



(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 I752155 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：107102803

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 26 日

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

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/02/01

歐洲專利局

17000158.0

(71)申請人：德商菲尼克斯製藥股份有限公司(德國) PHENEX PHARMACEUTICALS AG (DE)
德國(72)發明人：史汀尼克 克里斯托夫 STEENECK, CHRISTOPH (DE)；多伊施勒 尤里奇
DEUSCHLE, ULRICH (DE)；阿伯斯 麥可 ALBERS, MICHAEL (DE)；霍夫曼
湯瑪士 HOFFMANN, THOMAS (DE)

(74)代理人：陳長文

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 112 頁

(54)名稱

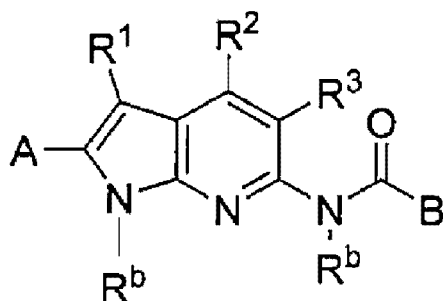
芳香烴受體(AhR)調節劑化合物

(57)摘要

本發明係關於可用作芳香烴受體(AhR)調節劑且特別用作 AhR 拮抗劑之化合物。本發明進一步關於該等化合物之用途，其係經由該等化合物結合該芳香烴受體來治療及/或預防疾病及/或病況。

The present invention relates to compounds which can act as aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulators and, in particular, as AhR antagonists. The invention further relates to the use of the compounds for the treatment and/or prophylaxis of diseases and/or conditions through binding of said aryl hydrocarbon receptor by said compounds.

特徵化學式：



(I)



I752155

【發明摘要】

【中文發明名稱】

芳香烴受體(AhR)調節劑化合物

【英文發明名稱】

ARYL HYDROCARBON RECEPTOR (AhR) MODULATOR
COMPOUNDS

【中文】

本發明係關於可用作芳香烴受體(AhR)調節劑且特別用作AhR拮抗劑之化合物。本發明進一步關於該等化合物之用途，其係經由該等化合物結合該芳香烴受體來治療及/或預防疾病及/或病況。

【英文】

The present invention relates to compounds which can act as aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulators and, in particular, as AhR antagonists. The invention further relates to the use of the compounds for the treatment and/or prophylaxis of diseases and/or conditions through binding of said aryl hydrocarbon receptor by said compounds.

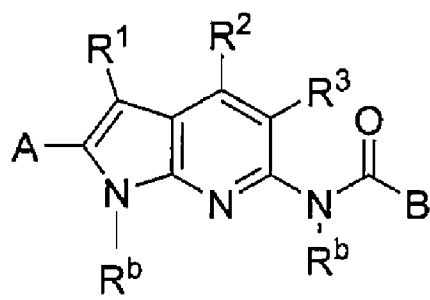
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

芳香烴受體(AhR)調節劑化合物

【英文發明名稱】

ARYL HYDROCARBON RECEPTOR (AhR) MODULATOR
COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於可用作芳香烴受體(AhR)調節劑且特別用作AhR拮抗劑之化合物。本發明進一步關於該等化合物之用途，其係經由該等化合物結合該芳香烴受體來治療及/或預防疾病及/或病況。

【先前技術】

芳香烴受體(AhR)係配體調節之轉錄因子，其屬鹼性螺旋-環路-螺旋PAS (Per-Arnt-Sim同源性結構域)家族，其係表現於小鼠及人類之大多數組織中且已知在小鼠中介導2,3,7,8-四氯二苯并-對-二氧雜環己烯(TCDD)之許多毒性。AhR蛋白係以與HSP90及其他蛋白質之複合物形式位於真核細胞之細胞質中。拮抗性配體(例如TCDD)之結合導致AhR自含有HSP90之複合物解離，運輸至細胞核且與其異二聚體伴侶ARNT締合。此異二聚體複合物可結合至位於諸如CYP1A1、CYP1B1、ALDH3A1、NQO1、UGT1A1等基因之啟動子區中之AhR反應元件，且在極其強效且有效之AhR激動劑(例如TCDD)之情形下誘導該等基因之轉錄。

藉由調控參與異生物質轉變之基因(例如CYP1A1)之表現，AhR在肝及腸之異生物質解毒中起重大作用，該肝及腸係AhR表現之突出位置。此活性可為由AhR發揮之一些所述化學預防及腫瘤抑制效應之基礎。另一方

面，已知CYP1A1將一些前致癌物(例如苯并(a)芘)代謝為DNA反應性中間體，從而導致誘變及腫瘤形成(Murray等人 Nat Rev Cancer. 2014年12月；14(12):801-14；Safe等人Toxicol Sci. 2013年9月；135(1):1-16)。

在小鼠癌症模型中，AhR之敲低通常使得癌細胞系之增殖及/或侵入及遷移減少，且組成型活性AhR之過表現導致活體內胃癌及肝癌加重(Safe等人Toxicol Sci. 2013年9月；135(1):1-16)。

AhR在腸上皮組織、肺上皮及皮膚中之表現相對較強。在該等組織中，AhR在淋巴起源之細胞(例如T細胞、樹突細胞、朗格漢斯細胞(Langerhans Cell)、巨噬細胞、肥胖細胞等)中之表現特別高。該等隔室之一個可能功能係整合來自腸、肺及皮膚中之共生微生物組之信號，已知該等共生微生物組可產生認為可平衡免疫系統對微生物組之反應之吡啶 AhR調節劑之眾多種混合物(Bessede等人，Nature. 2014年7月10日；511(7508):184-90，Zelante等人，Immunity. 2013年8月22日；39(2):372-85，Romani等人，Eur J Immunol. 2014年11月；44(11):3192-200)。

已發現AhR之表現在晚期人類前列腺癌中具有組成型活性(Richmond等人，2014, PLoS ONE 9(4): e95058)，在乳癌(Li等人，Int J Clin Exp Pathol. 2014年10月15日；7(11):7931)及胰臟癌(Koliopanos等人，Oncogene. 2002年9月5日；21(39):6059-70)中過表現。藉由小分子調節劑來調節AhR路徑活性可能有益於治療選擇極其有限之該等毀滅性疾病中之一部分。

在最近由波士頓大學(Boston University)之Trustees公開之專利申請案US 2016/01752278中，主張描述為AhR調節劑之新穎小分子藥劑可抑

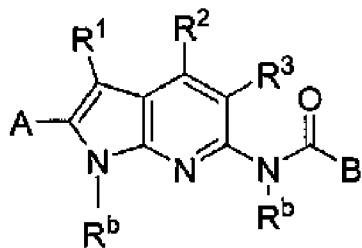
制癌細胞增殖及腫瘤細胞侵入及轉移。

AhR調節劑及具體而言主要具有拮抗活性之調節劑可用作治療實體腫瘤(例如，胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸癌)之藥劑。

【發明內容】

本發明之潛在問題係提供具有AhR拮抗活性且可用於治療及/或預防AhR介導之疾病之化合物。

該問題已藉由下式(I)之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物、前藥或醫藥上可接受之鹽解決



(I)

其中

A及B獨立地選自6至10員單環或二環芳基及含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至10員單環或二環雜芳基，

其中芳基及雜芳基未經取代或經1至7個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、OH、CN、C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、C(O)OR^a、OC(O)R^a、S(O)-C₁₋₆-烷基、S(O)₂-C₁₋₆-烷基、N(R^a)₂、C(O)N(R^a)₂、NR^aC(O)-C₁₋₆-烷基、S(O)₂N(R^a)₂、NR^aS(O)₂-C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C₁₋₃-烷基、鹵基-C₁₋₃-烷基、OH、CN及側氧基，或

其中芳基或雜芳基上之兩個取代基連同其所連接之原子一起可形成5至7員飽和或部分不飽和碳環或含有1至3個獨立地選自O、N及S之雜原子

之雜環，其中該碳環或該雜環未經取代或經1至5個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C₁₋₆-烷基及鹵基-C₁₋₆-烷基；

R¹、R²、R³各自獨立地選自氫、鹵素、C₁₋₃-烷基、鹵基-C₁₋₃-烷基、OH、O-C₁₋₃-烷基及CN；

R^a係氫或C₁₋₆-烷基；且

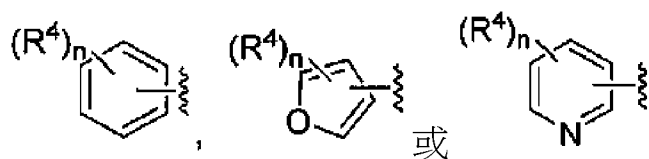
R^b係氫或C₁₋₆-烷基。

【實施方式】

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之R^b係氫。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之A經1至5個選自以下之取代基取代：鹵素、C₁₋₆-烷基、鹵基-C₁₋₆-烷基、CN、SO₂CH₃、C(O)OR^a、C(O)N(R^a)₂及C₃₋₆-環烷基，該C₃₋₆-環烷基未經取代或經C₁₋₃-烷基或鹵基-C₁₋₃-烷基取代。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之A係



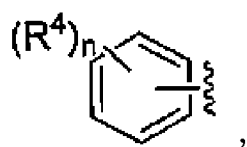
其中

R⁴獨立地係鹵素、OH、CN、C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、C(O)OR^a、OC(O)R^a、S(O)-C₁₋₆-烷基、S(O)₂-C₁₋₆-烷基、N(R^a)₂、C(O)N(R^a)₂、NR^aC(O)-C₁₋₆-烷基、S(O)₂N(R^a)₂、NR^aS(O)₂-C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C₁₋₃-烷基、鹵基-C₁₋₃-烷基、OH、CN及側氧基；且

n 係0至5。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之更佳實施例中， n 係1至5且 R^4 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} -烷基、鹵基- C_{1-6} -烷基、CN及 C_{3-6} -環烷基，該 C_{3-6} -環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、 C_{1-3} -烷基及鹵基- C_{1-3} -烷基。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之A係



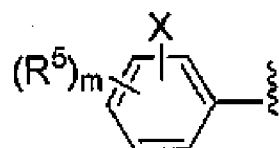
其中

R^4 獨立地係鹵素、OH、CN、 C_{1-6} -烷基、O- C_{1-6} -烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)-C_{1-6}$ -烷基、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -烷基、 $N(R^a)_2$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)-C_{1-6}$ -烷基、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_2-C_{1-6}$ -烷基及 C_{3-6} -環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、 C_{1-3} -烷基、鹵基- C_{1-3} -烷基、OH、CN及側氧基；

R^a 係氫或 C_{1-6} -烷基，且

n 係0至5。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之A係



其中

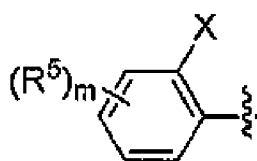
X 係鹵素、 C_{1-6} -烷基或 C_{3-6} -環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取

代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C₁₋₃-烷基及鹵基-C₁₋₃-烷基；

R⁵獨立地係鹵素或CN；且

m係0至4。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之A係



其中X係CH₃、CH₂CH₃、CHF₂或CF₃；

R⁵獨立地係鹵素或CN；且

m係0至4。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之B係含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜芳基，其未經取代或經1至5個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、OH、CN、C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、C(O)OR^a、OC(O)R^a、S(O)-C₁₋₆-烷基、S(O)₂-C₁₋₆-烷基、N(R^a)₂、C(O)N(R^a)₂、NR^aC(O)-C₁₋₆-烷基、S(O)₂N(R^a)₂、NR^aS(O)₂-C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C₁₋₃-烷基、鹵基-C₁₋₃-烷基、OH、CN及側氧基；且

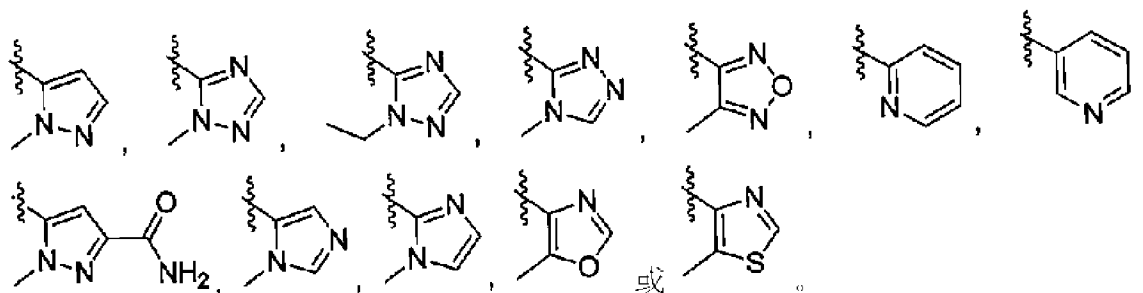
R^a係氫或C₁₋₆-烷基。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之B係含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜芳基，其未經取代或經1至2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：C₁₋₆-

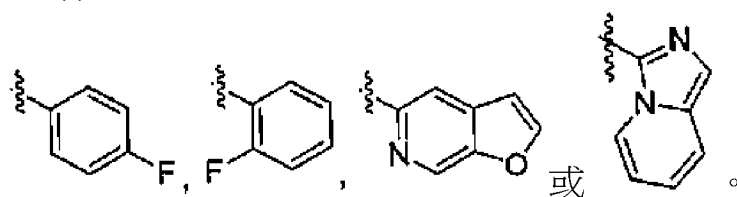
烷基、鹵基- C_{1-6} -烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 及 C_{3-6} -環烷基。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之B係含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之9員或10員雜芳基，其未經取代或經1至2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代： C_{1-6} -烷基、鹵基- C_{1-6} -烷基及 C_{3-6} -環烷基，或B係6員或10員芳基，其未經取代或經1至2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素及 C_{1-6} -烷基。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之B係

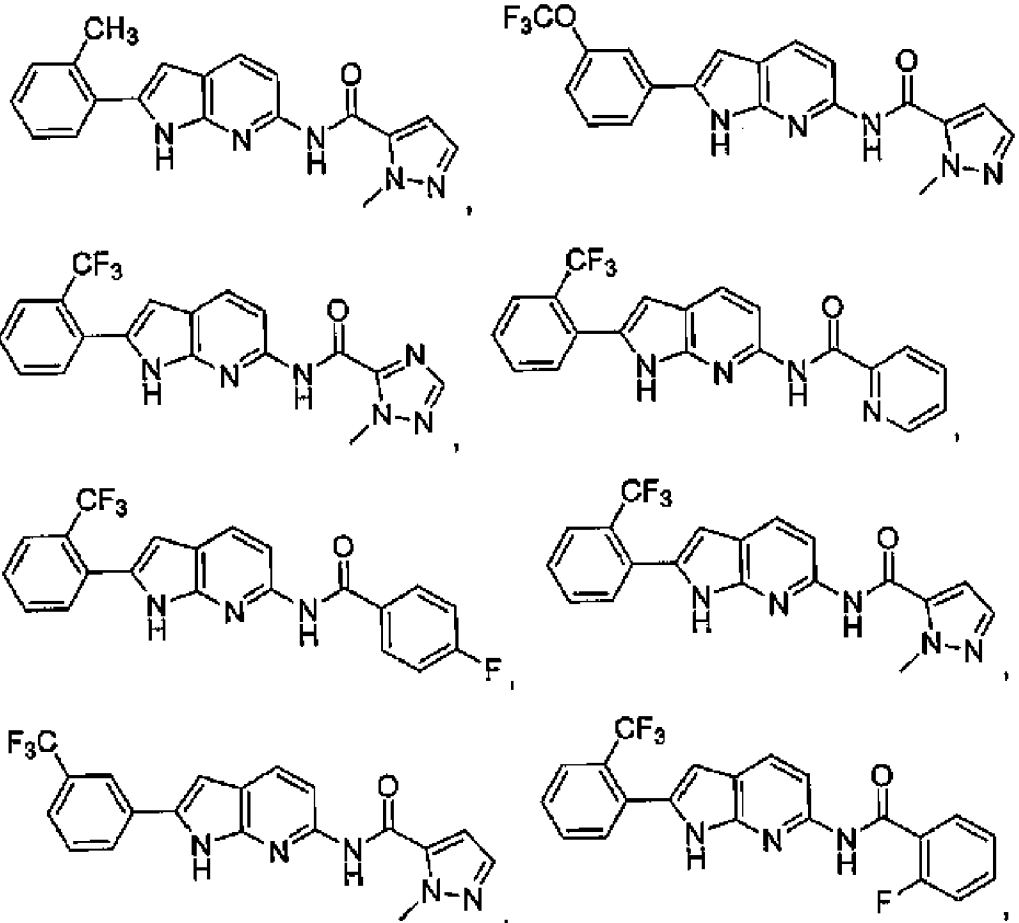


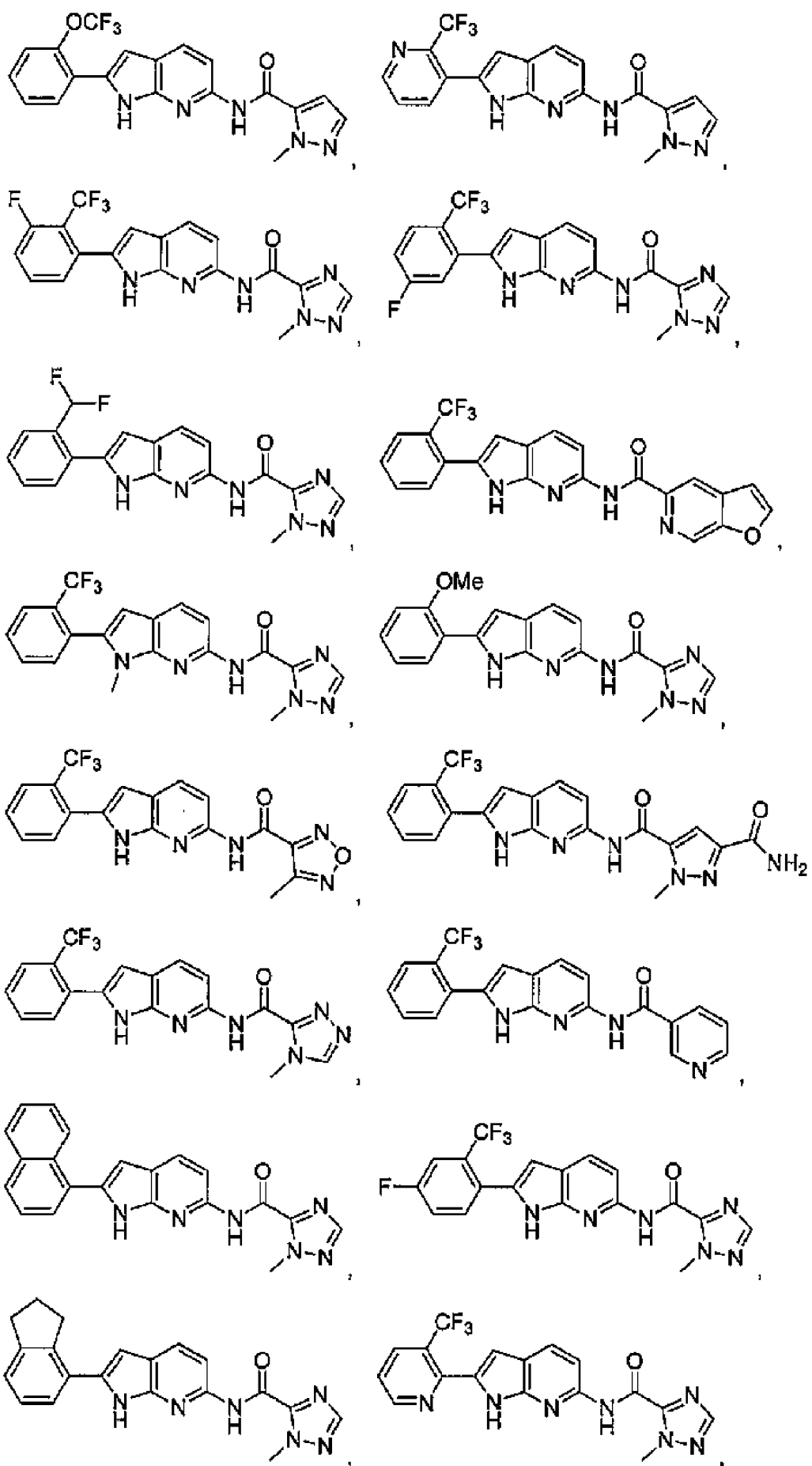
在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之B係

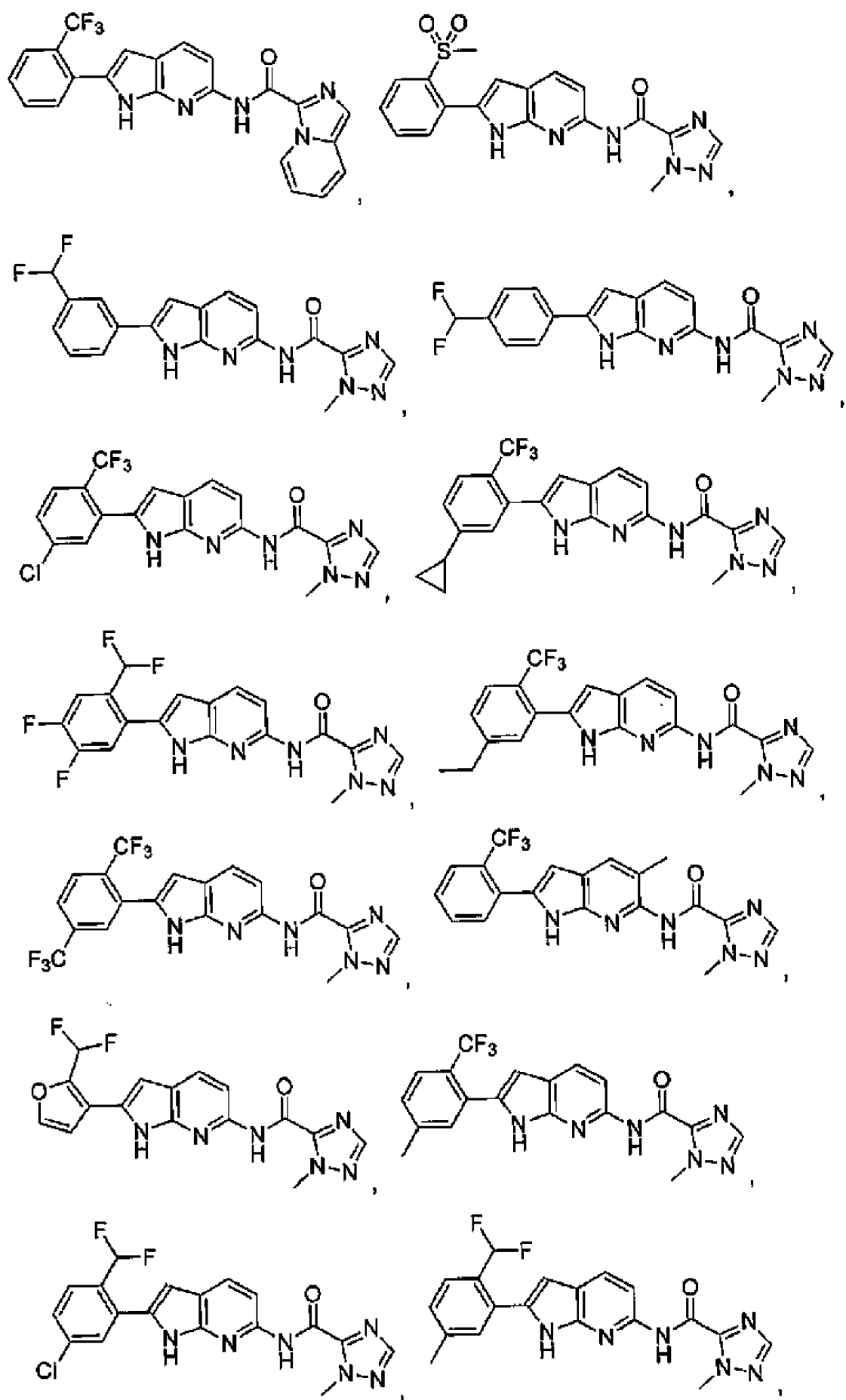


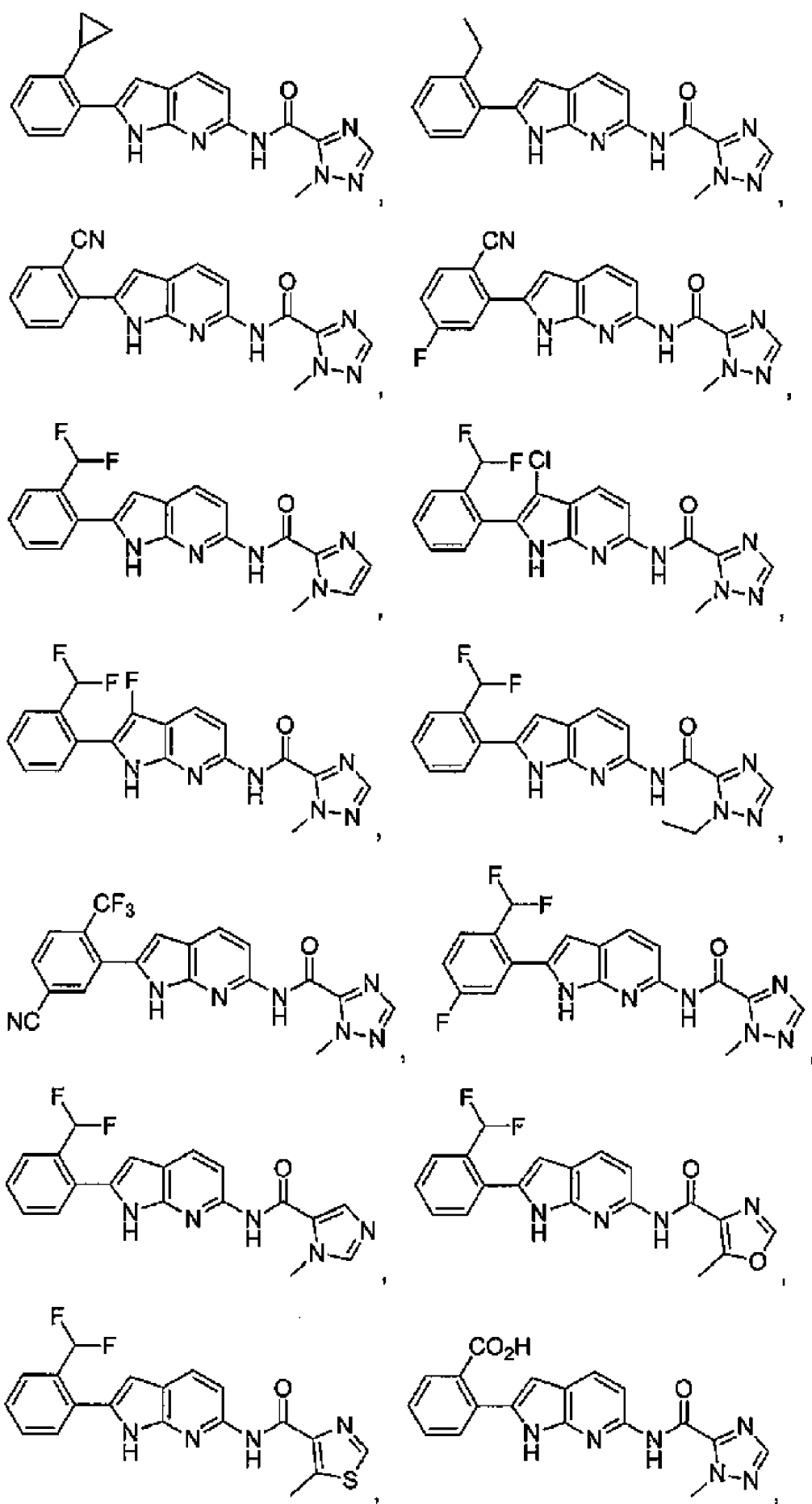
在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物中之 R^1 、 R^2 、 R^3 中之每一者係氫。

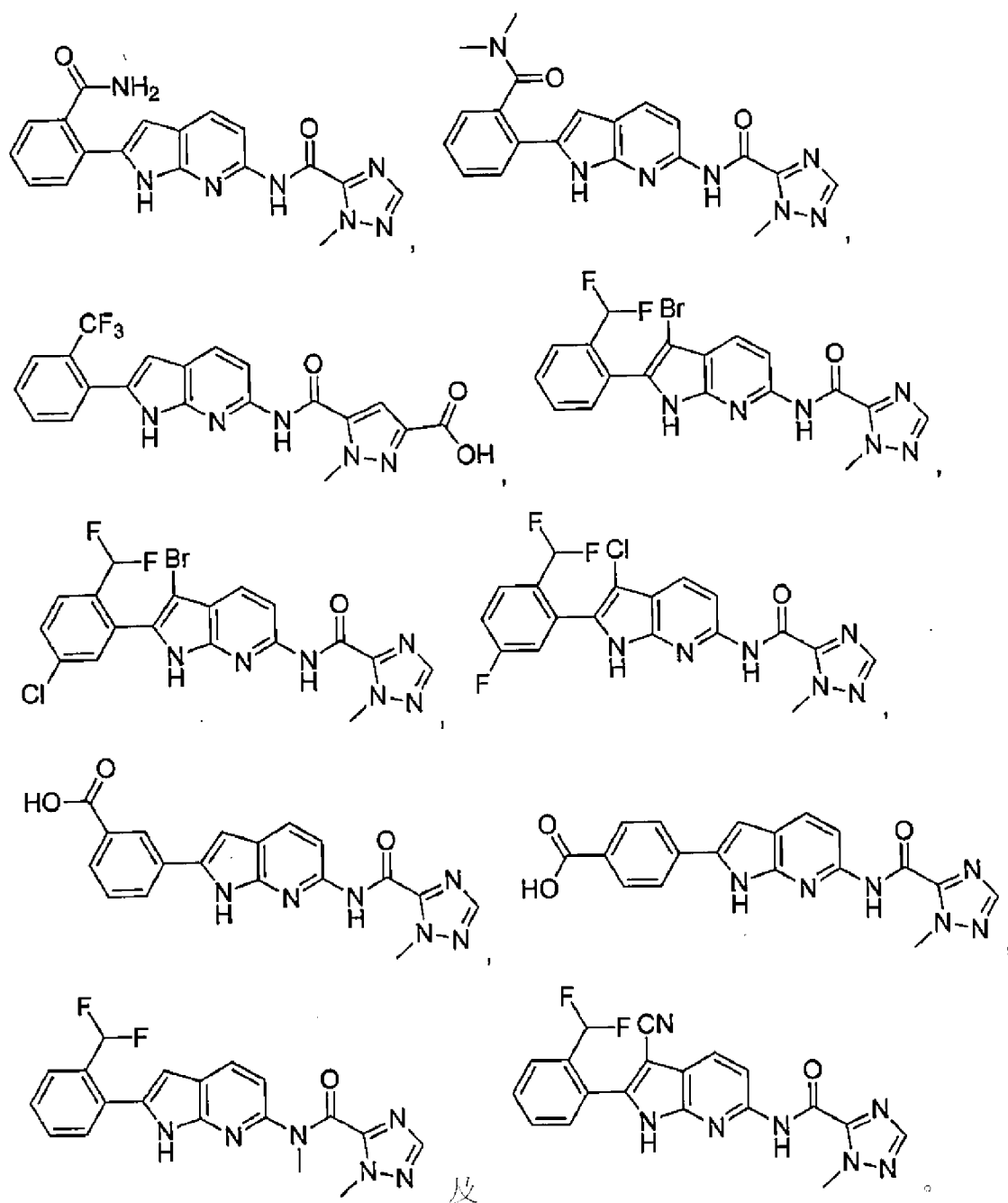
在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物選自



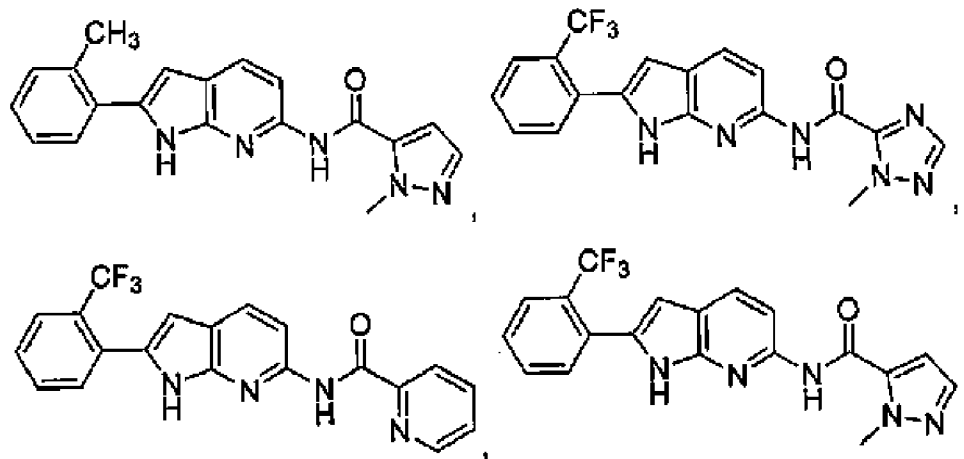


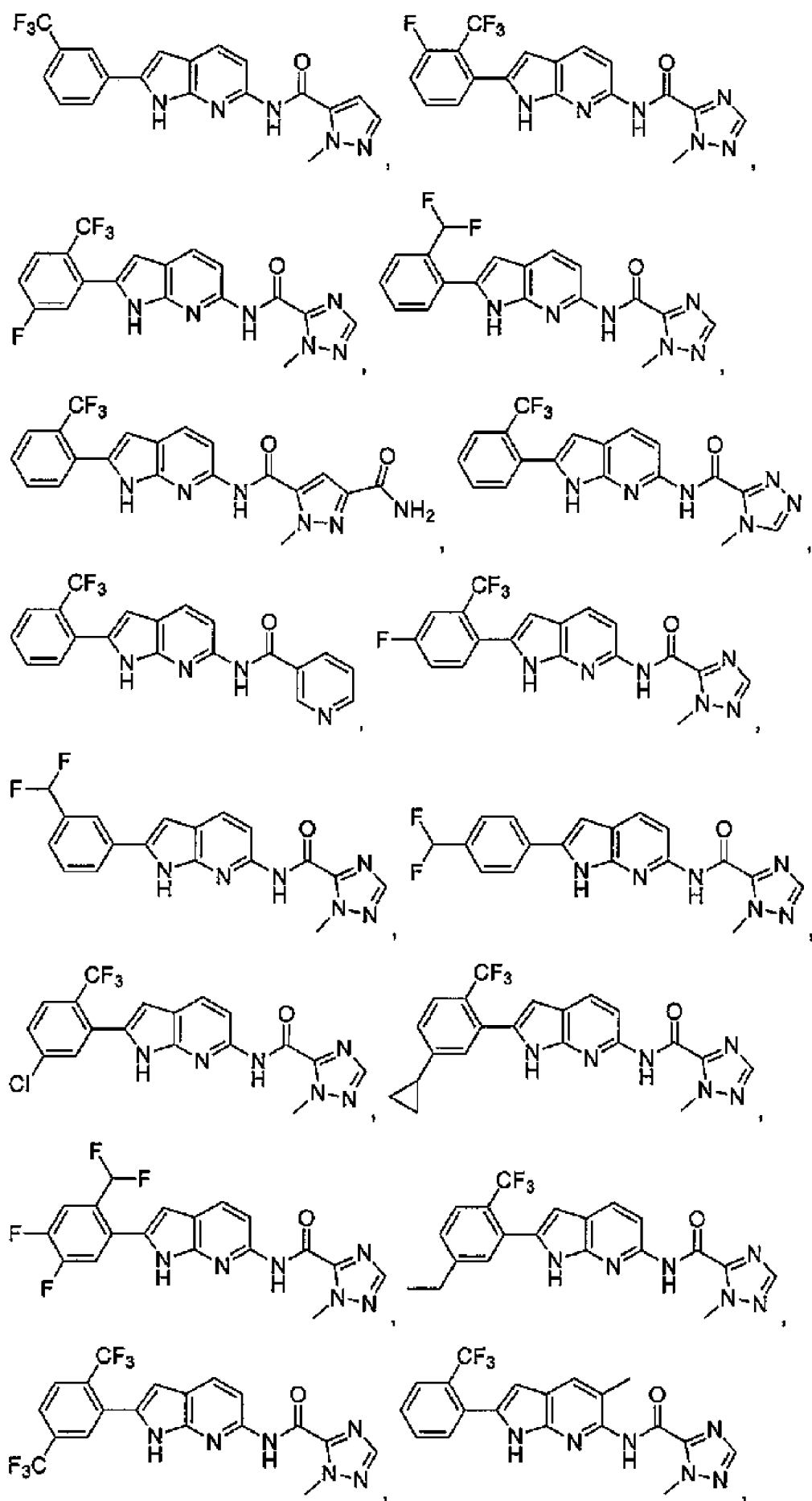


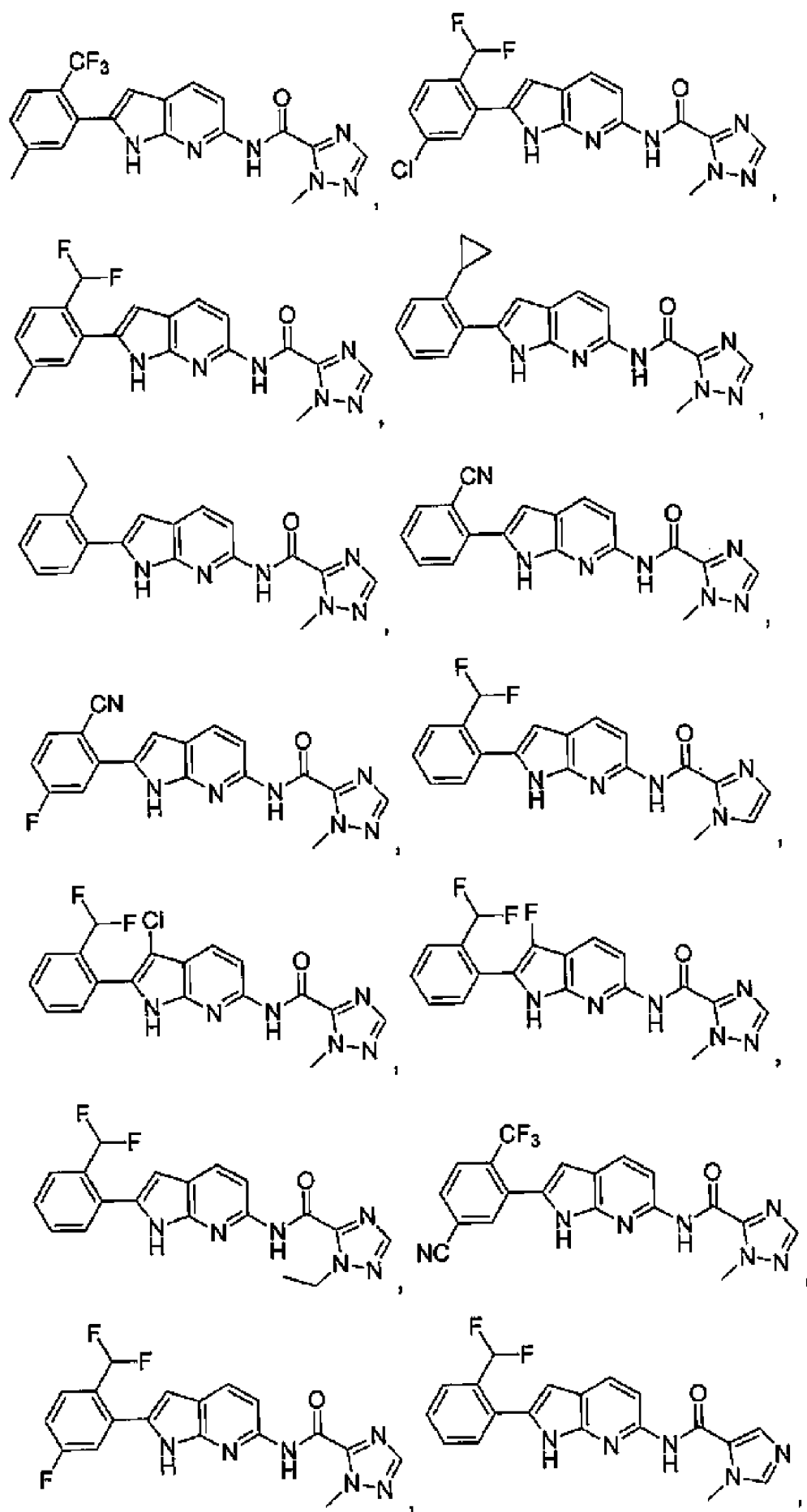


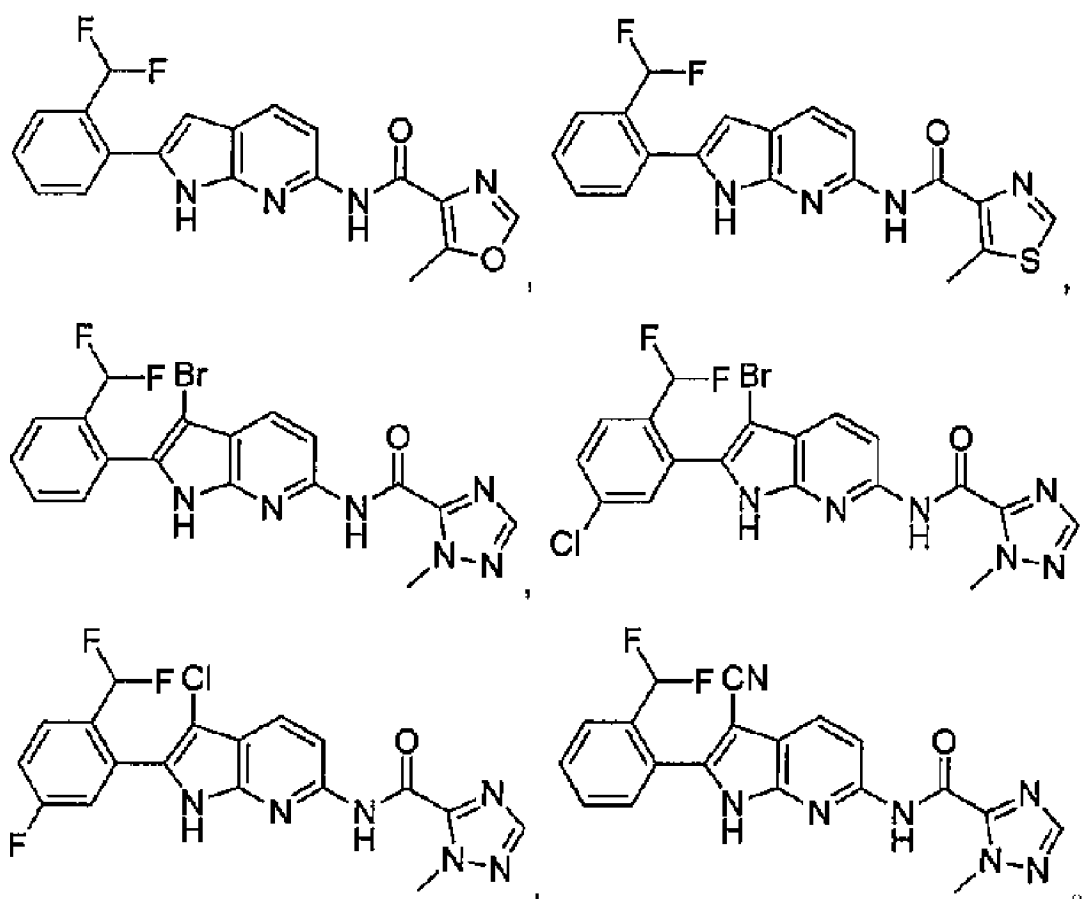


在與上文及下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物選自









在另一實施例中，本發明係關於包含式(I)化合物及生理上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其用作藥劑。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或含有其及生理上可接受之賦形劑之醫藥組合物，其用於預防及/或治療由芳香烴受體(AhR)介導之疾病或病況。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，由芳香烴受體(AhR)介導之疾病或病況係癌症。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一實施例中，式(I)化合物與一或多種選自由以下組成之群之癌症治療劑一起投與：PD-1藥劑、PD-L1藥劑、CTLA-4藥劑、IDO1抑制劑、化學治療劑、抗癌疫苗及細胞介素療法，或其中該化合物係在輻射療法下投與。

本發明化合物共有技術方案1中之式(I)之一般化學結構。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物之鏡像異構物、非鏡像異構物或醫藥上可接受之鹽。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之A係6員芳基或含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至6員單環雜芳基，其中該芳基及該雜芳基未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、鹵素、C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素及C₁₋₆-烷基之取代基取代。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一較佳實施例中，式(I)化合物中之A係經1或2個獨立地選自以下之取代基取代之6員芳基：OH、CN、鹵素、C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基可經1至3個獨立地選自鹵素及C₁₋₆-烷基之取代基取代。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之同樣較佳之實施例中，式(I)化合物中之A係10員芳基(例如萘基)，其未經取代或經1至7個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、OH、CN、C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、C(O)OR^a、OC(O)R^a、S(O)-C₁₋₆-烷基、S(O)₂-C₁₋₆-烷基、N(R^a)₂、C(O)N(R^a)₂、NR^aC(O)-C₁₋₆-烷基、S(O)₂N(R^a)₂、NR^aS(O)₂-C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C₁₋₃-烷基、鹵基-C₁₋₃-烷基、OH、CN及側氧基。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一同樣較佳之實施例中，式(I)化合物中之A係6員或10員芳基、更佳苯基，其係與5至7員飽和

或部分不飽和的碳環或含有1至3個獨立地選自O、N及S之雜原子之雜環稠合，其中該碳環或該雜環未經取代或經1至5個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C₁₋₆-烷基及鹵基-C₁₋₆-烷基。

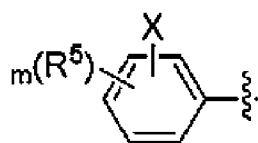
在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一同樣較佳實施例中，式(I)化合物中之A係含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5或6員雜芳基，其係與5至7員飽和或部分不飽和的碳環或含有1至3個獨立地選自O、N及S之雜原子之雜環稠合，其中該碳環或該雜環未經取代或經1至5個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C₁₋₆-烷基及鹵基-C₁₋₆-烷基。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之A係6員芳基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至6員單環雜芳基，其中該芳基及該雜芳基未經取代或經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、C₁₋₆-烷基及鹵基-C₁₋₆-烷基。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之A係含有1至3個氮原子之6員單環雜芳基，其係經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、鹵素、C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素及C₁₋₆-烷基之取代基取代。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之A係含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至6員單環雜芳基，其係經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、鹵素、C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素及C₁₋₆-烷基之取代基取代。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之A係



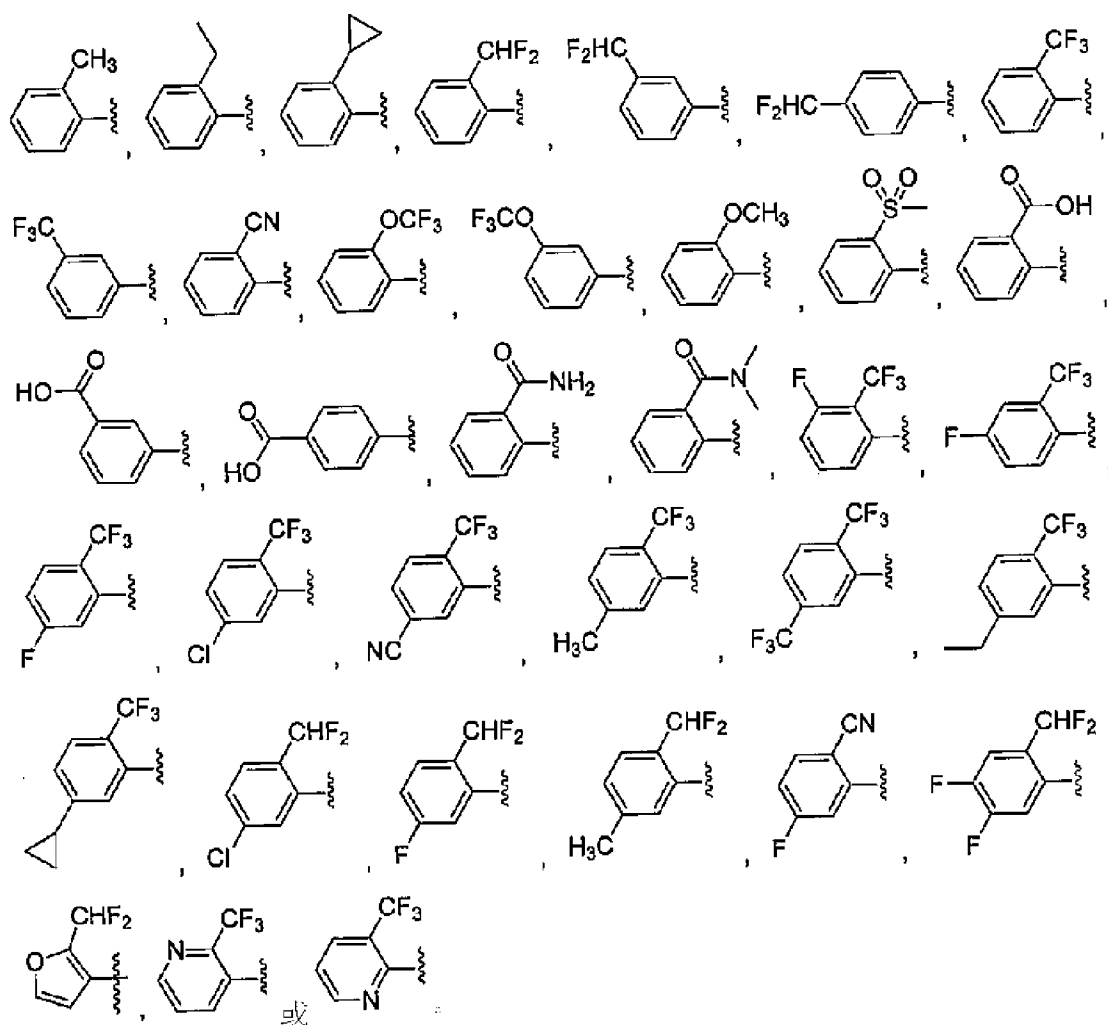
其中

X係 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCH_3 或 CF_3 ；

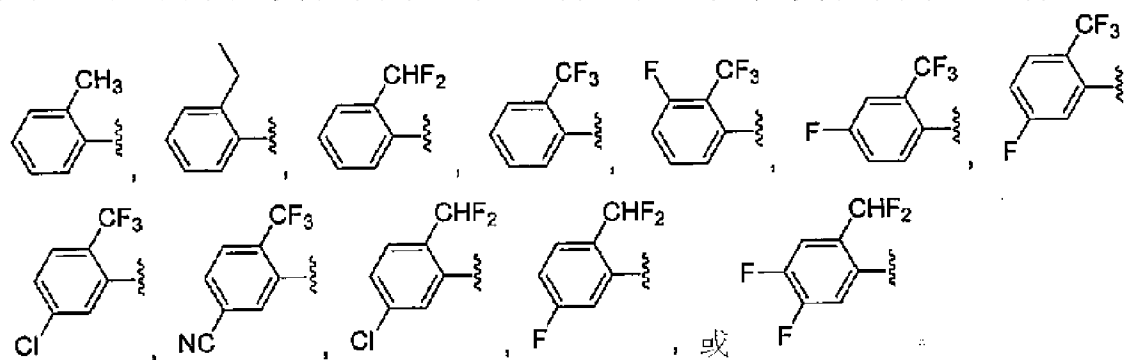
R⁵係H、CN或鹵素；且

m係0至4。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之A係



在與上文或下文實施例中之任一者組合之更佳實施例中，A係



在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之B係含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至10員單環或二環雜芳基，其未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、鹵素、C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素及C₁₋₆-烷基之取代基取代。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之B係含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至6員單環雜芳基，其未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、鹵素、C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素及C₁₋₆-烷基之取代基取代。

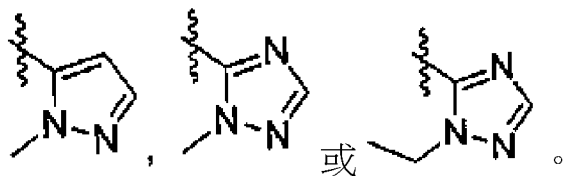
在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之B係5至6員單環雜芳基，其未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、鹵素、C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素及C₁₋₆-烷基之取代基取代，其中該雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S、較佳N及O且最佳N之雜原子。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之B係含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至6員單環雜芳

基，其未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、鹵素、C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素及C₁₋₆-烷基之取代基取代，其中該雜芳基具有1至3個N原子，較佳2個或3個N原子。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之B係含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5員雜芳基，其未經取代或經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₆-烷基、鹵基-C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之另一較佳實施例中，式(I)化合物中之B係



在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之B係9員或10員二環雜芳基，其未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、鹵素、C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素及C₁₋₆-烷基之取代基取代，其中該雜芳基具有1至3個N原子，較佳2個或3個N原子。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之R¹、R²及R³各自獨立地選自氫、鹵素、C₁₋₃-烷基、OH及CN。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之R¹、R²及R³中之一者係C₁₋₃-烷基、鹵素或CN，且另外兩者係氫。

在與上文或下文實施例中之任一者組合之較佳實施例中，式(I)化合物中之R¹、R²及R³係氫。

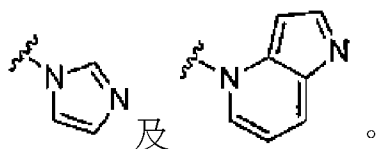
在本發明之上下文中，「C₁₋₆-烷基」意指可為直鏈或具支鏈之具有1至6個碳原子之飽和烷基鏈。其實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基及己基。

術語「O-C₁₋₆-烷基」意味著烷基鏈係經由氧原子與分子其餘部分連接。

術語「鹵基-C₁₋₁₀-烷基」意味著烷基鏈中之一或多個氫原子係由鹵素替代。其較佳實例係CF₃。

C₃₋₆-環烷基意指包含3至6個碳原子之飽和或部分不飽和單環或二環系統。實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

含有至多4個雜原子之5-10員單環或二環雜芳香族環系統(在本申請案內亦稱為雜芳基)意指單環雜芳香族環，例如吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、噁二唑基及噻二唑基。其另外意指二環系統，其中雜原子可存在於一或兩個環中(包括橋頭原子)。其實例包括喹啉基、異喹啉基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、吲哚基、吲嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基及二苯并[b,d]呋喃基。雜芳基系統之氮或硫原子亦可視情況氧化為相應的N氧化物、S氧化物或S,S-二氧化物。若未另外闡述，則雜芳基系統可經由碳或氮原子連接。N-連接雜環之實例係



此外，若未明確定義，則雜芳基含有1至4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子。

6-10員單環或二環芳香族環系統(在本申請案內亦稱為芳基)意指芳香族碳環，例如苯基或萘基。

術語「鹵素」包含特定鹵素原子氟、溴、氯及碘。

本文給出之任一式或結構亦意欲代表化合物之未標記形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給各式繪示之結構，只是一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子替代。可納入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、氟及氯之同位素，例如(但不限於) ^2H (氘, D)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。本發明之各種經同位素標記之化合物，例如納入諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C 等放射性同位素之彼等。該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、檢測或成像技術(例如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描術(SPECT)，包括藥物或基質組織分佈分析)或患者之放射性治療。經同位素標記之本發明化合物及其前藥通常可藉由實施在方案中或在下文所述實例及製備中所揭示之程序藉由用易於獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

本發明亦包括式(I)化合物之「氘化類似物」，其中連接至碳原子之1至n個氫係由氘替代，其中n係該分子中氫之數目。該等化合物可展現增加之代謝抗性且因此在投與哺乳動物(例如人類)時可用於增加任何式(I)化合物之半衰期。例如參見Foster, Trends Pharmacol. Sci. 1984:5;524。該等化合物係藉由業內熟知之方式、例如藉由採用一或多個氫已由氘替代之起始材料來合成。

氘標記或取代之本發明之治療性化合物可具有改良之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)性質，該等性質係關於分佈、代謝及排泄(ADME)。使

用諸如氘等較重同位素進行取代因更大之代謝穩定性而可提供某些治療優點，例如活體內半衰期延長、劑量需求減少及/或治療指數改良。¹⁸F標記之化合物可用於PET或SPECT研究。

此一較重同位素(特定而言氘)之濃度可藉由同位素富集因數來定義。在本發明之化合物中，未特別指定為具體同位素之任一原子意欲代表該原子之任一穩定同位素。除非另外陳述，否則當將位置特定地指定為「H」或「氫」時，該位置應理解為以其天然豐度同位素組成具有氫。因此，在本發明之化合物中，特別指定為氘(D)之任一原子意欲代表氘。

本發明化合物可呈前藥化合物之形式。「前藥化合物」意指藉由在生活體中之生理條件下與酶、胃酸或諸如此類反應、例如藉由氧化、還原、水解或諸如此類而轉化為本發明化合物之衍生物，該等反應中之每一者係以酶促方式實施。前藥之實例係如下化合物：其中本發明化合物中之胺基經醯基化、烷基化或磷酸化以形成(例如)二十烷醯基胺基、丙胺醯基胺基、特戊醯基氧基甲基胺基，或其中羥基經醯基化、烷基化、磷酸化或轉化為硼酸酯，例如乙醯基氧基、棕櫚醯基氧基、特戊醯基氧基、琥珀醯基氧基、富馬醯基氧基、丙胺醯基氧基，或其中羧基經酯化或醯胺化。該等化合物可根據眾所周知之方法自本發明化合物產生。前藥之其他實例係如下化合物：其中本發明化合物中之羧酸酯係轉化為(例如)烷基-、芳基-、膽鹼-、胺基、醯氧基甲基酯、亞麻醯基酯。

本發明化合物之代謝物亦在本發明之範圍內。

倘若可能出現本發明化合物或其前藥之互變異構現象(例如酮-烯醇互變異構現象)，則個別形式(例如酮形式及烯醇形式)以及其呈任一比率之混合物各自在本發明之範圍內。同樣適用於立體異構物，例如鏡像異構

物、順式/反式異構物、構形異構物及諸如此類。

若期望，則可藉由業內眾所周知之方法(例如液相層析)來分離異構物。同樣適用於鏡像異構物，其係藉由使用(例如)手性固定相進行。另外，可藉由以下來分離鏡像異構物：將其轉化為非鏡像異構物(亦即與鏡像異構純的輔助化合物偶合)，隨後分離所得非鏡像異構物並裂解輔助殘基。或者，可根據立體選擇性合成使用光學純的起始材料來獲得本發明化合物之任何鏡像異構物。自外消旋混合物獲得純鏡像異構物之另一方式將使用利用手性相對離子之鏡像選擇性結晶。

本發明化合物可呈醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之形式。術語「醫藥上可接受之鹽」係指自醫藥上可接受之非毒性鹼或酸(包括無機鹼或酸及有機鹼或酸)製備之鹽。在本發明化合物含有一或多種酸或鹼基團之情形下，本發明亦包含其相應的醫藥上或毒物學上可接受之鹽，具體而言其醫藥上可利用之鹽。因此，含有酸基團之本發明化合物可存在於該等基團上且根據本發明可作為(例如)鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽來使用。該等鹽之更精確實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽或與氨或有機胺(例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或胺基酸)形成之鹽。含有一或多種鹼基團(亦即可質子化之基團)之本發明化合物可存在且根據本發明可以其與無機或有機酸之加成鹽之形式使用。適宜酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、柳酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、特戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富馬酸、馬來酸、蘋果酸、胺基磺酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、異菸鹼酸、檸檬酸、己二酸及熟習此項技術者已知之其他酸。若本發明化合物之分子同時含有酸及鹼基團，則除所提及之鹽形式以外本發明亦

包括內鹽或甜菜鹼(兩性離子)。各別鹽可藉由熟習此項技術者已知之慣常方法獲得，例如，藉由使該等與溶劑或分散劑中之有機或無機酸或鹼接觸來獲得，或藉由與其他鹽進行陰離子交換或陽離子交換來獲得。本發明亦包括本發明化合物之所有鹽，由於低生理學相容性，其並非直接適用於醫藥中但其可用作(例如)化學反應或醫藥上可接受鹽之製備之中間體。

另外，本發明化合物可以溶劑合物之形式存在，例如包括水之溶劑合物或包括諸如醇、具體而言乙醇等之醫藥上可接受之溶劑合物的彼等。

此外，本發明提供醫藥組合物，其包含至少一種本發明化合物或其前藥化合物或其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物作為活性成分以及醫藥上可接受之載劑。

「醫藥組合物」意指一或多種活性成分及構成載劑之一或多種惰性成分，以及直接或間接來自任何兩種或更多種成分之組合、複合或聚集或來自一或多種成分之解離或來自其他類型之反應或一或多種成分之相互作用的任一產物。因此，本發明之醫藥組合物涵蓋藉由混合至少一種本發明化合物及醫藥上可接受之載劑而製得之任一組合物組合物。

本發明之醫藥組合物可另外包含一或多種其他化合物作為活性成分，如前藥化合物或其他核受體調節劑。

在實際使用中，可根據習用醫藥混合技術將本發明所使用之化合物作為活性成分與醫藥載劑組合成緊密混合物。載劑可採取眾多種形式，此端視投與(例如經口或非經腸(包括靜脈內))所期望之製劑之形式而定。在製備用於口服劑型之組合物中，可採用任何常用醫藥介質，例如在口服液體製劑(例如懸浮液、酏劑及溶液)之情形下可採用水、二醇、油、醇、矯味劑、防腐劑、著色劑及諸如此類；或者在口服固體製劑(例如粉劑、硬

膠囊及軟膠囊及錠劑)之情形下可採用載劑，例如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、製粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及諸如此類，其中固體口服製劑優於液體製劑。

由於錠劑及膠囊易於投與，故其代表最有利的口服劑量單位形式，在該情形下，顯然採用固體醫藥載劑。若期望，錠劑可藉由標準水性或非水性技術來包覆。該等組合物及製劑應含有至少0.1%之活性化合物。當然，該等組合物中活性化合物之百分比可有所變化且可合宜地在該單位之約2重量%至約60重量%之間。該等治療有用組合物中活性化合物之量應使得將獲得有效劑量。該等活性化合物亦可以(例如)液體滴劑或噴霧劑之形式鼻內投與。

錠劑、丸劑、膠囊及諸如此類亦可含有黏合劑，例如黃耆膠、阿拉伯樹膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，例如二磷酸鈣；崩解劑，例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸；潤滑劑，例如硬脂酸鎂；及甜味劑，例如蔗糖、乳糖或糖精。在劑量單位形式為膠囊時，其除了上述類型之材料外亦可含有液體載劑，例如脂肪油。

各種其他材料可存在作為包衣或用來改良劑量單位之物理形式。例如，錠劑可經蟲膠、糖或二者包覆。糖漿或酏劑除活性化合物以外亦可含有蔗糖(作為甜味劑)、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯(作為防腐劑)、染料及矯味劑(例如，櫻桃味或橙味矯味劑)。

本發明中所使用之化合物亦可非經腸投與。該等活性化合物之溶液或懸浮液可在與表面活性劑(例如羥丙基纖維素)適宜地混合之水中製備。分散液亦可在甘油、液體聚乙二醇及其混合物於油中製備。在普通儲存及使用條件下，該等製劑含有防腐劑以防止微生物生長。

適於可注射使用之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。在所有情形下，該形式必須無菌且必須流動至容易注射之程度。其在製造及儲存條件下必須穩定，且必須保持防止受到諸如細菌及真菌等微生物之污染作用。載劑可為含有以下之溶劑或分散介質：例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)及其適宜混合物及植物油。

可採用任一適宜投與途徑來為哺乳動物、尤其人類提供有效劑量之本發明化合物。舉例而言，可採用經口、經直腸、局部、非經腸(包括靜脈內、肌內及皮下)、經眼(眼科)、經肺(經鼻或經頰吸入)、經鼻及諸如此類。劑型包括錠劑、口含錠(troches)、分散液、懸浮液、溶液、膠囊、乳霜、軟膏劑、氣溶膠及諸如此類。較佳地，本發明化合物係經口投與。

所用活性成分之有效劑量可視以下變化：所採用之特定化合物、投與模式、所治療病況及所治療病況之嚴重性。該劑量可輕易由熟習此項技術者確定。

當治療或預防式(I)化合物適用之AhR介導之病況時，該等化合物以約0.1 mg至約100 mg /公斤哺乳動物體重之每日劑量投與、較佳以單一每日劑量或一天兩次至六次分開劑量或以持續釋放形式給予時，一般獲得令人滿意的結果。對於大多數大型哺乳動物而言，總每日劑量為約1 mg至約1000 mg、較佳約1 mg至約50 mg。在70 kg成年人類之情形下，總每日劑量通常將為約7 mg至約350 mg。可調節此劑量方案以提供最佳治療反應。

縮寫

在本文及整個申請案中，可使用以下縮寫。

Ac	乙醯基
Boc	第三丁氧基羰基
br	寬峰
CDI	1,1'-羰基二咪唑
d	雙重峰
DAST	(二乙基胺基)三氟化硫
dba	二亞苺基丙酮
DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMAP	4-(二甲基胺基)吡啶
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
dppf	1,1'-雙(二苯基磷烷基)二茂鐵
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	<i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎬六 氟磷酸鹽
HPLC	高效液相層析
m	多重峰

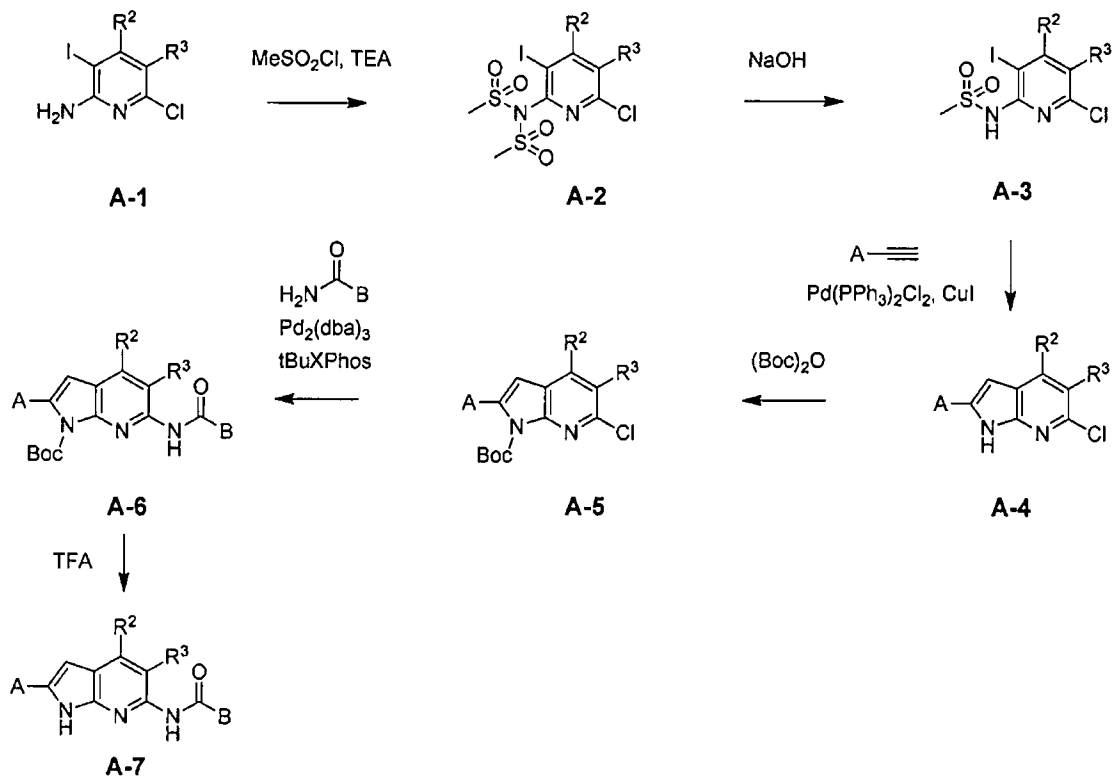
MCPBA	3-氯過氧苯甲酸
Me	甲基
Ms	甲烷磺醯基
NBS	<i>N</i> -溴琥珀醯亞胺
NCS	<i>N</i> -氯琥珀醯亞胺
NIS	<i>N</i> -碘琥珀醯亞胺
PE	石油醚
rt	室溫
s	單峰
SEM	2-(三甲基矽基)乙基甲基
t	三重峰
TFA	三氟乙酸
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
tBuXPhos	2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

一般方案

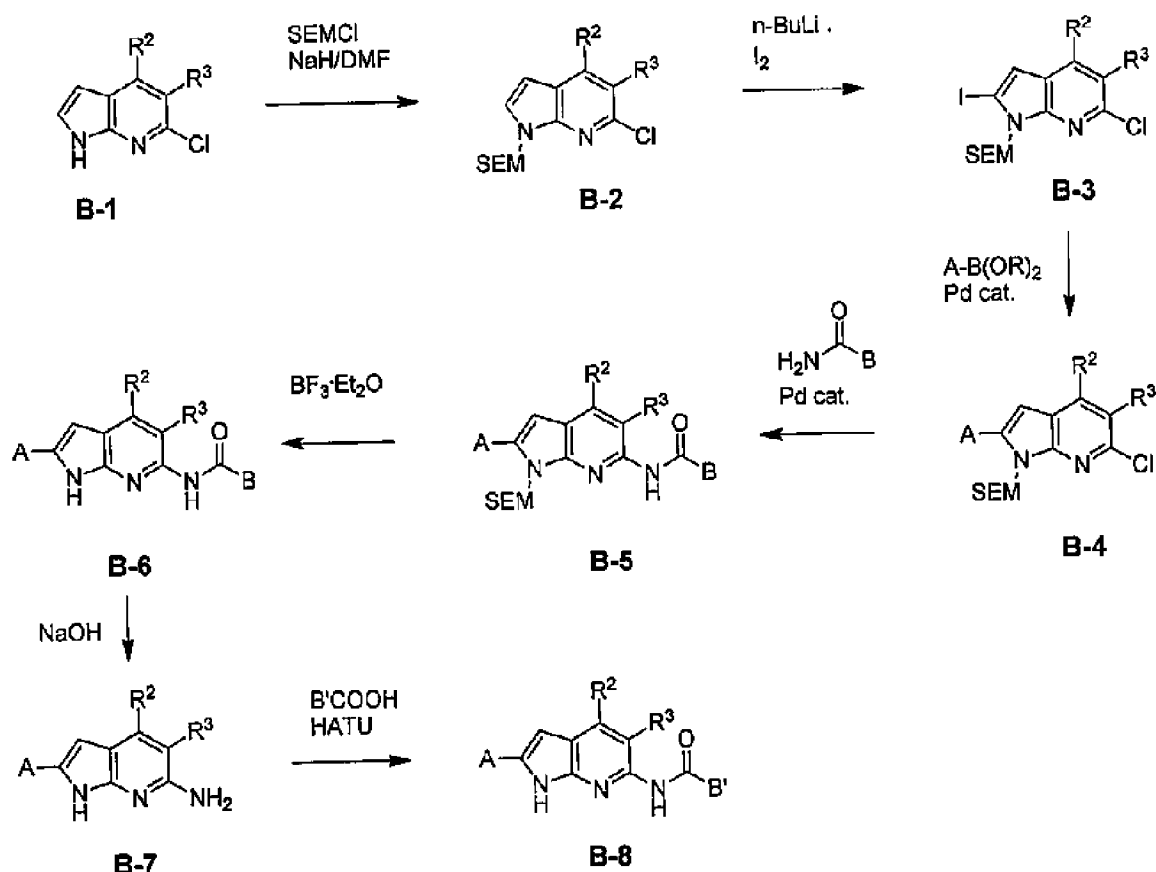
本發明化合物可藉由業內已知之方法之組合(包括在下文方案**1**中所闡述之程序)來製備。以下反應方案僅意欲代表本發明之實例且並非意欲以任何方式來限制本發明。

方案**1**闡述本發明化合物之一種製備途徑。利用磺醯氯在三乙胺存在下將經取代或未經取代之6-氯-3-碘吡啶-2-胺**A-1**轉化為相應的雙甲基磺醯胺**A-2**。用NaOH處理**A-2**得到相應的單甲基磺醯胺**A-3**，經由利用適當取代之炔烴之Pd/Cu(I)催化之偶合/環化反應將該單甲基磺醯胺轉化為氮雜

吡啶**A-4**。進行Boc保護得到中間體**A-5**，隨後進行Buchwald醯胺化，得到相應的醯胺**A-6**。藉由利用(例如)TFA進行去保護將中間體**A-6**轉化為結構**A-7**之化合物。

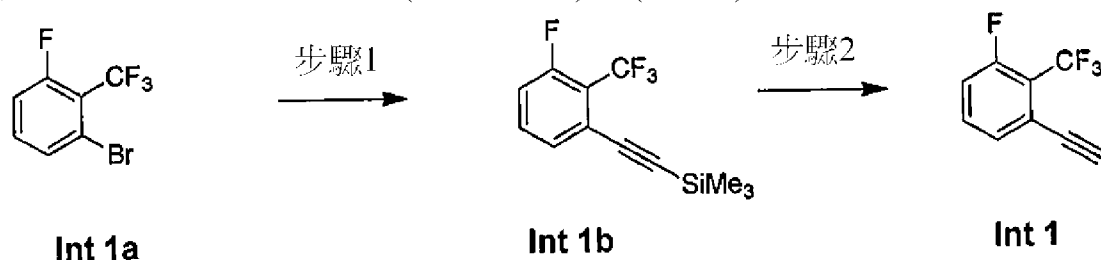


方案2闡述製備本發明化合物之替代途徑。藉助用NaH及((氯甲氧基)甲基)三甲基矽烷處理將經取代或未經取代之6-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**B-1**轉化為相應的2-(三甲基矽基)乙氧基甲基保護之中間體**B-2**。可藉由在-78°C下用*n*-BuLi處理來碘化中間體**B-2**，隨後對碘實施加成以得到碘化物**B-3**。**B-3**與酮或酯之鈴木(Suzuki)偶合得到結構**B-4**之中間體。利用醯胺進行Buchwald醯胺化得到結構**B-5**之中間體，可利用(例如BF₃·Et₂O)對該中間體進行去保護以得到結構**B-6**之化合物。另外，可在用NaOH實施醯胺水解、隨後利用羧酸實施醯胺偶合之序列中，將結構**B-6**之化合物轉化為結構**B-8**之化合物。



方案2

中間體1：1-乙炔基-3-氟-2-(三氟甲基)苯(Int 1)

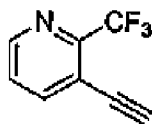


步驟1：((3-氟-2-(三氟甲基)苯基)乙炔基)三甲基矽烷(Int 1b)

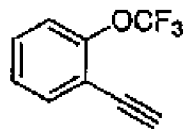
將Pd(PPh₃)₄ (95 mg, 0.083 mmol)、CuI (32 mg, 0.165 mmol)、1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯(Int 1a) (1.00 g, 4.13 mmol)及乙炔基-三甲基矽烷(1.42 g, 14.5 mmol)於TEA (10 mL)中之混合物在N₂及70℃下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥，添加EtOAc (20 mL)並藉助Celite[®]過濾混合物。將濾液濃縮至乾燥並藉由管柱層析(己烷)純化殘餘物，以得到黃色油狀標題化合物。

步驟2：1-乙炔基-3-氟-2-(三氟甲基)苯(Int 1)

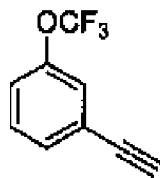
向((3-氟-2-(三氟甲基)苯基)乙炔基)三甲基矽烷(**Int 1b**) (0.881 g, 3.39 mmol)於THF (15 mL)中之混合物中添加TBAF (5 mL, 1N於THF中)並將混合物在rt下攪拌過夜。添加水且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取混合物。將合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由管柱層析(梯度於PE中之5-100% EtOAc)純化殘餘物以得到黃色油狀標題化合物。

中間體1/1：3-乙炔基-2-(三氟甲基)吡啶(Int 1/1)

該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用3-溴-2-(三氟甲基)吡啶代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

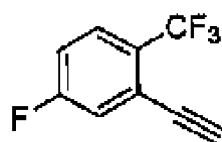
中間體1/2：1-乙炔基-2-(三氟甲氧基)苯(Int 1/2)

該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用1-溴-2-(三氟甲氧基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/3：1-乙炔基-3-(三氟甲氧基)苯(Int 1/3)

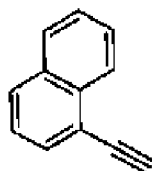
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用1-溴-3-(三氟甲氧基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/4：2-乙炔基-4-氟-1-(三氟甲基)苯(Int 1/4)



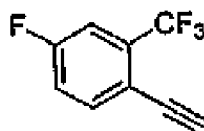
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用2-溴-4-氟-1-(三氟甲基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/5：1-乙炔基萘(Int 1/5)



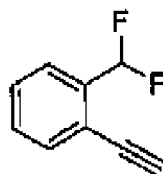
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用1-碘萘代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/6：1-乙炔基-4-氟-2-(三氟甲基)苯(Int 1/6)



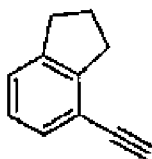
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用1-溴-4-氟-2-(三氟甲基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/7：1-(二氟甲基)-2-乙炔基苯(Int 1/7)



該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用1-溴-2-(二氟甲基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

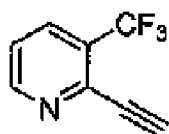
中間體1/8：4-乙炔基-2,3-二氫-1H-茚(Int 1/8)



該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用4-溴-2,3-

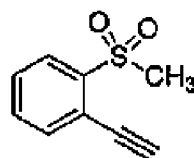
二氫-1*H*-茛代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/9：2-乙炔基-3-(三氟甲基)吡啶(**Int 1/9**)



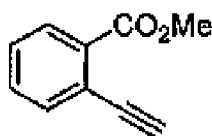
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用2-溴-3-(三氟甲基)吡啶代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/10：1-乙炔基-2-(甲基磺醯基)苯(**Int 1/10**)



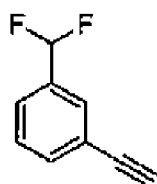
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用1-溴-2-(甲基磺醯基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/11：2-乙炔基苯甲酸甲酯(**Int 1/11**)



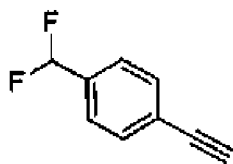
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用2-溴苯甲酸甲酯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/12：1-(二氟甲基)-3-乙炔基苯(**Int 1/12**)



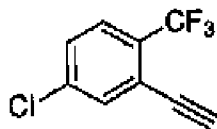
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用1-溴-3-(二氟甲基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/13：1-(二氟甲基)-4-乙炔基苯(**Int 1/13**)



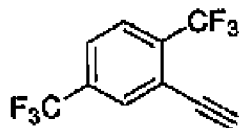
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用1-溴-4-(二氟甲基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/14：4-氯-2-乙炔基-1-(三氟甲基)苯(**Int 1/14**)



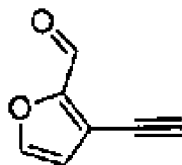
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用2-溴-4-氯-1-(三氟甲基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/15：2-乙炔基-1,4-雙(三氟甲基)苯(**Int 1/15**)



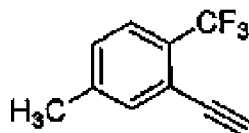
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用2-碘-1,4-雙(三氟甲基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/16：3-乙炔基呋喃-2-甲醛(**Int 1/16**)



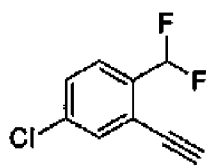
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用3-溴呋喃-2-甲醛代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/17：2-乙炔基-4-甲基-1-(三氟甲基)苯(**Int 1/17**)



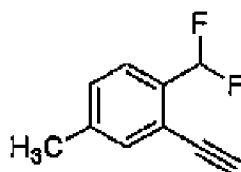
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用2-溴-4-甲基-1-(三氟甲基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/18：4-氯-1-(二氟甲基)-2-乙炔基苯(**Int 1/18**)



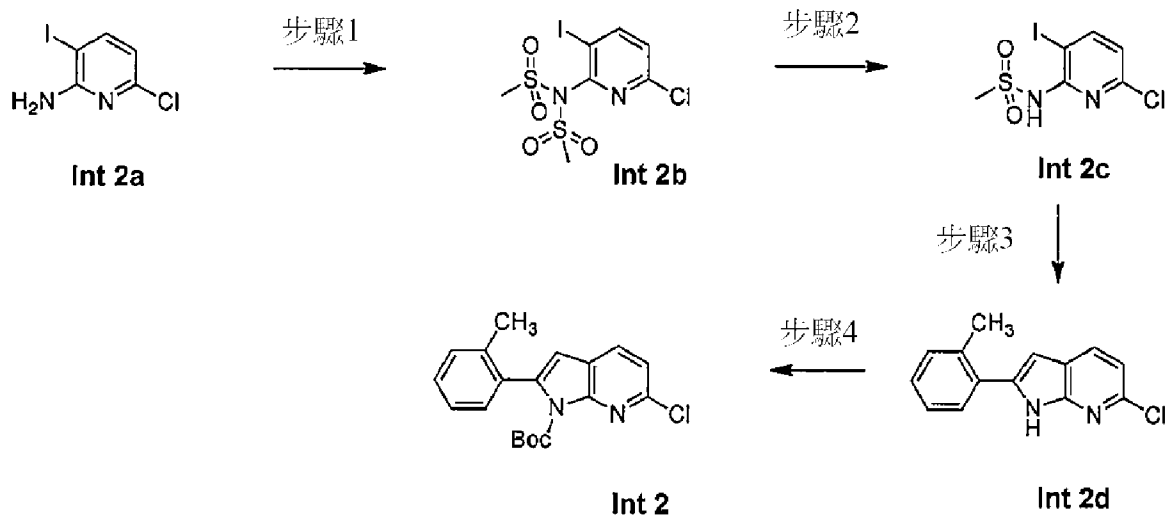
該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用2-溴-4-氯-1-(二氟甲基)苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體1/19：1-(二氟甲基)-2-乙炔基-4-甲苯(**Int 1/19**)



該標題化合物係類似於針對中間體**1**所闡述在步驟1中使用2-溴-1-(二氟甲基)-4-甲苯代替1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯來製備。

中間體2：6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)



步驟1：*N*-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)-*N*-(甲基磺醯基)甲磺醯胺(**Int 2b**)

在0℃下將甲磺醯氯(5.5 mL, 70.9 mmol)逐滴添加至6-氯-3-碘吡啶-2-胺(**Int 2a**) (5.0 g, 19.7 mmol)於吡啶(50 mL)中之溶液中。使混合物升溫至rt並攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由管柱層析(梯度於DCM中

之5%-100% EtOAc)純化殘餘物以得到黃色固體狀標題化合物。

步驟2：*N*-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)甲烷磺醯胺(**Int 2c**)

將*N*-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)-*N*-(甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(**Int 2b**) (5.3 g, 12.9 mmol)溶解於NaOH水溶液(10 w/w %, 32.5 mL)及四氫呋喃(32.5 mL)之混合物中。將混合物在rt下攪拌16 h。濃縮混合物，添加水並使用檸檬酸水溶液將pH調節至pH 4。過濾經沈澱固體並藉由管柱層析(梯度於DCM中之5-100% EtOAc)純化殘餘物以得到黃色固體狀標題化合物。

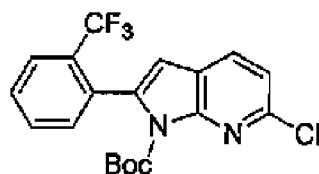
步驟3：6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 2d**)

將*N*-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)甲烷磺醯胺(**Int 2c**) (2.33 g, 7.02 mmol)、1-乙炔基-2-甲苯(1.22 g, 10.5 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (246 mg, 0.35 mmol)、碘化銅(I) (39 mg, 0.35 mmol)及三乙胺(3.19 g, 31.6 mmol)於DMF (25 mL)中之混合物在氮及100°C下攪拌2 h。添加DBU (2.5 mL)並將混合物在100°C下攪拌過夜。使混合物冷卻至rt，用NH₄Cl水溶液稀釋並用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水MgSO₄乾燥並濃縮至乾燥。藉由管柱層析(梯度於PE中之5-10% EtOAc)純化殘餘物以得到黃色固體狀標題化合物。

步驟4：6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)

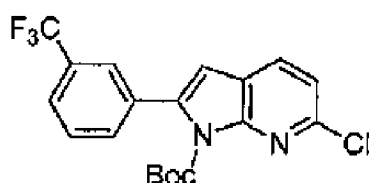
向6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 2d**) (651 mg, 2.69 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中添加溶解於DCM (10 mL)中之二碳酸二第三丁基酯(645 mg, 2.96 mmol)，隨後添加DMAP (33 mg, 0.27 mmol)。將混合物在rt下攪拌2 h。將混合物吸附至二氧化矽上並藉由管柱層析(DCM/EtOAc 9:1)純化以得到黃色固體狀標題化合物。

中間體2/1：6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)



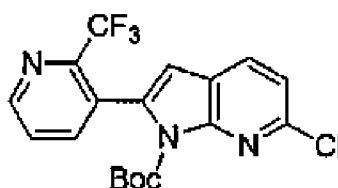
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-乙炔基-2-(三氟甲基)苯代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/2：6-氯-2-(3-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/2**)



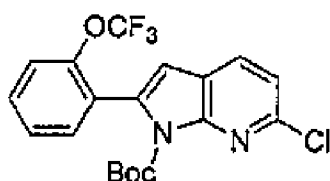
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-乙炔基-3-(三氟甲基)苯代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/3：6-氯-2-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/3**)



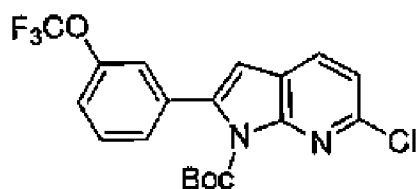
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用3-乙炔基-2-(三氟甲基)吡啶(**Int 1/1**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/4：6-氯-2-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/4**)



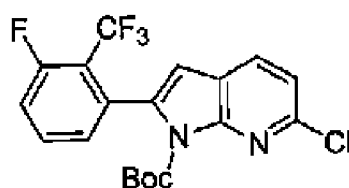
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-乙炔基-2-(三氟甲氧基)苯(**Int 1/2**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/5：6-氯-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/5**)



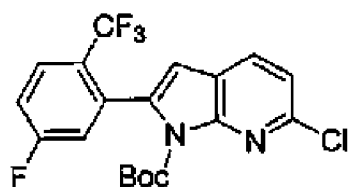
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-乙炔基-3-(三氟甲氧基)苯(**Int 1/3**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/6：6-氯-2-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/6**)



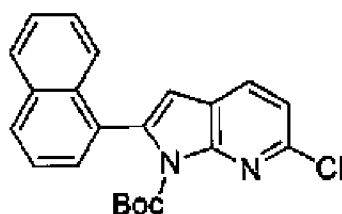
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-乙炔基-3-氟-2-(三氟甲基)苯(**Int 1**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/7：6-氯-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/7**)



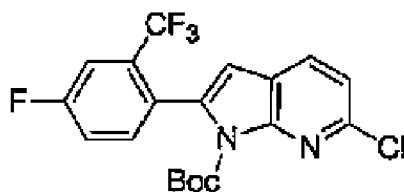
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用2-乙炔基-4-氟-1-(三氟甲基)苯(**Int 1/4**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/8：6-氯-2-(萘-1-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/8**)



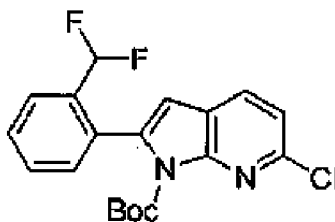
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-乙炔基萘(**Int 1/5**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/9：6-氯-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/9**)



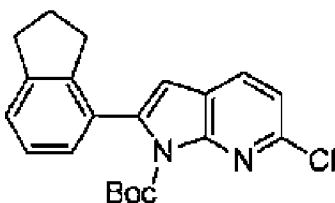
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-乙炔基-4-氟-2-(三氟甲基)苯(**Int 1/6**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/10：6-氯-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/10**)



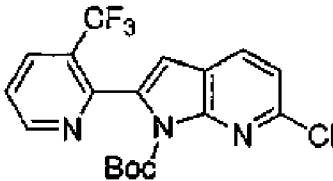
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-(二氟甲基)-2-乙炔基苯(**Int 1/7**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/11：6-氯-2-(2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/11**)



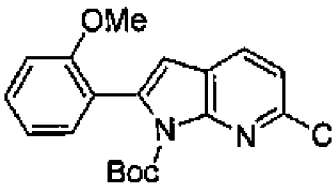
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用4-乙炔基-2,3-二氫-1*H*-茚(**Int 1/8**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/12：6-氯-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/12**)



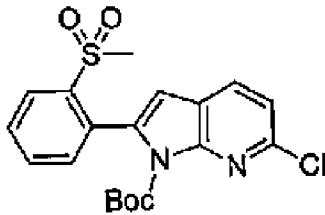
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用2-乙炔基-3-(三氟甲基)吡啶(**Int 1/9**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/13：6-氯-2-(2-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/13**)



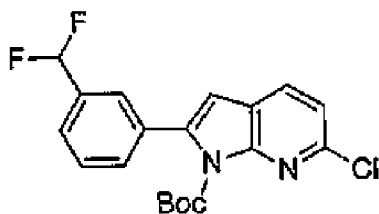
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-乙炔基-2-甲氧基苯代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/14：6-氯-2-(2-(甲基磺醯基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/14**)



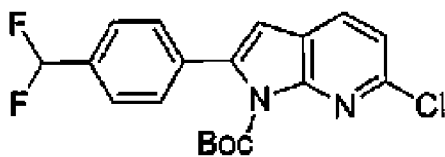
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-乙炔基-2-(甲基磺醯基)苯(**Int 1/10**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/15：6-氯-2-(3-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/15**)



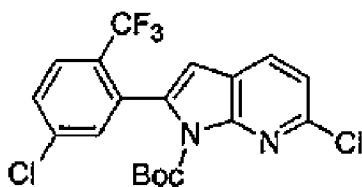
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-(二氟甲基)-3-乙炔基苯(**Int 1/12**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/16：6-氯-2-(4-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/16**)



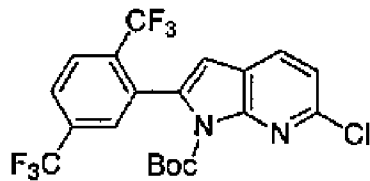
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-(二氟甲基)-4-乙炔基苯(**Int 1/13**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/17：6-氯-2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/17**)



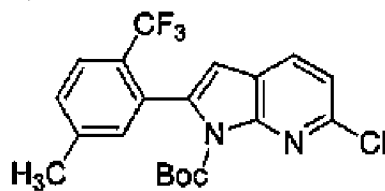
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用4-氯-2-乙炔基-1-(三氟甲基)苯(**Int 1/14**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/18：2-(2,5-雙(三氟甲基)苯基)-6-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/18**)



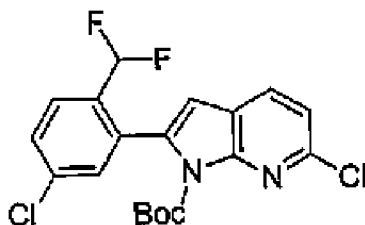
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用2-乙炔基-1,4-雙(三氟甲基)苯(**Int 1/15**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體2/19：6-氯-2-(5-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/19**)



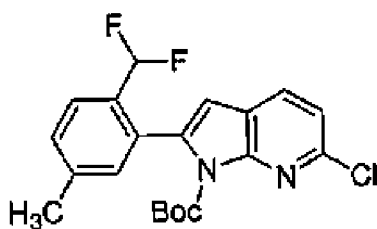
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用2-乙炔基-4-甲基-1-(三氟甲基)苯(**Int 1/17**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

Int 2/20：6-氯-2-(5-氯-2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/20**)



該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用4-氯-1-(二氟甲基)-2-乙炔基苯(**Int 1/18**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

Int 2/21：6-氯-2-(2-(二氟甲基)-5-甲基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/21**)



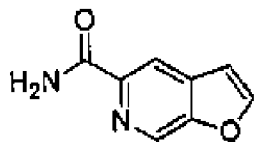
該標題化合物係類似於針對中間體**2**所闡述在步驟3中使用1-(二氟甲基)-2-乙炔基-4-甲苯(**Int 1/19**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體3：1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)



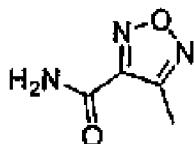
將1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲酸(7.0 g, 55.1 mmol)於SOCl₂ (20 mL)中之混合物加熱至70°C並保持2 h。將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於NH₃/MeOH (7M, 40 mL)中並在rt下攪拌過夜。過濾掉經沈澱固體，用Et₂O萃取並在減壓下乾燥以得到該標題化合物。

中間體3/1：呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-甲醯胺(Int 3/1)



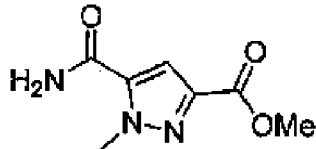
該標題化合物係類似於針對中間體3所闡述使用呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸代替1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲酸來製備。

中間體3/2：4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(Int 3/2)



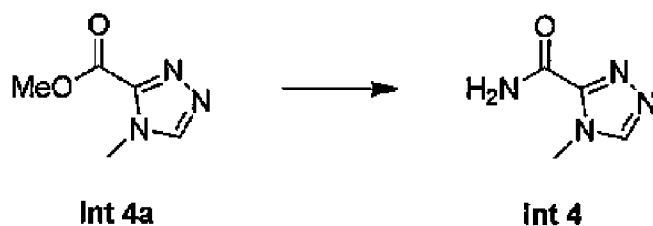
該標題化合物係類似於針對中間體3所闡述使用4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲酸來製備。

中間體3/3：5-胺甲醯基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯(Int 3/3)



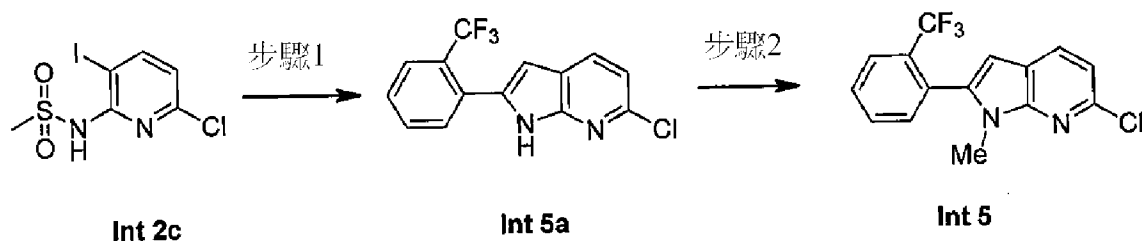
該標題化合物係類似於針對中間體3所闡述使用3-(甲氧基羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸代替1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲酸來製備。

中間體4：4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(Int 4)



將4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(**Int 4a**) (900 mg, 6.38 mmol)於NH₃/MeOH (7M, 15 mL)中之混合物在密封管中在65℃下攪拌過夜。將混合物濃縮至其體積之半。形成沈澱物，將其過濾掉，用Et₂O萃取並在減壓下乾燥以得到標題化合物。

中間體5：6-氯-1-甲基-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 5**)



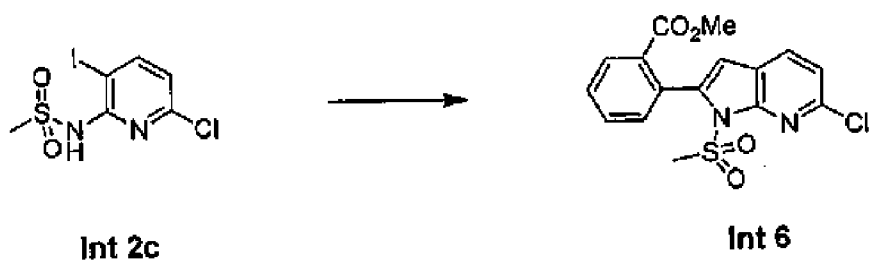
步驟1：6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 5a**)

該標題化合物係類似於針對中間體**2d**所闡述在步驟3中使用1-乙炔基-2-(三氟甲基)苯代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

步驟2：6-氯-1-甲基-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 5**)

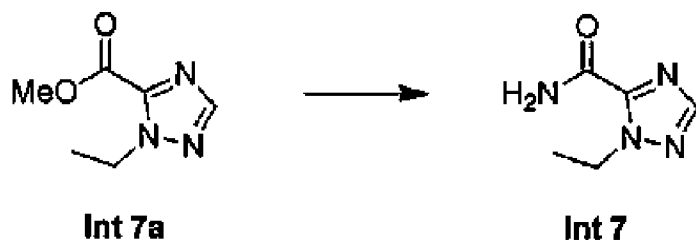
將6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 5a**) (500 mg, 1.69 mmol)、碳酸鉀(350 mg, 2.54 mmol)及MeI (288 mg, 2.03 mmol)於THF (15 mL)中之混合物在rt下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由反相層析(c18, 梯度25-55%乙腈/ 10 mM NH₄HCO₃水溶液)來純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。

中間體6：2-(6-氯-1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(**Int 6**)



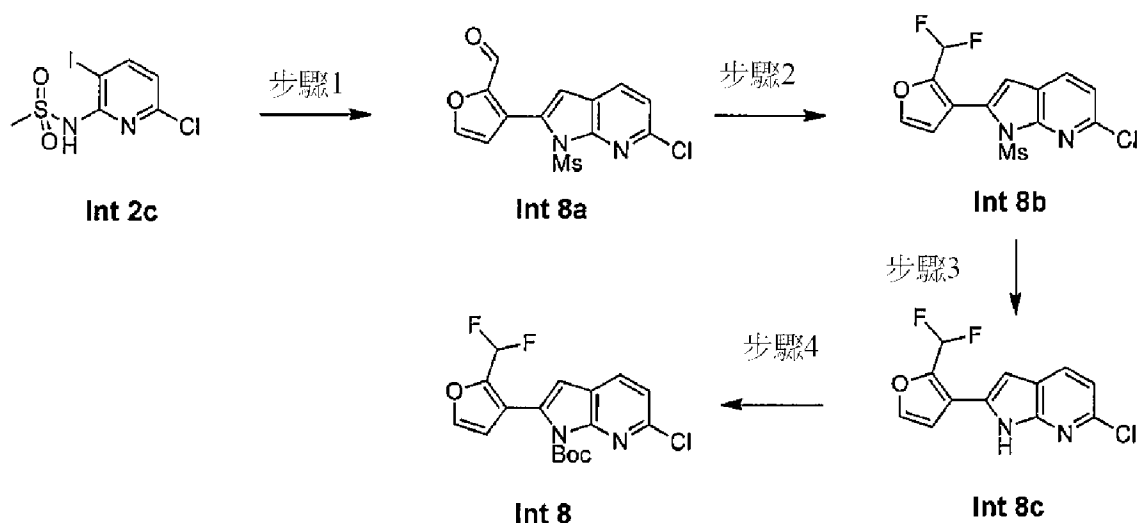
將*N*-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)甲烷磺醯胺(1.00 g, 3.01 mmol) (**Int 2c**)、2-乙炔基苯甲酸甲酯(510 mg, 3.19 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鉀(II) (114 mg, 0.16 mmol)、碘化銅(I) (30 mg, 0.16 mmol)及TEA (1.45 g, 14.38 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物在氮及100°C下攪拌3 h。用NH₄Cl水溶液稀釋混合物並用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。純化殘餘物藉由矽膠層析(梯度於PE中之5-100% EtOAc)以得到黃色固體狀標題化合物。

中間體7：1-乙基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 7**)



將1-乙基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(**Int 7a**) (700 mg, 4.167 mmol)於NH₃水溶液(25%, 10 mL)中之混合物在rt下攪拌過夜。過濾所形成之沈澱物，用水洗滌並乾燥，以得到期望之白色固體狀標題化合物。

中間體8：6-氯-2-(2-(二氟甲基)呋喃-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 8**)



步驟1： 3-(6-氯-1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)呋喃-2-甲醛 (Int 8a)

將*N*-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)甲烷磺醯胺(Int 2c) (692 mg, 2.08 mmol)、3-乙炔基呋喃-2-甲醛(Int 1/16) (300 mg, 2.50 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈹(II) (73 mg, 0.10 mmol)、碘化銅(I) (20 mg, 0.10 mmol)及 TEA (947 mg, 9.37 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物在80℃下攪拌3 h。使混合物冷卻至rt並用NH₄Cl水溶液稀釋。用EtOAc萃取混合物並將合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(EtOAc/PE = 1:10)純化殘餘物以得到黃色固體狀標題化合物。

步驟2： 6-氯-2-(2-(二氟甲基)呋喃-3-基)-1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(Int 8b)

在0℃下向3-(6-氯-1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)呋喃-2-甲醛(Int 8a) (300 mg, 0.92 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中添加DAST (411 mg, 4.62 mmol)並將混合物在rt下攪拌12 h。將混合物倒入飽和NaHCO₃水溶液中並用EtOAc萃取。將合併之有機層濃縮至乾燥以得到黃色固體狀標題化合物。

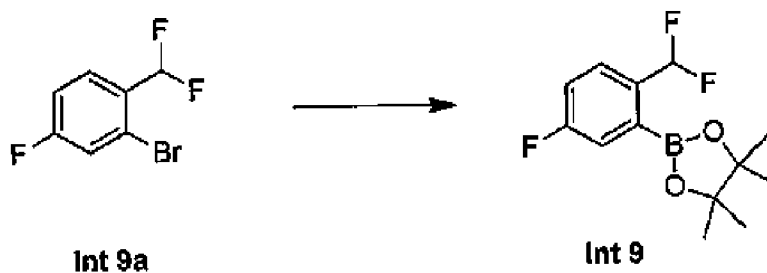
步驟3： 6-氯-2-(2-(二氟甲基)呋喃-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(Int 8c)

向6-氯-2-(2-(二氟甲基)呋喃-3-基)-1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 8b**) (165 mg, 0.48 mmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物中添加DBU (1 mL)並將混合物在70°C下攪拌過夜。用NH₄Cl水溶液稀釋該混合物並用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(EtOAc/PE = 1:8)純化殘餘物以得到黃色固體狀標題化合物。

步驟4：6-氯-2-(2-(二氟甲基)呋喃-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 8**)

將6-氯-2-(2-(二氟甲基)呋喃-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 8c**) (120 mg, 0.45 mmol)懸浮於DCM (2 mL)中。添加溶解於DCM (1 mL)中之Boc₂O (345 mg, 1.58 mmol)，隨後添加DMAP (10 mg)。在二氧化碳釋放停止之後，將混合物吸附至二氧化矽上並藉由管柱層析(EtOAc/DCM = 1:10)純化以得到白色固體狀標題化合物。

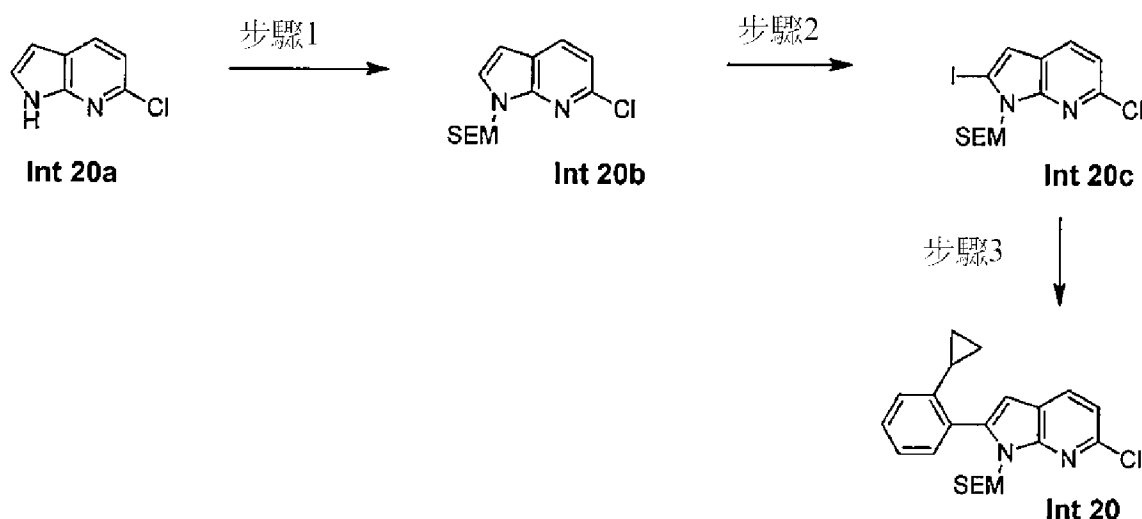
中間體9：2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(**Int 9**)



將2-溴-1-(二氟甲基)-4-氟苯(73 g, 0.287 mol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (88 g, 0.345 mol)、Pd(dppf)Cl₂ (10.4 g, 0.014 mol)及KOAc (95.8 g, 0.978 mol)於1,4-二噁烷(700 mL)及DMSO (30 mL)中之混合物在85°C及N₂下攪拌過夜。用水(250 mL)淬滅混合物並用EtOAc (3 × 500 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄

乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠上用PE溶析之急速層析管柱來純化殘餘物以得到黃色油狀標題化合物。

中間體20：6-氯-2-(2-環丙基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 20**)



步驟1：6-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 20b**)

在0℃下向6-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(20.0 g, 131 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加NaH (7.88 g, 197 mmol)。將混合物在rt下攪拌1 h。添加SEMCl (32.8 g, 197 mmol)並將混合物在rt下攪拌過夜。用水(500 mL)稀釋混合物並用DCM (3 × 300 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由管柱層析(PE/EA = 20:1)純化殘餘物以得到黃色油狀標題化合物。

步驟2：6-氯-2-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 20c**)

在-78℃下向6-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 20b**) (20.0 g, 0.071 mol)於THF (300 mL)中之溶液中添加*n*-BuLi (42.4 mL, 2.5 M於己烷中, 0.106 mol)並將混合物在該溫度下攪拌1

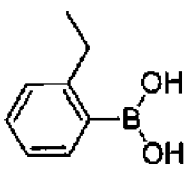
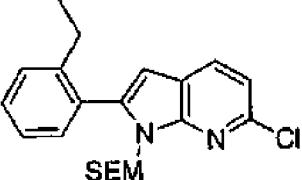
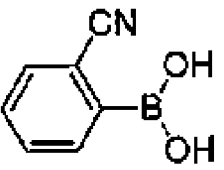
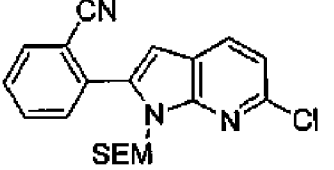
h。然後在-30℃下添加於THF (40 mL)中之I₂ (23.3 g, 0.092 mol)。將混合物在rt下攪拌過夜。添加水(500 mL)並用DCM (3 × 600 mL)萃取混合物。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之管柱層析(PE/E = 100:1)來純化殘餘物以得到褐色固體狀標題化合物。

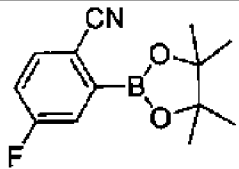
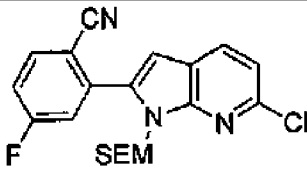
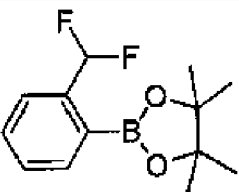
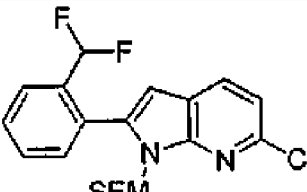
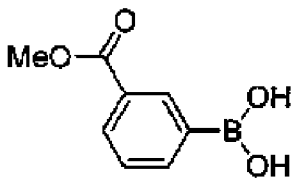
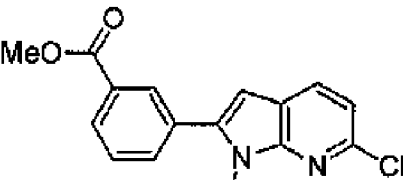
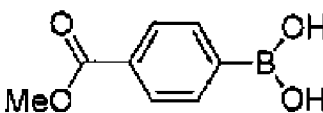
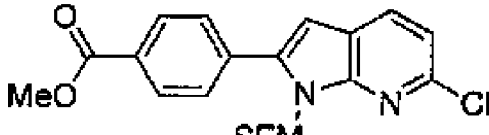
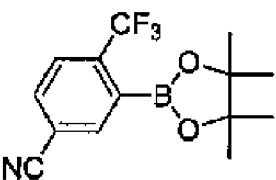
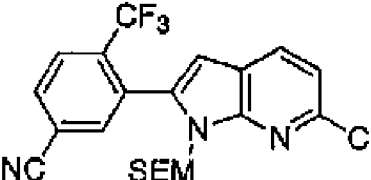
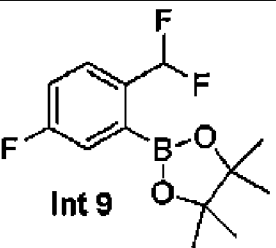
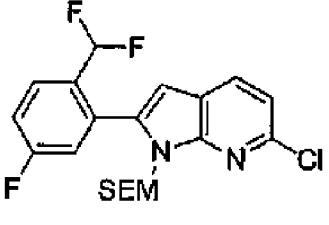
步驟3：6-氯-2-(2-環丙基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(Int 20)

將6-氯-2-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(Int 20c) (450 mg, 1.1 mmol)、2-(2-環丙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(350 mg, 1.43 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0.11 mmol)及K₂CO₃ (304 mg, 2.2 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物在85℃及N₂下攪拌過夜。添加水(50 mL)且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取該混合物。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之管柱層析(PE/EA =100:1)來純化殘餘物以得到黃色油狀標題化合物。

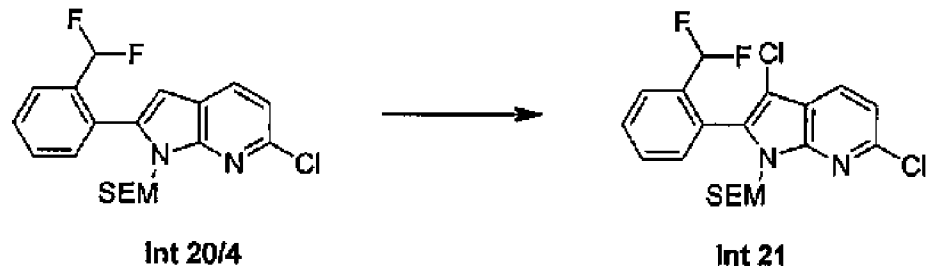
中間體20/1至20/8

類似於針對中間體20所闡述使用適當鈴木偶合構建組元來製備以下中間體。

中間體 編號	鈴木偶合 構建組元	結構
Int 20/1		
Int 20/2		

Int 20/3		
Int 20/4		
Int 20/5		
Int 20/6		
Int 20/7		
Int 20/8		

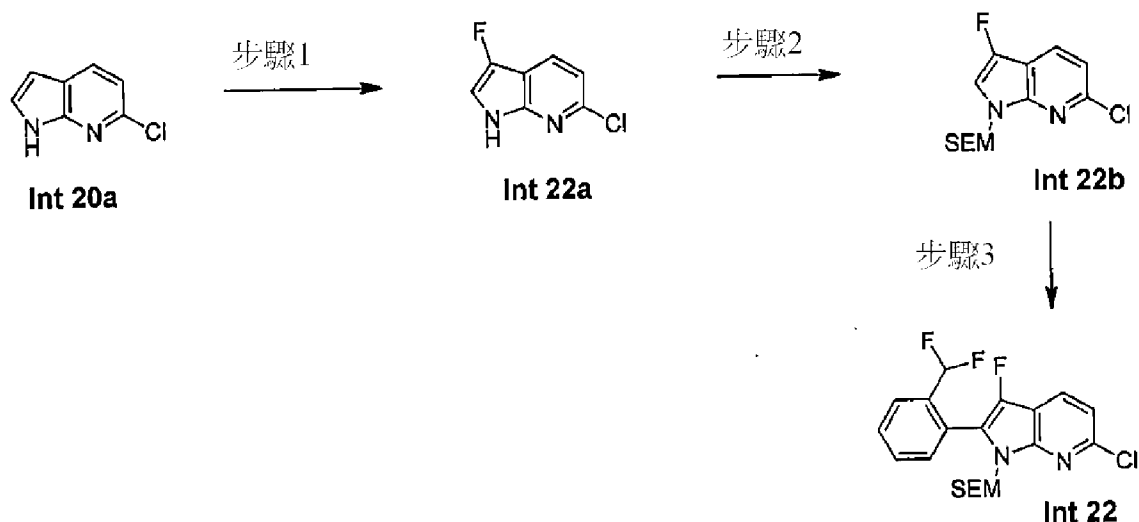
中間體**21**：3,6-二氯-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 21**)



向6-氯-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 20/4**) (205 mg, 0.46 mmol)於DMF (2 mL)中之溶

液中添加NCS (81 mg, 0.61 mmol)。將混合物在80℃下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由管柱層析(梯度MeCN/H₂O = 5%至95%)純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。

中間體22：6-氯-2-(2-(二氟甲基)苯基)-3-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 22**)



步驟1：6-氯-3-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 22a**)

在rt及N₂氣氛下向6-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 20a**) (2.0 g, 13.16 mmol)於DMF (8 mL)及乙腈(20 mL)中之溶液中添加Selectfluor (6.96 g, 19.66 mmol)。在室溫下將混合物攪拌過夜。用H₂O (20 mL)稀釋混合物且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(PE/EtOAc = 49:1)純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物。

步驟2：6-氯-3-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 22b**)

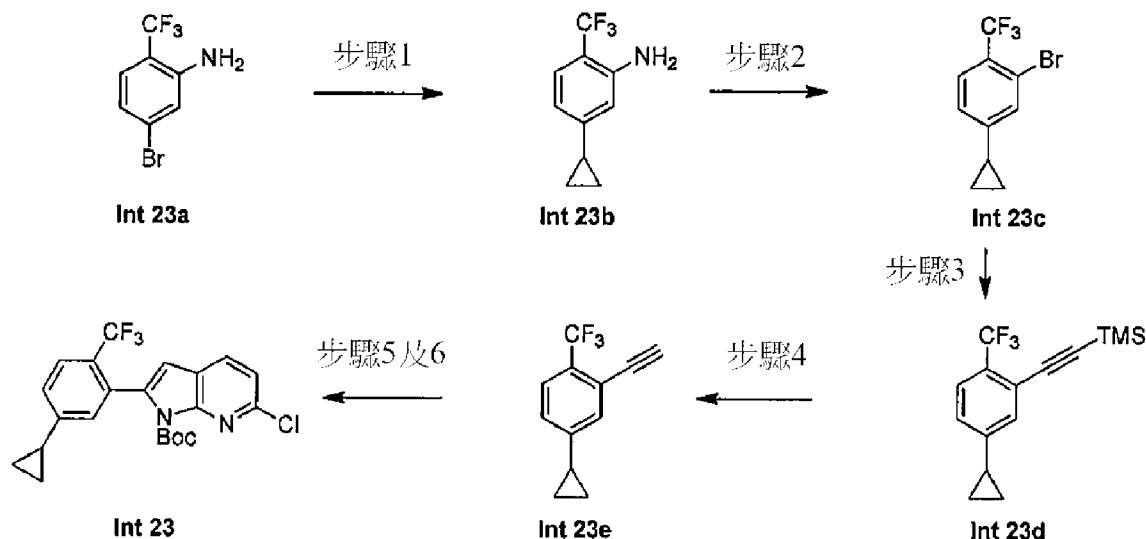
在0℃下向6-氯-3-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 22a**) (300 mg, 1.77 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加NaH (142 mg, 3.53 mmol)。在該溫度下攪拌30 min之後，添加SEMCl (442 mg, 2.65 mmol)並將混合物在rt

下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由在矽膠上之管柱層析(PE/EtOAc = 49:1)來純化殘餘物以得到黃色油狀標題化合物。

步驟3：6-氯-2-(2-(二氟甲基)苯基)-3-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 22**)

向6-氯-3-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 22b**) (160 mg, 0.533 mmol)、1-溴-2-(二氟甲基)苯(133 mg, 0.64 mmol)及PPh₃ (8 mg, 0.03 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加Pd(OAc)₂ (16 mg, 0.07 mmol)及KOAc (105 mg, 1.07 mmol)。將混合物在125°C及N₂氣氛下攪拌過夜。過濾混合物並用EtOAc (20 mL)萃取殘餘物。將濾液濃縮至乾燥並藉由矽膠上之管柱層析(PE/EtOAc = 49:1)來純化殘餘物以得到黃色油狀標題化合物。

中間體23：6-氯-2-(5-環丙基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 23**)



步驟1：5-環丙基-2-(三氟甲基)苯胺(**Int 23b**)

向5-溴-2-(三氟甲基)苯胺(**Int 23a**) (2.00 g, 8.37 mmol)、環丙基酰胺(929 mg, 12.56 mmol)及Na₂CO₃ (1.77 g, 16.70 mmol)於二噁烷(25 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (613 mg, 0.84 mmol)，並將混合物在

90℃下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由管柱層析(於PE中之0-2% EtOAc)純化殘餘物以得到黃色油狀標題化合物。

步驟2：2-溴-4-環丙基-1-(三氟甲基)苯(Int 23c)

將亞硝酸第三丁基酯(1.69 g, 16.41 mmol)快速添加至5-環丙基-2-(三氟甲基)苯胺(Int 23b) (1.10 g, 5.47 mmol)於CH₃CN (50 mL)中之溶液中，並將混合物在rt及N₂下攪拌2 min。添加CuBr₂ (3.02 g, 13.66 mmol)並將混合物在rt及N₂下攪拌3 h。添加水(20 mL)並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取混合物。將合併之有機層濃縮至乾燥並藉由管柱層析(於PE中之0-2% DCM)純化殘餘物以得到無色油狀標題化合物。

步驟3：((5-環丙基-2-(三氟甲基)苯基)乙炔基)三甲基矽烷(Int 23d)

向Pd(PPh₃)₄ (307 mg, 0.26 mmol)及CuI (101 mg, 0.53 mmol)於TEA (20 mL)中之混合物中添加2-溴-4-環丙基-1-(三氟甲基)苯(Int 23c) (1.40 g, 5.28 mmol)及乙炔基三甲基矽烷(1.82 g, 18.57 mmol)。在70℃下將混合物攪拌過夜。濃縮混合物且添加EtOAc (80 mL)。經Celite[®]過濾混合物。將濾液濃縮至乾燥並藉由管柱層析(PE)純化殘餘物以得到無色油狀標題化合物。

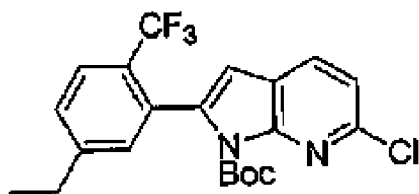
步驟4：4-環丙基-2-乙炔基-1-(三氟甲基)苯(Int 23e)

向((5-環丙基-2-(三氟甲基)苯基)乙炔基)三甲基矽烷(Int 23d)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (582 mg, 4.22 mmol)並將混合物在rt下攪拌0.5 h。將混合物倒入冰水中並用乙醚(2 × 30 mL)萃取。將合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥以得到該標題化合物。

步驟5-6：6-氯-2-(5-環丙基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(Int 23)

該標題化合物係類似於針對中間體**2**步驟3及4所闡述在步驟3中使用4-環丙基-1-乙炔基-2-(三氟甲基)苯(**Int 23e**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

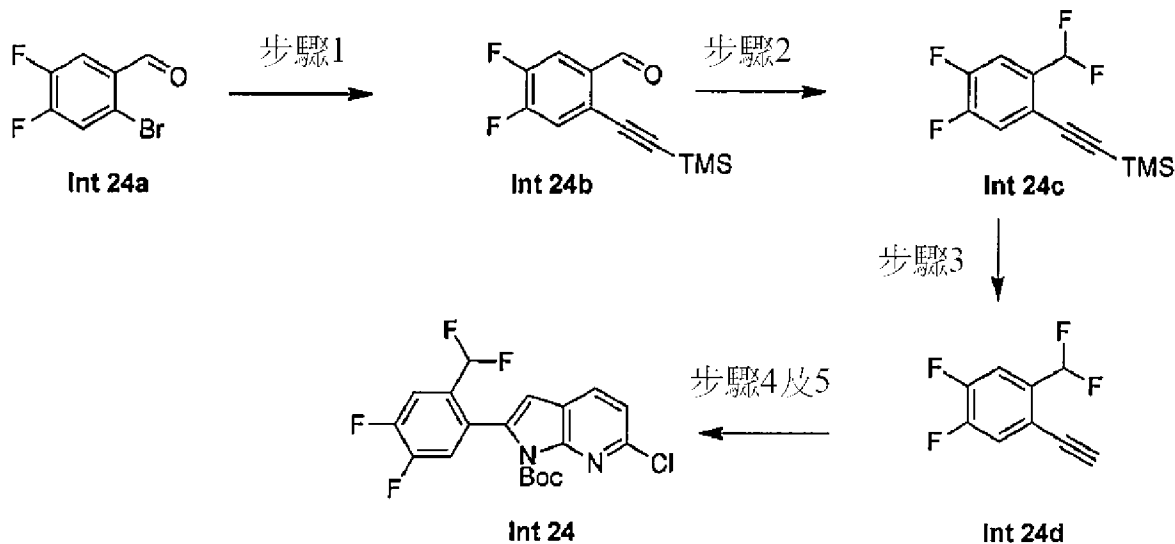
中間體**23/1**：6-氯-2-(5-乙基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 23/1**)



Int 23/1

該標題化合物係類似於針對中間體**23**所闡述在步驟1中使用乙基酮酸代替環丙基酮酸來製備。

中間體**24**：6-氯-2-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 24**)



步驟**1**：4,5-二氟-2-((三甲基矽基)乙炔基)苯甲醛(**Int 24b**)

將Pd(PPh₃)₄ (260 mg, 0.23 mmol)、CuI (43 mg, 0.23 mmol)、2-溴-4,5-二氟苯甲醛(1.00 g, 4.50 mmol)及乙炔基三甲基矽烷(1.55 g, 15.80 mmol)於TEA (10 mL)中之混合物在70℃下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾

燥。添加EtOAc (20 mL)並藉助Celite[®]墊過濾混合物。將混合物濃縮至乾燥並藉由管柱層析(梯度於PE中之5-30% EtOAc)純化殘餘物以得到黃色油狀標題化合物。

步驟2：((2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)乙炔基)三甲基矽烷(**Int 24c**)

在0℃下向4,5-二氟-2-((三甲基矽基)乙炔基)苯甲醛(**Int 24b**) (1.67 g, 7.00 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DAST (2.25 g, 14.00 mmol)並將混合物在rt下攪拌4 h。將混合物倒入冰水中並用DCM (2 × 30 mL)萃取。將合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由管柱層析(梯度於PE中之5-30% EtOAc)純化殘餘物以得到黃色油狀標題化合物。

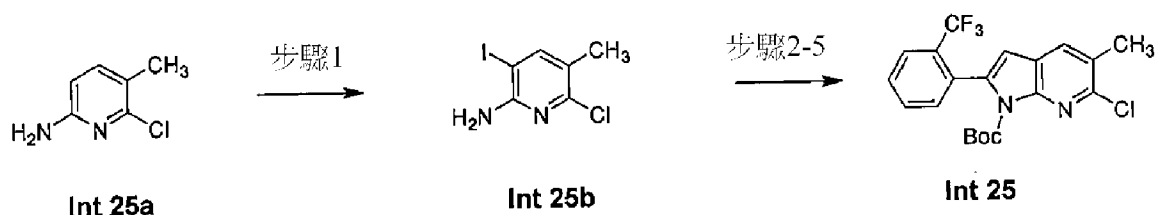
步驟3：1-(二氟甲基)-2-乙炔基-4,5-二氟苯(**Int 24d**)

向((2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)乙炔基)三甲基矽烷(**Int 24c**) (1.30 g, 5.00 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (1.38 g, 10.00 mmol)並將混合物在rt下攪拌0.5 h。將混合物倒入冰水中並用乙醚(2 × 10 mL)萃取。將合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥以得到標題化合物。

步驟4-5：6-氯-2-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 24**)

該標題化合物係類似於針對中間體**2**步驟3及4所闡述在步驟3中使用1-(二氟甲基)-2-乙炔基-4,5-二氟苯(**Int 24d**)代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

中間體25：6-氯-5-甲基-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 25**)



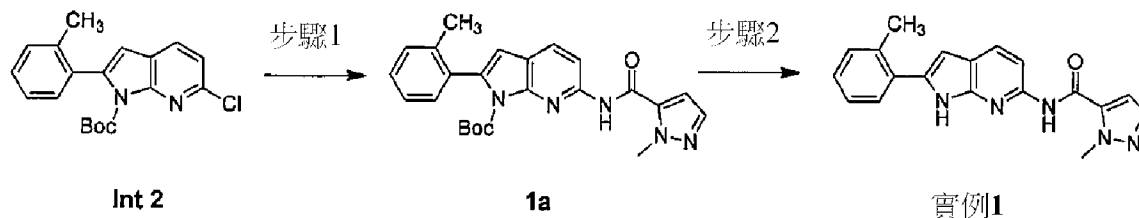
步驟1：6-氯-3-碘-5-甲基吡啶-2-胺(Int 25b)

將NIS (5.30 g, 23.56 mmol)添加至6-氯-5-甲基吡啶-2-胺(**Int 25a**) (2.50 g, 17.60 mmol)於THF (30 mL)中之攪拌混合物中並在0°C下繼續攪拌30 min。然後將混合物在50°C下加熱24 h，且添加額外NIS (5.30 g, 23.56 mmol)。使混合物冷卻至rt並濃縮至乾燥。添加水(30 mL)並用乙酸乙酯(3 × 40 mL)萃取混合物。將合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(梯度於PE中之0 - 50% EtOAc)純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。

步驟2-5：6-氯-5-甲基-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(Int 25)

該標題化合物係類似於針對中間體**2**、步驟1至4所闡述在步驟1中使用6-氯-3-碘-5-甲基吡啶-2-胺(**Int 25b**)代替6-氯-3-碘吡啶-2-胺且在步驟3中使用1-乙炔基-2-(三氟甲基)苯代替1-乙炔基-2-甲苯來製備。

實例1：1-甲基-N-(2-(鄰甲苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1H-吡啶-5-甲醯胺(1)



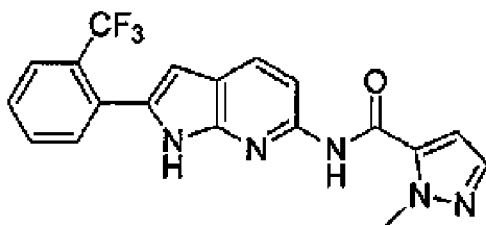
步驟1：6-(1-甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺基)-2-(鄰甲苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1a)

將Pd₂(dba)₃ (460 mg, 0.50 mmol)添加至6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**) (340 mg, 0.99 mmol)、磷酸鉀 (693 mg, 3.28 mmol)、1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(250 mg, 2.0 mmol)及 tBuXPhos (300 mg, 0.70 mmol)於*t*-BuOH (6.0 mL)及水(0.2 mL)之混合物中之混合物中。將該混合物在微波輻射下在90°C下加熱3 h。過濾混合物並用DCM (20 ml)洗滌殘餘物。將濾液濃縮至乾燥並藉由管柱層析(梯度於PE中之5-100% EtOAc)純化殘餘物以得到黃色固體狀標題化合物。

步驟2：1-甲基-*N*-(2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(**1**)

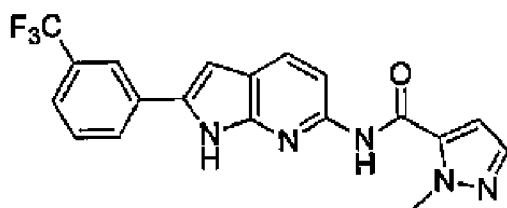
向6-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**1a**) (314 mg, 0.73 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中添加TFA (2 mL)並將混合物在rt下攪拌過夜。用NaHCO₃水溶液稀釋混合物。用DCM萃取水層。將合併之有機層經無水Mg₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。藉由管柱層析(梯度於PE中之5-100% EtOAc)純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 332.2 [M+H]⁺。

實例1/1：1-甲基-*N*-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(**1/1**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 1**)來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.82 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.12 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 385.9 [M+H]⁺。

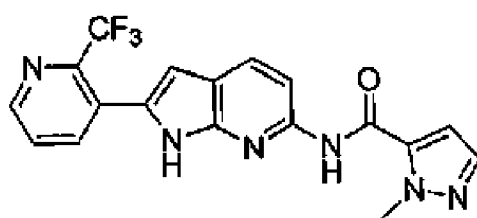
實例1/2：1-甲基-*N*-(2-(3-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(**1/2**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(3-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/2**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.13 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 385.9 [M+H]⁺。

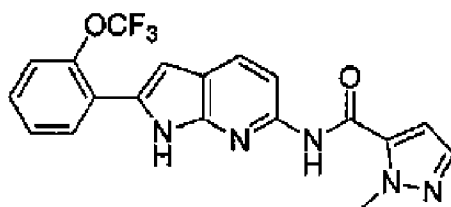
實例1/3：1-甲基-*N*-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-

基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(**1/3**)



該標題化合物係類似於針對實例**1**所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/3**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.91 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.82-8.81 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 -7.85 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.12 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 386.9 [M+H]⁺。

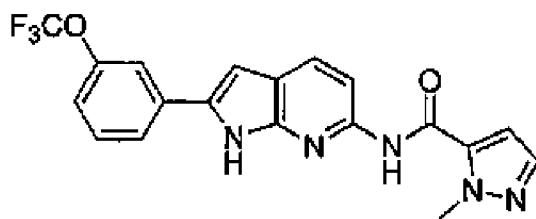
實例1/4：1-甲基-*N*-(2-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(**1/4**)



該標題化合物係類似於針對實例**1**所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/4**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.89 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 401.9 [M+H]⁺。

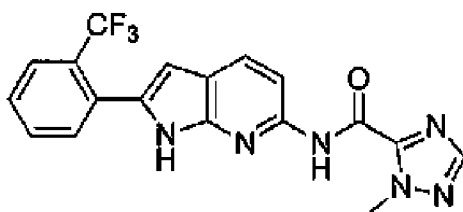
實例1/5：1-甲基-*N*-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-

基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(**1/5**)



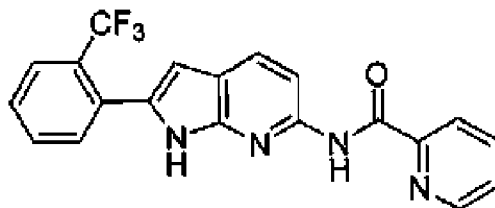
該標題化合物係類似於針對實例**1**所闡述在步驟**1**中使用6-氯-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/5**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.05 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd *J*₁ = *J*₂ = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.12 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 401.9 [M+H]⁺。

實例1/6：1-甲基-*N*-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/6**)



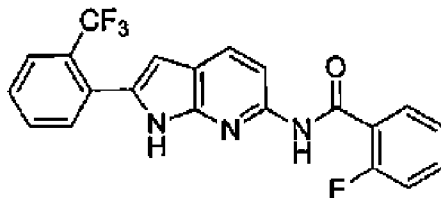
該標題化合物係類似於實例**1**所述在步驟**1**中使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.03 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 386.9 [M+H]⁺。

實例1/7： *N*-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)吡啶醯胺 (1/7)



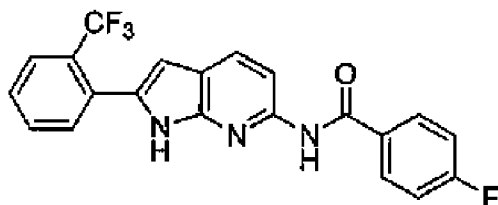
該標題化合物係類似於實例1所述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及吡啶醯胺代替1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.95 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.15-8.09 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 3H), 6.57 (s, 1H)。(ESI): *m/z* 382.9 [M+H]⁺。

實例1/8： 2-氟-*N*-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)苯甲醯胺(1/8)



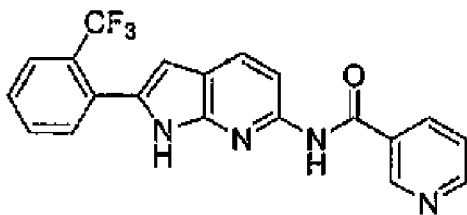
該標題化合物係類似於實例1所述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及2-氟苯甲醯胺代替1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.89 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.79-7.67 (m, 4H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.54 (s, 1H)。(ESI): *m/z* 399.9 [M+H]⁺。

實例1/9：4-氟-*N*-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)苯甲醯胺(1/9)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及4-氟苯甲醯胺代替1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.82 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.54 (s, 1H)。(ESI): *m/z* 399.9 [M+H]⁺。

實例1/10：*N*-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)菸鹼醯胺(1/10)

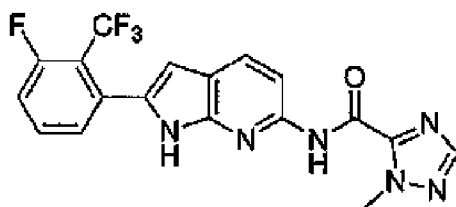


該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及菸鹼醯胺代替1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.85 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.77-8.75 (m, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H),

7.82-7.79 (m, 1H), 7.72-7.57 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 6.55 (s, 1H)。

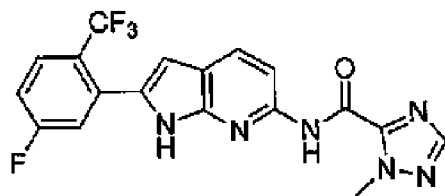
(ESI): m/z 382.9 $[M+H]^+$ 。

實例1/11：*N*-(2-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/11**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/6**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.09 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): m/z 405.1 $[M+H]^+$ 。

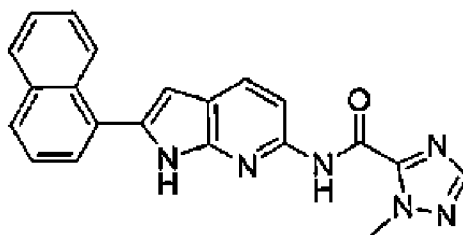
實例1/12：*N*-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/12**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/7**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製

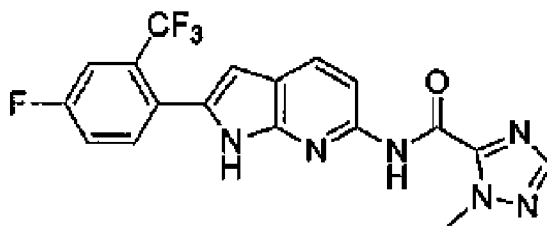
備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.08 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): m/z 405.1 [M+H]⁺。

實例1/13：1-甲基-*N*-(2-(萘-1-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/13**)



該標題化合物係類似於針對實例**1**所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(萘-1-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/8**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 1**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.14 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.30-8.27 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 4.24 (s, 3H)。(ESI): m/z 369.1 [M+H]⁺。

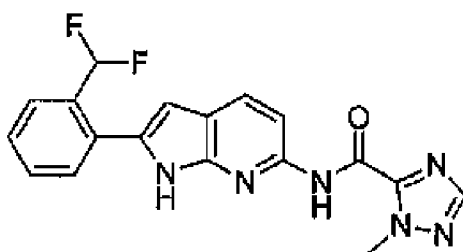
實例1/14：*N*-(2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/14**)



該標題化合物係類似於針對實例**1**所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(4-氟

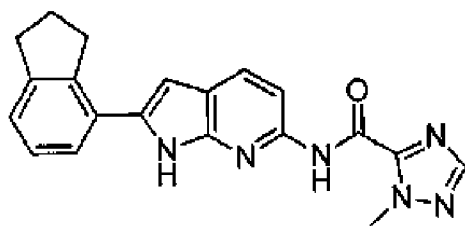
-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/9**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 1**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.03 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83-7.67 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 405.1 [M+H]⁺。

實例1/15：*N*-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/15**)



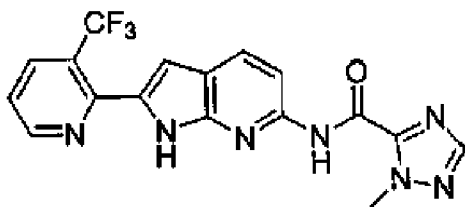
該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/10**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 1**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.11 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 54.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。^{369.2} (ESI): *m/z* [M+H]⁺。

實例1/16：*N*-(2-(2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/16**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/11**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 1**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.92 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H)。(ESI): *m/z* 359.2 [M+H]⁺。

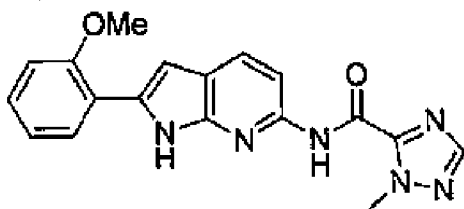
實例1/17：1-甲基-*N*-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/17**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/12**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 1**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.18 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.97 (s, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*₁ = 5.0 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s,

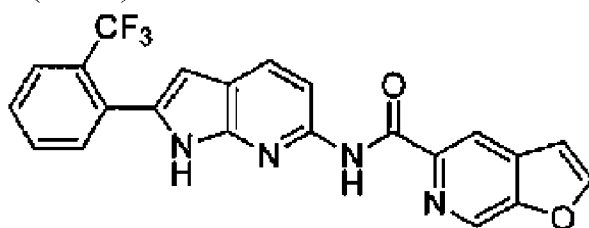
1H), 4.23 (s, 3H)。(ESI): m/z 388.1 $[M+H]^+$ 。

實例1/18：*N*-(2-(2-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/18**)



該標題化合物係類似於針對實例**1**所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/13**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 1**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.75 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)。(ESI): m/z 349.1 $[M+H]^+$ 。

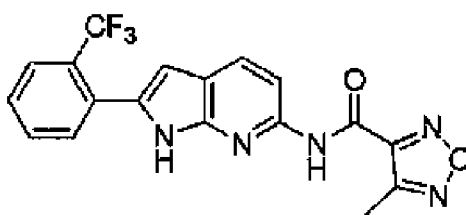
實例1/19：*N*-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-甲醯胺(**1/19**)



該標題化合物係類似於針對實例**1**所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-甲醯胺(**Int 3/1**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.93 (s, 1H), 10.51 (s, 1H),

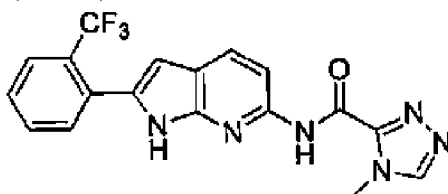
9.13 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.57 (s, 1H)。(ESI): m/z 423.1 $[M+H]^+$ 。

實例1/20：4-甲基-*N*-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(**1/20**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(**Int 3/2**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.99 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 2.56 (s, 3H)。(ESI): m/z 388.1 $[M+H]^+$ 。

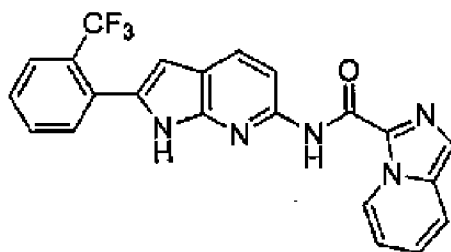
實例1/21：4-甲基-*N*-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(**1/21**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)代替

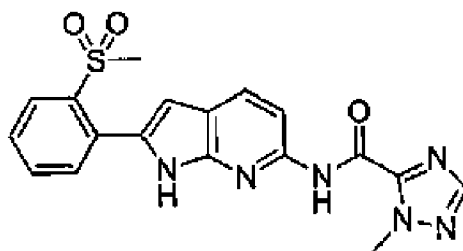
6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(**Int 4**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.03 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 387.1 [M+H]⁺。

實例1/22：*N*-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲醯胺(**1/22**)



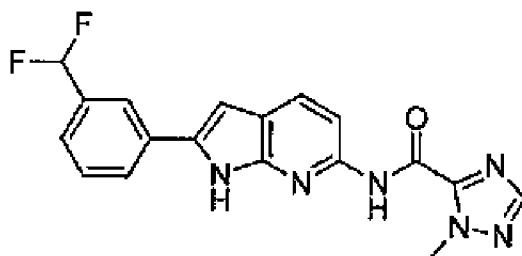
該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及咪唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲醯胺代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.97 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.46-9.44 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.82-7.66 (m, 4H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 6.57 (s, 1H)。(ESI): *m/z* 422.2 [M+H]⁺。

實例1/23：1-甲基-*N*-(2-(2-(甲基磺醯基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/23**)



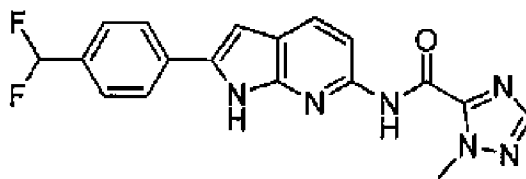
該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(甲基磺醯基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/14**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.98 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16-8.11 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.00 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 397.0 [M+H]⁺。

實例1/24：*N*-(2-(3-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/24**)



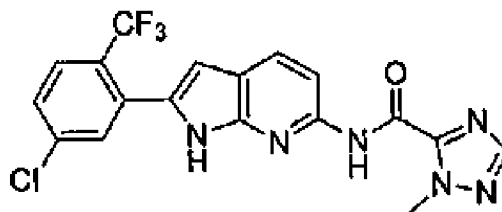
該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(3-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/15**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.26 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.19-8.06 (m, 4H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.20-6.98 (m, 2H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 369.1 [M+H]⁺。

實例1/25：*N*-(2-(4-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/25**)



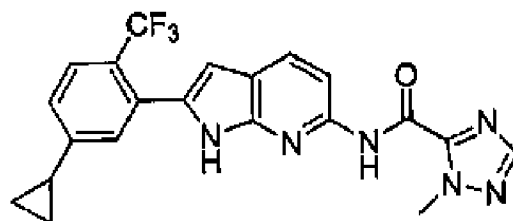
該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(4-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/16**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.25 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08-8.06 (m, 3H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.19-6.99 (m, 2H), 4.23 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 369.1 [M+H]⁺。

實例1/26：*N*-(2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/26**)



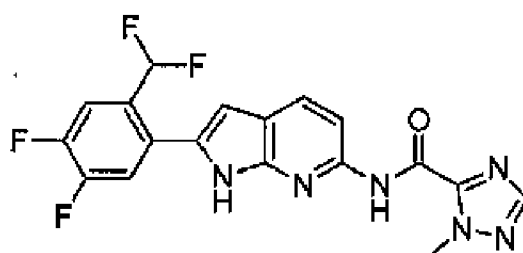
該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/17**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.10 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.82-7.74 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 421.1 [M+H]⁺。

實例1/27： *N*-(2-(5-環丙基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/27**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(5-環丙基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 23**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.99 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.89 - 0.84 (m, 2H)。(ESI): *m/z* 427.1 [*M*+*H*]⁺。

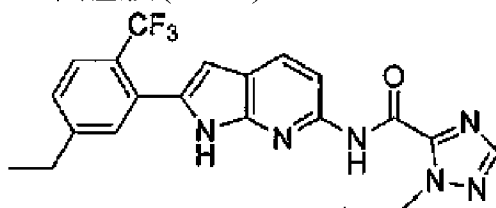
實例1/28： *N*-(2-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/28**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 24**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺

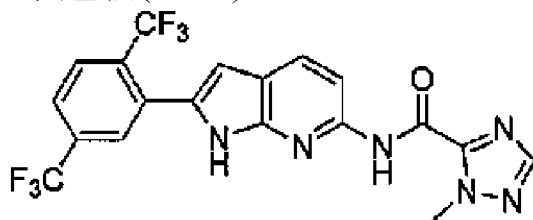
來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.16 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.17 (t, J = 54 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): m/z 405.1 [M+H]⁺。

實例1/29：*N*-(2-(5-乙基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/29**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(5-乙基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 23/1**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.00 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。(ESI): m/z 415.1 [M+H]⁺。

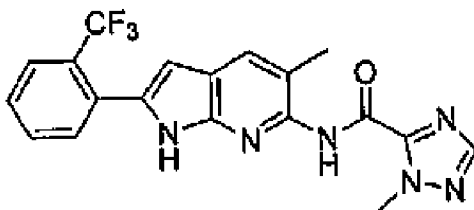
實例1/30：*N*-(2-(2,5-雙(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/30**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用2-(2,5-雙(三

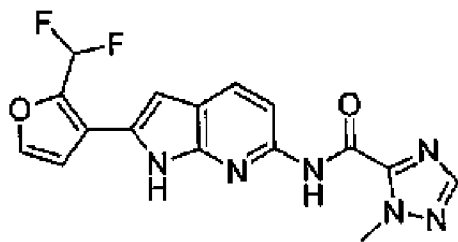
氟甲基)苯基)-6-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/18**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.15 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.93-7.91 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 455.0 [M+H]⁺。

實例1/31：1-甲基-*N*-(5-甲基-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**31**)



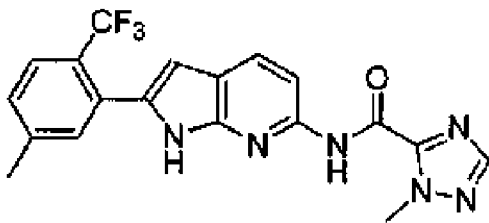
該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-5-甲基-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 25**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.96 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 401.1 [M+H]⁺。

實例1/32：*N*-(2-(2-(二氟甲基)呋喃-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/32**)



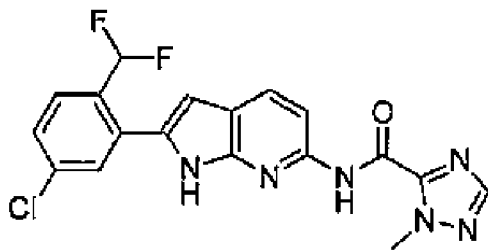
該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(二氟甲基)呋喃-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 8**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.10 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08-7.88 (m, 3H), 7.37 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 359.1 [*M*+*H*]⁺。

實例1/33：1-甲基-*N*-(2-(5-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/33**)



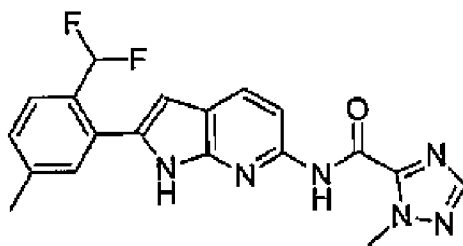
該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(5-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/19**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.99 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 401.0 [*M*+*H*]⁺。

實例1/34：*N*-(2-(5-氯-2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/34**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(5-氯-2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/20**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.18 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 54.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 403.1 [M+H]⁺。

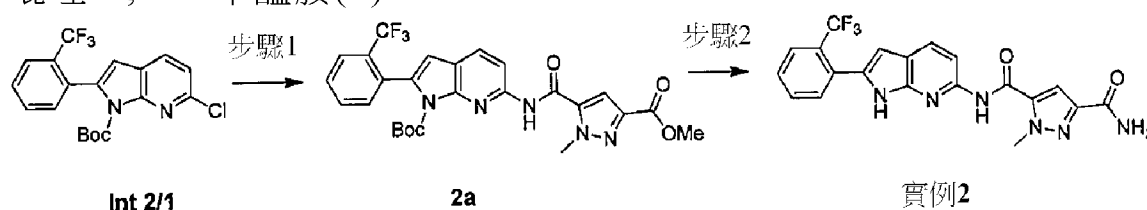
實例1/35：*N*-(2-(2-(二氟甲基)-5-甲基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**1/35**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-2-(2-(二氟甲基)-5-甲基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/21**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.07 (s, 1H), 10.09

(s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。(ESI): m/z 383.1 [M+H]⁺。

實例2：1-甲基-*N*⁵-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-3,5-二甲醯胺(**2**)



步驟1：6-(3-(甲氧基羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**2a**)

該標題化合物係類似於針對實例1、步驟1 (**1a**)所闡述使用6-氯-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2/1**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 2**)及5-胺甲醯基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯(**Int 3/3**)代替1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺來製備。

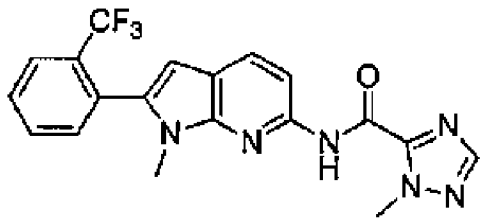
步驟2：1-甲基-5-((2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)胺甲醯基)-1*H*-吡啶-3-甲酸(**2**)

將6-(3-(甲氧基羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**2a**) (160 mg, 0.29 mmol) 於NH₃/MeOH (7M, 15 mL)中之混合物在50°C下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由製備型HPLC來純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.88 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.72-

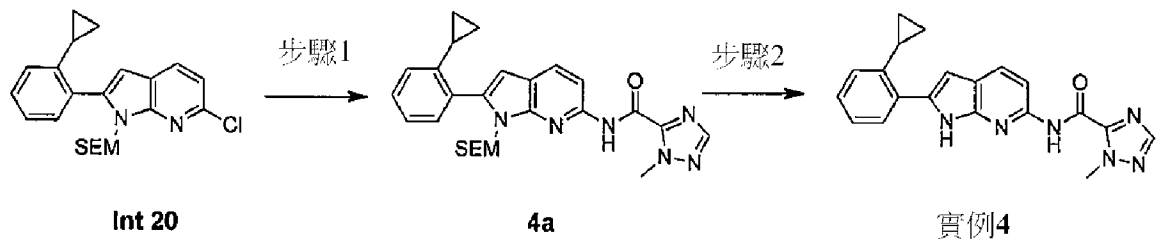
7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.17(s, 3H)。(ESI): m/z 429.1 [M+H]⁺。

實例3：1-甲基-*N*-(1-甲基-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**3**)



該標題化合物係類似於針對實例1所闡述在步驟1中使用6-氯-1-甲基-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 5**)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**Int 1**)且1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)。(ESI): m/z 401.1 [M+H]⁺。

實例4：*N*-(2-(2-環丙基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**4**)



步驟1：*N*-(2-(2-環丙基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**4a**)

將6-氯-2-(2-環丙基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯

并[2,3-*b*]吡啶(**Int 20**) (180 g, 0.45 mmol)、1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**) (127 mg, 1.00 mmol)、K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol)、*t*BuXPhos (200 mg)及Pd₂(dba)₃ (200 mg)於DMF (4 mL)中之混合物在135°C下攪拌過夜。用水(30 mL)稀釋該混合物且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之管柱層析(PE/EtOAc = 15:1)來純化殘餘物，以得到黃色油狀標題化合物。

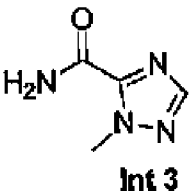
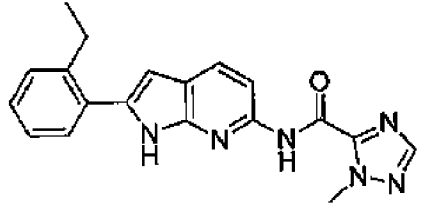
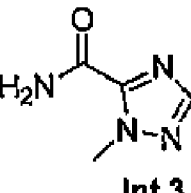
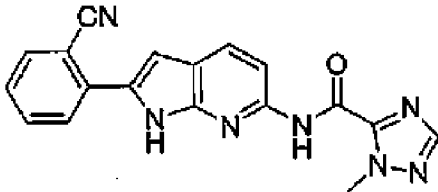
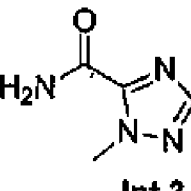
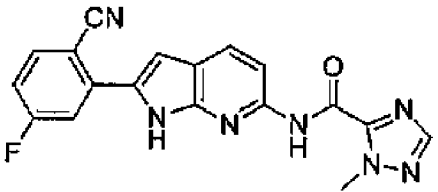
步驟2：*N*-(2-(2-環丙基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**4**)

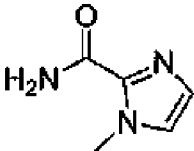
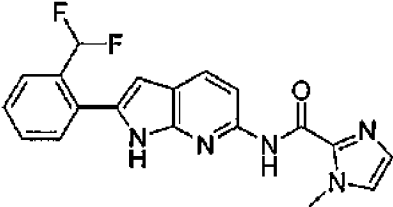
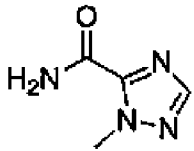
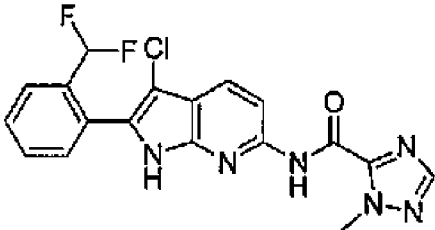
向*N*-(2-(2-環丙基苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**4a**) (120 mg, 0.245 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加BF₃·Et₂O (2 mL)並將混合物在rt下攪拌1 h。用水(2 mL)稀釋混合物並濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (5 mL)中並用10% KOH水溶液將pH調節至pH = 11。將混合物在室溫下攪拌2 h並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之管柱層析(DCM/MeOH = 50:1)純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 11.92 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.72-0.71 (m, 2H)。 (ESI): *m/z* 359.0 [M+H]⁺。

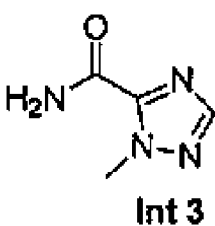
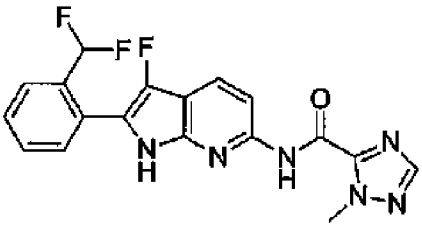
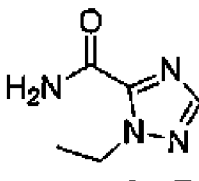
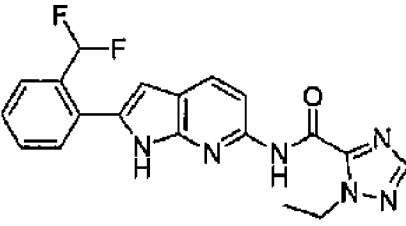
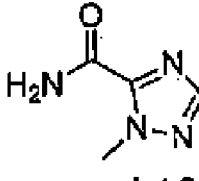
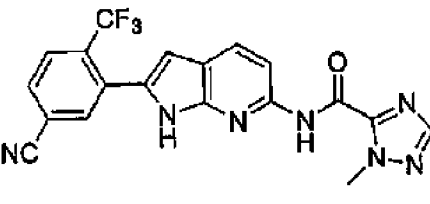
實例4/1至4/9

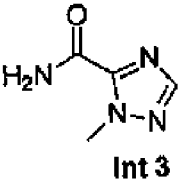
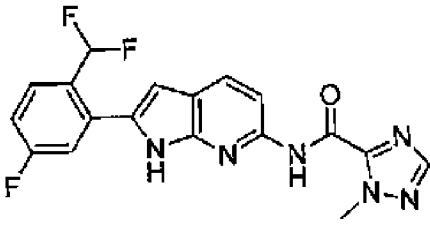
以下實例係類似於針對實例**4**所闡述使用適當的甲醯胺構建組元及中

間體來製備。

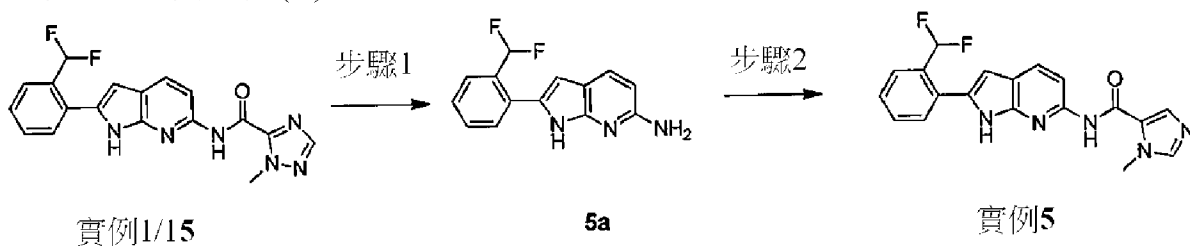
編號	中間體編號	結構	分析數據
4/1	Int 20/1 ,  Int 3		¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8.01 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 2.85 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 。 (ESI): m/z 349.0 [M+H]⁺ 。
4/2	Int 20/2 ,  Int 3		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.28 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.18 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.99-7.91 (m, 3H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.23 (s, 3H) 。 (ESI): m/z 344.0 [M+H]⁺ 。
4/3	Int 20/3 ,  Int 3		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.33 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.22 (s, 3H) 。 (ESI): m/z 362.1 [M+H]⁺ 。

4/4	Int 20/4 , 		^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 12.06 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.15 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.05 (s, 3H) . (ESI): m/z 368.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4/5	Int 21 ,  Int 3		^1H NMR (CDCl_3, 400 MHz): δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 3H), 6.69 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H) . (ESI): m/z 402.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4/6	Int 22 ,  Int 3		¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66-7.52 (m, 3H), 6.83 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H) ° (ESI): m/z 386.8 [M+H]⁺ °
4/7	Int 20/4  Int 7		¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 12.13 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.16 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 6.8 Hz, 2H) , 1.44 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ° (ESI): m/z 383.0 [M+H]⁺ °
4/8	Int 20/7 ,  Int 3		¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 12.11 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.22 (s, 3H) ° (ESI): m/z 412.1 [M+H]⁺ °

4/9	Int 20/8 ,  Int 3		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 12.17 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.18-8.13 (m, 2H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.15 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.22 (s, 3H). (ESI): m/z 386.8 [M+H] ⁺ .
-----	--	---	--

實例5：N-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(**5**)



步驟1：2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-胺(**5a**)

向N-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(實例1/15) (0.20 g, 0.534 mmol)於MeOH (5 mL)及水(2 mL)中之混合物中添加NaOH (0.217 g, 5.43 mmol)並將該混合物在回流下攪拌2 h。使混合物冷卻至rt，用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥以得到標題化合物。

步驟2：N-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(**5**)

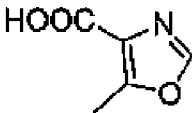
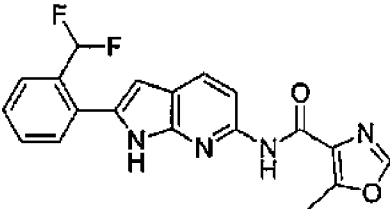
向2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-胺(**5a**) (0.14 g, 0.54 mmol)及3-甲基-3*H*-咪唑-4-甲酸(0.102 g, 0.81 mmol)於DMF (3 mL)

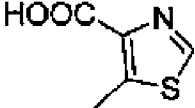
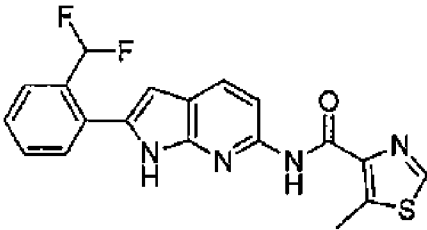
第 85 頁(發明說明書)

中之混合物中添加HATU (0.41 g, 1.08 mmol)及DIPEA (0.140 g, 1.08 mmol)。將該混合物在rt下攪拌5 h。用水(50 mL)稀釋該混合物並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之管柱層析(DCM/MeOH = 10:1)純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 11.87 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.04- 8.00 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 3H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.15 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.88 (s, 3H)。(ESI): m/z 368.0 [M+H]⁺。

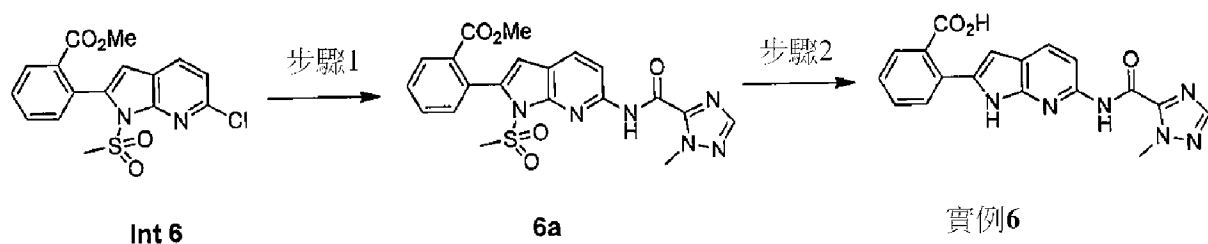
實例5/1至5/2

以下實例係類似於針對實例5所闡述使用適當羧酸構建組元來製備。

編號	構建組元	結構	分析數據
5/1			¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 12.05 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.15 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.68 (s, 3H)。(ESI): m/z 369.0 [M+H] ⁺ 。

5/2			¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 12.02 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.69 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.15 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.86 (s, 3H) ° (ESI): m/z 384.9 [M+H] ⁺ °
-----	---	---	--

實例6：2-(6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸(**6**)



步驟1：2-(6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(**6a**)

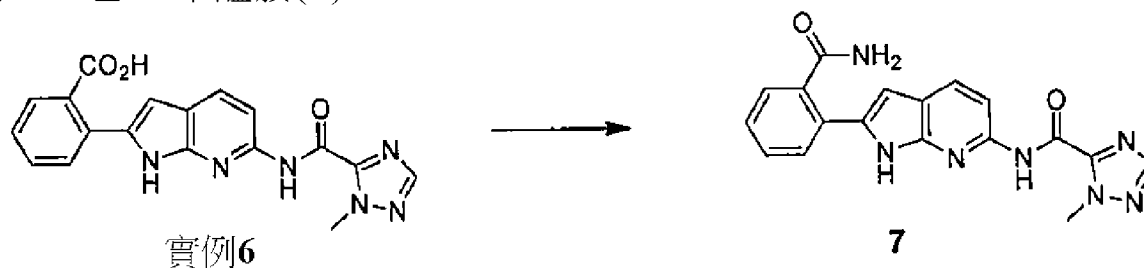
該標題化合物係類似於針對實例1、步驟1 (1a)所闡述使用2-(6-氯-1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(Int 6)代替6-氯-2-(鄰甲苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(Int 1)及1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲磺胺(Int 3)代替1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲磺胺來製備。

步驟2：2-(6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸(**6**)

向2-(6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(**6a**) (100 mg, 0.22 mmol)於THF (5 mL)

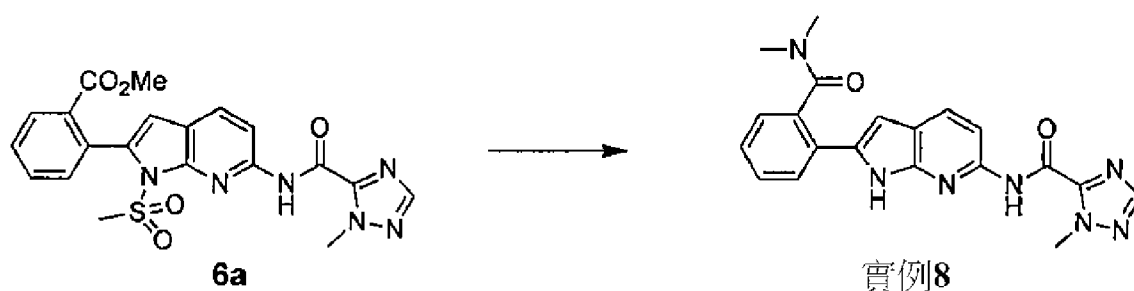
中之混合物中添加NaOH (10%水溶液, 5 mL)並將混合物在rt下攪拌過夜。利用HCl水溶液將混合物之pH調節至pH = 4。將混合物濃縮至乾燥並藉由製備型HPLC純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.95 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): m/z 363.1 [M+H]⁺。

實例7：*N*-(2-(2-胺甲醯基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**7**)



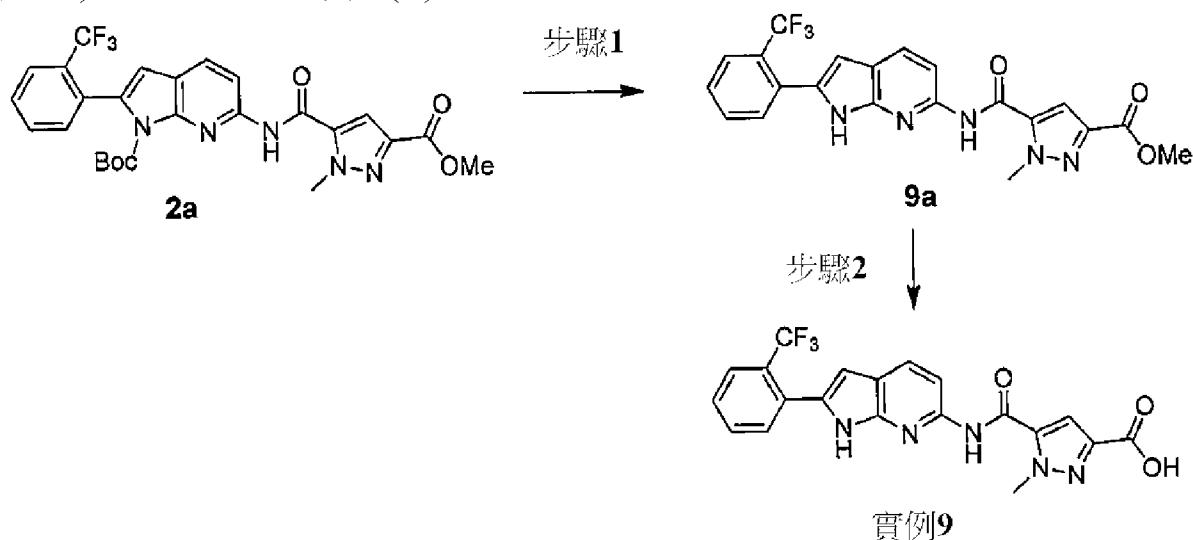
向2-(6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1-(甲磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(實例6) (80 mg, 0.22 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中添加HATU (126 mg, 0.33 mmol)、DIPEA (30 mg, 0.44 mmol)及NH₄Cl (15 mg, 0.26 mmol)並將混合物在rt下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由製備型HPLC純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11.93 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06-7.85 (m, 3H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): m/z 362.1 [M+H]⁺。

實例8：*N*-(2-(2-(二甲基胺甲醯基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**8**)



向2-(6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(**6a**) (100 mg, 0.22 mmol)於MeOH (1 mL)中之混合物中添加NHMe₂ (於MeOH中之1M溶液, 10 mL)並將混合物在70°C下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由製備型HPLC純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.03 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.56-7.31 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 390.2 [M+H]⁺。

實例9：1-甲基-5-((2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)胺甲醯基)-1*H*-吡唑-3-甲酸(**9**)



步驟1：1-甲基-5-((2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)胺甲醯基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯(**9a**)

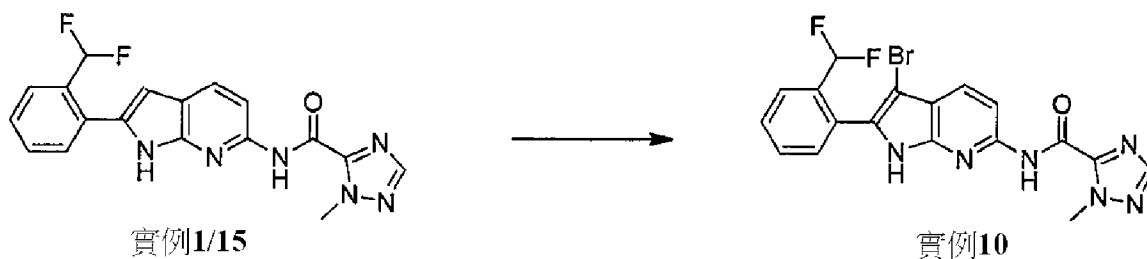
向6-(3-(甲氧基羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-2-(2-(三氟甲基)

苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**2a**) (150 mg, 0.27 mmol) 於DCM (5 mL)中之混合物中添加TFA (5 mL)並將混合物在rt下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由製備型HPLC純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。

步驟2：1-甲基-5-((2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)胺甲醯基)-1*H*-吡啶-3-甲酸(**9**)

將1-甲基-5-((2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)胺甲醯基)-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯(**9a**) (111 mg, 0.25 mmol)溶解於NaOH水溶液(10%, 2 mL)及THF (2 mL)之混合物中並將混合物在rt下攪拌1 h。將混合物濃縮至乾燥。添加水並使用檸檬酸水溶液將pH酸化至pH = 4。過濾經沈澱固體並乾燥以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.90 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.84 -7.79 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 4.19 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 430.1 [M+H]⁺。

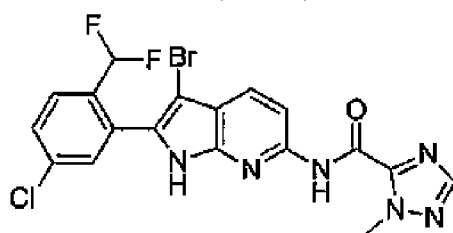
實例10：N-(3-溴-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**10**)



在-60°C至-55°C下向N-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(實例1/15)於DMF (4 mL)中之混合物中添加NBS (39 mg, 0.217 mol)。將混合物在該溫度下攪拌2 h。用水(50 mL)稀釋混合物並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層經無

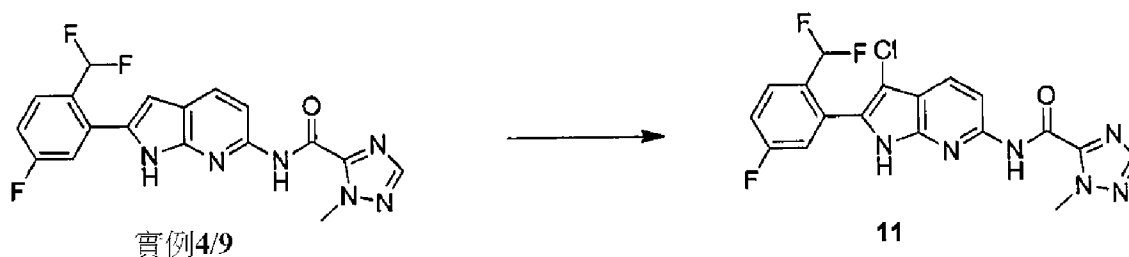
水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 12.44 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.59-7.57 (m, 1H), 6.89 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): m/z 446.9 [M+H]⁺。

實例10/1：*N*-(3-溴-2-(5-氯-2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**10/1**)



該標題化合物係類似於針對實例10所闡述在步驟1中使用*N*-(2-(5-氯-2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(實例1/34)代替*N*-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(實例1/15)來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.48 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 2H), 7.86-7.71 (m, 3H), 6.89 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): m/z 481.0 [M+H]⁺。

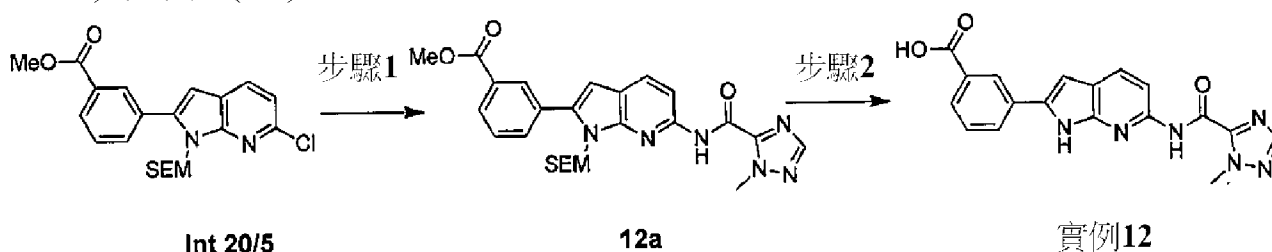
實例11：*N*-(3-氯-2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**11**)



向*N*-(2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲

基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**實例4/9**) (105 mg, 0.272 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物中添加NCS (36 mg, 0.272 mol)。在室溫下將混合物攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由製備型HPLC純化殘餘物以得到期望之白色固體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 12.40 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H)。(ESI): *m/z* 421.0 [*M*+*H*]⁺。

實例12：3-(6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸(**12**)



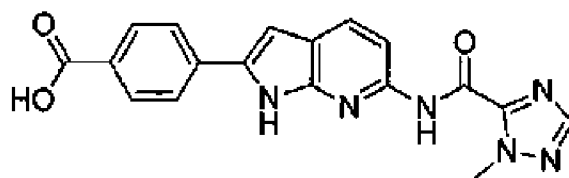
步驟1：3-(6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(**12a**)

將3-(6-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(**Int 20/5**) (250 mg, 0.72 mmol)、1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**) (137 mg, 1.082 mmol)、K₂CO₃ (298 mg, 2.63 mmol)、*t*BuXPhos (300 mg)及Pd₂(dba)₃ (300 mg)於DMF (5 mL)中之混合物在140°C下攪拌5 h。用水(100 mL)稀釋混合物並用DCM (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(PE/EtOAc = 20:1)純化殘餘物以得到黃色固體狀標題化合物。

步驟2：3-(6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸(**12**)

向3-(6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(**12a**) (0.50 g, 0.99 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物中添加BF₃·Et₂O (5 mL)。將混合物在rt下攪拌2 h。用水(2 mL)稀釋混合物並濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (10 mL)中，並用10% KOH水溶液調節至pH = 11。將混合物在rt下攪拌2 h。用水(300 mL)稀釋混合物並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(DCM/MeOH = 10:1)純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 12.27 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.57 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 363.0 [M+H]⁺。

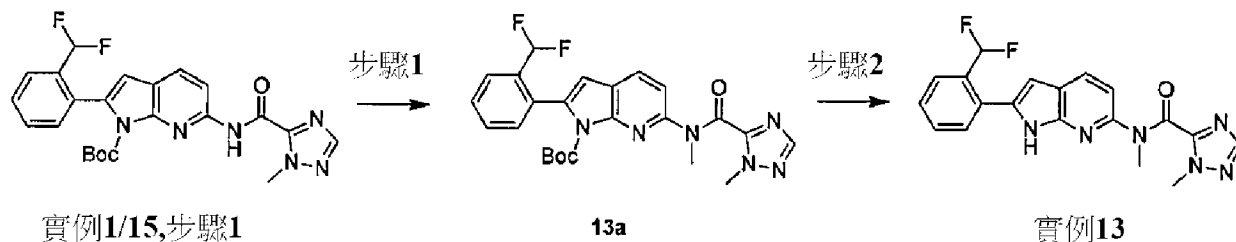
實例12/1：4-(6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸(**12/1**)



該標題化合物係類似於針對實例**12**所闡述在步驟1中使用4-(6-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(**Int 20/6**)代替3-(6-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(**Int 20/5**)來製備。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.00-7.96 (m, 4H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 363.1 [M+H]⁺。

實例13：*N*-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-*N*,1-二甲

基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**13**)



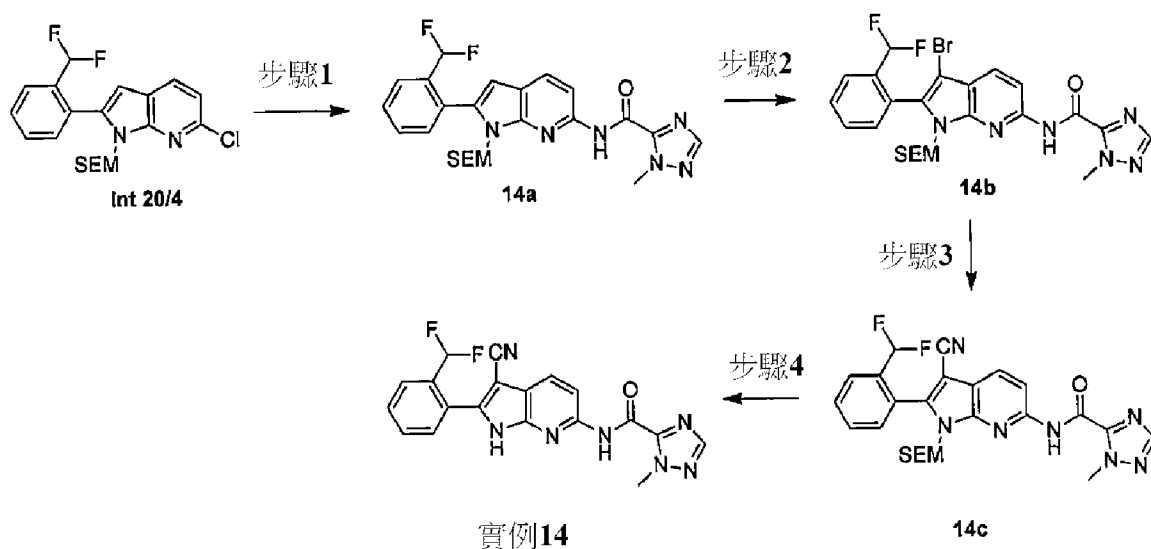
步驟1：2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(*N*,1-二甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**13a**)

將2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(實例**1/15**步驟1之中間體) (300 mg, 0.64 mmol)、Cs₂CO₃ (313 mg, 0.96 mmol)及MeI (109 mg, 0.77 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在rt下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由製備型HPLC純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。

步驟2：*N*-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-*N*,1-二甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**13**)

向2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(*N*,1-二甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**13a**) (250 mg, 0.52 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加TFA (2.5 mL)並將混合物在rt下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並藉由製備型HPLC純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.13 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.81-7.80 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.25-6.98 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.53 (s, 3H)。(ESI): *m/z* 383.2 [M+H]⁺。

實例14：*N*-(3-氰基-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**14**)



步驟1：*N*-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**14a**)

將6-氯-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**Int 20/4**) (20 g, 49 mmol)、1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**Int 3**) (12.4 g, 98 mmol)、K₂CO₃ (13.5 g, 98 mmol)、*t*BuXPhos (12.0 g)及Pd₂(dba)₃ (12.0 g)於DMF (200 mL)中之混合物在135℃下攪拌12 h。用水(1000 ml)稀釋混合物並用DCM (3 × 800 mL)萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 20:1)純化殘餘物以得到黃色固體狀標題化合物。

步驟2：*N*-(3-溴-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**14b**)

在-60℃至-55℃下向*N*-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**14a**) (220 mg, 0.44 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中添加NBS (79 mg, 0.44 mmol)並將混合物在該溫度下攪拌3 h。用水(30 ml)稀釋混合物並用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃

縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(PE/EtOAc = 6:1)純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。

步驟3：*N*-(3-氰基-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**14c**)

將*N*-(3-溴-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**14b**) (150 mg, 0.26 mmol)、氰化鋅(92 mg, 0.78 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0.13 mmol)於DMF (6 mL)中之混合物在N₂及125°C下加熱4 h。使混合物冷卻至rt並用水稀釋。用DCM (2 × 300 mL)萃取混合物。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EtOAc = 4:1)純化殘餘物以得到黃色固體狀標題化合物。

步驟4：*N*-(3-氰基-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**14**)

向*N*-(3-氰基-2-(2-(二氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺(**14c**) (110 mg, 0.21 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物中添加BF₃·Et₂O (0.5 mL)並將混合物在rt下攪拌2 h。用水(1 mL)稀釋混合物並濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH (10 mL)中並用10% KOH水溶液將pH調節至pH = 11。將混合物在室溫下攪拌2 h。用水(30 mL)稀釋該混合物並用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH = 10:1)純化殘餘物以得到白色固體狀標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 13.11 (s, 1H), 10.37 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.86-

7.85 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.04 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H), 4.21 (s, 3H)。(ESI): m/z 394.1 $[M+H]^+$ 。

生物分析

在HepG2細胞中之AhR直接螢光素酶報導基因分析

使用穩定的細胞系(HepG2 CYP1A1-LUC)，其中人類CYP1A1基因之啟動子區之一部分係在北美螢火蟲(*Photinus pyralis*)螢火蟲螢光素酶基因之前部穩定地整合至人類HepG2肝細胞(DSMZ編號ACC 180)之基因體中。經由自Lightswitch Clone S714555 (SwitchGearGenomics)進行SacI及BglII限制消化來分離包含人類CYP1A1啟動子之一部分之1210 bp片段，並將其於螢火蟲螢光素酶基因之前部插入在pGL4.30 (Promega編號E8481)中之SacI位點與BglII位點之間。用NotI將所得載體線性化，將其轉染至HepG2細胞(DSMZ編號ACC 180)中，且利用250 μ g/ml潮黴素B (Hygromycin B)選擇穩定轉染之純系。在重複輪次之次選殖及在AhR激動劑刺激後針對穩健調控之螢光素酶活性進行測試之後，選擇穩定的純系HepG2 CYP1A1-Luc細胞系。

HepG2 CYP1A1-Luc細胞表現基底螢光素酶活性，該活性可經由添加至細胞生長培養基中之強效AhR激動劑來增加或經由所添加強效AhR拮抗劑來降低。

在利用此細胞系實施之典型報導基因分析中，使細胞在96孔板中生長並將AhR調節劑以於RPMI-1640培養基(Sigma編號R7509)中之連續稀釋液形式滴加至生長培養基中，該RPMI-1640培養基補充有8.6%胎牛血清(Sigma編號F7524)且不含外源AhR激動劑或含有10nM強效AhR激動劑VAF347 (Calbiochem編號182690)。將細胞進一步培養18小時，且使用來

自BMG Labtech之LUMIstar Optima微板光度計自於緩衝液(含有D螢光素及ATvP)中之細胞提取物測定螢光素酶活性。

實例化合物之AhR拮抗功效顯示於下表1中(A = IC₅₀ < 100 nM, B = IC₅₀ 100 nM - 1 μM, C = IC₅₀ > 1 μM)

表1

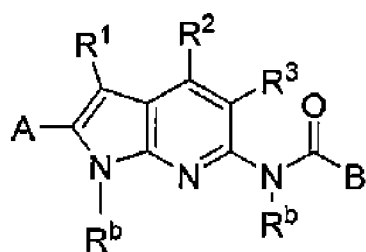
實例編號	AhR功效
1	A
1/1	A
1/2	B
1/3	B
1/4	C
1/5	C
1/6	A
1/7	A
1/8	A
1/9	A
1/10	B
1/11	A
1/12	A
1/13	A
1/14	A
1/15	A
1/16	A
1/17	C
1/18	B
1/19	B
1/20	A
1/21	B
1/22	A
1/23	C

1/24	A
1/25	A
1/26	A
1/27	A
1/28	A
1/29	A
1/30	A
1/31	B
1/32	A
1/33	A
1/34	A
1/35	A
2	B
3	B
4	A
4/1	A
4/2	B
4/3	B
4/4	A
4/6	B
4/7	A
4/8	A
4/9	A
5	B
5/1	A
5/2	A
6	C
7	B
8	C
12/1	C
14	A

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種由式(I)表示之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，



(I)

其中

A及B獨立地選自6至10員單環或二環芳基，及含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至10員單環或二環雜芳基，

其中芳基及雜芳基未經取代或經1至7個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、OH、CN、C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、C(O)OR^a、OC(O)R^a、S(O)-C₁₋₆-烷基、S(O)₂-C₁₋₆-烷基、N(R^a)₂、C(O)N(R^a)₂、NR^aC(O)-C₁₋₆-烷基、S(O)₂N(R^a)₂、NR^aS(O)₂-C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，

其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C₁₋₃-烷基、鹵基-C₁₋₃-烷基、OH、CN及側氧基(oxo)，或

其中該芳基或該雜芳基上之兩個取代基連同其所連接之原子一起可形成5至7員飽和或部分不飽和的碳環，或含有1至3個獨立地選自O、N及S之雜原子之雜環，

其中該碳環或該雜環未經取代或經1至5個獨立地選自由以下組

成之群之取代基取代：鹵素、 C_{1-6} -烷基及鹵基- C_{1-6} -烷基；

R^1 、 R^2 、 R^3 各自獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-3} -烷基、鹵基- C_{1-3} -烷基、OH、O- C_{1-3} -烷基及CN；

R^a 係氫或 C_{1-6} -烷基；及

R^b 係氫或 C_{1-6} -烷基。

【第2項】

如請求項1之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^b 係氫。

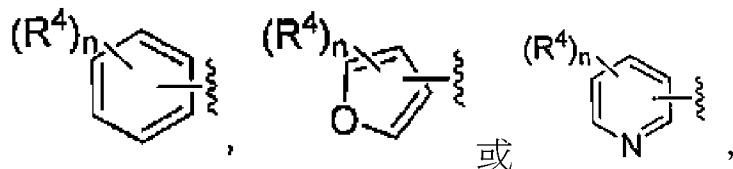
【第3項】

如請求項1或2之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中A經1至5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、 C_{1-6} -烷基、鹵基- C_{1-6} -烷基、CN、 SO_2CH_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 及 C_{3-6} -環烷基，該 C_{3-6} -環烷基未經取代或經 C_{1-3} -烷基或鹵基- C_{1-3} -烷基取代。

【第4項】

如請求項1或2之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中

A係



其中

R^4 獨立地係鹵素、OH、CN、 C_{1-6} -烷基、O- C_{1-6} -烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)-C_{1-6}$ -烷基、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -烷基、 $N(R^a)_2$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 及 $\text{C}_{3-6}\text{-環烷基}$ ，

其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、 $\text{C}_{1-3}\text{-烷基}$ 、鹵基- $\text{C}_{1-3}\text{-烷基}$ 、OH、CN及側氧基；

R^a 係氫或 $\text{C}_{1-6}\text{-烷基}$ ；及

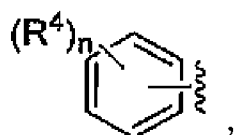
n 係0至5。

【第5項】

如請求項4之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中 n 係1至5，且 R^4 獨立地選自鹵素、 $\text{C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、鹵基- $\text{C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、CN及 $\text{C}_{3-6}\text{-環烷基}$ ，該 $\text{C}_{3-6}\text{-環烷基}$ 未經取代或經1或2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、 $\text{C}_{1-3}\text{-烷基}$ 及鹵基- $\text{C}_{1-3}\text{-烷基}$ 。

【第6項】

如請求項4之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中A係



其中

R^4 獨立地係鹵素、OH、CN、 $\text{C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{O-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 及 $\text{C}_{3-6}\text{-環烷基}$ ，

其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、 $\text{C}_{1-3}\text{-烷基}$ 、鹵基- $\text{C}_{1-3}\text{-烷基}$ 、OH、CN

及側氧基；

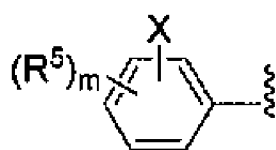
R^a係氫或C₁₋₆-烷基；及

n係0至5。

【第7項】

如請求項1或2之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中

A係



其中

X係鹵素、C₁₋₆-烷基或C₃₋₆-環烷基，

其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C₁₋₃-烷基及鹵基-C₁₋₃-烷基；

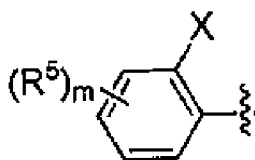
R⁵獨立地係鹵素或CN；及

m係0至4。

【第8項】

如請求項1或2之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中

A係



其中

X係CH₃、CH₂CH₃、CHF₂或CF₃；

R^5 獨立地係鹵素或CN；及

m係0至4。

【第9項】

如請求項1或2之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中B係含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜芳基，其未經取代或經1至5個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、OH、CN、 C_{1-6} -烷基、O- C_{1-6} -烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)-C_{1-6}$ -烷基、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -烷基、 $N(R^a)_2$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)-C_{1-6}$ -烷基、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_2-C_{1-6}$ -烷基及 C_{3-6} -環烷基，

其中該烷基及該環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、 C_{1-3} -烷基、鹵基- C_{1-3} -烷基、OH、CN及側氧基；及

R^a 係氫或 C_{1-6} -烷基。

【第10項】

如請求項1或2之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中B係含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜芳基，其未經取代或經1至2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代： C_{1-6} -烷基、鹵基- C_{1-6} -烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 及 C_{3-6} -環烷基。

【第11項】

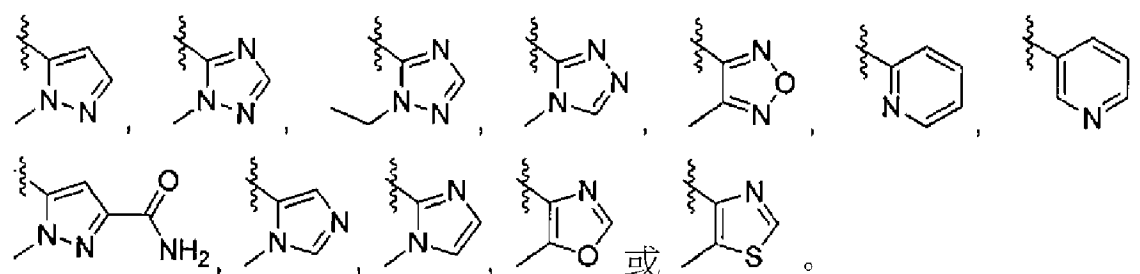
如請求項1或2之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中B係含有1至4個獨立地選自N、

O及S之雜原子之9員或10員雜芳基，其未經取代或經1至2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：C₁₋₆-烷基、鹵基-C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基，或其中B係6員或10員芳基，其未經取代或經1至2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素及C₁₋₆-烷基。

【第12項】

如請求項1或2之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中

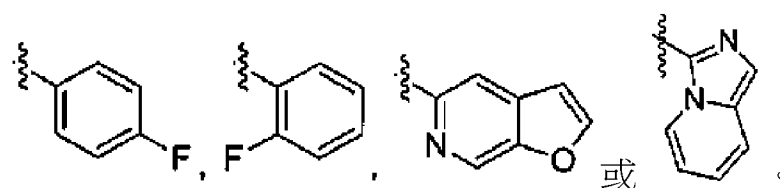
B係



【第13項】

如請求項1或2之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中

B係



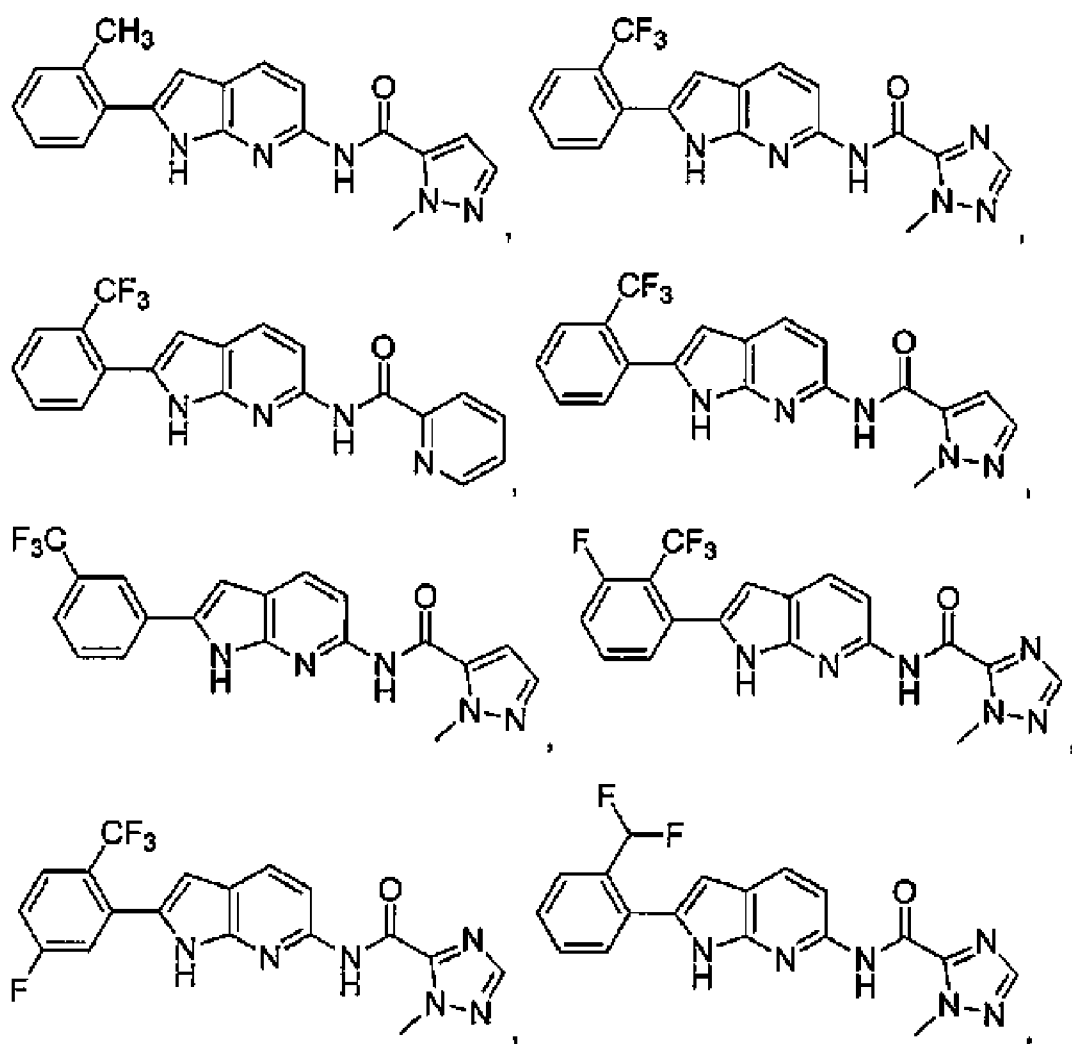
【第14項】

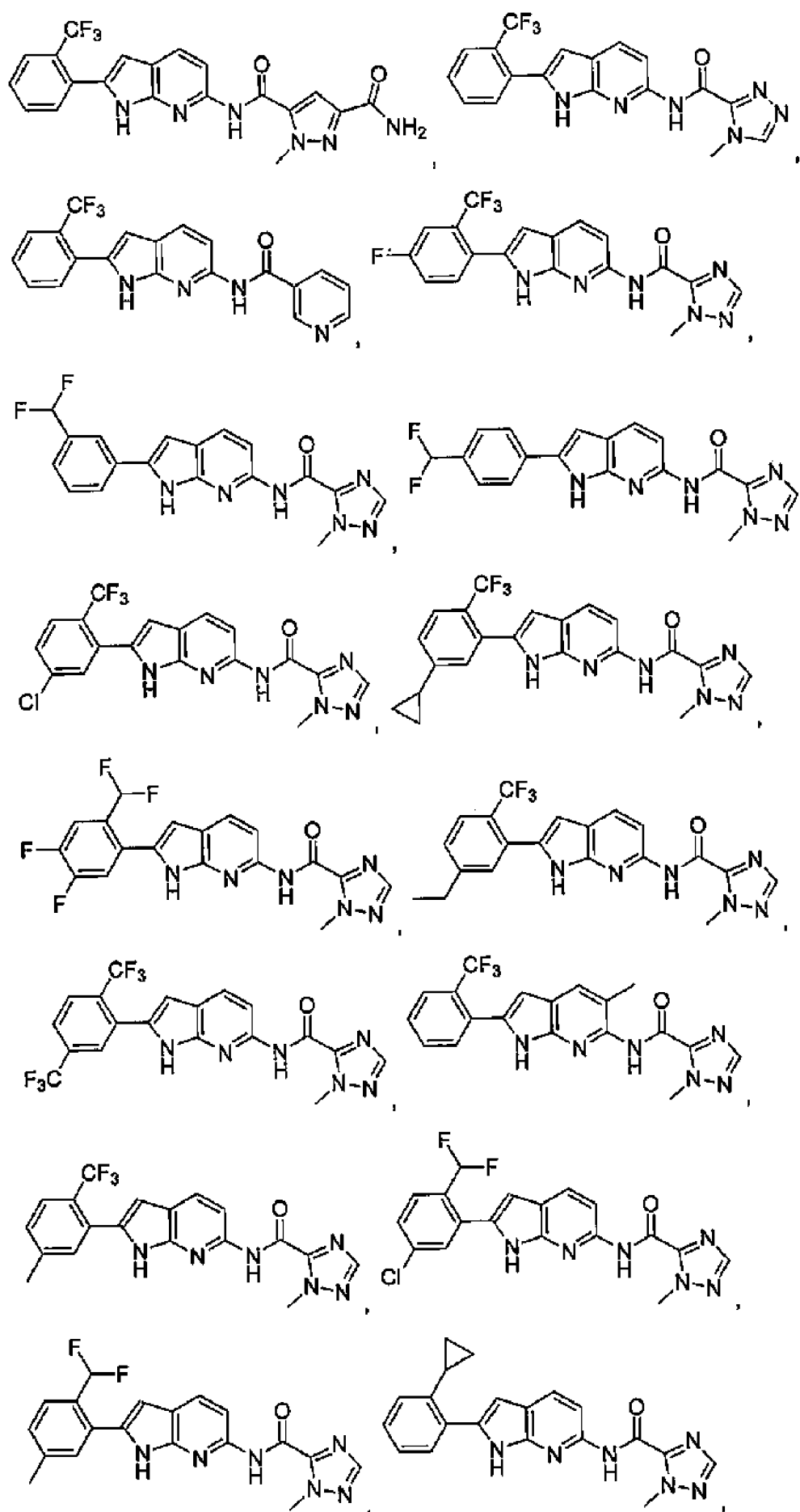
如請求項1或2之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中R¹、R²、R³中之每一者係氫。

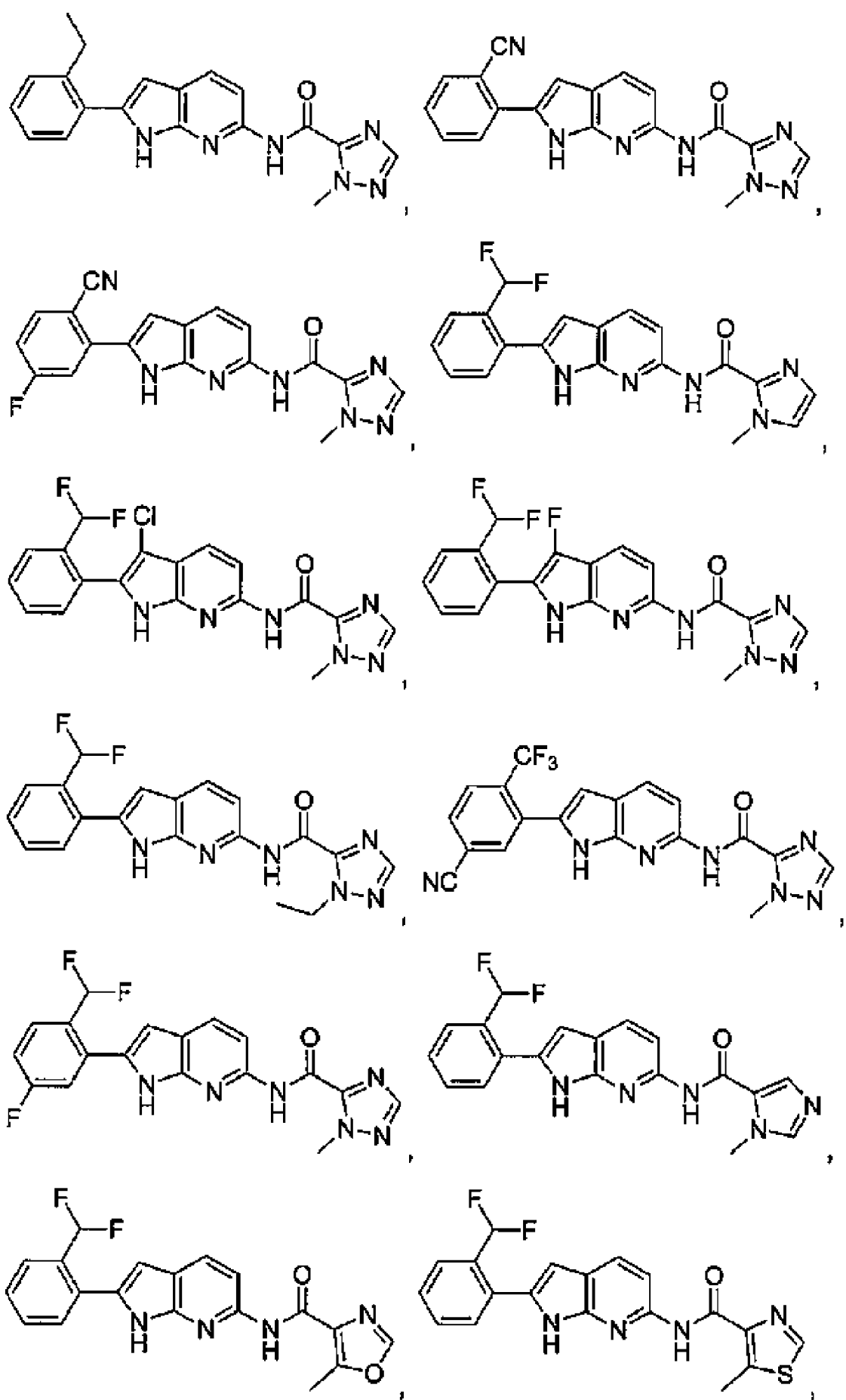
【第15項】

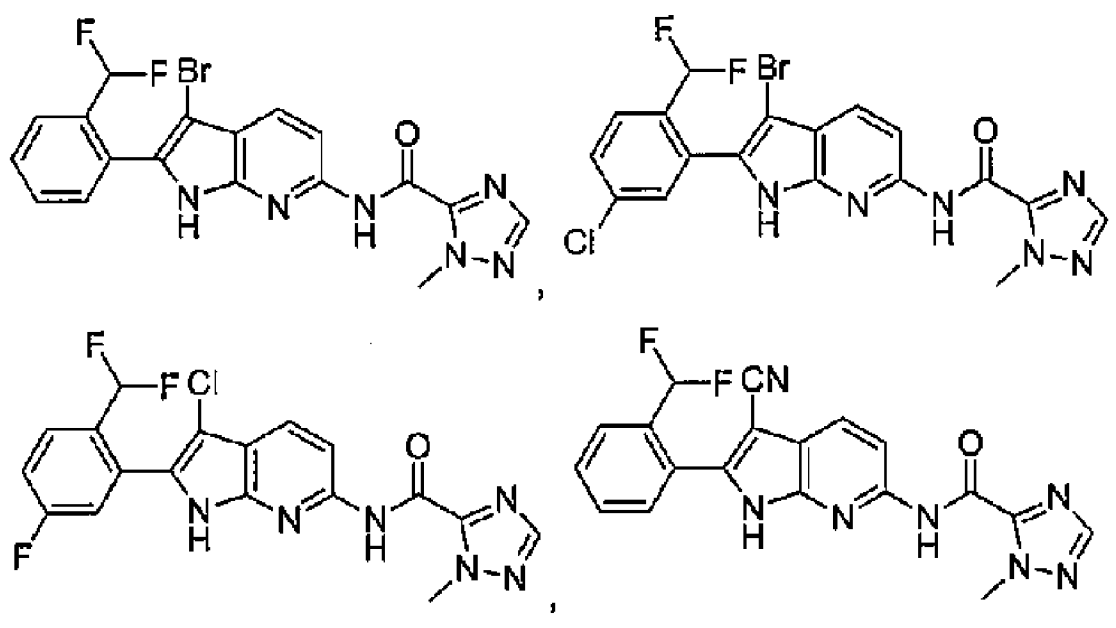
如請求項1之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、

溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自









【第16項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽及生理學上可接受之賦形劑。

【第17項】

如請求項1、2及15中任一項之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

【第18項】

一種如請求項1至15中任一項之化合物、其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用以治療由芳香烴受體(AhR)介導之疾病或病況之藥劑。

【第19項】

如請求項18之用途，其中由芳香烴受體(AhR)介導之疾病或病況係癌症。

【第20項】

如請求項19之用途，其中該化合物係與一或多種選自由以下組成之群之癌症治療劑一起投與：細胞程式死亡受體-1(PD-1)藥劑、細胞程式死亡-配體1(PD-L1)藥劑、細胞毒性T淋巴細胞相關抗原4(CTLA-4)藥劑、化學治療劑、抗癌疫苗、吲哚胺2,3-雙加氧酶1(IDO1)抑制劑及細胞介素療法，或其中該化合物係在輻射療法下投與。

【第21項】

一種如請求項16之醫藥組合物之用途，其用於製備用以治療由芳香烴受體(AhR)介導之疾病或病況之藥劑。

【第22項】

如請求項21之用途，其中由芳香烴受體(AhR)介導之疾病或病況係癌症。

【第23項】

如請求項22之用途，其中該醫藥組合物係與一或多種選自由以下組成之群之癌症治療劑一起投與：PD-1藥劑、PD-L1藥劑、CTLA-4藥劑、化學治療劑、抗癌疫苗、IDO1抑制劑及細胞介素療法，或其中該醫藥組合物係在輻射療法下投與。