4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮



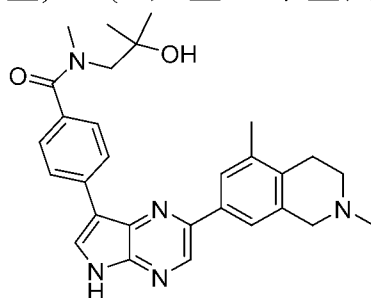
【0246】以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從(4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮和 2, 5-二甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物 (78 mg, 56%)。LC-MS (M+H)⁺ = 634.5。

步驟 2：4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯基 (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮

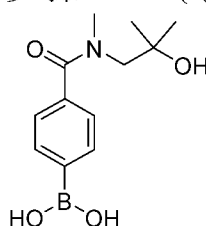


【0247】 以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯基 (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮製備實例 19 (8 mg, 10%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.44 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.44-8.38 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.76-7.70 (m, 3 H), 4.71 (s, 4 H), 4.57 (s, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 2.78-2.73 (m, 2 H), 2.73-2.67 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 480.4。

實例 20：4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺

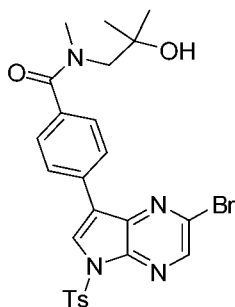


步驟 1：4-((2-羥基-2-甲基丙基)(甲基)胺基甲醯基)苯基硼酸



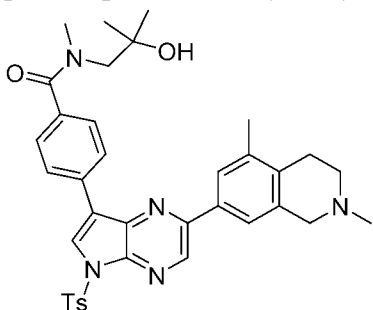
【0248】 以與實例 15、步驟 1 中類似的方式，從 2-甲基-1-(甲基胺基)丙-2-醇和 4-溴苯甲酸製備標題化合物（415 mg，45%）。LC-MS (M+H)⁺ = 252.2。

步驟 2：4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



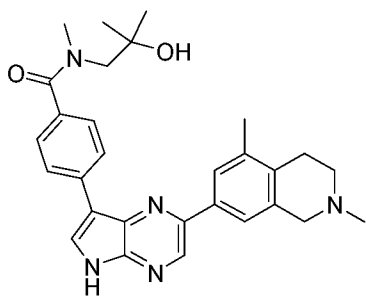
【0249】 以與實例 1、步驟 1 中類似的方式，從 4-((2-羥基-2-甲基丙基)(甲基)胺基甲醯基)苯基硼酸和 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶製備標題化合物（241 mg，32%）。LC-MS (M+H)⁺ = 557.2。

步驟 3：4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



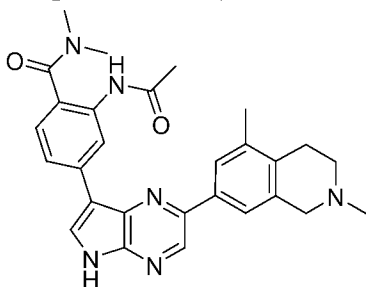
【0250】 以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺和 2, 5-二甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物（190 mg，81%）。LC-MS (M+H)⁺ = 638.4。

步驟 4：4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺

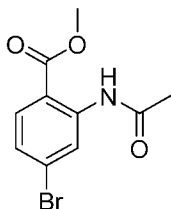


【0251】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺製備實例 20 (34 mg, 29%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.43-8.36 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.56-7.42 (m, 2 H), 4.70-4.52 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.77-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.63 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.25-0.92 (m, 6 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 484.4。

實例 21：2-乙醯胺基-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺

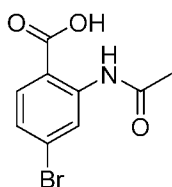


步驟 1：甲基 2-乙醯胺基-4-溴苯酸酯



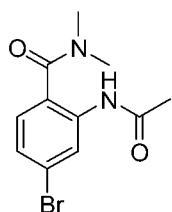
【0252】以與實例 3、步驟 1 中類似的方式，從甲基 2-胺基-4-溴苯酸酯和 AcOH 製備標題化合物 (980 mg, 87%)。LC-MS (M+H)⁺ = 272.0。

步驟 2：2-乙醯胺基-4-溴苯甲酸



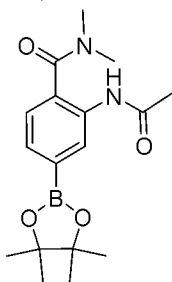
【0253】 在室溫，向甲基 2-乙醯胺基-4-溴苯酸酯（980 mg，3.6 mmol）在 THF（10 mL）和水（10 mL）中的溶液中添加 LiOH 一水合物（302 mg，7.2 mmol）。16 h 後，在減壓下蒸發 THF，並將反應混合物藉由 HCl（1 M）酸化直到 pH=1。將固體藉由過濾收集，並用水（20 mL）洗滌以給出標題化合物（850 mg，92%）。LC-MS (M+H)⁺ = 258.0。

步驟 3：2-乙醯胺基-4-溴-N,N-二甲基苯甲醯胺



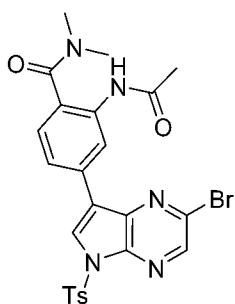
【0254】 以與實例 3、步驟 1 中類似的方式，從 2-乙醯胺基-4-溴苯甲酸和鹽酸二甲胺製備標題化合物（325 mg，76%）。LC-MS (M+H)⁺ = 285.1。

步驟 4：2-乙醯胺基-N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



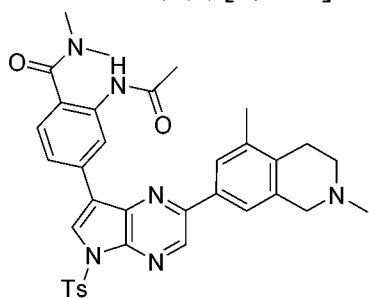
【0255】 以與實例 3、步驟 5 中類似的方式，從 2-乙醯胺基-4-溴-N,N-二甲基苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物（209 mg，60%）。LC-MS (M+H)⁺ = 333.3。

步驟 5：2-乙醯胺基-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺



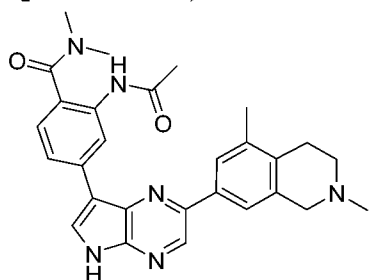
【0256】 以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從 2-乙醯胺基-N, N-二甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺和 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶製備標題化合物 (199 mg, 81%)。LC-MS (M+H)⁺ = 556.1。

步驟 6：2-乙醯胺基-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺



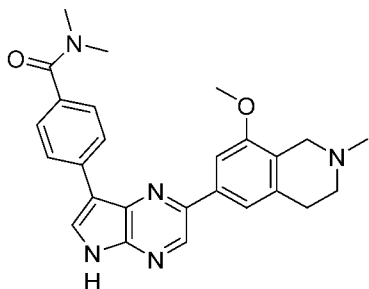
【0257】 以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從 2-乙醯胺基-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺和 2, 5-二甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物 (125 mg, 57%)。LC-MS (M+H)⁺ = 637.4。

步驟 7：2-乙醯胺基-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺

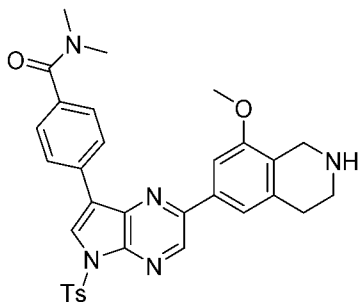


【0258】 以與實例 1、步驟 10 中類似之方法，從 2-乙醯胺基-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺製備實例 21 (25 mg, 27%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.97-7.90 (m, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.06-2.86 (m, 6 H), 2.78-2.65 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 483.4。

實例 22：4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺

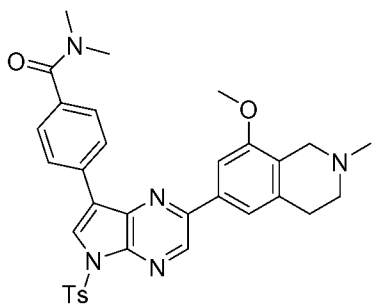


步驟 1：4-(2-(8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺



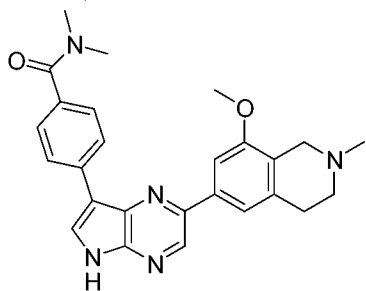
【0259】 以與實例 1、步驟 9 中類似的方式，從 N, N-二甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺和 6-溴-8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉；三氟乙酸製備標題化合物 (390 mg, 65%)。LC-MS (M+H)⁺ = 582.5。

步驟 2：4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺



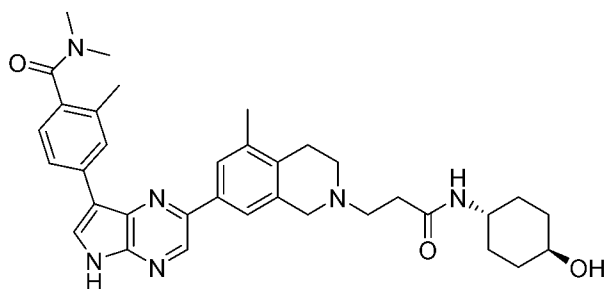
【0260】 以與實例 6、步驟 9 中類似的方式，從 4-(2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺和福馬林製備標題化合物（290 mg，89%）。LC-MS (M+H)⁺ = 596.3。

步驟 3：4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺

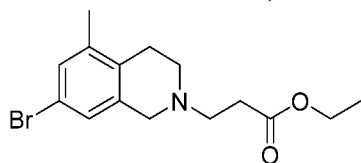


【0261】 以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺製備實例 22（36 mg，19%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.44-8.37 (m, 2 H), 7.63-7.55 (m, 2 H), 7.55-7.48 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 3.00 (s, 6 H), 2.93 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 2.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 442.3。

實例 23：4-(2-(2-(3-((反式-4-羥基環己基)胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N,2-三甲基苯甲醯胺

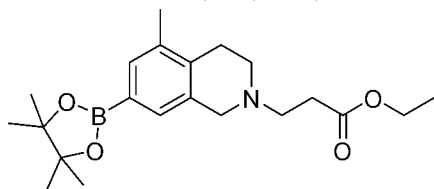


步驟 1：乙基 3-(7-溴-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸酯



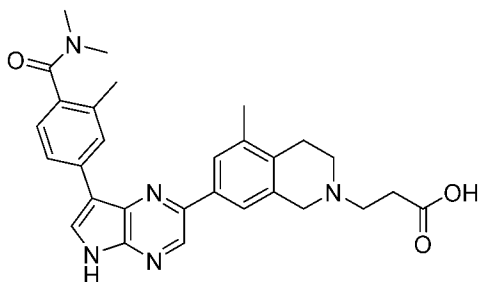
【0262】向 100 mL 密封管中添加 7-溴-5-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（4.5 g，20 mmol）、丙烯酸乙酯（6.0 g，60 mmol）和 EtOH（30 mL）。將混合物在 50°C 攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮以給出標題化合物（6.5 g，99%）。LC-MS (M+H)⁺ = 325.9, 327.9。

步驟 2：乙基 3-(5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸酯



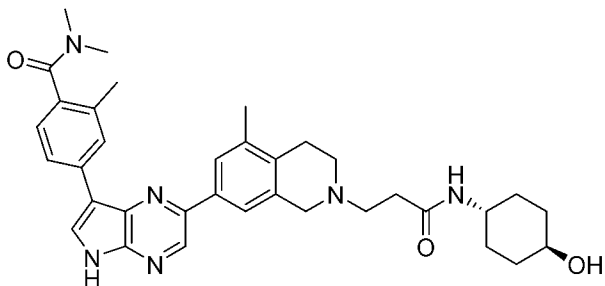
【0263】在 N₂ 下，向乙基 3-(7-溴-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸酯（6.5 g，20 mmol）和 BPD（6.0 g，24 mmol）在 1,4-二噁啉（100 mL）中的溶液中添加 KOAc（7.0 g，71 mmol）和 Pd(dppf)Cl₂（730 mg，1.0 mmol）。將混合物在 90°C 攪拌過夜。將混合物冷卻並用水（100 mL）稀釋，然後用 EtOAc（100 mL x 3）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空下蒸發。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 EtOAc/PE（1：3）洗脫）純化，以給出標題化合物（6.5 g，87%）。LC-MS (M+H)⁺ = 374.1。

步驟 3 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲硫基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸



【0264】向乙基 3-(5-甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸酯 (3.2 g, 8.6 mmol) 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺 (4.3 g, 8.3 mmol) 在 1, 4-二噁啉 (100 mL) 和水 (50 mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (3.5 g, 25.4 mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (310 mg, 0.40 mmol)。將混合物在 $100^\circ C$ 攪拌過夜。將混合物冷卻並用水 (50 mL) 稀釋。將固體過濾出，並將混合物用 HCl (2 M) 中和至 pH 6。將沈澱物藉由過濾收集，以給出標題化合物 (4.2 g, 99%)。LC-MS ($M+H$)⁺ = 498.0。

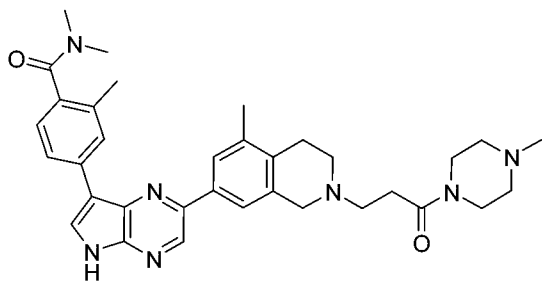
步驟 4：4-(2-(2-(3-((反式-4-羥基環己基)胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



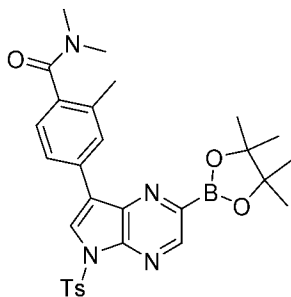
【0265】向 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸 (100 mg, 0.20 mmol) 和反式-4-胺基環己烷-1-醇 (35 mg, 0.30 mmol) 在 DMF (2 mL) 中的溶液中添加 Et_3N (100 mg, 1.0 mmol) 和 HATU (110 mg, 0.30 mmol)。將混合物在室溫攪拌 2 h。將混合物用水 (10 mL) 稀釋，用 EtOAc (10 mL x 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (10 mL x 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下蒸發。將殘餘物藉由製

備型 TLC (用 DCM/MeOH/25%水性 NH_3 (100/10/0.5) 進行) 純化以給出實例 23 (40 mg, 33%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.34 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.68 (brs, 2H), 3.46 (brs, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.73 (brs, 6H), 2.38 - 2.28 (m, 9H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 4H)。LC-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 595.5$ 。

實例 24：N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-(4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺

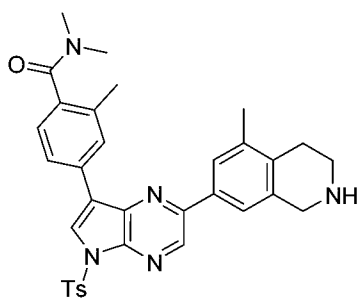


步驟 1：N, N, 2-三甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺



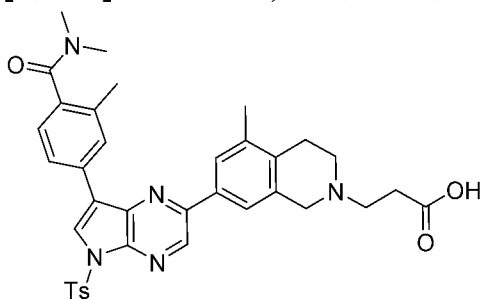
【0266】以與實例 1、步驟 3 中類似的方式，從 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物 (2.3 mg, 97%)。LCMS ($\text{M} - \text{pin}$) $^+ = 479.1$ 。

步驟 2：N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺



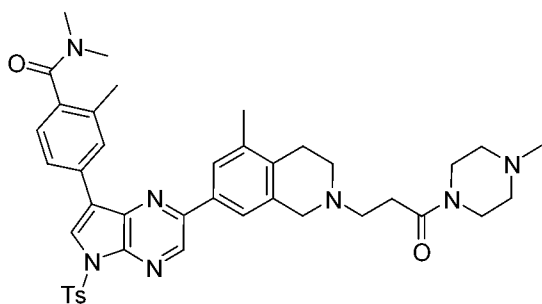
【0267】以與實例 1、步驟 9 中類似的方式，從 N, N, 2-三甲基-4-(2-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲酰胺和 7-溴-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物（1.21 g，58%）。LC-MS (M+H)⁺ = 580.3。

步驟 3：3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲酰基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸



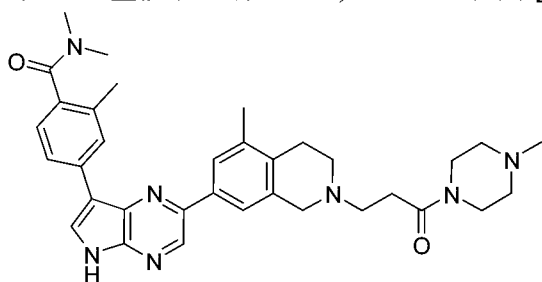
【0268】在室溫，向 N, N, 2-三甲基-4-[2-(5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-(4-甲基苯磺酰基)吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基]苯甲酰胺（1.30 g，2.08 mmol）、KI（364 mg，2.08 mmol）和 Et₃N（666 mg，6.25 mmol）在 DMF（15 mL）中的混合物中分批添加 3-溴丙酸（537 mg，3.33 mmol）。將所得混合物攪拌 3 h，然後用水（20 mL）稀釋。將沈澱物藉由過濾收集，並用水（10 mL x 3）洗滌以給出標題化合物（1.35 g，90%）。LC-MS (M+H)⁺ = 652.2。

步驟 4：N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-(4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲酰胺



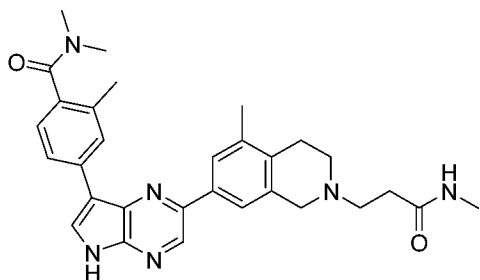
【0269】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基氨基甲醯基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和 1-甲基哌啶製備標題化合物 (79 mg, 51%)。LC-MS $(M+H)^+ = 734.3$ 。

步驟 5：N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-(4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺

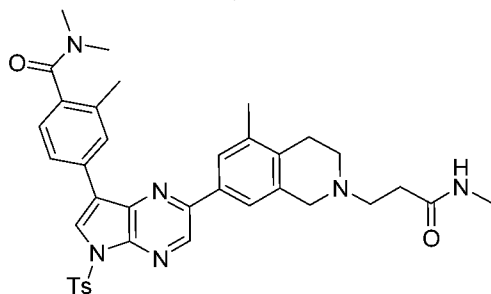


【0270】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-(4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺製備實例 24 (21 mg, 37%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.18 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.52-3.42 (m, 4 H), 3.03 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 2.81-2.70 (m, 6 H), 2.65-2.57 (m, 2 H), 2.33-2.26 (m, 8 H), 2.26-2.20 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H)。LC-MS $(M+H)^+ = 580.3$ 。

實例 25：N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺

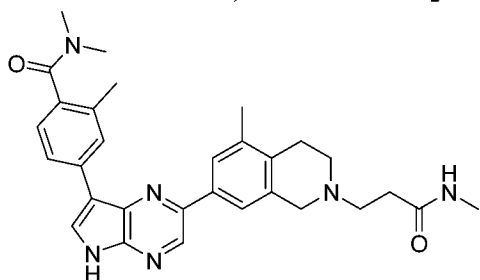


步驟 1：N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)



【0271】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和 MeNH₂ 製備標題化合物（92 mg，45%）。LC-MS (M+H)⁺ = 665.0。

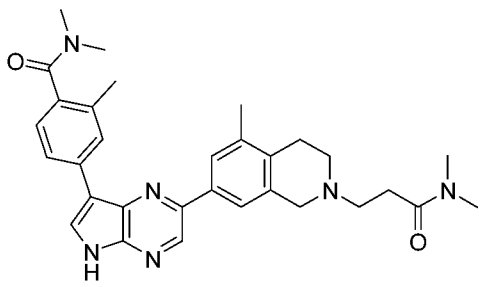
步驟 2：N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺



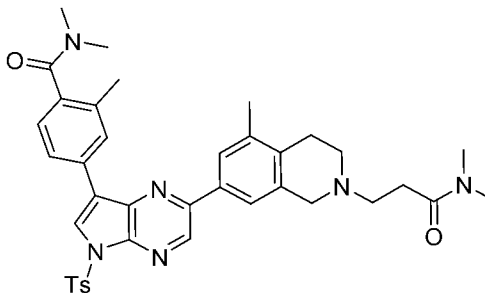
【0272】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺製備實例 25（8 mg，16%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27-8.18 (m, 2 H), 7.89-7.83 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.03 (s, 3 H),

2.84 (s, 3 H), 2.77-2.69 (m, 6 H), 2.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 3 H), 2.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.33-2.28 (m, 6 H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 511.0 。

實例 26：4-(2-(2-(3-(二甲基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

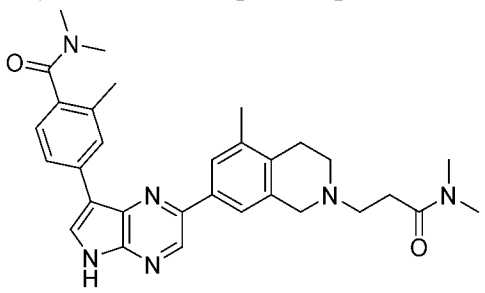


步驟 1：4-(2-(2-(3-(二甲基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



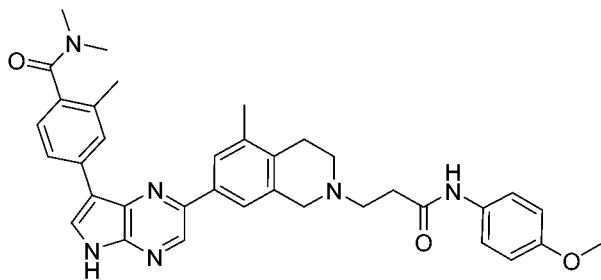
【0273】 以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和 Me₂NH 鹽酸鹽製備標題化合物（75 mg，41%）。LC-MS (M+H)⁺ = 679.0 。

步驟 2：4-(2-(2-(3-(二甲基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

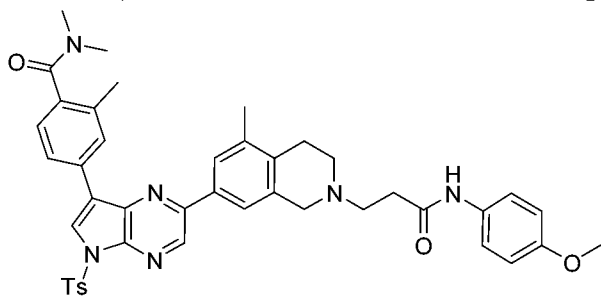


【0274】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 4-(2-(2-(3-(二甲基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺製備實例 26 (10 mg, 12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.18 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.06-2.99 (m, 6 H), 2.86-2.81 (m, 6 H), 2.80-2.70 (m, 6 H), 2.64-2.56 (m, 2 H), 2.37-2.28 (m, 6 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 525.0。

實例 27：4-(2-(2-(3-(4-甲氧基苯基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

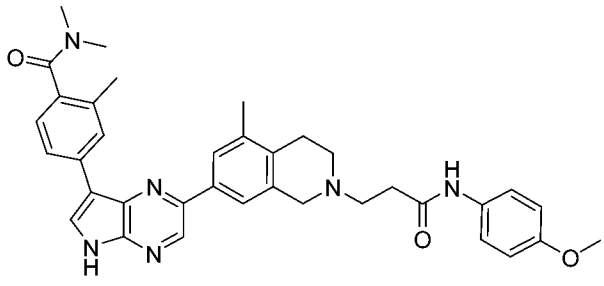


步驟 1：4-(2-(2-(3-(4-甲氧基苯基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



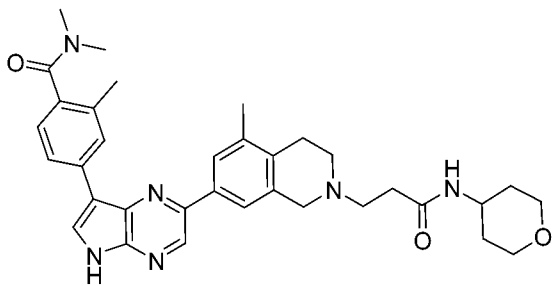
【0275】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和 4-甲氧基苯胺製備標題化合物 (103 mg, 54%)。LC-MS (M+H)⁺ = 757.3。

步驟 2：4-(2-(2-(3-(4-甲氧基苯基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

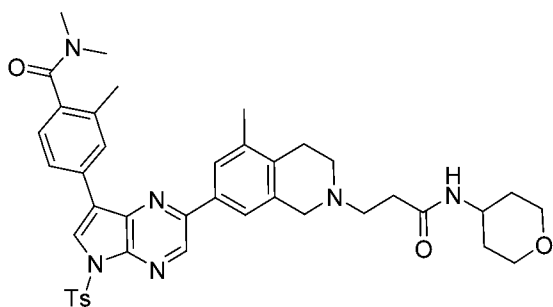


【0276】 以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 4-(2-(2-(3-(4-甲氧基苯基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺製備實例 27（35 mg，42%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 8.25-8.19 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.53-7.45 (m, 2 H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.90-6.81 (m, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.88-2.78 (m, 7 H), 2.78-2.70 (m, 2 H), 2.62-2.54 (m, 2 H), 2.34-2.27 (m, 6 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 603.5。

實例 28：N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-側氧基-3-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺

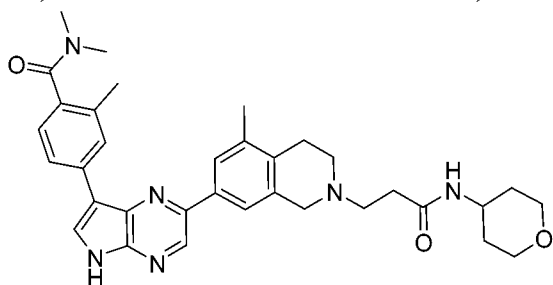


步驟 1：N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-側氧基-3-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺



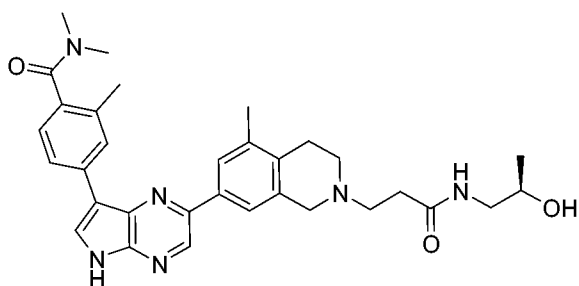
【0277】 以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和四氫-2H-哌喃-4-胺製備標題化合物 (107 mg, 47%)。LC-MS (M+H)⁺ = 735.3。

步驟 2：N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-側氧基-3-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺

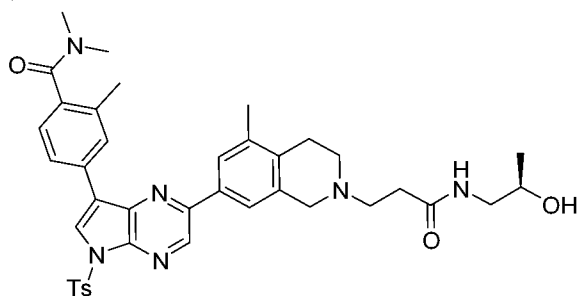


【0278】 以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-側氧基-3-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺製備實例 28 (30 mg, 37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.19 (m, 2 H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.83-3.70 (m, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 3.37-3.34 (m, 1 H), 3.32-3.29 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.79-2.70 (m, 6 H), 2.41-2.33 (m, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.73-1.65 (m, 2 H), 1.43-1.29 (m, 2 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 581.3。

實例 29：(R)-4-(2-(2-(3-(2-羥基丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

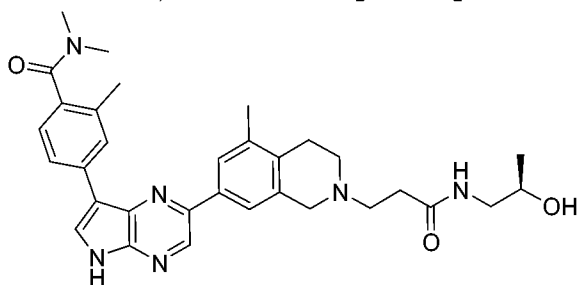


步驟 1：(R)-4-(2-(2-(3-(2-羥基丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



【0279】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和(R)-1-胺基丙-2-醇製備標題化合物（69 mg，48%）。LC-MS (M+H)⁺ = 709.4。

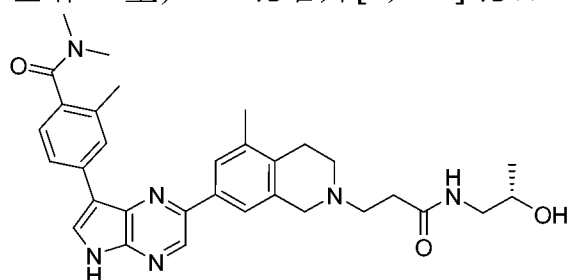
步驟 2：(R)-4-(2-(2-(3-(2-羥基丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



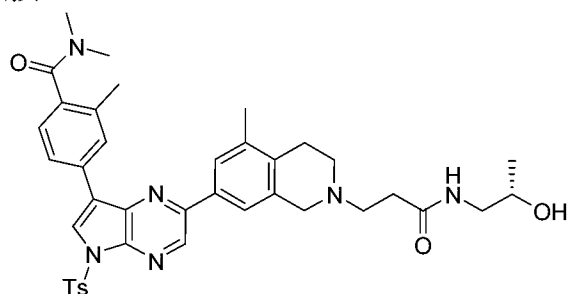
【0280】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(R)-4-(2-(2-(3-(2-羥基丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺製備實例 29（20 mg，23%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.25-8.19

(m, 2 H), 8.00-7.93 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.28-7.19 (m, 1 H), 4.66-4.60 (m, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.67-3.57 (m, 1 H), 3.05-2.95 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.70 (m, 6 H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.03-0.97 (m, 3 H) 。 LC-MS $(M+H)^+ = 555.3$ 。

實例 30：(S)-4-(2-(2-(3-(2-羥基丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

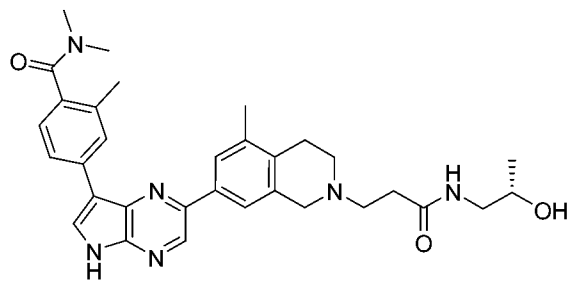


步驟 1：(S)-4-(2-(2-(3-(2-羥基丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



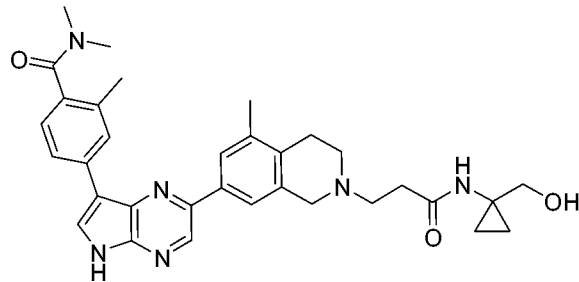
【0281】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和(S)-1-胺基丙-2-醇製備標題化合物（74 mg，54%）。LC-MS $(M+H)^+ = 709.6$ 。

步驟 2：(S)-4-(2-(2-(3-(2-羥基丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

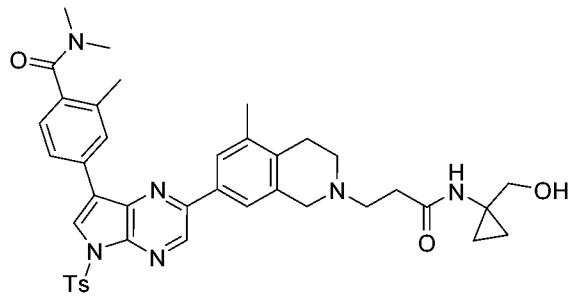


【0282】 以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(S)-4-(2-(2-(3-(2-羟基丙基胺基)-3-侧氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基)-5-对甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲酰胺制备实例如 30（11 mg，18%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.25-8.19 (m, 2 H), 8.01-7.94 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.28-7.22 (m, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.67-3.57 (m, 1 H), 3.05-2.95 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.69 (m, 6 H), 2.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.03-0.97 (m, 3 H)。LC-MS (*M*+*H*)⁺ = 555.5。

實例 31：4-(2-(2-(3-(1-(羟基甲基)环丙基胺基)-3-侧氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲酰胺

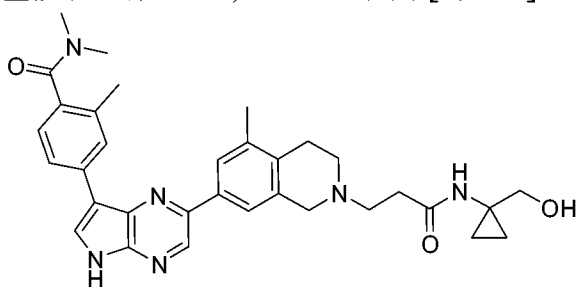


步驟 1：4-(2-(2-(3-(1-(羟基甲基)环丙基胺基)-3-侧氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基)-5-对甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲酰胺



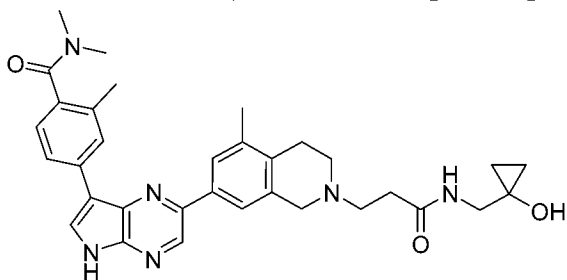
【0283】 以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和(1-胺基環丙基)甲醇製備標題化合物 (81 mg, 73%)。LC-MS (M+H)⁺ = 721.1。

步驟 2：4-(2-(2-(3-(1-(羥基甲基)環丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

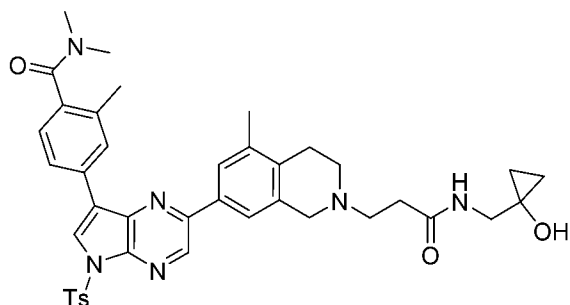


【0284】 以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 4-(2-(2-(3-(1-(羥基甲基)環丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺製備實例 31 (35 mg, 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27-8.19 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 4.74-4.67 (m, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.43-3.38 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.75-2.71 (m, 6 H), 2.37-2.28 (m, 8 H), 0.69-0.58 (m, 2 H), 0.61-0.50 (m, 2 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 567.3。

實例 32：4-(2-(2-(3-(1-(羥基環丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



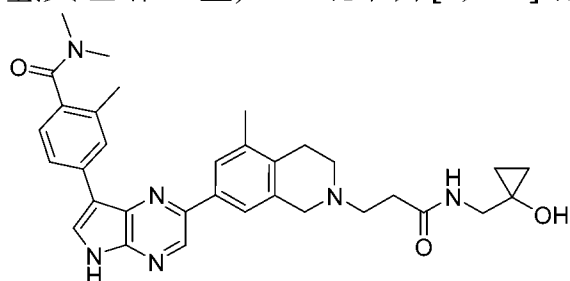
步驟 1：4-(2-(2-(3-((1-羥基環丙基)甲基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



【0285】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸和 1-(胺基甲基)環丙醇製備標題化合物(106 mg, 52%)。

LC-MS (M+H)⁺ = 721.6。

步驟 2：4-(2-(2-(3-((1-羥基環丙基)甲基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

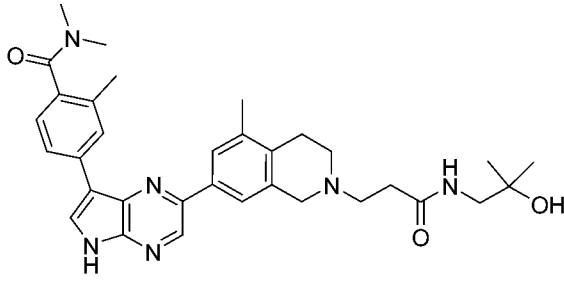


【0286】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 4-(2-(2-(3-((1-羥基環丙基)甲基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺製備實例 32(34 mg, 47%)。

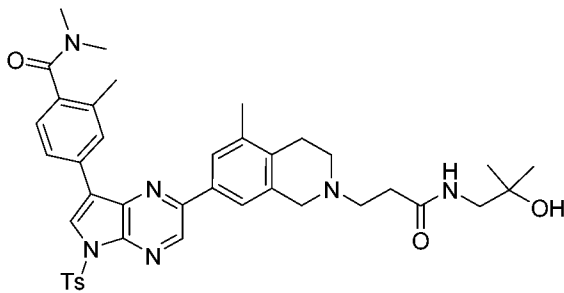
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.20 (m, 2 H), 8.06-8.02 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.22 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.78-2.73

(m, 6 H), 2.45-2.40 (m, 2 H), 2.34-2.28 (m, 6 H), 0.52-0.41 (m, 4 H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 567.5 。

實例 33：4-(2-(2-(3-(2-羟基-2-甲基丙基胺基)-3-侧氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲酰胺

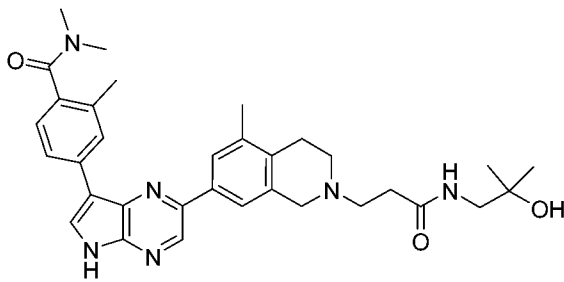


步驟 1：4-(2-(2-(3-(2-羟基-2-甲基丙基胺基)-3-侧氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲酰胺



【0287】 以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲酰基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氢异喹啉-2 (1H)-基)丙酸和 1-胺基-2-甲基丙-2-醇製備標題化合物(93 mg，63%)。 LC-MS (M+H)⁺ = 723.4 。

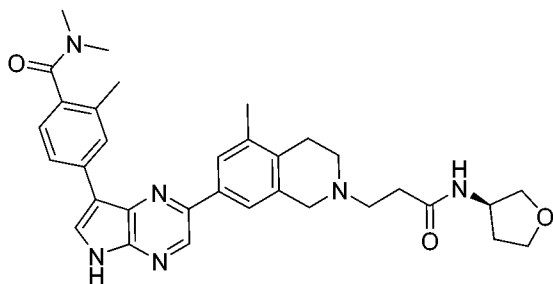
步驟 2：4-(2-(2-(3-(2-羟基-2-甲基丙基胺基)-3-侧氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲酰胺



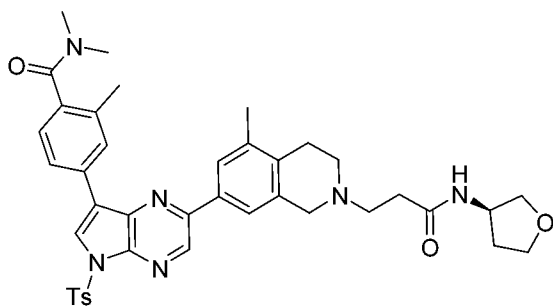
【0288】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 4-(2-(2-(3-(2-羥基-2-甲基丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺製備實例 33 (29 mg, 31%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.19 (m, 2 H), 7.98-7.90 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.06-3.00 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.72 (m, 6 H), 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.02 (s, 6 H). LC-MS ($M+H$) $^+$ = 569.4。

實例 34：(R)-N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-側氧基-3-(四氫呋喃-3-基胺基)丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺



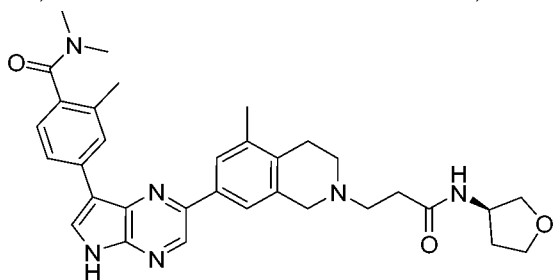
步驟 1：(R)-N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-側氧基-3-(四氫呋喃-3-基胺基)丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺



【0289】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和(R)-四氫呋喃-3-胺製備標題化合物 (103 mg, 51%)。

LC-MS ($M+H$) $^+$ = 721.5。

步驟 2：(R)-N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-側氧基-3-(四氫呋喃-3-基胺基)丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺

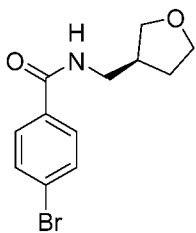


【0290】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(R)-N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-側氧基-3-(四氫呋喃-3-基胺基)丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)苯甲醯胺製備實例 34 (22 mg, 18%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.17 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.29-4.18 (m, 1 H), 3.79-3.61 (m, 5 H), 3.47-3.39 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.78-2.70 (m, 6 H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.33-2.28 (m, 6 H), 2.13-1.99 (m, 1 H), 1.75-1.64 (m, 1 H)。
LC-MS ($M+H$)⁺ = 567.4。

實例 35：(S)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺

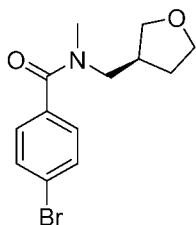
步驟 1：(S)-4-溴-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



【0291】向 4-溴苯甲酸 (2.0 g, 9.9 mmol) 和(S)-(四氫呋喃-3-基)甲胺 (1.0 g, 9.9 mmol) 在 DMF (20 mL) 中的溶液中添加 HATU (5.64 g, 14.9 mmol) 和 DIPEA (2.55 g, 19.8 mmol)。將所得溶液在室溫攪拌過夜。添加水 (20 mL)，並將溶液用 EtOAc (20 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄

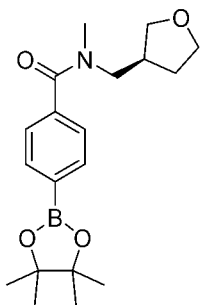
乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:1) 洗脫以給出標題化合物 (4.6 g, 含有 DMF)。將材料不經進一步純化而用於步驟 2。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 283.8, 285.8$ 。

步驟 2：(S)-4-溴-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



【0292】在 0°C 在 N_2 下，將 NaH (1.3 g, 32.4 mmol, 60%) 添加到(S)-4-溴-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺 (4.6 g, 來自步驟 1) 在 DMF (30 mL) 中的溶液中。將所得溶液在 0°C 攪拌 1 h，並滴加 MeI (3.45 g, 24.3 mmol)。將溶液加溫至室溫並攪拌 1 h。添加水 (30 mL)，並將溶液用 EtOAc (30 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法 (用 DCM/MeOH (100:1) 洗脫) 純化以給出標題化合物 (2.42 g, 82%，對於 2 個步驟)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 297.8, 299.8$ 。

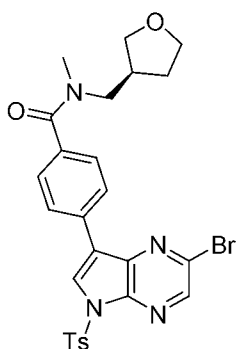
步驟 3：(S)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



【0293】在 N_2 下，向(S)-4-溴-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺 (2.42 g, 8.12 mmol) 在 1,4-二噁啉 (50 mL) 中的溶液中添加 BPD (3.09 g, 12.2 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (332 mg, 0.406 mmol) 和 KOAc (1.59 g, 16.2 mmol)。將所得溶液在 90°C 攪拌過夜。添加水 (50 mL)，並將混合物用 EtOAc

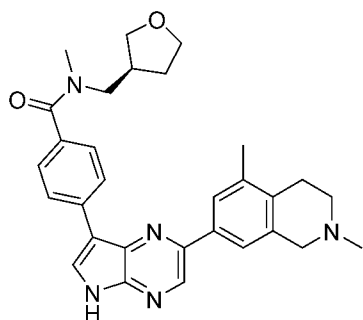
(50 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（用 EtOAc/PE (1 : 3) 洗脫）純化，以給出標題化合物 (2.53 g, 90%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.02 - 3.19 (m, 6H), 3.16 - 2.89 (m, 3H), 2.79 - 2.45 (m, 1H), 2.15 - 1.66 (m, 2H), 1.35 (s, 12H)。LC-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 346.0$ 。

步驟 4：(S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



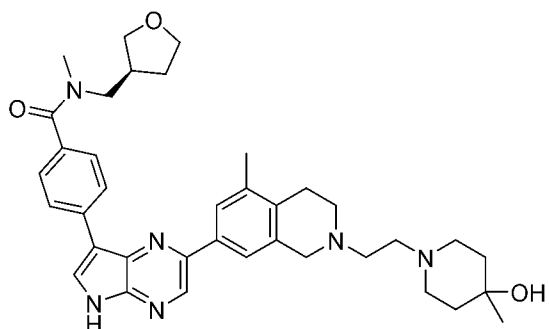
【0294】在 N_2 下，向(S)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺 (400 mg, 1.16 mmol) 和 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉 (665 mg, 1.39 mmol) 在二噁咻 (40 mL) 和 H_2O (8 mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (85 mg, 0.116 mmol) 和 K_2CO_3 (320 mg, 2.32 mmol)。將混合物在冷凝器下回流 5 h。將混合物冷卻到室溫並用 EtOAc (50 mL) 稀釋，然後用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（用 EtOAc/PE (1 : 3) 洗脫）純化，以給出標題化合物 (350 mg, 58%)。LC-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 568.9, 570.9$ 。

步驟 5：(S)-4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺

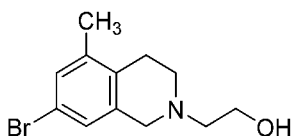


【0295】在氮氣下，將(S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺（150 mg，0.263 mmol）、2,5-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（100 mg，0.35 mmol）、Pd(dppf)Cl₂（19 mg，0.026 mmol）和 K₂CO₃（73 mg，0.526 mmol）添加到二噁咄（10 mL）和水（4 mL）中。將反應混合物加熱至回流過夜。將混合物在 EtOAc（10 mL）和水（10 mL）之間分配，並且將水層用 EtOAc（10 mL x 2）萃取。將合併的有機層經 Na₂SO₄乾燥，然後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC（用 MeOH/DCM（1：10）進行）純化以給出實例 35（55 mg，42%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.43-8.35 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 3.85 - 3.44 (m, 8H), 3.00 (s, 3H), 2.79 - 2.63 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.08-1.52 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=496.0。

實例 36：(S)-4-(2-(2-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙基)-5-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺

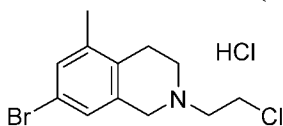


步驟 1：2-(7-溴-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙烷-1-醇



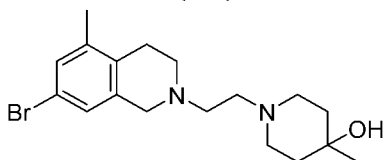
【0296】 將 7-溴-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉 (630 mg, 2.79 mmol)、2-溴乙烷-1-醇 (383 mg, 3.07 mmol) 和 K_2CO_3 (770 mg, 5.58 mmol) 在 MeCN (20 mL) 中的懸浮液在 75°C 攪拌過夜。將反應混合物冷卻並濃縮。將粗製品藉由矽膠層析法(用 DCM/MeOH (20:1) 洗脫)純化以給出標題化合物 (0.50 g, 66%)。LCMS $(M+H)^+ = 269.9, 271.9$ 。

步驟 2：7-溴-2-(2-氯乙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉鹽酸鹽



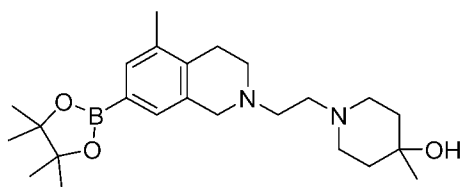
【0297】 將 2-(7-溴-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙烷-1-醇 (500 mg, 1.85 mmol) 在 $SOCl_2$ (5 mL) 中的溶液在回流下攪拌 2 h。將反應冷卻至室溫，並將溶劑真空除去以給出標題化合物 (0.60 g, 99%)。LCMS $(M+H)^+ = 287.9, 289.9$ 。

步驟 3：1-(2-(7-溴-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙基)-4-甲基哌啶-4-醇



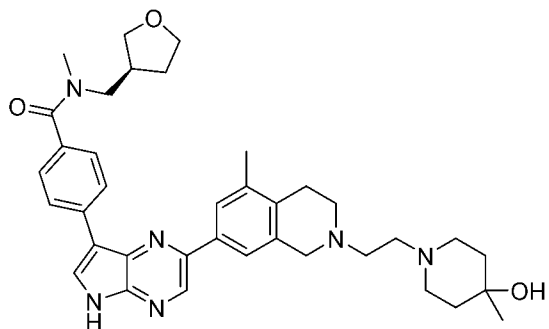
【0298】 在 75°C，將 7-溴-2-(2-氯乙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉鹽酸鹽 (600 mg, 1.85 mmol)、4-甲基哌啶-4-醇 (213 mg, 1.85 mmol) 和 K_2CO_3 (1.02 g, 7.4 mmol) 在 MeCN (30 mL) 中的懸浮液攪拌過夜。將反應冷卻至室溫並將溶劑真空除去。將粗製品藉由矽膠層析法(用 DCM/MeOH (20:1) 洗脫)純化以給出標題化合物 (0.48 g, 70%)。LCMS $(M+H)^+ = 367.0, 369.0$ 。

步驟 4：4-甲基-1-(2-(5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙基)哌啶-4-醇



【0299】在氮氣下，將 1-(2-(7-溴-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙基)-4-甲基哌啶-4-醇 (480 mg, 1.3 mmol)、BPD (497 mg, 1.96 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (95 mg, 0.13 mmol) 和 AcOK (255 mg, 2.6 mmol) 添加到二噁咻 (15 mL) 中。將反應混合物在回流下攪拌過夜。添加 EtOAc (20 mL)，並將溶液用鹽水 (20 mL x 2) 洗滌。將合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。將粗製品藉由矽膠層析法 (用 DCM/MeOH (50 : 1 至 30 : 1) 洗脫) 純化以給出標題化合物 (400 mg, 74%)。LC-MS (M+H)⁺=415.1。

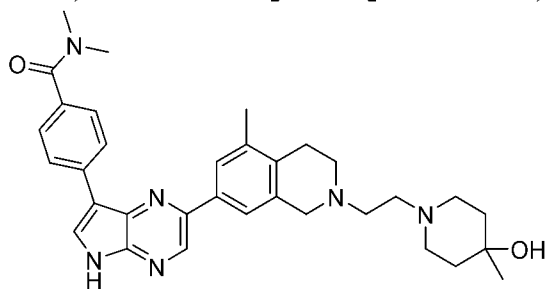
步驟 5：(S)-4-(2-(2-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙基)-5-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-(四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



【0300】以與實例 35、步驟 5 中類似的方式，從 (S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-(四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺和 4-甲基-1-(2-(5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙基)哌啶-4-醇製備實例 36 (48 mg, 29%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.85-3.67 (m, 4H), 3.59-3.41 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 4H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 2.31 (s,

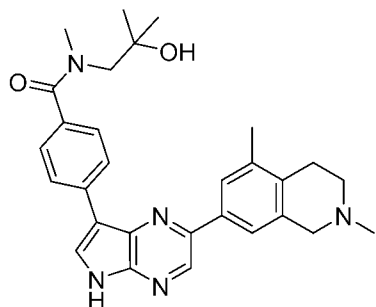
3H), 2.07-1.82 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.10 (s, 3H) 。 LC-MS (M+H)⁺ =623.0 。

實例 37：4-(2-(2-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺

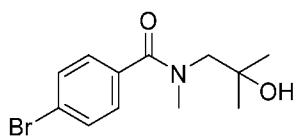


【0301】以與實例 35、步驟 5 中類似的方式，從 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺和 4-甲基-1-(2-(5-甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙基)哌啶-4-醇製備實例 37 (50 mg, 30%) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.80-2.69 (m, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 4H), 1.09 (s, 3H) 。 LC-MS (M+H)⁺ =553.0 。

實例 38：4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺

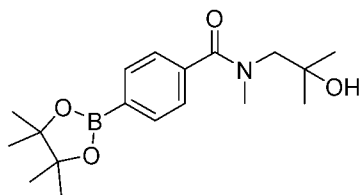


步驟 1：4-溴-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



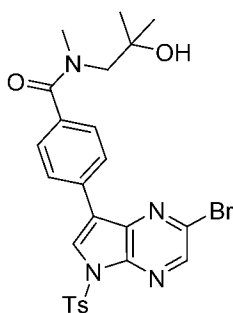
【0302】 將 4-溴苯甲酸（1.93 g，9.61 mmol）、2-甲基-1-(甲基胺基)丙-2-醇（1.0 g，9.61 mmol）、HATU（4.75 g，12.5 mmol）和 TEA（2.8 mL，19.2 mmol）添加在 DMF（30 mL）中。將混合物在室溫攪拌過夜。添加水（60 mL），並將混合物用 EtOAc（40 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（50 mL x 3）洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（用 EtOAc/PE（1：5 至 2：1）洗脫）純化以給出標題化合物（2.5 g，91%）。LC-MS (M+H)⁺=286.0, 288.0。

步驟 2：N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



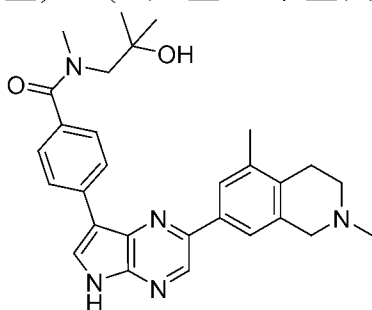
【0303】 在氮氣下，將 4-溴-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺（2.5 g，8.7 mmol）、BPD（2.2 g，13 mmol）、Pd(dppf)Cl₂（382 mg，0.52 mmol）和 AcOK（1.7 g，17.4 mmol）添加到二噁咻（50 mL）中。將反應混合物加熱至回流過夜，然後冷卻至室溫。添加 EtOAc（50 mL），並將溶液用鹽水（30 mL x 2）洗滌。將合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 EtOAc/PE（1：5 至 2：1）洗脫）純化以給出標題化合物（2.8 g，97%）。LC-MS (M+H)⁺=334.2。

步驟 3：4-(2-溴-5-對甲苄磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



【0304】在氮氣氛下，向 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶（4.3 g，9.0 mmol）和 N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺（2.8 g，8.6 mmol）在二噁咄（50 mL）和水（10 mL）中的溶液中添加 K_2CO_3 （1.6 g，11.7 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$ （395 mg，0.54 mmol）。在 $50^\circ C$ 在氮氣氛下攪拌 5 h 後，將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將粗製品藉由矽膠柱層析法（用 EtOAc/PE（1:2 至 2:1）洗脫）純化以給出標題化合物（2.5 g，50%）。LCMS $(M+H)^+ = 557.0$ 。

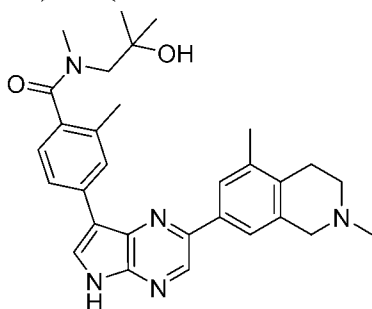
步驟 4：4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



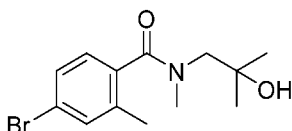
【0305】以與實例 35、步驟 5 中類似的方式，從 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺和 2,5-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉製備實例 38（28 mg，21%）。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63-7.45 (m, 2H), 4.74 (4.59, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 2H),

2.78-2.73 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.28-0.97 (m, 6H) 。 LC-MS (M+H)⁺ =484.0 。

實例 39：4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺

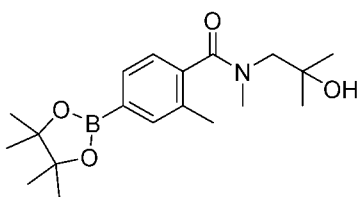


步驟 1：4-溴-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



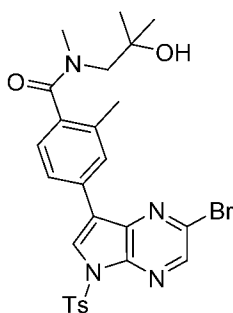
【0306】以與實例 38、步驟 1 中類似的方式，從 4-溴-2-甲基苯甲酸和 2-甲基-1-(甲基胺基)丙-2-醇製備標題化合物 (2.5 g, 86%) 。 LCMS (M+H)⁺ = 300.0, 302.0 。

步驟 2：N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N, 2-二甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



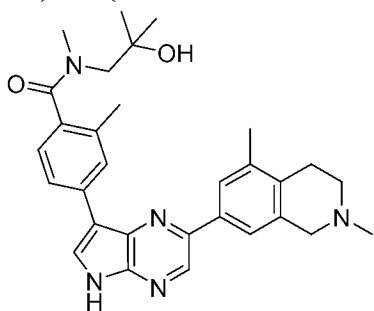
【0307】以與實例 38、步驟 2 中類似的方式，從 4-溴-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物 (2.5 g, 87%) 。 LC-MS (M+H)⁺ =348.0 。

步驟 3：4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺



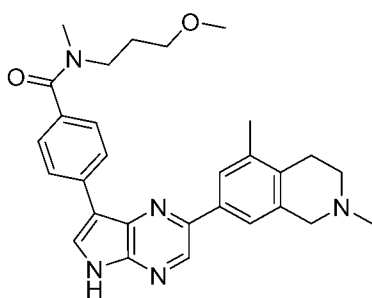
【0308】以與實例 38、步驟 3 中類似的方式，從 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶和 N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N, 2-二甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺製備標題化合物（2.5 g，87%）。LC-MS (M+H)⁺ = 571.0。

步驟 4：4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺

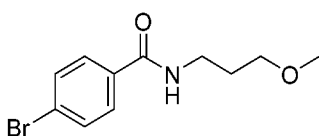


【0309】以與實例 35、步驟 5 中類似的方式，從 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N, 2-二甲基苯甲醯胺和 2, 5-二甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備實例 39（59 mg，44%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.14-2.93 (m, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.77 (m, 6H), 1.22-0.93 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 498.0。

實例 40：4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(3-甲氧基丙基)-N-甲基苯甲醯胺

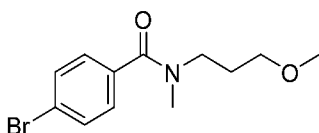


步驟 1：4-溴-N-(3-甲氧基丙基)苯甲醯胺



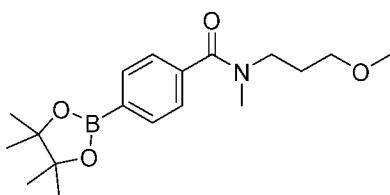
【0310】以與實例 38、步驟 1 中類似的方式，從 4-溴苯甲酸和 3-甲氧基丙-1-胺製備標題化合物（1.6 g，52%）。LCMS (M+H)⁺ = 272.0, 274.0。

步驟 2：4-溴-N-(3-甲氧基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



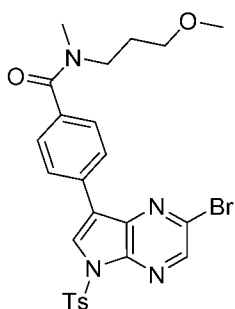
【0311】以與實例 35、步驟 2 中類似的方式，從 4-溴-N-(3-甲氧基丙基)苯甲醯胺和 MeI 製備標題化合物（1.6 g，95%）。LC-MS (M+H)⁺ = 286.0, 288.0。

步驟 3：N-(3-甲氧基丙基)-N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



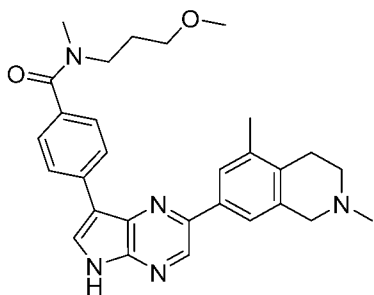
【0312】以與實例 38、步驟 2 中類似的方式，從 4-溴-N-(3-甲氧基丙基)-N-甲基苯甲醯胺和 BPD 製備標題化合物（2.5 g，87%）。LC-MS (M+H)⁺ = 334.0。

步驟 4：4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N-(3-甲氧基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



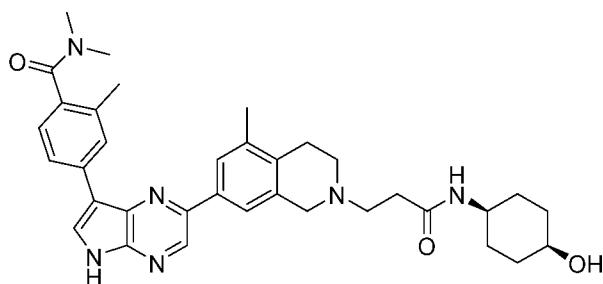
【0313】 以與實例 38、步驟 3 中類似的方式，從 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶和 N-(3-甲氧基丙基)-N-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺製備標題化合物 (0.80 g, 32%)。LC-MS (M+H)⁺ = 557.0, 559.0。

步驟 5：4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(3-甲氧基丙基)-N-甲基苯甲醯胺



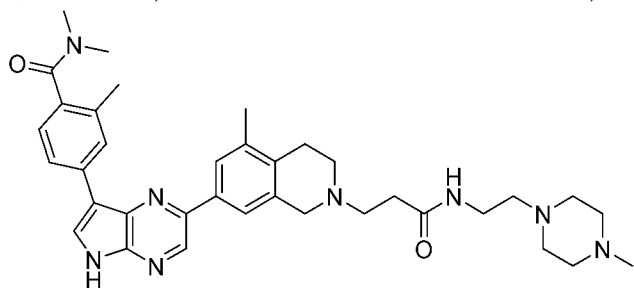
【0314】 以與實例 35、步驟 5 中類似的方式，從 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-(3-甲氧基丙基)-N-甲基苯甲醯胺和 2, 5-二甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備實例 40 (60 mg, 41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57-7.42 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.55-3.37 (m, 3H), 3.29-3.11 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.89-1.72 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 484.8。

實例 41：4-(2-(2-(3-((順式-4-羥基環己基)胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



【0315】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基氨基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和順式-4-胺基環己烷-1-醇製備實例 41 (60 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 6H), 2.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.32 - 2.28 (m, 8H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.49 - 1.38 (m, 4H)。LC-MS (M+H)⁺ = 595.5。

實例 42：N,N,2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺

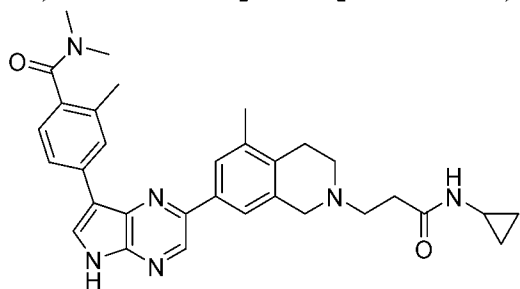


【0316】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基氨基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和 2-(4-甲基哌啶-1-基)乙烷-1-胺製備實例 42 (30 mg, 24%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 7.99 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79 - 2.68

(m, 6H), 2.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 12H), 2.19 (brs, 4H), 2.05 (s, 3H)。

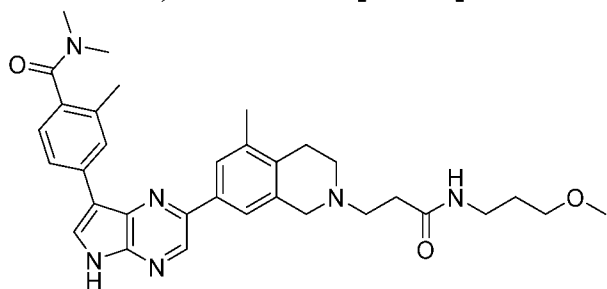
LC-MS $(M+H)^+ = 623.6$ 。

實例 43：4-(2-(2-(3-(環丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



【0317】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和環丙胺製備實例 43 (30 mg, 27%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 6H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 8H), 0.64 - 0.55 (m, 2H), 0.40 - 0.31 (m, 2H)。LC-MS $(M+H)^+ = 537.5$ 。

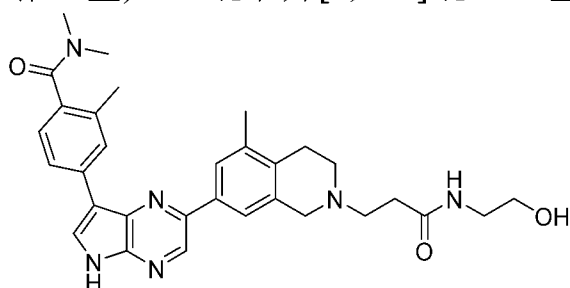
實例 44：4-(2-(2-(3-(3-甲氧基丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



【0318】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和 3-甲氧基丙-1-胺製備實例 44 (60 mg, 52%)。 ^1H NMR (400 MHz,

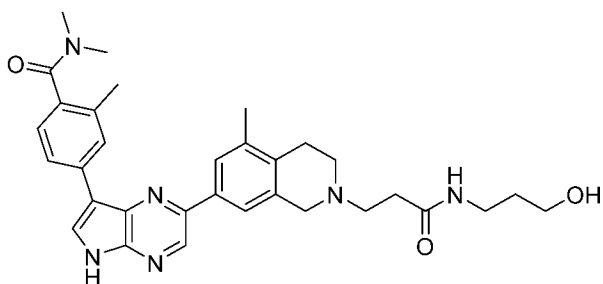
DMSO-*d*₆) δ 12.33 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.95 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.28 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 12.7, 6.7$ Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78 - 2.69 (m, 6H), 2.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 6H), 1.60 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 569.5 。

實例 45：4-(2-(2-(3-((2-羥基乙基)胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N,2-三甲基苯甲醯胺



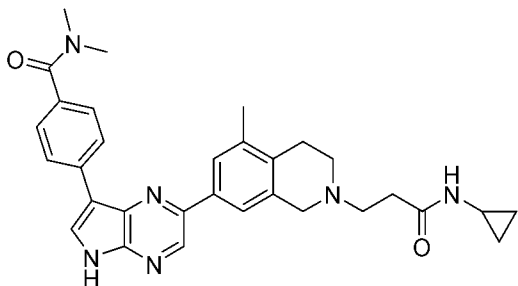
【0319】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和 2-胺基乙烷-1-醇製備實例 45 (30 mg, 27%) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.98 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.38 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.12 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 6H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 541.5 。

實例 46：4-(2-(2-(3-((3-羥基丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N,2-三甲基苯甲醯胺

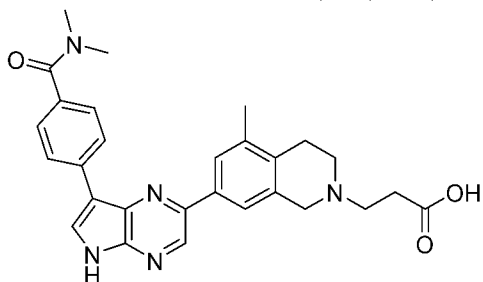


【0320】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡咩-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和 3-胺基丙-1-醇製備實例 46 (30 mg, 27%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.93 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (dd, *J* = 11.6, 6.1 Hz, 2H), 3.10 (dd, *J* = 12.7, 6.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H), 2.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 4.5 Hz, 6H), 1.53 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 555.5。

實例 47：4-(2-(2-(3-(環丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡咩-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺

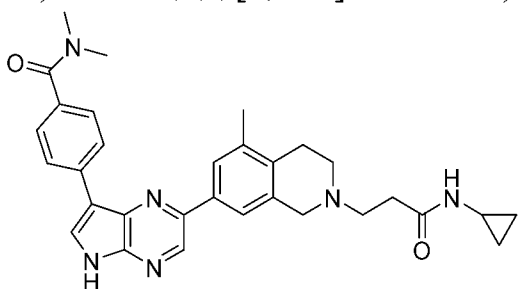


步驟 1：3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡咩-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸



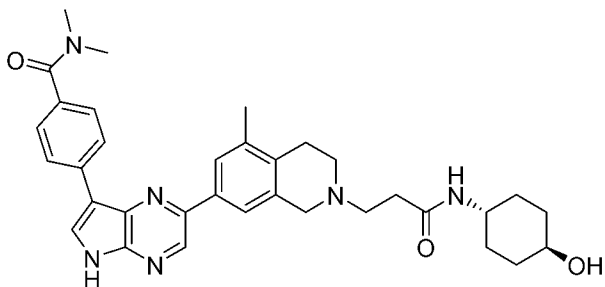
【0321】以與實例 23、步驟 3 中類似的方式，從 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺和乙基 3-(5-甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸酯製備標題化合物 (400 mg, 粗製)。LC-MS (M+H)⁺ = 484.1。

步驟 2：4-(2-(2-(3-(環丙基胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺



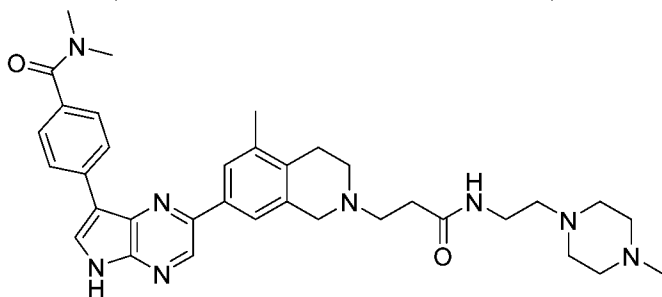
【0322】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和環丙胺製備實例 47 (30 mg, 28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.77 - 2.69 (m, 6H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 5H), 0.63 - 0.54 (m, 2H), 0.39 - 0.32 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 523.5。

實例 48：4-(2-(2-(3-((1*r*, 4*r*)-4-羥基環己基)胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺



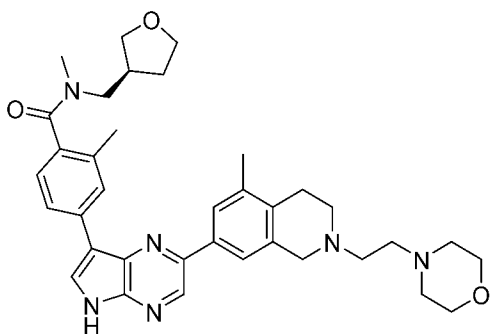
【0323】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和反式-4-胺基環己烷-1-醇製備實例 48 (10 mg, 17%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (s, 1H), 3.57 - 3.39 (m, 3H), 3.09 - 2.94 (m, 8H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.23 - 1.12 (m, 5H)。LC-MS (M+H)⁺ = 580.9。

實例 49：N,N-二甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)苯甲醯胺

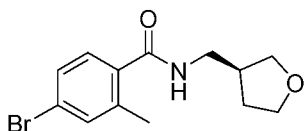


【0324】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和 2-(4-甲基哌啶-1-基)乙烷-1-胺製備實例 49 (10 mg, 16%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.00 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.15 (dd, *J* = 12.3, 6.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.79 - 2.69 (m, 6H), 2.43 - 2.10 (m, 15H), 2.05 (s, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 609.0。

實例 50：(S)-N, 2-二甲基-4-(2-(5-甲基-2-(2-咪啉代乙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺

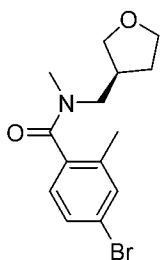


步驟 1：(S)-4-溴-2-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



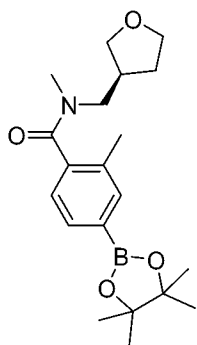
【0325】以與實例 35、步驟 1 中類似的方式，從 4-溴-2-甲基苯甲酸和(S)- (四氫呋喃-3-基)甲胺製備標題化合物 (1.10 g, 81%)。LC-MS (M+H)⁺ = 298.0, 300.0。

步驟 2：(S)-4-溴-N, 2-二甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺

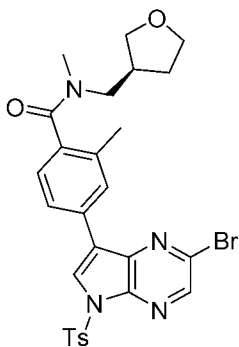


【0326】以與實例 35、步驟 2 中類似的方式，從(S)-4-溴-2-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺和碘甲烷製備標題化合物(1.07 g, 93%)。LC-MS (M+H)⁺ = 311.9, 313.9。

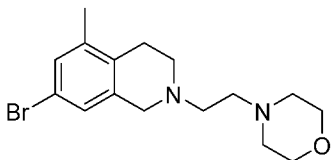
步驟 3：(S)-N, 2-二甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



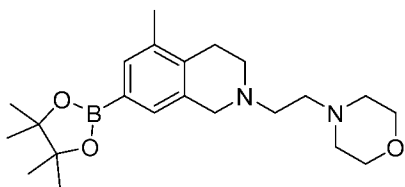
步驟 4：(S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,2-二甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



步驟 5：4-(2-(7-溴-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙基)咪啉

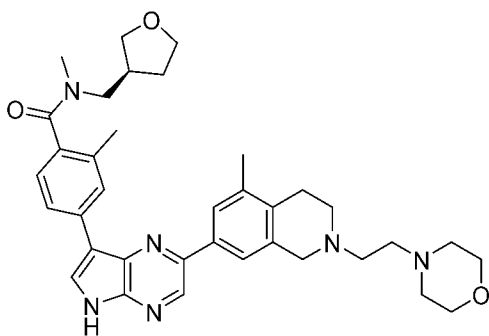


步驟 6：4-(2-(5-甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙基)咪啉



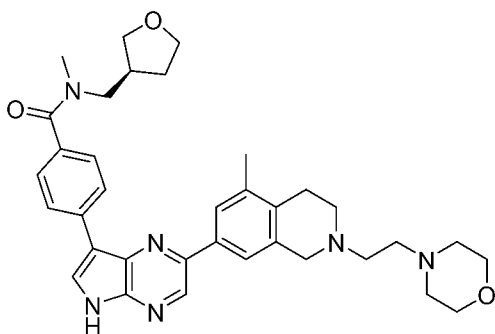
【0330】以與實例 36、步驟 4 中類似的方式，從 4-(2-(7-溴-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙基)咪啉和 BPD 製備標題產物 (90 mg, 33%)。LC-MS $(M+H)^+ = 387.0$ 。

步驟 7：(S)-N, 2-二甲基-4-(2-(5-甲基-2-(2-咪啉代乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-(四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



【0331】以與實例 35、步驟 5 中類似的方式，從(S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N, 2-二甲基-N-(四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺和 4-(2-(5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙基)咪啉製備實例 50 (60 mg, 29%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 - 8.17 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 3H), 3.60 - 3.54 (m, 4H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.19 (brs, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.53 - 2.51 (m, 2H), 2.43 (s, 4H), 2.30 (brs, 6H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H)。LC-MS $(M+H)^+ = 609.0$ 。

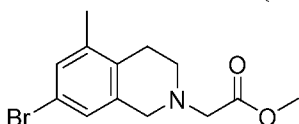
實例 51：(S)-N-甲基-4-(2-(5-甲基-2-(2-咪啉代乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-(四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



【0332】以與實例 35、步驟 5 中類似的方式，從(S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺和 4-(2-(5-甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙基)咪啉製備實例 51 (27 mg, 17%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 4H), 3.58 (s, 5H), 3.43 (brs, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.78 (brs, 2H), 2.73 (brs, 2H), 2.64 (brs, 3H), 2.55 (brs, 2H), 2.44 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.95 (brs, 1H), 1.64 (brs, 1H)。LC-MS (*M*+*H*)⁺ = 594.9。

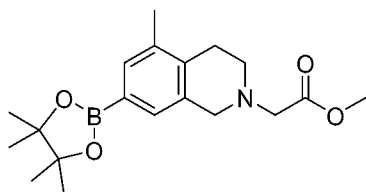
實例 52：4-(2-(2-(2-((3-甲氧基丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

步驟 1：甲基 2-(7-溴-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙酸酯



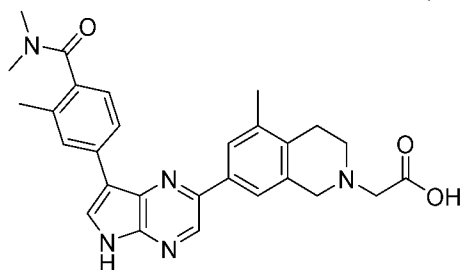
【0333】將 7-溴-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉 (2.3 g, 10 mmol)、甲基 2-氯乙酸酯 (1.09 g, 10 mmol) 和 Cs₂CO₃ (3.28 g, 7.75 mmol) 在 DMF (40 mL) 中的混合物在室溫攪拌過夜。將固體過濾出並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱 (用 EtOAc/PE (1 : 4) 洗脫) 純化，以給出標題化合物 (2.07 g, 70%)。LC-MS (*M*+*H*)⁺ = 297.9, 299.9。

步驟 2：甲基 2-(5-甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙酸酯



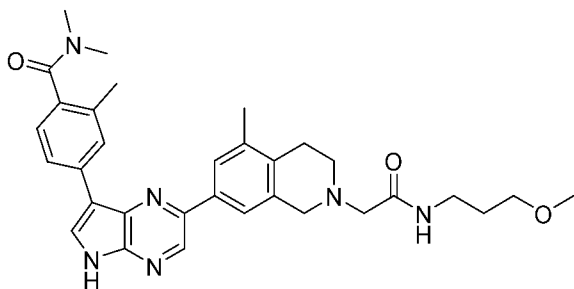
【0334】在氮氣下，向甲基 2-(7-溴-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸酯（2.07 g，6.95 mmol）、BPD（2.65 g，10.4 mmol）、Pd(dppf)Cl₂（512 mg，0.70 mmol）和 AcOK（1.36 g，13.9 mmol）中添加二噁咄（40 mL）。將反應混合物在回流下攪拌，然後冷卻至室溫。添加 EtOAc（30 mL），並將混合物用鹽水（30 mL x 2）洗滌。將合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 EtOAc/PE（1：2）洗脫）純化，以給出標題化合物（2.64 g，100%）。LC-MS (M+H)⁺=346.0。

步驟 3 2-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-5-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸



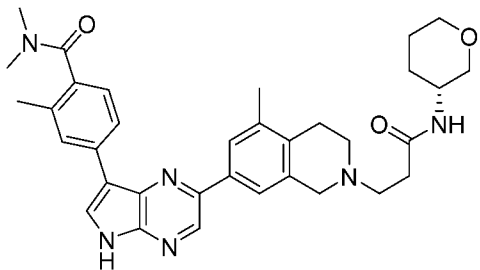
【0335】以與實例 23、步驟 3 中類似的方式，從 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N,2-三甲基苯甲醯胺和甲基 2-(5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸酯製備標題化合物（1.2 g，44%）。LC-MS (M+H)⁺=484.0。

步驟 4：4-(2-(2-(2-((3-甲氧基丙基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N,2-三甲基苯甲醯胺



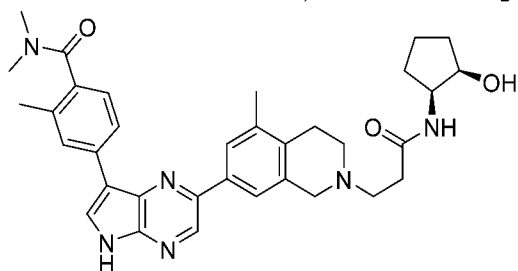
【0336】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 2-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡咩-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙酸和 3-甲氧基丙-1-胺製備實例 52 (35 mg, 30%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 5H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 555.0。

實例 53：(R)-N, N, 2-三甲基-4-(2-(5-甲基-2-(3-側氧基-3-(四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)丙基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡咩-7-基)苯甲醯胺



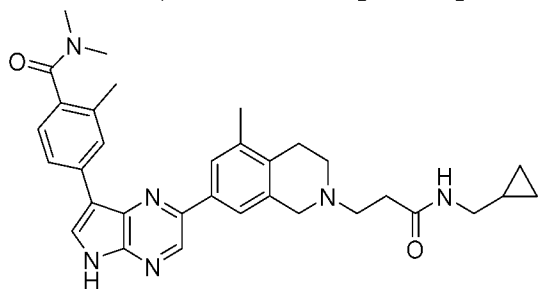
【0337】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡咩-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和(R)-四氫-2H-哌喃-3-胺鹽酸鹽製備實例 53 (10 mg, 9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 4H), 3.55-3.36 (m, 4H), 3.18-2.08 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 4H), 2.88-2.70 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 7H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 581.0。

實例 54：4-(2-(2-(3-((1S, 2R)-2-羥基環戊基)胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



【0338】以與實例 23、步驟 4 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸和(1R, 2S)-2-胺基環戊烷-1-醇鹽酸鹽製備實例 54 (10 mg, 9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.32 - 10.13 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.86 (s, 3H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.07-2.70 (m, 11H), 2.40-2.25 (m, 7H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 3H)。LC-MS (*M*+*H*)⁺ = 581.0。

實例 55：4-(2-(2-(3-(環丙基甲基)胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺



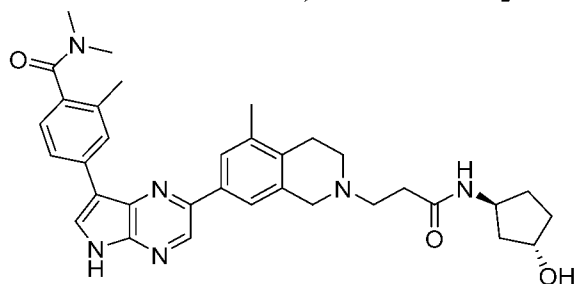
【0339】向 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)丙酸 (150 mg, 0.301 mmol) 和環丙基甲胺 (22 mg, 0.301 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的攪拌溶液中添加 HATU (172 mg, 0.452 mmol) 和 Et₃N (456 mg, 0.452 mmol)。將所得溶液在 r.t 攪拌 2 h。添加水 (10 mL)，並將混合物用 EtOAc (10 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱 (用

第148頁，共 168 頁(發明說明書)

101930pifl_無劃線

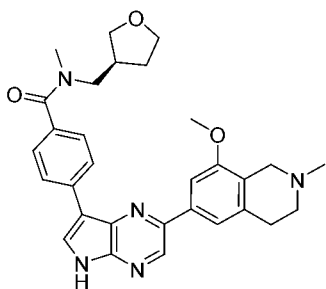
MeOH/DCM (1:20) 洗脫) 然後藉由製備型 TLC (用 MeOH/DCM (1:15) 進行) 純化以給出實例 55 (24 mg, 15%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 8.04 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 6H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 6H), 0.92 - 0.80 (m, 1H), 0.40 - 0.31 (m, 2H), 0.17 - 0.09 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 551.5

實例 56：4-(2-(2-(3-((1*S*, 3*S*)-3-羥基環戊基)胺基)-3-側氧基丙基)-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-7-基)-*N*, *N*, 2-三甲基苯甲醯胺

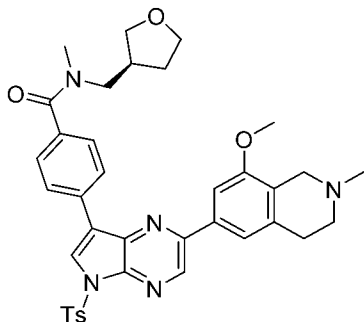


【0340】以與實例 55 中類似的方式，從 3-(7-(7-(4-(二甲基胺基甲醯基)-3-甲基苯基)-5H-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-2-基)-5-甲基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1*H*)-基)丙酸和(1*S*, 3*S*)-3-胺基環戊烷-1-醇製備實例 56 (25 mg, 21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H), 10.48 - 10.12 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 8.18 - 7.70 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.27 (m, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 3.36 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.81 - 2.55 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (s, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 581.6。

實例 57：(S)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-7-基)-*N*-甲基-*N*-(四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺

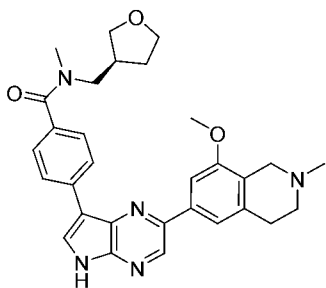


步驟 1：(S)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



【0341】以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從(S)-4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺和 8-甲氧基-2-甲基-6-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物（70 mg，58%）。LC-MS (M+H)⁺ = 666.4。

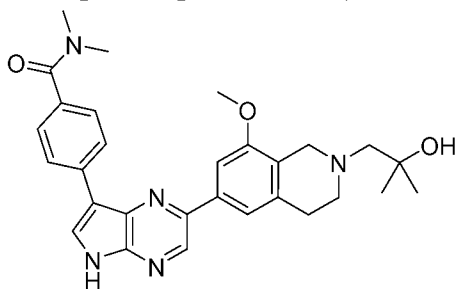
步驟 2：(S)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺



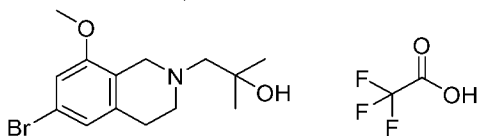
【0342】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從(S)-4-(2-(8-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-甲基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯甲醯胺製備實例 57（8 mg，12%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H),

8.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.40 (m, 7H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.10-1.80 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 1H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 512.3 。

實例 58：4-(2-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺

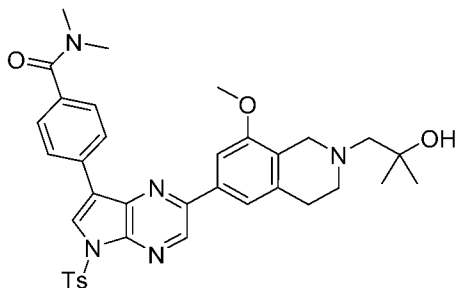


步驟 1：1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基丙-2-醇；三氟乙酸



【0343】 將 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉（250 mg，1.03 mmol）和 2,2-二甲基環氧乙烷（112 mg，1.55 mmol）在 EtOH（5 mL）中的溶液在微波下在 110°C 輻射 90 min。將混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由 C18 層析法（用乙腈/水（含有 0.05% TFA）（0：1 至 1：1）洗脫）純化以給出標題化合物（300 mg，70%）。LC-MS (M+H)⁺ = 314.0 。

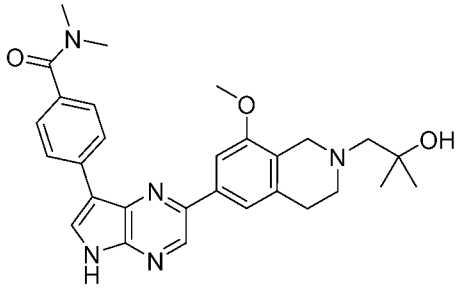
步驟 2：4-(2-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺



【0344】 以與實例 1、步驟 9 中類似的方式，從 N,N-二甲基-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

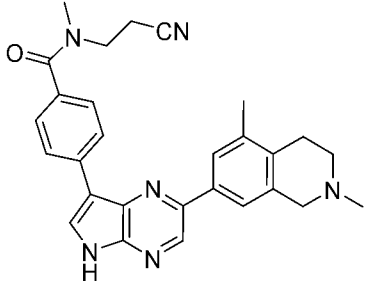
7-基)苯甲醯胺和 1-(6-溴-8-甲氧基-3, 4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)-2-甲基丙-2-醇；三
氟乙酸製備標題化合物（300 mg，65%）。LC-MS (M+H)⁺ = 654.3。

步驟 3：4-(2-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)-8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡
咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺

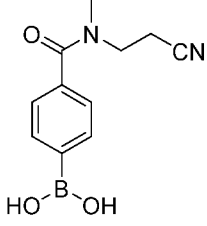


【0345】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 4-(2-(2-(2-羟基-2-甲基丙
基)-8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡
啶-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺製備實例 58（35 mg，18%）。¹H NMR (400 MHz,
DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64-
7.54 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79-3.60 (m, 2H),
3.09-2.98 (m, 6H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 2H), 1.14 (s,
6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 500.3。

實例 59：N-(2-氰基乙基)-4-(2-(2, 5-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并
[2, 3-b]吡啶-7-基)-N-甲基苯甲醯胺

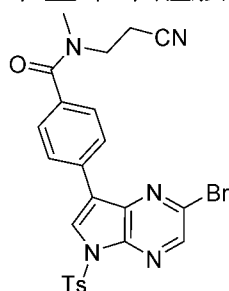


步驟 1：(4-(2-氰基乙基)(甲基)胺基甲醯基)苯基)硼酸



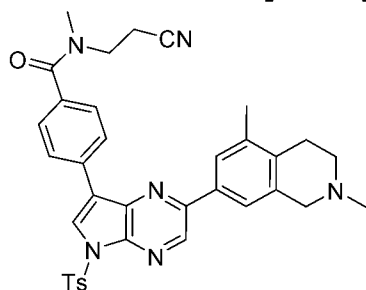
【0346】 以與實例 15、步驟 1 中類似的方式，從 4-溴苯甲酸和 3-(甲基胺基)丙腈製備標題化合物（2.4 g，63%）。LC-MS (M+H)⁺ = 233.1。

步驟 2：4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N-(2-氰基乙基)-N-甲基苯甲醯胺



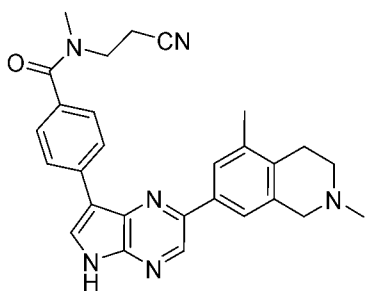
【0347】 以與實例 1、步驟 2 中類似的方式，從 2-溴-7-碘-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉和(4-((2-氰基乙基)(甲基)胺基甲醯基)苯基)硼酸製備標題化合物（330 mg，44%）。LCMS (M+H)⁺ = 538.1。

步驟 3：N-(2-氰基乙基)-4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N-甲基苯甲醯胺



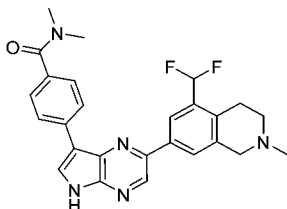
【0348】 以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N-(2-氰基乙基)-N-甲基苯甲醯胺和 2,5-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉製備標題化合物（185 mg，55%）。LC-MS (M+H)⁺ = 619.4。

步驟 4：N-(2-氰基乙基)-4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-N-甲基苯甲醯胺

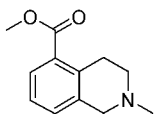


【0349】以與實例 1、步驟 10 中類似的方式，從 N-(2-氰基乙基)-4-(2-(2,5-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-甲基苯甲醯胺製備實例 59 (29 mg, 12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.87-3.56 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.81-2.65 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 465.3。

實例 95：4-(2-(5-(二氟甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺

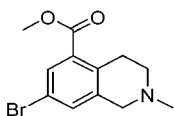


步驟 1：甲基 2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸酯



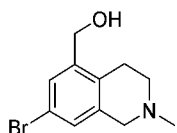
【0350】以與實例 1、步驟 8 中類似的方式，從甲基 1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸酯和福馬林製備標題化合物 (830 mg, 71%)。LC-MS (M+H)⁺ = 206.1。

步驟 2：甲基 7-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸酯



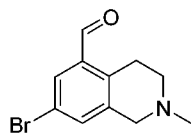
【0351】 在 0°C，向甲基 2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-5-甲酸酯（200 mg，0.97 mmol）在水性 H₂SO₄（55%，1.0 mL）中的攪拌混合物中分批添加 KBrO₃（170 mg，0.97 mmol）。將混合物在室溫攪拌 15 h，然後在 0°C 用水（10 mL）淬滅。將混合物用 NaOH（4 M）鹼化至 pH 8，然後依次用 DCM（30 mL x 2）萃取。將合併的有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 MeOH/DCM（1:10）洗脫）純化以給出標題化合物（82 mg，30%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.04-2.96 (m, 2 H), 2.60-2.54 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 284.0。

步驟 3：(7-溴-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-5-基)甲醇



【0352】 在 0°C，向甲基 7-溴-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-5-甲酸酯（507 mg，1.78 mmol）在 THF（12 mL）中的溶液中滴加在 THF 中的 LiBH₄（2.0 M，5.0 mL，10 mmol）。向混合物中添加 MeOH（3 mL）。將溶液在 70°C 攪拌 15 h。將混合物冷卻至室溫，然後用水（15 mL）淬滅。將混合物用乙酸乙酯（25 mL x 3）萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌並經 Na₂SO₄ 乾燥。將溶劑在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用 MeOH/DCM（0:1 至 1:9）洗脫）純化，以給出標題化合物（190 mg，41%）。LC-MS (M+H)⁺ = 256.1。

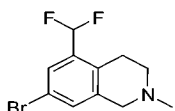
步驟 4：7-溴-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-5-甲醛



【0353】 在 0°C 在氮氣下，向(7-溴-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-5-基)甲醇（60 mg，0.233 mmol）在 DCM（3 mL）中的溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷（119

mg, 0.280 mmol)。將混合物在室溫攪拌 2 h, 然後用飽和 NaHCO_3 (20 mL) 淬滅。將混合物用 DCM (20 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌, 並經 Na_2SO_4 乾燥然後過濾。將濾液在減壓下濃縮, 並將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (用 EtOAc/己烷 (0:1 至 1:9) 洗脫) 純化, 以給出標題化合物 (38 mg, 65%)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 254.1$ 。

步驟 5: 7-溴-5-(二氟甲基)-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉

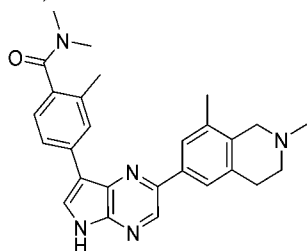


【0354】在 0°C , 向 7-溴-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-5-甲醛 (38 mg, 0.151 mmol) 在 DCM (4 mL) 中的溶液中滴加二乙基胺基三氟化硫 (148 mg, 0.914 mmol)。將混合物在室溫在氮氣下攪拌 3 h, 然後用飽和 NaHCO_3 (15 mL) 淬滅。將混合物用乙酸乙酯 (15 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌, 並經 Na_2SO_4 乾燥。將溶劑在減壓下濃縮, 並將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (用 MeOH/DCM (0:1 至 1:9) 洗脫) 純化, 以給出標題化合物 (27 mg, 65%)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 276.1$ 。

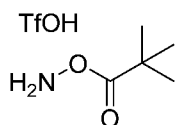
步驟 6: 4-(2-(5-(二氟甲基)-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-基)-N, N-二甲基苯甲醯胺

【0355】以與實例 1、步驟 9 中類似的方式, 從 7-溴-5-(二氟甲基)-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉和 7-(4-(二甲基胺基甲醯基)苯基)-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-基硼酸製備實例 95 (19 mg, 42%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.47 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.24 (t, $J = 54.8$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.01 (app s, 8 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 462.3$ 。

實例 126：4-(2-(2, 8-二甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

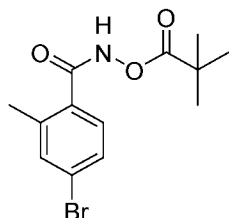


步驟 1：O-新戊醯羥基胺三氟甲磺酸鹽



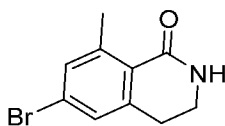
【0356】將 TfOH (18.9 g, 125.7 mmol) 在 0°C 添加到三級丁基 (新戊醯氧基)胺基甲酸酯 (24.8 g, 114.3 mmol) 在 MTBE (230 mL) 中的溶液中，並在室溫攪拌 4 h。將溶液的體積在減壓下減少至約 100 mL，並將沈澱物藉由過濾收集。將固體在真空下乾燥以給出標題化合物 (26.0 g, 85%)。LC-MS (M+H)⁺ = 118.0。

步驟 2：4-溴-2-甲基-N-(新戊醯氧基)苯甲醯胺



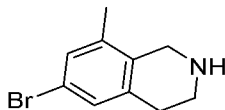
【0357】在 0°C，將 DIPEA (15.7 g, 121.6 mmol) 添加到 4-溴-2-甲基苯甲酸 (8.82 g, 40.52 mmol) 在 THF (150 mL) 中的溶液中，隨後添加 T3P (25.8 g, 81.1 mmol) 和 O-新戊醯羥基胺三氟甲磺酸鹽 (26.0 g, 97.3 mmol)。將反應在室溫攪拌過夜。添加鹽水 (100 mL)，並將混合物用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取。將合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化以給出標題化合物 (7.5 g, 59%)。LC-MS (M+H)⁺ = 314.0。

步驟 3：6-溴-8-甲基-3, 4-二氫異喹啉-1 (2H)-酮



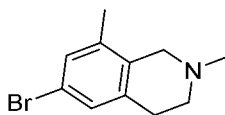
【0358】將 KOAc (5.16 g, 52.5 mmol) 和二氯(五甲基環戊二烯基)鉍(III)二聚體(737.7 mg, 1.19 mmol) 添加到 4-溴-2-甲基-N-(新戊醯氧基)苯甲醯胺(7.5 g, 23.9 mmol) 在乙腈(150 mL) 中的溶液中。將溶液在乙烯氣氛(3 巴) 下在室溫攪拌過夜。將溶劑真空除去，並將殘餘物在水(20 mL) 和乙酸乙酯(50 mL) 之間分配。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化以給出標題化合物(4.67 g, 82%)。LC-MS (M+H)⁺=240.0。

步驟 4：6-溴-8-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉



【0359】向 6-溴-8-甲基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮(4.67 g, 19.5 mmol) 中添加在 THF 中的 BH₃(1.0 M, 77.8 mL, 77.8 mmol)，並將反應混合物回流過夜。將混合物冷卻至 0°C，並且添加 MeOH(5 mL)，隨後添加 HCl(2 M, 25 mL)。將溶液加熱至 80°C 持續 3 h。將混合物冷卻至室溫，並將溶劑真空除去。將殘餘物溶解於 DCM(50 mL) 中，並將溶液依次用飽和 NaHCO₃(30 mL) 和鹽水(30 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化以給出標題化合物(3.79 g, 86%)。LC-MS (M+H)⁺=226.0。

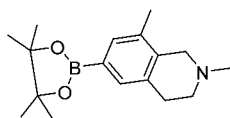
步驟 5：6-溴-2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉



【0360】將福馬林(37%, 3.48 g, 42.90 mmol) 添加到 6-溴-8-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.94 g, 8.58 mmol) 在 DCM(30 mL) 中的溶液中。5 min 後，添加 NaBH(OAc)₃(3.64 g, 17.2 mmol)，並將混合物在室溫攪拌過夜。添加飽和 NaHCO₃(20 mL)，並將混合物用 DCM(30 mL x 2) 萃取。將合併的有機

層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化以給出標題化合物（1.85 g，90%）。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 240.0$ 。

步驟 6：2,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



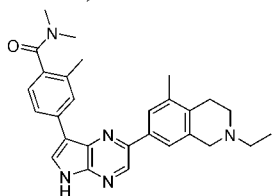
【0361】將 6-溴-2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（1.85 g，7.71 mmol）、BPD（3.92 g，15.4 mmol）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （282 mg，0.385 mmol）和 KOAc（2.27 g，23.1 mmol）添加到 1,4-二噁咻（25 mL）中，並在 N_2 下將混合物加熱至 95°C 過夜。冷卻至室溫後，將混合物真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化以給出標題化合物（1.77 g，80%）。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 288.0$ 。

步驟 7：4-(2-(2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N,2-三甲基苯甲醯胺

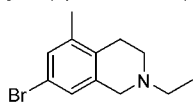
【0362】將 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N,N,2-三甲基苯甲醯胺（879 mg，1.71 mmol）、2,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（590 mg，2.06 mmol）、 K_2CO_3 （473 mg，3.43 mmol）和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （63 mg，0.086 mmol）添加到 1,4-二噁咻（20 mL）和水（3 mL）中，並在 N_2 下將混合物加熱至 100°C 然後攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫並真空濃縮。將殘餘物用水（30 mL）稀釋，並用 DCM（30 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將粗製品藉由矽膠快速層析法純化以給出實例 126（120 mg，16%）。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 12.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.03

(s, 3H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 6H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 440.0 。

實例 127：4-(2-(2-乙基-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

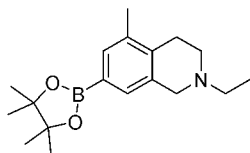


步驟 1：7-溴-2-乙基-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉



【0363】以與實例 1、步驟 8 中所述相同的方式，從 7-溴-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉和乙醛製備標題化合物（787 mg，100%）。LCMS (M+H)⁺ = 254.0, 256.0 。

步驟 2：2-乙基-5-甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉



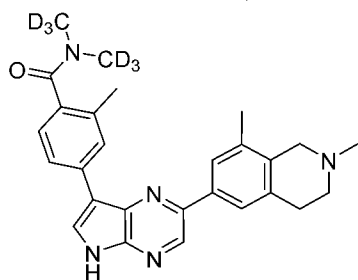
【0364】以與實例 2、步驟 4 中所述相同的方式，從 7-溴-2-乙基-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備標題化合物（530 mg，57%）。LCMS (M+H)⁺ = 302.1 。

步驟 3：4-(2-(2-乙基-5-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-7-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺

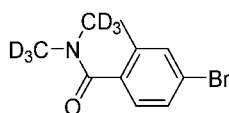
【0365】以與實例 2、步驟 5 中類似的方式，從 4-(2-溴-5-對甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-7-基)-N, N, 2-三甲基苯甲醯胺和 2-乙基-5-甲基-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉製備實例 127（120 mg，22%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45 (s,

1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) 。 LCMS (M+H)⁺ = 454.6 。

實例128：4-(2-(2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啉-7-基)-2-甲基-N,N-雙(甲基-d3)苯甲醯胺

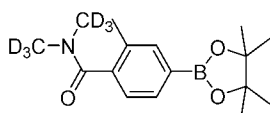


步驟1：4-溴-2-甲基-N,N-雙(甲基-d3)苯甲醯胺



【0366】 在回流冷凝器下，將4-溴-2-甲基苯甲酸（12.4 g，57.6 mmol）和 SOCl₂（30 mL）的混合物在60°C攪拌3 h。將混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮。將粗殘餘物溶解於無水DCM（50 mL）中，並在0°C將溶液滴加到雙(甲基-d3)胺基HCl鹽（5.0 g，57 mmol）和Et₃N（20 g，200 mmol）在無水DCM（200 mL）中的溶液中。將混合物加溫至室溫，攪拌2 h，然後用水（200 mL）稀釋。將有機層分離，經Na₂SO₄乾燥，然後在減壓下濃縮以給出標題化合物（12.7 g，88%）。 LC-MS (M+H)⁺ = 248.1 。

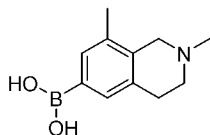
步驟2：2-甲基-N,N-雙(甲基-d3)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺



【0367】 以與實例2、步驟2中類似的方式，從4-溴-2-甲基-N,N-雙(甲基-d3)苯甲醯胺和BPD製備標題化合物（7.4 g，62%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

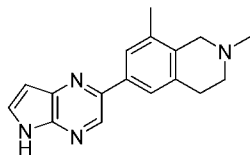
7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)。LC-MS $(M+H)^+ = 296.2$ 。

步驟3：(2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)硼酸



【0368】在 -78°C ，向6-溴-2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（46 g，191 mmol）在THF（500 mL）中的溶液中滴加正丁基鋰（2.4 M，95 mL，228 mmol），並將混合物在 -78°C 攪拌30 min。向混合物中滴加硼酸三異丙酯（54 g，287 mmol），並將混合物在 -78°C 攪拌2 h。將混合物用水（500 mL）淬滅，並在減壓下蒸發大部分THF。將混合物用EtOAc（100 mL x 2）洗滌，並將水層用HCl（2 M）中和直到其pH達到9。將沈澱物藉由過濾收集並在真空下乾燥以給出標題化合物（28 g，71%）。LC-MS $(M+H)^+ = 206.1$ 。

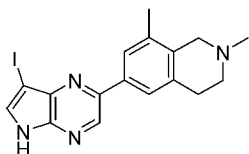
步驟4：2,8-二甲基-6-(5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



【0369】在氮氣氛下，向2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶（16.0 g，81.3 mmol）和(2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)硼酸（20.0 g，97.6 mmol）在二噁咄（300 mL）和水（75 mL）中的溶液中添加 K_2CO_3 （22.5 g，163 mmol）和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （1.78 g，2.44 mmol）。在 90°C 攪拌15 h後，將反應混合物冷卻至室溫，並用EtOAc（100 mL x 2）萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮。將殘餘物在水性HCl（200 mL，1 N）和DCM（100 mL）之間分配，然後攪拌20分鐘。將有機層丟棄，並用水性NaOH（6 M）將水層的pH調節至8-9。將混合物用DCM（200 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。將粗製品用TBME（100 mL）研磨30分鐘，並將固體藉由過濾收集以給出標

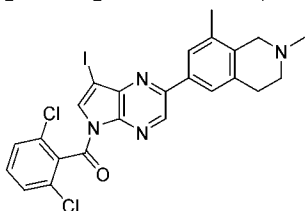
題化合物 (16.4 g, 60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.87 (app s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.65 (app s, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。LCMS (M+H)⁺ = 279.0。

步驟5：6-(7-碘-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)-2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉



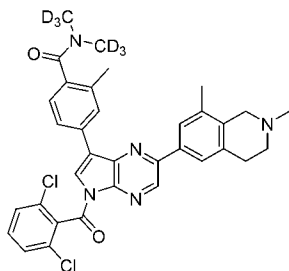
【0370】在0°C，向2,8-二甲基-6-(5H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉 (16.4 g, 59 mmol) 在DMF (200 mL) 中的溶液中分批添加NIS (13.3 g, 59 mmol)。在攪拌30分鐘後，伴隨劇烈攪拌添加水 (600 mL) 和飽和Na₂S₂O₃ (50 mL)。10分鐘後，出現大量固體，並且將沈澱物藉由過濾收集以給出標題化合物 (21.0 g, 88%)。LCMS (M+H)⁺ = 405.0。

步驟6：(2,6-二氯苯基)(2-(2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-7-碘-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)甲酮



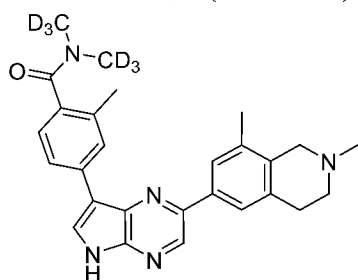
【0371】在0°C，向6-(7-碘-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)-2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (21.0 g, 51.85 mmol) 在2-甲基-THF (400 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (11.2 mL, 77.8 mmol) 和DMAP (634 mg, 5.2 mmol)，隨後滴加2,6-二氯苯甲醯氯 (13.0 g, 62.2 mmol) 在2-甲基-THF (50 mL) 中的溶液。將混合物加熱至室溫並攪拌2 h，然後用水 (200 mL) 淬滅。將有機層分離，並將水層用EtOAc (200 mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物用MTBE (200 mL) 研磨30分鐘，並將沈澱物藉由過濾收集，以給出標題化合物 (24.0 g, 80%)。LCMS (M+H)⁺ = 577.0。

步驟7：4-(5-(2,6-二氯苯甲醯基)-2-(2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-甲基-N,N-雙(甲基-d3)苯甲醯胺



【0372】向(2,6-二氯苯基)(2-(2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-7-碘-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮(7.3 g, 12.7 mmol)和2-甲基-N,N-雙(甲基-d3)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯胺(4.1 g, 13.9 mmol)在1,4-二噁啉(100 mL)和水(50 mL)中的混合物中添加K₂CO₃(4.4 g, 31.8 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(470 mg, 0.60 mmol)。將混合物在100°C在N₂下攪拌3 h，然後冷卻至室溫。將混合物依次用EtOAc(100 mL x 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法(用MeOH/DCM(1:20)洗脫)純化以給出標題化合物(6.7 g, 86%)。LC-MS (M+H)⁺ = 618.2。

步驟8：4-(2-(2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-甲基-N,N-雙(甲基-d3)苯甲醯胺



【0373】向4-(5-(2,6-二氯苯甲醯基)-2-(2,8-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-甲基-N,N-雙(甲基-d3)苯甲醯胺(6.7 g, 10.9 mmol)在二噁啉(100 mL)中的懸浮液中添加NaOH(2.0 g, 50 mmol)在水(50 mL)中的溶液。將混合物在100°C攪拌3 h。將混合物冷卻至室溫，然後用EtOAc

(100 mL x 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由在EtOH中結晶來純化，以給出實例128 (3.5 g, 72%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.46 (brs, 2H), 2.95 (brs, 2H), 2.62 (brs, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (brs, 6H)。LC-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 446.5$ 。

生物學活性

在 1 mM ATP 下的 HPK1 激酶活性測定

【0374】在基於時間分辨螢光共振能量轉移 (TR-FRET) 方法的測定中，測試本文揭露之化合物對 HPK1 激酶 (aal-346，生命科技公司 (Life Technologies)) 活性的抑制情況。所述測定在 384 孔小體積黑色反應盤中、在緩衝液中的反應混合物中進行，所述反應混合物含有 HPK1 激酶 (40 nM)、1 mM ATP、0.5 μM STK1 受質和 0-10 μM 化合物，所述緩衝液含有 50 mM HEPES、0.01% BSA、0.1 mM 原鈳酸鹽、10 mM MgCl_2 、1 mM DTT (pH=7.0)、0.005% Tween-20。將激酶與本文揭露之化合物或 DMSO 在室溫反應 60 分鐘，並添加 ATP 和 STK1 受質來引發反應。在室溫反應 120 分鐘後，根據製造商 (CisBio 公司) 的說明添加等體積的終止/檢測溶液。所述終止/檢測溶液含有在檢測緩衝液中的 STK 抗體-穴狀化合物和 XL665-共軛的鏈黴親和素。在 PHERAstar FS 酶標儀 (BMG Labtech 公司) 上記錄 TR-FRET 信號 (用 337 nm 波長激發後，665 nm 波長的螢光發射與 620 nm 波長的螢光發射比率)。STK1 受質的磷酸化導致 STK 抗體-穴狀化合物與生物素化的 STK1 受質結合，使得螢光供體 (Eu^{3+} -穴狀化合物) 緊鄰受體 (鏈黴親和素-XL665)，從而產生高度螢光共振能量轉移。基於 665 nm 波長與 620 nm 波長的螢光比率，計算化合物在濃度漸增時對 HPK1 的抑

制。藉由 Graphpad Prism 軟體將資料擬合到四參數邏輯式方程式，從而推導出每種化合物的 IC₅₀。本文揭露之化合物顯示出如表 1 所示的酶活性值。

【0375】 [表 1].本文揭露之化合物的酶活性 IC₅₀ (nM)

化 合 物 編號	酶活性IC ₅₀ (nM)	化合物編 號	酶活性IC ₅₀ (nM)
1	24	2	26
3	12	4	92
5	21	6	32
7A	34	7B	31
8	36	9	62
10	11	11	74
12	52	13	45
14	12	15	17
16	88	17	24
18	7	19	13
20	65	21	75
22	11	23	122
24	75	25	49
26	63	27	26
28	67	29	46
30	63	31	53
32	71	33	49
34	42	35	19
36	39	37	35
38	65	39	186
40	17	41	54
42	85	43	37
44	82	45	52
46	65	47	22
48	65	49	67
50	137	51	36
52	74	53	78
54	68	55	89
56	93	57	14
58	21	59	16
95	71	126	43
127	86	128	21

對HEK293細胞增殖的細胞毒性（HEK293細胞活性測定）

方法：

【0376】 本研究使用HEK293細胞株。將細胞株培養在加入10%胎牛血清（賽默飛世爾公司（Thermo Fisher））、50單位/mL青黴素和鏈黴素（賽默飛世爾公司）的DMEM（杜氏改良Eagle培養基（Dulbecco's Modified Eagle Medium））中，並維持在37°C、空氣中含5% CO₂的潮濕環境中。從冷凍儲備液中解凍細胞株，所述冷凍儲備液保存原始細胞繼代50代以內的細胞株。使用CellTiter-Glo冷光細胞活性測定法（普洛麥格公司（Promega）），確認化合物對HEK293細胞的生長抑制活性。將3000個細胞/孔接種到96孔盤中，以確保3天給藥期內持續對數生長。用10點序列稀釋的化合物處理細胞。最終化合物濃度為0至10 μM。在暴露於測試化合物3天後，向100 μL細胞培養基中添加30 μL的CellTiter-Glo試劑/孔。將混合物在迴轉式振盪器上混合2分鐘使細胞裂解，隨後在室溫反應10分鐘生成冷光訊號並達到穩定狀態，所述冷光訊號對應於ATP的量，從而對應於具有代謝活性的細胞量。使用PHERAstar FS分析儀（BMG萊伯泰科（BMG Labtech））測量冷光訊號，再使用Dotmatics確認細胞活性的IC₅₀值。

化 合 物 編號	HEK293 細胞活力 IC ₅₀ (nM)	化 合 物 編號	HEK293 細胞活力 IC ₅₀ (nM)
1	3646	2	3338
3	1272	6	5559
10	1417	15	1037
16	> 10000	20	3872
38	2187	95	5181
126	> 10000	127	3128

【0377】 應理解，如果本文引用任何先前技術出版物；這樣的引用並不構成承認出版物形成任何國家的本領域公知常識的一部分。

【0378】 本文藉由標識引用（identifying citation）提到的所有出版物、專利、專利申請和公開的專利申請的揭露內容藉由引用以其全文特此併入本文。

【0379】 雖然出於清楚理解的目的，已經藉由說明以及實例的方式相當詳細地描述了前述發明，熟悉該項技術者將清楚的是，可以實施某些微小修改或修飾。因此，說明和實例不應當被解釋為限制本發明之範圍。

【符號說明】

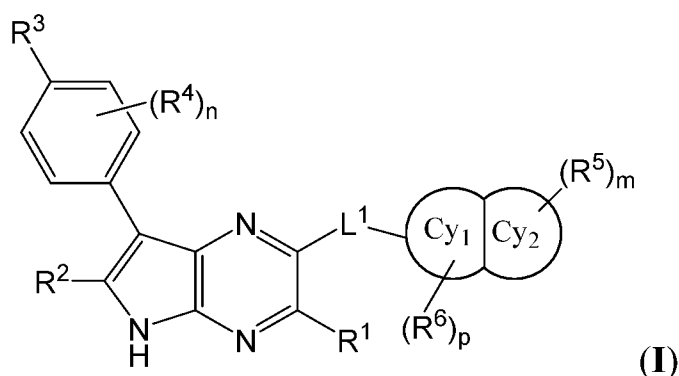
【0380】 無

【生物材料寄存】

【0381】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式 (I) 化合物



或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物，

其中

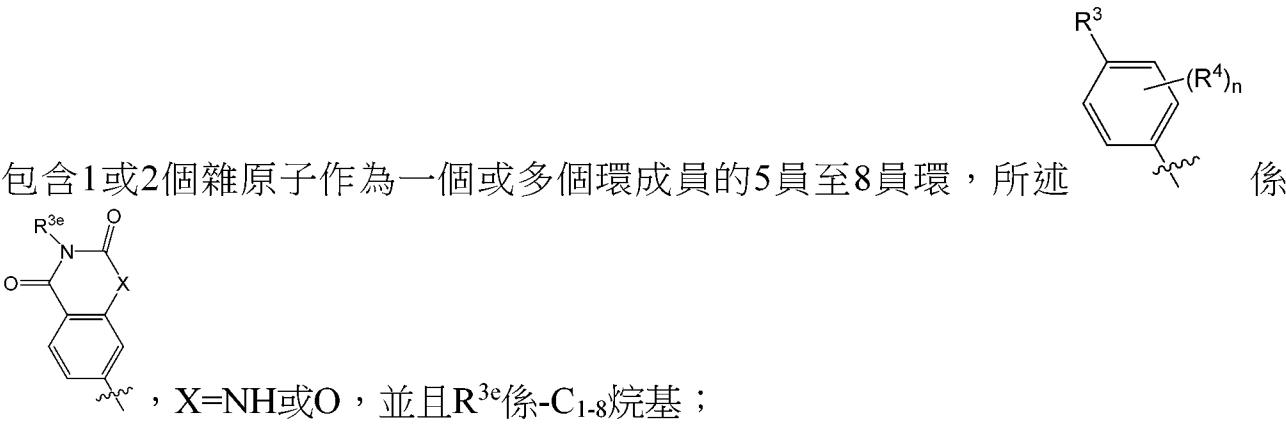
 R^1 和 R^2 各自係獨立之氫、鹵素、或-C₁₋₈烷基； n 係0、1或2；

R^4 選自鹵素、-C₁₋₈烷基、CN、-OR^{3a}、-NR^{3a}COR^{3b}或-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}；所述-C₁₋₈烷基視需要由至少一個取代基 R^{3d} 取代； R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自係獨立之氫、-C₁₋₈烷基； R^{3d} 各自係獨立之鹵素或-C₁₋₈烷基；

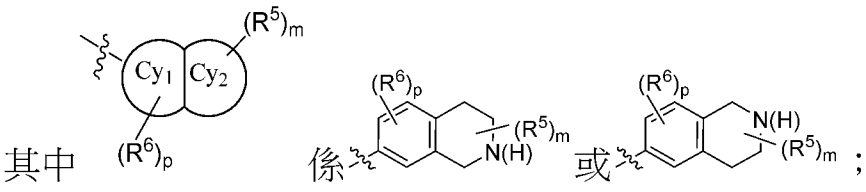
 R^3 係-CONR^{3a}R^{3b}；

- (i) R^{3a} 和 R^{3b} 、各自係獨立之氫或-C₁₋₈烷基，所述-C₁₋₈烷基視需要由至少一個取代基 R^{3e} 取代； R^{3e} 各自選自-CN、-C₁₋₈烷基、-OR^{3f}、或包含1或2個雜原子的3員至7員雜環基，所述雜原子選自氮、氧； R^{3f} 選自氫或-C₁₋₈烷基；或
- (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 與它們所附接的氮原子一起係包含1或2個另外的氮或氧雜原子作為環成員的單環3員至8員環或雙環螺7員至12員環，所述環視需要由至少一個取代基 R^{3e} 取代； R^{3e} 各自選自側氧基、-C₁₋₈烷基、-OR^{3f}、-NR^{3f}R^{3g}，所述-C₁₋₈烷基視需要由至少一個鹵素取代，其中 R^{3f} 和 R^{3g} 各自係獨立之氫、或-C₁₋₈烷基；或

當在苯基環的相鄰碳原子上時， R^3 和 R^4 與其所附接的兩個居間碳原子共同形成



L^1 係單鍵；



$p = 0、1、2$ 或 3 ；

$m = 0、1、2、3$ 或 4 ；

在每次出現時， R^5 各自係獨立之

- (i) -C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷基-環烷基、雜環基、或雜芳基，所述-C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷基-環烷基、雜環基、或雜芳基皆視需要由至少一個取代基 R^{5d} 取代；
 R^{5d} 選自-C₁₋₈烷基、-OR^{5f}、-NR^{5f}R^{5g}、-CO₂R^{5f}、雜芳基、雜環基、-SO₂R^{5f}、-POR^{5f}R^{5g}、-CONR^{5f}R^{5g}、側氧基或-CF₃； R^{5f} 和 R^{5g} 各自係獨立之氫、-C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基或羥基；或
- (ii) -NR^{5a}R^{5b}、-CH₂NR^{5a}R^{5b}、或-CH₂CH₂NR^{5a}R^{5b}； R^{5a} 和 R^{5b} 與它們所附接的氮原子一起形成4員至7員環，所述環包含0、1或2個另外的雜原子，所述雜原子獨立選自氮、氧，所述環視需要由至少一個取代基 R^{5e} 取代；
 R^{5e} 各自獨立選自C₁₋₈烷基或OR^{5f}； R^{5f} 各自獨立選自氫或-C₁₋₈烷基；

- (iii) $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ ，其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自係獨立之氫、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-、環烷基、雜環基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基-雜環基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基-芳基、-芳基、或雜芳基，所述 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-、環烷基、雜環基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基-雜環基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基-芳基、-芳基、或雜芳基皆視需要由至少一個取代基 R^{5e} 取代； R^{5e} 係獨立之氫、 OR^{5f} 、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、雜環基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基-芳基、或 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-； R^{5f} 各自獨立選自氫、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基和環烷基；
- (iv) $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 、 $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ ，其中 R^{5a} 和 R^{5b} 與它們所附接的氮原子一起形成4員至7員環，所述環包含0、1或2個另外的雜原子作為一個或多個環成員，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫，所述環視需要由至少一個取代基 R^{5e} 取代； R^{5e} 各自係獨立之鹵素、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{OR}^{5f}$ ， R^{5f} 各自係獨立之氫或 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基；

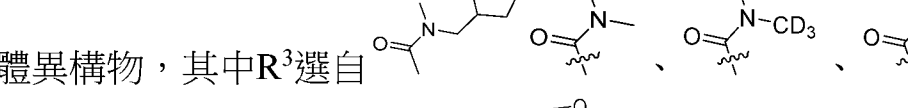
在每次出現時， R^6 各自係獨立之 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{OR}^{6a}$ 、 $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ ，所述 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基視需要由至少一個取代基 R^{6d} 取代； R^{6a} 和 R^{6b} 各自係氫或 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基； R^{6d} 各自係獨立之氫、 $-\text{OR}^{6f}$ 、鹵素或 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基； R^{6f} 係氫；

上述各烷基基團視需要由氘代或氘化。

【請求項2】 如請求項1所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物，其中 R^1 和 R^2 各自係氫或甲基。

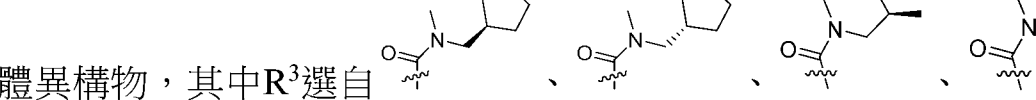
【請求項3】 如請求項1或2所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物，其中 R^3 係 $-\text{CONR}^{3a}\text{R}^{3b}$ ； R^{3a} 和 R^{3b} 各自係獨立之氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基；所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基視需要各自由至少一個選自 $-\text{OR}^{3f}$ 、 CN 、包含1或2個雜原子的3員至7員雜環基的取代基取代，所述雜原子選自氮、氧； R^{3f} 選自氫或甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

或其立體異構物，其中R³選自

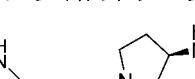


或

或其立體異構物，其中R³選自



或



或其立體異構物，其中R³選自  或 。

【請求項8】 如請求項7所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物，其中n係1，R⁴選自甲基、鹵素、CN、OR^{3a}或-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}；所述甲基視需要由至少一個取代基R^{3d}取代；R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}各自係獨立之氫、或甲基；R^{3d}各自係獨立之鹵素或-C₁₋₈烷基。

【請求項10】 如請求項7所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物，其中n係1或2，並且R⁴選自甲基、F、OH、CN、-CHF₂或-NHCOCH₃。

【請求項12】 如請求項1-2中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物，其中n係1，並且R³選自

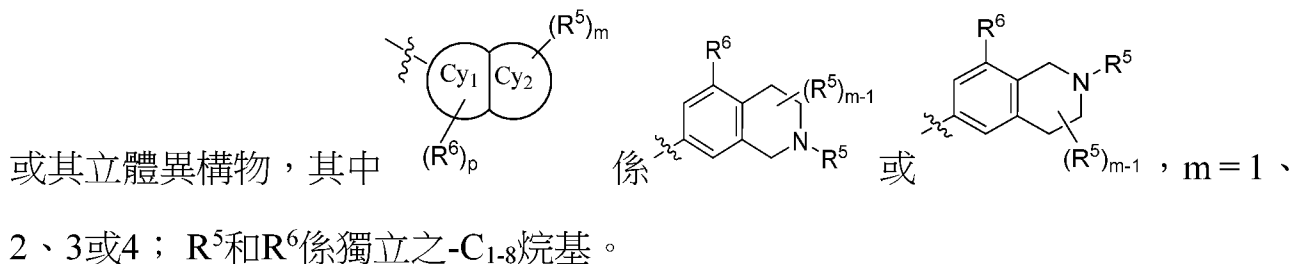


；並且R⁴係甲基、F、OH、CN、-CHF₂或-NHCOCH₃。

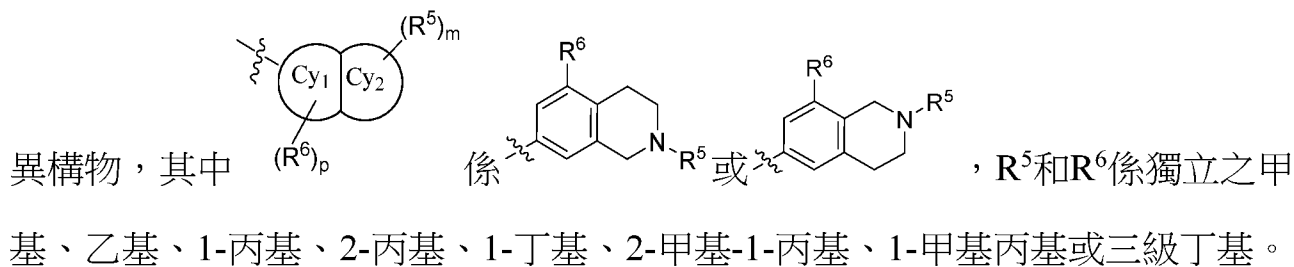
【請求項13】如請求項1-2中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物，其中n係2，並且R³選自 ，且R⁴係F。

【請求項14】 如請求項1-2中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物，其中n=2，當在苯基環的相鄰碳原子上時，兩個R⁴與其所附接的兩個居間碳原子共同形成包含0、1或2個雜原子作為一個或多個環成員的5員至8員環，所述雜原子獨立選自氮、氧或視需要氧化的硫。

【請求項15】 如請求項1-2中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、



【請求項16】 如請求項15所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體

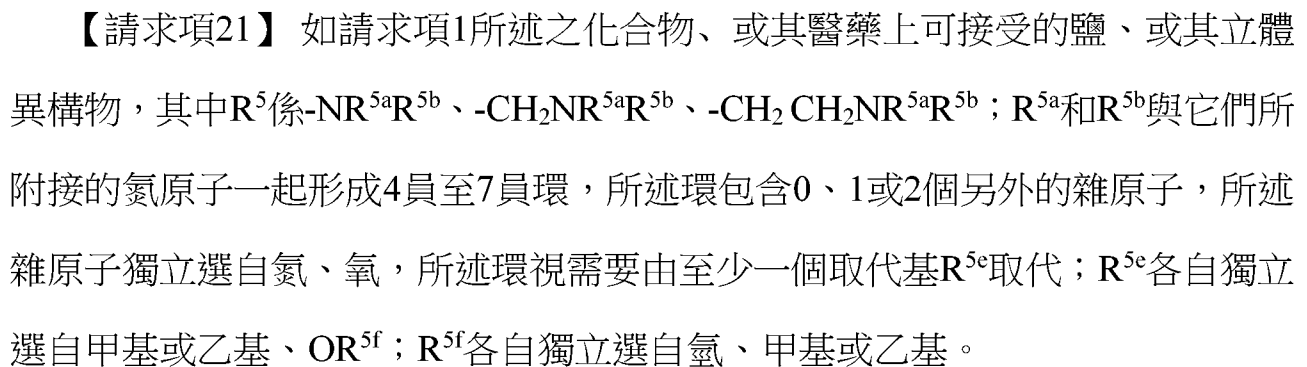


【請求項17】 如請求項1-2中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物，其中 R^6 選自 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-OR^{6a}$ 或 $-NR^{6a}R^{6b}$ ，所述 $-C_{1-8}$ 烷基視需要由至少一個取代基 R^{6d} 取代， R^{6a} 和 R^{6b} 各自係氫或 $-C_{1-8}$ 烷基； R^{6d} 各自係獨立之氫、鹵素或 $-C_{1-8}$ 烷基。

【請求項18】 如請求項1-2中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物， R^6 選自 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-C(CH_3)_2OH$ 。

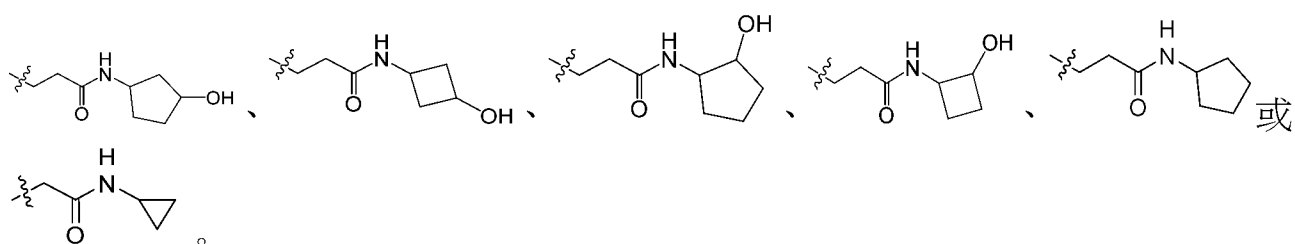
【請求項19】 如請求項1-2中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物，其中 R^5 選自甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、1-甲基丙基或三級丁基，所述甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、1-甲基丙基或三級丁基視需要由至少一個取代基 R^{5d} 取代； R^{5d} 選自 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-OR^{5f}$ 、 $-NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-CO_2R^{5f}$ 、雜芳基、雜環基、 $-SO_2R^{5f}$ 、 $-POR^{5f}R^{5g}$ 、 $-CONR^{5f}R^{5g}$ 、側氧基或 $-CF_3$ ； R^{5f} 和 R^{5g} 各自係獨立之氫、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基或羥基。

【請求項20】 如請求項1所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物，其中 R^5 係甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基、 $-CH_2OH$ 、 $-C_2H_4OH$ 、

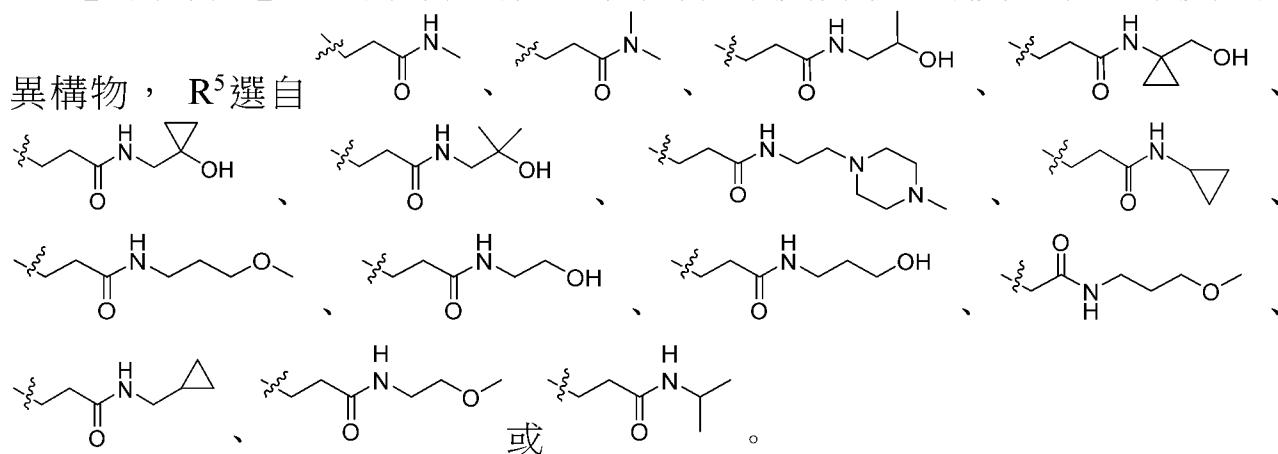


異構物，其中R⁵係

【請求項24】如請求項23所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體異構物，其中R⁵選自-CONR^{5a}R^{5b}、-CH₂CONR^{5a}R^{5b}、-CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}，其中R^{5a}係氫或甲基、乙基；R^{5b}選自-C₁₋₈烷基、環烷基、-C₁₋₈烷基-雜環基、-C₁₋₈烷基-芳



【請求項28】如請求項23所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體



【請求項29】如請求項24所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體

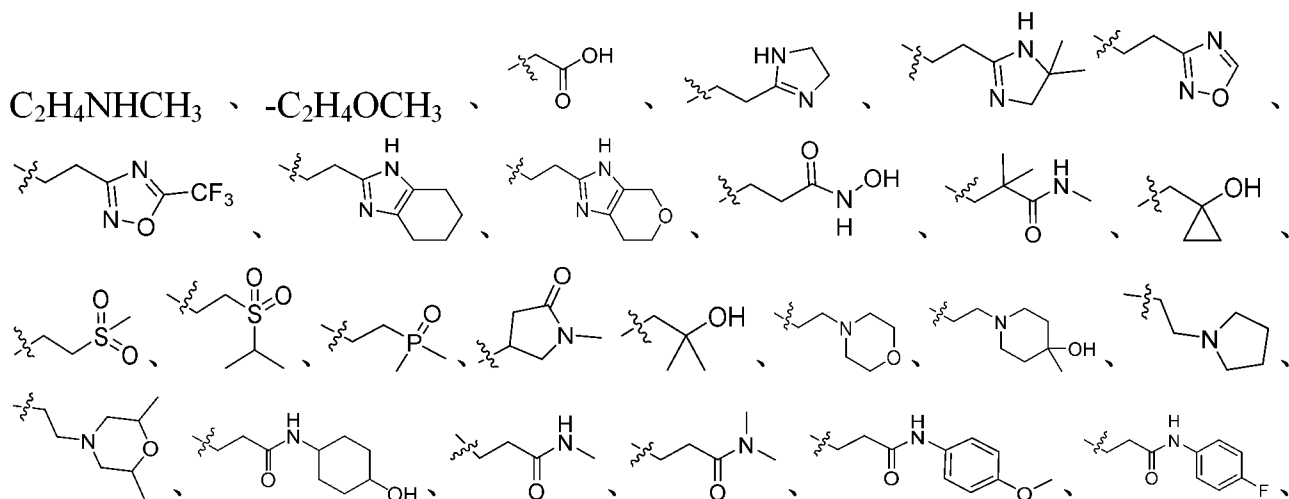
異構物，其中 R^5 係 $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ ， R^{5a} 係氫或甲基；並且 R^{5b} 係

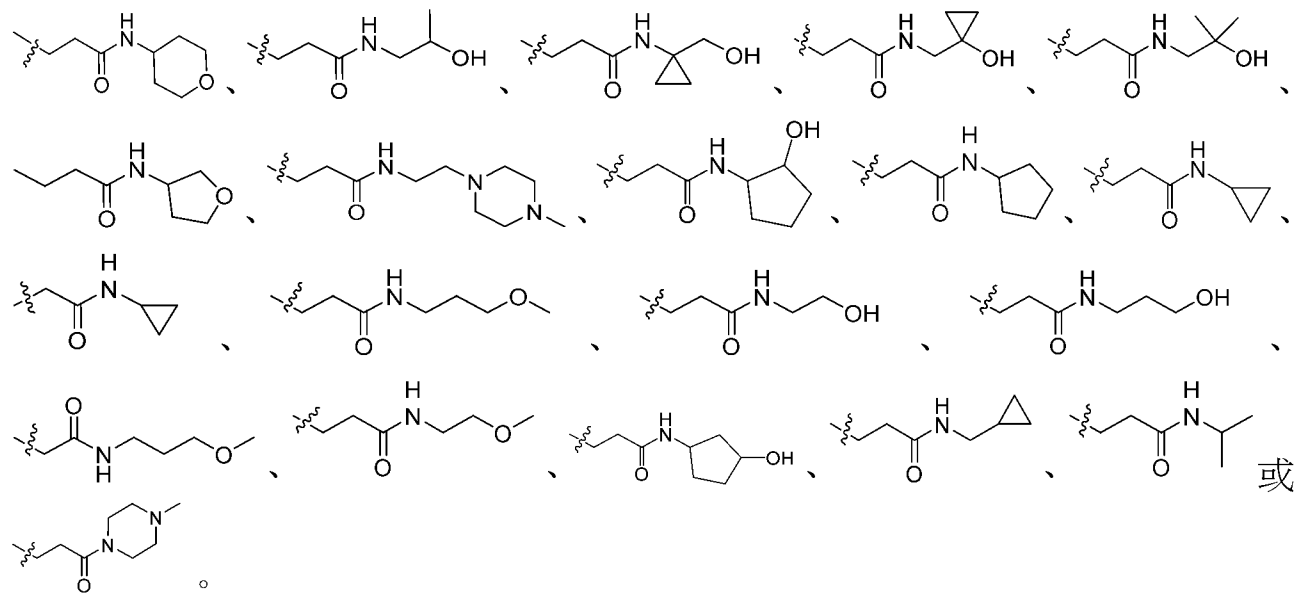
或苯基，所述

或苯基視需要由至少一個取代基 R^{5c} 取代，所述取代基 R^{5c} 選自鹵素、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $-\text{OR}^{5f}$ ； R^{5f} 各自係獨立之氫或 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基。

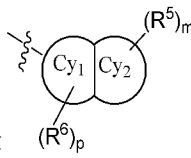
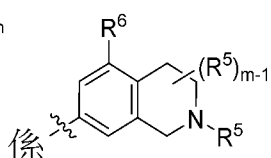
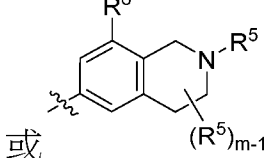
【請求項30】如請求項1所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體

異構物，其中 R^5 選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ 、

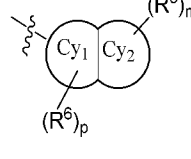
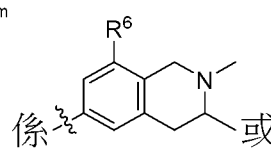
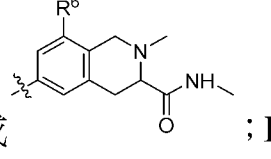




【請求項31】 如請求項1所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體

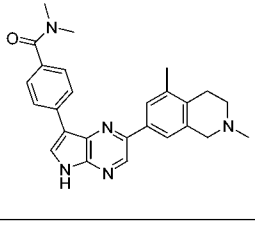
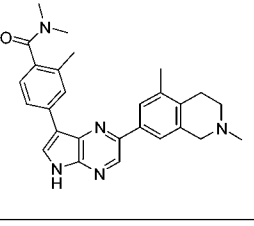
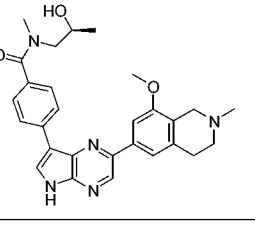
異構物，其中  係  或 ， $m=2$ ， R^5 各自係獨立之-C₁₋₈烷基或-CONR^{5a}R^{5b}， R^{5b} 和 R^{5d} 係氫或甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基； R^6 選自-C₁₋₈烷基、-OR^{6a}或-NR^{6a}R^{6b}，所述-C₁₋₈烷基視需要由至少一個取代基 R^{6d} 取代， R^{6a} 和 R^{6b} 各自係氫或-C₁₋₈烷基； R^{6d} 各自係獨立之氫、鹵素或-C₁₋₈烷基。

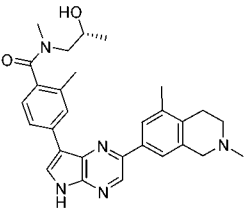
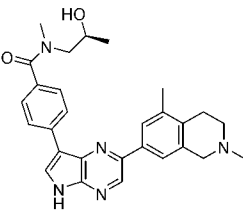
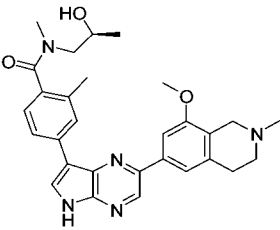
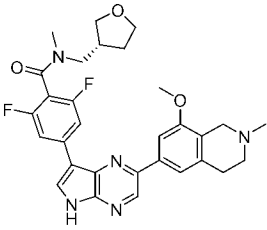
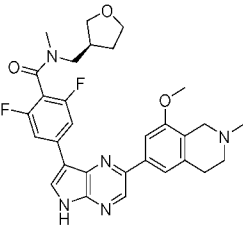
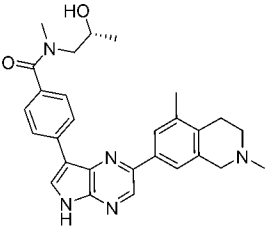
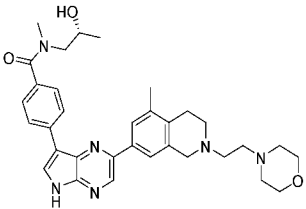
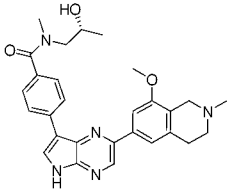
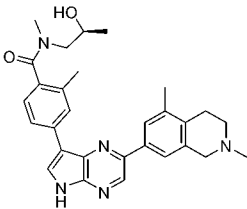
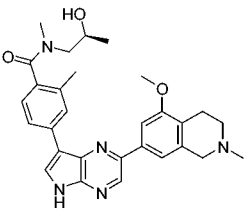
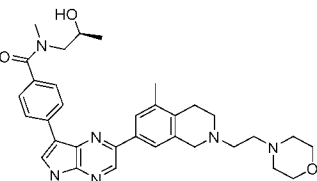
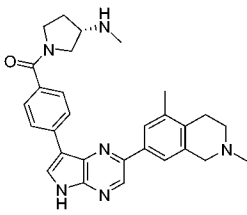
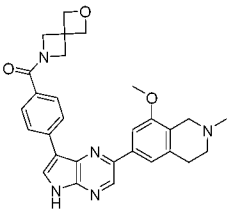
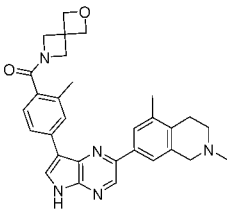
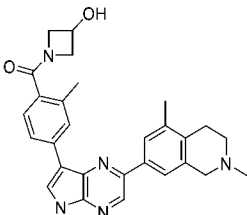
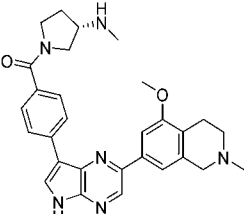
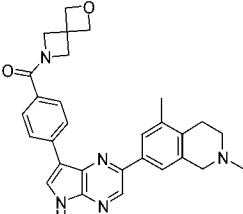
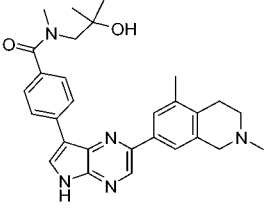
【請求項32】 如請求項1所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其立體

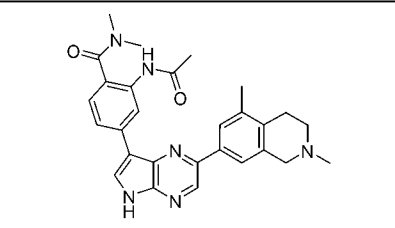
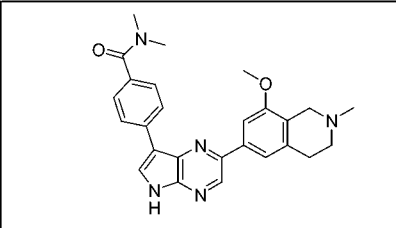
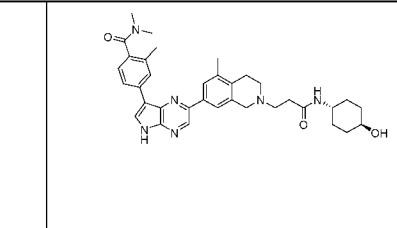
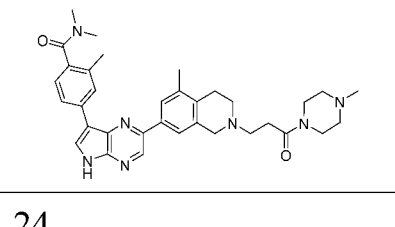
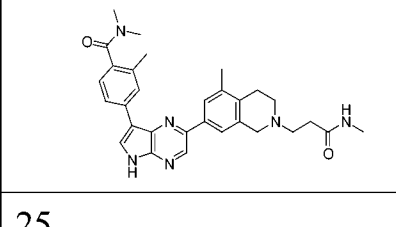
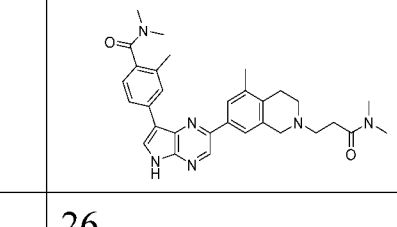
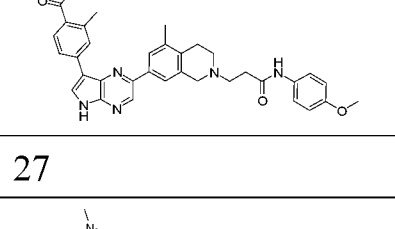
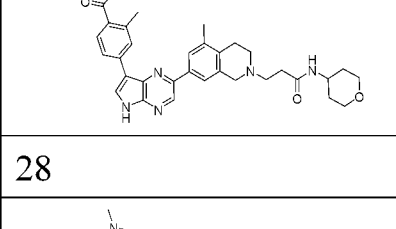
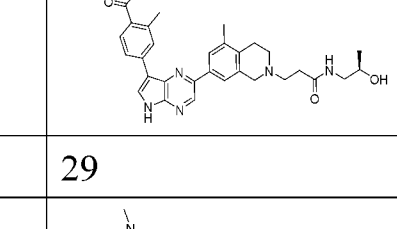
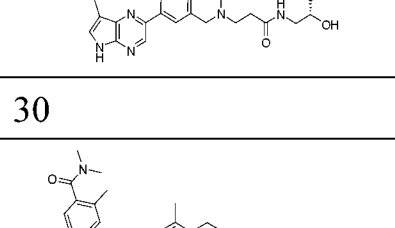
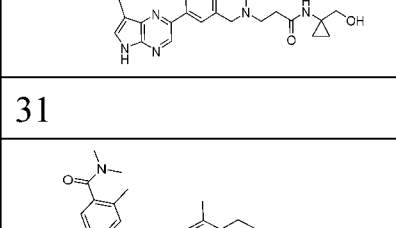
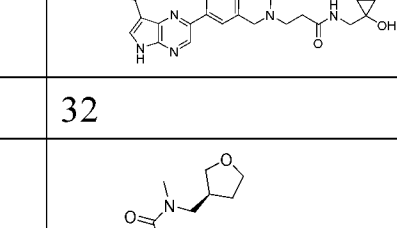
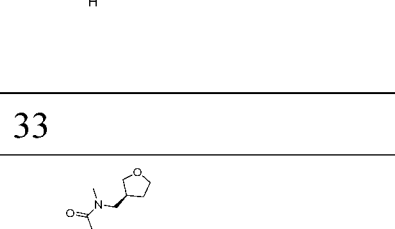
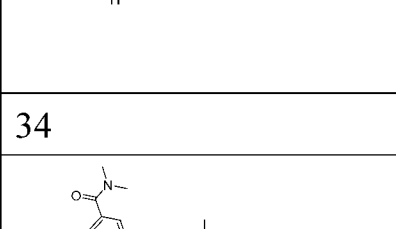
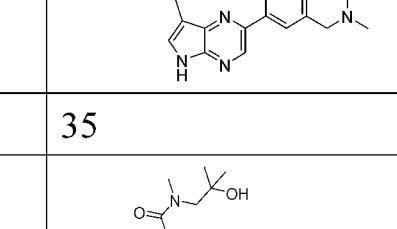
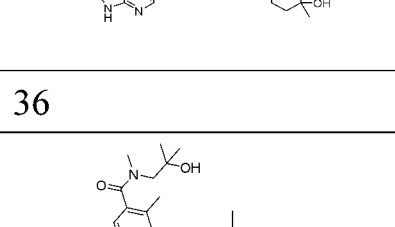
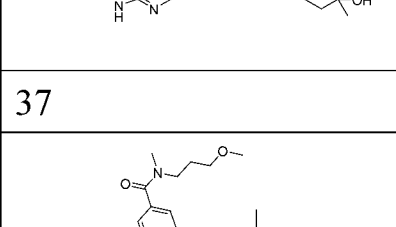
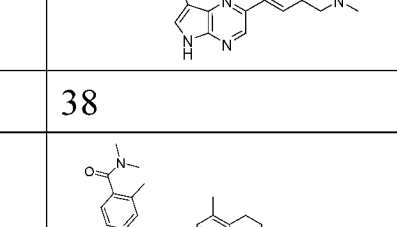
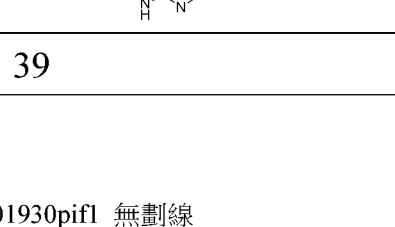
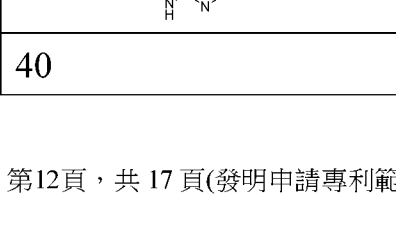
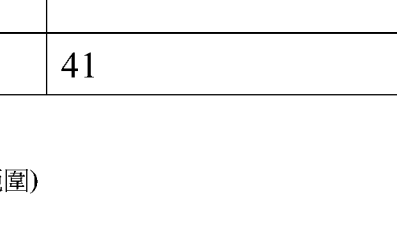
異構物，其中  係  或 ； R^6 選自-CH₃、-OCH₃、-NHCH₃、-CHF₂、或-C(CH₃)₂OH。

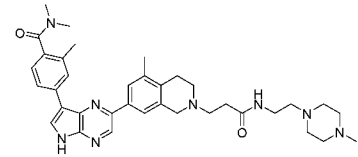
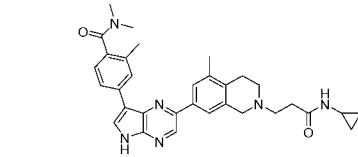
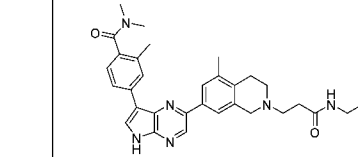
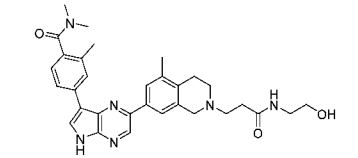
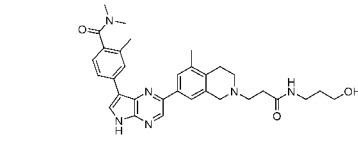
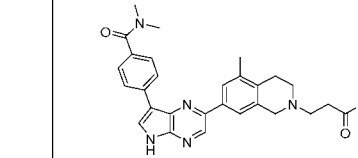
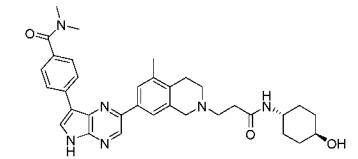
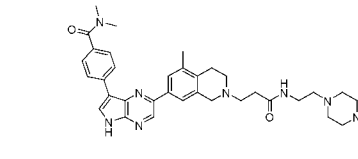
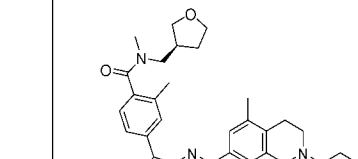
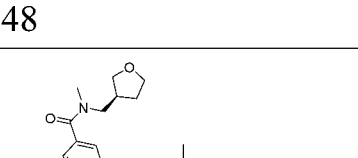
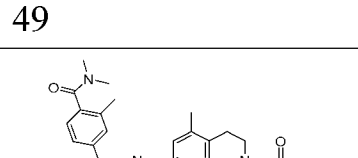
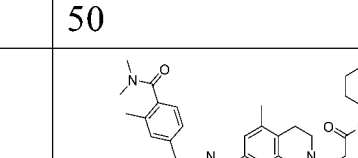
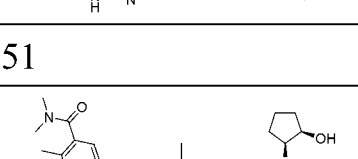
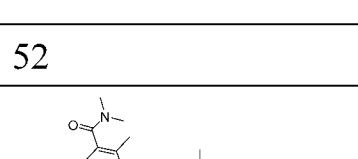
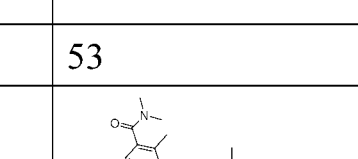
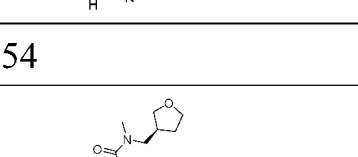
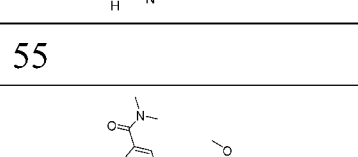
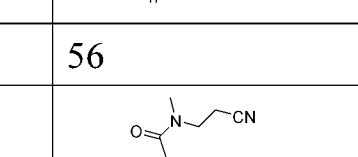
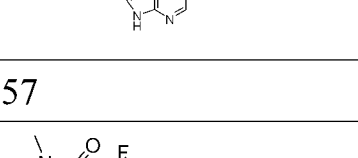
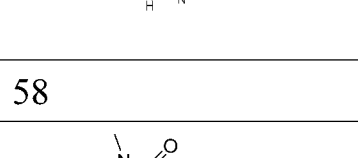
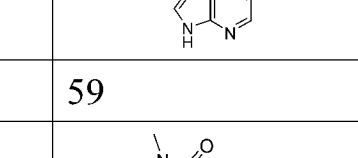
【請求項33】 一種化合物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物，所述

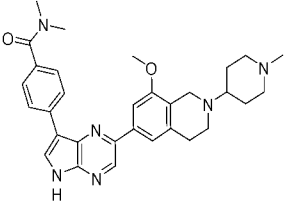
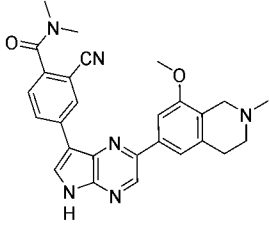
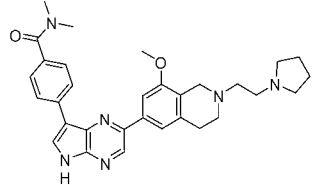
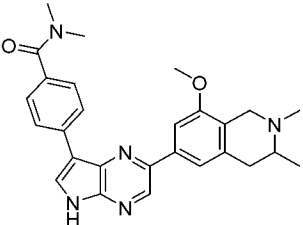
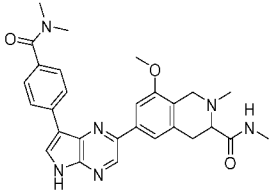
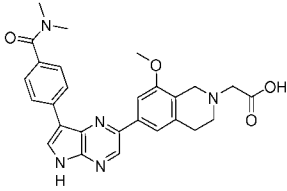
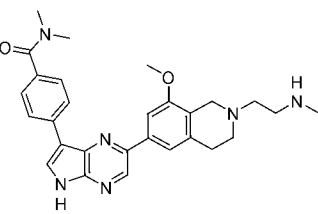
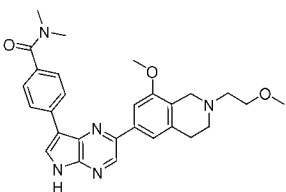
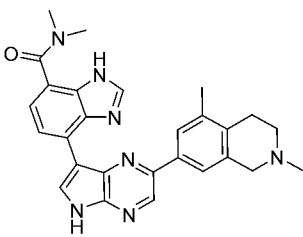
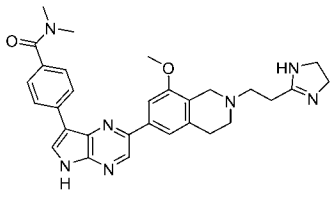
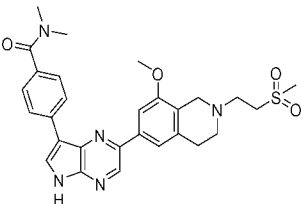
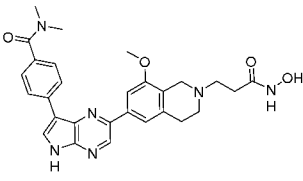
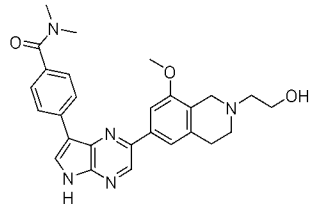
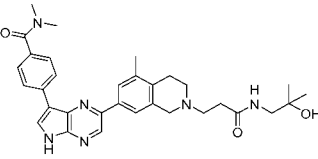
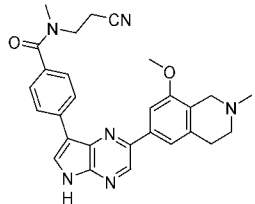
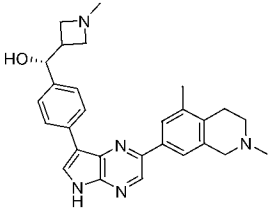
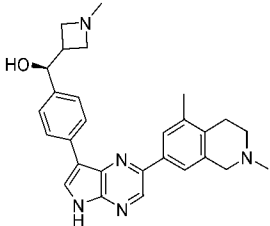
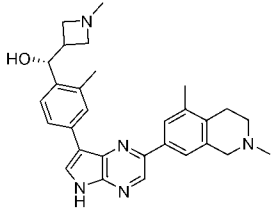
化合物選自：

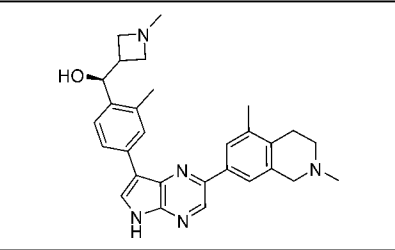
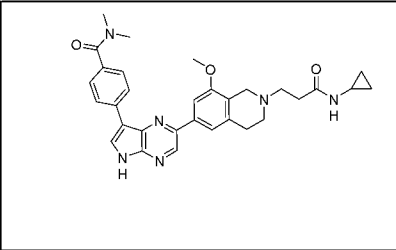
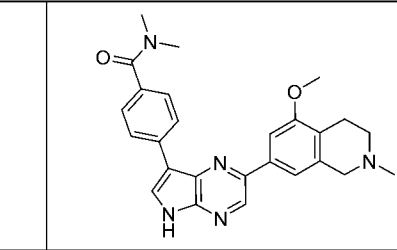
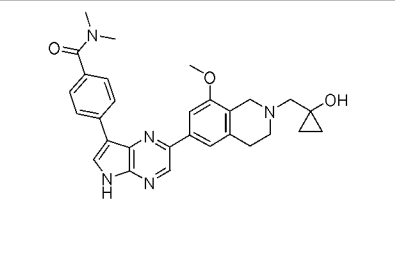
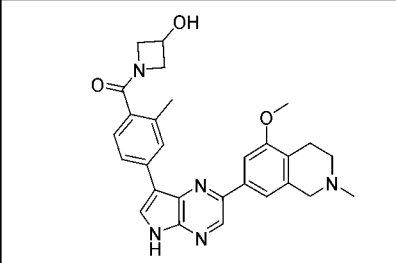
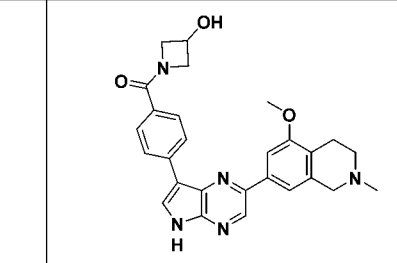
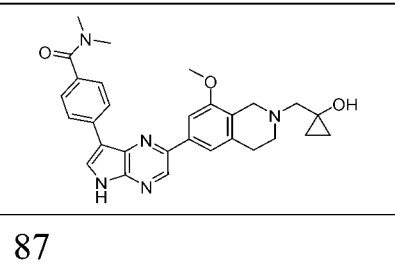
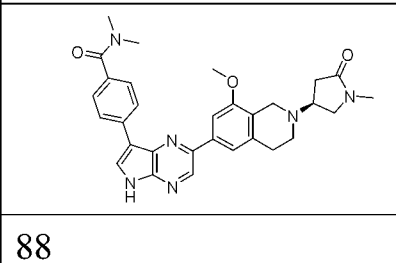
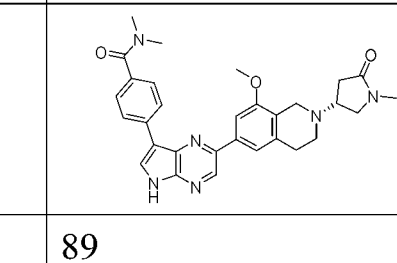
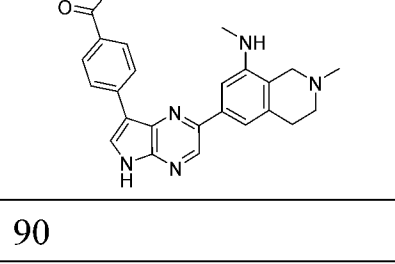
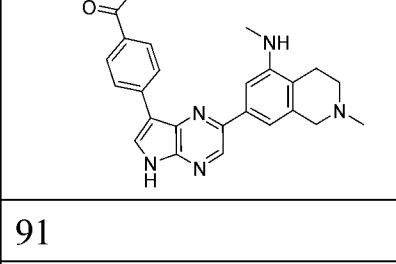
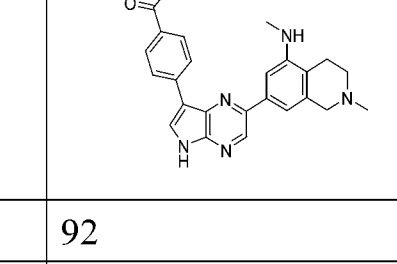
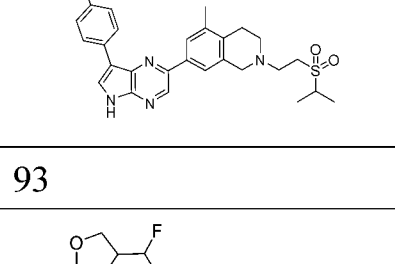
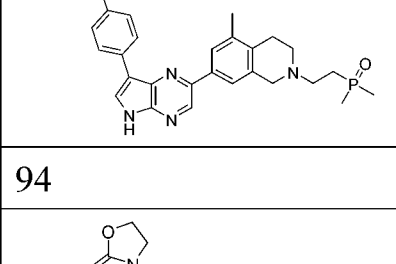
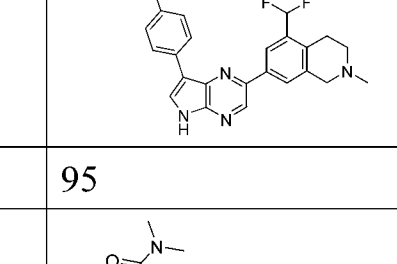
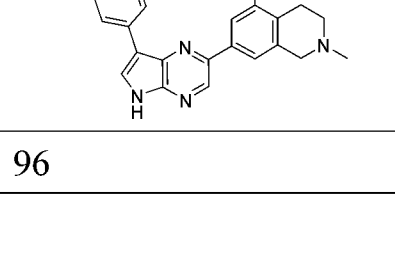
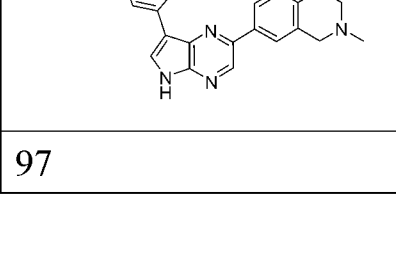
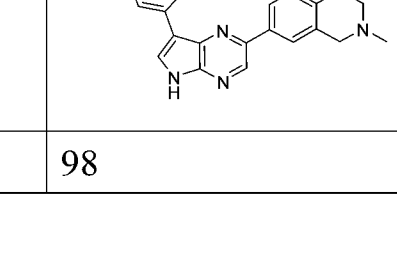
		
1	2	3

		
4	5	6
		
7A	7B	8
		
9	10	11
		
12	13	14
		
15	16	17
		
18	19	20

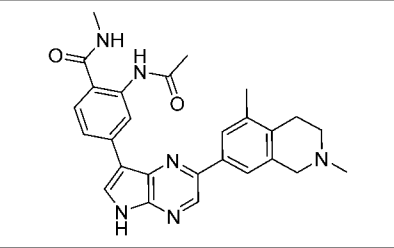
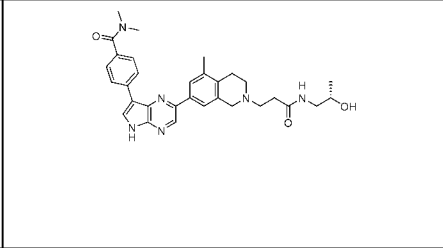
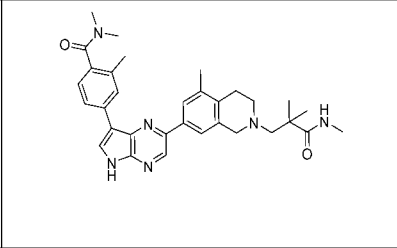
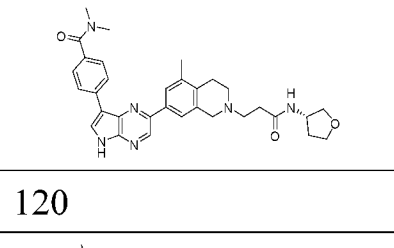
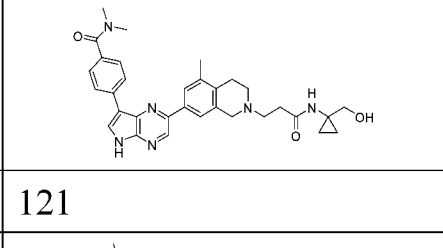
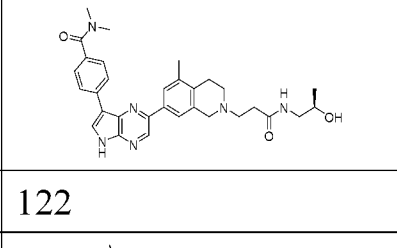
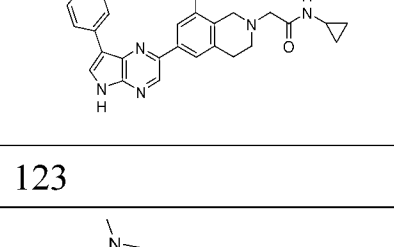
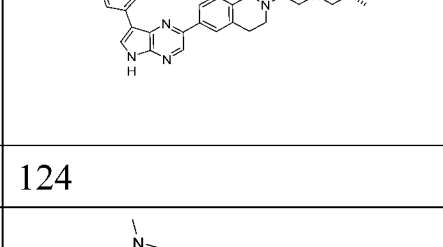
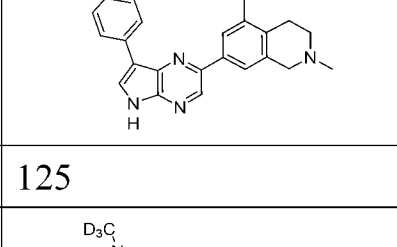
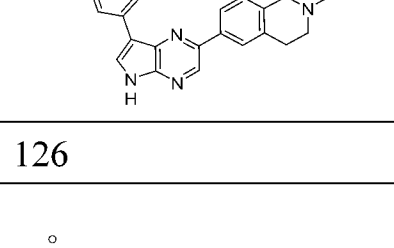
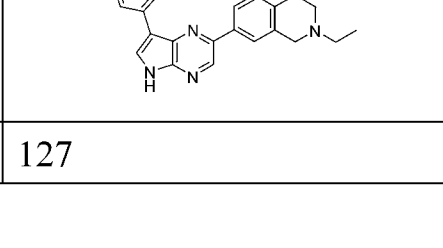
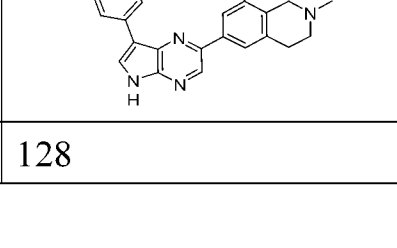
		
21	22	23
		
24	25	26
		
27	28	29
		
30	31	32
		
33	34	35
		
36	37	38
		
39	40	41

		
42	43	44
		
45	46	47
		
48	49	50
		
51	52	53
		
54	55	56
		
57	58	59
		
60	61	62

		
63	64	65
		
66	67	68
		
69	70	71
		
72	73	74
		
75	76	77
		
78	79	80

		
81	82	83
		
84	85	86
		
87	88	89
		
90	91	92
		
93	94	95
		
96	97	98

99	100	101
102	103	104
105	106	107
108	109	110
111	112	113
114	115	116

		
117	118	119
		
120	121	122
		
123	124	125
		
126	127	128

。

【請求項34】 一種藥物組成物，所述藥物組成物包含如請求項1-33中任一項所述之化合物或其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項35】 如請求項1-33中任一項的化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽在製備用於治療癌症的藥物中的用途。