I886474

(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 I886474 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：112116054 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl.： ***C07D401/04 (2006.01)*** ***C07D401/10 (2006.01)***
C07D401/14 (2006.01) ***C07D413/14 (2006.01)***
C07D471/04 (2006.01) ***C07D487/04 (2006.01)***
A61K31/4545(2006.01) ***A61K31/4709(2006.01)***
A61K31/498 (2006.01) ***A61K31/4985(2006.01)***
A61K31/519 (2006.01) ***A61K31/5377(2006.01)***
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/12/17 美國 62/268,765
2016/06/23 美國 62/353,603

(71)申請人：德商默克專利有限公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)
德國

(72)發明人：雪倫 布萊恩A SHERER, BRIAN A. (US)；布魯格 納狄亞 BRUGGER, NADIA (CH)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

(56)參考文獻：

TW	I736566B	TW	I804003B
WO	2015/057655A1	WO	2015/057659A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 683 頁

(54)名稱

TLR7/8 拮抗劑及其用途

(57)摘要

本發明係關於作為 TLR7/8 拮抗劑之式 I 化合物及其醫藥可接受組成物。

The present invention relates to compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable compositions thereof, useful as TLR7/8 antagonists.

專利案號：112116054
原申請案號：110137731
I886474

【發明摘要】

【中文發明名稱】

TLR7/8 拮抗劑及其用途

【英文發明名稱】

TLR7/8 ANTAGONISTS AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於作為 TLR7/8 拮抗劑之式 I 化合物及其醫藥可接受組成物。

【英文】

The present invention relates to compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable compositions thereof, useful as TLR7/8 antagonists.

【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

TLR7/8 拮抗劑及其用途

【英文發明名稱】

TLR7/8 ANTAGONISTS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】本案主張 2015 年 12 月 17 日申請之美國臨時申請案第 62/268,765 號及 2016 年 6 月 23 日申請之美國臨時申請案第 62/353,603 號的利益。前述申請案之內容藉由引用全部併入本文。

【0002】本發明提供作為類鐸受體 7/8 (toll-like receptor 7/8；TLR7/8)拮抗劑之式(I)化合物及其在治療免疫失調及其他與 TLR7/8 過度表現有關之疾病的用途。

【先前技術】

【0003】目前包含具有不同特異性的 10 種受體的基因家族的類鐸受體(TLR)是細胞病原體模式識別系統的一部分，其已經發展成用以防禦各種感染(細菌、病毒、真菌)。TLR 的活化導致細胞介素(cytokine)反應，例如釋放干擾素和激活特定的免疫細胞。經選擇的 TLR 在組織中的功能表現是高度不同的。部分受體例如 TLR4 (由大腸桿菌脂多醣 LPS 刺激)位於細胞表面，例如在上皮細胞上，或 TLR3、7、8 及 9 位於特定免疫細胞內之核內體(endosomal)膜。後者都被核酸激活，但識別各種類型的核酸。例如，TLR9 由含 CpG 次序列之單

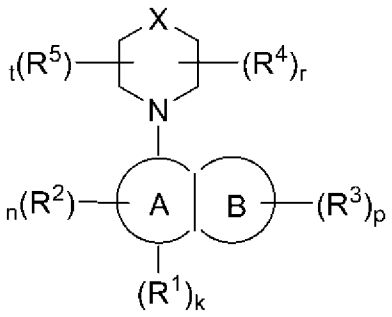
股 DNA 激活，TLR7 及 8 由單股 RNA 激活，TLR3 由雙股 RNA 激活。

【0004】TLR 涉及各種自身免疫和炎症疾病，最明確的實例是 TLR7 在全身性紅斑狼瘡的致病機制中發揮作用(Barrat and Coffman, Immunol Rev, 223：271-283, 2008)。此外，TLR8 多形性已與類風濕性關節炎有關(Enevold et al., J Rheumatol, 37：905-10, 2010)。雖然已經描述各種 TLR7、TLR8 和 TLR9 抑制劑，但另外的 TLR 抑制劑是受到期待的。特別是，需要具有對於一或多個 TLR7、TLR8 和 TLR9 的抑制基序(inhibitory motif)的多核苷酸以精確抑制個體(例如患有自體免疫疾病或炎性病症的患者)中的免疫反應。

【0005】幾年來，全世界正在努力嘗試藉由 TLR7、8 或 9 激動劑誘導來開發用於治療癌症的強免疫活性。然而，癌症免疫治療經歷了長期失敗的歷史。不過，近年來，關於癌症免疫監測和免疫細胞亞群的功能的知識由此得到了顯著增進。TLR7 或 TLR9 激動劑在臨床開發中用於癌症單一或組合治療或作為疫苗佐劑。用於癌症免疫治療的 TLR 激動劑方法不同於早期所使用的，例如細胞介素、干擾素或單價疫苗免疫。TLR 激動劑介導之免疫活化藉由特定的免疫細胞(主要為樹狀細胞和 B-細胞，其次是其他細胞)是多效性的，其產生先天及適應性免疫反應。此外，不僅誘導一種干擾素，而且誘導許多不同的同功異構物之集合體，不僅誘導 I 型(α、β)，而且(間接)誘導 II 型(γ、NK 細胞)。

【發明內容】

【0006】一方面，本發明提供式(I)化合物：



I

及其醫藥可接受衍生物、溶劑合物、鹽類、水合物及立體異構物。

【0007】在另一方面，本發明提供式(I)化合物，其為TLR7和TLR8的雙重拮抗劑。在另一方面，本發明提供式(I)化合物，其適於治療及/或預防與TLR7/8相關病症。在另一方面，本發明提供一種化合物，其能夠調節，尤其是抑制在哺乳動物中，特別是在人類的疾病狀態中，TLR7/8的活性或功能。

【0008】根據本發明另一方面，提供用於治療及/或預防自身免疫性疾病的方法。

【0009】根據另一方面，本發明提供對於TLR7或TLR8具有選擇性的式(I)化合物。

【0010】根據另一方面，本發明提供對於TLR7及TLR8具有選擇性的式(I)化合物。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

1.本發明化合物的一般說明

【0011】在某些方面，本發明提供用於 TLR7/8 的拮抗劑。在一些具體實施例中，此類化合物包括那些本文中所述化學式或其醫藥可接受鹽，其中各變量如本文所定義和描述。

2.化合物及定義

【0012】本發明的化合物包括那些上文一般性描述者，且藉由本文所揭示之類別、次類及種類進一步說明。當於本文中使用，除另有指明，應使用以下定義。對於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed)確認。另外，有機化學的一般原理描述於“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 及 “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，其全部內容藉由引用併入本文。

【0013】如本文所用，術語「脂族」或「脂族基」意指完全飽和或含有一個以上不飽和單元之直鏈(即，未分支)或分支、經取代或未經取代的烴鏈，或完全飽和或含有一個以上不飽和單元之單環烴或雙環烴，但不為芳族(本文中亦指「碳環」、「環脂族」或「環烷基」)，其具有一連接至分子之剩餘部分的單點。除非另有規定，脂族基含有 1-6 個脂族碳原子。在一些具體

實施例中，脂族基含有 1-5 個脂族碳原子。在其他具體實施例中，脂族基含有 1-4 個脂族碳原子。在另外其他具體實施例中，脂族基含有 1-3 個脂族碳原子，且在另外其他具體實施例中，脂族基含有 1-2 個脂族碳原子。在一些具體實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一個以上不飽和單元之單環 C_3-C_6 烴，但其並非芳族，其具有一連接至分子之剩餘部分的單點。例示的脂族基為直線或分支、經取代或未經取代的 C_1-C_8 烷基、C_2-C_8 烯基、C_2-C_8 炔基及其混合體，例如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

【0014】術語「低級烷基」係指 C_{1-4} 直鏈或支鏈烷基基團。例示的低級烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及三級丁基。

【0015】術語「低級鹵烷基」係指經一個以上鹵素原子取代之 C_{1-4} 直鏈或支鏈烷基。

【0016】術語「雜原子」意指氧、硫、氮或磷 中的一個以上(包括氮、硫或磷的任何氧化形式；任何鹼性氮之四級化形式或；雜環之可取代氮，例如 N (如在 3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或 NR^+ (如在 N-取代的吡咯啶基中)。

【0017】本文所用的術語「不飽和」意指具有一個以上不飽和單元的部分。

【0018】本文所用的術語「二價 C_{1-8} (或 C_{1-6})飽和或不飽和、直鏈或支鏈烴鏈」，係指如本文所定義之直鏈或支鏈二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

【0019】術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為多亞甲基基團，即，$-(CH_2)_n-$，其中 n 為正整數，較佳為 1 至 6、1 至 4、1 至 3、1 至 2 或 2 至 3。經取代伸烷基鏈為一個以上亞甲基氫原子被取代基置換的多亞甲基基團。適當的取代基包括下述該等用於經取代脂族基者。

【0020】術語「伸烯基」係指二價烯基。經取代伸烯基鏈為含有至少一個雙鍵的多亞甲基基團，其中一個以上氫原子被取代基置換。適當的取代基包括下述該等用於經取代脂族基者。

【0021】術語「鹵素」意指 F、Cl、Br 或 I。

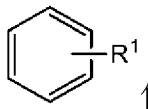
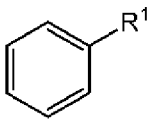
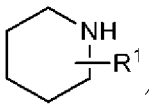
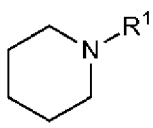
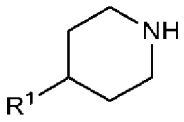
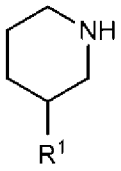
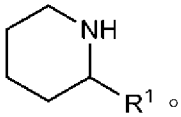
【0022】術語「芳基」在單獨使用或在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中作為較大基團的一部分時，係指具有總計五至十四個環成員之單環及雙環系統，其中系統中至少一個環為芳香族且其中系統中之各環含三至七個環成員。術語「芳基」與術語「芳基環」可互換使用。在本發明的某些具體實施例中，「芳基」係指芳香環系統。例示性的芳基為苯基、聯苯基、萘基、蒽基等，其可選擇地包括一個以上取代基。如本文所用，於術語「芳基」範圍內亦包括芳香環稠合至一個以上非芳香環的基團，例如二氫茚基(indanyl)、鄰苯二甲醯亞胺基(phthalimidyl)、萘二甲醯亞胺(naphthimidyl)、啡啶基(phenanthridinyl)或四氫萘基等。

【0023】術語「雜芳基」及「雜芳-」在單獨使用或作為例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」之較大基團的一部分時，係指具有5至10個環原子、較佳為5、6或9個環原子；具有6、10或14個以環陣列共享的π電子中；及除了碳原子外具有一至五個雜原子之基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫的任何氧化形式，及任何鹼性氮之四級化形式。雜芳基包括，但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒哄基、嘧啶基、吡哄基、吲哄基、嘌呤基、喹啶基及喋啶基。本文所用的術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括雜芳香環稠合至一個以上芳基、環脂族或雜環的基團，其中連接的殘基或點位於雜芳香環上。非限制性的實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、呔哄基、喹唑啉基、喹噁啉基、4*H*-喹哄基、咔唑基、吖啶基、啡哄基、啡噻哄基、啡噁哄基、四氫喹喏啉基、四氫異喹喏啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁哄-3(4H)-酮。術語「雜芳基」與術語「雜芳基環」、「雜芳基基團」或「雜芳族」可互換使用，其中任何術語包括可選擇經取代的環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中該烷基及雜芳基部分各自獨立可選擇地經取代。

【0024】本文所用術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基」、「雜環基團(heterocyclic radical)」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換使用，且係指穩定的5–至7–員單環或7–10–員雙環雜環部分，其飽和或部分不飽和且除碳原子外具有一個以上、較佳為一至四個如上述定義之雜原子。當用於指雜環的環原子時，術語「氮」包括經取代之氮。作為實例，在具有0-3個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和或部分不飽和的環中，氮是N(如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯啶基中)或$^{+}$NR(如在N-經取代吡咯啶基中)。

【0025】雜環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接到其側基上，且任何環原子可選擇地經取代。此飽和或部分不飽和雜環基之實例包括，但不限於四氫呋喃基、四氫硫苯基(tetrahydrothiophenyl)吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹喏啉基、四氫異喹喏啉基、十氫喹喏啉基、嗯唑啶基、哌咔基、二嗯烷基、二氧戊環基、二氮呯基、氧氮呯基、硫氮呯基、味啉基及哌啶基。術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基環」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環基團」及「雜環殘基」於本文中可互換使用，且亦包括雜環基環稠合至一個以上芳基、雜芳基或環脂族環的基團，例如吲哚啉基、3*H*-吲哚基、啶基、啡啶基或四氫喹啉基，其中附著基團或點於雜環基環上。雜環基可選擇地為單或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中該烷基及雜環基部分獨立可選擇地經取代。

【0026】本文所用術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或三鍵的環部分。術語「部分不飽和」意在包括具有多個不飽和位置的環，但並不打算包括如本文所定義的芳基或雜芳基部分。

【0027】如本文中所述，本發明某些化合物含有「可選擇地經取代」部分。一般而言，無論術語「可選擇地」是否在前面，術語「經取代」意指所指定基團的一個以上氫以適當的取代基取代。「經取代」應用於結構中明示或隱含的一個以上氫(例如，  係指至少為  ；且  係指至少為  、  、  或  。除另有指出，「可選擇地經取代」基團在該基團的每一可取代位置處具有適當的取代基，且當在任何給定結構中一個以上的位置以一個以上的選自特定基團取代時，在每一位置上該取代基可相同或不同。本發明設想的取代基之組合較佳為可導致形成穩定或化學上可行之化合物者。本文所用術語「穩定」係指：當將化合物處於能使其製造、檢測及在某些具體實施例中為回收、純化及用於本文所述之一或多個目的的條件時，該化合物不被實質上改變。

【0028】位於「可選擇地經取代」基團的可取代碳原子上的適當單價取代基獨立為氘；鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$、$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；

$-(CH_2)_{0-4}CH(OR°)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR°$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可選擇地經 R°取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可選擇地經 R°取代；$-CH=CHPh$，其可選擇地經 R°取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可選擇地經 R°取代；$-NO_2$；$-CN$；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)R°$；

$-N(R°)C(S)R°$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)NR°_2$；

$-N(R°)C(S)NR°_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)OR°$；

$-N(R°)N(R°)C(O)R°$；$-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$；

$-N(R°)N(R°)C(O)OR°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R°$；$-C(S)R°$；

$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR°$；

$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR°_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R°$；

$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR°$，$SC(S)SR°$；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R°$；

$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR°_2$；$-C(S)NR°_2$；

$-C(S)SR°$；$-SC(S)SR°$，$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR°_2$；

$-C(O)N(OR°)R°$；$-C(O)C(O)R°$；$-C(O)CH2C(O)R°$；

$-C(NOR°)R°$；$-(CH_2)_{0-4}SSR°$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$；

$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$；

$-S(O)_2NR°_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R°$；$-N(R°)S(O)_2NR°_2$；

$-N(R°)S(O)_2R°$；$-N(OR°)R°$；$-C(NH)NR°_2$；

$-P(O)_2R°$；$-P(O)R°_2$；$-OP(O)R°_2$；$-OP(O)(OR°)_2$；$SiR°_3$；$-(C_{1-4}$直鏈或支鏈伸烷基$)O-N(R°)_2$；或$-(C_{1-4}$直鏈或支鏈伸烷基$)C(O)O-N(R°)_2$，其中各 R°可如下述定義選擇地經取代，且獨立為氫、C_{1-6}脂族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2-$(5 至 6 員雜芳基環)或具有 0 至 4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 6 員飽和、部分

不飽和或芳基環，或儘管如上定義，但兩個獨立出現的R°與其之間原子一起形成具有0至4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的3至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可如下述定義選擇地經取代。

【0029】在R°(或藉由二個獨立出現的R°與其之間原子一起形成的環)上適當的單價取代基可獨立為氘、鹵素、$-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$、-(鹵素$R^{\bullet}$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$；-O(鹵素$R^{\bullet}$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$、$-NO_2$、$-SiR^{\bullet}_3$、$-OSiR^{\bullet}_3$、-C(O)$SR^{\bullet}$、-($C_{1-4}$直鏈或支鏈伸烷基)C(O)$OR^{\bullet}$、或$-SSR^{\bullet}$，其中各$R^{\bullet}$係未經取代或其中前面加上「鹵」係僅以一個以上鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。在R°之飽和碳原子上的適當的二價取代基包括=O及=S。

【0030】在「可選擇地經取代」基團之飽和碳原子上的適當二價取代基包括下列：=O、=S、$=NNR^*_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHC(O)OR^*$、$=NNHS(O)_2R^*$、$=NR^*$、$=NOR^*$、$-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$或$-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$，其中每一獨立出現的R^*係選自氫、如下述定義經取代之C_{1-6}脂族，或具有0至4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。鍵結至「可選擇地經取代」基團的鄰近可取代的碳之適當二價

取代基包括：$-O(CR^*_2)_{2-3}O-$，其中每一獨立出現的 R^* 係選自氫、如下述定義經取代之 C_{1-6} 脂族，或具有 0 至 4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代 5 至 6 員飽和、部分不飽和、或芳基環。

【0031】R^*之脂族基上的適當取代基包括鹵素、$-R^\bullet$、-(鹵 $R^\bullet$)、-OH、$-OR^\bullet$、$-O$(鹵 $R^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^\bullet$、$-NH_2$、$-NHR^\bullet$、$-NR^\bullet_2$ 或$-NO_2$，其中各 $R^\bullet$ 係未經取代或其中前面加上「鹵」係僅以一個以上鹵素取代，且獨立地為 C_{1-4} 脂族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有 0–4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 6 員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0032】在「可選擇地經取代」基團之可取代氮上的適當取代基包括$-R^\dagger$、$-NR^\dagger_2$、$-C(O)R^\dagger$、$-C(O)OR^\dagger$、$-C(O)C(O)R^\dagger$、$-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$、$-S(O)_2R^\dagger$、$-S(O)_2NR^\dagger_2$、$-C(S)NR^\dagger_2$、$-C(NH)NR^\dagger$或$-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$；其中各 $R^\dagger$係獨立為氫、如下述定義可選擇地經取代之 C_{1-6} 脂族、未經取代–OPh 或具有 0 至 4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代 5–6–員飽和、部分不飽和或芳基環，或儘管如上定義，但兩個獨立出現的 $R^\dagger$可與其之間原子一起形成具有 0 至 4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代 3 至 12 員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

【0033】$R^\dagger$之脂族基上的適當取代基獨立地為鹵素、$-R^\bullet$、-(鹵 $R^\bullet$)、–OH、$-OR^\bullet$、$-O$(鹵 $R^\bullet$)、–CN、–C(O)OH、$-C(O)OR^\bullet$、$-NH_2$、$-NHR^\bullet$、$-NR^\bullet_2$ 或-NO_2，其中各 $R^\bullet$ 係未經取代或其中前面加上「鹵」係僅以一個以上鹵素

取代，且獨立為 C_{1-4} 脂族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有 0 至 4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 6 員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0034】在某些具體實施例中，術語「可選擇地經取代」、「可選擇地經取代烷基」、「可選擇地經取代烯基」、「可選擇地經取代炔基」、「可選擇地經取代碳環」、「可選擇地經取代芳基」、「可選擇地經取代雜芳基」、「可選擇地經取代雜環」及任何其他可選擇地經取代基團，當用於本文時係指藉由經獨立置換其上的一、二或三或更多的氫原子而經取代或未經取代的基團，代表性的取代基包括，但不限於：

-F、-Cl、-Br、-I、氘，

-OH、經保護之羥基、烷氧基、側氧基、硫代側氧基(thiooxo)，

$-NO_2$、-CN、CF_3、N_3，

$-NH_2$、經保護之胺基、-NH 烷基、-NH 烯基、-NH 炔基、-NH 環烷基、-NH-芳基、-NH-雜芳基、-NH-雜環、-二烷基胺基、-二芳基胺基、-二雜芳基胺基，

-O-烷基、-O-烯基、-O-炔基、-O-環烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-雜環，

-C(O)-烷基、-C(O)-烯基、-C(O)-炔基、-C(O)-碳環基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)-雜環基，

$-CONH_2$、-CONH-烷基、-CONH-烯基、-CONH-炔基、-CONH-碳環基、-CONH-芳基、-CONH-雜芳基、-CONH-雜環基，

-OCO_2-烷基、-OCO_2-烯基、-OCO_2-炔基、-OCO_2-碳環基、-OCO_2-芳基、-OCO_2-雜芳基、-OCO_2-雜環基、-$OCONH_2$、-OCONH-烷基、-OCONH-烯基、-OCONH-炔基、-OCONH-碳環基、-OCONH-芳基、-OCONH-雜芳基、-OCONH-雜環基，

-NHC(O)-烷基、-NHC(O)-烯基、-NHC(O)-炔基、-NHC(O)-碳環基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-雜芳基、-NHC(O)-雜環基、-$NHCO_2$-烷基、-$NHCO_2$-烯基、-$NHCO_2$-炔基、-$NHCO_2$-碳環基、-$NHCO_2$-芳基、-$NHCO_2$-雜芳基、-$NHCO_2$-雜環基、-NHC(O)NH_2、-NHC(O)NH-烷基、-NHC(O)NH-烯基、-NHC(O)NH-烯基、-NHC(O)NH-碳環基、-NHC(O)NH-芳基、-NHC(O)NH-雜芳基、-NHC(O)NH-雜環基、NHC(S)NH_2、-NHC(S)NH-烷基、-NHC(S)NH-烯基、-NHC(S)NH-炔基、-NHC(S)NH-碳環基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NH-雜芳基、-NHC(S)NH-雜環基、-NHC(NH)NH_2、-NHC(NH)NH-烷基、-NHC(NH)NH--烯基、-NHC(NH)NH-烯基、-NHC(NH)NH-碳環基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-雜芳基、-NHC(NH)NH-雜環基、-NHC(NH)-烷基、-NHC(NH)-烯基、-NHC(NH)-烯基、-NHC(NH)-碳環基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-雜芳基、-NHC(NH)-雜環基，

-C(NH)NH-烷基、-C(NH)NH-烯基、-C(NH)NH-炔基、-C(NH)NH-碳環基、-C(NH)NH-芳基、-C(NH)NH-雜芳基、-C(NH)NH-雜環基，

-S(O)-烷基、-S(O)-烯基、-S(O)-炔基、-S(O)-碳環基、-S(O)-芳基、-S(O)-雜芳基、-S(O)-雜環基 $-SO_2NH_2$、$-SO_2NH$-烷基、$-SO_2NH$-烯基、$-SO_2NH$-炔基、$-SO_2NH$-碳環基、$-SO_2NH$-芳基、$-SO_2NH$-雜芳基、$-SO_2NH$-雜環基，

$-NHSO_2$-烷基、$-NHSO_2$-烯基、$-NHSO_2$-炔基、$-NHSO_2$-碳環基、$-NHSO_2$-芳基、$-NHSO_2$-雜芳基、$-NHSO_2$-雜環基，

$-CH_2NH_2$、$-CH_2SO_2CH_3$，

-單-、二-或三-烷基 矽烷基，

-烷基、-烯基、-炔基、-芳基、-芳基烷基、-雜芳基、-雜芳基烷基、-雜環烷基、-環烷基、-碳環、-雜環、聚烷氧基烷基、聚烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-烷基、-S-烯基、-S-炔基、-S-碳環基、-S-芳基、-S-雜芳基、-S-雜環基或甲基硫代甲基。

【0035】本文所用術語「醫藥可接受鹽」係指在合理的醫學判斷範圍內，適用在與人類及較低等動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應等且與合理效益/風險比率相稱的鹽類。醫藥可接受鹽類為技術上所熟知。例如，S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19，併入本文做為參考。本發明化合物之醫藥可接受鹽類包括該等衍生自適當無機及有機酸及鹼者。醫藥可接受的無毒酸加成鹽類之實例為胺基與無機酸(例如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或有機

酸(例如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或藉由使用技術中所使用的其他方法(例如離子交換)所形成的鹽。其他醫藥可接受鹽類包括己二酸鹽、褐藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬氨酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、重硫酸鹽(bisulfate)、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、撲酸鹽(pamoate)、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽類等。

【0036】衍生自適當鹼的鹽類包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}$ 烷基$)_4$ 鹽。代表性的鹼金屬或鹼土金屬鹽類包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等。當合適時，其他醫藥可接受鹽類包括無毒的銨、四級銨及使用例如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低級烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽之相對離子所形成的胺陽離子。

【0037】除非另有說明，本文所述的結構亦意指包括結構的所有異構形式(例如對映異構物、非對映異構物

及幾何(或構象)形式)；例如，每個不對稱中心的R和S構型、Z和E雙鍵異構物及Z和E構象異構物。因此，本發明化合物的單一立體化學異構物及對映異構物、非對映異構物和幾何(或構象)混合物在本發明的範圍內。除非另有說明，本發明化合物的所有互變異構形式均在本發明的範圍內。

【0038】此外，除非另有說明，本文描述的結構亦意指包括差異僅在存在一個以上同位素富集原子的化合物。例如，具有包括用氘或氚置換氫或用 ^{13}C-或 ^{14}C-富集碳置換碳的本發明結構的化合物皆在本發明的範圍內。在一些具體實施例中，該基團包含一個以上氘原子。

【0039】此外，亦預期式I化合物包括其同位素標記的形式。式I化合物的同位素標記形式與該化合物相同，除了化合物的一個以上原子已被具有原子質量或質量數不同於通常天然存在的原子的原子質量或質量數所替代的事實。易於商業上可獲得且可以藉由熟知方法併入式I化合物中的同位素實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，例如各別為 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F 及 ^{36}CI。含有一或多個上述同位素及/或其它原子的其它同位素的式I化合物、其前藥或醫藥可接受鹽預期為本發明的一部分。式I的同位素標記化合物可被用於多種有益的方式，例如，如放射性同位素(例如 ^{3}H 或 ^{14}C)的式I的同位素標記化合物以適於醫藥品及/或基底組織分佈分析而被併

入。由於簡單的製備和優異的可檢測性，這些放射性同位素，即氚(^{3}H)和碳-14(^{14}C)是特佳的。將較重同位素(例如氘(^{2}H))併入式 I 化合物，由於此同位素標記的化合物的更高代謝穩定性而具有治療優勢。較高的代謝穩定性直接轉化為增加的體內半衰期或更低的劑量，其在大多數情況下代表本發明較佳的具體實施例。式 I 的同位素標記化合物通常可以藉由進行在本文的實施例部分和製備部分中所述的合成流程及相關描述之程序，以易於獲得的同位素標記反應物置換非同位素標記反應物而製備。

【0040】為了藉由初級動力學同位素效應操縱化合物的氧化代謝，亦可將氘(^{2}H)併入式 I 化合物中。初級動力學同位素效應是一種由同位素核的交換產生的化學反應的速率變化，該同位素核的交換又由此同位素交換後形成共價鍵所需的基態能量的變化引起。較重同位素的交換通常導致化學鍵基態能量的降低，因此導致速率限制鍵斷裂的速率降低。如果鍵斷裂發生在沿著多產物反應的坐標的鞍點區域中或附近，則產物分佈比率可實質上被改變。用於說明：如果氘與碳原子鍵結於不可交換的位置處，則 $k_M/k_D=2-7$ 的速率差異是典型的。如果該速率差異成功地應用於易於氧化的式 I 化合物，則該化合物在活體內的輪廓可被徹底修飾並導致改善的藥物動力學性質。

【0041】當發現及開發治療劑時，本領域技術人員能夠優化藥物動力學參數，同時保留期望的活體外特性。

可合理認為，許多具有較差藥物動力學特性的化合物易於被氧化代謝。可用的活體外肝微粒體分析目前可提供關於這種類型的氧化代謝過程的有價值訊息，其繼而通過對此種氧化代謝的抗性而允許具有之改善的穩定性的式 I 氘化化合物的合理設計。由此獲得式 I 化合物的藥物動力學輪廓的顯著改善，並且可根據活體內半衰期(t/2)的增加、最大治療效果濃度(C_{max})、劑量反應曲線下面積(AUC)、和 F；及根據降低的清除率、劑量及材料成本而來定量地表示。

【0042】以下旨在說明上述內容：將式 I 化合物製備為一系列類似物，其中該式 I 化合物具有多個潛在氧化代謝攻擊的位置，例如苯甲基氫原子和與氮原子鍵結的氫原子，在該類似物中各種組合的氫原子被氘原子替代，因此使得這些氫原子中的一些、大部分或全部被氘原子替代。半衰期測定能夠有利且準確地測定抗氧化代謝改善的改善程度。在此方法中，可確定的是，當此類型的氘-氫交換的結果，母化合物的半衰期可以延長高達 100%。

【0043】式 I 化合物中的氘-氫交換亦可被用於有利地改變起始化合物的代謝物譜，以便減少或消除非所欲之有毒代謝物。例如，若毒性代謝物經由氧化性碳-氫(C-H)鍵裂解產生，則可以合理地假定：氘化類似物將大大減少或消除非所欲的代謝物產生，即使特定氧化並非速率決定步驟。可以找到關於氘-氫交換的現有技術的進一步訊息，例如在 Hanzlik et al., J. Org. Chem. **55**, 3992-

3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985、Gillette et al, Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994 及 Jarman et al. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993。

【0044】本文所用術語「調節劑」被定義為以可測量的親和力結合及/或抑制標靶物的化合物。在某些實施方案中，調節劑的 IC_{50} 及/或結合常數小於約 50 μM、小於約 1 μM、小於約 500 nM、小於約 100 nM 或小於約 10 nM。

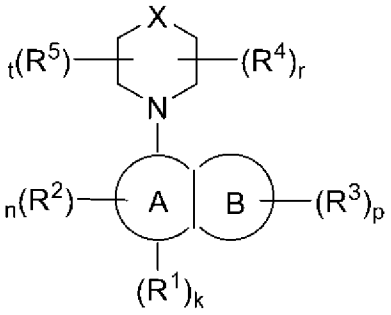
【0045】本文所用術語「可測量的親和力」和「可測量地抑制」意指在含本發明化合物或其組成物及 TLR7/8 的樣品與含 TLR7/8 但不含該化合物或其組成物的等效樣品之間的 TLR7/8 活性上可測量的變化。

【0046】本發明預想的取代基和變數的組合僅為該等導致形成穩定化合物者。本文所用術語「穩定」係指化合物其具有足以允許製造的穩定性，並且維持化合物的完整性一段足夠長的時間以用於本文中詳述的目的(例如，治療性或預防性投藥至個體)。

【0047】在本文變數的任何定義中，化學基團列表的敘述包括列舉包括該變量作為任何單個基團或所列基團的組合之定義。本文對於變數的具體實施例的敘述包括該具體實施例作為任何單個具體實施例或與任何其它具體實施例或其部分組合。

3.例示性化合物之敘述

【0048】一方面，本發明提供一種式 I 化合物，



I

或其醫藥可接受鹽，其中：

環 A 為芳基或具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的雜芳基；其各自可選擇地經取代；

環 B 為芳基或具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的雜芳基；其各自可選擇地經取代；

R^1 為不存在、-H、$-CHF_2$、$-CF_3$、-OMe 或–CN；

各 R^2 係獨立為–H、–R、鹵素、-鹵烷基、–OR、–SR、–CN、$–NO_2$、$-SO_2R$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、-C(O)N$(R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)N$(R)_2$、$-NRSO_2R$ 或$–N(R)_2$；

各 R^3 係獨立為–H、–R、鹵素、-鹵烷基、–OR、–SR、–CN、$–NO_2$、$-SO_2R$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、-C(O)N$(R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)N$(R)_2$、$-NRSO_2R$ 或$–N(R)_2$；

X 為 $C(R^4)_2$、O、NR^4、S、$S(R^4)$或 $S(R^4)_2$；

各 R^4 係獨立為–H、–R、鹵素、-鹵烷基、–OR、–SR、–CN、$–NO_2$、$-SO_2R$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、-C(O)N$(R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)N$(R)_2$、$-NRSO_2R$ 或$–N(R)_2$；

各 R^5 係獨立為–H、–R、鹵素、-鹵烷基、–OR、–SR、–CN、$–NO_2$、$-SO_2R$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、-C(O)N$(R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)N$(R)_2$、$-NRSO_2R$ 或 $–N(R)_2$；

各 R 係獨立為氫、C_{1-6} 脂族、C_{3-10} 芳基、3-8 員飽和或部分不飽和碳環、具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-7 員雜環、或具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員單環雜芳基環；其各自可選擇地經取代；或

在相同原子上的二個 R 基團與其相連接之原子一起形成 C_{3-10} 芳基、3-8 員飽和或部分不飽和碳環、具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-7 員雜環、或具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員單環雜芳基環；其各自可選擇地經取代；

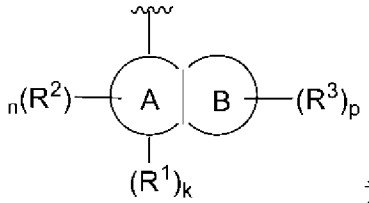
k 為 0 或 1；

n 為 0、1 或 2；

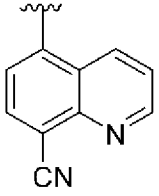
p 為 0、1 或 2；

r 為 0、1 或 2；及

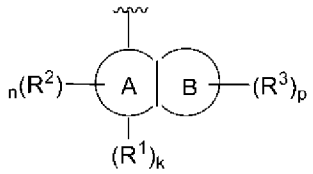
t 為 0、1 或 2。

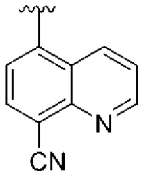


【0049】在某些具體實施例中，當 為



，且 X 為 CH_2；則 R^4 不為 H、甲基或羥基。



【0050】在某些具體實施例中，當 為  ，且X為O，則R^4不為-C(O)N(R)$_2$。

【0051】在某些具體實施例中，R^1不存在。

【0052】在某些具體實施例中，R^1為-H。

【0053】在某些具體實施例中，R^1為-CHF$_2$。

【0054】在某些具體實施例中，R^1為-CF$_3$。

【0055】在某些具體實施例中，R^1為-OMe。

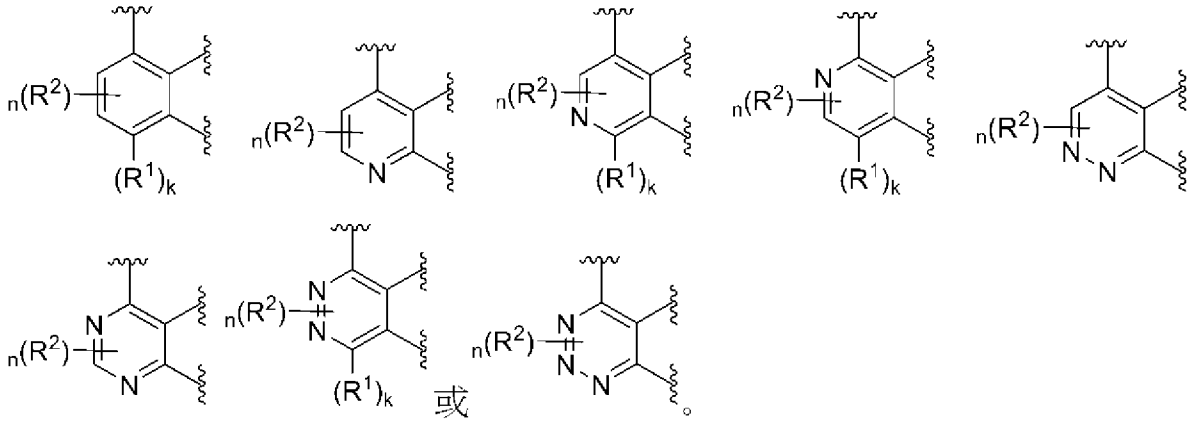
【0056】在某些具體實施例中，R^1為–CN。

【0057】在某些具體實施例中，環A為C_6芳基或具有1-4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的6員單環雜芳基；其各自可選擇地經取代。

【0058】在某些具體實施例中，環A為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基或三咔基；其各自可選擇地經取代。

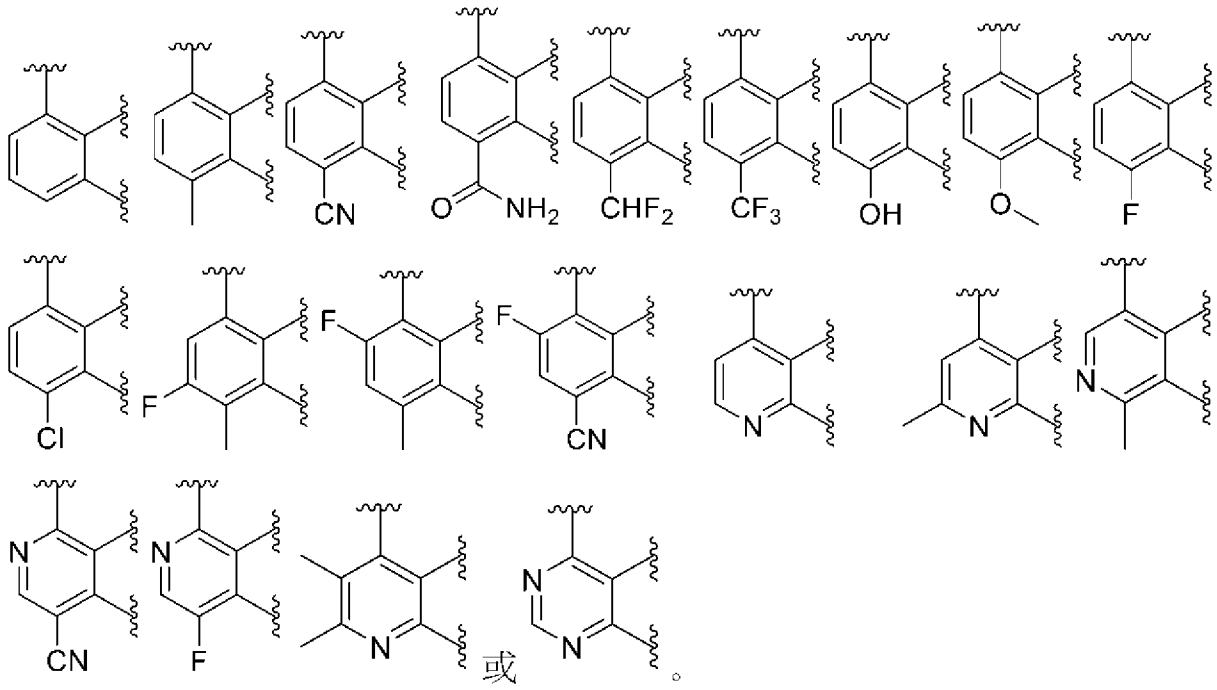
【0059】在某些具體實施例中，環A為苯基、吡啶基或嘧啶基；其各自可選擇地經取代。

【0060】在某些具體實施例中，環A為



或 。

【0061】在某些具體實施例中，環 A 為

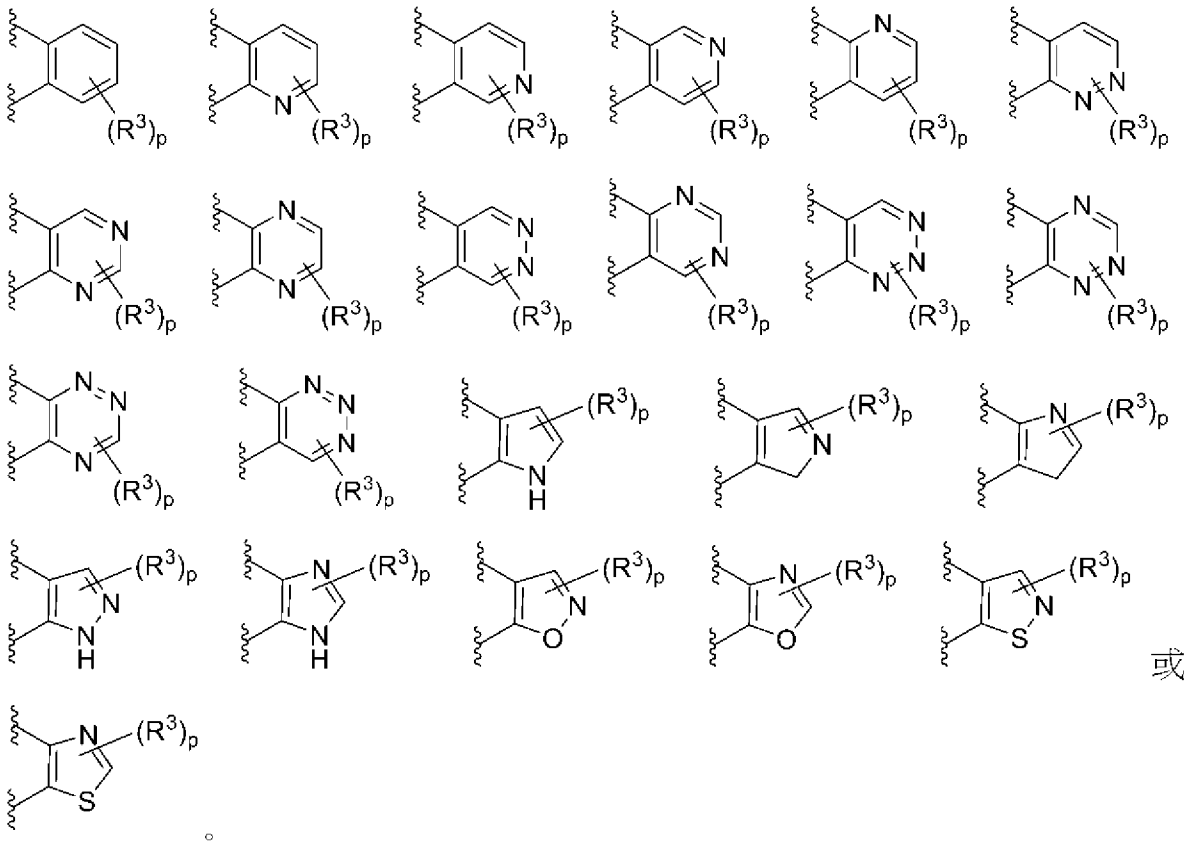


。

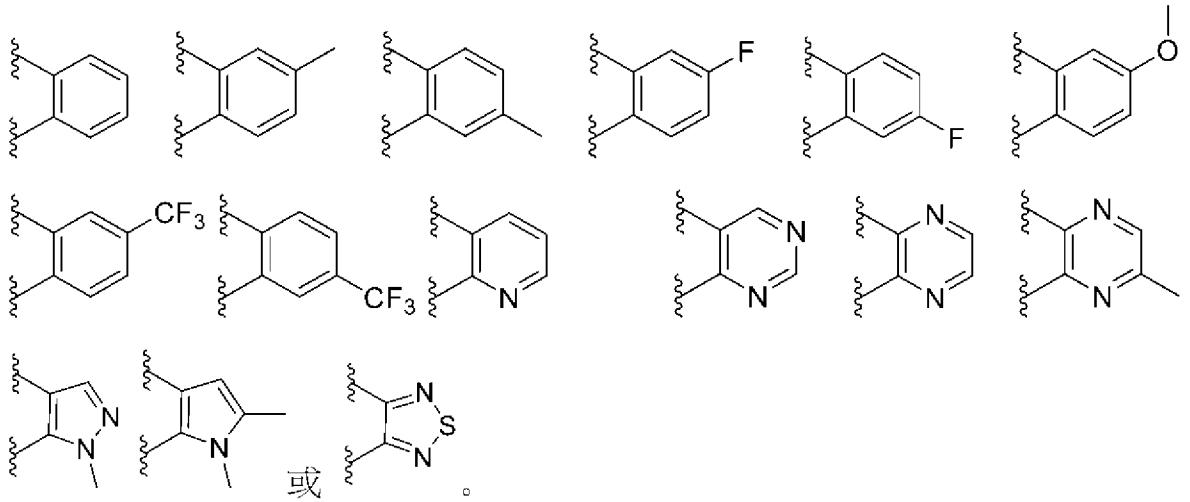
【0062】在某些具體實施例中，環 B 為 C_6 芳基或具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員單環雜芳基；其各自可選擇地經取代。

【0063】在某些具體實施例中，環 B 為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、三咔基、吡咯、咪唑、異噁唑、噁唑或噻唑；其各自可選擇地經取代。

【0064】在某些具體實施例中，環 B 為



【0065】在某些具體實施例中，環 B 為



【0066】在某些具體實施例中，各 R^2 獨立為 –H。

【0067】在某些具體實施例中，各 R^2 獨立為 C_{1-6} 脂族、C_{3-10} 芳基、3-8 員飽和或部分不飽和碳環、具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-7 員雜環環、或具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員單環雜芳基環；其各自可選擇地經取代。

【0068】在某些具體實施例中，各R^2獨立為甲基、乙基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、三級丁基、直鏈或支鏈的戊基、或直鏈或支鏈的己基；其各自可選擇地經取代。

【0069】在某些具體實施例中，各R^2獨立為苯基、萘基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、環辛基、[3.3.0]雙環辛基、[4.3.0]雙環壬基、[4.4.0]雙環癸基、[2.2.2]雙環辛基、茀基、二氫茚基、四氫萘基、吖啶基、吖辛因基(azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并硫代苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、NH-咔唑基、咔啉基、唅基、唅烯基(chromenyl)、啶啉基、十氫喹喏啉基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻吡基、二氫呋喃并[2,3-*b*]四氫呋喃、呋喃基、呋呫基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、亞吲哚基(indolenyl)、吲哚啉基、吲吡基、吲哚基、3*H*-吲哚基、異吲哚啉基、異亞吲哚基、異苯并呋喃基、異唅基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹喏啉基、異噻唑基、異噁唑基、味啉基、嗪啶基、八氫異喹喏啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基；-1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啶基、噁唑基、噁唑啶基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡吡基、啡噻吡基、啡噁噻基、啡噁吡基、呔吡基、哌吡基、哌啶基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡吡基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、

嗒呯基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2*H*-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹喏啉基、4H-喹呯基、喹噁啉基、啶啶基、四氫呋喃基、四氫異喹喏啉基、四氫喹喏啉基、6*H*-1,2,5-噻二呯基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻嗯基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫苯基、三呯基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基或吨基(xanthenyl)；其各自可選擇地經取代。

【0070】在某些具體實施例中，各 R^2 獨立為鹵素、-鹵烷基、–OR、–SR、–CN、$-NO_2$、$-SO_2R$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、$-C(O)N(R)_2$、-NRC(O)R、$-NRC(O)N(R)_2$、$-NRSO_2R$ 或 $–N(R)_2$。

【0071】在某些具體實施例中，各 R^3 獨立為–H。

【0072】在某些具體實施例中，各 R^3 獨立為 C_{1-6} 脂族、C_{3-10} 芳基、3-8 員飽和或部分不飽和碳環、具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-7 員雜環環、或具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員單環雜芳基環；其各自可選擇地經取代。

【0073】在某些具體實施例中，各 R^3 獨立為甲基、乙基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、三級丁基、直鏈或支鏈的戊基、或直鏈或支鏈的己基；其各自可選擇地經取代。

【0074】在某些具體實施例中，各 R^3 獨立為甲基。

【0075】在某些具體實施例中，各 R^3 獨立為苯基、萘基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、環辛基、[3.3.0]雙環辛基、[4.3.0]雙環壬基、[4.4.0]雙環癸基、[2.2.2]雙環辛基、茚基、二氫茚基、四氫萘基、吖啶基、吖辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并硫代苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、NH-咔唑基、咔啉基、啶基、啶烯基、啐啉基、十氫喹喏啉基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻吩基、二氫呋喃并[2,3-*b*]四氫呋喃、呋喃基、呋呫基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、亞吲哚基、吲哚啉基、吲吩基、吲哚基、3*H*-吲哚基、異吲哚啉基、異亞吲哚基、異苯并呋喃基、異啶基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹喏啉基、異噻唑基、異噁唑基、味啉基、唑啶基、八氫異喹喏啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基；-1,2,5 噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啶基、噁唑基、噁唑啶基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡吩基、啡噻吩基、啡噁噻基、啡噁吩基、呔吩基、哌吩基、哌啶基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡吩基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒吩基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2*H*-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹喏啉基、4H-喹吩基、喹噁啉基、哢啶基、四氫呋喃基、四氫異

喹喏啉基、四氫喹喏啉基、6*H*-1,2,5-噻二吡基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4 噻二唑基、噻嗯基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫苯基、三吡基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基或吡基；其各自可選擇地經取代。

【0076】在某些具體實施例中，各 R^3 獨立為鹵素、-鹵烷基、–OR、–SR、–CN、$–NO_2$、$-SO_2R$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、$-C(O)N(R)_2$、-NRC(O)R、$-NRC(O)N(R)_2$、$-NRSO_2R$ 或 $–N(R)_2$。

【0077】在某些具體實施例中，X 為 $C(R^4)_2$ 或 O。

【0078】在某些具體實施例中，X 為 $C(R^4)_2$。在某些具體實施例中，X 為 CH_2。

【0079】在某些具體實施例中，X 為 O。

【0080】在某些具體實施例中，各 R^4 獨立為 –H。

【0081】在某些具體實施例中，各 R^4 獨立為 C_{1-6} 脂族、C_{3-10} 芳基、3-8 員飽和或部分不飽和碳環、具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-7 員雜環環、或具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員單環雜芳基環；其各可選擇地經取代。

【0082】在某些具體實施例中，各 R^4 獨立為甲基、乙基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、三級丁基、直鏈或支鏈的戊基、或直鏈或支鏈的己基；其各可選擇地經取代。

【0083】在某些具體實施例中，各 R^4 獨立為苯基、萘基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、環辛基、[3.3.0]雙環辛基、[4.3.0]雙環壬基、[4.4.0]雙環癸基、[2.2.2]雙環辛基、茚基、二氫茚基、四氫萘基、吖啶基、吖辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并硫代苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、NH-咔唑基、咔啉基、啶基、啶烯基、啶啉基、十氫喹喏啉基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻吩基、二氫呋喃并[2,3-*b*]四氫呋喃、呋喃基、呋呫基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、亞吲哚基、吲哚啉基、吲吩基、吲哚基、3*H*-吲哚基、異吲哚啉基、異亞吲哚基、異苯并呋喃基、異啶基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹喏啉基、異噻唑基、異噁唑基、味啉基、唑啶基、八氫異喹喏啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基；-1,2,5 噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啶基、噁唑基、噁唑啶基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡吩基、啡噻吩基、啡噁嗪基、啡噁吩基、呔吩基、哌吩基、哌啶基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡吩基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒吩基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2*H*-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹喏啉基、4H-喹吩基、喹噁啉基、喔啶基、四氫呋喃基、四氫異喹喏啉基、四氫喹喏啉基、6*H*-1,2,5-噻二吩基、1,2,3-

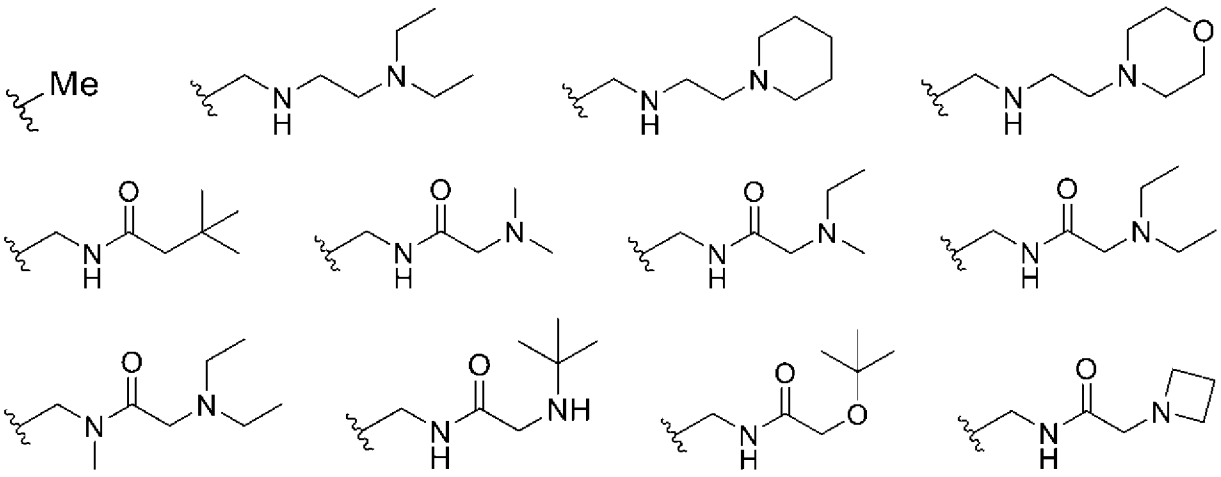
噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4 噻二唑基、噻嗯基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫苯基、三吡基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基或吡基；其各可選擇地經取代。

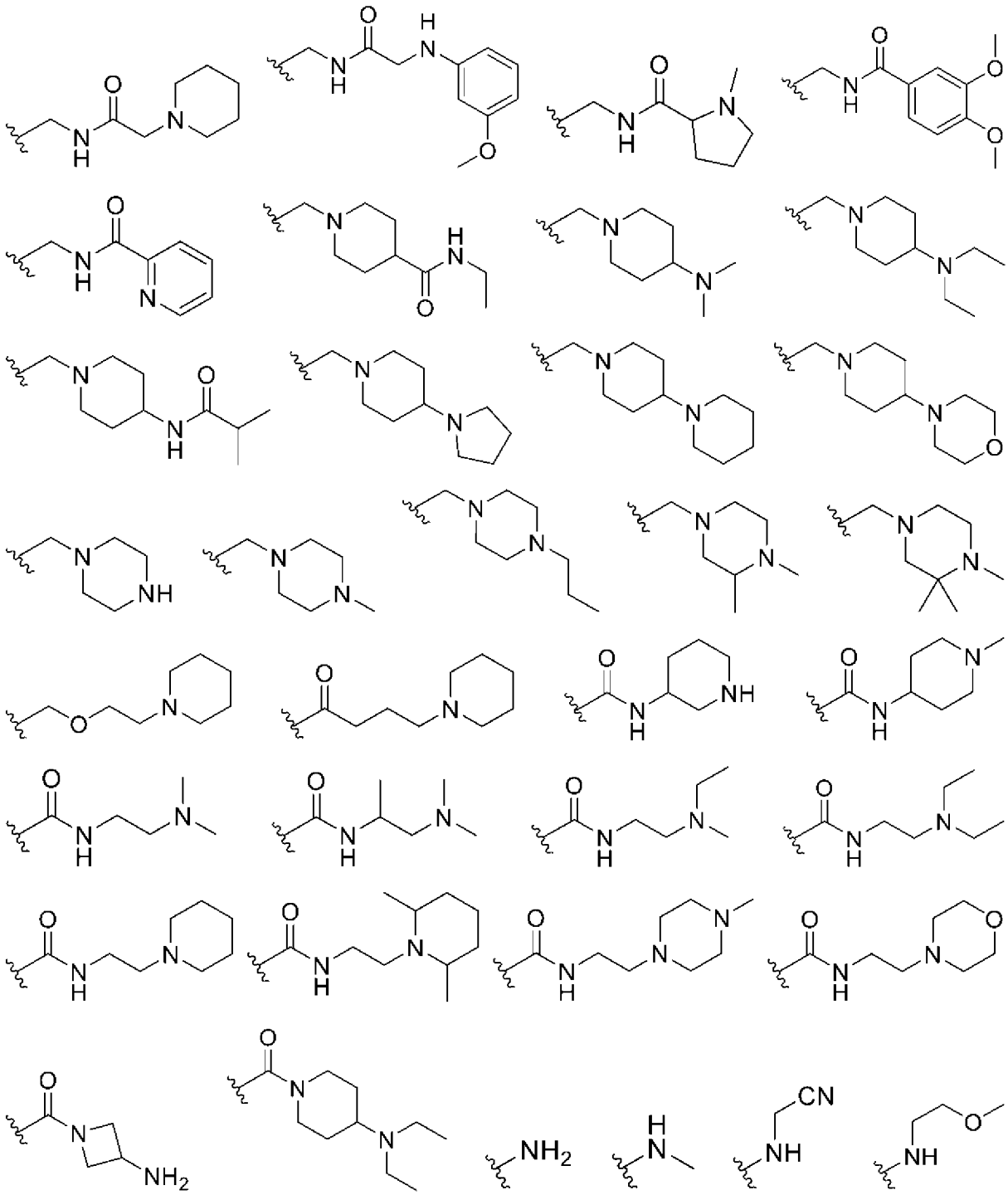
【0084】在某些具體實施例中，各 R^4 獨立為鹵素、-鹵烷基、–OR、–SR、–CN、–NO_2、-SO_2R、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-C(O)N$(R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)N$(R)_2$、-$NRSO_2R$ 或–N$(R)_2$。

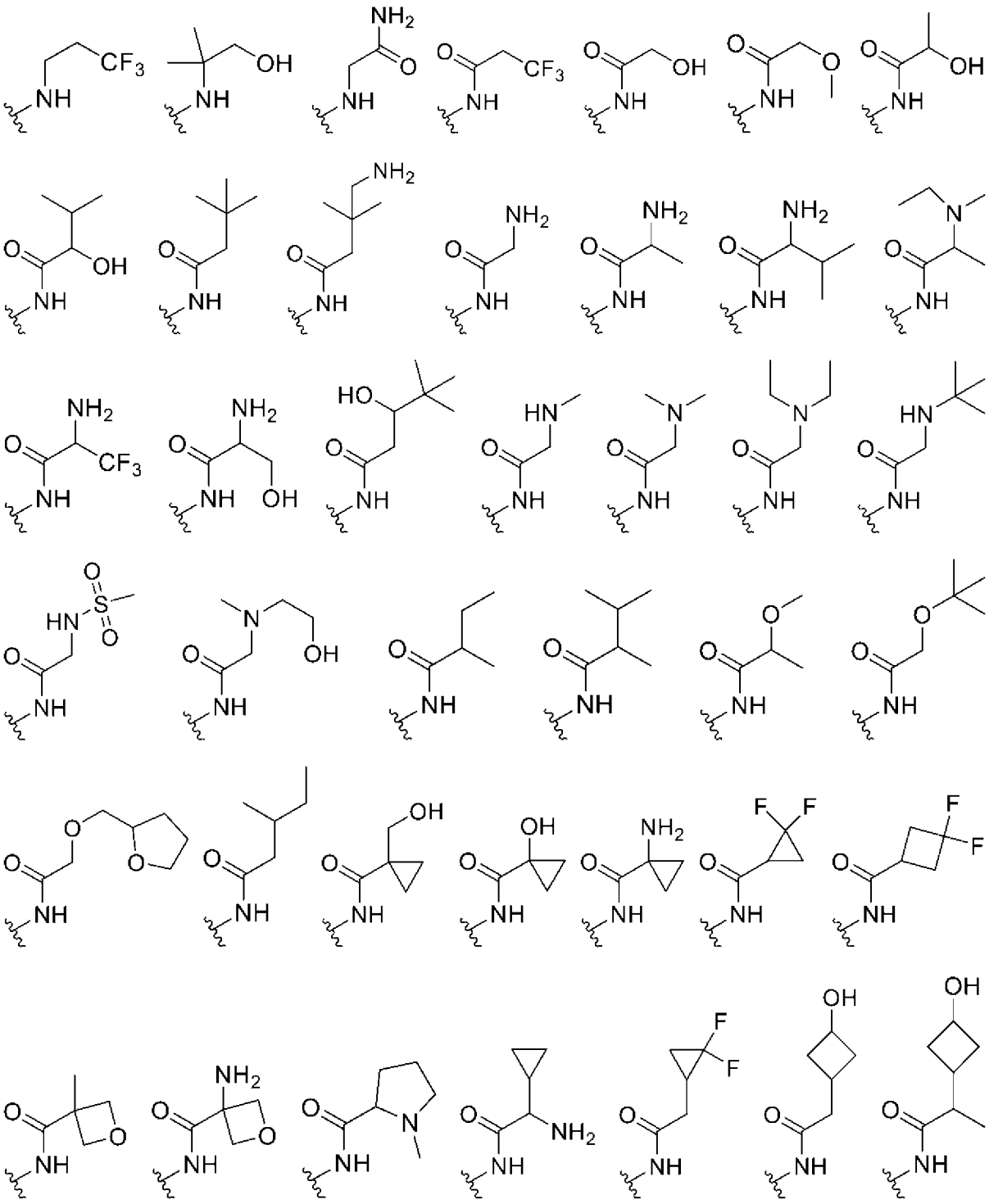
【0085】在某些具體實施例中，各 R^4 獨立為–H、C_{1-6} 脂族、–OR、-C(O)R、-CO_2R、-C(O)N$(R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)N$(R)_2$、-$NRSO_2R$ 或–N$(R)_2$；其各可選擇地經取代。

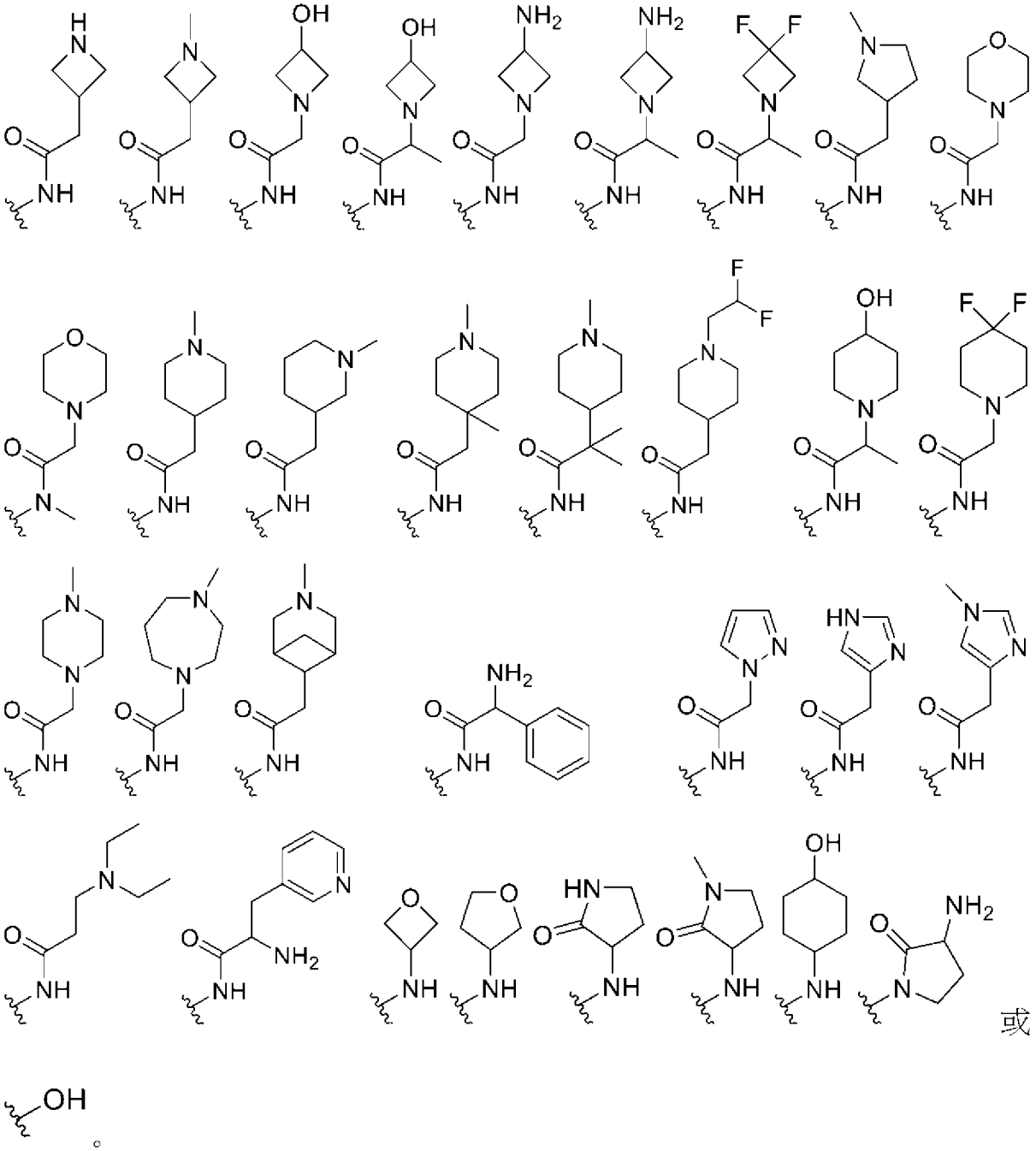
【0086】在某些具體實施例中，各 R^4 獨立為–H、C_{1-6} 脂族、-C(O)N$(R)_2$、-NRC(O)R 或–N$(R)_2$；其各可選擇地經取代。

【0087】在某些具體實施例中，各 R^4 獨立為





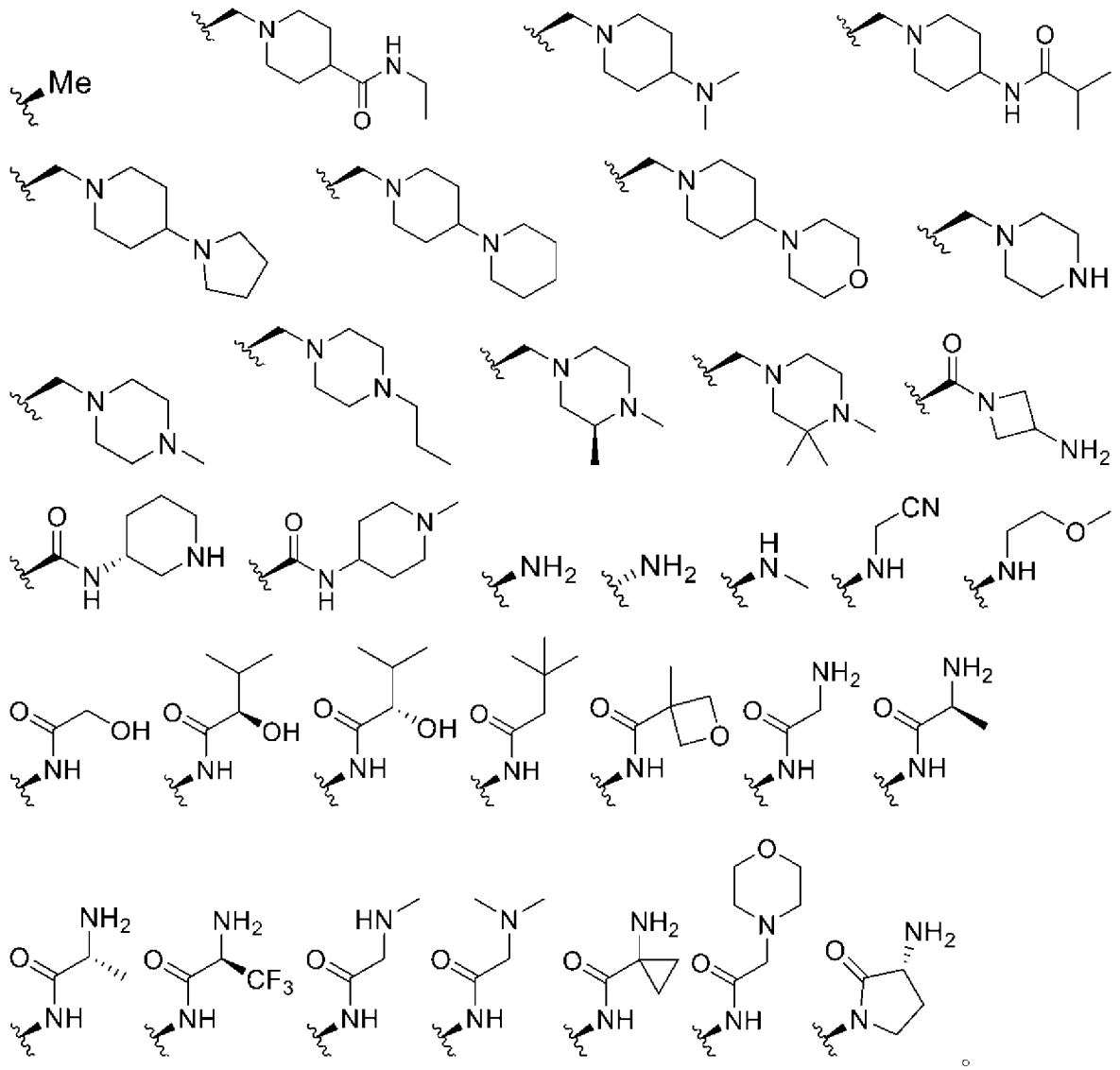




或

。

【0088】在某些具體實施例中，各 R^4 獨立為



【0089】在某些具體實施例中，各 R^5 獨立為 –H。

【0090】在某些具體實施例中，各 R^5 獨立為 C_{1-6} 脂族、C_{3-10} 芳基、3-8 員飽和或部分不飽和碳環、具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-7 員雜環環、或具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員單環雜芳基環；其各可選擇地經取代。

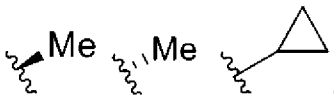
【0091】在某些具體實施例中，各 R^5 獨立為甲基、乙基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、三級丁基、直鏈或支鏈的戊基,或直鏈或支鏈的己基；其各可選擇地經取代。

【0092】在某些具體實施例中，各 R^5 獨立為苯基、萘基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、環辛基、[3.3.0]雙環辛基、[4.3.0]雙環壬基、[4.4.0]雙環癸基、[2.2.2]雙環辛基、茚基、二氫茚基、四氫萘基、吖啶基、吖辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并硫代苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、NH-咔唑基、咔啉基、啶基、啶烯基、啐啉基、十氫喹喏啉基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻吡基、二氫呋喃并[2,3-*b*]四氫呋喃、呋喃基、呋呫基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、亞吲哚基、吲哚啉基、吲吡基、吲哚基、3*H*-吲哚基、異吲哚啉基、異亞吲哚基、異苯并呋喃基、異啶基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹喏啉基、異噻唑基、異噁唑基、味啉基、唑啶基、八氫異喹喏啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基；-1,2,5 噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啶基、噁唑基、噁唑啶基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡吡基、啡噻吡基、啡噁啡基、呔吡基、哌吡基、哌啶基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡吡基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒吡基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2*H*-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹喏啉基、4H-喹吡基、喹噁啉基、喔啶基、四氫呋喃基、四氫異喹喏啉基、四氫喹喏啉基、6*H*-1,2,5-噻二吡基、1,2,3-

噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4 噻二唑基、噻嗯基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫苯基、三吡基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基或吡基；其各可選擇地經取代。

【0093】在某些具體實施例中，各 R^5 獨立為鹵素、-鹵烷基、–OR、–SR、–CN、$–NO_2$、$-SO_2R$、-SOR、$-C(O)R$、$-CO_2R$、$-C(O)N(R)_2$、$-NRC(O)R$、$-NRC(O)N(R)_2$、$-NRSO_2R$ 或 $–N(R)_2$。

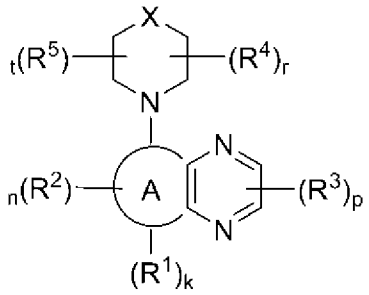
【0094】在某些具體實施例中，各 R^5 獨立為甲基、環丙基、-F 或 $–CF_3$。

【0095】在某些具體實施例中，各 R^5 獨立為 

-F 或 $–CF_3$。

【0096】在某些具體實施例中，各 X、環 A、環 B、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、k、m、n、p、r 及 t 如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

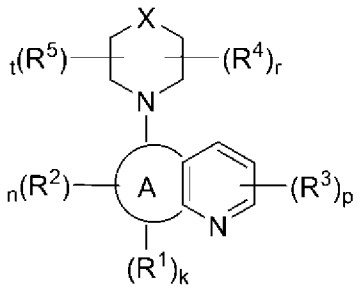
【0097】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-a** 化合物，



I-a;

或其醫藥可接受鹽，其中各 X、環 A、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、k、n、p、r 及 t 如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

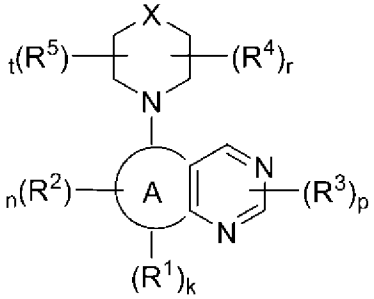
【0098】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-b** 化合物，



I-b;

或其醫藥可接受鹽，其中各 X、環 A、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、k、n、p、r 及 t 如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

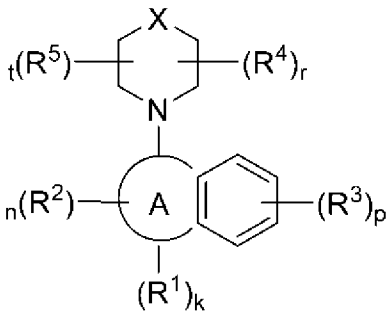
【0099】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-c** 化合物，



I-c;

或其醫藥可接受鹽，其中各 X、環 A、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、k、n、p、r 及 t 如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

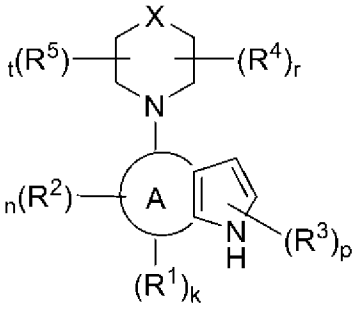
【0100】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-d** 化合物，



I-d;

或其醫藥可接受鹽，其中各 X、環 A、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、k、n、p、r 及 t 如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

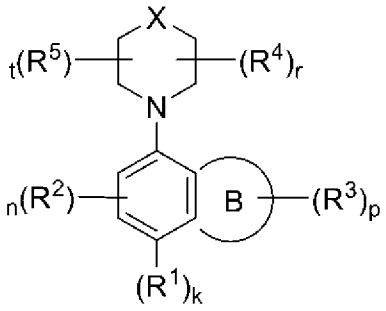
【0101】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-e** 化合物，



I-e;

或其醫藥可接受鹽，其中各 X、環 A、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、k、n、p、r 及 t 如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

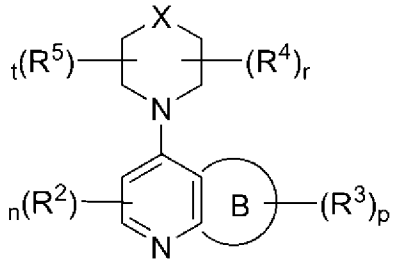
【0102】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-f** 化合物，



I-f;

或其醫藥可接受鹽，其中各 X、環 B、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、k、n、p、r 及 t 如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

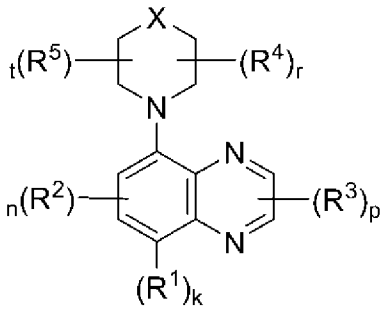
【0103】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-g** 化合物，



I-g;

或其醫藥可接受鹽，其中各 X、環 B、R^2、R^3、R^4、R^5、n、p、r 及 t 如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

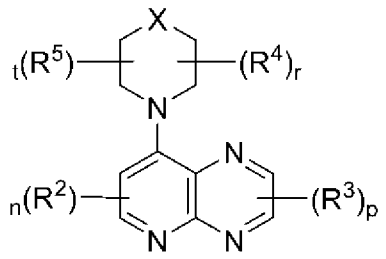
【0104】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-h** 化合物，



I-h;

或其醫藥可接受鹽，其中各 X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、k、n、p、r 及 t 如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

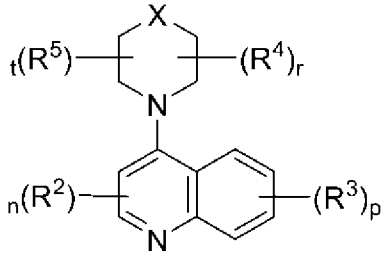
【0105】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-j** 化合物，



I-j;

或其醫藥可接受鹽，其中各 X、R^2、R^3、R^4、R^5、n、p、r及t如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

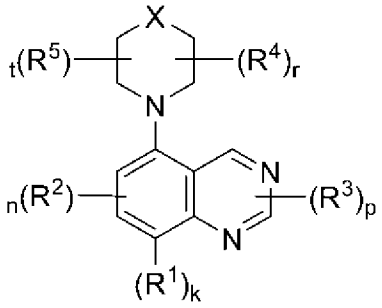
【0106】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-m** 化合物，



I-m;

或其醫藥可接受鹽，其中各 X、R^2、R^3、R^4、R^5、n、p、r及t如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

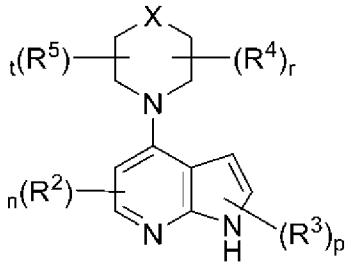
【0107】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-n** 化合物，



I-n;

或其醫藥可接受鹽，其中各 X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、k、n、p、r及t如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

【0108】在某些具體實施例中，本發明提供一種式 **I-p** 化合物，

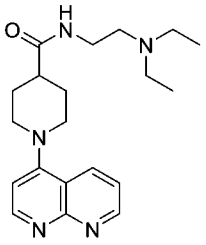
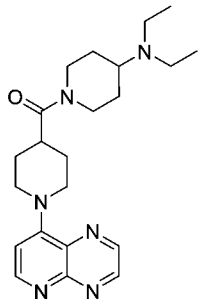
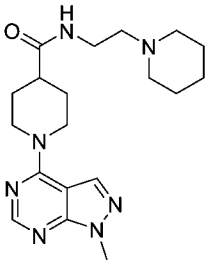
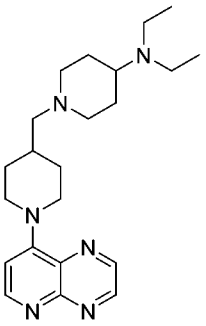
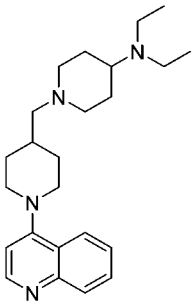


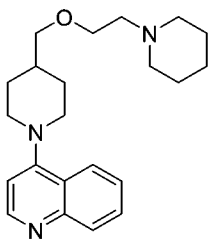
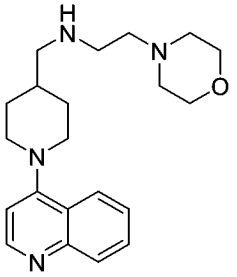
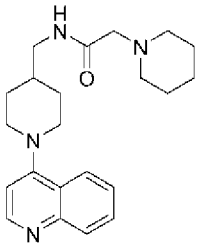
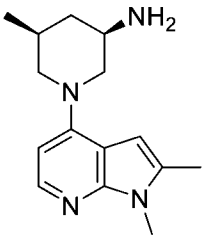
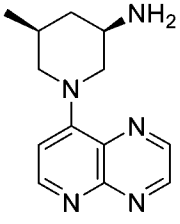
I-p;

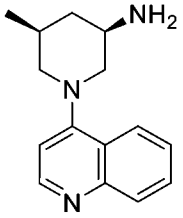
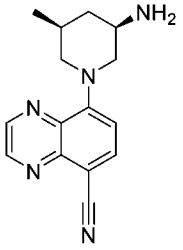
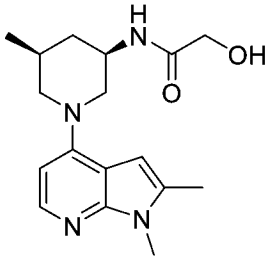
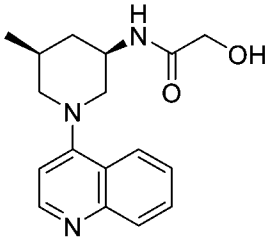
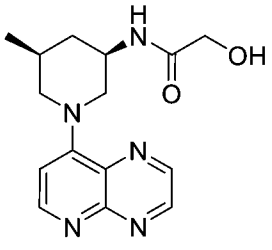
或其醫藥可接受鹽，其中各 X、R^2、R^3、R^4、R^5、n、p、r及t如上述定義及如上述及於此之具體實施例、群組與子群中單獨或組合所述。

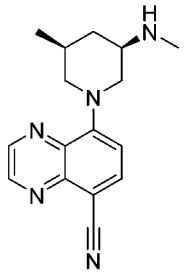
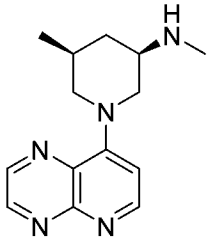
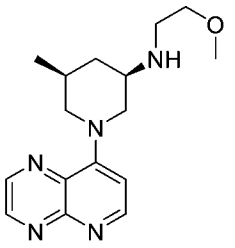
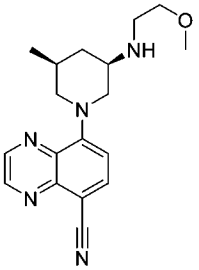
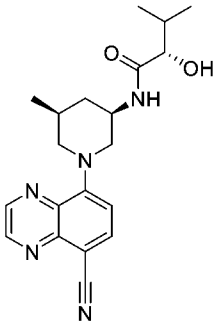
【0109】在一些具體實施例中，本發明提供選自表 1 之化合物：

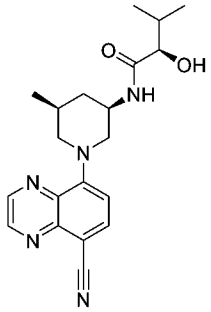
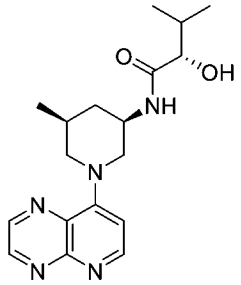
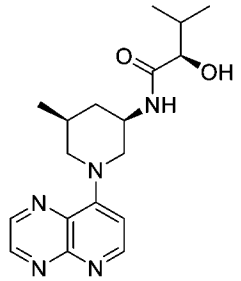
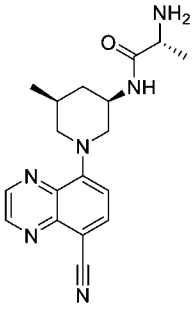
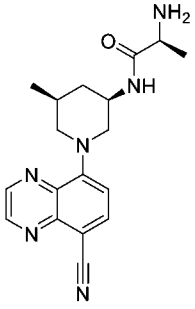
表 1

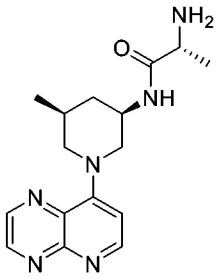
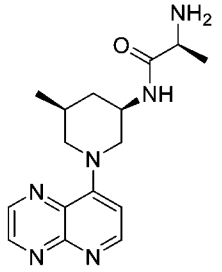
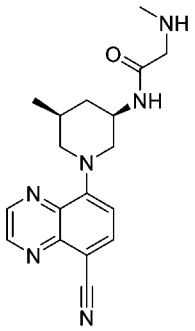
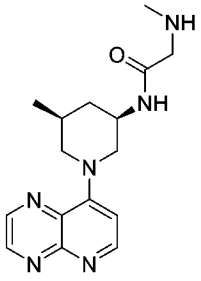
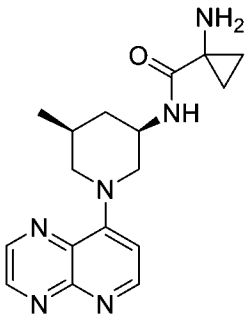
化合物編號	實施例編號	化學結構
1	1	
2	1	
3	2	
4	3	
5	4	

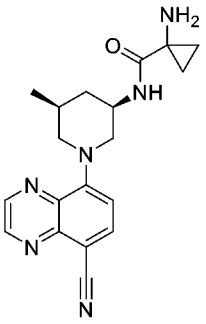
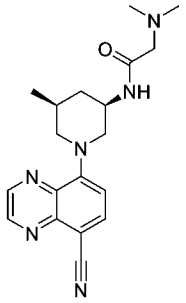
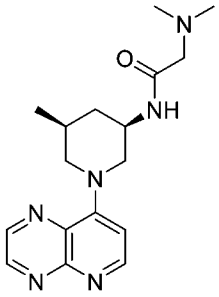
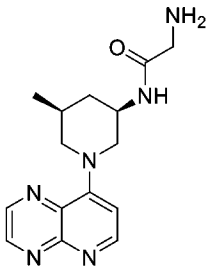
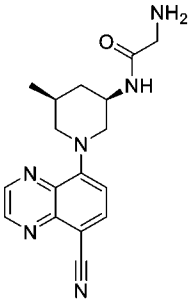
化合物編號	實施例編號	化學結構
6	5	
7	6	
8	7	
9	8	
10	9	

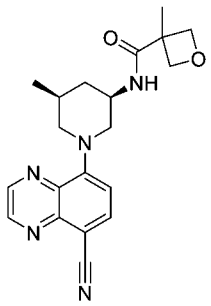
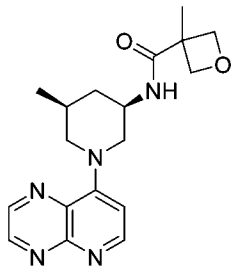
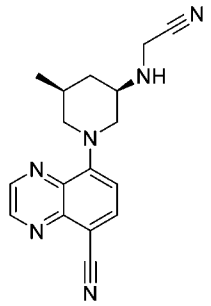
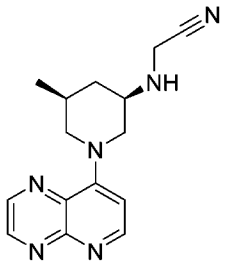
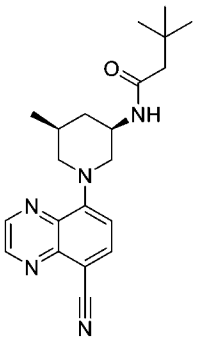
化合物編號	實施例編號	化學結構
11	9	
12	9	
13	10	
14	10	
15	10	

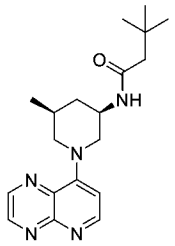
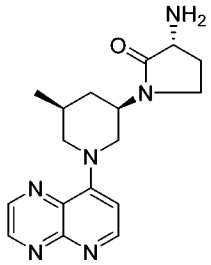
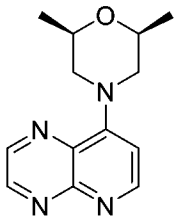
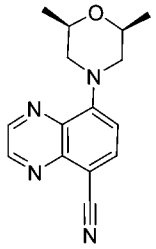
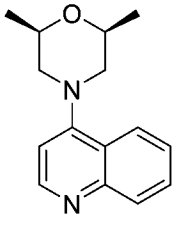
化合物編號	實施例編號	化學結構
16	11	
17	11	
18	12	
19	12	
20	10	

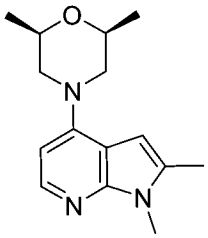
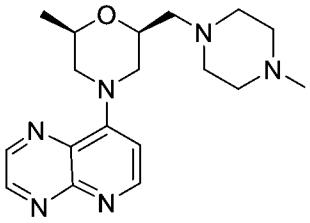
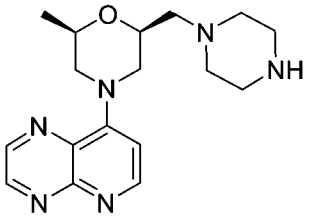
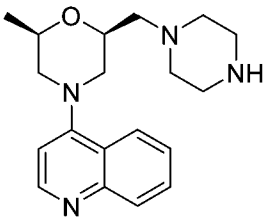
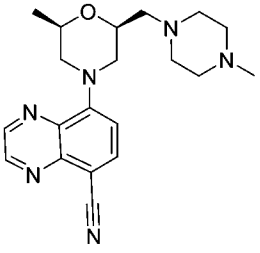
化合物編號	實施例編號	化學結構
21	10	
22	10	
23	10	
24	13	
25	13	

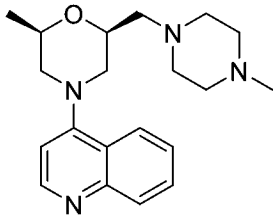
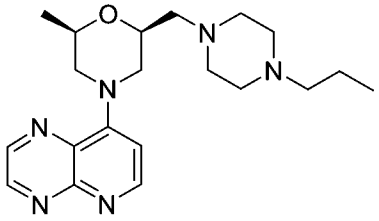
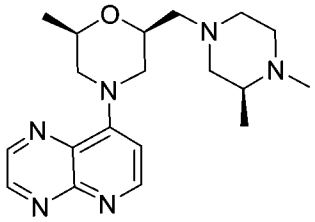
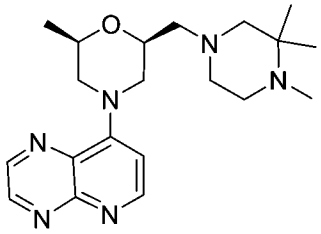
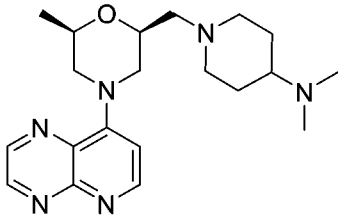
化合物編號	實施例編號	化學結構
26	13	
27	13	
28	13	
29	13	
30	13	

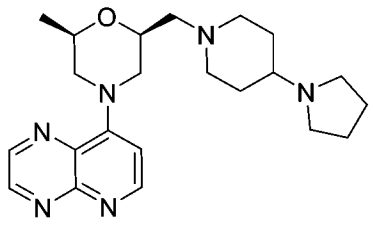
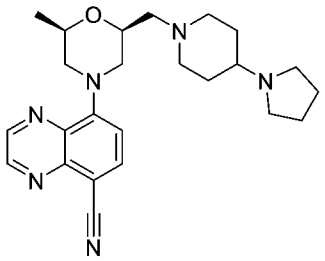
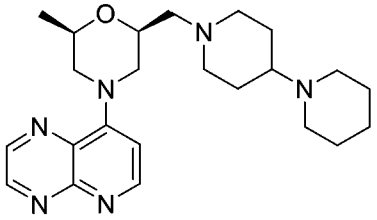
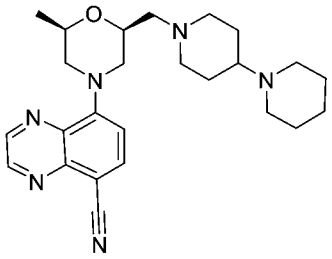
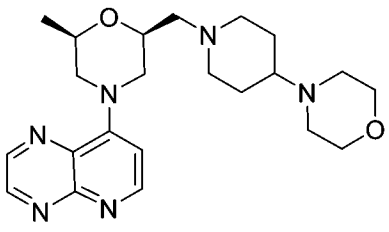
化合物編號	實施例編號	化學結構
31	13	
32	10	
33	10	
34	13	
35	13	

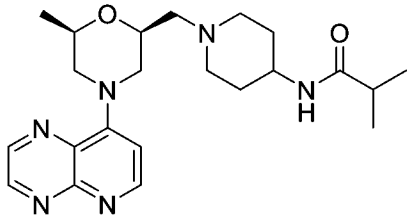
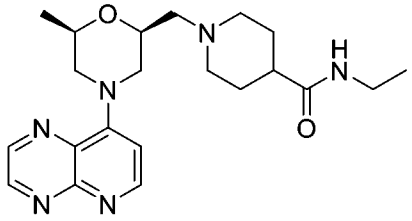
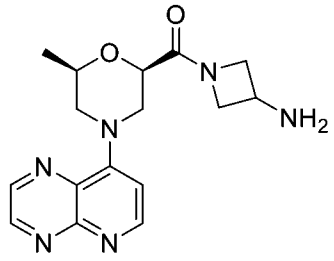
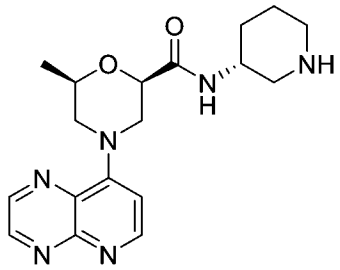
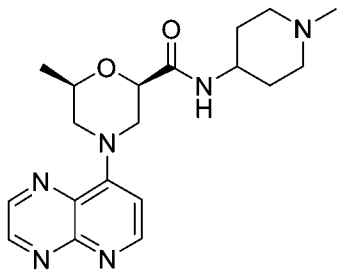
化合物編號	實施例編號	化學結構
36	10	
37	10	
38	12	
39	12	
40	10	

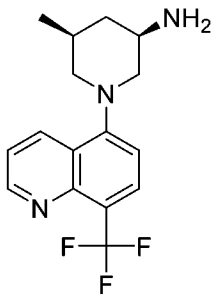
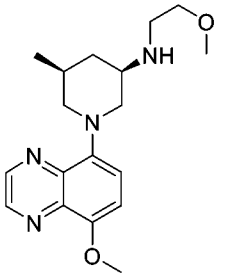
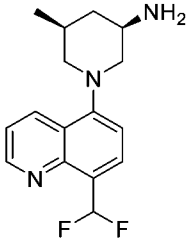
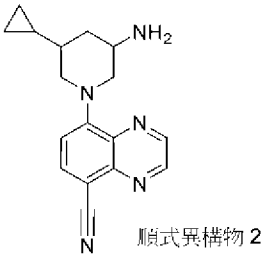
化合物編號	實施例編號	化學結構
41	10	
42	14	
43	15	
44	16	
45	16	

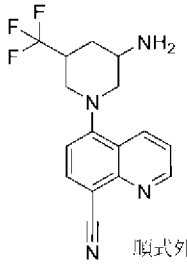
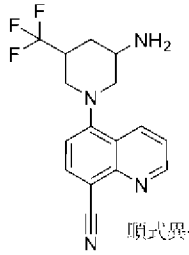
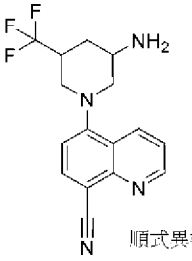
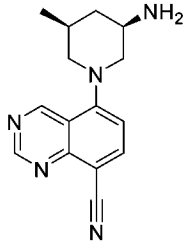
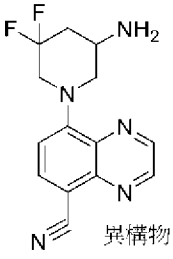
化合物編號	實施例編號	化學結構
46	17	
47	18	
48	19	
49	20	
50	21	

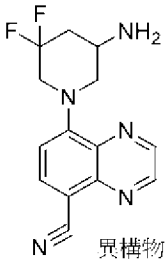
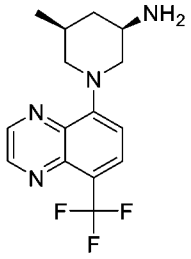
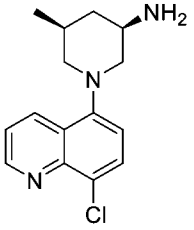
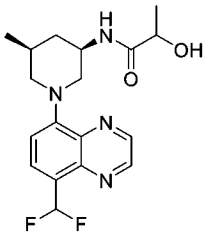
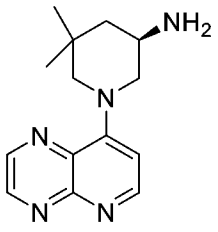
化合物編號	實施例編號	化學結構
51	22	
52	22	
53	22	
54	22	
55	22	

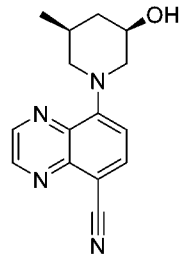
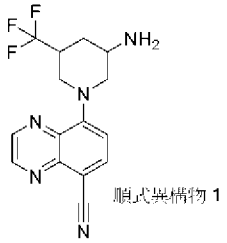
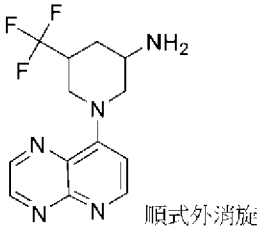
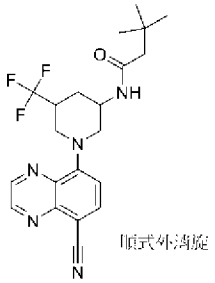
化合物編號	實施例編號	化學結構
56	22	
57	22	
58	22	
59	22	
60	22	

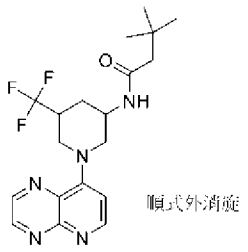
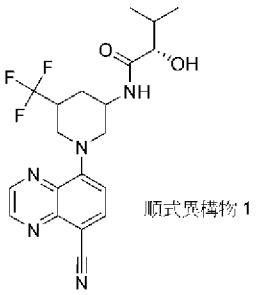
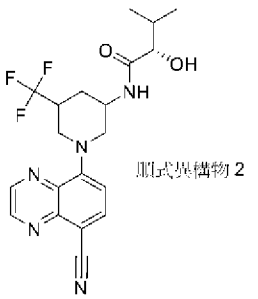
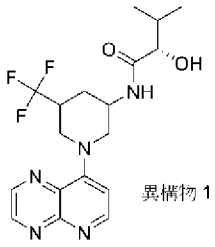
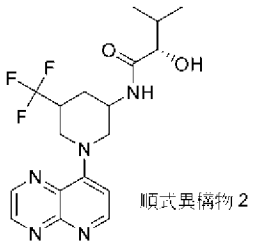
化合物編號	實施例編號	化學結構
61	23	
62	24	
63	25	
64	25	
65	25	

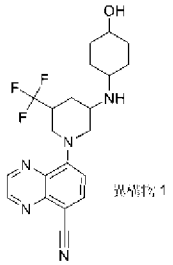
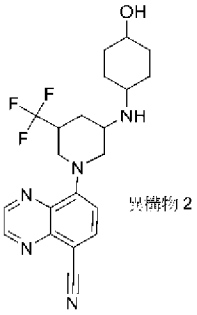
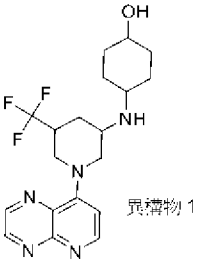
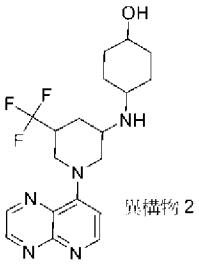
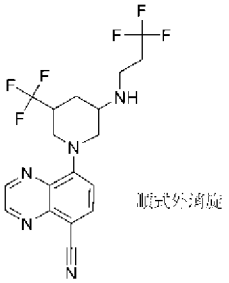
化合物編號	實施例編號	化學結構
66	26	
67	27	
68	28	
69	29	 順式異構物 1
70	29	 順式異構物 2

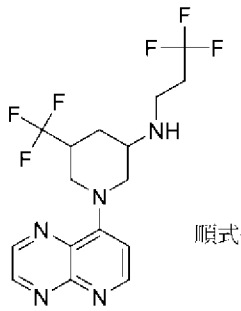
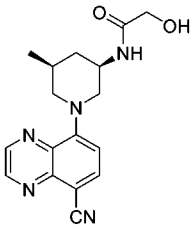
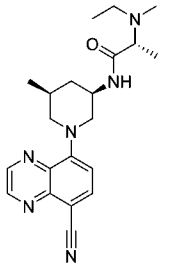
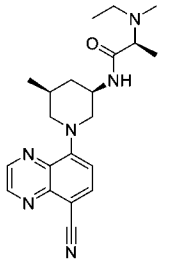
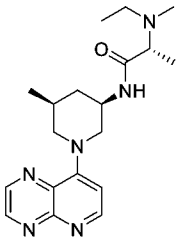
化合物編號	實施例編號	化學結構
71	30	 順式外消旋
72	31	 順式異構物 1
73	31	 順式異構物 2
74	32	
75	33	 異構物 1

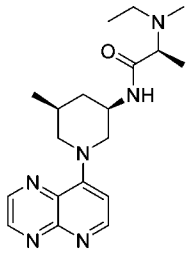
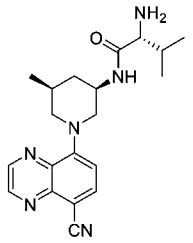
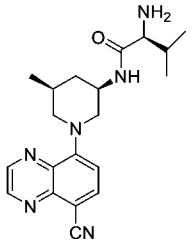
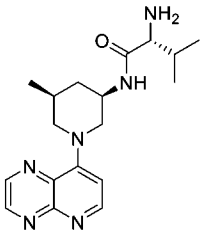
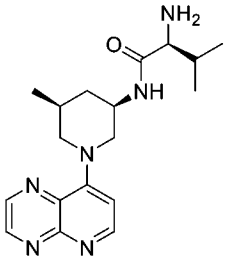
化合物編號	實施例編號	化學結構
76	33	 異構物 2
77	34	
78	35	
79	36	
80	37	

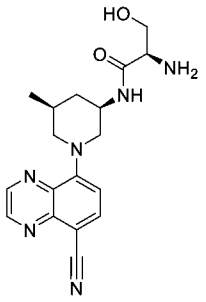
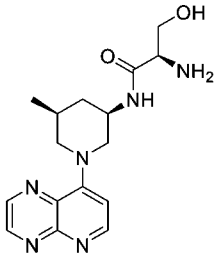
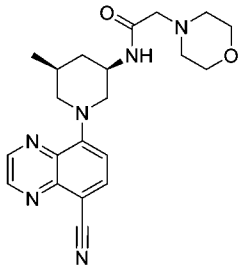
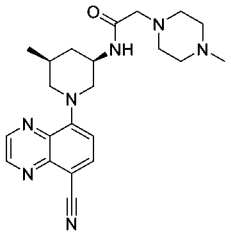
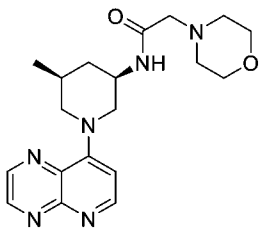
化合物編號	實施例編號	化學結構
81	38	
82	39	 順式異構物 1
83	39	 順式異構物 2
84	39	 順式外消旋
85	40	 順式外消旋

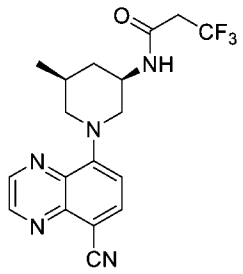
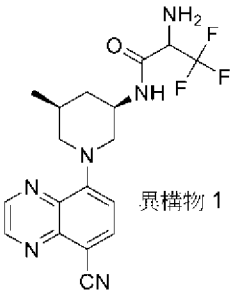
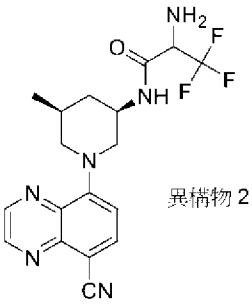
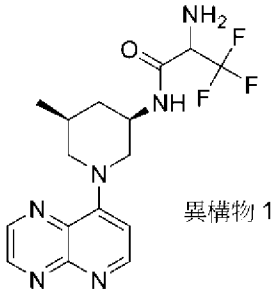
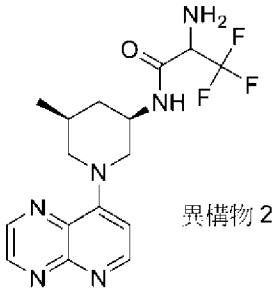
化合物編號	實施例編號	化學結構
86	40	 順式外消旋
87	41	 順式異構物 1
88	41	 順式異構物 2
89	41	 異構物 1
90	41	 順式異構物 2

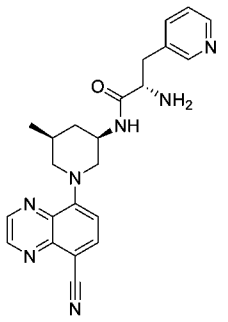
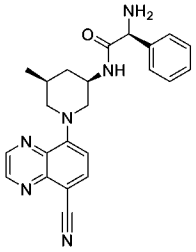
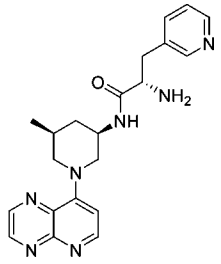
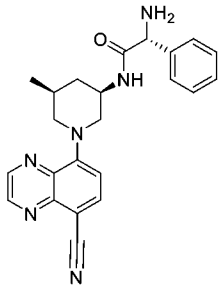
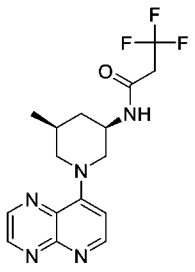
化合物編號	實施例編號	化學結構
91	42	 異構物1
92	42	 異構物2
93	42	 異構物1
94	42	 異構物2
95	42	 順式外消旋

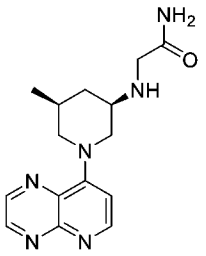
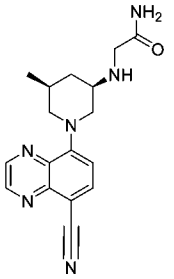
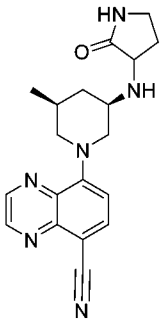
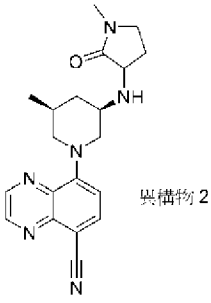
化合物編號	實施例編號	化學結構
96	42	 順式外消旋
97	10	
98	43	
99	43	
100	43	

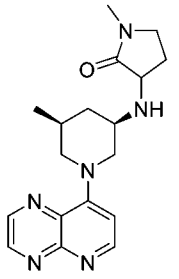
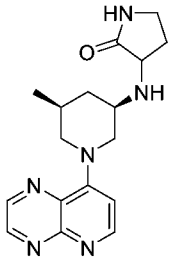
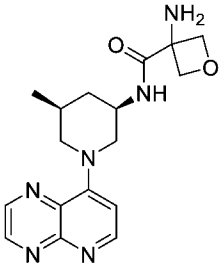
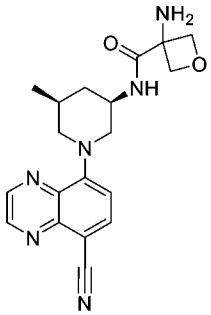
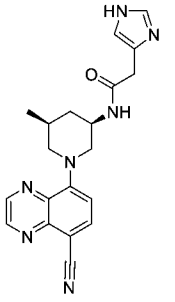
化合物編號	實施例編號	化學結構
101	43	
102	13	
103	13	
104	13	
105	13	

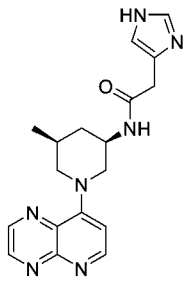
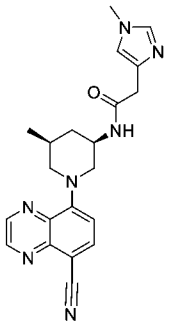
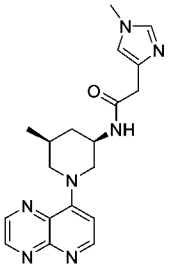
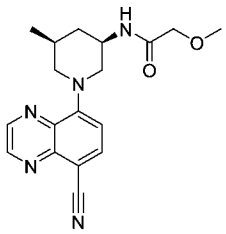
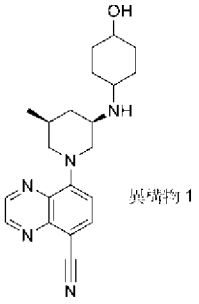
化合物編號	實施例編號	化學結構
106	13	
107	13	
108	10	
109	10	
110	10	

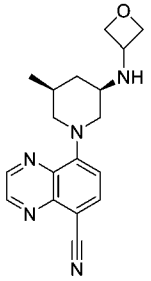
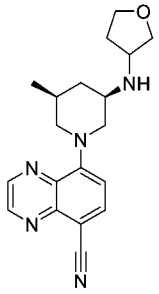
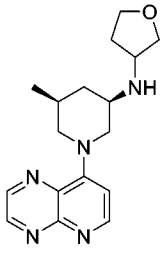
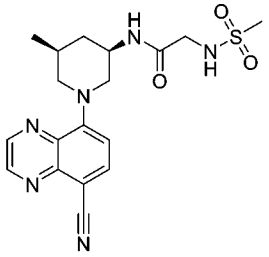
化合物編號	實施例編號	化學結構
111	10	
112	44	 異構物 1
113	44	 異構物 2
114	44	 異構物 1
115	44	 異構物 2

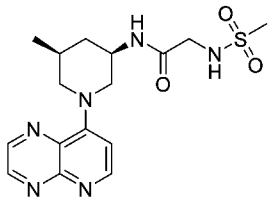
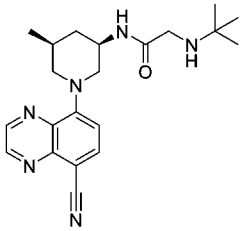
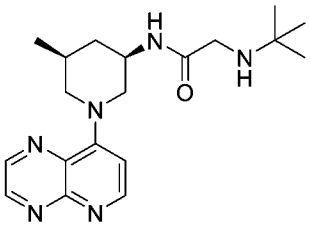
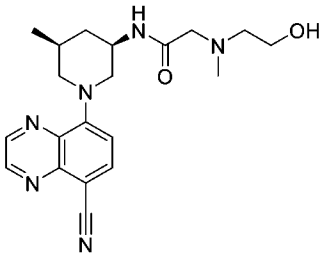
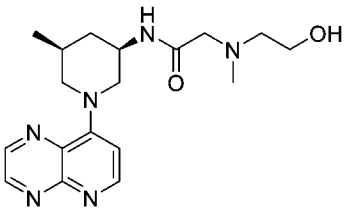
化合物編號	實施例編號	化學結構
116	13	
117	13	
118	13	
119	13	
120	10	

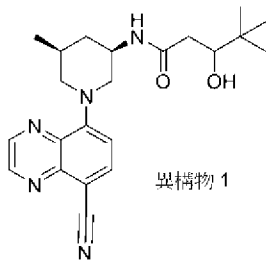
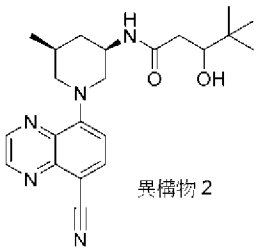
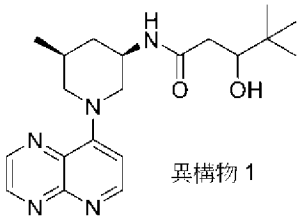
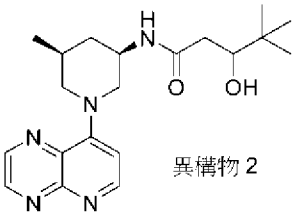
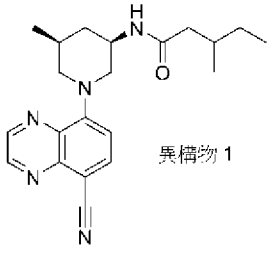
化合物編號	實施例編號	化學結構
121	12	
122	12	
123	45	
124	46	 異構物 1
125	46	 異構物 2

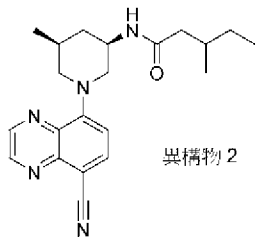
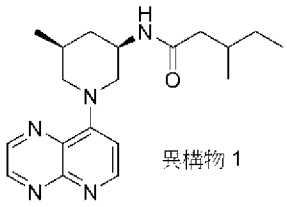
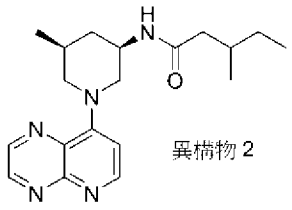
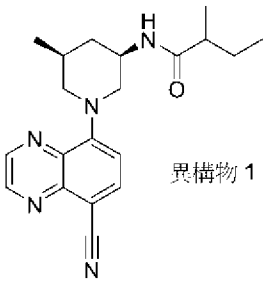
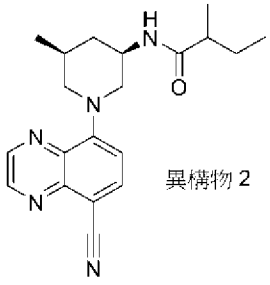
化合物編號	實施例編號	化學結構
126	12	
127	45	
128	13	
129	13	
130	10	

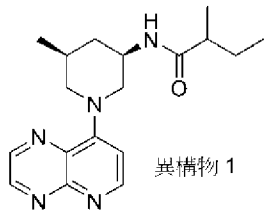
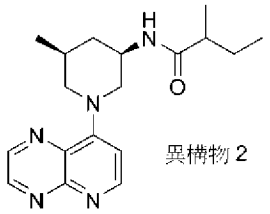
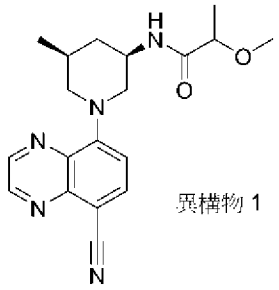
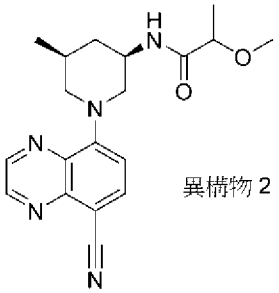
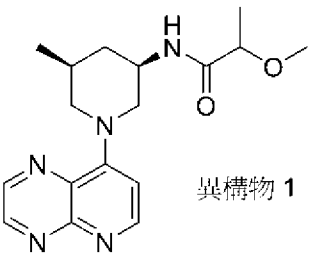
化合物編號	實施例編號	化學結構
131	10	
132	10	
133	10	
134	10	
135	42	

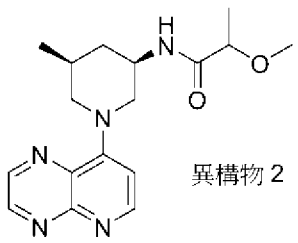
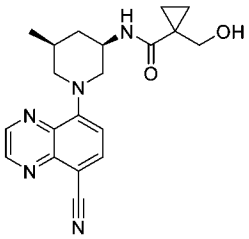
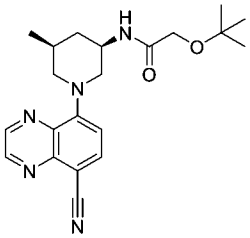
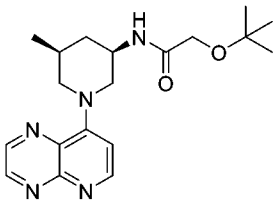
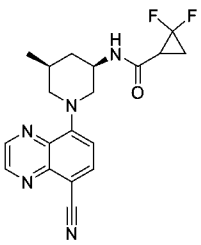
化合物編號	實施例編號	化學結構
136	42	
137	42	
138	42	
139	42	
140	10	

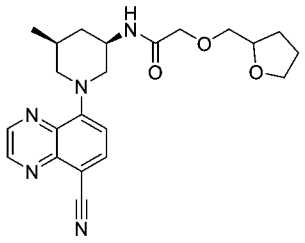
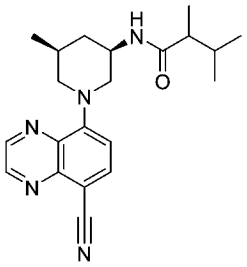
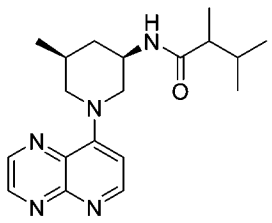
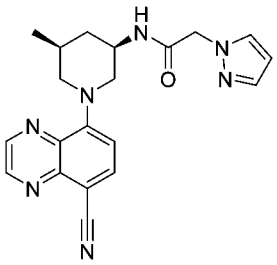
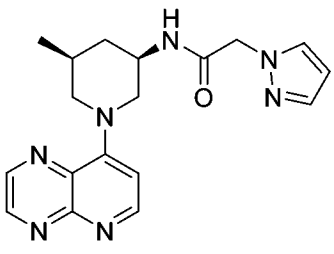
化合物編號	實施例編號	化學結構
141	10	
142	10	
143	10	
144	10	
145	10	

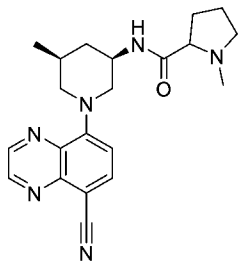
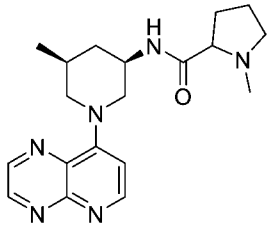
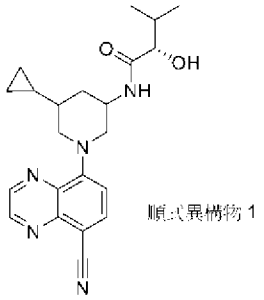
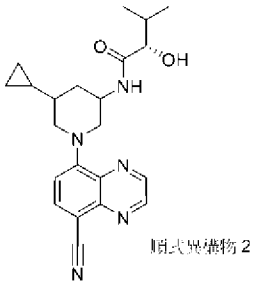
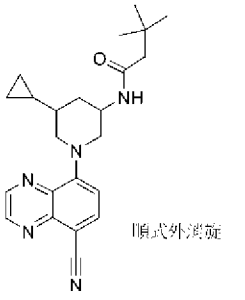
化合物編號	實施例編號	化學結構
146	41	 異構物 1
147	41	 異構物 2
148	41	 異構物 1
149	41	 異構物 2
150	41	 異構物 1

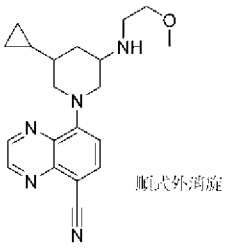
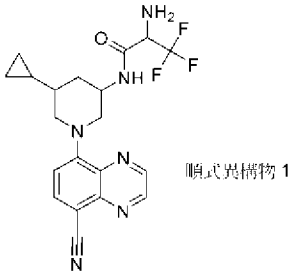
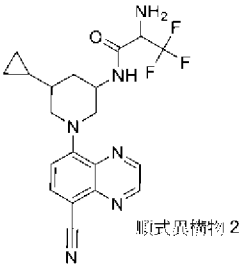
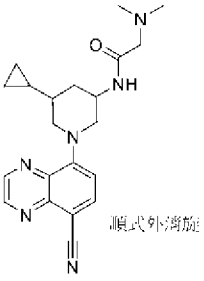
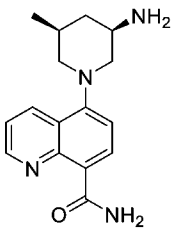
化合物編號	實施例編號	化學結構
151	41	 異構物2
152	41	 異構物1
153	41	 異構物2
154	41	 異構物1
155	41	 異構物2

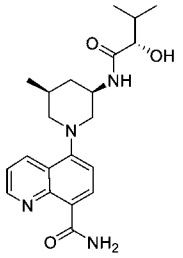
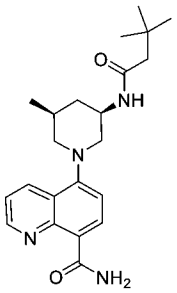
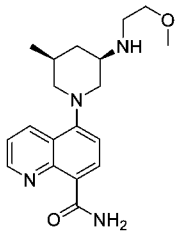
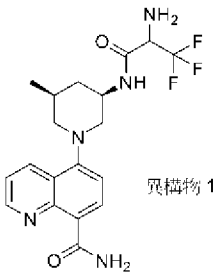
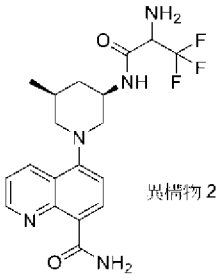
化合物編號	實施例編號	化學結構
156	41	 異構物 1
157	41	 異構物 2
158	41	 異構物 1
159	41	 異構物 2
160	41	 異構物 1

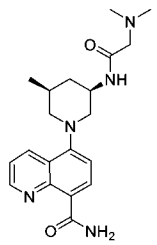
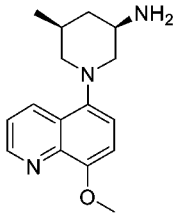
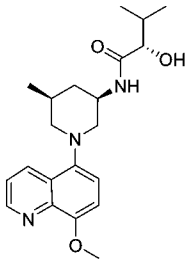
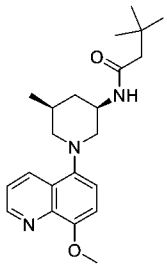
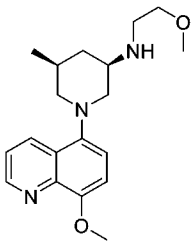
化合物編號	實施例編號	化學結構
161	41	 異構物 2
162	47	
163	10	
164	10	
165	10	

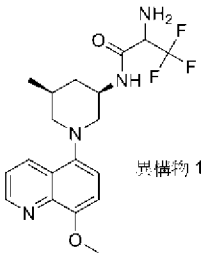
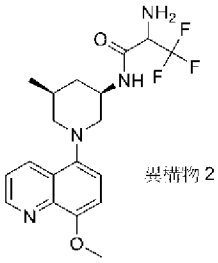
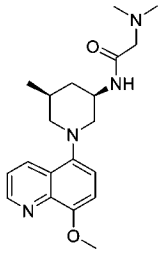
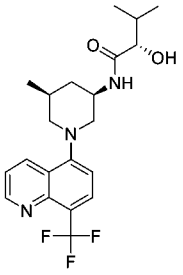
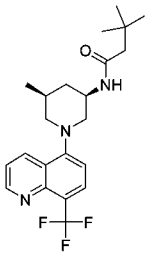
化合物編號	實施例編號	化學結構
166	10	
167	10	
168	10	
169	10	
170	10	

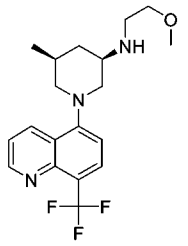
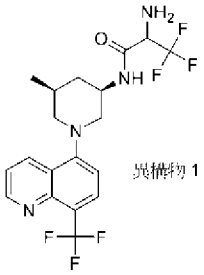
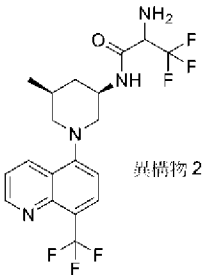
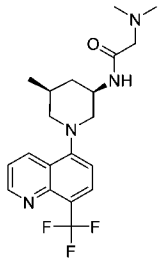
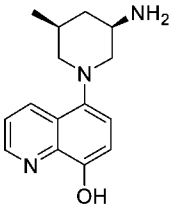
化合物編號	實施例編號	化學結構
171	10	
172	10	
173	41	
174	41	
175	10	

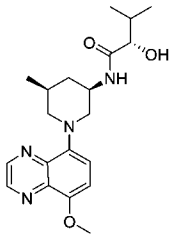
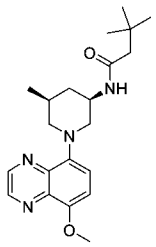
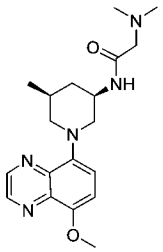
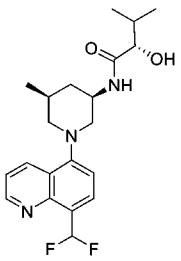
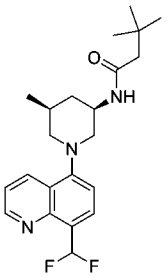
化合物編號	實施例編號	化學結構
176	12	 順式外消旋
177	48	 順式異構物 1
178	48	 順式異構物 2
179	10	 順式外消旋
180	49	

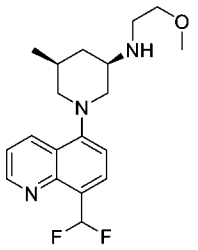
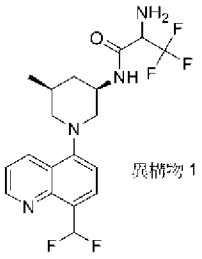
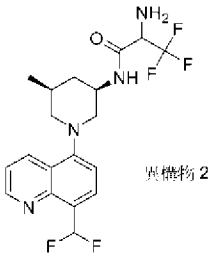
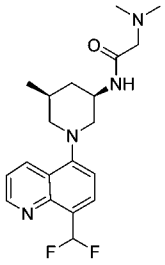
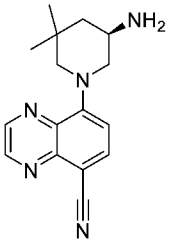
化合物編號	實施例編號	化學結構
181	50	
182	50	
183	51	
184	52	 異構物 1
185	52	 異構物 2

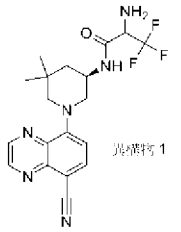
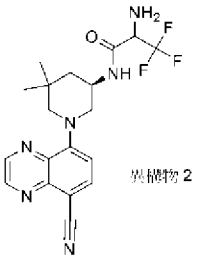
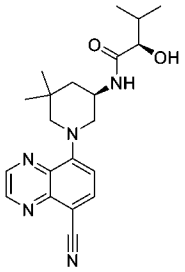
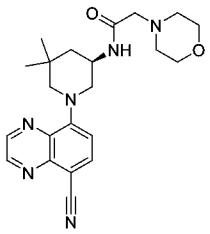
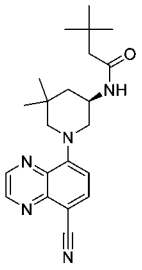
化合物編號	實施例編號	化學結構
186	42	
187	53	
188	54	
189	54	
190	55	

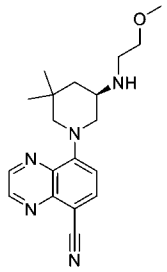
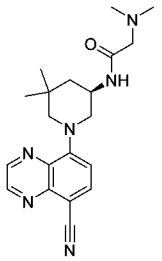
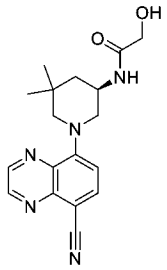
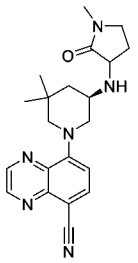
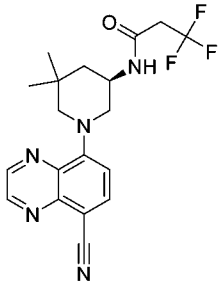
化合物編號	實施例編號	化學結構
191	56	 異構物 1
192	56	 異構物 2
193	54	
194	57	
195	57	

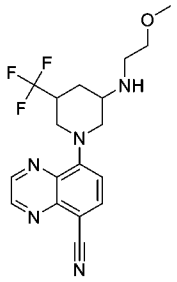
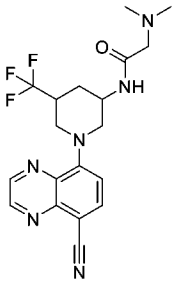
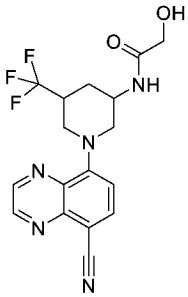
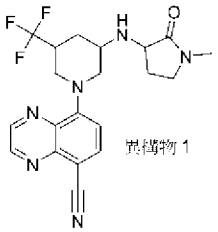
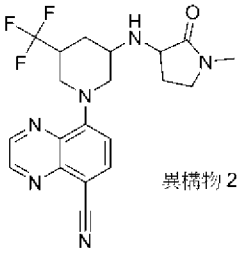
化合物編號	實施例編號	化學結構
196	58	
197	59	 異構物 1
198	59	 異構物 2
199	57	
200	60	

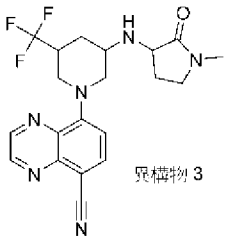
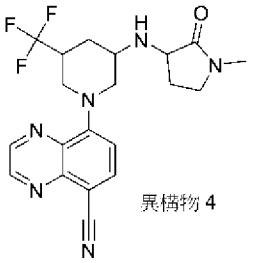
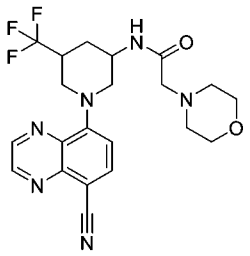
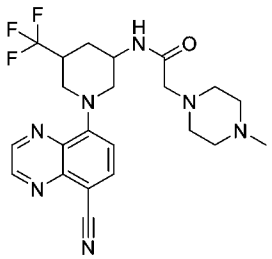
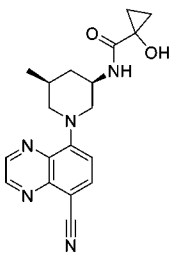
化合物編號	實施例編號	化學結構
201	27	
202	27	
203	27	
204	61	
205	61	

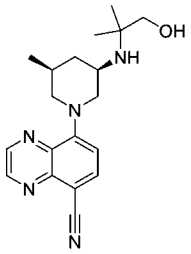
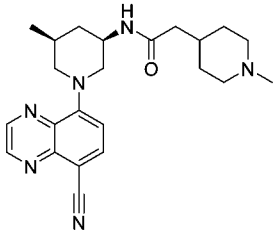
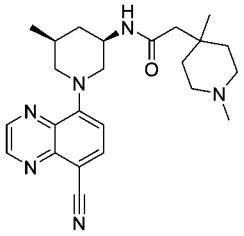
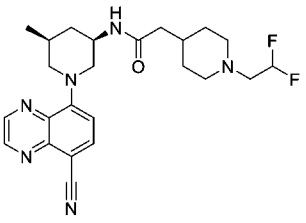
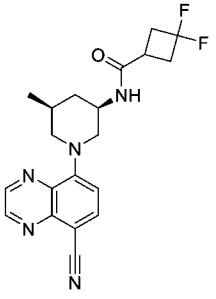
化合物編號	實施例編號	化學結構
206	62	
207	63	 異構物 1
208	63	 異構物 2
209	61	
210	64	

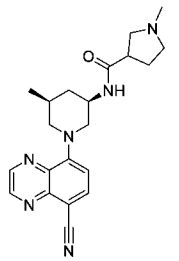
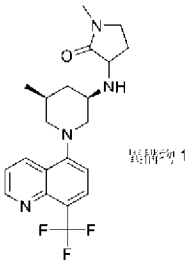
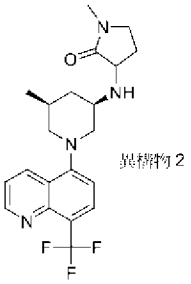
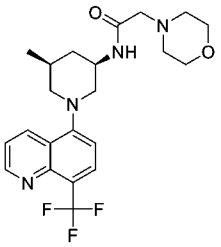
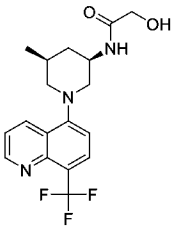
化合物編號	實施例編號	化學結構
211	65	
212	65	
213	66	
214	66	
215	66	

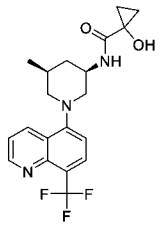
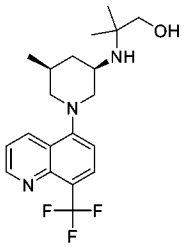
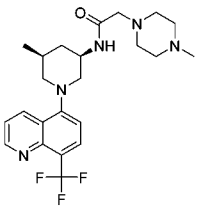
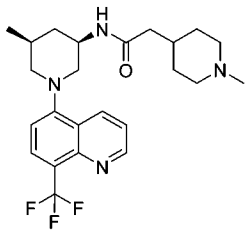
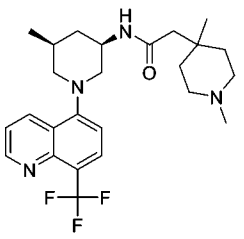
化合物編號	實施例編號	化學結構
216	67	
217	66	
218	66	
219	67	
220	66	

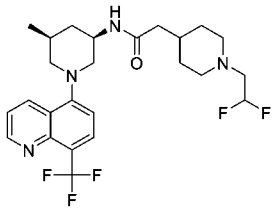
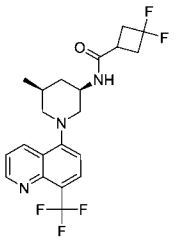
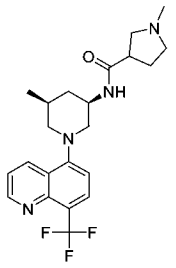
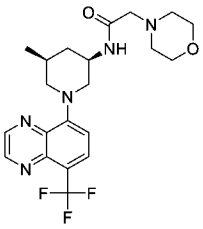
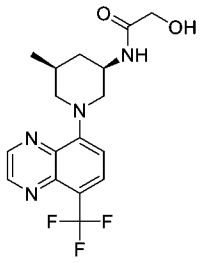
化合物編號	實施例編號	化學結構
221	68	
222	40	
223	40	
224	69	
225	69	

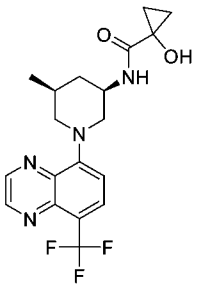
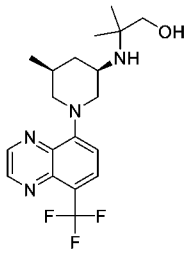
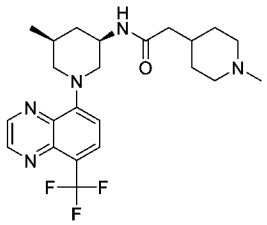
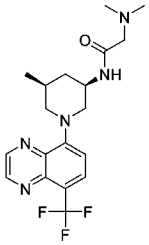
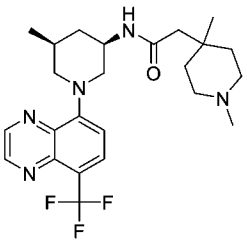
化合物編號	實施例編號	化學結構
226	69	 異構物 3
227	69	 異構物 4
228	40	
229	40	
230	10	

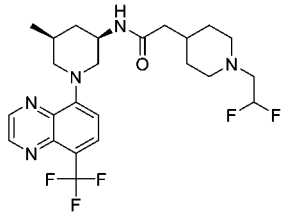
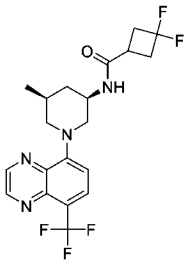
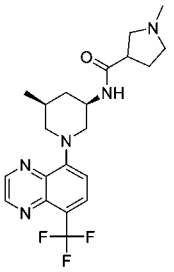
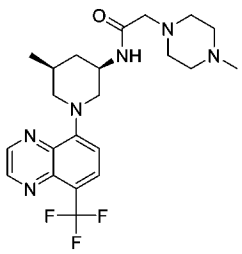
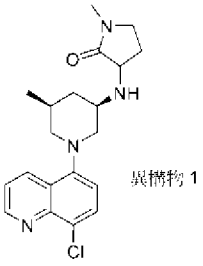
化合物編號	實施例編號	化學結構
231	70	
232	10	
233	10	
234	10	
235	10	

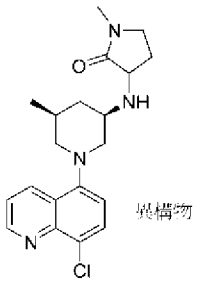
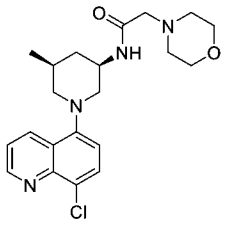
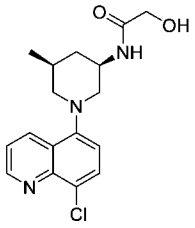
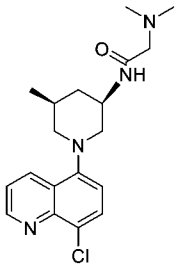
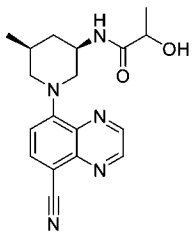
化合物編號	實施例編號	化學結構
236	10	
237	69	 異構物1
238	69	 異構物2
239	57	
240	57	

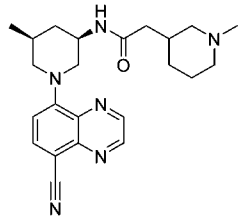
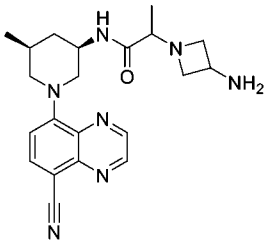
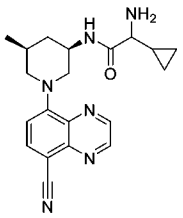
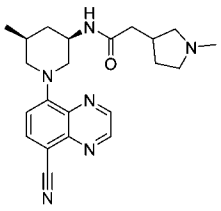
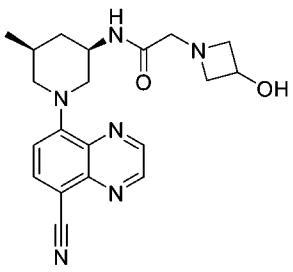
化合物編號	實施例編號	化學結構
241	57	
242	70	
243	57	
244	57	
245	57	

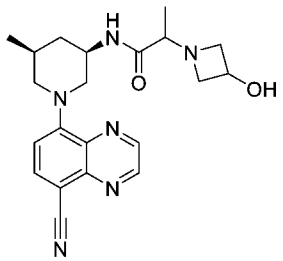
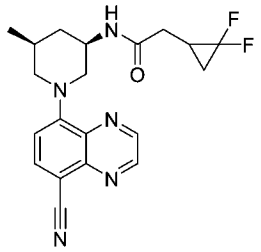
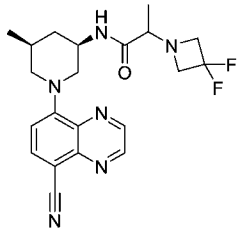
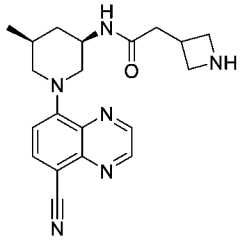
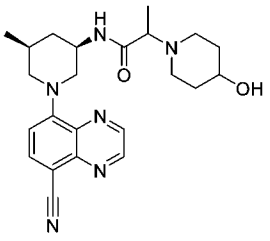
化合物編號	實施例編號	化學結構
246	57	
247	57	
248	57	
249	71	
250	71	

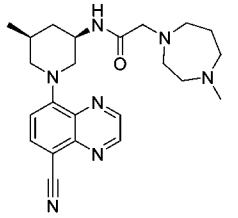
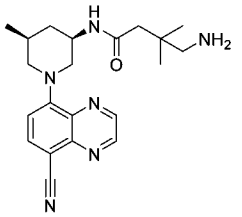
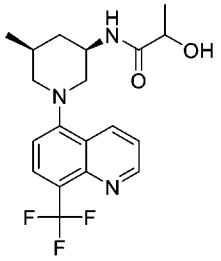
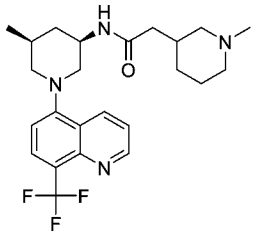
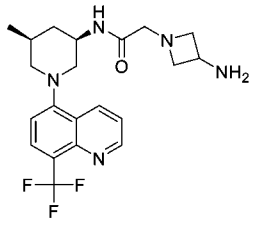
化合物編號	實施例編號	化學結構
251	71	
252	70	
253	71	
254	71	
255	71	

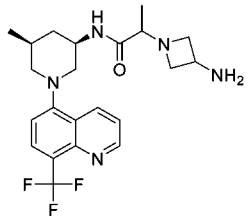
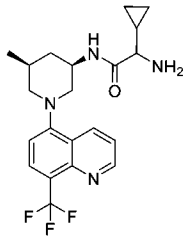
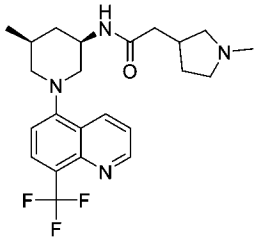
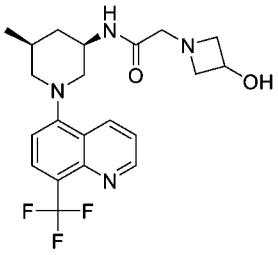
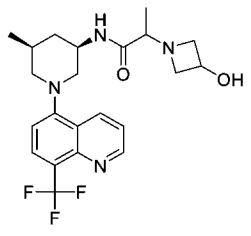
化合物編號	實施例編號	化學結構
256	71	
257	71	
258	71	
259	71	
260	72	 異構物 1

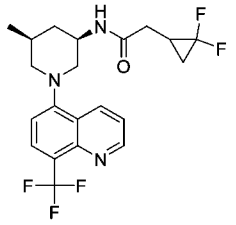
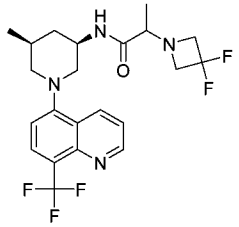
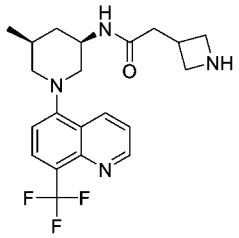
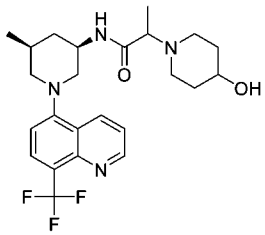
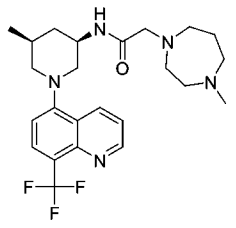
化合物編號	實施例編號	化學結構
261	72	 異構物
262	73	
263	73	
264	73	
265	10	

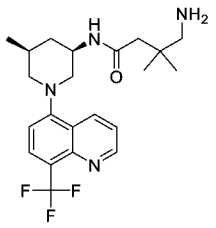
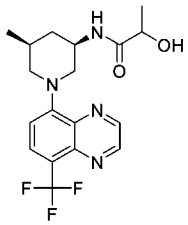
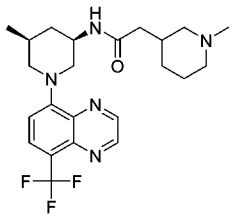
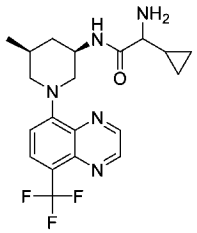
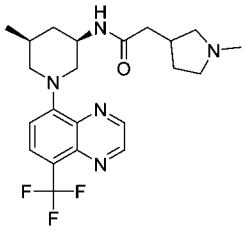
化合物編號	實施例編號	化學結構
266	10	
267	74	
268	13	
269	10	
270	75	

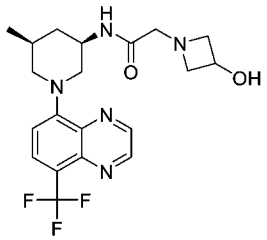
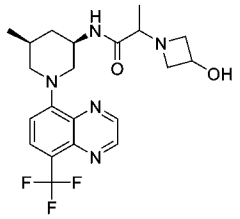
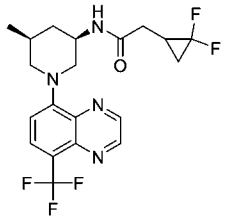
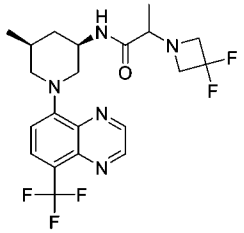
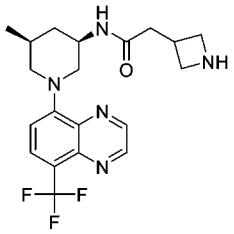
化合物編號	實施例編號	化學結構
271	75	
272	76	
273	75	
274	77	
275	75	

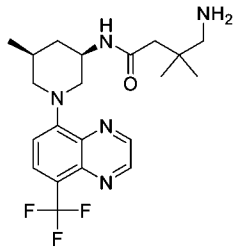
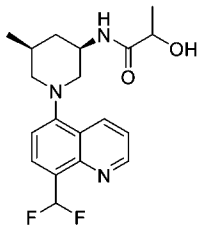
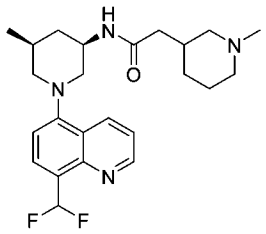
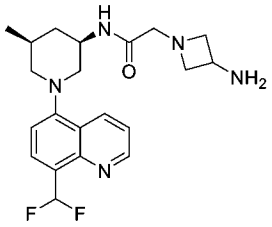
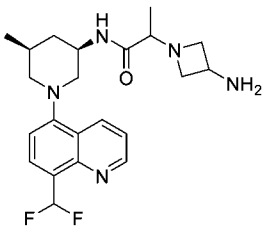
化合物編號	實施例編號	化學結構
276	78	
277	13	
278	57	
279	57	
280	79	

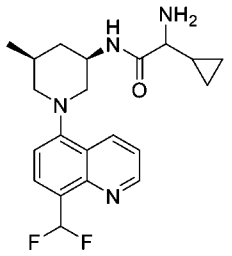
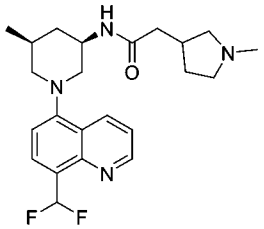
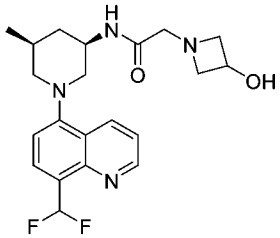
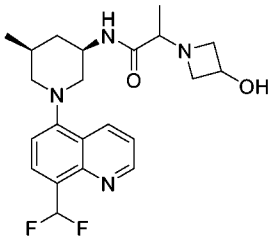
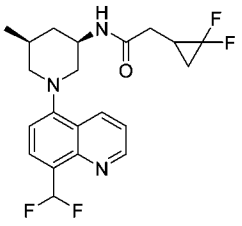
化合物編號	實施例編號	化學結構
281	80	
282	80	
283	57	
284	75	
285	75	

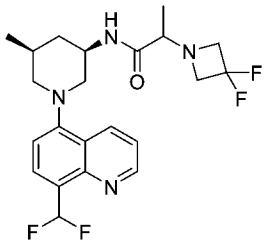
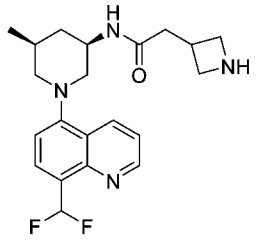
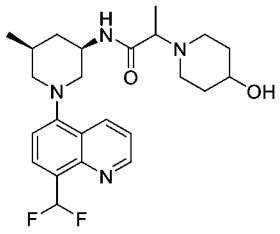
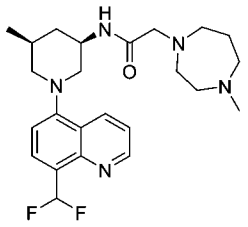
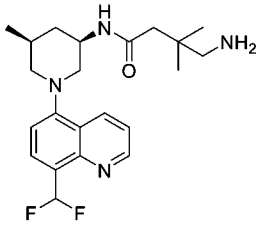
化合物編號	實施例編號	化學結構
286	76	
287	57	
288	80	
289	57	
290	78	

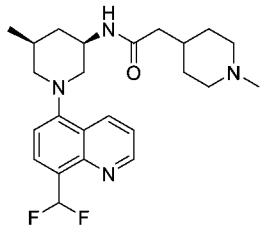
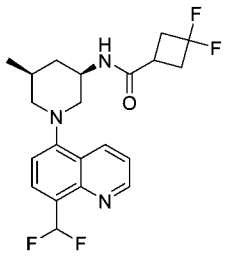
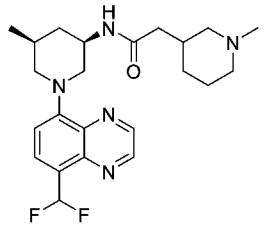
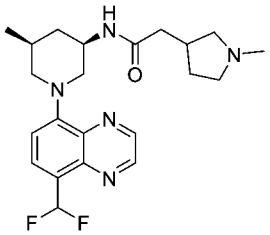
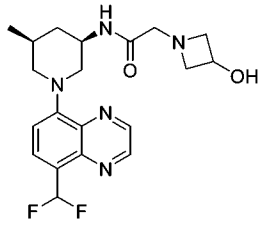
化合物編號	實施例編號	化學結構
291	80	
292	71	
293	71	
294	81	
295	71	

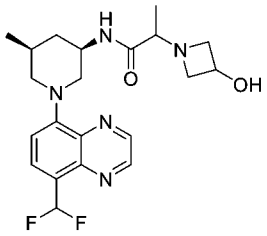
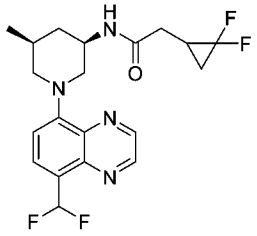
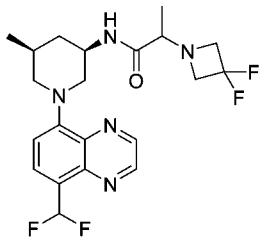
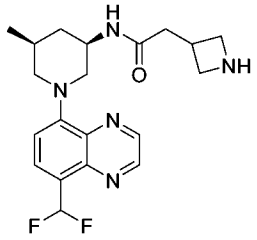
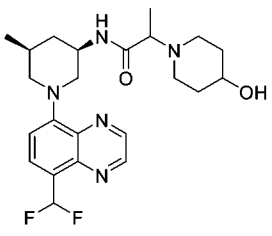
化合物編號	實施例編號	化學結構
296	75	
297	75	
298	76	
299	71	
300	81	

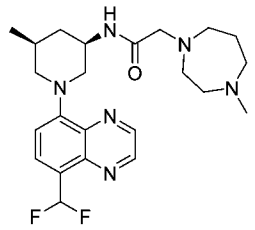
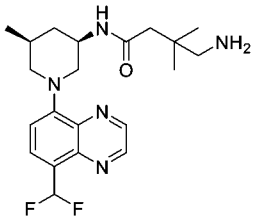
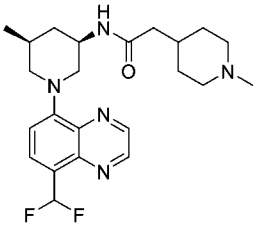
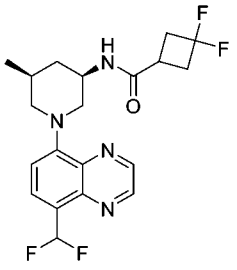
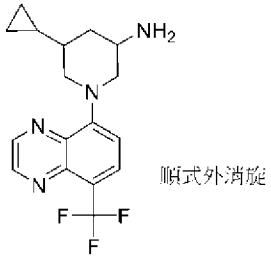
化合物編號	實施例編號	化學結構
301	81	
302	61	
303	61	
304	82	
305	83	

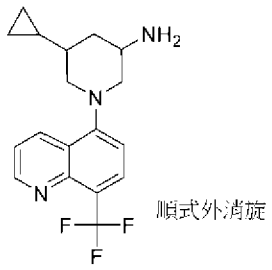
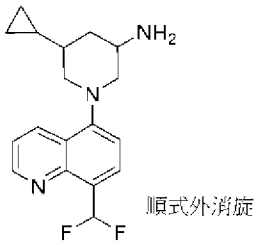
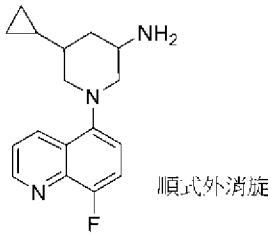
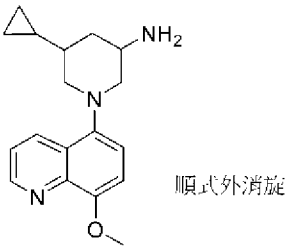
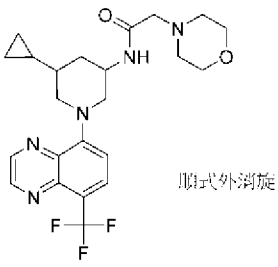
化合物編號	實施例編號	化學結構
306	83	
307	61	
308	75	
309	75	
310	76	

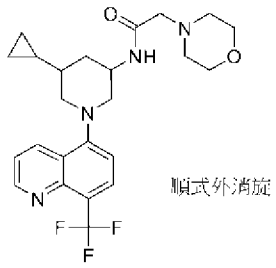
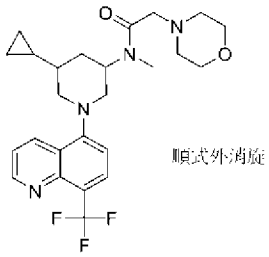
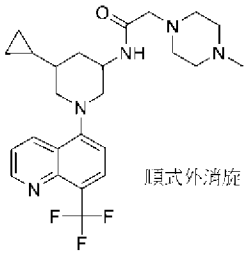
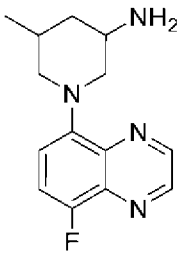
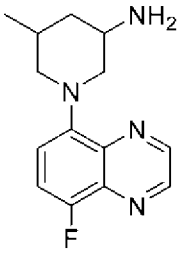
化合物編號	實施例編號	化學結構
311	61	
312	83	
313	61	
314	78	
315	83	

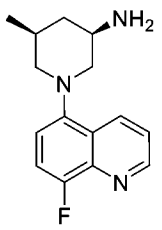
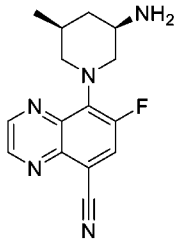
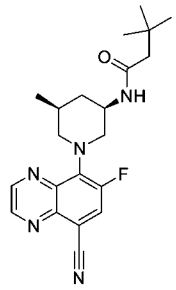
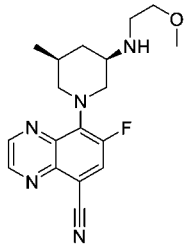
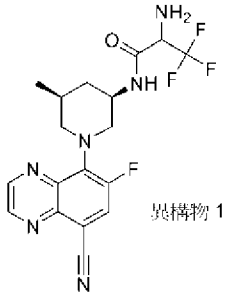
化合物編號	實施例編號	化學結構
316	61	
317	61	
318	61	
319	61	
320	75	

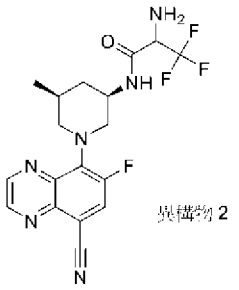
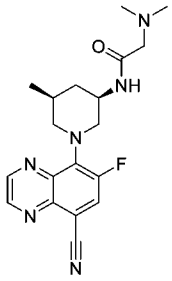
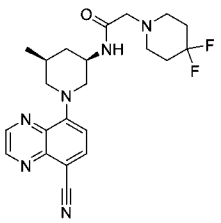
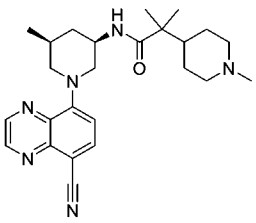
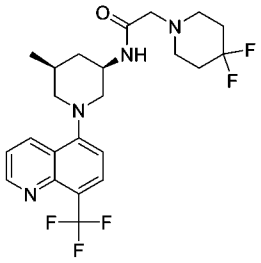
化合物編號	實施例編號	化學結構
321	75	
322	76	
323	61	
324	83	
325	61	

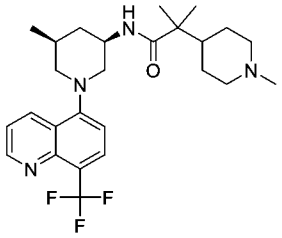
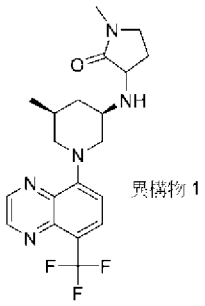
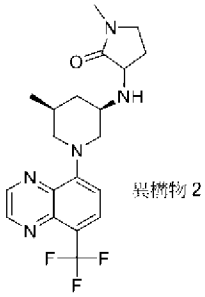
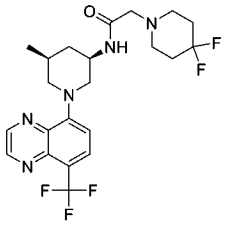
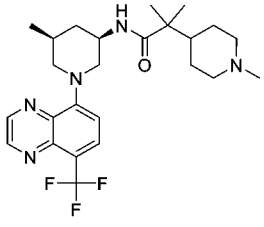
化合物編號	實施例編號	化學結構
326	78	
327	83	
328	61	
329	61	
330	84	 順式外消旋

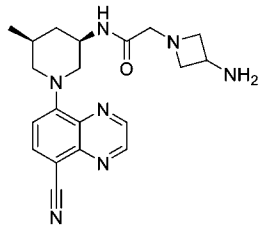
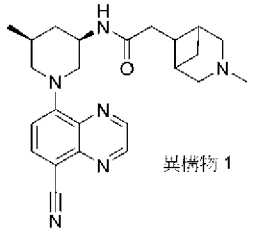
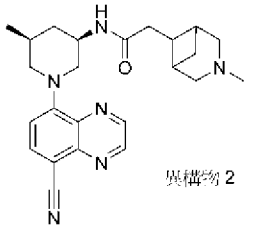
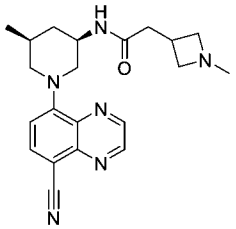
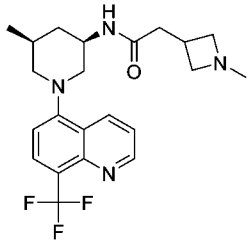
化合物編號	實施例編號	化學結構
331	84	 順式外消旋
332	85	 順式外消旋
333	84	 順式外消旋
334	84	 順式外消旋
335	86	 順式外消旋

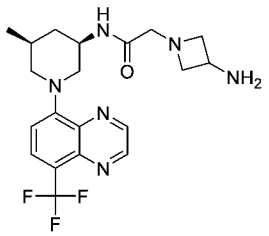
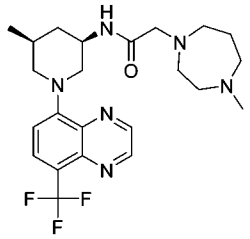
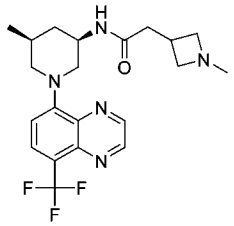
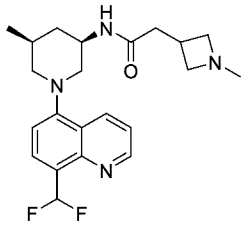
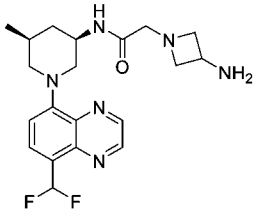
化合物編號	實施例編號	化學結構
336	86	 順式外消旋
337	87	 順式外消旋
338	86	 順式外消旋
339	88	 順式異構物 1
340	88	 順式異構物 2

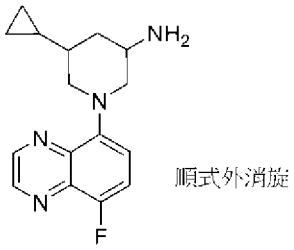
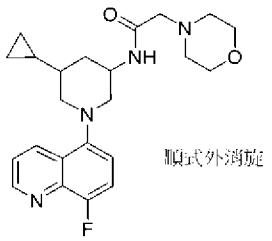
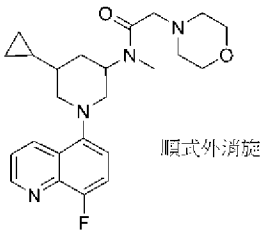
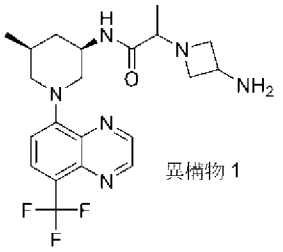
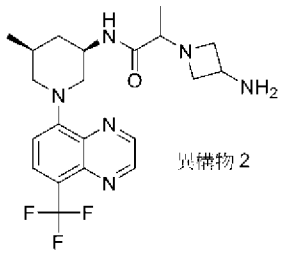
化合物編號	實施例編號	化學結構
341	89	
342	90	
343	91	
344	95	
345	93	 異構物 1

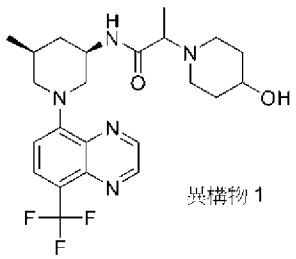
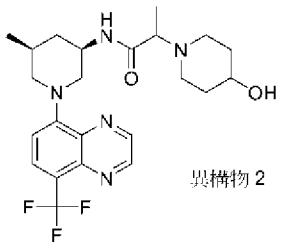
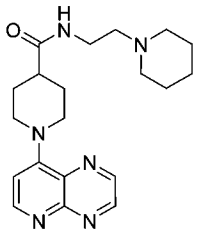
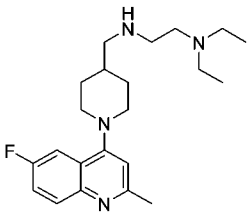
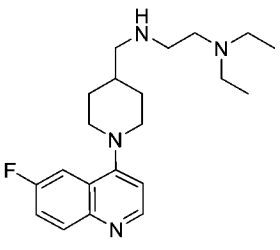
化合物編號	實施例編號	化學結構
346	93	
347	94	
348	95	
349	96	
350	95	

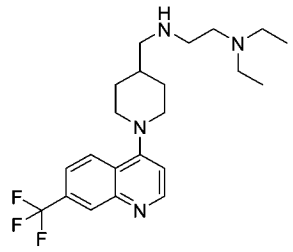
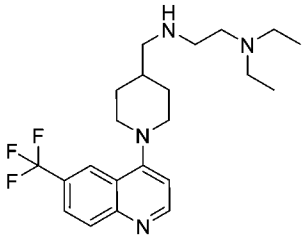
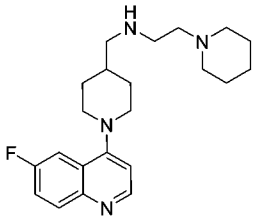
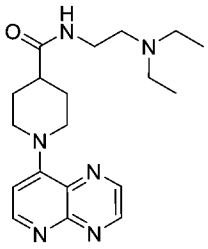
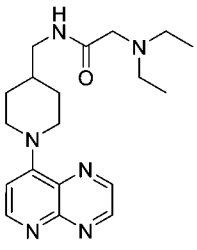
化合物編號	實施例編號	化學結構
351	96	
352	97	 異構物 1
353	98	 異構物 2
354	95	
355	96	

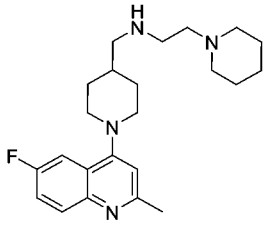
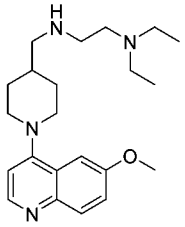
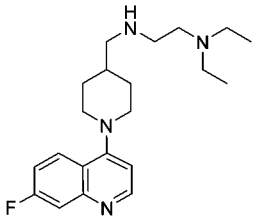
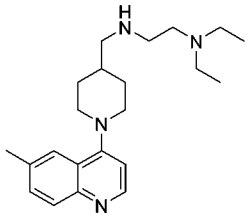
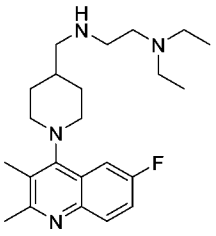
化合物編號	實施例編號	化學結構
356	98	
357	99	
358	99	
359	100	
360	100	

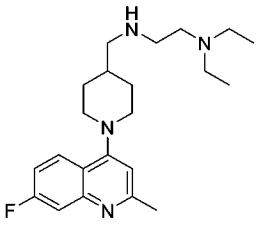
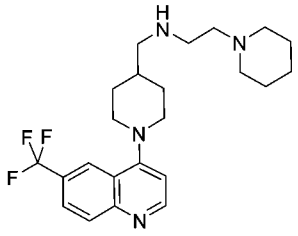
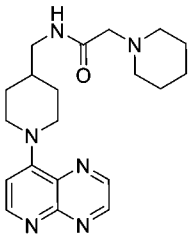
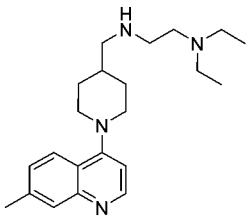
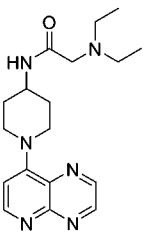
化合物編號	實施例編號	化學結構
361	82	
362	78	
363	100	
364	100	
365	82	

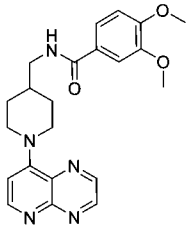
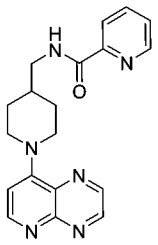
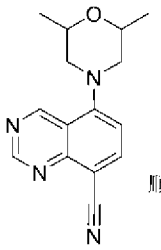
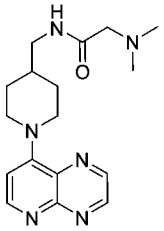
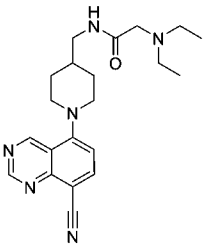
化合物編號	實施例編號	化學結構
366	101	 順式外消旋
367	102	 順式外消旋
368	103	 順式外消旋
369	104	 異構物 1
370	104	 異構物 2

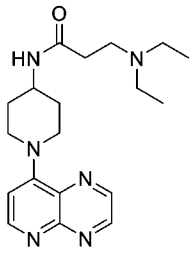
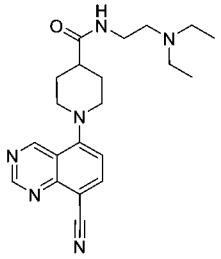
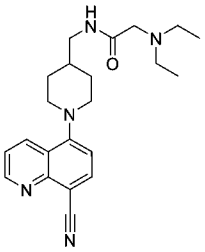
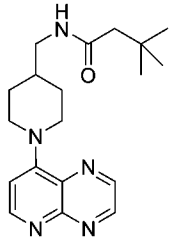
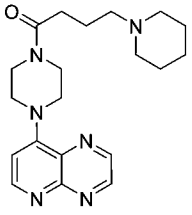
化合物編號	實施例編號	化學結構
371	104	 異構物 1
372	104	 異構物 2
373	105	
374	106	
375	106	

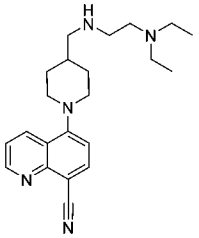
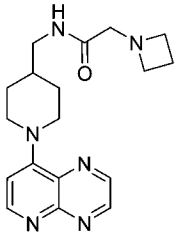
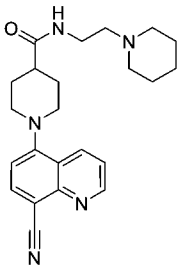
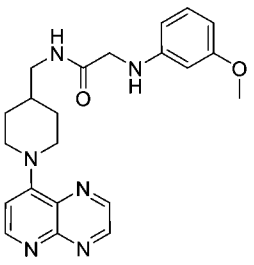
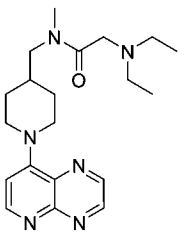
化合物編號	實施例編號	化學結構
376	106	
377	106	
378	106	
379	105	
380	105	

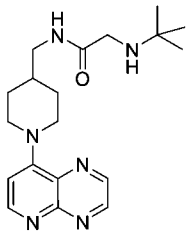
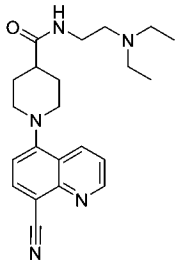
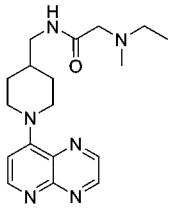
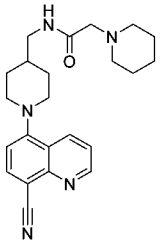
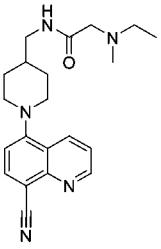
化合物編號	實施例編號	化學結構
381	106	
382	106	
383	106	
384	106	
385	106	

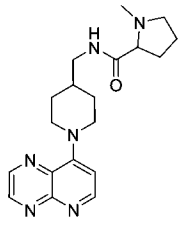
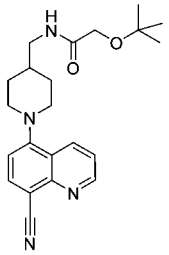
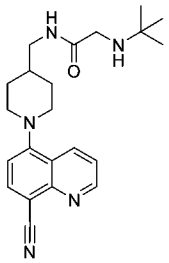
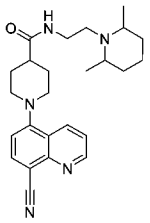
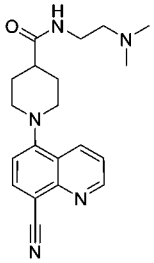
化合物編號	實施例編號	化學結構
386	106	
387	106	
388	7	
389	106	
390	7	

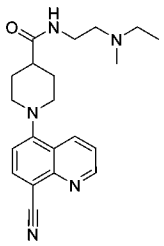
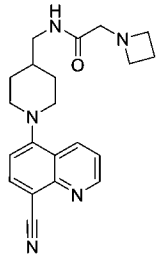
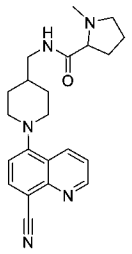
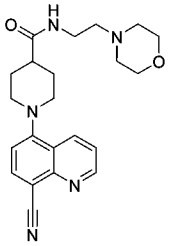
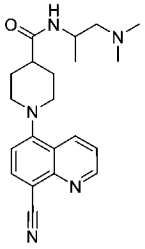
化合物編號	實施例編號	化學結構
391	7	
392	7	
393	107	 順式外消旋
394	7	
395	108	

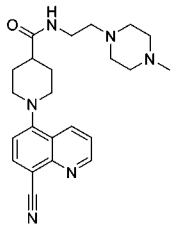
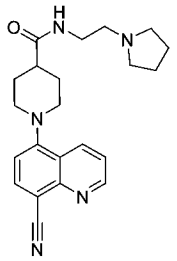
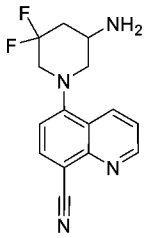
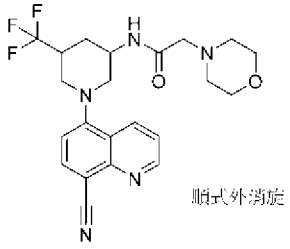
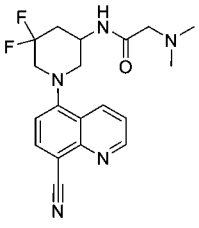
化合物編號	實施例編號	化學結構
396	7	
397	108	
398	108	
399	7	
400	7	

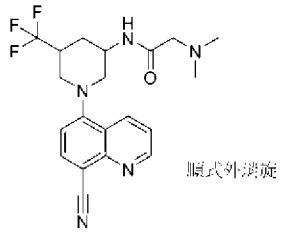
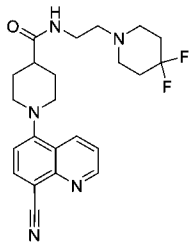
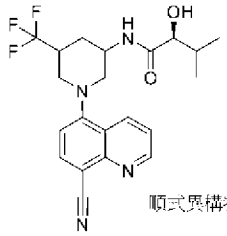
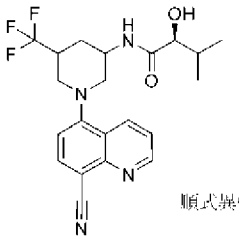
化合物編號	實施例編號	化學結構
401	106	
402	7	
403	108	
404	109	
405	7	

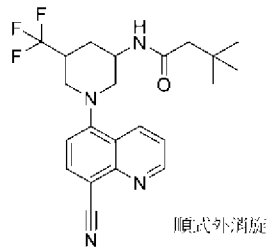
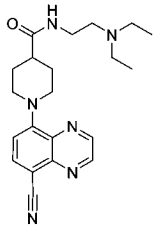
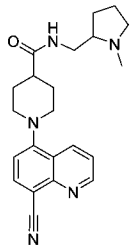
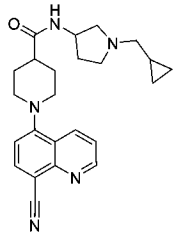
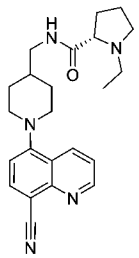
化合物編號	實施例編號	化學結構
406	109	
407	108	
408	7	
409	7	
410	7	

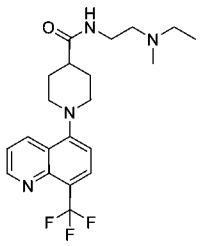
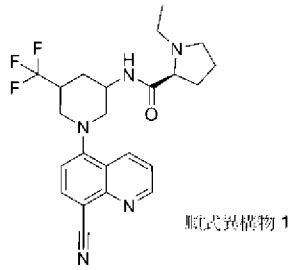
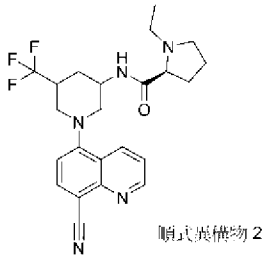
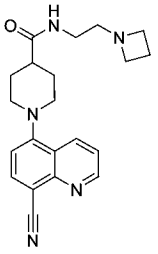
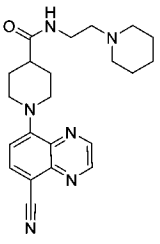
化合物編號	實施例編號	化學結構
411	7	
412	7	
413	109	
414	1	
415	1	

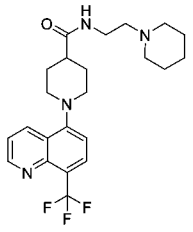
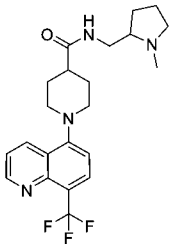
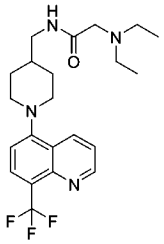
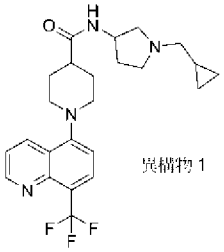
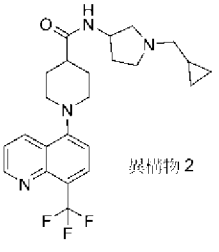
化合物編號	實施例編號	化學結構
416	1	
417	7	
418	7	
419	1	
420	1	

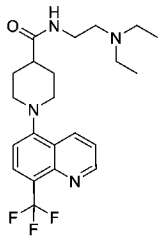
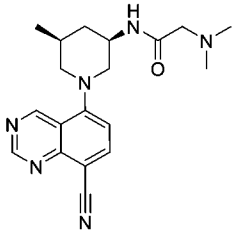
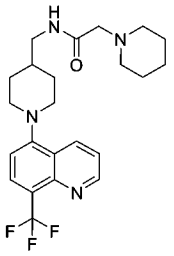
化合物編號	實施例編號	化學結構
421	1	
422	1	
423	30	
424	40	 順式外消旋
425	110	

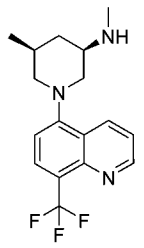
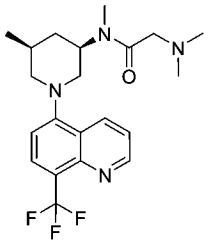
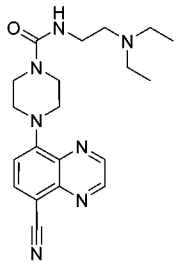
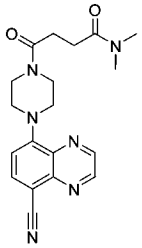
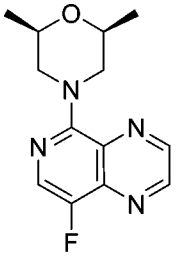
化合物編號	實施例編號	化學結構
426	40	 順式外消旋
427	1	
428	40	 順式外消旋
429	41	 順式異構物1
430	41	 順式異構物2

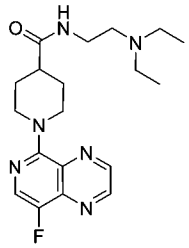
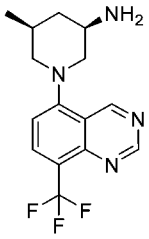
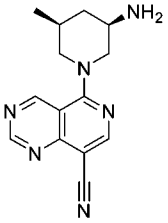
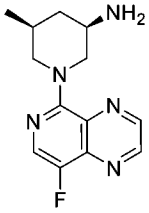
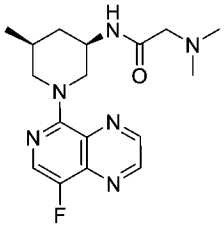
化合物編號	實施例編號	化學結構
431	40	 順式外消旋
432	105	
433	1	
434	1	
435	1	

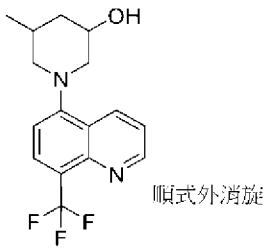
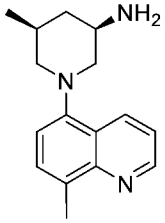
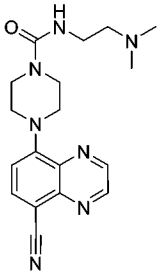
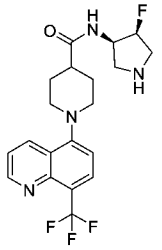
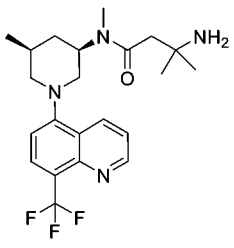
化合物編號	實施例編號	化學結構
436	111	
437	41	 順式異構物 1
438	41	 順式異構物 2
439	1	
440	1	

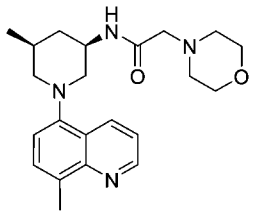
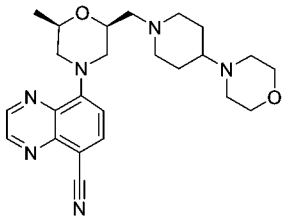
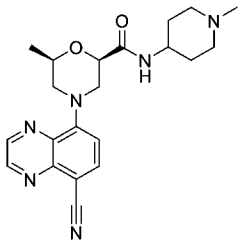
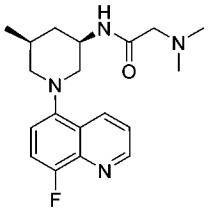
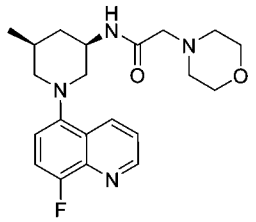
化合物編號	實施例編號	化學結構
441	111	
442	111	
443	112	
444	113	 異構物 1
445	113	 異構物 2

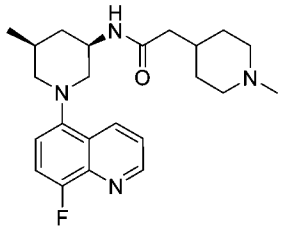
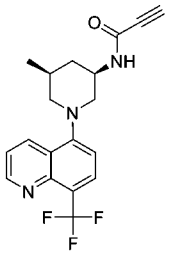
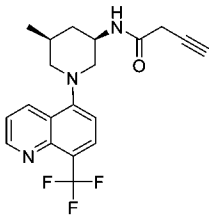
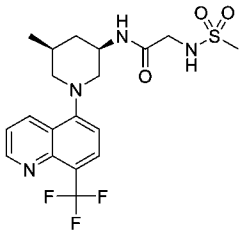
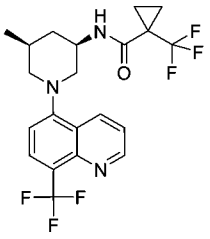
化合物編號	實施例編號	化學結構
446	111	
447	114	
448	112	
449	115	 異構物 1
450	115	 異構物 2

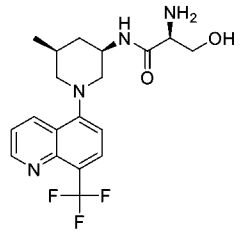
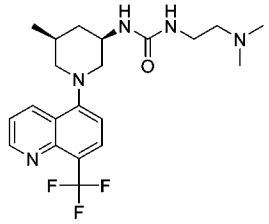
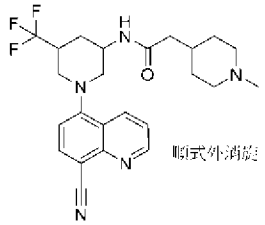
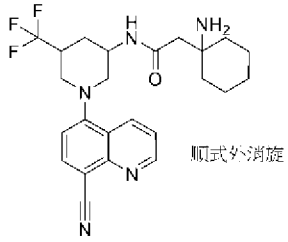
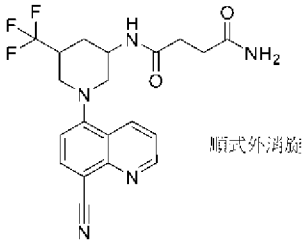
化合物編號	實施例編號	化學結構
451	116	
452	117	
453	118	
454	1	
455	107	

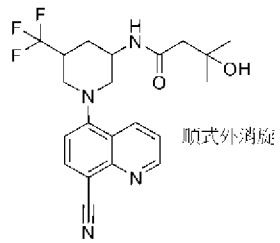
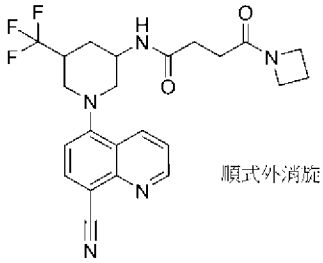
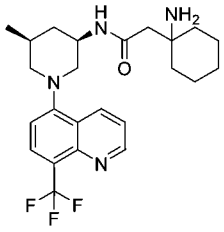
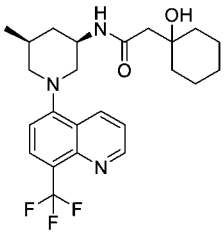
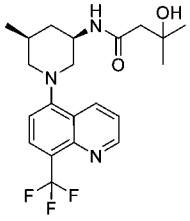
化合物編號	實施例編號	化學結構
456	1	
457	32	
458	119	
459	32	
460	114	

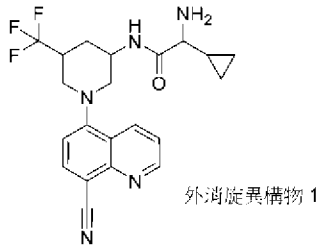
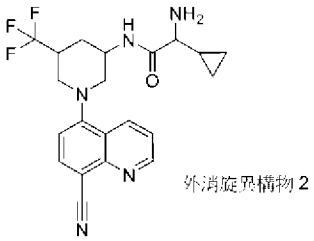
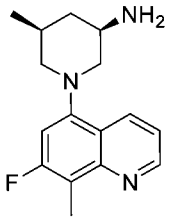
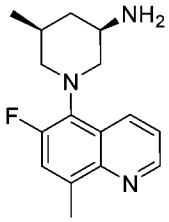
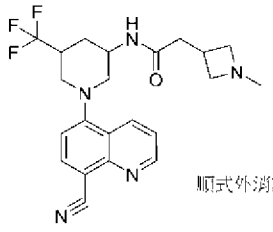
化合物編號	實施例編號	化學結構
461	119	 順式外消旋
462	89	
463	118	
464	120	
465	121	

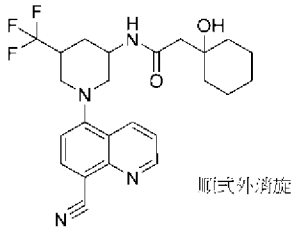
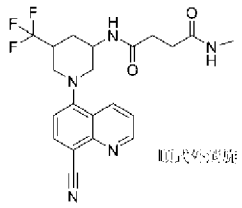
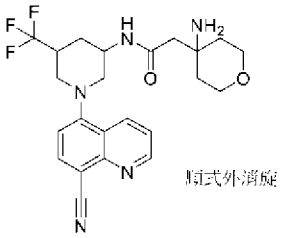
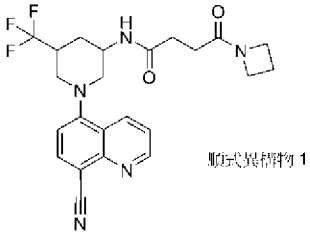
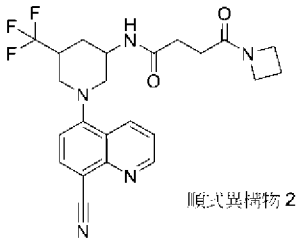
化合物編號	實施例編號	化學結構
466	114	
467	22	
468	25	
469	114	
470	114	

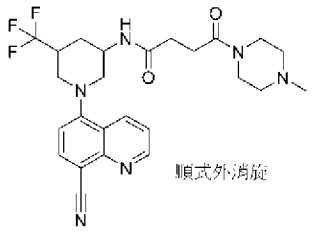
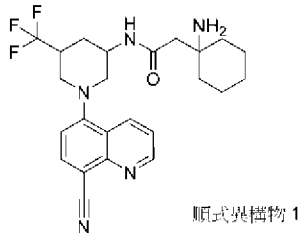
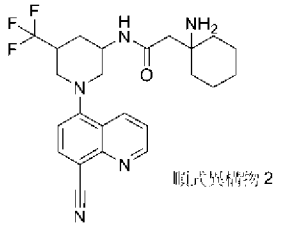
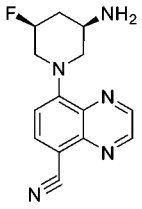
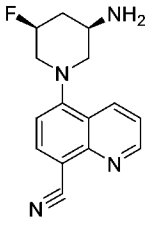
化合物編號	實施例編號	化學結構
471	114	
472	57	
473	57	
474	57	
475	57	

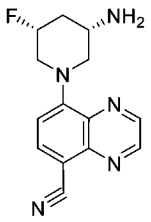
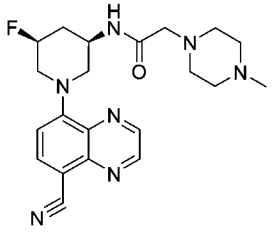
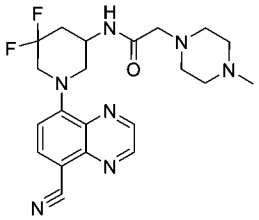
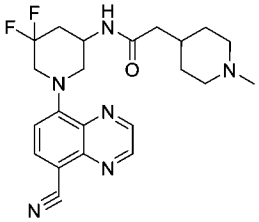
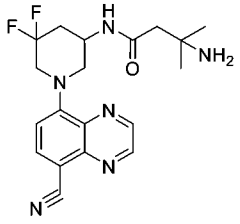
化合物編號	實施例編號	化學結構
476	80	
477	121	
478	122	
479	123	
480	124	

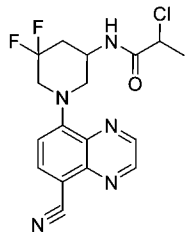
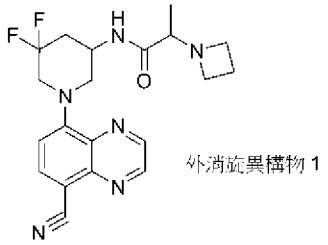
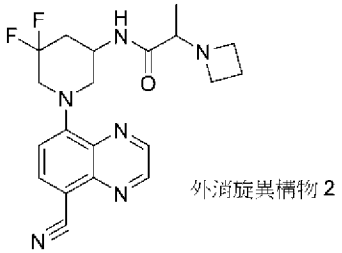
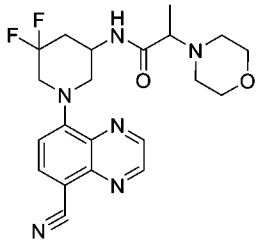
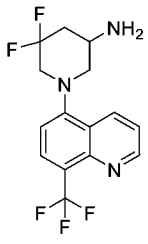
化合物編號	實施例編號	化學結構
481	122	 順式外消旋
482	124	 順式外消旋
483	123	
484	122	
485	122	

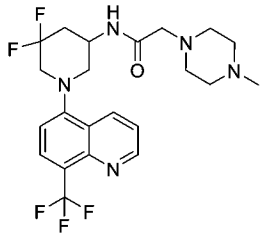
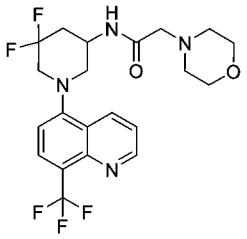
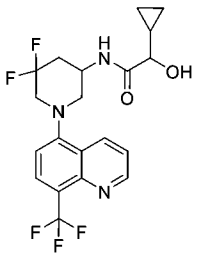
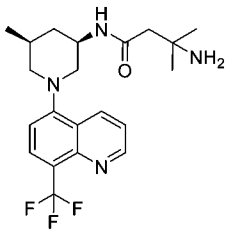
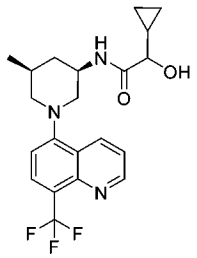
化合物編號	實施例編號	化學結構
486	123	 外消旋異構物 1
487	123	 外消旋異構物 2
488	125	
489	125	
490	122	 順式外消旋

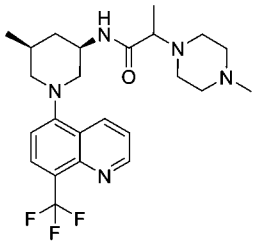
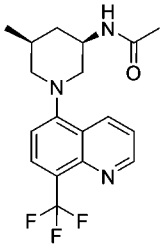
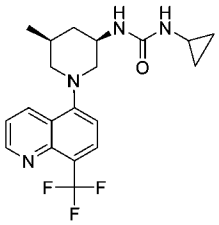
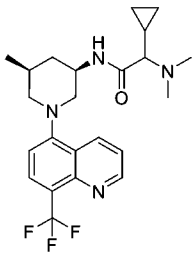
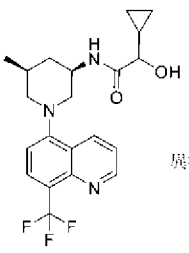
化合物編號	實施例編號	化學結構
491	122	 順式外消旋
492	124	 順式外消旋
493	123	 順式外消旋
494	126	 順式異構物 1
495	126	 順式異構物 2

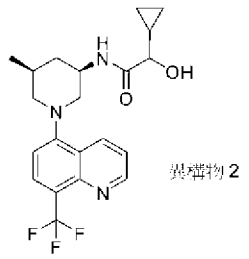
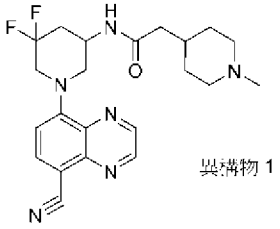
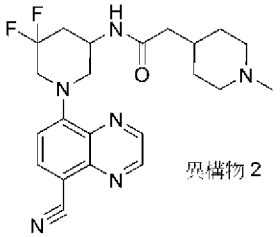
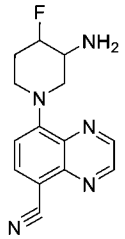
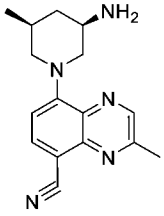
化合物編號	實施例編號	化學結構
496	122	 順式外消旋
497	126	 順式異構物 1
498	126	 順式異構物 2
499	127	
500	127	

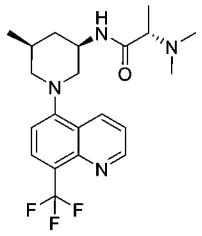
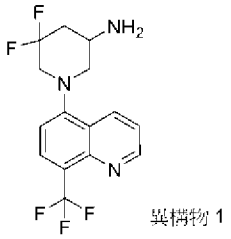
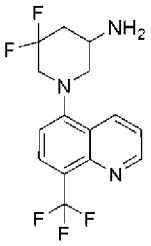
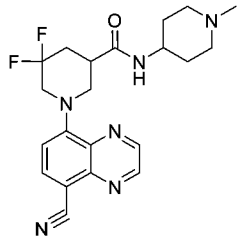
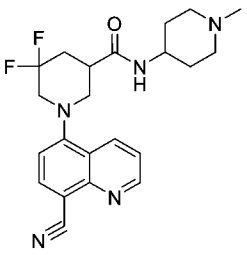
化合物編號	實施例編號	化學結構
501	127	
502	128	
503	129	
504	129	
505	130	

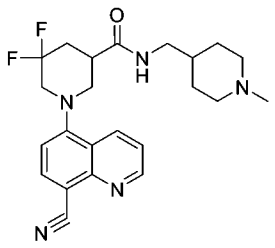
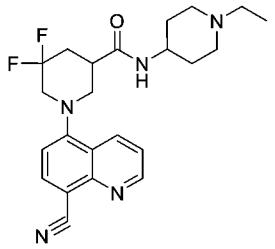
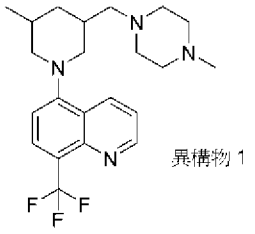
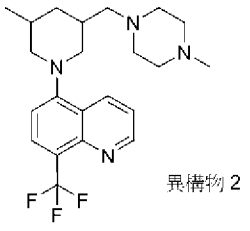
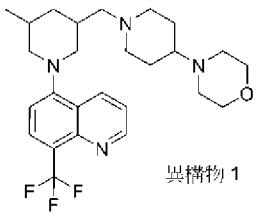
化合物編號	實施例編號	化學結構
506	129	
507	131	 外消旋異構物 1
508	131	 外消旋異構物 2
509	131	
510	30	

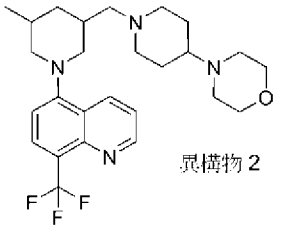
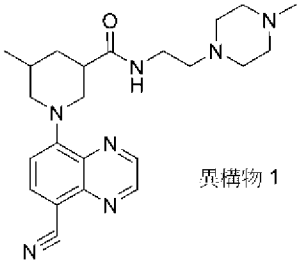
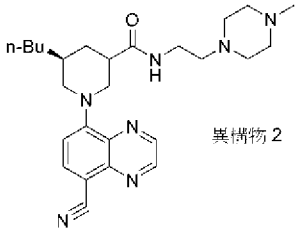
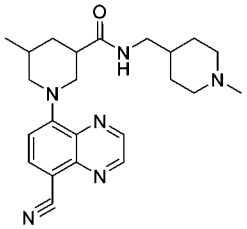
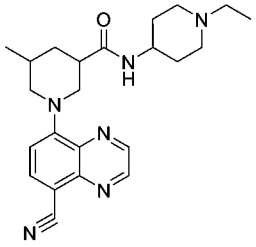
化合物編號	實施例編號	化學結構
511	40	
512	40	
513	40	
514	80	
515	57	

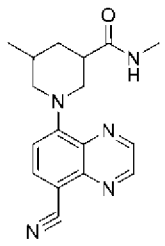
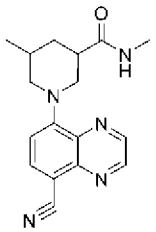
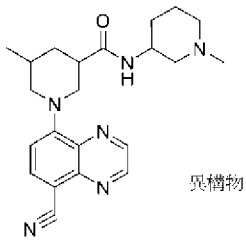
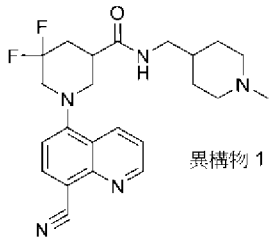
化合物編號	實施例編號	化學結構
516	57	
517	57	
518	132	
519	57	
520	126	 異構物 1

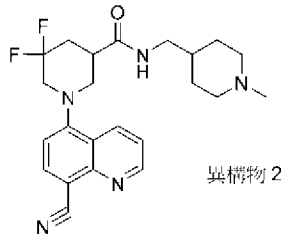
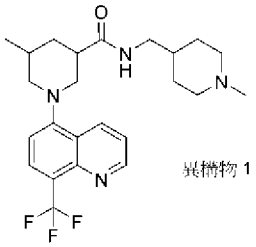
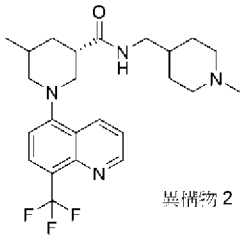
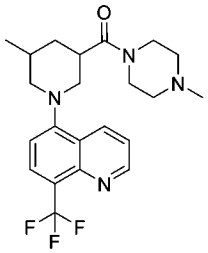
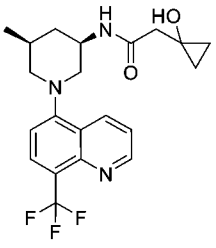
化合物編號	實施例編號	化學結構
521	126	 異構物2
522	126	 異構物1
523	126	 異構物2
524	30	
525	133	

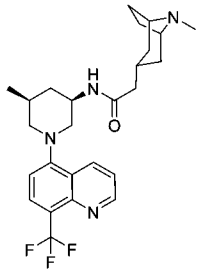
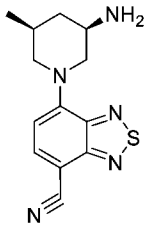
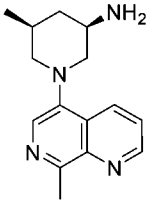
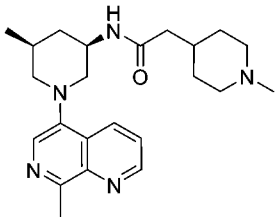
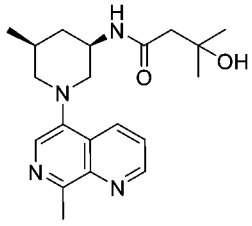
化合物編號	實施例編號	化學結構
526	57	
527	126	 異構物 1
528	126	 異構物 2
529	134	
530	134	

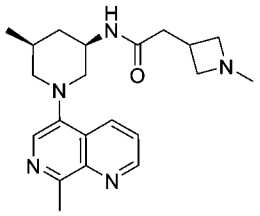
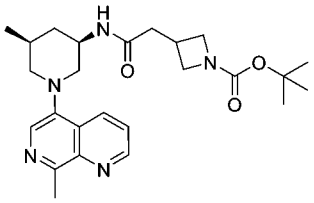
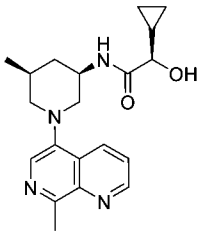
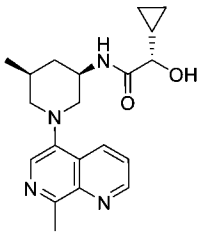
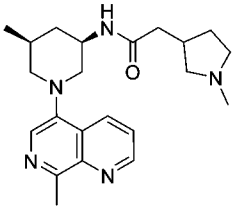
化合物編號	實施例編號	化學結構
531	134	
532	134	
533	135	 異構物 1
534	135	 異構物 2
535	135	 異構物 1

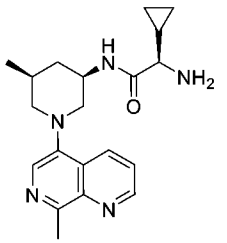
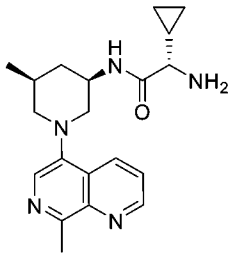
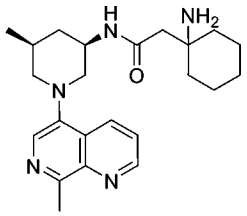
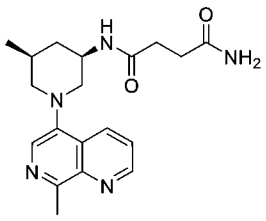
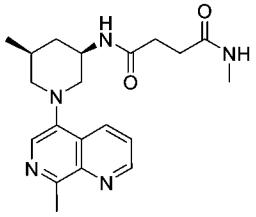
化合物編號	實施例編號	化學結構
536	135	 異構物 2
537	134	 異構物 1
538	134	 異構物 2
539	134	
540	134	

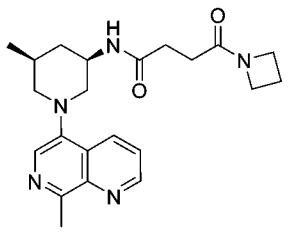
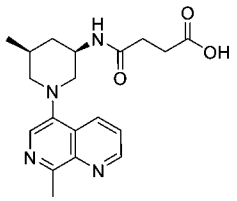
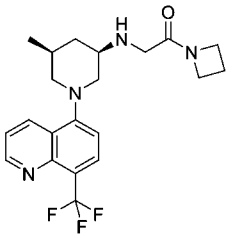
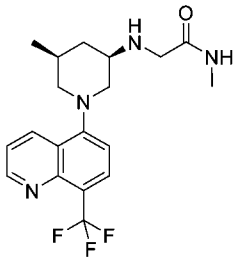
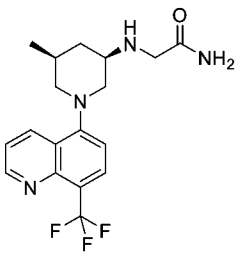
化合物編號	實施例編號	化學結構
541	134	 異構物 1
542	134	 異構物 2
543	134	 異構物 1
544	134	 異構物 2
545	136	 異構物 1

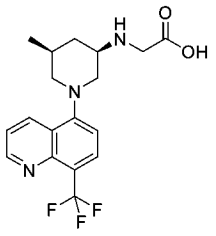
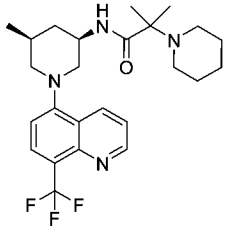
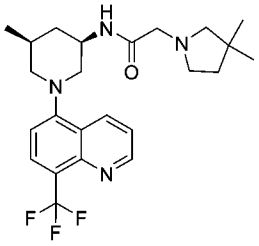
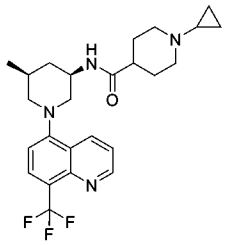
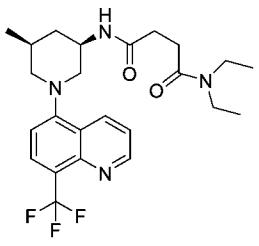
化合物編號	實施例編號	化學結構
546	136	 異構物 2
547	134	 異構物 1
548	134	 異構物 2
549	134	
550	57	

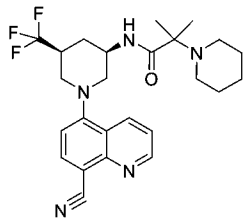
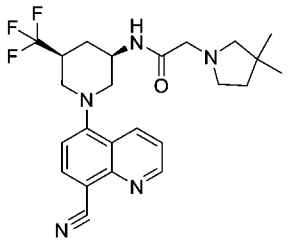
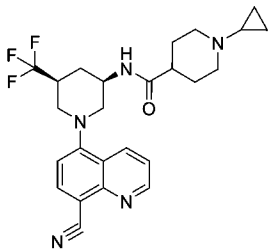
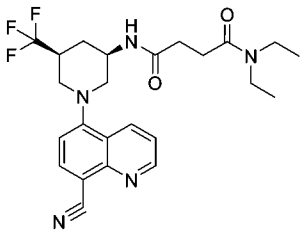
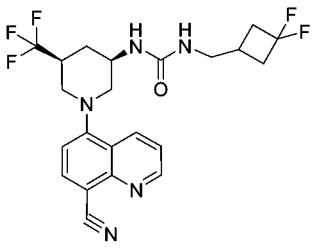
化合物編號	實施例編號	化學結構
551	57	
552	137	
553	30	
554	122	
555	122	

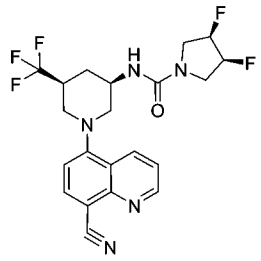
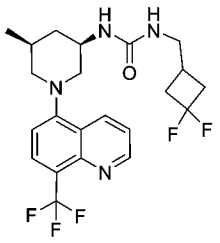
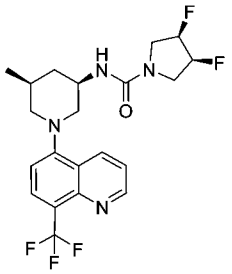
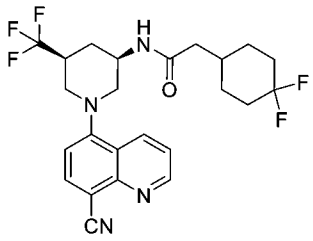
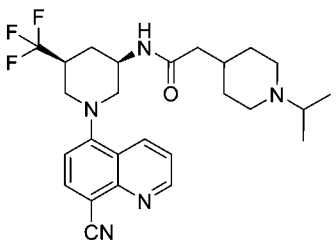
化合物編號	實施例編號	化學結構
556	122	
557	122	
558	122	
559	122	
560	122	

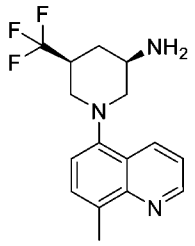
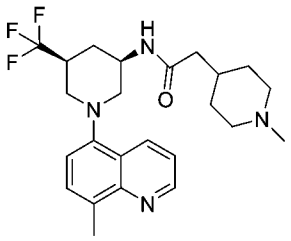
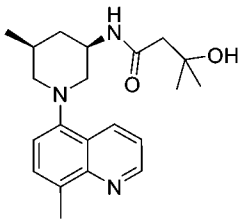
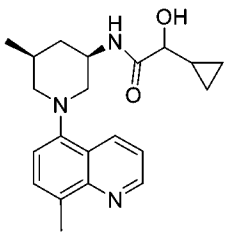
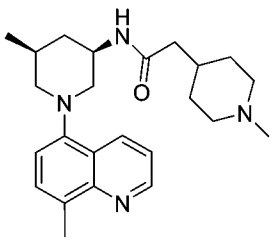
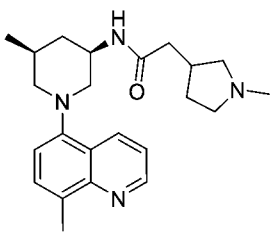
化合物編號	實施例編號	化學結構
561	123	
562	123	
563	123	
564	124	
565	124	

化合物編號	實施例編號	化學結構
566	124	
567	138	
568	139	
569	139	
570	139	

化合物編號	實施例編號	化學結構
571	140	
572	57	
573	57	
574	57	
575	57	

化合物編號	實施例編號	化學結構
576	40	
577	40	
578	40	
579	40	
580	141	

化合物編號	實施例編號	化學結構
581	141	
582	141	
583	141	
584	40	
585	40	

化合物編號	實施例編號	化學結構
586	89	
587	94	
588	94	
589	94	
590	94	
591	94	

【0110】在一些具體實施例中，本發明提供選自上述之化合物，或其醫藥可接受鹽。

【0111】各種結構描述可以顯示沒有連接基團、殘基、電荷或抗衡離子之雜原子。本技術領域中具有通常知識者可知，此種描述意指該雜原子連接至氫(例如，  可理解為)。

【0112】在某些具體實施例中，本發明化合物係依據下列實施例中所提供之流程而製備。

4.用途、調配物及給藥(administration)

醫藥可接受組成物

【0113】根據另一具體實施例，本發明提供一種含本發明化合物或其醫藥可接受衍生物及醫藥可接受載劑、佐劑或媒劑的組成物。在本發明組成物中的化合物含量係為在生物樣品中或在病患中可有效測量地抑制TLR7/8或其變體。在某些具體實施例中，本發明組成物中的化合物含量係為在生物樣品中或在患者中可有效測量地抑制TLR7/8或其變體。在某些具體實施例中，本發明組成物被配製用於投予需要此種組成物的病患。

【0114】如本文中所述，術語「病患」或「個體」意指動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

【0115】術語「醫藥可接受載劑、佐劑或媒劑」係指無毒的載劑、佐劑或媒劑，其並不會破壞該化合物及其被配製形式的醫藥活性。用於本發明組成物的醫藥可接受載劑、佐劑或媒劑包括，但不限於離子交換劑、礬土、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(例如人類血清白蛋

白)、緩衝物質(例如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、鹽類或電解質(例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖維素的物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0116】「醫藥可接受衍生物」意指本發明化合物的任何無毒鹽、酯、鹽之酯或其它衍生物，其在給予接受者後能夠直接或間接提供本發明化合物或其抑制性活性的代謝物或殘餘物。

【0117】可藉由經口、非經腸胃道、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或藉由植入貯存器投予本發明組成物。術語「非經腸胃道」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸液技術。較佳為口服、腹膜內或靜脈內投予該組成物。本發明組成物的無菌可注射形式包括水性或油性懸浮液，這些懸浮液係根據本領域已知的技術使用適當的分散或潤濕劑和懸浮劑配製。無菌可注射製劑亦可為一種含無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑的無菌可注射溶液或懸浮液，例如 1,3-丁二醇之溶液。在可接受的媒介劑及溶劑中，所使用的為水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，無菌、不易揮發油類通常被使用作為溶劑或懸浮介質。

【0118】基於此目的，所使用的任何溫和不易揮發油類包括合成的單-或二-甘油酯。脂肪酸，例如油酸及其甘油酯衍生物可用於製備注射劑，如天然藥學上可接受的油類，例如橄欖油或蓖麻油，特別是其聚氧乙烯型。這些油溶液或懸浮液亦含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，例如羧基甲基纖維素或類似的分散劑，其通常用於調製醫藥可接受劑型，包括乳液和懸浮液。例如吐溫類(Tween)、司盤類(Span)和其它乳化劑之其它常用的表面活性劑，或通常用於製備醫藥可接受的固體、液體或其它劑型的生物利用度增強劑亦可被用於調劑目的。

【0119】本發明之醫藥可接受組成物以任何口服可接受的劑型經口投予。例示性口服劑型為膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在口服使用的錠劑情況下，通常使用的載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦加入潤滑劑，例如硬脂酸鎂。關於以膠囊形式經口投予，有用的稀釋劑包括乳糖和乾玉米澱粉。當水性懸浮液需要用於口服用途時，將活性成分與乳化劑和懸浮劑組合。如果需要，亦可選擇地添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0120】或者，本發明之醫藥可接受組成物以用於直腸給藥之栓劑形式投予。此等可藉由將試劑與適當的無刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體，但在直腸溫度下則為液體，因此將在直腸中將會融化以釋放藥物。這種材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0121】本發明之醫藥可接受組成物亦可局部給藥，特別是當治療標的包括藉由局部施用而容易接近的區域

或器官，包括眼睛、皮膚或下腸道的疾病。適當的局部調配物易於製備用於各個此等區域或器官。

【0122】用於下腸道的局部施用可以在直腸栓劑調配物(詳見上文)或適當的灌腸劑調配物中進行。亦可使用局部經皮貼布。

【0123】用於局部施用，所提供的醫藥可接受組成物被配製成含有懸浮或溶解於一或多種載劑之活性成分的適當軟膏。用於此種化合物局部給藥之例示性載劑為礦物油、液體石蠟油、白石蠟油、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供之醫藥可接受組成物可被配製成含有懸浮或溶解於一或多種醫藥可接受載劑之活性成分的適當乳液或乳霜劑。適當的載劑包括，但不限於礦物油、去水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨酯 60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

【0124】本發明之醫藥可接受組成物可選擇地藉由鼻氣溶膠或吸入劑投予。此等組成物係根據醫藥調配物領域中熟知的技術製備，且可製成鹽水中之溶液，使用苯甲醇或其他適當的防腐劑、增強生物利用度的吸收促進劑、碳氟化合物及/或其它習知增溶劑或分散劑。

【0125】最佳地，本發明之醫藥可接受組成物可被配製用於經口給藥。此種調配物可與或不與食物一併投予。在一些具體實施例中，本發明之醫藥可接受組成物不與食物一併投予。在其他具體實施例中，本發明之醫藥可接受組成物與食物一併投予。

【0126】可選擇地與載劑物質組合以製造單一劑型組成物的本發明化合物的量將依據所治療的宿主、具體給藥方式而變化。較佳地，所提供之組成物應被配製成可向接受這些組成物的患者施用 0.01-100 mg/kg 體重/天的化合物劑量。

【0127】應理解的是，對於任何特定病患的具體劑量和治療方案將取決於多種因素，包括所採用的具體化合物的活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、給藥時間、排泄速率、藥物組合及治療醫師的判斷和所治療的具體疾病的嚴重程度。組成物中的本發明化合物的量也將取決於組成物中的特定化合物。

化合物及醫藥可接受組成物之用途

【0128】本發明還涉及治療患有 TLR7/8 相關疾病之個體的方法，包括投予該個體有效量之式 I 及相關化學式之化合物。

【0129】本發明化合物可作為對 TLR7 活化有反應的癌症的抗癌劑。在某些具體實施例中，該癌症包括，但不限於乳癌、膀胱癌、骨癌、腦癌、中樞和周圍神經系統癌、結腸癌、內分泌腺癌、食道癌、子宮內膜癌、胚細胞癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、喉癌及下咽癌、間皮瘤、肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直腸癌、腎癌、小腸癌、軟組織癌、睾丸癌、胃癌、皮膚癌、輸尿管癌、陰道癌和外陰癌；遺傳性癌症、視網膜母細胞瘤及威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)；白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏症(non-Hodgkins disease)、慢性和急性骨髓白

血病、急性淋巴細胞白血病、霍奇金氏症(Hodgkins disease)、多發性骨髓瘤和 T 細胞淋巴瘤；骨髓增生異常徵候群、漿細胞瘤形成、副腫瘤徵候群、未知原發部位癌症和 AIDS 相關的惡性腫瘤。

【0130】在某些具體實施例中，本發明的化合物用於治療皮膚或腎的癌症。特定的癌症對於 TLR7 活化的敏感性可以藉由以下來評估，但不限於測量原發性或轉移性腫瘤負荷的減少(輕微、部分或完全消退)、血像中的改變、血液中改變的荷爾蒙或細胞介素之濃度、腫瘤負荷進一步增加之抑制、病患疾病的穩定、與疾病相關之生物標誌物或替代標誌物的評估、病患延長的總生存期、病患疾病進展的延長時間、病患之延長的無進展生存期、病患之延長的無疾病存活期、改善病患的生活品質或疾病共發病率之調節(例如但不限於疼痛、惡病質、活動、住院、改變的血像、體重減輕、傷口癒合、發燒)。

【0131】根據本發明的化合物可以進一步作為以多種不同方式調節免疫反應的免疫反應修飾劑，使其可用於治療多種病症。

【0132】本文提供了抑制個體中免疫反應的方法，包括使用本文所述的化合物，投予該個體有效量之 TLR7 及/或 TLR8 的抑制劑(例如 TLR 抑制劑)。在一些變型中，TLR 抑制劑抑制 TLR7 依賴性免疫反應。在一些變型中，TLR 抑制劑抑制 TLR8 依賴性免疫反應。在一些變型中，TLR 抑制劑抑制 TLR7 依賴性及 TLR8 依賴性

免疫反應。在一些變型中，TLR 抑制劑抑制 TLR7 依賴性、TLR8 依賴性及另一種 TLR 依賴性免疫反應。除非另有說明，術語 TLR 抑制劑係指本文所揭示之任一種 TLR 抑制劑。在一些較佳的具體實施例中，該個體為人類病患。

【0133】免疫調節方法藉由本案揭示被提供，且包括彼等壓抑及/或抑制免疫反應者，包括但不限於免疫反應。本案揭示亦提供用於改善與非所欲免疫活化有關之症狀的方法，該免疫活化包括，但不限於與自體免疫相關症狀。根據本文所述方法的免疫壓抑和/或抑制可以在個體上實施，包括彼等患有與免疫反應之非所欲活化相關的疾病者。本案揭示亦用於抑制經 TLR7 及/或 TLR8 誘導的反應(例如，活體外或活體內)的方法。在一些變型中，將細胞與有效量 TLR 抑制劑接觸，以抑制來自有助於免疫反應的細胞的反應。

【0134】TLR7 及/或 TLR8 的抑制可用於治療及/或預防對細胞介素反應的各種疾病或病症。可用 TLR7 及/或 TLR8 抑制劑治療的症狀包括，但不限於自身免疫性疾病及炎性病症。本文所提供者為治療或預防個體的疾病或病症的方法，包括投予該個體有效量之 TLR7 及/或 TLR8 之抑制劑。此外，所提供者係用於改善與疾病或病症有關之相關的症狀的方法，包括投予有效量的 TLR7 及/或 TLR8 的抑制劑於具有疾病或病症的個體。本文亦提供用於預防或延遲疾病或病症發展的方法，包括投予有效量的 TLR7 及/或 TLR8 的抑制劑於具有疾病

或病症的個體。在某些實施方案中，該抑制劑為本文所述之化合物。

【0135】本文提供抑制個體中免疫反應的方法，該方法包含投予該個體有效抑制個體中免疫反應的量的至少一種本文所揭示之 TLR 抑制劑。在一些變型中，該免疫反應與自體免疫疾病有關。在其它態樣中，其中抑制免疫反應改善自體免疫疾病的一或多種症狀。在另外的態樣中，其中抑制免疫反應治療自體免疫疾病。在另一態樣中，其中抑制免疫反應預防或延緩自體免疫疾病的進展。在一些變型中，TLR 抑制劑抑制 TLR7 依賴性免疫反應。在一些變型中，TLR 抑制劑抑制 TLR8 依賴性免疫反應。在一些變型中，TLR 抑制劑抑制 TLR7 依賴性及 TLR8 依賴性免疫反應。在一些態樣中，投予至少一種 TLR 抑制劑以有效抑制個體中免疫反應的量。

【0136】本文亦提供治療或預防個體中自體免疫疾病的方法，包含投予該個體有效量的 TLR7 和/或 TLR8 抑制劑。在一些態樣中，自體免疫疾病的特徵在於關節疼痛、抗核抗體陽性、蝶形皮疹(malar rash)或盤狀皮疹。在一些態樣中，該自體免疫疾病與皮膚、肌肉組織及/或結締組織有關。在一些具體實施例中，該自體免疫疾病在個體中並未由皮膚、肌肉組織及/或結締組織症狀所顯示。在一些具體實施例中，該自體免疫性疾病是全身性的。自體免疫疾病，包括但不限於類風濕性關節炎(RA)、自體免疫性胰腺炎(AIP)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、第一型糖尿病、多發性硬化症(MS)、抗磷脂質

症候群(APS)、硬化性膽管炎、全身發作性關節炎、腸易激症候群(IBD)、硬皮病、修格蘭氏症(Sjogren's disease)、白斑症、多發性肌炎、尋常性天皰瘡、落葉型天皰瘡、炎症性腸病包括克隆氏症(Crohn's disease)和潰瘍性結腸炎、自體免疫性肝炎、垂體功能減退、移植物抗宿主病(GvHD)、自體免疫性皮膚疾病、葡萄膜炎、惡性貧血及副甲狀腺機能不足。自體免疫疾病亦包括、但不限於多發性血管炎重疊徵候群、川崎病、結節症、腎小球性腎炎和寒冷病。

【0137】在一些態樣中，自體免疫疾病選自由關節炎、胰腺炎、混合性結締組織病(MCTD)、狼瘡、抗磷脂質症候群(APS)、全身性發作性關節炎和腸易激症候群所組成之群組。

【0138】在其它態樣中，自體免疫疾病係選自由全身性紅斑狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎、自體免疫性皮膚病及多發性硬化症所組成之群組。

【0139】在其它態樣中，該自體免疫疾病係選自由胰腺炎、腎小球性腎炎、腎盂炎、硬化性膽管炎及第一型糖尿病所組成之群組。在一些態樣中，該自體免疫疾病為類風濕性關節炎。在一些態樣中，該自體免疫疾病為自體免疫性胰腺炎(AIP)。在一些態樣中，該自體免疫疾病為腎小球性腎炎。在一些態樣中，該自體免疫疾病為腎盂炎。在一些態樣中，該自體免疫疾病為硬化性膽管炎。在一些態樣中，該自體免疫疾病為牛皮癬。在一些態樣中，該自體免疫疾病為類風濕性疾病或病症。在

一些態樣中，該類風濕性疾病或病症為類風濕性關節炎。在一些態樣中，該疾病為糖尿病及/或糖尿病相關疾病或病症。在一些態樣中，其中該自體免疫疾病與含RNA免疫複合物有關。在一些態樣中，該自體免疫疾病為修格蘭氏症。

【0140】本文提供抑制個體中免疫反應的方法，該方法包含投予該個體有效抑制個體中免疫反應的量的至少一種本文所揭示之TLR抑制劑。在一些變型中，免疫反應與炎性病症有關。如本文所用，術語「炎性病症」包括自體免疫疾病，以及沒有已知的自體免疫成分的炎性病症(例如動脈粥樣硬化、哮喘等)。在其它態樣中，抑制免疫反應以改善炎性疾病的一或多種症狀。在另一態樣中，抑制免疫反應以治療炎性病症。在另一態樣中，抑制免疫反應以防止或延遲炎性病症的進展。在一些態樣中，炎性病症係選自非類風濕性關節炎、腎纖維化及肝纖維化。在一些態樣中，炎性病症是一種交界性皮膚炎(interface dermatitis)。在另外一些態樣中，該交界性皮膚炎係選自下列所組成之群組：扁平苔蘚、苔癬樣疹、扁平苔癬樣角化病、地衣紋狀體、角化病衣原體、多形紅斑、固定藥物發疹、苔癬樣糠疹、光毒性皮膚炎、放射性皮膚炎、病毒性皮疹、皮肌炎、繼發性梅毒、硬化性萎縮性苔蘚(lichen sclerosus et atrophicus)、蕈樣肉芽腫病、大皰性類天皰瘡、金黃色苔癬、汗孔角化症、慢性萎縮性肢皮炎和退行性黑色素瘤。在一些態樣中，炎症症狀為一種皮膚病，例如異位性皮炎(濕

疹)。在一些態樣中，炎性病症是一種無菌炎症症狀，如藥物誘導性肝及/或胰炎症。在一些其它態樣中，該炎症疾病為一種炎性肝病。在一些其它態樣中，該炎性疾病是炎性胰病。

【0141】本文提供在個體中抑制免疫反應的方法，該方法包括投予該個體有效抑制個體中免疫反應的量的至少一種本文所揭示之 TLR 抑制劑。在一些變型中，該免疫反應與慢性病原體刺激有關。在一些變型中，免疫反應與 HIV 感染有關。在其它態樣中，其中抑制免疫反應以改善由 HIV 感染引起的病毒性疾病或病症的一或多種症狀。在另外態樣中，其中抑制免疫反應以治療由 HIV 感染引起的病毒性疾病或病症。在另外態樣中，其中抑制免疫反應以防止或延遲由 HIV 感染引起的病毒性疾病或病症的進展。本文所提供的其他變體係關於已暴露於或感染 HIV 的個體的免疫抑制劑治療。對已暴露於或已感染 HIV 的個體投予 TLR 抑制劑可導致抑制經 HIV 誘導之細胞介素製造。在一些態樣中，以有效抑制暴露於或感染 HIV 的個體中經 HIV 誘導之細胞介素製造的量投予至少一種 TLR 抑制劑。

【0142】本文提供用於抑制個體中 TLR7 及/或 TLR8 依賴性免疫反應的方法，該方法包含以有效抑制個體中的免疫反應的量的 TLR 抑制劑投予該個體。在一些變型中，該免疫反應與自體免疫疾病有關。在一些態樣中，該自體免疫疾病為類風濕性關節炎。在一些態樣中，TLR 抑制劑有效抑制類風濕性關節炎的一或多種症狀。

在一些態樣中，該自體免疫疾病為多發性硬化症。在一些態樣中，該 TLR 抑制劑有效抑制多發性硬化的一或多種症狀。在一些態樣中，該自體免疫疾病是狼瘡。在一些態樣中，TLR 抑制劑有效抑制狼瘡的一個以上症狀。在一些態樣中，該自身免疫疾病為胰腺炎。在一些態樣中，該 TLR 抑制劑有效抑制胰腺炎的一或多種症狀。在一些態樣中，該自體免疫疾病是糖尿病。在一些態樣中，該 TLR 抑制劑有效抑制糖尿病的一或多種症狀。在一些態樣中，該疾病為修格蘭氏症。在一些態樣中，該 TLR 抑制劑有效抑制一或多種修格蘭氏症的症狀。在一些變型中，該免疫反應與炎性病症有關。在一些態樣中，該 TLR 抑制劑有效抑制炎性病症的一個以上症狀。在一些變型中，免疫反應與慢性病原體刺激有關。在一些態樣中，該 TLR 抑制劑有效抑制慢性病原體刺激的一個以上症狀。在一些變型中，該免疫反應與由 HIV 感染導致的病毒性疾病有關。 在一些態樣中，該 TLR 抑制劑有效抑制由 HIV 感染引起的病毒性疾病的一或多種症狀。在任何變體中，該 TLR 抑制劑為一種對於一個以上 TLR7、TLR8 及 TLR9 的抑制基序的多核苷酸。

【0143】在一些具體實施例中，涉及對個體投予 TLR 抑制劑的任何方法(例如，抑制免疫反應的方法、治療或預防自體免疫疾病或炎性病症等的方法)，TLR 抑制劑具有治療可接受性安全輪廓。該 TLR 抑制劑可例如具有治療上可接受的組織學輪廓，包括肝、腎、胰或其他器官的可接受的低毒性(如果有)。有時，多核苷酸已與

某些器官(例如肝、腎和胰)的毒性有關。在一些具體實施例中，該 TLR 抑制劑具有意想不到且有利的安全性。在一些具體實施例中，安全性輪廓包括評估毒性、組織學概況及/或壞死(例如，肝、腎及/或心臟)。在一些具體實施例中，該 TLR 抑制劑具有治療可接受的毒性水平。在一些具體實施例中，與另一 TLR 抑制劑相比，TLR 抑制劑具有降低的毒性水平。在一些具體實施例中，與受治療個體的初始體重相比，該 TLR 抑制劑誘導體重在治療上可接受的降低。在一些具體實施例中，該 TLR 抑制劑誘導總體重減少小於 5%、7.5%、10%、12.5 或 15%。在一些具體實施例中，該 TLR 抑制劑具有治療可接受的組織學輪廓。在一些具體實施例中，與參考 TLR 抑制劑相比，該 TLR 抑制劑具有更好的(例如，較低的嚴重性評分)組織學輪廓。在一些具體實施例中，TLR 抑制劑在評估例如肝臟、腎臟及/或心臟時具有更好的(例如，較低嚴重性評分)組織學輪廓。在一些具體實施例中，該 TLR 抑制劑具有治療可接受的壞死評分。在一些具體實施例中，與參照 TLR 抑制劑相比，該 TLR 抑制劑具有減少的壞死及/或更好的(例如，更低的)壞死評分。在一些具體實施例中，與參考 TLR 抑制劑相比，該 TLR 抑制劑具有減少的腎及/或肝細胞壞死及/或更好的腎及/或肝細胞壞死評分。

【0144】因此，本發明提供在動物中，特別是哺乳動物中活化 TLR7 的方法，包括向該動物投予有效量的式 I 化合物。如同用於抑制免疫反應的所有組成物一樣，

特定 TLR 抑制劑調配物的有效量及給藥方法可基於個體、所欲治療之症狀及本領域熟悉技術者顯而易見的其它因素。化合物的有效量將根據技術中已知的因素而變化，但預期為約 0.1 至 10 mg/kg、0.5 至 10 mg/kg、1 至 10 mg/kg、0.1 至 20 mg/kg、0.1 至 20 mg/kg 或 1 至 20 mg/kg 之劑量。

【0145】本發明亦提供治療動物病毒感染的方法，其包含向該動物投予有效量的式 I 化合物。有效治療或抑制病毒感染的量係為一種與未處理的對照動物相比將引起降低病毒感染的一個以上表現的量，例如為病毒損害、病毒負荷、病毒產生速率及死亡率。精確的量將根據技術中已知的因素而變化，但預期是如上述所指關於活化 TLR7 的劑量，或約 100 ng/kg 至約 50 mg/kg 的劑量、較佳為約 10 μg/kg 至約 5 mg/kg。

【0146】在各具體實施例中，式(I)化合物及相關化學式呈現對於結合 TLR7/8 的 IC_{50} 小於約 5 μM，較佳為小於約 1 μM，更佳為約 0.100 μM。

【0147】本發明的方法可以在活體外或活體內進行。特定細胞對於依本發明化合物的治療的敏感性可藉由活體外試驗特定，無論是在研究或臨床應用的過程中。通常將細胞培養物與各種濃度的本發明化合物組合足以使活性劑抑制 TLR7/8 活性的一段時間，通常介於約 1 小時至一週之間。活體外治療可使用來自活檢樣品或細胞株的培養細胞進行。

【0148】宿主或病患可屬於任何哺乳動物物種，例如靈長類，特別是人類；嚙齒動物，包括小鼠、大鼠和倉鼠；兔；馬；牛；狗；貓等。動物模型對於實驗研究是重要的，提供治療人類疾病的模型。

【0149】為了鑑定信號轉導路徑及檢測各種信號轉導路徑間的相互作用，不同科學家已開發適當的模型或模型系統，例如細胞培養模型和轉基因動物模型。為了確定信號轉導級聯中的某些階段，可以利用相互作用的化學物質來調節信號。本發明化合物亦可作為在動物及/或細胞培養模型中或在本案中所述之臨床疾病中測試TLR7/8-依賴性信號轉導途徑的試劑。

【0150】此外，本說明書關於根據式(I)化合物及其衍生物於製造藥物於預防性或治療性治療及/或監控的用途的後續教示被認為是有效且可應用的，如果適當，並不限制使用該化合物於抑制 TLR7/8 活性。

【0151】本發明亦涉及式(I)化合物及/或其生理可接受性鹽類用於預防性或治療性治療及/或監控疾病的用途，該疾病是由 TLR7/8 活性所引起、介導及/或蔓延。此外，本發明涉及式(I)化合物及/或其生理可接受性鹽類於製造用於預防性或治療性治療及/或監控疾病的藥物的用途，該疾病是由 TLR7/8 活性所引起、介導及/或蔓延。在某些具體實施例中，本發明提供根據式(I)化合物或其生理可接受性鹽類於製造用於預防性或治療性治療經 TLR7/8 介導的病症的藥物的用途。

【0152】式(I)化合物及/或其生理可接受性鹽還可作為用於製備其它藥物活性成分的中間產物，該藥物較佳地以非化學方式製備，例如藉由將活性成分與至少一種固體、流體及/或半流體載劑或賦形劑組合，並可選擇地與合適劑型中的單一或多種其它活性物質組合。

【0153】根據本發明的式(I)化合物可在疾病發作之前或之後投予一次或數次作為治療。本發明用途的前述化合物及醫藥產品特別用於治療性處理。治療相關作用在某程度上緩解一種以上病症症狀、或部分或完全地將與疾病或病理狀態相關或引起疾病或病理狀態的一種以上生理或生化參數恢復到常態。假如以不同的時間間隔投予化合物，則監測被認為是一種治療，例如以便增強反應及完全根除疾病的病原體及/或症狀。可施用相同的化合物或不同的化合物。本發明之方法亦可用於降低發生病症的可能性或甚至預先預防與 TLR7/8 活性相關病症的出現、或治療出現的症狀或持續有的症狀。

【0154】在本發明的意義中，如果個體具有上述生理或病理症狀的任何先決條件，例如家族因素、遺傳缺陷或先前發生的疾病，則建議進行預防性治療。

【0155】本發明還關於一種藥物，其包含至少一種本發明化合物及/或其藥學上可用的衍生物、鹽類、溶劑合物及立體異構物，包括其所有比例的混合物。在某些具體實施中，本發明還關於一種藥物，其包含至少一種本發明化合物及/或其生理可接受性鹽類。

【0156】在本發明意義中的「藥物」是藥物領域中的任何藥劑，其包含一或多種式(I)化合物或其製劑(例如藥物組成物或醫藥調配物)，並可用於預防、治療、後續或病後調養罹患與TLR7/8活性相關之疾病的病人，在此方式中，使得其之整體症狀或該生物體特定區域的症狀的致病改變可至少暫時地建立。

【0157】在各種具體實施例中，活性成分可單獨投予或與其它治療組合。協同效果可藉由在藥物組成物中使用多於一種的化合物來達成，即式(I)化合物與至少另一種作為活性成分之藥劑組合，其為式(I)之另一種化合物或不同結構支架的化合物。該活性成分可同時或依序使用。

【0158】本案揭示之TLR抑制劑可與一或多種另外之治療劑組合給藥。如本文所述，TLR抑制劑可與生理可接受性載劑組合。本文所述之方法可與構成疾病護理標準的其它療法組合實施，例如投予消炎劑。

【0159】在一些具體實施例中，本文所述之TLR抑制劑與皮質類固醇組合給藥。在一些具體實施例中，該皮質類固醇是糖皮質類固醇。在一些具體實施例中，該皮質類固醇是礦物皮質素。皮質類固醇包括，但不限於皮質固醇及其衍生物、前藥、異構物及類似物，可體松(cortisone)及其衍生物、前藥、異構物及類似物(即，Cortone)，皮質醛酮(aldosterone)及其衍生物、前藥、異構物及類似物，地塞米松(dexamethasone)及其衍生物、前藥、異構物及類似物(即，Decadron)，強體松

(prednisone)及其衍生物、前藥、異構物及類似物(即，Prelone)，氟氫可體松(fludrocortisone)及其衍生物、前藥、異構物及類似物，氫化可體松(hydrocortisone)及其衍生物、前藥、異構物及類似物(即，皮質醇(cortisol)或 Cortef)，羥基可體松及其衍生物、前藥、異構物及類似物，貝他每松(betamethasone)及其衍生物、前藥、異構物及類似物(即，Celestone)，亞丁皮質醇(budesonide)及其衍生物、前藥、異構物及類似物(即，Entocort EC)，甲基培尼皮質醇(methylprednisolone)及其衍生物、前藥、異構物及類似物(即，Medrol)，培尼皮質醇及其衍生物、前藥、異構物及類似物(即，Deltasone、Crtan、Meticorten、Orasone 或 Sterapred)，特安皮質醇(triamcinolone)及其衍生物、前藥、異構物及類似物(即，Kenacort 或 Kenalog)等。在一些具體實施例中，該皮質類固醇為氟氫可體松或其衍生物、前藥、異構物或類似物。在一些具體實施例中，該皮質類固醇為氟氫可體松。在一些具體實施例中，該皮質類固醇為羥基可體松或其衍生物、前藥、異構物或類似物。在一些具體實施例中，該皮質類固醇為羥基可體松。

【0160】在一些具體實施例中，每日投予任一介於約 0.001 mg 至 1 mg、0.5 mg 至 1 mg、1 mg 至 2 mg、2 mg 至 20 mg、20 mg 至 40 mg、40 至 80 mg、80 至 120 mg、120 mg 至 200 mg、200 mg 至 500 mg 或 500 mg 至 1000 mg 之間的皮質類固醇。在一些具體實施例中，每日投予任一介於約 0.1 mg/kg 至 0.5 mg/kg、0.5 mg/kg 至 1

mg/kg、1 mg/kg 至 2 mg/kg、2 mg/kg 至 5 mg/kg、5 mg/kg 至 10 mg/kg、10 mg/kg 至 15 mg/kg、15 mg/kg 至 20 mg/kg、20 mg/kg 至 25 mg/kg、25 mg/kg 至 35 mg/kg 或 35 mg/kg 至 50 mg/kg 之間的皮質類固醇。

【0161】在一些具體實施例中，該用於組合療法之 TLR 抑制劑，給予遞送 TLR 抑制劑之量可例如為任一約 0.1 至 10 mg/kg、0.5 至 10 mg/kg、1 至 10 mg/kg、0.1 至 20 mg/kg、0.1 至 20 mg/kg 或 1 至 20 mg/kg。

【0162】在一些具體實施例中，同時投予 TLR 抑制劑與一或多種另外的治療劑，包括但不限於皮質類固醇(同時給藥)。在一些具體實施例中，依序投予 TLR 抑制劑及另外的治療劑，該治療劑包括，但不限於皮質類固醇(依序給藥)。在一些具體實施例中，依序給藥包括在約 1 分鐘、5 分鐘、30 分鐘、1 小時、5 小時、24 小時、48 小時或一周內的任何時間內施用 TLR 抑制劑或另外的治療劑。在一些具體實施例中，藉由與另外的治療劑相同給藥途徑投予 TLR 抑制劑。在一些具體實施例中，藉由與另外的治療劑不同給藥途徑投予 TLR 抑制劑。在一些具體實施例中，另外的治療劑為經是腸胃道外(例如中心靜脈線、動脈內、靜脈內、肌肉內、腹膜內、皮內或皮下注射)、口服，經胃腸道、局部、鼻咽和肺(例如吸入或鼻內)。在一些具體實施例中，另外的治療劑是皮質類固醇。

【0163】所揭示的式 I 化合物可與包括抗癌劑之其它已知的治療劑組合投予。如本文所使用，術語「抗癌

劑」係關於用於治療癌症為目的投予患有癌症之病患的任何藥劑。

【0164】上述定義的抗癌治療可作為單一療法施用，或除了本文所揭示之式 I 化合物外，尚可包括習知手術或放射療法或藥物療法。這種藥物治療，例如化療或標靶治療，可包括一或多種，但較佳為一種的下列抗腫瘤劑：

烷化劑：例如六甲蜜胺(altretamine)、苯達莫司汀(bendamustine)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯氮平(chlormethine)、環磷酰胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、異環磷酰胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、托西酸鹽(tosilate)、洛莫司汀(lomustine)、馬法蘭(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、米拖拉醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、塞替派(thiotepa)、曲奧舒凡(treosulfan)、美曲洛坦(mechloretamine)、卡波醌(carboquone)；阿巴新醌(apaziquone)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、巴磷醯胺(palifosfamide)、哌泊溴烷(pipobroman)、氯磷酰胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uramustine)、TH-302[4]、VAL-083[4]；

鉑化合物：例如卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、依鉑(eptaplatin)、米鉑水合物(miriplatine

hydrate)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、吡鉑(picoplatin)、沙鉑(satraplatin)；洛鉑、奈達鉑、吡鉑、沙鉑；

DNA 變更劑：例如氨柔比星(amrubicin)、比生群(bisantrene)、地西他濱(decitabine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、丙卡巴肼(procarbazine)、曲貝替定(trabectedin)、氯法拉濱(clofarabine)；安吖啶(amsacrine)、溴他利星(brostallicin)、匹克生瓊(pixantrone)、拉羅莫司汀(laromustine)[1,3]；

柘樸異構酶抑制劑：例如依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、雷佐生(razoxane)、索布佐生(sobuzoxane)、替尼泊苷(teniposide)、托泊替康(topotecan)；氨萘非特(amonafide)、貝洛替康(belotecan)、依利醋銨(elliptinium acetate)、伏利拉辛(voreloxin)；

微管修飾劑：例如卡巴他賽(cabazitaxel)、多西他賽(docetaxel)、艾立布林(eribulin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、紫杉醇(paclitaxel)、長春堿(vinblastine)、長春新堿(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)；福他布林(fosbretabulin)、替司他賽(tesetaxel)；

抗代謝物：例如天門冬醯胺酶(asparaginase)[3]、阿紮胞苷(azacitidine)、左亞葉酸鈣(calcium levofolinate)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱

(cladribine)、阿糖胞苷(cytarabine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、巰嘌呤(mercaptopurine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、奈拉濱(nelarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、普拉曲沙(pralatrexate)、硫唑嘌呤(azathioprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、卡莫氟(carmofur)；去氧氟尿苷(doxifluridine)、艾西拉濱(elacytarabine)、雷替曲塞(raltitrexed)、沙帕他濱(sapacitabine)、替加氟(tegafur)[2,3]、三甲曲沙(trimetrexate)；

抗癌抗生素：例如博來黴素(bleomycin)、更生黴素(dactinomycin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、左旋咪挫(levamisole)、米替福新(miltefosine)、絲裂黴素C(mitomycin C)、羅米地新(romidepsin)、鏈佐星(streptozocin)、戊柔比星(valrubicin)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)、柔紅黴素(daunurobicin)、普卡黴素(plicamycin)；阿柔比星(aclarubicin)、培洛黴素(peplomycin)、吡柔比星(pirarubicin)；

荷爾蒙/拮抗劑：例如阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、比卡魯胺(bicalutamide)、布舍瑞林(buserelin)、卡普睾酮(calusterone)、氯稀雌醚(chlorotrianisene)、地加瑞克(degarelix)、地塞米松

(dexamethasone)、雌二醇(estradiol)、氟可龍(fluocortolone)、氟羥甲睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、組氨瑞林(histrelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)、甲地孕酮(megestrol)、米托坦(mitotane)、那法瑞林(nafarelin)、諾龍(nandrolone)、尼魯米特(nilutamide)、奧曲肽(octreotide)、潑尼松龍(prednisolone)、雷洛昔芬(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)、促甲狀腺素α(thyrotropin alfa)、托瑞米芬(toremifene)、曲洛司坦(trilostane)曲普瑞林、(triptorelin)、己烯雌酚(diethyl stilbestrol)；阿考比芬(acolbifene)、達那唑(danazol)、地洛瑞林(deslorelin)、環硫雄醇(epitiostanol)、歐特羅蘭(orteronel)、恩雜魯胺(enzalutamide)[1,3]；

芳香酶抑制劑：例如氨魯米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、法倔唑(fadrozole)、來曲唑(letrozole)、睾內酯(testolactone)；福美坦(formestane)；

小分子激酶抑制劑：例如克唑替尼(crizotinib)、達沙替尼(dasatinib)、厄洛替尼(erlotinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瑞戈非尼(regorafenib)、盧梭替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、凡他尼布(vandetanib)、威羅菲尼(vemurafenib)、波舒替尼

(bosutinib)、吉非替尼(gefitinib)、阿昔替尼(axitinib)；阿法替尼(afatinib)、吉法替尼(alisertib)、達拉菲尼(dabrafenib)、達扣替尼(dacomitinib)、迪納西尼(dinaciclib)、度維替尼(dovitinib)、恩紮妥林(enzastaurin)、尼提搭尼(nintedanib)、連發替尼(lenvatinib)、里尼菲尼(linifanib)、林西替尼(linsitinib)、馬賽替尼(masitinib)、米噪妥林(midostaurin)、莫替沙尼(motesanib)、奈拉替尼(neratinib)、歐拉替尼(orantinib)、呱立福新(perifosine)、泊那替尼(ponatinib)、拉朵替尼(radotinib)、里構思替(rigosertib)、替匹法尼(tipifarnib)、梯瓦替尼(tivantinib)、提沃札尼(tivozanib)、曲美替尼(trametinib)、批馬斯替(pimasertib)、丙氨酉愛布立尼布(brivanib alaninate)、西地尼布(cediranib)、阿帕替尼(apatinib)[4]、蘋果酸卡博替尼(cabozantinib S-malate)[1,3]、依魯替尼(ibrutinib)[1,3]、依康替尼(icotinib)[4]、撲帕利西(buparlisib)[2]、西帕替尼(cipatinib)[4]、康比替尼(cobimetinib)[1,3]、依德拉西(idelalisib)[1,3]、飛達替尼(fedratinib)[1]、XL-647[4]；

光敏劑：例如甲氧沙林(methoxsalen)[3]；卟吩姆鈉(porfimer sodium)、他拉泊芬(talaporfin)、替莫泊芬(temoporfin)；

抗體：例如阿侖珠單抗(alemtuzumab)、貝索單抗(besilesomab)、貝土西單抗(brentuximab vedotin)、西妥

昔單抗(cetuximab)、地舒單抗(denosumab)、伊匹木單抗(ipilimumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、帕木單抗(panitumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、培妥珠單抗(pertuzumab)[2,3]；卡妥索單抗(catumaxomab)、依洛珠單抗(elotuzumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、法利珠單抗(farletuzumab)、莫佳木單抗(mogamulizumab)、奈昔木單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、阿托珠單抗(obinutuzumab)、歐卡朱單抗(ocaratuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、利妥木單抗(rilotumumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、托珠單抗(tocilizumab)、紮蘆木單抗(zalutumumab)、紮木單抗(zanolimumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、達托珠單抗(dalotuzumab)[1,2,3]、歐娜托珠單抗(onartuzumab)[1,3]、雷妥莫單抗(racotumomab)[1]、塔巴魯單抗(tabalumab)[1,3]、EMD-525797[4]、尼沃魯單抗(nivolumab)[1,3]；

細胞介素：例如阿地白介素(aldesleukin)、干擾素α[2]、干擾素 α2a[3]、干擾素 α2b[2,3]；西莫白介素(celmoleukin)、他索那敏(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、奧普瑞白介素(oprelvekin)[1,3]、重组干擾素 β-1a[4]；

藥物複合體：例如地尼白介素(denileukin diftitox)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、碘苄胍I123 (iobenguane I123)、潑尼莫司汀(prednimustine)、

曲妥單抗(trastuzumab emtansine)、雌莫司汀(estramustine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、奧加米星(ozogamicin)、阿柏西普(aflibercept)；貝辛白介素(cintredekin besudotox)、依度曲肽(edotreotide)、伊珠單抗奧加米星(inotuzumab ozogamicin)、他那莫單抗(naptumomab estafenatox)、莫奧珠單抗(oportuzumab monatox)、鍀(99mTc)阿西莫單抗(technetium (99mTc) arcitumomab)[1,3]、凡它佛德(vintafolide)[1,3]；

疫苗：例如新普流西(sipuleucel)[3]；維特斯朋(vitespen)[3]、艾美平木(emepepimut-S)[3]、oncoVAX[4]、林朵平木(rindopepimut)[3]、troVax[4]、MGN-1601[4]、MGN-1703[4]；及

其他種類：阿利維A酸(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、硼替佐米(bortezomib)、依維莫司(everolimus)、伊班膦酸(ibandronic acid)、咪喹莫特(imiquimod)、來那度胺(lenalidomide)、香菇多糖(lentinan)、甲酪氨酸(metirosine)、米法莫肽(mifamurtide)、帕米磷酸(pamidronic acid)、培門冬酶(pegaspargase)、噴司他丁(pentostatin)、西普魯西(sipuleucel)[3]、西佐喃(sizofiran)、他米巴羅汀(tamibarotene)、坦羅莫司(temsirolimus)、沙利度胺(thalidomide)、維A酸(tretinoin)、維莫德吉(vismodegib)、唑來膦酸(zoledronic acid)、伏林司他(vorinostat)；塞來考昔(celecoxib)、西侖吉肽(cilengitide)、恩替司他(entinostat)、依他硝唑

(etanidazole)、甲聶德匹(ganetespib)、伊屈諾昔(idronoxil)、伊尼帕里(iniparib)、伊莎佐米(ixazomib)、氯尼達明(lonidamine)、尼莫唑(nimorazole)、帕比司他(panobinostat)、培維A酸(peretinoin)、普利肽新(plitidepsin)、泊馬度胺(pomalidomide)、普扣搭唑(procodazol)、地磷莫司(ridaforolimus)、他喹莫德(tasquinimod)、德羅翠他(telotristat)、胸腺法新(thymalfasin)、替拉紮明(tirapazamine)、托多司他(tosedostat)、曲貝德生(trabedersen)、烏苯美司(ubenimex)、伐司朴達(valspodar)、今又生(gendicine)[4]、溶血性鏈球菌製劑(picibanil)[4]、雷歐利辛(reolysin)[4]、鹽酸瑞螺旋黴素(retaspimycin hydrochloride)[1,3]、翠巴拉尼(trebananib)[2,3]、維魯利秦(virulizin)[4]、卡非佐米(carfilzomib)[1,3]、內皮他丁(endostatin)[4]、伊姆扣思(immucothel)[4]、貝林司他(belinostat)[3]、MGN-1703[4]。

([1] Prop. INN (提議的國際非專有名稱(International Nonproprietary Name))；[2] Rec. INN (推薦的國際非專有名稱)；[3] USAN (美國採用的名稱)；[4]無INN)。

【0165】在一些具體實施例中，當與單獨投予TLR抑制劑或該額外治療劑時所投予的有效量相比，TLR抑制劑與一個以上額外治療劑之組合減少所投予之TLR抑制劑及/或該一個以上額外治療劑的有效量(包括，但不限於劑量體積、劑量濃度及/或所投予總藥物劑量)而達到與相同的結果。在一些具體實施例中，當與單獨投予皮

質類固醇相比，TLR 抑制劑與皮質類固醇之組合減少所投予之皮質類固醇的有效量。在一些具體實施例中，當與單獨投予額外治療劑相比，TLR 抑制劑與額外治療劑之組合減少所投予之治療劑的頻率。在一些具體實施例中，當與單獨投予額外治療劑相比，TLR 抑制劑與額外治療劑之組合減少總治療期間。在一些具體實施例中，TLR 抑制劑與額外治療劑之組合減少與單獨投予額外治療劑有關之副作用。在一些具體實施例中，該額外治療劑為皮質類固醇。在一些具體實施例中，該皮質類固醇為氟氫可體松或其衍生物、前藥、異構物或類似物。在一些具體實施例中，皮質類固醇為氟氫可體松。在一些具體實施例中，與單獨之 TLR 抑制劑或額外治療劑之有效量相比，TLR 抑制劑與額外治療劑之有效量之組合更為有效。

【0166】TLR 抑制劑亦可作為疫苗佐劑，與調節體液及/或細胞介導之免疫反應的任何物質聯合使用，例如，活的病毒、細菌或寄生蟲免疫原；非活化的病毒、腫瘤衍生的、原生動物、生物體來源的、真菌或細菌免疫原、類毒素、毒素；自身抗原；多醣；蛋白質；糖蛋白；肽；細胞疫苗；DNA 疫苗；重組蛋白；糖蛋白；肽等等。在一些態樣中，包括但不限於 TLR 抑制劑與疫苗之組合的組合療法用於治療自體免疫疾病或炎性病症。在一些態樣中，包括但不限於 TLR 抑制劑與疫苗之組合的組合療法用於治療感染性疾病。

【0167】在一些具體實施例中，包括但不限於TLR抑制劑與皮質類固醇之組合的組合療法用於治療自體免疫疾病或炎性病症。在一些具體實施例中，該自體免疫疾病選自但不限於類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、自體免疫性皮膚病、多發性硬化症、胰腺炎、腎小球性腎炎、腎盂炎、硬化性膽管炎和第一型糖尿病。在一些具體實施例中，該自體免疫疾病為修格蘭氏症。

【0168】本文還提供含本文提供的TLR抑制劑的套組，以及用於抑制TLR7-及/或TLR8依賴性免疫反應的方法的說明書。

【0169】套組可包含一或多個含本文所述之TLR抑制劑(或含TLR抑制劑之調配物)之容器、及一組說明書，關於TLR抑制劑或調配物用於所欲治療之用途及劑量，雖然含有說明書的電子儲存媒體(例如，磁碟片或光碟)亦可被接受，但一般為書面說明書(例如，抑制對於TLR7及/或TLR8激動劑之反應、抑制TLR7及/或TLR8-依賴性免疫反應、改善一種以上自體免疫疾病之症狀、改善慢性炎症疾病之症狀、在對於病毒反應中減少細胞介素產生及/或治療及/或預防由TLR7及/或TLR8介導之疾病或病症的一種以上症狀)。套組所包含的說明書通常包括關於劑量、給藥方案和欲治療的給藥途徑的訊息。用於TLR抑制劑(或包含TLR抑制劑的調配物)的容器可為單位劑量、大包裝(例如多劑量包裝)或次單位劑量。套組可進一步包含含有佐劑的容器。

【0170】在另一方面，本發明提供一種套組，其由分開包裝的有效量之本發明化合物及/或其醫藥可接受鹽、衍生物、溶劑合物和立體異構物，包括其所有比例的混合物，以及可選擇地有效量的其它活性成分所組成。該套組包含適當的容器，例如盒子、個別瓶子、袋或安瓿瓶。該套組可以包含例如分離的安瓿瓶，各含有溶解或凍乾形式的有效量的本發明化合物及/或其醫藥可接受鹽類、衍生物、溶劑合物和立體異構物，包括其所有比例的混合物，和有效量的其它活性成分。

【0171】如本文所使用，術語「治療」係指逆轉、減輕、延遲發作或抑制如本文所述疾病或病症或其一種或多種症狀的進展。在一些具體實施例中，在一或多種症狀已發展後施用治療。在其他具體實施中，治療在沒有症狀的情況下施用。例如，在症狀發作之前(例如，根據症狀的歷史及/或根據遺傳或其他感受因素)對易感個體施以治療。治療可在症狀解除後繼續進行，例如防止或延遲它們複發。

【0172】根據本發明的方法，使用有效治療或減輕上述提供病症的嚴重程度的任何量及任何給藥途徑投予化合物和組成物。根據個體的種類、年齡及一般條件、感染的嚴重程度、特定藥劑、其給藥方式等等，所需的確切量將根據個體而不同。本發明化合物較佳被配製成劑量單位型式，易於給藥及劑量一致性。本文所用的措辭「劑量單位型式」係指一種適於待治療之病人的藥劑的物理離散單位。然而，應當理解，本發明化合物及組成

物的總日用量將由主治醫師在合理的醫學判斷範圍內決定。用於任何特定病症或生物體的特定有效劑量水平將取決於多種因素，包括所治療的病症和病症的嚴重程度；所使用的特定化合物的活性；所使用的特定組成物；病患的年齡、體重、一般健康狀況、性別和飲食；所使用的特定化合物的給藥時間、給藥途徑和排泄速率；治療的持續時間；與所使用特定化合物組合使用或同時使用的藥物，以及在醫學技術中所熟知的類似因素。

【0173】本發明醫藥可接受組成物可以經口服、直腸、腸胃道外、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由粉末、軟膏或滴劑)、頰內、作為口服或鼻用噴霧劑給予，其取決於所治療的感染的嚴重程度。在某些具體實施例中，本發明化合物以個體體重約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 的劑量水平經口服或腸胃道外投予，較佳以約 1 mg/kg 至約 50 mg/kg，每天一次或多次，以獲得所需的治療效果。

【0174】在某些具體實施例中，式(I)化合物及其相關配方以及其它活性成分的治療有效量取決於許多因素，包括例如動物的年齡和體重、需要治療的精確疾病狀況及其嚴重程度、調配物的性質和給藥方法，而且最終由治療醫生或獸醫確定。然而，化合物的有效量通常在每天 0.1 至 100 mg/kg 接受者(哺乳動物)體重的範圍內，特別典型的是每天 1 至 10 mg/kg 體重之範圍內。因此，對於體重為 70 kg 的成年哺乳動物，每天的實際量通常在

70至700 mg之間，其中該量可以單獨劑量每天施用或通常以一連續部分劑量(例如，三、四、五或六次)，使得總日劑量相同。其鹽類或溶劑合物或生理功能衍生物的有效量可被確定為化合物本身的有效量的分數。

【0175】在某些具體實施例中，醫藥調配物可以劑量單位的型式投予，其每劑量單位包含預定量的活性成分。依據所治療的病況、給藥方法及病患的年齡、體重及症狀，此單位可包含例如0.5 mg至1 g，較佳為1 mg至700 mg，特佳為5 mg至100 mg之本發明化合物，或醫藥調配物可以每劑量單位包含預定量的活性成分的劑量單位型式投予。較佳的劑量單位調配物是包含如上所述的每日劑量或部分劑量或其相對部分的活性成分者。此外，此種類型的醫藥調配物可以使用醫藥技術中通常所知的方法製備。

【0176】用於口服給藥的液體劑型包括，但不限於醫藥可接受的乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿和酏劑。除活性化合物外，液體劑型可選擇地含有技術中通常使用的惰性稀釋劑，例如水或其它溶劑，增溶劑和乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺，油類(特別是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇和脫水山梨糖醇的脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑外，口服組成物亦可包括佐劑，例如潤濕劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、調味劑和芳香劑。

【0177】可注射製劑，例如，無菌可注射水性或油性懸浮液，係根據已知技術使用適當分散劑或潤濕劑及懸浮劑配製。無菌可注射製劑亦為一種於無毒胃腸道外可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於 1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受媒劑及溶劑為水、林格氏液(Ringer's solution)、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，通常使用無菌、不揮發油類作為溶劑或懸浮介質。就此目的，可使用任何溫和的不揮發油類，包括合成的單甘油酯或二甘油酯。此外，例如油酸之脂肪酸用於製備注射劑。

【0178】在使用前，例如藉由通過細菌截留濾器過濾、或以無菌固體組成物型式摻入殺菌劑中，該組成物可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中，而可將可注射調配物滅菌。

【0179】為了延長本發明化合物的效果，通常希望減緩化合物從皮下或肌內注射吸收。此藉由使用具有較差水溶性結晶或非晶型材料的液體懸浮液來實現。然後化合物的吸收速率取決於其溶解速率，而溶解速率又可取決於晶體大小及晶形。或者，經胃腸道外投予的化合物型式的延遲吸收可藉由將化合物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。可注射的儲庫(depot)型式藉由在例如聚乳酸-聚甘醇酸(polyactide-polyglycolide)之生物可降解的聚合物中形成化合物的微膠囊基質來製備。依據化合物與聚合物的比例及所使用的特定聚合物的性質，可控制化合物釋放的速率。其它生物可降解的聚合物之實例包括

聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲庫注射調配物亦可藉由將化合物包埋於與身體組織相容的脂質體或微乳液中來製備。

【0180】用於直腸或陰道給藥的組成物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與適當無刺激性賦形劑或載劑(例如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，其在環境溫度下是固體，但在體溫下是液體，因此在直腸或陰道腔中融化並釋放活性化合物。

【0181】用於口服給藥的固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及顆粒劑。在此種固體劑型中，活性化合物與至少一種惰性的醫藥可接受賦形劑或載劑混合，該醫藥可接受賦形劑或載劑例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或a)填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和矽酸，b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖和阿拉伯膠，c)濕潤劑，例如甘油，d)崩解劑，例如瓊脂--瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽和碳酸鈉，e)溶液阻滯劑，例如石蠟，f)吸收促進劑，例如四級銨化合物，g)潤濕劑，例如鯨蠟醇和甘油單硬脂酸酯，h)吸收劑，例如高嶺土和膨潤土，及 i)潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑和丸劑的情況下，劑型亦可選擇地包含緩衝劑。

【0182】相似類型的固體成形物亦可在軟質及硬質經填充明膠膠囊中作為填充劑，該膠囊使用諸如乳糖或奶

糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的賦形劑。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒劑的固體劑型可用例如腸溶衣之包衣和殼層與醫藥調配技術中所熟知之其它包衣製備，其可選擇地含有不透明劑(opacifying agent)，並且亦可為僅在或較佳在腸道某部分釋放活性成分的組成物，可選擇地以延遲的方式。可使用的嵌入組成物之實例包括聚合物質和蠟。相似類型的固體組成物亦在軟質及硬質經填充明膠膠囊中作為填充劑，該膠囊使用諸如乳糖或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的賦形劑。

【0183】活性化合物亦可為具有一或多種上述賦形劑的微膠囊形式。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒劑的固體劑型可以例如腸溶衣之包衣和殼層、釋放控制包衣和醫藥調配技術中所熟知之其它包衣製備。在此種固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑混合，例如蔗糖、乳糖或澱粉。如通常的實施，此種劑型亦包括除了惰性稀釋劑之外的另外物質，例如壓錠潤滑劑和其它壓錠助劑，例如硬脂酸鎂和微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑的情況，劑型可選擇地亦包含緩衝劑，其可選擇地含有不透明劑，並且亦可為僅在或較佳在腸道某部分釋放活性成分的組成物，可選擇地以延遲的方式。可使用的嵌入組成物之實例包括聚合物質和蠟。

【0184】本發明化合物用於局部或經皮給藥的劑型包括軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、粉劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼劑。將活性組分在無菌條件下與醫藥可

接受載劑及任何所需之防腐劑或緩衝液混合。眼科調配物、耳滴劑及眼滴劑也被考量在本發明之範圍內。另外，本發明考量使用經皮貼劑，其具有提供受控遞送化合物至身體的額外優點。此種劑型可藉由將化合物溶解或分散於適當的介質中來製備。吸收增強劑亦可用於增加化合物通過皮膚的通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散在聚合物基質或凝膠中來控制。

【0185】根據一具體實施例，本發明係關於在生物樣品中抑制 TLR7/8 活性的方法，其包括使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物的組成物接觸的步驟。

【0186】根據另一具體實施例，本發明係關於以積極方式抑制生物樣品中 TLR7/8 或其突變體活性的方法，其包括使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物的組成物接觸的步驟。

【0187】本發明的化合物在活體外可用於理解 TLR7/8 的生物學角色的獨特工具，包括評估被認為會影響 TLR7/8 產生及 TLR7/8 相互作用的許多因素，及受其影響者。本化合物亦可用於開發與 TLR7/8 相互作用的其它化合物，因為本化合物提供促進該發展的重要結構-活性關係(SAR)的資訊。結合 TLR7/8 的本發明化合物可作為在活細胞、經固定的細胞、生物液體、組織勻質物、經純化的天然生物材料等中偵測 TLR7/8 的試劑，例如，藉由標記此種化合物，可鑑定表現 TLR7/8 的細胞。此外，本發明化合物基於與 TLR7/8 結合的能力，可用於原位染色、FACS(螢光激活細胞分類)、十二

烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)、ELISA酵素連接免疫吸附測定)等、酵素純化，或用於在透性細胞(permeabilized cell)內純化表現 TLR7/8 的細胞。本發明化合物亦可用作各種醫學研究及診斷用途的商業研究試劑。此類用途可包括，但不限於：在多種功能測定中作為定量候選 TLR7/8 抑制劑性之校準標準的用途；在隨機化合物篩選中作為阻斷試劑的用途，即在尋找新的 TLR7/8 配體家族中，可使用化合物阻斷本案所請 TLR7/8 化合物的回收；使用於與 TLR7/8 共結晶，即本發明化合物將可形成與 TLR7/8 結合的化合物晶體，藉由 x 射線晶體學能夠測定酵素/化合物結構；其他研究及診斷應用，其中 TLR7/8 較佳被活化，或對照已知量的 TLR7/8 抑制劑，此活化方便被校準；在測定中用作探針以確定在細胞中 TLR7/8 的表現；以及研發用於檢測與 TLR7/8 結合配體結合相同位置的化合物的分析。

【0188】本發明化合物可以其本身及/或與用於診斷治療有效性的物理測量結合使用。含該化合物的醫藥組成物及該化合物用於治療經 TLR7/8 介導之病症的用途是一種有前景、新穎的手段，用於廣範圍的治療中，以引起直接和立即改善人類或動物的健康狀況。本發明的口服生物可利用及活性的新穎化學實體改善病患的方便性和醫生的用藥意願。

【0189】式(I)化合物、其鹽類、異構物、互變異構物、對映體型式、非對映體、外消旋物、衍生物、前藥及/或代謝物的特徵在於高特異性及穩定性、低製造成

本及易於處理。這些特徵形成可再現作用的基礎，其中包括無交叉反應性，且用於與標靶結構的可靠及安全的相互作用。

【0190】如本文中所使用，術語「生物樣品」包括，但不限於細胞培養物或其萃取物；由哺乳動物所獲得的生檢材料或其萃取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其萃取物。

【0191】在生物樣品中，調節 TLR7/8 或其突變體的活性可用於本領域熟悉者已知的多種目的。這些目的的實例包括，但不限於輸血、器官移植、生物樣品儲存及生物分析。

[實施例]

【0192】如下文實施例中所述，在某些例示性具體實施例中，根據以下一般程序製備化合物。應當理解，儘管一般方法描述某些本發明化合物的合成，但以下一般方法和本領域中具有通常知識者已知的其他方法可應用於所有化合物及此等化合物每一者之子類和種類，如本文所述。

【0193】在下述方法、流程及實施例的描述中所使用的符號及規範與當今學術文獻所使用的一致，例如，Journal of the American Chemical Society 或 Journal of Biological Chemistry 中所使用者。

【0194】除另有說明，所有溫度均以 ^{0}C (攝氏溫度)表示。

【0195】所有使用的溶劑皆為市售的，且並不經進一步純化而被使用。通常在氮氣的惰性氣壓下使用無水溶劑進行反應。快速管柱層析通常使用 Silica gel 60 (0.035-0.070 mm 粒度）進行。

【0196】所有 NMR 實驗被記錄在配有 Bruker 400 BBFO 探針的 Bruker Mercury Plus 400 NMR 光譜儀上，於 400 MHz 用於質子 NMR，或在配有 Bruker 300 BBFO 探針之 Bruker Mercury Plus 300 NMR 光譜儀上，於 300 MHz 用於質子 NMR，或在配有 Bruker PABBO BB-1H/D Z GRD 探針之 Bruker Avance III 400 NMR 光譜儀上，於 400 MHz 用於質子 NMR。大多數的氘化溶劑通常含有 0.03%至 0.05% v/v 的四甲基矽烷，其用作參考信號(對於 ^{1}H 及 ^{13}C 都設定為 d 0.00)。在氘化溶劑不含四甲基矽烷的情況下，殘留的非氘化溶劑峰值被使用作為參考信號，如所出版的指南(*J. Org. Chem., Vol. 62, No. 21, 1997*)。

【0197】以下列兩種儀器中的一種進行 LC-MS 分析：

【0198】- SHIMADZU LC-MS 儀，由 UFLC 20-AD 系統及 LCMS 2020 MS 偵測器組成。所使用之管柱為 Shim-pack XR-ODS，2.2 μm，3.0 x 50 mm。使用線性梯度，於 2.2 分鐘期間由 95% A (A：含 0.05% TFA 之水)起始及在 100% B (B：含 0.05% TFA 之乙腈)終了，總運行時間 3.6 分鐘。該管柱溫度在 40°C 且流動率在 1.0 mL/min。二極體陣列(Diode Array)偵測器由 200-400 nm 掃描。配有電噴灑離子源(ES)之質譜儀在正模式或負模

式操作。該質譜儀以掃描時間 0.6 s 於 *m/z* 90-900 之間掃描。

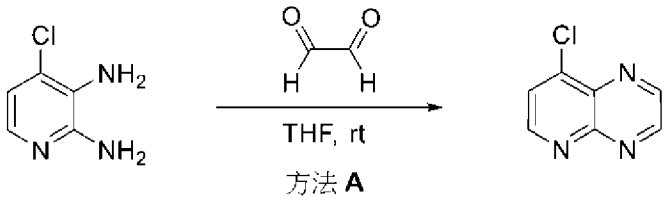
【0199】- Agilent 1200 系列質譜儀，來自 Agilent Technologies，使用大氣壓力化學游離法(Atmospheric Chemical Ionization；APCI)或電噴灑游離法(Electrospray Ionization；ESI)。二極體陣列偵測器由 200-400 nm 掃描。該質譜儀以掃描時間 0.6 s 於 *m/z* 90-900 之間掃描。管柱：XBridge C8，3.5 µm，4.6 x 50 mm；溶劑 A：水+ 0.1% TFA；溶劑 B：ACN + 0.1 % TFA；流速：2 ml/min；梯度：0 min：5% B, 8 min：100% B, 8.1 min：100% B, 8.5 min：5% B, 10 min 5% B 或 LC/MS Waters ZMD (ESI)。

【0200】HPLC 資料係獲自 SHIMAZU LC-MS 儀或使用 Agilent 1100 系列 HPLC (來自 Agilent technologies)，使用管柱(XBridge C8，3.5 µm，4.6 x 50 mm)及二種移動相(移動相 A：水 +0.1 % TFA；移動相 B：ACN + 0.1 % TFA)。流速為 2 ml/min。梯度方法為：*0 m*in：5 % B；8 min：100 % B；8.1 min：100 % B；8.5 min：5% B；10 min 5% B，除非另有指出。

【0201】一般而言，本發明式(I)化合物及相關化學式可由易於獲得的起始材料製備。若此等起始原料不是市售的，可藉由標準合成技術製備。通常，用於任何個別的式(I)及相關化學式化合物的合成路徑將取決於每個分子的特定取代基，這些因素為本技術領域中具有通常知識者所理解的。以下在實施例中描述的一般方法及程序

可用於製備式(I)及相關化學式的化合物。以下流程中所示的反應條件，例如溫度、溶劑或共試劑僅作為實例給予，而不是限制性的。應當理解，在給予典型或較佳的實驗條件(即反應溫度、時間、試劑莫耳數、溶劑等)的情況下，亦可使用其它實驗條件，除非另有說明。最佳反應條件可隨所使用的特定反應物或溶劑而變化，但此等條件可由本領域熟知技術者使用常規優化程序來確定。所有的保護和去保護之方法，詳見 Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 及 Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999。

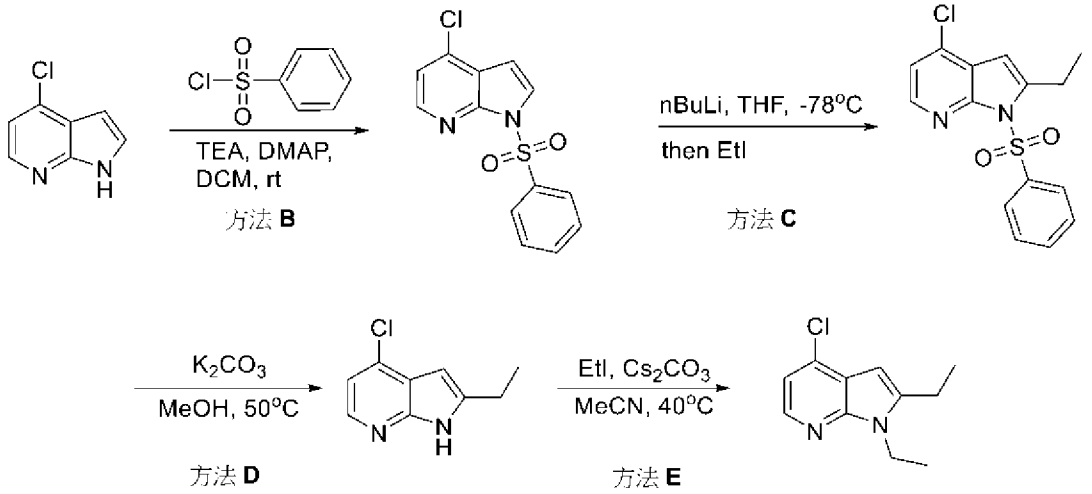
中間產物 1：8-氯吡啶并[2,3-b]吡啡



方法 A

【0202】8-氯吡啶并[2,3-b]吡啡：在含 4-氯吡啶-2,3-二胺(1.90 g，13.20 mmol)之 THF(100 mL)溶液中於室溫添加乙二醛(1.00 g，17.20 mmol)。然後將所產生之溶液於室溫攪拌 6 小時。當反應完成時，反應混合物在減壓下濃縮，且殘餘物藉由快速層析以含 EtOAc 之石油醚洗提(0%至 50%梯度)純化，產生 8-氯吡啶并[2,3-b]吡啡之黃色固體(2.10 g，91%)。MS： m/z = 166.1 $[M+H]^+$.

中間產物 2：4-氯-1,2-二乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



方法 B

【0203】4-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶：在 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.85 g，18.68 mmol)之 DCM(100 mL)溶液中於室溫添加苯磺醯氯(4.95 g，28.02 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(228 mg，1.87 mmol)及三乙胺(5.67 g，56.04 mmol)。然後將所產生之溶液於室溫攪拌 3 小時。當反應完成時，反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物藉由快速層析以含 EtOAc 之石油醚洗提(0%至 50%梯度)而純化，產生 1-(苯磺醯基)-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之白色固體(4.98 g，91%)。MS：*m/z* = 292.9 $[M+H]^+$.

方法 C

【0204】4-氯-2-乙基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]：在-78 °C，於 1-(苯磺醯基)-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.86 g，6.40 mmol)之 THF(35 mL)溶液中在 5 分鐘期間逐滴添加 n-BuLi 溶液(2.5 M 於 THF 中，5 mL，12.80 mmol)。將所產生之溶液於-78°C 攪拌 1 小時，然

後緩慢添加碘乙烷(2.20 g，14.10 mmol)，然後將反應混合物在 3 小時期間由-78°C 緩慢溫熱至 0 °C 同時攪拌。當反應完成時，藉由添加飽和 NH_4Cl 溶液(20 mL)驟冷，並將所產生之混合物以乙酸乙酯(60 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由快速層析以含 EtOAc 之石油醚洗提(0%至 5%梯度)純化，產生 1-(苯磺醯基)-4-氯-2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之白色固體(591 mg，29%)。MS：m/z = 320.8 $[M+H]^+$.

方法 D

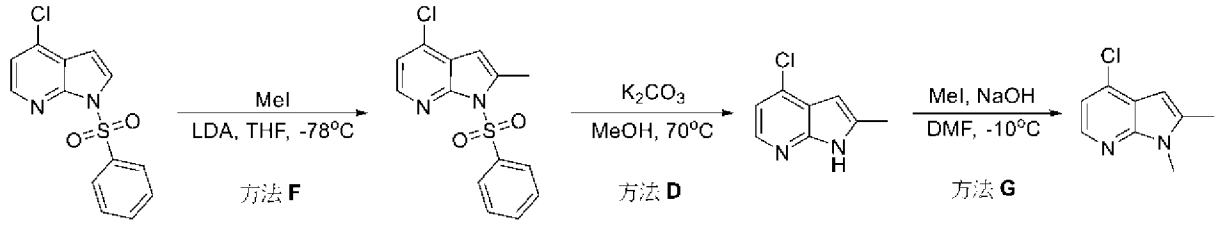
【0205】4-氯-2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶：在含 1-(苯磺醯基)-4-氯-2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(575 mg，1.80 mmol)之 MeOH(20 mL)溶液中，於室溫添加碳酸鉀(592 mg，4.30 mmol)。然後將所產生之混合物於 50°C 攪拌 3.5 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮並將將殘餘物以 DCM(50 mL)稀釋。將混合物中不溶之固體濾除，併並將濾液在減壓下濃縮產生 4-氯-2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之黃色固體(443 mg，粗產物)。MS：m/z = 180.9 $[M+H]^+$.

方法 E

【0206】4-氯-1,2-二乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶：在含 4-氯-2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(443 mg，粗產物)之乙腈(23 mL)溶液中，於室溫添加 Cs_2CO_3(1.40 g，4.30 mmol)及碘乙烷(676 mg，4.30 mmol)。然後所產生之混合物於 40°C 攪拌 3.5 小時，當反應完成時，將反應

混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物以 DCM(30 mL)稀釋。濾除混合物中不溶之固體並將濾液在減壓下濃縮，產生 4-氯-1,2-二乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之黃色油狀物(333 mg，89%於 2 個步驟)。MS：m/z = 209.0 $[M+H]^+$.

中間產物 3：4-氯-1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



方法 F

【0207】4-氯-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]：於-78°C，在含 1-(苯磺醯基)-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.00 g，6.85 mmol)之四氫呋喃(30 mL)溶液中，逐滴添加 LDA 溶液(2 M 於 THF 中，3.4 mL，6.85 mmol)。所產生之溶液於-78°C 攪拌 1 小時，然後緩慢添加碘甲烷(0.97 g，6.85 mmol)。然後所產生之混合物於-78°C 攪拌 5 小時。當反應完成時，以 H_2O(30 mL)驟冷，且所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3) 萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下移除溶劑產生 1-(苯磺醯基)-4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶棕色油狀物(2.50 g，粗產物)。

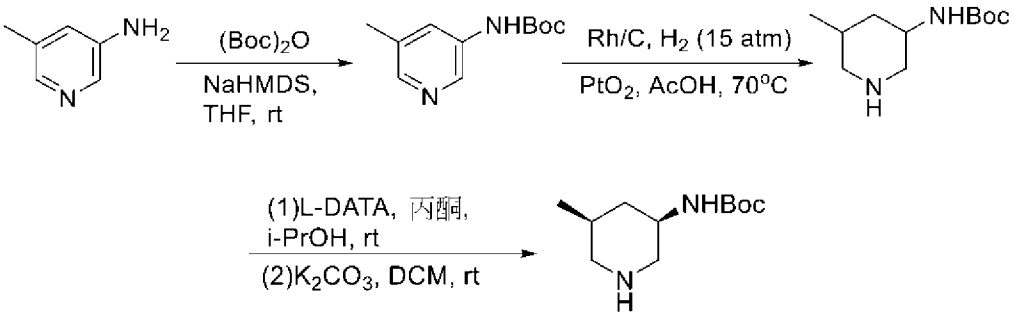
【0208】4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶：使用方法 D，由 4-氯-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶製備 4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。粗產物藉由快速層析以含 MeOH 之 DCM 洗提(0%至 10%梯度)純

化，產生 4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之黃色固體(900 mg，79%於 2 個步驟)。MS：*m/z* = 166.9 $[M+H]^+$.

方法 G

【0209】4-氯-1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶：在-10°C，於含 4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(338 mg，2.03 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中，添加氫氧化鈉(240 mg，6.00 mmol)。然後添加碘甲烷(284 mg，2.00 mmol)，並將所產生之混合物於-10°C 攪拌 4 小時。當反應完成時，將反應混合物以 DCM(100 mL)稀釋，並將所產生之混合物以水洗滌(30 mL x 3)。有機相以鹵水洗滌，並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析以含 EtOAc 之石油醚洗提(0%至 10%梯度)純化，產生 4-氯-1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之黃色固體(300 mg，82%)。MS：*m/z* = 181.0 $[M+H]^+$.

中間產物 4：(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯



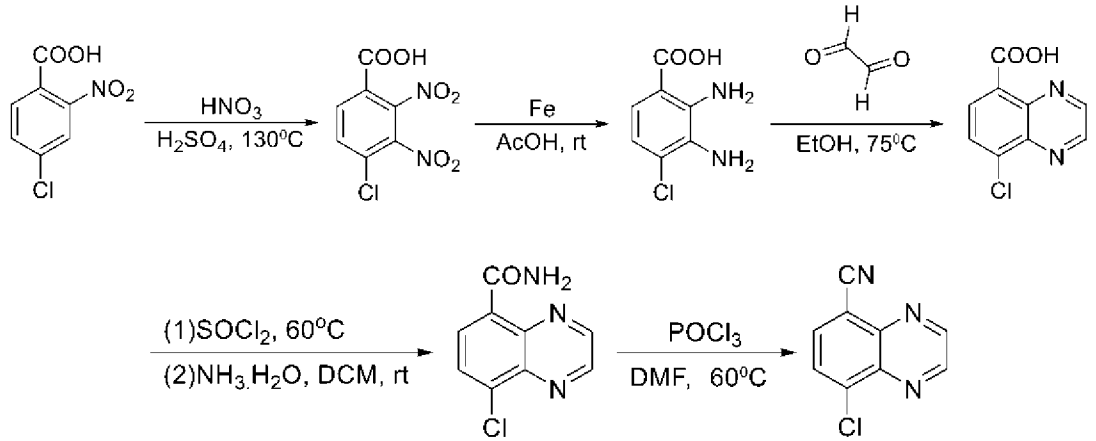
【0210】5-甲基吡啶-3-基胺基甲酸三級丁酯：於室溫，在 5-甲基吡啶-3-胺(9.50 g，88.0 mmol)之四氫呋喃

(150 mL)溶液中，在 10 分鐘期間逐滴添加 NaHMDS 溶液(2 M 於 THF 中，110 mL，220.0 mmol)。所產生之溶液於室溫攪拌 1 小時，然後添加 Boc_2O(21.14 g，92.4 mmol)。將反應混合物於室溫另攪拌 2 小時。當反應完成時，藉由添加飽和 NH_4Cl 溶液(100 mL)驟冷。將所產生之混合物以乙酸乙酯(150 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由快速層析以含 EtOAc 之石油醚洗提(0%至 35%梯度)純化，產生 N-(5-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(15.18 g，83%)。MS：m/z = 209.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.49(s, 1 H), 8.38(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.05-7.97(m, 1 H), 7.73(s, 1 H), 2.24(s, 3 H), 1.47(s, 9 H).

【0211】5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯：在 500 mL 壓力槽反應器中，將 N-(5-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(14.22 g，68.43 mmol)、PtO_2(2.50 g，11.01 mmol)及 Rh/C(5%, 2.50 g，1.21 mmol)於室溫混入 AcOH(250 mL)。將混合物於 70°C 在 15 atm 之氫氣壓下氫化 24 小時。當反應完成時，將反應混合物冷卻至室溫。濾除反應混合物中之不溶之固體，並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物以 DCM(100 mL) 稀釋，並以氫氧化鈉溶液(20%)調整混合物之 pH 值至 12。所產生之混合物以 DCM(100 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌及藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 N-(5-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯之淡棕色固體(14.19，97%)。MS：m/z = 215.2 $[M+H]^+$.

【0212】**(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯**：在含 N-(5-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(11.70 g，54.60 mmol)之丙酮(200 mL)溶液中，於室溫添加含(2R,3R)-2,3-雙[(4-甲氧基苯基)羰基氧基]丁二酸(28.95 g，69.19 mmol)之異丙醇(13 mL)溶液，將所產生之混合物於室溫攪拌 24 小時並發生沉澱。當反應完成時，過濾收集沉澱物，產生白色固體，將其於 0°C 批式添加至含碳酸鉀(29.06 g，210.27 mmol)之水(15 mL)溶液中。然後將所產生之混合物於 0°C 與二氯甲烷(100 mL)混合，並於室溫攪拌 2.5 小時。然後將混合物以二氯甲烷(100 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之白色固體(2.93 g，25%)。MS：m/z = 215.2 $[M+H]^+$.

中間產物 5：8-氯喹噁啉-5-甲腈



【0213】**4-氯-2,3-二硝基苯甲酸**：於室溫，將 HNO_3(14.4 mol/L，16 mL，0.23 mol)於 30 分鐘期間逐滴添加至含 4-氯-2-硝基苯甲酸(19.00 g，94.52 mmol)之 H_2SO_4(80 mL)溶液中。然後將所產生之溶液於 130°C 攪

拌 1 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冰水(300 mL)中。以氫氧化鈉溶液(6M)調整所產生之混合物之 pH 值至 7。然後將混合物在減壓下濃縮，並由剩餘之混合物中濾除不溶之固體。然後以氫氯酸溶液(6 M)調整濾液之 pH 值至 3，並發生沉澱。過濾收集沉澱物並於真空下於烘箱中乾燥，產生 4-氯-2,3-二硝基苯甲酸之淡黃色固體(4.8 g，粗產物)。MS：m/z = 247.0 $[M+H]^+$.

【0214】**2,3-二胺基-4-氯苯甲酸**：在含 4-氯-2,3-二硝基苯甲酸(4.80 g，粗產物)之 AcOH(80 mL)溶液中，於室溫添加鐵粉(1000 mg，3.58 mmol)。所產生之混合物於室溫攪拌 2 小時，濾除反應混合物中不溶之固體並在減壓下濃縮濾液，產生 2,3-二胺基-4-氯苯甲酸之黑色油狀物(3.12 g，粗產物)。MS：m/z = 186.9 $[M+H]^+$.

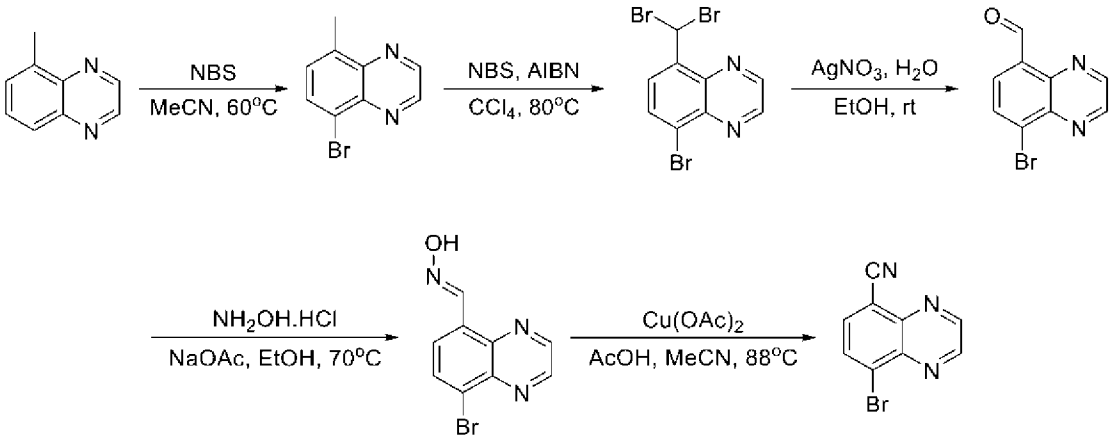
【0215】**8-氯喹喔啉-5-羧酸**： 在含 2,3-二胺基-4-氯苯甲酸(3.12 g，粗產物)之乙醇(40 mL)溶液中，於室溫添加含乙二醛之 H_2O(40%，14.4 mol/L，20 mL，0.29 mol)溶液。所產生之溶液於 75°C 攪拌 2 小時，冷卻至室溫後，將反應混合物以 H_2O(50 mL)稀釋，並將所產生之混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 8-氯喹喔啉-5-羧酸之黃色油狀物(1.70 g，粗產物)。MS：m/z = 208.9 $[M+H]^+$.

【0216】**8-氯喹喔啉-5-羧酸**：將 8-氯喹喔啉-5-羧酸(1.70 g，粗產物)於室溫添加至亞硫醯氯(30 mL，0.39 mol)。所產生之溶液於 60°C 攪拌 2 小時。反應完成之

後，將反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物以DCM(30 mL)稀釋。將所產生之溶液冷卻至0°C，並在5分鐘期間逐滴添加 NH_4OH 溶液(28%，14.8 mol/L，20 mL，0.30 mol)。然後所產生之混合物於室溫攪拌1小時。當反應完成時，將反應混合物以20 mL H_2O 稀釋，並以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由快速層析以含EtOAc之石油醚洗提(0%至50%梯度)純化，產生8-氯喹喔啉-5-甲醯胺之黃色油狀物(1.20 g，6%於4步驟)。MS：m/z = 208.1 $[M+H]^+$.

【0217】8-氯喹喔啉-5-甲腈：在含8-氯喹喔啉-5-甲醯胺(0.78 g，3.77 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中，於室溫添加 $POCl_3$(4.00 g，22.88 mmol)。所產生之溶液於60°C攪拌2小時。冷卻至室溫後，該反應混合物以水(30 mL)驟冷，並以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由快速層析以含EtOAc之石油醚洗提(0%至2%梯度)純化，產生8-氯喹喔啉-5-甲腈之米白色固體(555 mg，78%)。MS：m/z = 189.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.24(s, 2H), 8.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23(d, J = 8.1 Hz, 1H).

中間產物 6：8-溴喹喔啉-5-甲腈



【0218】**5-溴-8-甲基喹喔啉**：在含 5-甲基喹喔啉(9.50 g，65.97 mmol)之 CH_3CN(80 mL)溶液中，於室溫添加 1-溴吡咯啶-2,5-二酮(27.00 g，151.74 mmol)。所產生之溶液於 60°C 攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物以乙酸乙酯(500 mL)稀釋。濾除混合物中不溶之固體，且將濾液以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 5-溴-8-甲基喹喔啉之棕色固體(6.00 g，41%)。MS：m/z = 222.9 $[M+H]^+$.

【0219】**5-溴-8-(二溴甲基)喹喔啉**：在含 5-溴-8-甲基喹喔啉(6.00 g，27.02 mmol)之 CCl_4(200 mL)溶液中，於室溫添加 NBS(19.23 g，108.08 mmol)及 AIBN(0.71 g，4.32 mmol)。然後於 80°C 攪拌所產生之溶液 16 小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物並將殘餘物以乙酸乙酯(500 mL)稀釋。濾除混合物中不溶之固體，然後將濾液以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析以含 EtOAc 之石油醚洗提(0%至 5%梯度)純化，產生 5-溴-8-(二溴甲基)喹喔

啉之淡黃色固體(7.15 g，70%)。MS：*m/z* = 378.7 $[M+H]^+$.

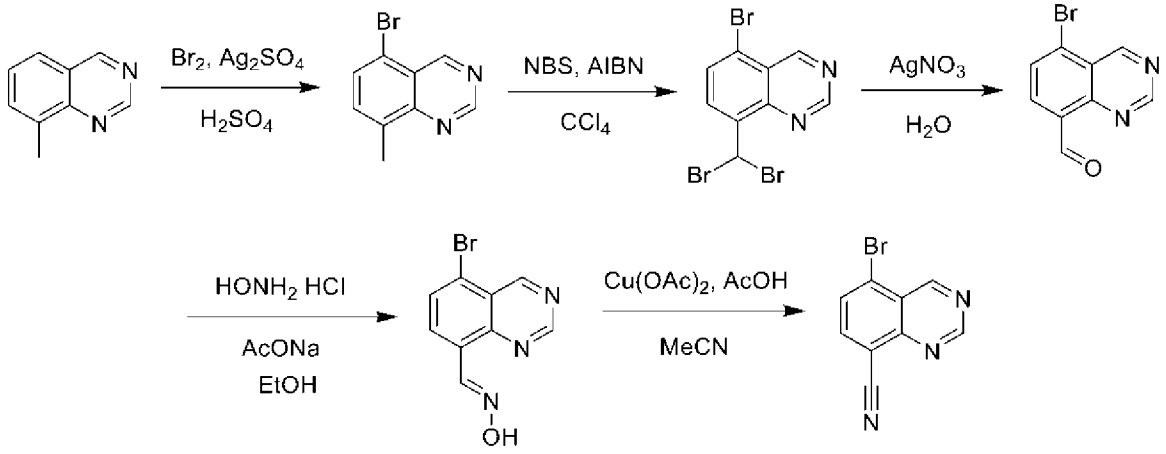
【0220】**8-溴喹喔啉-5-甲醛**：在含 5-溴-8-(二溴甲基)喹喔啉(13.50 g，35.71 mmol)之乙醇(290 mL)溶液中，於室溫逐滴添加含 $AgNO_3$(24.27 g，142.86 mmol)之水(90 mL)溶液。然後於室溫攪拌所產生之混合物 1 小時。當反應完成時，將反應混合物以 CH_3CN(300 mL)稀釋並發生沉澱。濾除沉澱物並將濾液在減壓下濃縮，產生 8-溴喹喔啉-5-甲醛之黃色固體(10.00 g，粗產物)。MS：*m/z* = 236.8 $[M+H]^+$.

【0221】**(E)-8-溴喹喔啉-5-甲醛肟**：在含 8-溴喹喔啉-5-甲醛(10 g，粗產物)之乙醇(100 mL)溶液中，於室溫添加 NaOAc (6.34 g，73.42 mmol)及 $NH_2OH{\cdot}HCl$ (3.12 g，42.65 mmol)。所產生之混合物於 70°C 攪拌 3 小時。當反應完成時，於 70°C 濾除反應混合物中不溶之固體，然後將濾液冷卻至 0°C，並發生沉澱。過濾收集沉澱物，並於烘箱中乾燥，產生(E)-N-[(8-溴喹喔啉-5-基)亞甲基]羥胺之黃色固體(2.96 g，33%於 2 個步驟)。MS：*m/z* = 253.9 $[M+H]^+$.

【0222】**8-溴喹喔啉-5-甲腈**：在含(E)-N-[(8-溴喹喔啉-5-基)亞甲基]羥胺(3.47 g，13.82 mmol)之乙腈(20 mL)溶液中，於室溫添加 $Cu(OAc)_2$(577 mg，3.18 mmol)及乙酸(1.24 g，20.73 mmol)。所產生之混合物於 88°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，反應混合物以乙腈(10 mL)稀釋。濾除混合物中不溶之固體，並將濾液在減壓

下濃縮。殘餘物藉由快速層析以含 EtOAc 之石油醚洗提(0%至 15%梯度)純化，產生 8-溴喹喔啉-5-甲腈之黃色固體(1.22 g，38%)。MS：m/z = 235.8 $[M+H]^+$.

中間產物 7：5-溴喹唑啉-8-甲腈



【0223】**8-甲基-3*H*-喹唑啉-4-酮**：將 2-胺基-3-甲基苯甲酸(125 g，0.820 mol)、乙酸甲脒(257 g，2.46 mol)及甲醯胺(32.5 mL，0.8200 mol)混入設有機械攪拌器之 2L R.B。將反應混合物於 180°C 加熱 3h，藉由 LCMS 監控反應完成。完成後，將反應混合物冷卻至室溫，並以 2N NaOH 溶液(300 mL)稀釋。於相同溫度攪拌 15 分鐘後，將反應混合物以 1.5N HCl 溶液中和。濾除固體沉澱物，以冰冷水洗滌並於真空中乾燥，產生 8-甲基-3H-喹唑啉-4-酮(125 g，94%)之黃白色固體。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 12.2(bs, 1H), 8.1(s, 1H), 8.0(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.7(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.4(t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.5(s, 3H)；LC/MS(ESI)161(M+H).

【0224】**4-氯-8-甲基喹唑啉**：將氧氯化磷(800 mL)在氮氣下裝入 2 L 圓底燒瓶，於此批式添加 8-甲基喹唑啉

-4(3*H*)-酮(125 g)，將反應混合物於120°C回流12小時。藉由TLC及LCMS監控反應完成。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下蒸發至乾燥。將所產生之殘餘物溶於DCM(500 mL)並於冰冷飽和K_2CO_3溶液中緩慢驟冷伴隨持續攪拌。然後，分離有機層並以鹵水溶液洗滌，在硫酸鈉上乾燥並於真空下濃縮，產生4-氯-8-甲基喹唑啉(120 g，86%)之黃色固體，其不經進一步純化用於下一步驟。MS：m/z = 179/181 $[M+H]^+$.

【0225】8-甲基喹唑啉：在攪拌之含4-氯-8-甲基喹唑啉(120 g，0.674 mol)之DCM(700 mL)溶液中，於氮氣下批式添加對甲苯磺醯肼(175.7 g，0.943 mol)。反應混合物於45°C加熱12h，藉由LCMS及TLC監控反應完成。完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將溶劑蒸發至乾燥，將所產生之殘餘物溶於EtOH(500 mL)，添加5N NaOH溶液(500 mL)並回流6小時。藉由LCMS監控反應完成，完成後，將反應混合物冷卻至室溫，並以MTBE(3 x 600 mL)萃取。合併之有機層以鹵水溶液洗滌，在硫酸鈉上乾燥並於真空下濃縮。所產生之殘餘物以使用中和矽膠(60-120網目)之層析並以石油醚/乙酸乙酯洗提純化，產生8-甲基喹唑啉(60 g，61%)之低融點黃色固體。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.54(s, 1H), 9.31(s, 1H), 7.96(dd, J = 8.8, 8.1 Hz, 1H), 7.87-7.84(m, 1H), 7.64(d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.67(s, 3H).

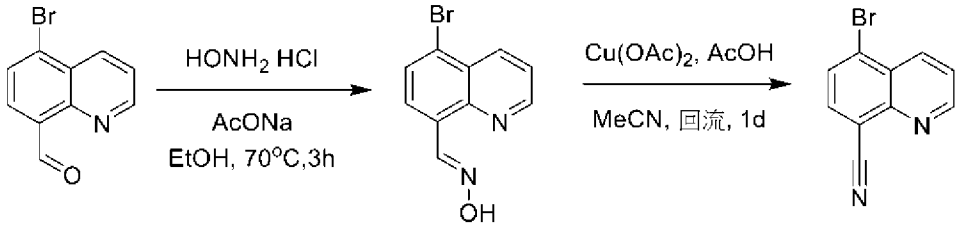
【0226】**5-溴-8-甲基喹唑啉：**在經攪拌之含硫酸銀(151.5 g，0.486 mol)之濃硫酸(700 mL)溶液中，於0°C批次添加8-甲基喹唑啉(50 g，0.347 mol)。逐滴添加溴(21.3 mL，0.382 mol)並將反應混合物於室溫攪拌16小時。藉由LCMS於通常間隔監控反應。於16h終了時，LCMS顯示40%起始物質、7%異構物、10%二溴化合物及40%之產物。將反應混合物以冰驟冷，過濾並以氫氧化銨溶液鹼化。水溶液層以MTBE(4 x 500 mL)萃取，以水及鹵水溶液洗滌。將有機層在硫酸鈉上乾燥並於真空下濃縮。粗產物以使用經中和之矽膠(60-120網目)之管柱層析純化，並以石油醚/乙酸乙酯洗提，產生5-溴-8-甲基喹唑啉(16 g，20%)之白色固體。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.59(s, 1H), 9.39(s, 1H), 7.92(d, J = 7.72 Hz, 1H), 7.76(d, J = 7.72 Hz, 1H), 2.62(s, 3H)；MS：m/z = 223/225 $[M+H]^+$.

【0227】**5-溴-8-二溴甲基喹唑啉：**在經攪拌之含5-溴-8-甲基喹唑啉(53 g，0.237 mol)之CCl_4(800 mL)溶液中，於氮氣下，在室溫添加*N*-溴琥珀醯亞胺(94.1 g，0.522mol)隨後添加AIBN(7.8 g，0.048 mol)。將反應混合物於90°C加熱12小時。完成後，將反應混合物冷卻至室溫，過濾並以CCl_4洗滌。將濾液濃縮並再結晶，產生5-溴-8-二溴甲基喹唑啉(61 g，67%)之黃色固體。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.73(s, 1H), 9.53(s, 1H), 8.44 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.21(d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.02(s, 1H).

【0228】**5-溴喹唑啉-8-甲醛**：在經攪拌之含 5-溴-8-二溴甲基喹唑啉(110 g，粗產物混合物)之丙酮(1 L)及水(200 mL)溶液中，於 0°C 批式添加硝酸銀(110 g)。將反應混合物於室溫攪拌 2h，以 TLC 確認反應完成。過濾反應混合物並將濾液以 10% $NaHCO_3$ 溶液洗滌並以乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取。合併之有機層以水及鹵水洗滌。將溶劑在硫酸鈉上乾燥並於真空下濃縮產生 5-溴喹唑啉-8-甲醛。其不經進一步純化用於下一步驟。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 11.14(s, 1H), 9.80(s, 1H), 9.58(s, 1H), 8.29(d, J = 12.3 Hz, 2H)；MS：m/z = 237/239 $[M+H]^+$.

【0229】**5-溴喹唑啉-8-甲腈**：在經攪拌之含 5-溴喹唑啉-8-甲醛(25 g，0.105 mol)之 DMF(125 mL)溶液中，添加羥胺(7.3g 0.105 mol)及三乙胺(89 mL，0.633 mol)與 T3P(100 mL，0.158 mol)。將反應混合物加熱至 100°C 3 小時，以 ^{1}HNMR 監控反應。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並以冰驟冷。過濾反應混合物並將濾液以碳酸氫鈉鹼化並以乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。合併之有機層以水及鹵水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並於真空下濃縮，產生 5-溴喹唑啉-8-甲腈(8 g，32%)之黃色固體。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.80(s, 1H), 9.58(s, 1H), 8.55(d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.27(d, J = 7.8 Hz, 2H)；MS：m/z = 232/234 $[M+H]^+$.

中間產物 8：5-溴-喹啉-8-甲腈

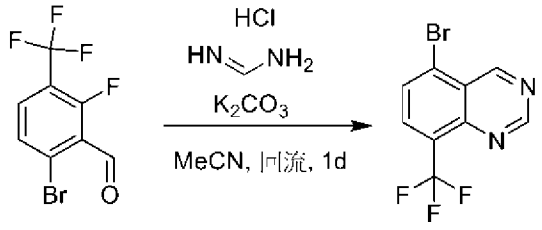


【0230】5-溴-喹啉-8-甲醛肟：將乙酸鈉(1.9 g；23.3 mmol)、5-溴喹啉-8-甲醛(5.0 g；21.2 mmol)及鹽酸羥胺(1.6 g；23.3 mmol)添加至絕對酒精(50 mL)。將米色懸浮液於 70°C 加熱 3h 並使反應混合物冷卻至室溫。添加水(25 mL)之後，將米色懸浮液在減壓下濃縮至~30 mL。添加水(25 mL)、三級丁基甲基醚(12 mL)及庚烷(12 mL)至米色漿體，將混合物攪拌 5 分鐘並在減壓下濃縮至~30 mL。添加水(25 mL)至米色漿體，將混合物冷卻至 0°C 並添加 1N 氫氧化鈉(2 mL)水溶液，將米色懸浮液於 0°C 攪拌 10 分鐘並過濾。固體以水洗滌並真空下乾燥，獲得 5-溴-喹啉-8-甲醛肟(5.20 g；94%)之米色固體。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.61(s, 1H), 9.16(s, 1H), 9.03(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.54(dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H)；MS：m/z = 251 $[M+H]^+$.

【0231】5-溴-喹啉-8-甲腈：在含 5-溴-喹啉-8-甲醛肟(5.1 g；20.3 mmol)及乙酸銅(ii)單水合物(81.1 mg；0.41 mmol)之無水乙腈(40 mL)混合物中，添加乙酸(1.4 mL；24.4 mmol)，並將反應混合物加熱至回流 1 天。將棕色

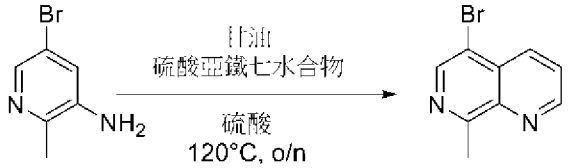
溶液冷卻並添加水(40 mL)。將米色懸浮液在減壓下濃縮，並添加水(30 mL)至米色漿體。混合物冷卻至0°C並添加1N氫氧化鈉(25 mL)水溶液。將米色懸浮液於0°C攪拌10分鐘並過濾。棕色固體以於氯仿及己烷中再結晶而純化，產生5-溴-喹啉-8-甲腈(1.22 g；26%)之奶油色固體。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 9.13(dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.61(dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.98(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H)；MS：m/z = 234 $[M+H]^+$.

中間產物9：5-溴-8-三氟甲基-喹唑啉



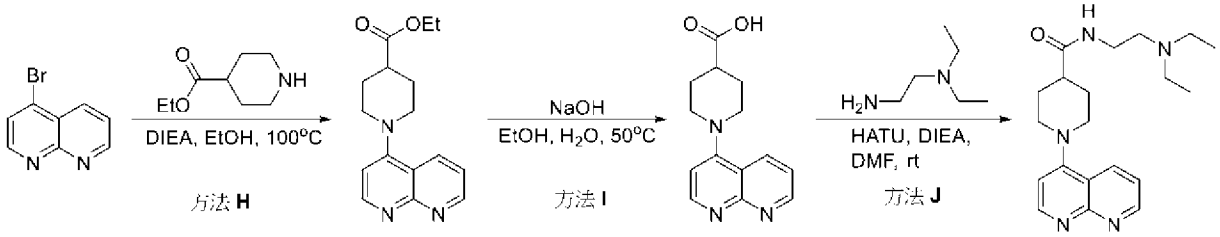
【0232】5-溴-8-三氟甲基-喹唑啉：將含6-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛(1.0 g；3.69 mmol)及甲脒鹽酸鹽(594 mg；7.38 mmol)之無水乙腈(30 mL)溶液添加碳酸鉀(1.8 g；12.9 mmol)及分子篩4Å(650 mg)。將反應混合物於回流加熱隔夜，冷卻所產生之懸浮液，於矽藻土(celite)上過濾，將固體以乙腈洗滌並將濾液在減壓下濃縮。殘餘物在PuriFlash管柱(40g 15μm)上層析純化，以己烷及乙酸乙酯洗提，產生5-溴-8-三氟甲基-喹唑啉(222 mg，22%)之淡黃色固體。MS：m/z = 277 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.81(s, 1H), 9.56(s, 1H), 8.35(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24(d, J = 8.0 Hz, 1H).

中間產物 10：5-溴-8-甲基-[1,7]啼啶



【0233】5-溴-8-甲基-[1,7]啼啶：在含5-溴-2-甲基-吡啶-3-基胺(3.00 g；16.0 mmo)、甘油(4.7 mL；64.1 mmol)、硫酸亞鐵(II)七水合物(892 mg；3.2 mmol)之混合物逐滴添加硫酸(5.6 mL；96.2 mmol)。所產生之混合物於120°C加熱隔夜，反應混合物以冰、2N氫氧化鈉溶液、乙酸乙酯及二氯甲烷處理。過濾移除深棕色固態固體後，分離有機層並以鹵水洗滌，乾燥並濃縮。粗產物在矽膠上以層析純化，以乙酸乙酯及己烷洗提，產生5-溴-8-甲基-[1,7]啼啶(470 mg，13%)。MS：*m/z* = 224 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*)δ 9.14(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72(s, 1H), 8.50(dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.96(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 2.95(s, 3H).

【0234】實施例 1：合成化合物 1(N-(2-(二乙基胺基)乙基)-1-(1,8-啼啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺)



方法 H

【0235】1-(1,8-啼啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙酯：在25 mL反應試管中，將哌啶-4-羧酸乙酯(157 mg，1.00

mmol)及 DIEA(153 mg，1.18 mmol)於室溫添加於含 4-溴-1,8-萘啶(190 mg，0.91 mmol)之乙醇(10 mL)溶液中。將試管密封並將反應混合物加熱至 100°C 並攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物以水(20 mL)稀釋，並將所產生之混合物以 DCM(50 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下移除溶劑，產生 1-(1,8-萘啶-4-基)哌啶-4-羧酸酯之黃色固體(211 mg，81%)。

【0236】(註：在方法 H 中，該溶劑亦可為乙腈、dmso 或 NMP 替代 EtOH，且反應溫度可為 95°C 至 130°C 之範圍)

方法 I

【0237】**1-(1,8-萘啶-4-基)哌啶-4-羧酸**：在含 1-(1,8-萘啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙酯(210 mg，0.74 mmol)之乙醇(9 mL)溶液中，於室溫添加氫氧化鈉(147 mg，3.67 mmol)及水(3 mL)。所產生之混合物於 50°C 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物以水(10 mL)稀釋。以 HCl 溶液(3M)調整所產生之混合物 pH 值至 5。混合物以 DCM(50 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 1-(1,8-萘啶-4-基)哌啶-4-羧酸之黃色固體(170 mg，90%)。

【0238】(註：在方法 I 中，氫氧化鈉亦可以氫氧化鋰置換，溶劑亦可以甲醇或甲醇及 THF 混合物取代乙醇，且該反應溫度可在室溫至 50°C 之範圍)

方法 J

【0239】**N-(2-(二乙基胺基)乙基)-1-(1,8-啉啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺.**在含 1-(1,8-啉啶-4-基)哌啶-4-羧酸(114 mg，0.44 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中，於室溫添加(2-胺基乙基)二乙基胺(103 mg，0.89 mmol)、DIEA(286 mg，2.21 mmol)及 HATU(177 mg，0.46 mmol)。所產生之溶液於室溫攪拌 16 小時。當反應完成時，藉由添加水(10 mL)驟冷。所產生之混合物以 DCM(50 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物在以下條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge BEH130 Prep C18 OBD 管柱，19 x 150mm 5um 13nm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)、10%至 50%梯度，10 min；偵測器，UV 254 nm。N-[2-(二乙基胺基)乙基]-1-(1,8-啉啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺之黃色漿狀物(29 mg，17%)。

【0240】**化合物 1：** HPLC：94.5%純度，RT = 0.80 min。MS：*m/z* = 356.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$, ppm)δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 2.0 Hz, 1 H), 8.92(d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 8.38(dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.43(dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1 H), 6.90(d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 6.64(s, 1 H), 3.72-3.60(m, 2 H), 3.54-3.35(m, 2 H), 3.01-2.86(m, 2 H), 2.66(d, *J* = 8.1 Hz, 6 H), 2.50-2.30(m, 1 H), 2.21-2.00(m, 4 H), 1.20-1.00(m, 6 H).

【0241】下列化合物以類似方法合成：

【0242】**化合物 2((4-(二乙基胺基)哌啶-1-基)(1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)哌啶-4-基)甲酮)**：來自 8-氯吡啶并[2,3-b]吡咯、哌啶-4-羧酸乙酯及 N,N-二乙基哌啶-4-胺。HPLC：96.5%純度，RT = 1.18 min。MS：*m/z* = 397.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.97(d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 8.81(d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 8.69(d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.04(d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.42(d, *J* = 12.3 Hz, 3 H), 4.05(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.25-3.10(m, 2 H), 3.06-2.93(m, 2 H), 2.74-2.65(m, 1 H), 2.55-2.45(m, 5 H), 1.85-1.60(m, 6 H), 1.40-1.10(m, 2 H), 1.00-0.90(m, 6 H).

【0243】**化合物 414(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸[2-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙基]-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及 2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-乙基胺。HPLC：95.7%純度，RT = 2.60 min。MS：*m/z* = 420 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.23(s, 1H), 3.53(dt, *J* = 12.9, 3.0 Hz, 2H), 3.39(q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.90(td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 2H), 2.79(d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.48(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35(tt, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 2.13(qd, *J* = 12.2, 11.2, 3.8 Hz, 2H), 2.04(dd, *J* = 13.2, 3.7 Hz, 2H), 1.81 – 1.56(m, 3H), 1.51(t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 0.87(d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.56(q, *J* = 11.8 Hz, 1H).

【0244】化合物 **415(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及(2-胺基乙基)二甲基胺。HPLC：97.8%純度，RT = 1.84 min。MS：*m/z* = 352 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.17(s, 1H), 3.53(dt, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 2H), 3.37(q, *J* = 6.1, 4.9 Hz, 2H), 2.89(td, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.49 – 2.40(m, 2H), 2.36(tt, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 2.25(s, 6H), 2.14(qd, *J* = 12.3, 11.4, 3.8 Hz, 2H), 2.08 – 1.98(m, 2H).

【0245】化合物 **416(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸[2-(乙基-甲基-胺基)-乙基]-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及(2-胺基乙基)(乙基)甲基胺。HPLC：>99%純度，RT = 1.94 min。MS：*m/z* = 366 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 3.53(dt, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 3.37(q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.89(td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.55 – 2.41(m, 4H), 2.35(tt, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 2.23(s, 3H), 2.13(qd, *J* = 12.2, 11.3, 3.8 Hz, 2H), 2.08 – 1.99(m, 2H), 1.07(t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

【0246】化合物 **419(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-味啉-4-基-乙基)-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及 4-(2-胺基乙基)味啉。HPLC：>99%純度，RT = 1.92 min。MS：*m/z* = 394 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08(s, 1H), 3.73(t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.54(d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.41(q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91(td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.53(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.48(t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.36(tt, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 2.14(qd, *J* = 12.2, 11.4, 3.8 Hz, 2H), 2.08 – 1.98(m, 2H).

【0247】化合物 **420(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-二甲基胺基-1-甲基-乙基)-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及 1-二甲基胺基-2-丙基胺。HPLC：>99%純度，RT = 2.06 min。MS：*m/z* = 366 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.46(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.96(s, 1H), 3.96(dq, *J* = 9.5,5.9 Hz, 1H), 3.54(d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.90(td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.29(m, 2H), 2.25(s, 6H), 2.23 – 2.08(m, 3H), 2.09 – 1.99(m, 2H), 1.23(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0248】化合物 **421(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及 2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基胺。HPLC：89.1%純度，RT = 1.83 min。MS：*m/z* = 407 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.16(s, 1H), 3.54(d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.40(q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.91(td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.54(t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.47(s, 4H), 2.36(ddd, *J* = 11.3, 7.0, 4.2 Hz, 1H), 2.31(s, 3H), 2.13(qd, *J* = 12.1, 11.3, 3.8 Hz, 2H), 2.07 – 2.01(m, 2H).

【0249】化合物 **422(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-吡咯啶-1-基-乙基)-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及 n-(2-胺基乙基)吡咯啶。HPLC：>99%純度，RT = 2.05 min。MS：*m/z* = 378 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.19(s, 1H), 3.53(dt, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 2H), 3.40(q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.89(td, *J* = 12.0, 2.6 Hz, 2H), 2.67 – 2.59(m, 2H), 2.58 – 2.45(m, 4H), 2.36(tt, *J* = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.14(qd, *J* = 12.3, 11.5, 3.9 Hz, 2H), 2.03(dd, *J* = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 1.87 – 1.74(m, 4H).

【0250】化合物 **427(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基]-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基胺。HPLC：>99%純度，RT = 2.23 min。MS：*m/z* = 428 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.44(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.07 – 5.96(m, 1H), 3.54(ddt, *J* = 11.9, 4.1, 2.0 Hz, 2H), 3.41(q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.90(td, *J* = 12.0, 2.6 Hz, 2H), 2.67 – 2.48(m, 6H), 2.35(tt, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 2.14(qd, *J* = 12.3, 11.4, 3.8 Hz, 2H), 2.07 – 1.91(m, 6H).

【0251】化合物 **433(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(1-甲基-吡咯啶-2-基甲基)-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及(1-甲基吡咯啶-2-基)甲胺。HPLC：98.9%純度，RT = 2.01 min。MS：*m/z* = 378 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.10(s, 1H), 3.65(ddd, *J* = 13.8, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 3.59 – 3.48(m, 2H), 3.13(ddd, *J* = 13.7, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 3.07(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.90(tt, *J* = 12.1, 3.6 Hz, 2H), 2.42 – 2.35(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.25(q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.21 – 2.08(m, 2H), 2.04(dd, *J* = 13.4, 3.8 Hz, 2H), 1.97 – 1.83(m, 1H), 1.81 – 1.66(m, 2H), 1.65 – 1.50(m, 2H).

【0252】**化合物 434(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(1-環丙基甲基-吡咯啶-3-基)-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及 1-(環丙基甲基)吡咯啶-3-胺。HPLC：96.6%純度，RT = 2.18 min。MS：*m/z* = 404 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.44(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08(s, 1H), 4.51(tddd, *J* = 8.4, 6.3, 3.7, 2.3 Hz, 1H), 3.53(dt, *J* = 11.9, 2.6 Hz, 2H), 3.05(td, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 2.88(td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.80(dd, *J* = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 2.54(dd, *J* = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 2.43 – 2.20(m, 5H), 2.12(qd, *J* = 12.0, 11.5, 3.8 Hz, 2H), 2.06 – 1.97(m, 2H), 1.65(dtt, *J* = 11.5, 7.4, 3.2 Hz, 1H), 0.94 – 0.85(m, 1H), 0.53(ddd, *J* = 8.0, 5.5, 4.2 Hz, 2H), 0.19 – 0.07(m, 2H).

【0253】**化合物 435((S)-1-乙基-吡咯啶-2-羧酸[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及 1-乙基-l-脯胺酸。HPLC：>99%純度，RT = 2.21 min。MS：*m/z* = 392 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50(d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.38 – 3.23(m, 2H), 3.19(td, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 3.08(dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 2.86(tt, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 2H), 2.68(dq,

J = 12.1, 7.3 Hz, 1H), 2.52(dq, *J* = 12.1, 7.1 Hz, 1H), 2.34(ddd, *J* = 10.5, 9.1, 6.2 Hz, 1H), 2.19(dtd, *J* = 12.8, 10.2, 7.8 Hz, 1H), 1.98 – 1.67(m, 6H), 1.62(qd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 2H), 1.10(t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

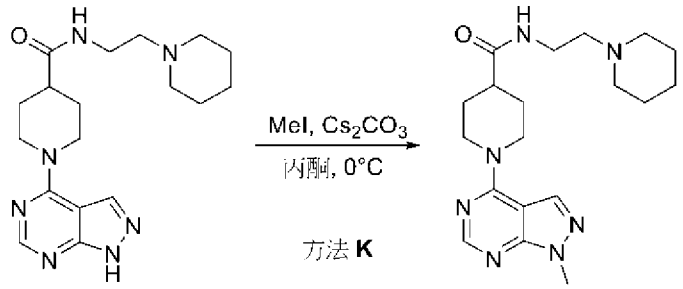
【0254】化合物 **439(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-三亞甲亞胺-1-基-乙基)-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及 2-(三亞甲亞胺-1-基)乙-1-胺。HPLC：>99%純度，RT = 1.89 min。MS：*m/z* = 364 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.09(s, 1H), 3.53(dt, *J* = 12.3, 2.6 Hz, 2H), 3.31 – 3.15(m, 6H), 2.88(td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.55(dd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 2H), 2.34(tt, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 2.22 – 1.98(m, 6H).

【0255】化合物 **440(1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-哌啶-1-基-乙基)-醯胺)**：來自 8-溴-喹噁啉-5-甲腈、哌啶-4-羧酸乙酯及 1-(2-胺基乙基)哌啶。HPLC：>99%純度，RT = 1.96 min。MS：*m/z* = 393 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 4.23(dt, *J* = 12.4, 2.8 Hz, 1H), 3.35(td, *J* = 6.0, 4.8 Hz, 2H), 3.12(ddd, *J* = 12.4, 10.2, 3.9 Hz, 2H), 2.50 – 2.30(m, 7H), 2.16 – 1.99(m, 3H), 1.58(p, *J* = 5.5 Hz, 4H), 1.46(q, *J* = 6.1 Hz, 2H).

【0256】化合物 **454 (4-[4-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-哌啡-1-基]-N,N-二甲基-4-側氧基-丁醯胺)**：來自 8-溴-喹喔啉-5-甲腈、1-boc-哌啡及 N,N-二甲基丁醯胺酸。HPLC：>99%純度，RT = 2.13 min。MS：*m/z* = 367 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.98(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.93(t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.87(t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.69(t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.58(t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.08(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.83 – 2.66(m, 4H).

【0257】化合物 **456(1-(8-氟-吡啶并[3,4-b]吡啡-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-二乙基胺基-乙基)-醯胺)**：來自 5-氯-8-氟吡啶并[3,4-b]吡啡、哌啶-4-羧酸乙酯及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：>99%純度，RT = 1.38 min。MS：*m/z* = 376 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.80(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22(d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.23(s, 1H), 4.83 – 4.72(m, 2H), 3.36 – 3.26(m, 2H), 3.20 – 3.07(m, 2H), 2.59 – 2.48(m, 6H), 2.48 – 2.37(m, 1H), 2.04 – 1.89(m, 4H), 1.02(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0258】**實施例 2**：合成化合物 **3 (1-(1-甲基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-甲醯胺)**

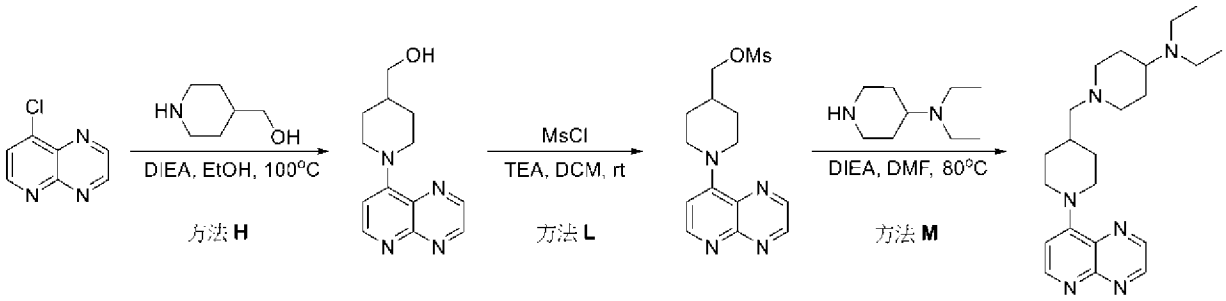


方法 K

【0259】1-(1-甲基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-甲醯胺。於 0°C，在含 N-[2-(哌啶-1-基)乙基]-1-[1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-甲醯胺(67 mg，0.19 mmol)之丙酮(5 mL)溶液中，添加 MeI(53 mg，0.37 mmol)及 Cs_2CO_3(100 mg，0.31 mmol)。所產生之溶液於 0°C 攪拌 1.5 小時。當反應完成時，藉由添加水(10 mL)驟冷。所產生之混合物以 DCM(30 mL x 3)萃取並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由 prep-HPLC 在下列條件下純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 250 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 10%至 23%之梯度；偵測器，UV 254。1-[1-甲基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]哌啶-4-甲醯胺之米白色固體(7 mg，10%)。

【0260】化合物 3： HPLC：99.1%純度，RT = 0.81 min。MS：*m/z* = 372.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$, ppm)δ 8.38(s, 1 H), 7.95(s, 1 H), 6.44(s, 1 H), 4.76(d, *J* = 13.2 Hz, 2 H), 4.04(s, 3 H), 3.42-3.23(m, 4 H), 2.60-2.30(m, 7 H), 2.10-1.40(m, 10H).

實施例 3：合成化合物 4(N,N-二乙基-1-((1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-胺)



【0261】(1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-4-基)甲醇：使用方法 H，由 8-氯吡啶并[2,3-b]吡啉及哌啶-4-基甲醇製備(1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-4-基)甲醇，獲得(1-[吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基]哌啶-4-基)甲醇之黃色固體(275 mg，89%)。

方法 L

【0262】(1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯：在含(1-[吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基]哌啶-4-基)甲醇(250 mg，1.02 mmol)及三乙胺(155 mg，1.53 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中，於室溫以數批次添加甲基磺醯基氯(152 mg，1.33 mmol)，所產生之溶液於室溫攪拌 2 小時。當反應完成時，藉由添加水(20 mL)驟冷，所產生之混合物以二氯甲烷(40 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生(1-[吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基]哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯之棕色固體(300 mg，91%)。MS：*m/z* = 323.1 $[M+H]^+$.

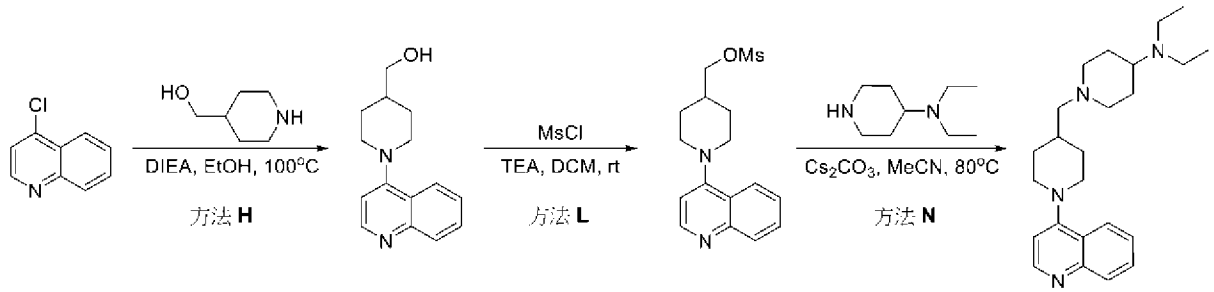
方法 M

【0263】**N,N-二乙基-1-((1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-胺**：在含(1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯(170 mg，0.53 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中，於室溫添加N,N-二乙基哌啶-4-胺(330 mg，2.11 mmol)及DIEA(136 mg，1.05 mmoL，2.00當量)，所產生之溶液於80°C攪拌8小時。冷卻至室溫後，將反應混合物以水(10 mL)驟冷，並以DCM(50 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge BEH130 Prep C18 OBD管柱，19 x 150mm 5um 13nm；移動相，含乙腈之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3)，於18分鐘內10%至23%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得N,N-二乙基-1-[(1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-4-基)甲基]哌啶-4-胺之棕色固體(47 mg，23%)。

【0264】(註：方法M中之反應溫度可在80°C至130°C之範圍)

【0265】**化合物 4**：HPLC：97.6%純度，RT = 0.73 min。MS：*m/z* = 383.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.96(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.39(d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.11-3.00(m, 2H), 2.85(d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.49-2.31(m, 5H), 2.13(d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.88-1.76(m, 5H), 1.61(d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.45-1.21(m, 4H), 0.95-0.85(m, 6H).

實施例 4：合成化合物 5(N,N-二乙基-1-((1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-胺)



【0266】(1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯：使用方法 H 及 L，由 4-氯喹啉、哌啶-4-基甲醇及甲烷磺醯基氯製備(1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯。獲得[1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲基甲磺酸酯之黃色固體(550 mg，粗產物)。MS：m/z = 321.0 $[M+H]^+$.

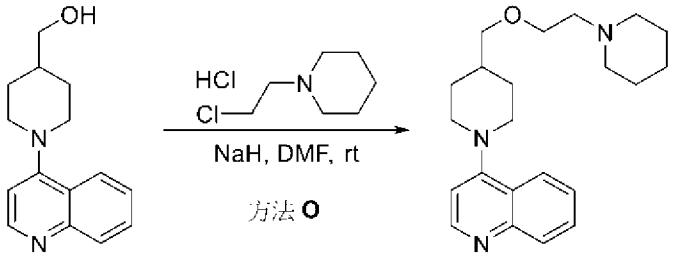
方法 N

【0267】N,N-二乙基-1-((1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-胺.在含[1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲基甲磺酸酯(450 mg，粗產物)之乙腈(8 mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二乙基哌啶-4-胺(209 mg，1.34 mmol)及 Cs_2CO_3(651 mg，2.00 mmol)，所產生之混合物於 80°C 攪拌隔夜。冷卻至室溫後，將反應混合物以水(10 mL)驟冷，並以 DCM(40 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 250 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 8 分鐘內 15%至 60%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 N,N-二乙基-1-[[1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲基]哌啶-4-胺之淡黃色固體(40 mg，3 個步驟 15%)。

【0268】(註：在方法 N 中，該溶劑亦可以 DMF 代替乙腈，且反應溫度可在 60°C 至 130°C 之範圍)

【0269】**化合物 5：** HPLC：99.7%純度，RT = 0.53 min。MS：*m/z* = 381.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$, ppm)δ 8.70(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.08-7.94(m, 2H), 7.70-7.55(m, 1H), 7.50-7.40(m, 1H), 6.82(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.62(d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.97(d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.81(dd, *J* = 12.8, 10.6 Hz, 2H), 2.78-2.48(m, 5H), 2.27(d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.00-1.40(m, 11H), 1.20-1.00(m, 6H).

實施例 5：合成化合物 6(4-(4-((2-(哌啶-1-基)乙氧基)甲基)哌啶-1-基)喹諾酮)



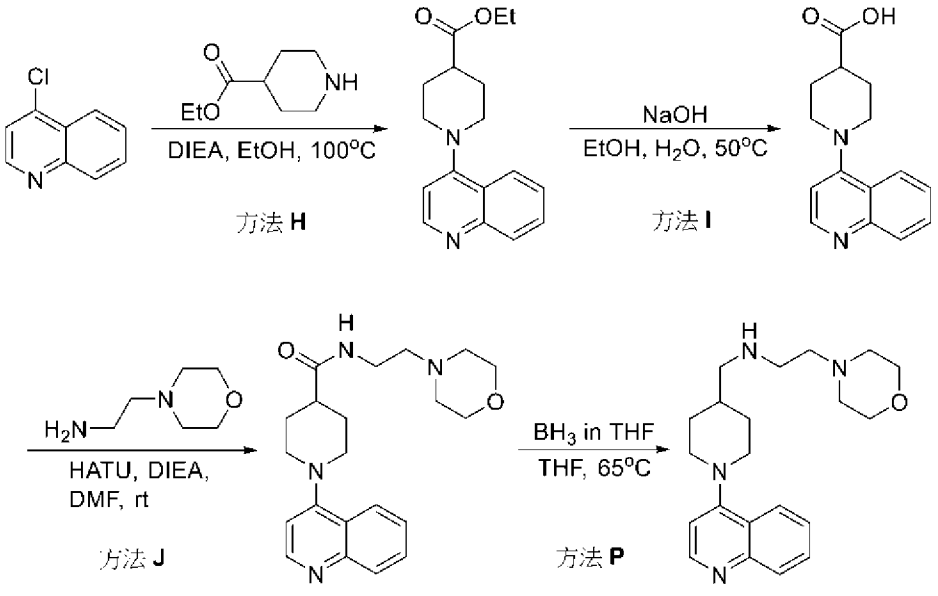
方法 O

【0270】**4-(4-((2-(哌啶-1-基)乙氧基)甲基)哌啶-1-基)：**在含[1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲醇(190 mg，0.78 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中，於室溫添加氫化鈉(59 mg，2.48 mmol)。所產生之懸浮液於室溫攪拌 30 分鐘，然後添加 1-(2-氯乙基)哌啶鹽酸鹽(304 mg，1.65 mmol)。反應混合物於室溫另攪拌 20 小時。當反應完成時，藉由添加水(10 mL)驟冷，所產生之混合物以 DCM(50 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘

物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱：XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 250 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，在 9 min 內 41%至 50%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 4-(4-[[2-(哌啶-1-基)乙氧基]甲基]哌啶-1-基)喹啉之米白色固體(35 mg，13%)。

【0271】**化合物 6**：HPLC：98.9%純度，RT = 1.17 min。MS：*m/z* = 354.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$, ppm)δ 8.70(d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 8.06-7.96(m, 2 H), 7.70-7.60(m, 1 H), 7.50-7.40(m, 1 H), 6.83(d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.69-3.56(m, 4 H), 3.41(d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.90-2.75(m, 2 H), 2.70-2.30(m, 6 H), 2.00-1.35(m, 11 H).

實施例 6：合成化合物 7(2-味啉基-N-((1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)乙胺)



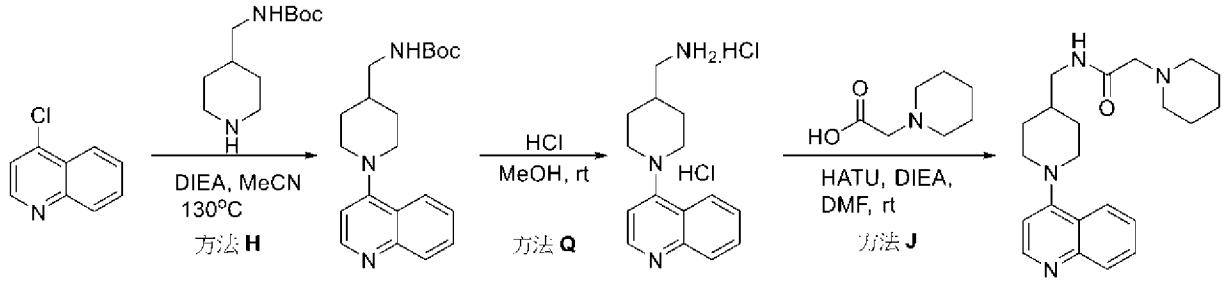
【0272】**N-(2-味啉基乙基)-1-(喹啉-4-基)哌啶-4-甲醯胺**：使用方法H、I及J，由4-氯喹啉、哌啶-4-羧酸乙酯及2-味啉基乙胺製備N-(2-味啉基乙基)-1-(喹啉-4-基)哌啶-4-甲醯胺，獲得N-[2-(味啉-4-基)乙基]-1-(喹啉-4-基)哌啶-4-甲醯胺之黃色油狀物(374 mg，粗產物)。MS：m/z = 369.1 $[M+H]^+$.

方法P

【0273】**2-味啉基-N-((1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)乙胺**：在含N-[2-(味啉-4-基)乙基]-1-(喹啉-4-基)哌啶-4-甲醯胺(374 mg，粗產物)之四氫呋喃(5 mL)溶液中，於室溫添加BH_3-THF(10 mL，1M, 1.00 mmol)，然後將所產生之溶液於65°C攪拌6小時。冷卻至室溫後，反應混合物以MeOH(2 mL)驟冷，並以DCM(50 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含MeOH之DCM洗提(0%至25%梯度)，產生2-味啉基-N-((1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)乙胺之淡黃色固體(50 mg，4個步驟10%)。

【0274】**化合物7**：HPLC：98.9%純度，RT = 0.82 min。MS：m/z = 355.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.58(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04(dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.91(dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.75-7.65(m, 1H), 7.57-7.47(m, 1H), 6.99(d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.80-3.60(m, 6H), 3.21-2.80(m, 6H), 2.70-2.40(m, 2H), 2.06-1.91(m, 3H), 1.77-1.50(m, 2H), 1.34-1.19(m, 2H).

實施例 7：合成化合物 8(2-味啉基-N-((1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)乙胺)



【0275】(1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基胺基甲酸三級丁酯：使用方法 H，由 4-氯喹啉及哌啶-4-基甲基胺基甲酸三級丁酯製備(1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基胺基甲酸三級丁酯。粗產物藉由快速層析純化，以含 MeOH 之 DCM 洗提(0%至 15%梯度)，產生 N-[[1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯之淡黃色固體(600 mg，94%)。MS：m/z = 342.1 $[M+H]^+$.

方法 Q

【0276】(1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲胺：在含 N-[[1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(557 mg，1.63 mmol)之 MeOH(10 mL)溶液中，於室溫添加濃 HCl 溶液(12 M，1.5 mL)，所產生之溶液於室溫攪拌 24 小時。當反應完成時，將反應混合物在減壓下濃縮，產生[1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲胺二鹽酸鹽之黃色固體(380 mg，84%)。MS：m/z = 242.1 $[M+H]^+$.

【0277】(註：在方法 Q 中，該溶劑亦可以 1：1 之二噁烷/MeOH 混合物或二噁烷替代 MeOH)

【0278】2-(哌啶-1-基)-N-((1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)乙醯胺：使用方法 J，由(1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)

甲胺鹽酸鹽及 2-(哌啶-1-基)乙酸製備 2-(哌啶-1-基)-N-((1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)乙醯胺。將粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 250 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 40%至 55%之梯度；偵測器，UV 254nm。獲得 2-(哌啶-1-基)-N-[[1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲基]乙醯胺之淡黃色固體(152 mg，72%)。

【0279】**化合物 8**：HPLC：98.1%純度，RT = 1.46 min。MS：*m/z* = 367.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.66(d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 8.01-7.90(m, 2 H), 7.83-7.62(m, 2 H), 7.58-7.48(m, 1 H), 6.96(d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.54(d, *J* = 12.1 Hz, 2 H), 3.19-3.09(m, 2 H), 2.91(s, 2 H), 2.86-2.70(m, 2 H), 2.50-2.30(m, 4 H), 1.85-1.62(m, 3 H), 1.62-1.31(m, 8 H).

【0280】下列化合物以類似方法合成：

【0281】**化合物 388(2-哌啶-1-基-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基甲基)-乙醯胺)**：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咔、4-(boc-胺基甲基)哌啶及哌啶-1-基-乙酸。HPLC：98.6%純度，RT = 1.16 min。MS：*m/z* = 369 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 6.88(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.45(d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.28(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.08(td, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 2.97(s, 2H), 2.46(s, 4H), 1.98-1.79(m, 3H), 1.64-1.52(m, 6H), 1.46(dd, *J* = 11.2, 5.5 Hz, 2H).

【0282】**化合物 390 (2-二乙基胺基-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基-哌啶-4-基)-乙醯胺)**：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咯、4-n-boc-胺基哌啶及 2-(二乙基胺基)乙酸鹽酸鹽。HPLC：>99%純度，RT = 0.92 min。MS：*m/z* = 343 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.97(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.82(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.74(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.34(dt, *J* = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 4.13(dddd, *J* = 15.0, 10.7, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 3.26(ddd, *J* = 12.9, 11.4, 2.6 Hz, 2H), 3.04(s, 2H), 2.56(q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.13(dd, *J* = 13.1, 3.8 Hz, 2H), 1.77(qd, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 2H), 1.03(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0283】**化合物 391 (3,4-二甲氧基-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基-哌啶-4-基甲基)-苯甲醯胺)**：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咯、4-(boc-胺基甲基)哌啶及 3,4-二甲氧基苯甲酸。HPLC：>99%純度，RT = 1.90 min。MS：*m/z* = 408 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.45(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.27(dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.92-6.83(m, 2H), 6.25(t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.45(d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.45(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.08(td, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.08-1.97(m, 1H), 1.96(d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.65(qd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 2H).

【0284】化合物 **392** (吡啶-2-羧酸(1-吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基-哌啶-4-基甲基)-醯胺)：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咯、4-(boc-胺基甲基)哌啶及 2-吡啶甲酸。HPLC：98.7%純度，RT = 1.19 min。MS：*m/z* = 349 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.99(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.74(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.62(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.59(ddd, *J* = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.80(td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62(dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.34(ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73(t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.58(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.83(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.04(d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.33(td, *J* = 6.5, 2.6 Hz, 2H), 3.09(td, *J* = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 2.84(td, *J* = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 2.07(ddt, *J* = 11.6, 8.3, 4.3 Hz, 1H), 2.00(d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.83(d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.47(pd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 2H).

【0285】化合物 **394** (2-二甲基胺基-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基-哌啶-4-基甲基)-乙醯胺)：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咯、4-(boc-胺基甲基)哌啶及 N,N-二甲基甘胺酸。HPLC：>99%純度，RT = 0.89 min。MS：*m/z* = 329 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 6.87(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.43(dt, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 3.28(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.06(td, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.97(s, 2H), 2.30(s, 6H), 1.97-1.82(m, 3H), 1.58(dtd, *J* = 13.3, 11.7, 3.8 Hz, 2H).

【0286】化合物 **396** (**3-二乙基胺基-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基)-丙醯胺**)：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咔、4-(n-boc-胺基)哌啶及 3-(二乙基胺基)丙酸鹽酸鹽。HPLC：90.1%純度，RT = 1.02 min。MS：*m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.04(s, 1H), 8.97(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.75(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.90(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.27(dt, *J* = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 4.17-4.03(m, 1H), 3.27(ddd, *J* = 13.0, 11.1, 2.7 Hz, 2H), 2.67(t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.57(q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.38(t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.13(dd, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 2H), 1.73(qd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 2H), 1.06(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0287】化合物 **399** (**3,3-二甲基-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基甲基)-丁醯胺**)：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咔、4-(boc-胺基甲基)哌啶及 3,3-二甲基丁酸。HPLC：98.9%純度，RT = 2.00 min。MS：*m/z* = 342 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.87(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.51(s, 1H), 4.43(dt, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 2H), 3.24(t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.07(td, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 2.07(s, 2H), 1.93-1.79(m, 3H), 1.56(qd, *J* = 13.5, 12.9, 3.7 Hz, 3H), 1.05(s, 9H).

【0288】化合物 **400** (**4-哌啶-1-基-1-(4-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌咔-1-基)-丁-1-酮**)：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咔、1-boc-哌咔及 4-(哌啶-1-基)丁酸鹽酸鹽。

HPLC：>99%純度，RT = 1.02 min。MS：*m/z* = 369 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.00(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.86(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.76(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.87(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.96-3.79(m, 5H), 3.83-3.66(m, 4H), 2.51-2.27(m, 8H), 1.87(p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.57(p, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.50-1.37(m, 2H).

【0289】化合物 402 (2-三亞甲亞胺-1-基-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基甲基)-乙醯胺)：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咔、4-(boc-胺基甲基)哌啶及 2-(三亞甲亞胺-1-基)乙酸鹽酸鹽。HPLC：>99%純度，RT = 0.94 min。MS：*m/z* = 341 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 6.87(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.43(d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.32(t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.26(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.12(s, 2H), 3.06(td, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 2.10(p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.96 – 1.78(m, 3H), 1.58(qd, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 2H).

【0290】化合物 405 (2-二乙基胺基-N-甲基-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基甲基)-乙醯胺)：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咔、甲基(哌啶-4-基甲基)胺基甲酸三級丁酯及 2-(二乙基胺基)乙酸鹽酸鹽。HPLC：>99%純度，RT = 1.07 min。MS：*m/z* = 371 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.87(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.41(d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.34(d, *J* = 7.3

Hz, 2H), 3.28(s, 2H), 3.16(s, 3H), 3.08(td, *J* = 12.3, 2.6 Hz, 2H), 2.61(q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.07(ddtd, *J* = 14.7, 11.1, 7.6, 4.0 Hz, 1H), 1.84 – 1.77(m, 2H), 1.59(qd, *J* = 13.0, 12.5, 3.9 Hz, 2H), 1.05(t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

【0291】化合物 **408 (2-(乙基-甲基-胺基)-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基甲基)-乙醯胺)**：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咔、4-(boc-胺基甲基)哌啶及[乙基(甲基)胺基]乙酸。HPLC：98.9%純度，RT = 1.35 min。MS：*m/z* = 343 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 6.87(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.44(dt, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 3.27(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.07(td, *J* = 12.5, 2.4 Hz, 2H), 3.01(s, 2H), 2.49(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.28(s, 3H), 1.96 – 1.81(m, 3H), 1.58(qd, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 2H), 1.06(t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

【0292】化合物 **409 (N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-2-哌啶-1-基-乙醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、4-(boc-胺基甲基)哌啶及哌啶-1-基-乙酸。HPLC：99.0%純度，RT = 2.25 min。MS：*m/z* = 392 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 2H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50(d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.33(t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99(s, 2H), 2.86(td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 2.49(s, 4H), 1.90(d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.79(dtt, *J* = 14.0, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 1.71 – 1.52(m, 6H), 1.47(s, 2H).

【0293】化合物 **410 (N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-2-(乙基-甲基-胺基)-乙醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、4-(boc-胺基甲基)哌啶及[乙基(甲基)胺基]乙酸。HPLC：95.9%純度，RT = 2.09 min。MS：*m/z* = 366 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 2H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50(d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.33(t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.04(s, 2H), 2.86(td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 2.52(q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 1.91(d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.79(ddt, *J* = 14.2, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 1.62(qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.09(t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

【0294】化合物 **411 (1-甲基-吡咯啶-2-羧酸(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基甲基)-醯胺)**：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咔、4-(boc-胺基甲基)哌啶及 1-甲基吡咯啶-2-羧酸。HPLC：99.7%純度，RT = 1.02 min。MS：*m/z* = 355 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 6.87(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.44(d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.25(td, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 2H), 3.17 – 2.99(m, 3H), 2.91(dd, *J* = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 2.42 – 2.31(m, 4H), 2.31 – 2.17(m, 1H), 1.99 – 1.65(m, 6H), 1.65 – 1.48(m, 2H).

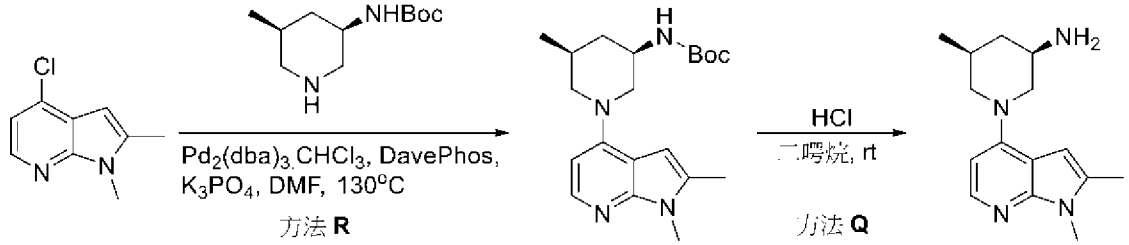
【0295】**化合物 412 (2-三級丁氧基-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-乙醯胺)：**來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、4-(boc-胺基甲基)哌啶及三級丁氧基乙酸。HPLC：>99%純度，RT = 3.73 min。MS：*m/z* = 381 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.50(d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.34(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.85(td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 1.92(d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.80(dtt, *J* = 14.3, 6.9, 3.8 Hz, 1H), 1.62(qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.25(s, 9H).

【0296】**化合物 417 (2-三亞甲亞胺-1-基-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-乙醯胺)：**來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、4-(boc-胺基甲基)哌啶及 2-(三亞甲亞胺-1-基)乙酸鹽酸鹽。HPLC：>99%純度，RT = 2.05 min。MS：*m/z* = 364 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50(d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.43 – 3.20(m, 6H), 3.14(s, 2H), 2.85(td, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.11(p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.91(d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.78(dtt, *J* = 14.3, 7.0, 3.8 Hz, 1H), 1.61(qd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 2H).

【0297】**化合物 418 (1-甲基-吡咯啶-2-羧酸[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-醯胺)：**來自 5-溴-喹啉-

8-甲腈、4-(boc-胺基甲基)哌啶及1-甲基吡咯啶-2-羧酸。HPLC：>99%純度，RT = 2.11 min。MS：*m/z* = 378 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.04(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.40(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.00(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.49(m, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50(dt, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 2H), 3.30(td, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 2H), 3.12(ddd, *J* = 9.0, 6.6, 1.9 Hz, 1H), 2.93(dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 2.85(tdd, *J* = 12.0, 4.0, 2.3 Hz, 2H), 2.45 – 2.33(m, 4H), 2.26(ddt, *J* = 12.7, 9.8, 8.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.87(m, 2H), 1.86 – 1.69(m, 4H), 1.67 – 1.53(m, 2H).

實施例 8：合成化合物 9 ((3R,5S)-1-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-胺)



方法 R

【0298】(3R,5S)-1-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯：在含4-氯-1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(200 mg，1.11 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中，於室溫添加N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(237 mg，1.11 mmol)、$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(115 mg，0.11 mmol)、

DavePhos(87 mg，0.22 mmol)及 K_3PO_4(588 mg，2.77 mmol)，所產生之混合物於 130°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，反應混合物以水(10 mL)稀釋，所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之石油醚洗提(0%至 2%梯度)，產生 N-[(3R,5S)-1-[1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(150 mg，38%)。MS：m/z = 359.1 $[M+H]^+$.

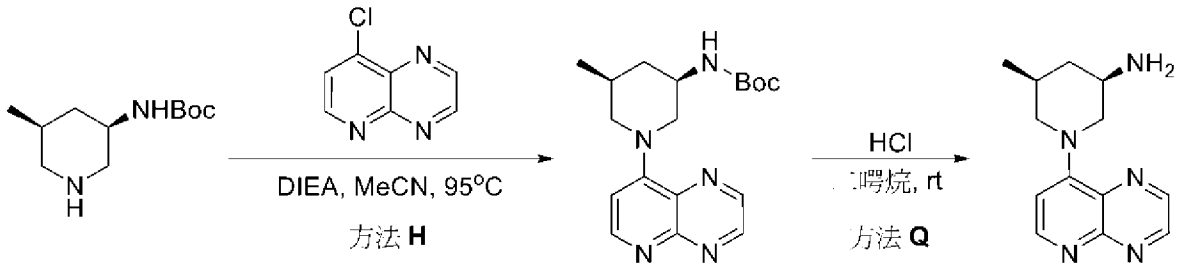
【0299】(註：方法 R 中之觸媒可以 $Pd_2(dppf)Cl_2.CHCl_3$ 替代 $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$)

【0300】**(3R,5S)-1-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-胺：**使用方法 Q，由(3R,5S)-1-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯製備(3R,5S)-1-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 250 mm；移動相，含甲醇之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 8 min 內 3%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-1-[1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-甲基哌啶-3-胺之米白色固體(30 mg，26%)。

【0301】**化合物 9：**HPLC：97.8%純度，RT = 0.91 min。MS：m/z = 259.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 7.91(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.49(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.30(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.22-4.12(m, 1H), 4.00-3.91(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.11-3.00(m, 1H), 2.63-2.41(m, 5H), 2.17-2.07(m, 1H), 2.00-1.80(m, 1H), 1.10-0.96(m, 4H).

實施例 9：合成化合物 10 ((3R,5S)-1-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-胺)



【0302】(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺：使用方法 H 及 Q，由(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯及 8-氯吡啶并[2,3-b]吡咔製備(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 250 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 9 分鐘內 3%至 22%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-胺黃色漿狀物(20 mg，於 2 個步驟 10%)。

【0303】化合物 10：HPLC： 94.1%純度，RT = 1.10 min。MS：*m/z* = 244.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.82(d, *J* = 1.8

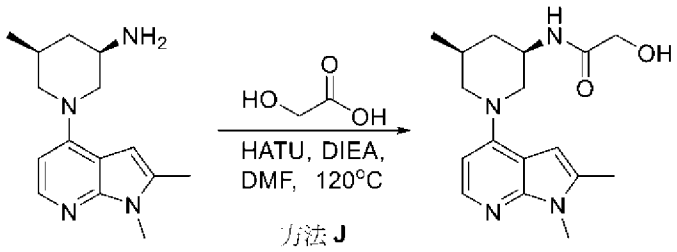
Hz, 1H), 8.65(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.78-4.68(m, 1H), 4.56-4.46(m, 1H), 3.12-2.98(m, 1H), 2.80-2.60(m, 2H), 2.19-2.08(m, 1H), 2.08-1.88(m, 1H), 1.18-0.89(m, 4H).

【0304】下列化合物以類似方法合成：

【0305】**化合物 11 ((3R,5S)-5-甲基-1-(喹啉-4-基)哌啶-3-胺)**： 來自(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯及4-氯喹啉。HPLC：99.9%純度，RT = 0.86 min。MS：*m/z* = 242.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.64(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.11-8.04(m, 1H), 8.00-7.93(m, 1H), 7.78-7.68(m, 1H), 7.63-7.53(m, 1H), 7.04(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.83-3.74(m, 1H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.35-3.20(m, 1H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.24-2.07(m, 2H), 1.13-0.99(m, 4H).

【0306】**化合物 12(8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈)**：來自 8-氯喹喔啉-5-甲腈及(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯。HPLC：98.3%純度，RT = 1.20 min。MS：*m/z* = 268.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$, ppm)δ 8.96(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.12(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.50-4.38(m, 1H), 4.22-4.08(m, 1H), 3.34-3.15(m, 1H), 2.80-2.55(m, 2H), 2.30-1.95(m, 2H), 1.20-1.00(m, 4H).

實施例 10：合成化合物 13 (N-((3R,5S)-1-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-羥基乙醯胺)



【0307】**N-((3R,5S)-1-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-羥基乙醯胺**：使用方法J，由(3R,5S)-1-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-胺及2-羥基乙酸製備N-((3R,5S)-1-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-羥基乙醯胺。粗產物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3)，於8分鐘內3%至75%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得N-[(3R,5S)-1-[1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基乙醯胺之白色固體(30 mg，17%)。

【0308】**化合物 13**：HPLC：96.9%純度，RT = 0.67 min。MS：*m/z* = 317.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 7.81(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.61(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.35(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 5.42(s, 1H), 4.00-3.91(m, 1H), 3.88-3.74(m, 4H), 3.57(s, 3H), 2.51(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.47-2.28(m, 3H), 1.90-1.60(m, 2H), 1.28-1.10(m, 1H), 0.86(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0309】下列化合物以類似方法合成：

【0310】化合物 **14(2-羥基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(喹啉-4-基)吡啶-3-胺及 2-羥基乙酸。HPLC：98.3%純度，RT = 1.04 min。MS：*m/z* = 300.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.62(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.15(dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.96(dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.78-7.68(m, 1H), 7.64-7.54(m, 1H), 7.05(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.38-4.26(m, 1H), 4.01(s, 2H), 3.90-3.81(m, 1H), 3.64(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.70-2.50(m, 2H), 2.19-2.10(m, 2H), 1.37-1.25(m, 1H), 1.07(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0311】化合物 **15 (2-羥基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)吡啶-3-基)乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)吡啶-3-胺及 2-羥基乙酸。HPLC：95.3%純度，RT = 0.73 min。MS：*m/z* = 302.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.80(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.65(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.72-4.56(m, 2H), 4.20-4.08(m, 1H), 3.99(s, 2H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.83-2.73(m, 1H), 2.14-1.94(m, 2H), 1.45-1.25(m, 1H), 1.02(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0312】化合物 **20 ((S)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基吡啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁醯胺)**：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基吡啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及(S)-2-羥基-3-甲基丁酸。HPLC：98.4%純度，RT = 3.24 min。MS：*m/z* = 368.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz,

DMSO-d_6, ppm)δ 9.03(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.93(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.32(d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.30(d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.17(d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.05-3.85(m, 1H), 3.66(dd, J = 5.8, 4.0 Hz, 1H), 2.94-2.84(m, 1H), 2.73-2.63(m, 1H), 2.03-1.86(m, 3H), 1.40-1.20(m, 1H), 0.95-0.85(m, 6H), 0.78(d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0313】**化合物 21 (((R)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁醯胺)**：來自8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及(R)-2-羥基-3-甲基丁酸。HPLC：97.6%純度，RT = 1.31 min。MS：m/z = 368.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.03(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.94(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.19(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.34(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30-4.15(m, 2H), 4.05-3.90(m, 1H), 3.68(dd, J = 5.6, 3.9 Hz, 1H), 2.98-2.88(m, 1H), 2.75-2.60(m, 1H), 2.02-1.85(m, 3H), 1.40-1.20(m, 1H), 0.96-0.85(m, 6H), 0.78(d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0314】**化合物 22 ((S)-2-羥基-3-甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)哌啶-3-基)丁醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)哌啶-3-胺及(S)-2-羥基-3-甲基丁酸。HPLC：96.8%純度，RT = 1.05 min。MS：m/z = 344.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.82(d, J = 1.7

Hz, 1H), 8.68(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.17(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.71-4.60(m, 2H), 4.18-4.08(m, 1H), 3.87(s, 1H), 3.05-2.94(m, 1H), 2.87-2.76(m, 1H), 2.15-1.95(m, 3H), 1.50-1.30(m, 1H), 1.09-0.99(m, 6H), 0.91(d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

【0315】**化合物 23 ((R)-2-羥基-3-甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-基)丁醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-胺及(R)-2-羥基-3-甲基丁酸。HPLC：96.9%純度，RT = 1.02 min。MS：*m/z* = 344.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.68(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.58-4.72(m, 2H), 4.20-4.10(m, 1H), 3.89(m, 1H), 3.06-2.96(m, 1H), 2.86-2.75(m, 1H), 2.15-1.95(m, 3H), 1.42-1.30(m, 1H), 1.10-1.00(m, 6H), 0.90(d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

【0316】**化合物 32 (N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺)**：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 2-(二甲基胺基)乙酸。HPLC：96.9%純度，RT = 1.25 min。MS：*m/z* = 353.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.03(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.19(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.33-4.13(m, 2H), 4.05-3.88(m, 1H), 2.97-2.79(m, 3H), 2.72-2.60(m, 1H), 2.21(s, 6H), 1.98-1.82(m, 2H), 1.34-1.20(m, 1H), 0.92(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0317】化合物 **33** **(2-(二甲基胺基)-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及2-(二甲基胺基)乙酸。HPLC：99.6%純度，RT = 1.31 min。MS：*m/z* = 329.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.82(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.74-4.59(m, 3H), 4.20-4.04(m, 1H), 3.10-2.89(m, 3H), 2.83-2.73(m, 1H), 2.34(s, 6H), 2.16-1.93(m, 2H), 1.40-1.28(m, 1H), 1.04(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0318】化合物 **36** **(N-((3R,5S)-1-(8-氯基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3-甲基環氧丙烷-3-甲醯胺)**：來自8-氯喹喔啉-5-甲腈、(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯及3-甲基環氧丙烷-3-羧酸。HPLC：99.2%純度，RT = 1.15 min。MS：*m/z* = 366.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.86(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.95-4.85(m, 2H), 4.41-4.02(m, 5H), 2.80-2.55(m, 2H), 2.12-1.93(m, 2H), 1.57(s, 3H), 1.31-1.12(m, 1H), 0.98(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0319】化合物 **37** **(3-甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)環氧丙烷-3-甲醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及3-甲基環氧丙烷-3-羧酸。HPLC：99.8%純度，RT = 0.88 min。MS：*m/z* = 342.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.81(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.66(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.90-4.80(m, 2H), 4.73-4.61(m, 2H), 4.39(d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.15-4.03(m, 1H), 2.91-2.71(m, 2H), 2.12-1.92(m, 2H), 1.60(s, 3H), 1.34-1.22(m, 1H), 1.01(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0320】**化合物 40 (N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3,3-二甲基丁醯胺)**：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 3,3-二甲基丁酸。HPLC：95.2%純度，RT = 3.11 min。MS：*m/z* = 366.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.02(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.93(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.20(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.38-4.19(m, 2H), 3.99-3.84(m, 1H), 2.79-2.63(m, 2H), 2.00-1.80(s, 4H), 1.24-1.10(m, 1H), 1.02-0.87(m, 12H).

【0321】**化合物 41 (3,3-二甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)哌啶-3-基)丁醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)哌啶-3-胺及 3,3-二甲基丁酸。HPLC：94.8%純度，RT = 0.96 min。MS：*m/z* = 342.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.00(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.71(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.82(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.59(d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.46(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.94-3.80(m, 1H), 2.82-2.68(m, 2H), 2.00-1.85(m, 4H), 1.31-1.18(m, 1H), 1.00-0.80(m, 12H).

【0322】化合物 **97** (**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基乙醯胺**)：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及 2-羥基乙酸。HPLC：97.5%純度，RT = 1.35 min。MS：*m/z* = 326.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.05-8.83(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34(dd, *J* = 12.0, 4.3 Hz, 1H), 4.29-4.17(m, 2H), 4.02(s, 2H), 2.99-2.87(m, 1H), 2.72(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.16-2.00(m, 2H), 1.42-1.30(m, 1H), 1.04(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0323】化合物 **108** (**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(味啉-4-基)乙醯胺**)：來自 (3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及 (R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-羥基丙酸。HPLC：98.7%純度，RT = 1.95 min。MS：*m/z* = 395.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.83(m, 2H), 8.10(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.37-4.13(m, 3H), 3.78-3.68(m, 4H), 3.05(s, 2H), 2.92-2.78(m, 1H), 2.75-2.65(m, 1H), 2.58-2.48(m, 4H), 2.15-1.95(m, 2H), 1.38-1.20(m, 1H), 1.02(d, *J* = 12.0 Hz, 3H).

【0324】化合物 **109** (**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4-甲基哌咔-1-基)乙醯胺**)：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及 2-(4-甲基哌咔-1-基)乙酸。HPLC：99.8%純度，RT = 1.47 min。MS：*m/z* = 408.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85 m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

7.29(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41-4.12(m, 3H), 3.14-3.01(m, 2H), 2.86(dd, *J* = 11.9, 10.6 Hz, 1H), 2.72(dd, *J* = 12.6, 10.8 Hz, 1H), 2.60-2.40(m, 7H), 2.32(s, 3H), 2.09(t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.36-1.24(m, 1H), 1.04(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0325】**化合物 110 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]-2-(味啉-4-基)乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及2-味啉基乙酸。HPLC：96.5%純度，RT = 1.31 min。MS：*m/z* = 371.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.63(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.70-4.55(m, 2H), 4.08(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.74-3.65(m, 4H), 3.11-2.84(m, 3H), 2.75(dd, *J* = 12.9, 11.1 Hz, 1H), 2.52-2.49(m, 4H), 2.08-1.94(m, 2H), 1.40-1.20(m, 1H), 0.99(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0326】**化合物 111 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3,3-三氟丙醯胺)**：來自8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及3,3,3-三氟丙酸。HPLC：91.5%純度，RT = 1.38 min。MS：*m/z* = 378.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93-8.80(m, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.30(m, 1H), 4.29-4.03(m, 2H), 3.14(q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.68(dt, *J* = 23.6, 11.6 Hz, 2H), 2.14-1.93(m, 2H), 1.21-1.16(m, 1H), 0.98(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0327】化合物 **120 (3,3,3-三氟-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]丙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及3,3,3-三氟丙酸。HPLC：95.3%純度，RT = 1.07 min。MS：*m/z* = 354.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.63(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.75-4.56(m, 2H), 4.15-3.98(m, 1H), 3.15(q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.85-2.65(m, 2H), 2.15-1.85(m, 2H), 1.22(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.99(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0328】化合物 **130 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1H-咪唑-4-基)乙醯胺鹽酸鹽)**：來自2-(1H-咪唑-4-基)乙酸及8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：99.0%純度，RT = 1.05 min。MS：*m/z* = 367.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.98-8.85(m, 3H), 8.11(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.32(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42(d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.30(d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.23-4.12(m, 1H), 3.78(br s, 2H), 2.85-2.65(m, 2H), 2.20-1.95(m, 2H), 1.27(td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.15-0.95(m, 3H).

【0329】化合物 **131 (2-(1H-咪唑-4-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(1H-咪唑-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺。HPLC：99.2%純度，RT = 0.79 min。MS：*m/z* = 352.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 8.91(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 4.72-4.63(m, 2H), 4.12-4.00(m, 1H), 3.52(br s, 2H), 2.90-2.70(m, 2H), 2.15-1.85(m, 2H), 1.26(td, J = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.00(d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0330】**化合物 132 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙醯胺)**：來自 2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：96.2%純度，RT = 1.39 min。MS：m/z = 390.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.82(m, 2H), 8.09(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.29(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01-6.95(m, 1H), 4.44-4.28(m, 2H), 4.20-4.08(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.48(br s, 2H), 2.84-2.63(m, 2H), 2.16-1.95(m, 2H), 1.33-1.11(m, 1H), 1.02(d, J = 6.5 Hz, 3H).

【0331】**化合物 133 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡哄-8-基]哌啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙醯胺)**：來自 2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡哄-8-基)哌啶-3-胺。HPLC：95.9%純度，RT = 0.84 min。MS：m/z = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.13(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 4.77-4.57(m, 2H), 4.13-3.99(m,

1H), 3.69(s, 3H), 3.47(s, 2H), 2.90-2.70(m, 2H), 2.15-1.85(m, 1H), 1.26(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.99(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0332】化合物 **134 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-甲氧基乙醯胺)**：來自 2-甲氧基乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：96.7%純度，RT = 1.20 min。MS：*m/z* = 340.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.82(m, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.15(m, 3H), 3.88(d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 3.39(s, 3H), 2.87(dd, *J* = 11.8, 10.4 Hz, 1H), 2.67(dd, *J* = 12.4, 10.6 Hz, 1H), 2.04(d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.30(td, *J* = 12.5, 12.5 Hz, 1H), 0.99(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0333】化合物 **140 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-甲烷磺醯胺基乙醯胺)**：來自 2-(甲基磺醯胺基)乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：93.6%純度，RT = 2.22 min。MS：*m/z* = 403.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.81(m, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.05(m, 3H), 3.74(s, 2H), 2.97(s, 3H), 2.87-2.68(m, 2H), 2.16-2.00(m, 2H), 1.26(td, *J* = 11.8, 11.8 Hz, 1H), 0.99(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0334】化合物 **141 (2-甲烷磺醯胺基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(甲基磺醯胺基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并

[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-胺。HPLC：98.5%純度，RT = 0.82 min。MS：*m/z* = 379.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.63(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.71-4.55(m, 2H), 4.13-3.99(m, 1H), 3.74(s, 2H), 2.97(s, 3H), 2.95-2.66(m, 2H), 2.07(d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.27(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.99(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0335】**化合物142 (2-(三級丁基胺基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自2-(三級丁基胺基)乙酸及8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：99.0%純度，RT = 1.38 min。MS：*m/z* = 381.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.80(m, 2H), 8.12-8.03(m, 1H), 7.25(dd, *J* = 8.3, 6.2 Hz, 1H), 4.44-4.36(m, 1H), 4.27(d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.18-4.14(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.80(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.68(t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.16-2.02(m, 2H), 1.32-1.21(m, 1H), 1.13(s, 9H), 1.03(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0336】**化合物143 (2-(三級丁基胺基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自2-(三級丁基胺基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-胺。HPLC：97.7%純度，RT = 1.04 min。MS：*m/z* = 357.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.74(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 5.5 Hz, 1H),

4.65-4.45(m, 2H), 4.25-4.11(m, 1H), 3.25(s, 2H), 2.86-2.70(m, 2H), 2.19-2.09(m, 1H), 2.07-1.93(m, 1H), 1.25-1.05(m, 10H), 0.99(d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0337】化合物 **144 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]乙醯胺)**：來自 2-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：93.1%純度，RT = 1.09 min。MS：m/z = 383.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.97(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.89(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71(d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.23(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.28(d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92-4.02(m, 1H),3.50-3.54(m, 2H), 2.83-3.07(m, 3H), 2.55-2.72(m, 3H), 2.025(s, 3H), 1.89-1.98(m, 3H), 1.88-2.01(m, 1H), 1.19-1.31(m, 2H), 0.93-1.01(m, 3H).

【0338】化合物 **145 (2-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)哌啶-3-胺。HPLC：90.7%純度，RT = 1.70 min。MS：m/z = 359.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.94(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.77(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.69(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.64(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08(d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.43-4.56(m, 2H), 4.28(s, 1H), 3.91-3.96(m, 1H), 3.48(s, 2H), 2.97-3.03(m, 1H), 2.83-2.91(m, 1H), 2.61-2.72(m,

2H), 2.49-2.52(m, 2H), 2.24-2.28(m, 3H), 1.76-2.01(m, 2H), 1.21-1.33(m,1H), 0.94(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0339】化合物 **163 (2-(三級丁氧基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自2-三級丁氧基乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：99.3%純度，RT = 1.54 min。MS：*m/z* = 382.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.97-8.85(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.16(m, 3H), 3.93(s, 2H), 2.95(dd, *J* = 11.9, 10.5 Hz, 1H), 2.73(dd, *J* = 12.5, 10.6 Hz, 1H), 2.18-2.00(m, 2H), 1.44-1.33(m, 1H), 1.27(s, 9H), 1.04(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0340】化合物 **164 (2-(三級丁氧基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自2-三級丁氧基乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺。HPLC：97.9%純度，RT = 1.23 min。MS：*m/z* = 358.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD3OD, ppm)δ 8.95(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.68(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.73-4.58(m, 2H), 4.17(tt, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 3.93(s, 2H), 3.09-2.95(m, 1H), 2.81(dd, *J* = 12.8, 11.0 Hz, 1H), 2.15-1.95(m, 2H), 1.43(td, *J* = 11.8, 11.8 Hz, 1H), 1.28(s, 9H), 1.05(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0341】化合物 **165 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2,2-二氟環丙烷-1-甲醯胺)**：來自

2,2-二氟環丙烷羧酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：99.3%純度，RT = 1.39 min。MS：*m/z* = 372.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.91(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30(dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.47-4.27(m, 2H), 4.25-4.09(m, 1H), 2.84-2.64(m, 2H), 2.59-2.45(m, 1H), 2.20-1.95(m, 3H), 1.81-1.73(m, 1H), 1.25(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03(dd, *J* = 6.6, 2.4 Hz, 3H).

【0342】**化合物 166 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(環氧丁烷-2-基甲氧基)乙醯胺)**：來自 2-(環氧丁烷-2-基甲氧基)乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：99.0%純度，RT = 2.78 min。MS：*m/z* = 410.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.91(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40(d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.35-4.00(m, 5H), 3.98-3.79(m, 2H), 3.64(dd, *J* = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 3.53-3.43(m, 1H), 2.87(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.71(t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.18-1.89(m, 5H), 1.72-1.56(m, 1H), 1.32(td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0343】**化合物 167 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2,3-二甲基丁醯胺)**：來自 2,3-二甲基丁酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：98.7%純度，RT = 1.52 min。MS：*m/z*

= 366.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.96(d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42-7.30(m, 1H), 5.47(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.39-4.19(m, 3H), 2.94-2.79(m, 2H), 2.18-1.79(m, 4H), 1.30-1.16(m, 1H), 1.14(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.01-0.89(m, 9H).

【0344】**化合物 168 (2,3-二甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基]哌啶-3-基]丁醯胺)**：來自2,3-二甲基丁酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)哌啶-3-胺。HPLC：98.7%純度，RT = 1.21 min。MS：*m/z* = 342.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.80(dd, *J* = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.75-4.60(m, 2H), 4.11-3.99(m, 1H), 2.90-2.70(m, 2H), 2.12-1.88(m, 3H), 1.83-1.69(m, 1H), 1.34-1.19(m, 1H), 1.14-0.82(m, 12H).

【0345】**化合物 169 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1H-吡唑-1-基)乙醯胺)**：來自2-(1H-吡唑-1-基)乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：99.4%純度，RT = 1.18 min。MS：*m/z* = 376.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.89(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.19-8.06(m, 1H), 7.71(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.56(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.39-6.33(m, 1H), 4.42(d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.34-4.26(m, 1H),

4.22-4.11(m, 1H), 3.37-3.27(m, 1H), 3.15-2.95(m, 1H), 2.85-2.65(m, 2H), 2.22-1.98(m, 2H), 1.26(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0346】化合物 170 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]-2-(1H-吡唑-1-基)乙醯胺)：來自 2-(1H-吡唑-1-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺。HPLC：98.9%純度，RT = 1.73 min。MS：*m/z* = 352.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.64(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.71-7.66(m, 1H), 7.56-7.51(m, 1H), 7.13(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.34(t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.95-4.80(m, 2H), 4.75-4.61(m, 2H), 4.15-3.99(m, 1H), 2.94-2.82(m, 1H), 2.81-2.70(m, 1H), 2.17-2.06(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.28(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.01(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0347】化合物 171 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-1-甲基吡咯啶-2-甲醯胺)：來自 1-甲基吡咯啶-2-羧酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：98.5%純度，RT = 1.85 min。MS：*m/z* = 379.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.05(m, 3H), 3.16-3.03(m, 1H), 2.91-2.75(m, 2H), 2.73-2.59(m, 1H), 2.40-2.26(m, 4H), 2.21-1.97(m, 3H), 1.85-1.71(m, 3H), 1.33-1.19(m, 1H), 0.99(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0348】**化合物 172 (甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基]哌啶-3-基]吡咯啶-2-甲醯胺)**：來自1-甲基吡咯啶-2-羧酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)哌啶-3-胺。HPLC：97.5%純度，RT = 2.22 min。MS：*m/z* = 355.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.88(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.76(t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.61(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.08(dd, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 1H), 4.66-4.50(m, 2H), 4.11-3.97(m, 1H), 3.16-3.00(m, 1H), 3.01-2.64(m, 3H), 2.40-1.66(m, 10H), 1.29(td, *J* = 11.8, 11.8 Hz, 1H), 0.97(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0349】**化合物 175 (順-N-[1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺)**：來自 3,3-二甲基丁酸及順-8-(3-胺基-5-環丙基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：95.1%純度，RT = 2.95 min。MS：*m/z* = 392.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.26(m, 2H), 4.11-4.00(m, 1H), 2.91-2.69(m, 2H), 2.21-2.09(m, 1H), 2.06(s, 2H), 1.40-1.02(m, 2H), 1.01(s, 9H), 0.63-0.38(m, 3H), 0.18(d, *J* = 3.5 Hz, 2H).

【0350】**化合物 179 (順-N-[1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基]-2-(二甲基胺基)乙醯胺)**：來自 2-(二甲基胺基)乙酸鹽酸鹽及順-8-(3-胺基-5-環丙基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：97.2%純度，RT = 2.42 min。MS：*m/z* = 379.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.20(m, 2H), 4.16-3.99(m, 1H), 3.01-2.80(m, 4H), 2.29(s, 6H), 2.23-2.06(m, 1H), 1.44(q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.21-1.07(m, 1H), 0.69-0.38(m, 3H), 0.27-0.11(m, 2H).

【0351】化合物 **230 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-1-羥基環丙烷-1-甲醯胺)**：來自1-羥基環丙烷-1-羧酸及 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈。HPLC：98.8%純度，RT = 3.40 min。MS：*m/z* = 352.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94-8.80(m, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.09(m, 3H), 2.98-2.86(m, 1H), 2.78-2.62(m, 1H), 2.15-1.95(m, 2H), 1.40-1.15(m, 3H), 1.00-0.89(m, 5H).

【0352】化合物 **232 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺**：來自2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酸及 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈。HPLC：95.5%純度，RT = 2.03 min。MS：*m/z* = 407.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.57(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.38-4.14(m, 3H), 2.95-2.69(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.19-1.93(m, 6H), 1.89-1.68(m, 3H), 1.47-1.09(m, 3H), 0.98(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0353】化合物 **233** (**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)乙醯胺**)：來自 2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：95.7%純度，RT = 2.95 min。MS：*m/z* = 421.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.30(m, 2H), 4.15(t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.83-2.55(m, 4H), 2.46(s, 2H), 2.33(s, 3H), 2.22-1.95(m, 4H), 1.72-1.67(m, 2H), 1.56-1.48(m, 2H), 1.21(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.08(s, 3H), 1.01(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0354】化合物 **234** (**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]乙醯胺**)：來自 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酸及 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈。HPLC：93.9%純度，RT = 2.45 min。MS：*m/z* = 457.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.97(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.10-5.70(m, 1H), 5.51(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.35-4.10(m, 3H), 2.98-2.85(m, 2H), 2.85-2.62(m, 4H), 2.28-1.63(m, 8H), 1.42-1.06(m, 4H), 0.95(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0355】化合物 **235** (**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二氟環丁烷-1-甲醯胺**)：來自 3,3-二氟環丁烷-1-羧酸及 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶

-1-基]喹噁啉-5-甲腈。HPLC：93.9%純度，RT = 4.03 min。MS：*m/z* = 386.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.81(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.99(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.63(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.30-4.22(m, 3H), 2.96-2.63(m, 7H), 2.17-1.99(m, 2H), 1.21(td, *J* = 11.3, 11.3 Hz, 1H), 0.97(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0356】化合物 **236 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-1-甲基吡咯啶-3-甲醯胺)**：來自3,3-二氟環丁烷-1-羧酸及8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈。HPLC：97.5%純度，RT = 2.06 min。MS：*m/z* = 379.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.82(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.99(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.33(dd, *J* = 12.5, 4.6 Hz, 2H), 4.23-4.08(m, 1H), 2.93-2.86(m, 3H), 2.83-2.69(m, 2H), 2.65-2.52(m, 1H), 2.46-2.40(m, 4H), 2.28-2.19(m, 1H), 2.12(明顯 d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.08-1.93(m, 2H), 1.35-1.10(m, 1H), 0.98(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

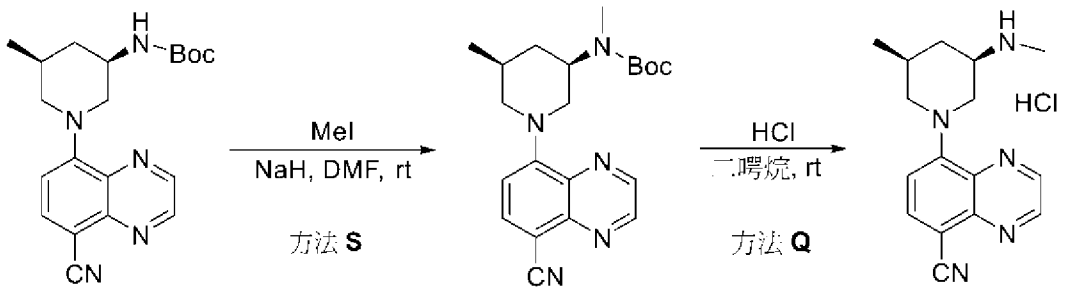
【0357】化合物 **265 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基丙醯胺)**：來自 2-羥基丙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈 HPLC：99.3%純度，RT = 1.16 min。MS：*m/z* = 340.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.81(m, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

4.27-4.22(m, 2H), 4.12-4.07(m, 2H), 2.86(dd, *J* = 12.0, 10.4 Hz, 1H), 2.74-2.60(m, 1H), 2.07-2.03(m, 2H), 1.36-1.30(m, 4H), 0.99(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0358】化合物 **266 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-3-基)乙醯胺鹽酸鹽)**：來自 2-(1-甲基哌啶-3-基)乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：96.3%純度，RT = 1.19 min。MS：*m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.01-8.89(m, 2H), 8.15(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57(dd, *J* = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 4.29-4.08(m, 3H), 3.45(d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.07-2.79(m, 6H), 2.72(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.31-2.03(m, 5H), 2.04-1.65(m, 3H), 1.37-1.14(m, 2H), 1.00(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0359】化合物 **269 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙醯胺)**：來自 2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-環丙基乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：95.1%純度，RT = 2.41 min。MS：*m/z* = 393.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.91(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.96(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65(d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.36-4.08(m, 3H), 2.84-2.64(m, 3H), 2.64-2.24(m, 9H), 2.19-1.88(m, 3H), 1.58-1.52(m, 1H), 1.25-0.90(m, 4H).

實施例 11：合成化合物 16 (8-((3S,5R)-3-甲基-5-(甲基胺基)哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈鹽酸鹽)



方法 S

【0360】(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基(甲基)胺基甲酸三級丁酯：在含 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(152 mg，0.41 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中，於室溫添加氫化鈉(18 mg，0.74 mmoL，1.78 當量)。混合物於室溫攪拌 10 分鐘，然後添加碘甲烷(70 mg，0.49 mmol)，反應混合物於室溫攪拌 1 小時。當反應完成時，藉由添加水(10 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-N-甲基胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(180 mg，粗產物)。

【0361】8-((3S,5R)-3-甲基-5-(甲基胺基)哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈鹽酸鹽：使用方法 Q，由(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基(甲基)胺基甲酸三級丁酯及碘甲烷製備 8-((3S,5R)-3-甲基-5-(甲基胺基)哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈鹽酸鹽。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.02%

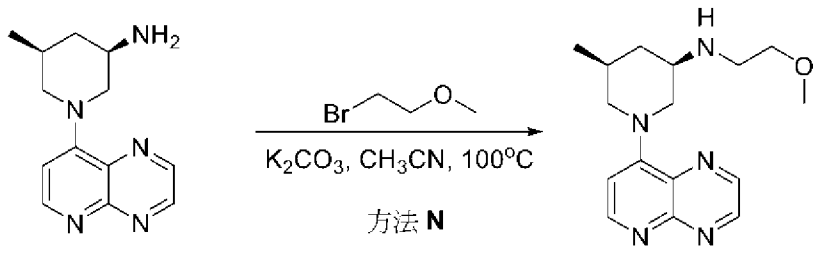
v/v HCl)，於 10 分鐘內 30%至 40%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 8-[(3S,5R)-3-甲基-5-(甲基胺基)吡啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈鹽酸鹽之黃色固體(36 mg，26%於 2 個步驟)。

【0362】**化合物 16**：HPLC：90.3%純度，RT = 1.97 min。MS：*m/z* = 282.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.88(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.63-4.53(m, 1H), 4.14-4.04(m, 1H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.70-2.55(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.26-2.14(m, 1H), 2.10-1.90(m, 1H), 1.10-0.96(m, 4H).

【0363】下列化合物以類似方法合成：

【0364】**化合物 17 ((3R,5S)-N,5-二甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯及碘甲烷。HPLC：92.8%純度，RT = 0.71 min。MS：*m/z* = 258.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.08(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.05-4.95(m, 1H), 4.54-4.35(m, 1H), 2.99-2.63(m, 3H), 2.52(s, 3H), 2.27-2.14(m, 1H), 2.06 -1.88(m, 1H), 1.14-1.00(m, 4H).

實施例 12：合成化合物 18 ((3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺)



【0365】**(3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)哌啶-3-胺**：使用方法 N，由(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)哌啶-3-胺及 1-溴-2-甲氧基乙烷製備(3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)哌啶-3-胺。粗產物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含MeOH之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3)，於8分鐘內3%至80%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基]哌啶-3-胺之黃色油狀物(60 mg，31%)。

【0366】**化合物 18**：HPLC：96.8%純度，RT = 1.88 min。MS：*m/z* = 302.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.82(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.66(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.08(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.61(br s, 2H), 4.46(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.60-3.52(m, 2H), 3.39(s, 3H), 3.02-2.90(m, 3H), 2.80-2.68(m, 2H), 2.25-2.15(m, 1H), 2.05-1.95(s, 1H), 1.18-1.02(m, 3H).

【0367】下列化合物以類似方法合成：

【0368】化合物 **19 (8-((3R,5S)-3-(2-甲氧基乙基胺基)-5-甲基吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈)**：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 1-溴-2-甲氧基乙烷。HPLC：97.8%純度，RT = 1.22 min。MS：*m/z* = 326.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.59-4.47(m, 1H), 4.14-4.03(m, 1H), 3.55-3.45(m, 2H), 3.34(s, 3H), 3.06-2.78(m, 3H), 2.66-2.51(m, 2H), 2.20-1.85(m, 2H), 1.10-0.91(m, 4H).

【0369】化合物 **38(8-((3R,5S)-3-(氰基甲基胺基)-5-甲基吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈)**：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 2-氯乙腈。HPLC：90.7%純度，RT = 1.24 min。MS：*m/z* = 307.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93-8.86(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.52(m, 1H), 4.05(dd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 3.72(s, 2H), 3.25-3.10(m, 1H), 2.66-2.50(m, 2H), 2.20-1.90(m, 2H), 1.11-0.93(m, 4H).

【0370】化合物 **39 (2-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基胺基)乙腈鹽酸鹽)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及 2-氯乙腈。HPLC：87.2%純度，RT = 0.97 min。MS：*m/z* = 283.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.12-9.02(m, 2H), 8.55(d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.92-5.72(m, 1H), 4.60-4.30(m, 2H), 3.95-

3.60(m, 2H), 3.20-3.10(m, 1H), 2.48-2.38(m, 1H), 2.16-2.06(m, 1H), 1.65-1.52(m, 1H), 1.16-0.96(m, 4H).

【0371】化合物 **121 (2-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基]哌啶-3-基]胺基]乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)哌啶-3-胺及2-氯乙醯胺。HPLC：99.1%純度，RT = 0.75 min。MS：*m/z* = 301.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83(t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.64(dd, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 1H), 7.09-7.02(m, 1H), 5.03-4.90(m, 1H), 4.41(dd, *J* = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 3.49-3.34(m, 2H), 3.00-2.86(m, 1H), 2.80-2.64(m, 2H), 2.26-2.13(m, 1H), 2.03-1.90(m, 1H), 1.19-1.01(m, 4H).

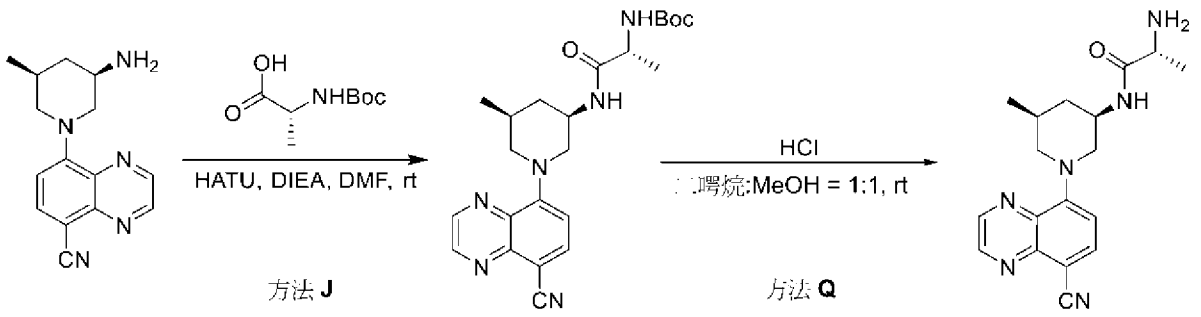
【0372】化合物 **122 (2-[[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基]乙醯胺)**：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及 2-氯乙醯胺。HPLC：99.5%純度，RT = 1.03 min。MS：*m/z* = 325.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.85(m, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.15(m, 1H), 4.62-4.48(m, 1H), 4.12-4.02(m, 1H), 3.46-3.31(m, 2H), 2.99(tt, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.72-2.56(m, 2H), 2.22-1.88(m, 2H), 0.96(m, 4H).

【0373】化合物 **126 (1-甲基-3-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基]哌啶-3-基]胺基]吡咯啶-2-酮)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)哌啶-3-胺及 3-溴-1-甲基吡咯啶-2-酮。HPLC：99.0%純

度，RT = 1.13 min。MS：*m/z* = 341.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.07(t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.08-4.88(m, 1H), 4.48-4.38(m, 1H), 3.76-3.62(m, 1H), 3.48-3.35(m, 2H), 3.21-3.04(m, 1H), 2.87(s, 3H), 2.80-2.65(m, 2H), 2.56-2.39(m, 1H), 2.28-2.12(m, 1H), 2.02-1.76(m, 2H), 1.18-0.99(m, 4H).

【0374】化合物 176 (順-8-[3-環丙基-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈)：來自 3,3-二甲基丁酸及順-8-(3-胺基-5-環丙基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：99.0%純度，RT = 1.42 min。MS：*m/z* = 352.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.86(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.61-4.45(m, 1H), 4.30-4.24(m, 1H), 3.61-3.45(m, 2H), 3.37(s, 3H), 3.05-2.75(m, 4H), 2.74-2.68(m, 1H), 2.37-2.25(m, 1H), 1.31-1.03(m, 2H), 0.71-0.41(m, 3H), 0.30-0.12(m, 2H).

實施例 13：合成化合物 24 ((R)-2-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)丙醯胺)



【0375】**(R)-2-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)丙醯胺**：使用方法J及Q，由8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及(R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸製備(R)-2-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)丙醯胺。粗產物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep管柱，5 um，19 mm x 250 mm；含MeOH之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3)，於10分鐘內30%至80%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(2R)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]丙醯胺之黃色固體(25 mg，26%於2個步驟)。

【0376】**化合物24**：HPLC：94.4%純度，RT = 1.39 min。MS：*m/z* = 339.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.91(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44- 4.26(m, 2H), 4.20-4.03(m, 1H), 3.50-3.38(m, 1H), 2.87-2.62(m, 2H), 2.20-1.99(m, 2H), 1.35-1.17(m, 4H), 1.04(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0377】下列化合物以類似方法合成：

【0378】**化合物25 ((S)-2-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)丙醯胺)**：來自8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及(S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸。HPLC：91.3%純度，RT = 1.40 min。MS：*m/z* = 339.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.97(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.92(d, *J* = 1.8

Hz, 1H), 8.13(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.26(m, 2H), 4.20-4.02(m, 1H), 3.52-3.38(m, 1H), 2.89-2.64(m, 2H), 2.20-2.01(m, 3H), 1.37-1.22(m, 4H), 1.05(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0379】**化合物 26 ((R)-2-胺基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)丙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及(R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸。HPLC：94.9%純度，RT = 0.55 min。MS：*m/z* = 315.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.99(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.71(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.81(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.55(d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.39(m, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.92-3.76(m, 1H), 3.45-3.35(m, 1H), 2.90-2.60(m, 2H), 2.03-1.75(m, 4H), 1.33-1.08(m, 4H), 0.92(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0380】**化合物 27 ((S)-2-胺基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)丙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及(S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸。HPLC：94.0%純度，RT = 0.93 min。MS：*m/z* = 315.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.63(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.72-4.58(m, 2H), 4.07-3.93 m, 1H), 3.46-3.34(m, 1H), 2.90-2.65(m, 2H), 2.15-1.92(m, 2H), 1.36-1.15(m, 4H), 0.99(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0381】化合物 **28** (**N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-(甲基胺基)乙醯胺鹽酸鹽**)：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 2-(三級丁氧基羰基(甲基)胺基)乙酸。HPLC：98.3%純度，RT = 1.21 min。MS：*m/z* = 339.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.84(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.28-4.06(m, 2H), 3.75(s, 2H), 2.82-2.57(m, 5H), 2.16-1.97(m, 2H), 1.251.13(m, 1H), 0.99(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0382】化合物 **29** (**N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡哄-8-基)哌啶-3-基)-2-(甲基胺基)乙醯胺**)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡哄-8-基)哌啶-3-胺及 2-(三級丁氧基羰基(甲基)胺基)乙酸。HPLC：99.6%純度，RT = 0.83 min。MS：*m/z* = 315.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.00(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.09(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.58-4.38(m, 2H), 4.00-3.85(m, 1H), 3.40-3.30(m, 2H), 2.88-2.68(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.01-1.79(m, 2H), 1.30-1.16(m, 1H), 0.93(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

化合物 **30** (**1-胺基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡哄-8-基)哌啶-3-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽**)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡哄-8-基)哌啶-3-胺及 1-(三級丁氧基羰基胺基)環丙烷羧酸。HPLC：99.8%

純度，RT = 0.84 min。MS：*m/z* = 327.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.94(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.44(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.15-4.00(m, 1H), 3.36-3.13(m, 2H), 3.13-2.99(m, 1H), 2.13 – 1.86(m, 2H), 1.67-1.27(m, 6H), 1.06(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0383】**化合物 31 (1-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽)**：來自8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及1-(三級丁氧基羰基胺基)環丙烷羧酸。HPLC：97.5%純度，RT = 1.22 min。MS：*m/z* = 351.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.08(m, 3H), 2.85-2.60(m, 2H), 2.08-1.93(m, 2H), 1.59-1.15(m, 5H), 0.98(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0384】**化合物 34 (2-胺基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及2-(三級丁氧基羰基胺基)乙酸。HPLC：99.6%純度，RT = 0.83 min。MS：*m/z* = 300.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.98(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.69(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.82(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.55-4.46(m, 1H), 4.46-4.37(m, 1H), 3.94-3.82(m, 1H), 3.07(s, 2H), 2.86-2.76(m, 1H), 2.74-2.64(m, 1H), 2.30-2.78(m, 4H), 1.29-1.15(m, 1H), 0.91(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0385】化合物 **35 (2-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙醯胺鹽酸鹽)**：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 2-(三級丁氧基羰基胺基)乙酸。HPLC：96.6%純度，RT = 1.19 min。MS：*m/z* = 325.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.45-4.33(m, 1H), 4.27-4.07(m, 2H), 3.66(s, 2H), 2.85-2.60(m, 2H), 2.18-1.95(m, 2H), 1.27-1.13(m, 1H), 0.99(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0386】化合物 **102 ((2R)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3-甲基丁醯胺)**：來自 (3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及 (R)-2-(乙基(甲基)胺基)丙酸。HPLC：99.7%純度，RT = 1.54 min。MS：*m/z* = 367.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.46-4.37(m, 1H), 4.35-4.26(m, 1H), 4.24-4.12(m, 1H), 3.08(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.81(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.70(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.17-1.85(m, 3H), 1.33-1.21(m, 1H), 1.06-0.93(m, 9H).

【0387】化合物 **103 ((2S)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3-甲基丁醯胺)**：來自 (3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及 (S)-2-(乙基(甲基)胺基)丙酸。HPLC：97.8%純度，RT = 2.07 min。MS：*m/z* = 367.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 8.94-8.90(m, 2H), 8.11(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.37(m, 1H), 4.36-4.27(m, 1H), 4.17(dd, *J* = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 3.07(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.81(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.69(t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.17-2.00(m, 2H), 1.99-1.89(m, 1H), 1.32-1.18(m, 1H), 1.07-0.95(m, 9H).

【0388】**化合物 104 ((2R)-2-胺基-3-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]丁醯胺)：**來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及(R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸。HPLC：94.0%純度，RT = 0.90 min。MS：*m/z* = 343.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.62(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.09(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.99-4.59(m, 2H), 4.26-3.92(m, 1H), 3.07-2.95(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.85-2.62(m, 2H), 2.12-1.82(m, 3H), 1.45-1.20(m, 1H), 1.13-0.85(m, 9H).

【0389】**化合物 105 ((2S)-2-胺基-3-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]丁醯胺)：**來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及(S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸。HPLC：97.6%純度，RT = 1.65 min。MS：*m/z* = 343.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.68(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.17(d, *J* = 5.7Hz, 1H), 4.87(s, 2H), 4.18-4.02(m, 1H), 3.08(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.95-2.84(m, 1H), 2.79(t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.17-1.85(m, 3H), 1.30(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.07-0.9(m, 9H).

【0390】化合物 **106 ((2R)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3-羥基丙醯胺)**：來自8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及(R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-羥基丙酸。HPLC：92.4%純度，RT = 0.93 min。MS：*m/z* = 355.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89-9.11(m, 2H), 8.10(d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.39-4.01(m, 3H), 3.63-3.73(m, 2H), 3.41-3.2(m, 1H), 2.84-2.55(m, 2H), 2.18-1.95(m, 2H), 1.35-1.20(m, 1H), 1.02(d, *J* = 8 Hz, 3H).

【0391】化合物 **107 ((2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]丙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及(R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-羥基丙酸。HPLC：95.0%純度，RT = 0.96 min。MS：*m/z* = 331.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.65(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.75-4.59(m, 2H), 4.15-4.01(m, 1H), 3.72-3.62(m, 2H), 3.40-3.32(m, 1H), 2.91-2.80(m, 1H), 2.79-2.69(m, 1H), 2.11(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.05-1.85(m, 1H), 1.35-1.23(m, 1H), 1.01(d, *J* = 8.0 Hz, 3H).

【0392】化合物 **116 ((2S)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3-(吡啶-3-基)丙醯胺)**：來自8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及(S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-(吡啶-3-基)丙

酸。HPLC：98.2%純度，RT = 6.08 min。MS：*m/z* = 416.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.82(m, 2H), 8.38(dt, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70(dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.35(dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.15(m, 2H), 4.07-3.92(m, 1H), 3.51(t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.93(d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.70-2.49(m, 2H), 1.97(br s, 1H), 1.82-1.77(m, 1H), 1.06-0.87(m, 4H).

【0393】**化合物 117 ((2S)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-苯基乙醯胺)**：來自8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及(S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-苯基乙酸。HPLC：99.9%純度，RT = 1.66 min。MS：*m/z* = 401.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.02(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.94(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.25-8.09(m, 2H), 7.45-7.17(m, 6H), 4.40-4.20(m, 3H), 3.91-3.80(m, 1H), 2.88-2.56(m, 2H), 1.96-1.82(m, 2H), 1.28-1.04(m, 1H), 0.90(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0394】**化合物 118 ((2S)-2-胺基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基]哌啶-3-基]-3-(吡啶-3-基)丙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-胺及(S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-(吡啶-3-基)丙酸。HPLC：98.4%純度，RT = 1.79 min。MS：*m/z* = 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.63(d, *J* = 5.7

Hz, 1H), 8.40-8.38 (m, 2H), 7.72-7.68(m, 1H), 7.36(dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.09(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.63-4.54(m, 2H), 3.99-3.89(m, 1H), 3.54-3.49(m, 1H), 2.93(d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.80-2.58(m, 2H), 2.00-1.74(m, 2H), 1.12-0.85(m, 4H).

【0395】**化合物 119 ((2R)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-苯基乙醯胺)**：來自8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及(R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-苯基乙酸。HPLC：97.3%純度，RT = 1.87 min。MS：*m/z* = 401.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.02(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.92(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.25-8.12(dd, *J* = 24.8, 8.0 Hz, 2H), 7.43-7.19(m, 6H), 4.38-4.15(m, 3H), 3.96-3.84(m, 1H), 2.82-2.68(m, 2H), 1.99-1.80(m, 2H), 1.27-1.23(m, 1H), 0.92(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0396】**化合物 128 (3-胺基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]環氧丙烷-3-甲醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及 3-((三級丁氧基羰基)胺基)環氧丙烷-3-羧酸。HPLC：97.4%純度，RT = 0.79 min。MS：*m/z* = 343.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.63(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.73-4.55(m, 2H), 4.20-3.50(m, 3H), 3.00-2.68(m, 2H), 2.20-1.85(m, 3H), 1.70-1.58(m, 1H), 1.40-1.10(m, 1H), 1.00(d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

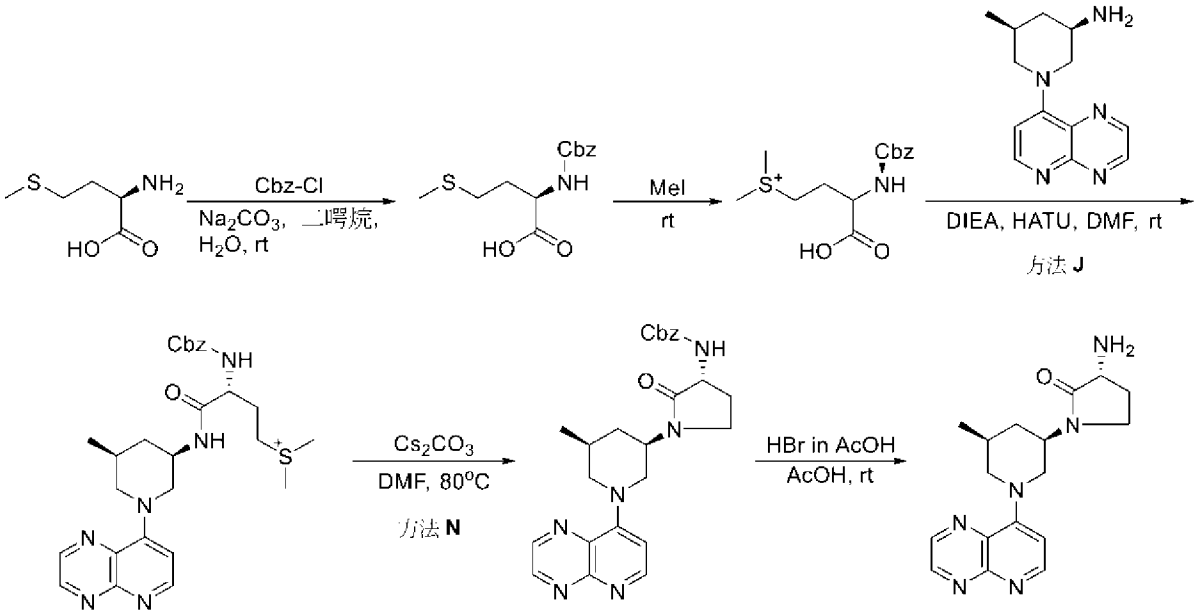
【0397】化合物 **129** (**3-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]環氧丙烷-3-甲醯胺**)：來自3-(三級丁氧基羰基胺基)環氧丙烷-3-羧酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：99.0%純度，RT = 1.05 min。MS：*m/z* = 367.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.97-8.86(m, 2H), 8.10(dt, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39-4.09(m, 4H), 3.99-3.74(m, 2H), 2.96-2.80(m, 1H), 2.79-2.63(m, 1H), 2.18-1.85(m, 3H), 1.38-1.23(m, 1H), 1.04(dd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 3H).

【0398】化合物 **268** (**2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-環丙基乙醯胺**)：來自2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-環丙基乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：47.7 + 47.3%純度，RT = 2.04 + 2.17 min。MS：*m/z* = 365.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.93(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99(dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.39-4.11(m, 3H), 3.07-2.65(m, 3H), 2.20-1.90(m, 4H), 1.23(d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.15-1.01(m, 1H), 0.96(d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.72-0.50(m, 3H), 0.37(s, 1H).

【0399】化合物 **277** (**4-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺**)：來自4-(三級丁氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：93.8%

純度，RT = 2.08 min。MS：*m/z* = 381.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94-8.83(m, 2H), 8.07(dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42-4.24(m, 2H), 4.13(tt, *J* = 10.2, 4.2 Hz, 1H), 2.80-2.60(m, 4H), 2.23(s, 2H), 2.13-1.97(m, 2H), 1.27 – 1.12(m, 1H), 1.10-0.92(m, 10H).

實施例 14：合成化合物 42 ((R)-3-胺基-1-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[3,2-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)吡咯啶-2-酮)



【0400】(R)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-4-(甲基硫基)丁酸：於室溫將(2R)-2-胺基-4-(甲基氫硫基)丁酸((2R)-2-amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid)(4.90 g，32.84 mmol)及碳酸鈉(16.91 g，159.54 mmol)溶於水(100 mL)中，在其中於 10 分鐘期間逐滴添加含氯甲酸苯酯(5.59 g，32.74 mmol)之二噁烷(50 mL)。然後將所產生之溶液於室溫攪拌 5 小時。當反應完成時，藉由添加水(100

mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(300 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥萃取。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物於 C18 逆相管柱純化，以含乙腈之水(在 30 分鐘內 0%至 50%之梯度)洗提，產生(2R)-2-[[(苯甲氧基)羰基]胺基]-4-(甲基氫硫基)丁酸之黃色油狀物(3.48 g，36%)。

【0401】(3-(苯甲氧基羰基胺基)-3-羧基丙基)二甲基銃：於室溫，將(2R)-2-[[(苯甲氧基)羰基]胺基]-4-(甲基氫硫基)丁酸(3.31 g，11.67 mmol)緩慢添加至 CH_3I(15 mL，0.48 mol)。所產生之溶液於室溫攪拌 15 小時。當反應完成時，將反應混合物在減壓下濃縮，產生[(3R)-3-[[(苯甲氧基)羰基]胺基]-3-羧基丙基]二甲基銃之棕色油狀物(3.50 g，粗產物)。粗產物無進一步純化而直接使用於下一步驟。

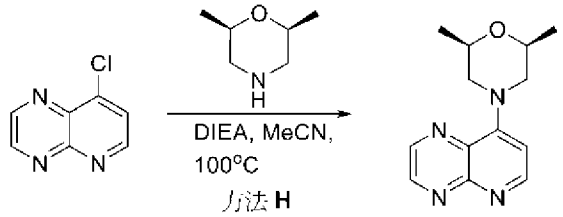
【0402】((R)-3-(苯甲氧基羰基胺基)-4-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[3,2-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基胺基)-4-側氧基丁基)二甲基銃：使用方法 J，由(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及(3-(苯甲氧基羰基胺基)-3-羧基丙基)二甲基銃製備((R)-3-(苯甲氧基羰基胺基)-4-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[3,2-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基胺基)-4-側氧基丁基)二甲基銃，產生 N-[(1R)-3-(二甲基銃基)-1-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]胺甲醯基]丙基] 胺基甲酸酯之棕色固體(3.10 g，粗產物)。粗產物不進一步純化而直接使用於下一步驟。

【0403】**(R)-1-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[3,2-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)-2-側氧基吡咯啶-3-基胺基甲酸苯甲酯**：使用方法N，由((R)-3-(苯甲氧基羰基胺基)-4-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[3,2-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基胺基)-4-側氧基丁基)二甲基銃製備(R)-1-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[3,2-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)-2-側氧基吡咯啶-3-基胺基甲酸苯甲酯。粗產物於C18逆相管柱純化，以含乙腈之水(於45 min內0%至80%之梯度)洗提，產生N-[(3R)-1-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]-2-側氧基吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯之黃色固體(270 mg，5%於3步驟)。

【0404】**(R)-3-胺基-1-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[3,2-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)吡咯啶-2-酮**：在含N-[(3R)-1-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]-2-側氧基吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(125 mg，0.27 mmol)之乙酸(2 mL)溶液中，於室溫逐滴添加含HBr之AcOH(40%, 7 mol/L，3 mL，21 mmol)溶液，所產生之溶液於室溫攪拌2小時。當反應完成時，反應混合物於真空下濃縮，粗產物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含MeOH之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3)，於10分鐘內30%至80%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R)-3-胺基-1-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]吡咯啶-2-酮之棕色固體(30 mg，32%)。

【0405】化合物 **42**：HPLC：96.0%純度，RT = 1.84 min。MS：*m/z* = 327.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.98(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.82(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.70(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.44(dd, *J* = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 4.28-4.17(m, 1H), 4.05-3.95(m, 1H), 3.39-3.10(m, 4H), 2.75-2.63(m, 1H), 2.28-1.70(m, 5H), 1.63-1.38(m, 2H), 0.92(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

實施例 15：合成化合物 43 ((2S,6R)-2,6-二甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)味啉)

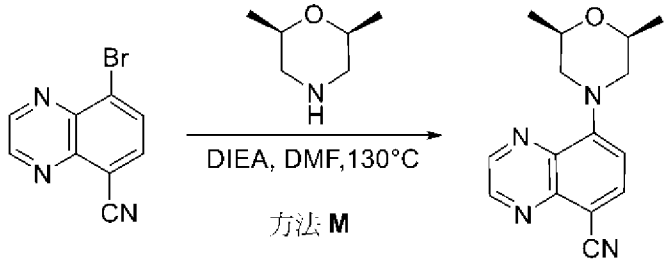


【0406】**(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)**：使用方法 H，由 8-氯吡啶并[2,3-b]吡咯及(2R,6S)-2,6-二甲基味啉製備(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)味啉。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 25%至 75%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(2R,6S)-2,6-二甲基-4-[吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基]味啉之黃色固體(30 mg，21%)。

【0407】化合物 **43**：HPLC：99.0%純度，RT = 0.93 min。MS：*m/z* = 245.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78(d, *J* = 1.7

Hz, 1H), 8.66(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.52-4.41(m, 2H), 3.97-3.83(m, 2H), 2.84-2.68(m, 2H), 1.22(d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

實施例 16：合成化合物 44 (8-((2R,6S)-2,6-二甲基味啉基)喹喔啉-5-甲腈)



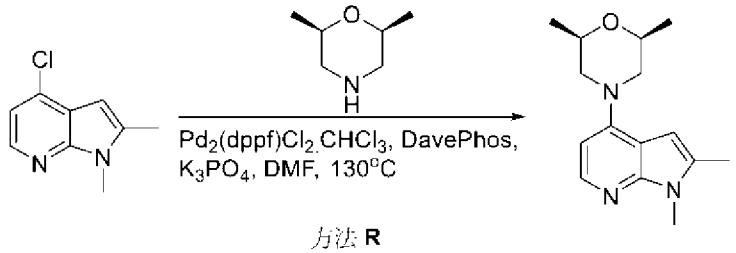
【0408】**8-((2R,6S)-2,6-二甲基味啉基)喹喔啉-5-甲腈**：使用方法 M，由 8-溴喹喔啉-5-甲腈及(2R,6S)-2,6-二甲基味啉製備 8-((2R,6S)-2,6-二甲基味啉基)喹喔啉-5-甲腈。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 250 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 30%至 80%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 8-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]喹喔啉-5-甲腈之黃色固體(30 mg，39%)。

【0409】**化合物 44**：HPLC：98.0%純度，RT = 1.30 min。MS：*m/z* = 269.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO, ppm)δ 9.04(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.95(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.21(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.19-4.10(m, 2H), 3.91-3.79(m, 2H), 2.75-2.61(m, 2H), 1.14(d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

【0410】下列化合物以類似方法合成：

【0411】**化合物 45 ((2S,6R)-2,6-二甲基-4-(喹啉-4-基)嗎啉)**：來自 4-氯喹啉及(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉。HPLC：99.9%純度，RT = 1.33 min。MS：*m/z* = 243.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.60(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06(dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.93(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73-7.63(m, 1H), 7.57-7.47(m, 1H), 6.97(dd, *J* = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 4.06-3.94(m, 2H), 3.47(d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.64-2.50(m, 2H), 1.21(dd, *J* = 6.3, 1.1 Hz, 6H).

實施例 17：合成化合物 46 ((2S,6R)-4-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,6-二甲基嗎啉)

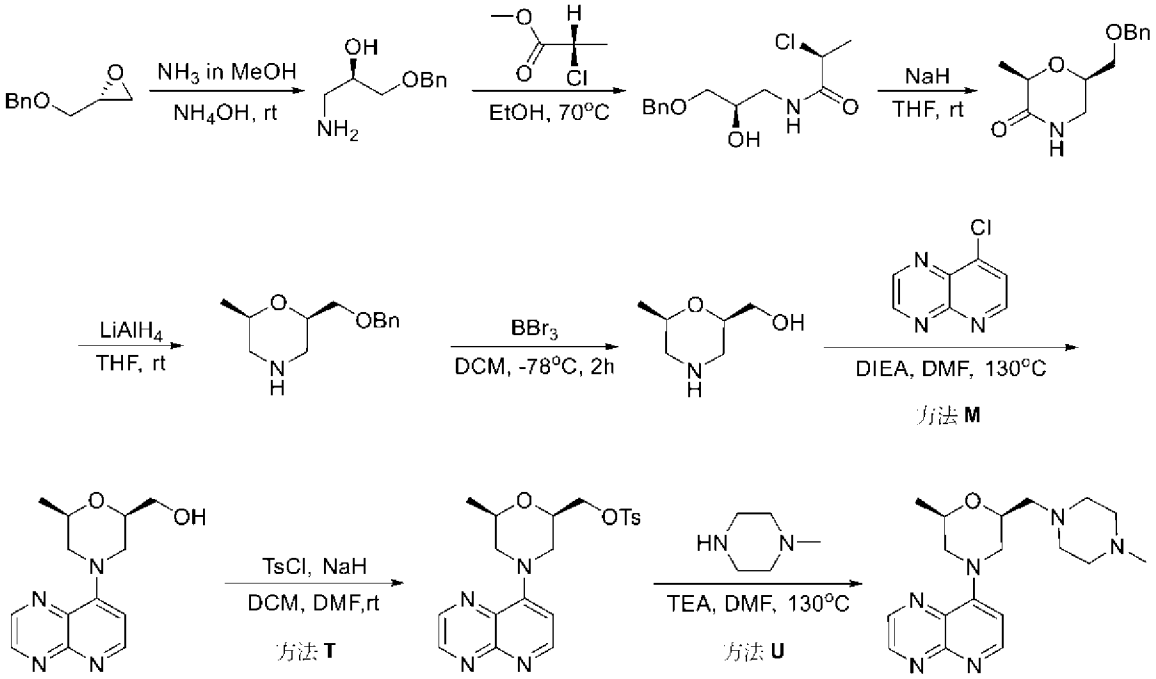


方法 **R**

【0412】**(2S,6R)-4-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,6-二甲基嗎啉**：使用方法 R，由 4-氯-1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶及(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉製備(2S,6R)-4-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,6-二甲基嗎啉。管柱，5 um，19 mm x 250 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 25%至 70%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(2R,6S)-4-[1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-2,6-二甲基嗎啉之白色固體(32 mg，12%)。

【0413】化合物 **46**：HPLC：95.0%純度，RT = 1.88 min。MS：*m/z* = 260.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 7.88(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.44(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.22(s, 1H), 3.92-3.74(m, 4H), 3.67(s, 3H), 2.63-2.48(m, 2H), 2.40(s, 3H), 1.21(d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

實施例 18：合成化合物 47 ((2R,6S)-2-甲基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)嗎啉)



【0414】**(R)-1-胺基-3-(苯甲氧基)丙-2-醇**：於室溫，在含(2R)-2-[(苯甲氧基)甲基]環氧乙烷(5.22 g，31.82 mmol)之乙醇(25 mL)溶液中，依序添加含 NH_3 之 MeOH(25 mL，7M, 175 mmol)及 $NH_3.H_2O$(28%，14.8 mol/L，53 mL，0.78 mol)。所產生之溶液於室溫攪拌 16 小時。當反應完成時，反應混合物在減壓下濃縮，產生(2R)-1-胺基-3-(苯甲氧基)丙-2-醇之無色油狀物(6.2 g，粗產物)。

【0415】**(R)-1-胺基-3-(苯甲氧基)丙-2-醇**：在含(2R)-1-胺基-3-(苯甲氧基)丙-2-醇(6.20 g，粗產物)之乙醇(50 mL)溶液中，於室溫添加(2S)-2-氯丙酸甲酯(3.33 g，54.42 mmol)。所產生之溶液於70°C攪拌20小時。冷卻至室溫後，反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物藉由快速層析純化，以含EtOAc之石油醚洗提(0%至50%梯度)，產生(2S)-N-[(2R)-3-(苯甲氧基)-2-羥基丙基]-2-氯丙醯胺之淡黃色油狀物(5.65 g，65%於2個步驟)。

【0416】**(2R,6R)-6-(苯甲氧基甲基)-2-甲基嗎啉-3-酮**：在含(2S)-N-[(2R)-3-(苯甲氧基)-2-羥基丙基]-2-氯丙醯胺(4.12 g，15.18 mmol)之四氫呋喃(30 mL)溶液中，於室溫批式添加氫化鈉(1.02 g，42.50 mmol)，所產生之混合物於室溫攪拌2小時。當反應完成時，藉由緩慢添加水(30 mL)驟冷。混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含EtOAc之石油醚洗提(0%至100%梯度)，產生(2R,6R)-6-[(苯甲氧基)甲基]-2-甲基嗎啉-3-酮之淡黃色油狀物(2.68 g，75%)。

【0417】**(2R,6R)-2-(苯甲氧基甲基)-6-甲基嗎啉**：在含(2R,6R)-6-[(苯甲氧基)甲基]-2-甲基嗎啉-3-酮(5.40 g，22.93 mmol)之四氫呋喃(50 mL)溶液中，於室溫批式添加$LiAlH_4$(2.00 g，52.56 mmol)，所產生之混合物於室溫攪拌2小時。當反應完成時，藉由添加水(40 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，並

合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生(2R,6R)-2-[(苯甲氧基)甲基]-6-甲基嗎啉之淡黃色油狀物(5.40 g，粗產物)。

【0418】**((2R,6R)-6-甲基嗎啉-2-基)甲醇**：於-78°C，在含(2R,6R)-2-[(苯甲氧基)甲基]-6-甲基嗎啉(1.00 g，粗產物)之二氯甲烷(20 mL)溶液中，於10分鐘期間逐滴添加含 BBr_3 之二氯甲烷(5 mL，3 M, 15.00 mmol)溶液。然後將所產生之溶液於-78°C 攪拌 3 小時。當反應完成時，藉由緩慢添加 NaOH 溶液(1M，15 mL)驟冷。所產生之混合物以二氯甲烷(60 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生[(2R,6R)-6-甲基嗎啉-2-基]甲醇之白色固體(500 mg，粗產物)。

【0419】**((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-基)甲醇**：使用方法 M，由((2R,6R)-6-甲基嗎啉-2-基)甲醇及8-氯吡啶并[2,3-b]吡咔製備((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-基)甲醇。粗產物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之石油醚洗提(0%至 50%梯度)，產生[(2R,6R)-6-甲基-4-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]嗎啉-2-基]甲醇之黃色油狀物(2.00 g，28%於 3 個步驟)。

【0420】

方法 T

【0421】**((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯**：於 5°C，在含

[(2R,6R)-6-甲基-4-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]嗎啉-2-基]甲醇(638 mg，2.45 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)溶液中，批式添加氫化鈉(203 mg，8.45 mmol)，所產生之混合物於 5°C 攪拌 10 分鐘，然後於 5 分鐘期間逐滴添加含 4-甲基苯-1-磺醯基氯(926 mg，4.86 mmol)之二氯甲烷(3 mL)溶液。然後將反應混合物於室溫攪拌 8 小時。當反應完成時，藉由添加水(50 mL)驟冷，混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生[(2R,6R)-6-甲基-4-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]嗎啉-2-基]甲基 4-甲基苯-1-磺酸酯之黃色固體(600 mg，粗產物)。

【0422】

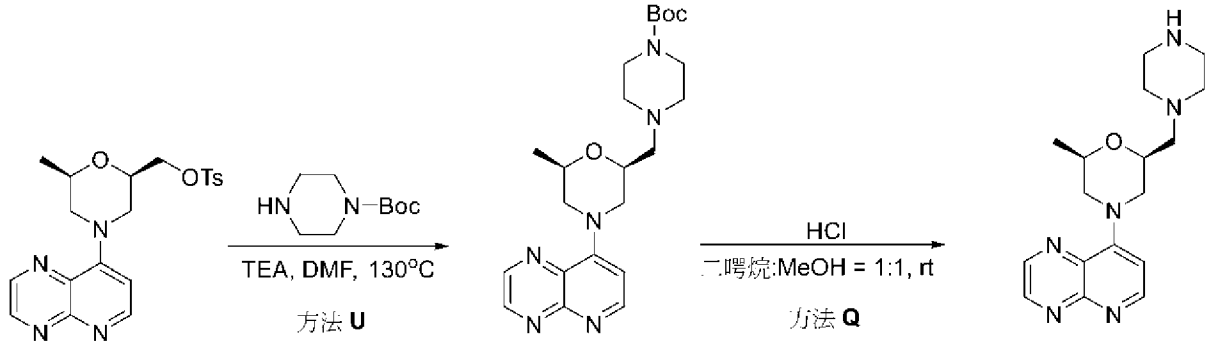
方法 U

【0423】**(2R,6S)-2-甲基-6-((4-甲基哌咔-1-基)甲基)-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉**：在含[(2R,6R)-6-甲基-4-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]嗎啉-2-基]甲基 4-甲基苯-1-磺酸酯(60 mg，粗產物)之 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中，於室溫添加 1-甲基哌咔(21 mg，0.21 mmol)及 TEA(42 mg，0.41 mmol)。所產生之溶液於 130°C 攪拌 10 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物以水(10 mL)稀釋，並以 DCM(30 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，SunFire Prep C18 OBD 管柱，19 x 150mm 5um 10nm；移動相，

含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 25%至 75%之梯度；偵測器，UV 254nm。獲得(2R,6S)-2-甲基-6-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]-4-[吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基]嗎啉之黃色固體(30 mg，36%於 2 個步驟)。

【0424】**化合物 47**：HPLC：94.7%純度，RT = 1.41 min。MS：*m/z* = 343.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.65-4.53(m, 1H), 4.47-4.37(m, 1H), 4.10-3.85(m, 2H), 2.85-2.39(m, 11H), 2.35-2.25(m, 4H), 1.23(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

實施例 19：合成化合物 48 ((2R,6S)-2-甲基-6-(哌啡-1-基甲基)-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)嗎啉)

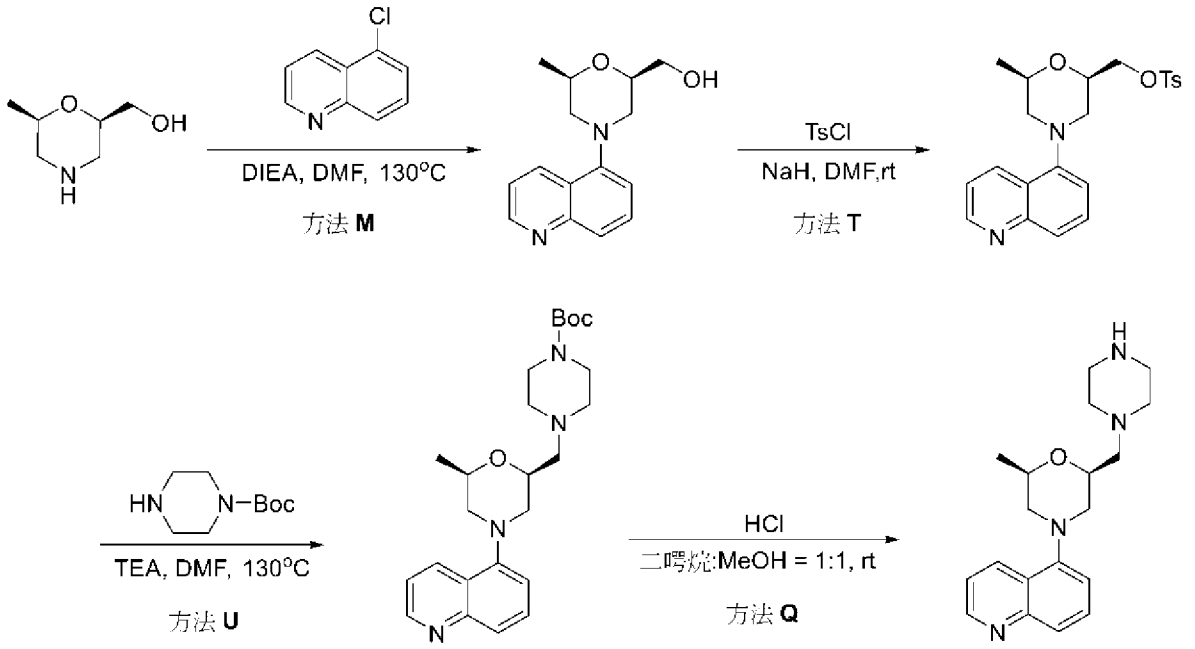


【0425】**(2R,6S)-2-甲基-6-(哌啡-1-基甲基)-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)嗎啉**：使用方法 U 及 Q，由((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯及哌啡-1-羧酸三級丁酯製備(2R,6S)-2-甲基-6-(哌啡-1-基甲基)-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)嗎啉。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，

含 MeOH 之水(具有 0.02% v/v HCl)，於 10 分鐘內 3%至 8%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(2R,6S)-2-甲基-6-(哌啡-1-基甲基)-4-[吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基]嗎啉之淡棕色固體(15 mg，22%於 2 個步驟)。

【0426】**化合物 48**：HPLC：99.5%純度，RT = 0.92 min。MS：*m/z* = 329.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.64-4.52(m, 1H), 4.47-4.37(m, 1H), 4.12-3.83(m, 2H), 2.95-2.40(m, 12H), 1.23(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

實施例 20：合成化合物 49 ((2R,6S)-2-甲基-6-(哌啡-1-基甲基)-4-(喹啉-5-基)嗎啉)

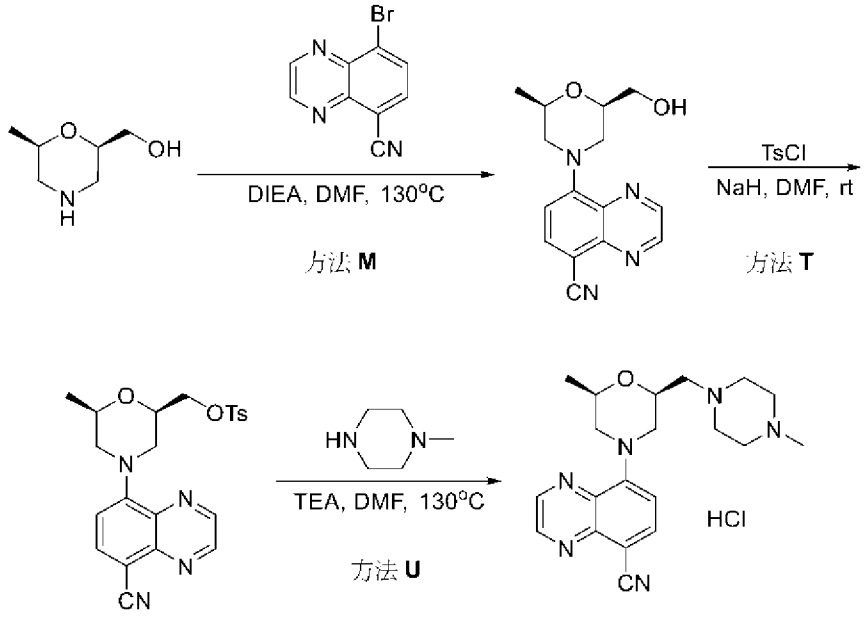


【0427】**(2R,6S)-2-甲基-6-(哌啡-1-基甲基)-4-(喹啉-5-基)嗎啉**：使用方法 M、T、U 及 Q，由((2R,6R)-6-甲基嗎啉-2-基)甲醇、5-氯喹啉、4-甲基苯-1-磺醯基氯及

哌啶-1-羧酸三級丁酯製備(2R,6S)-2-甲基-6-(哌啶-1-基甲基)-4-(喹啉-5-基)嗎啉。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 30%至 80%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 4-[(2R,6S)-2-甲基-6-(哌啶-1-基甲基)嗎啉-4-基]喹啉之米白色固體(35 mg，15%於 4 個步驟)。

【0428】**化合物 49**：HPLC：95.1%純度，RT = 0.53 min。MS：*m/z* = 327.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.61(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13-8.03(m, 1H), 7.98-7.88(m, 1H), 7.74-7.64(m, 1H), 7.58-7.48(m, 1H), 6.99(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.20-3.94(m, 2H), 3.72-3.32(m, 2H), 2.92-2.82(m, 4H), 2.75-2.38(m, 8H), 1.22(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

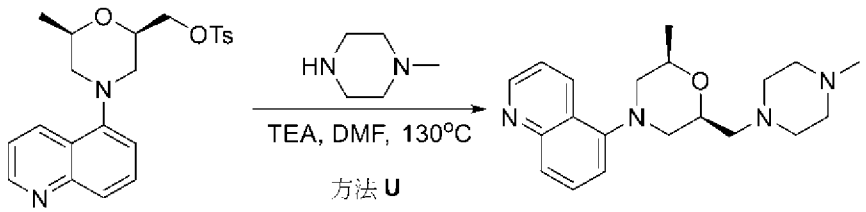
實施例 21：合成化合物 50 (8-((2R,6S)-2-甲基-6-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)嗎啉基)喹噁啉-5-甲腈)



【0429】**8-((2R,6S)-2-甲基-6-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)嗎啉基)喹喔啉-5-甲腈鹽酸鹽**：使用方法 M、T 及 U，由((2R,6R)-6-甲基嗎啉-2-基)甲醇、8-溴喹喔啉-5-甲腈、4-甲基苯-1-磺醯基氯及 1-甲基哌啉製備 8-((2R,6S)-2-甲基-6-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)嗎啉基)喹喔啉-5-甲腈鹽酸鹽。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 0.02% v/v HCl)，於 10 分鐘內 15%至 40%梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 8-((2R,6S)-2-甲基-6-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)嗎啉基)喹喔啉-5-甲腈鹽酸鹽之黑色固體(50 mg，20%於 3 個步驟)。

【0430】**化合物 50**：HPLC：98.5%純度，RT = 1.48 min。MS：*m/z* = 367.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.08(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.57-4.39(m, 1H), 4.30-4.20(m, 1H), 4.18-3.40(m, 12H), 3.02(s, 3H), 2.90-2.74(m, 2H), 1.30(d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

實施例 22：合成化合物 51 ((2R,6S)-2-甲基-6-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)-4-(喹啉-5-基)嗎啉)



【0431】**(2R,6S)-2-甲基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-4-(喹啉-5-基)嗎啉**：使用方法U，由((2R,6R)-6-甲基-4-(喹啉-5-基)嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯及1-甲基哌啡製備(2R,6S)-2-甲基-6-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-4-(喹啉-5-基)嗎啉。粗產物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含MeOH之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3)，於8分鐘內20%至40%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得4-[(2R,6S)-2-甲基-6-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]嗎啉-4-基]喹啉之淡棕色固體(45 mg，55%)。

【0432】**化合物 51**：HPLC：99.9%純度，RT = 1.10 min。MS：*m/z* = 341.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.61(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13-8.03(m, 1H), 8.01-7.88(m, 1H), 7.77-7.61(m, 1H), 7.59-7.47(m, 1H), 6.99(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.19-3.94(m, 2H), 3.62-3.42(m, 2H), 2.84(s, 2H), 2.70-2.36(m, 10H), 2.26(s, 3H), 1.22(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0433】下列化合物以類似方法合成：

【0434】**化合物 52 ((2R,6S)-2-甲基-6-((4-丙基哌啡-1-基)甲基)-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)嗎啉)**：來自((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯及1-丙基哌啡。HPLC：96.3%純度，RT = 0.99 min。MS：*m/z* = 371.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.03(d,

J = 5.6 Hz, 1H), 4.64-4.52(m, 1H), 4.47-4.35(m, 1H), 4.11-3.83(m, 2H), 2.88 -2.25(m, 14H), 1.62-1.43(m, 2H), 1.23(d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.90(t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

【0435】化合物 **53 ((2S,6R)-2-(((S)-3,4-二甲基哌啡-1-基)甲基)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)嗎啉)**：來自((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯及(S)-1,2-二甲基哌啡鹽酸鹽。HPLC：97.8%純度，RT = 0.86 min。MS：*m/z* = 357.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.68-4.52(m, 1H), 4.49-4.37(m, 1H), 4.11-3.85(m, 2H), 2.98(d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.89-2.70(m, 4H), 2.59 – 2.20(m, 8H), 2.06-1.92(m, 1H), 1.23(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.06(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0436】化合物 **54((2R,6S)-2-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)-6-((3,3,4-三甲基哌啡-1-基)甲基)嗎啉)**：來自((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯及 1,2,2-三甲基哌啡。HPLC：98.2%純度，RT = 1.63 min。MS：*m/z* = 371.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.81-4.67(m, 1H), 4.41-4.29(m, 1H), 4.05-3.82(m, 2H), 2.89-2.15(m, 13H), 1.22(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.08(s, 6H).

【0437】化合物 **55 (N,N-二甲基-1-(((2S,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)嗎啉-2-基)甲基)哌啶-4-胺)**：來自((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯及 N,N-二甲基哌啶-4-胺。HPLC：93.3%純度，RT = 0.83 min。MS：*m/z* = 371.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.03(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.64-4.52(m, 1H), 4.48-4.36(m, 1H), 4.09-3.83(m, 2H), 3.24-3.08(m, 1H), 3.02(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.85-2.73(m, 2H), 2.60-2.39(m, 2H), 2.35-1.99(m, 9H), 1.92-1.78(m, 2H), 1.63-1.49(m, 2H), 1.23(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0438】化合物 **56 ((2R,6S)-2-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)-6-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)嗎啉)**：來自((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯及 4-(吡咯啶-1-基)哌啶。HPLC：98.8%純度，RT = 0.90 min。MS：*m/z* = 397.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.03(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.66-4.54(m, 1H), 4.47-4.35(m, 1H), 4.09-3.83(m, 2H), 3.19-3.06(m, 1H), 3.04-2.91(m, 1H), 2.87-2.71(m, 2H), 2.70-2.39(m, 6H), 2.22-1.86(m, 5H), 1.88-1.72(m, 4H), 1.68-1.47(m, 2H), 1.23(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0439】化合物 **57** (**8-((2R,6S)-2-甲基-6-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)嗎啉基)喹喔啉-5-甲腈**)：來自((2R,6R)-4-(8-氰基喹喔啉-5-基)-6-甲基嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯及 4-(吡咯啶-1-基)哌啶。HPLC：97.4%純度，RT = 2.24 min。MS：*m/z* = 421.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.98(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84(s, 1H), 8.03(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.24(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.13-3.97(m, 3H), 3.08(s, 1H), 2.91(s, 1H), 2.80-2.40(m, 6H), 2.20-1.40(m, 13H), 1.27(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0440】化合物 **58** (**(2S,6R)-2-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉**)：來自((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯及 1,4'-雙哌啶。HPLC：94.8%純度，RT = 1.11 min。MS：*m/z* = 411.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.78(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.03(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.64-4.50(m, 1H), 4.49-4.35(m, 1H), 4.09-3.85(m, 2H), 3.25-2.97(m, 2H), 2.86-2.72(m, 2H), 2.65-2.29(m, 6H), 2.15-1.80(m, 4H), 1.69-1.41(m, 9H), 1.23(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0441】化合物 **59** (**8-((2S,6R)-2-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-甲基嗎啉基)喹喔啉-5-甲腈**)：來自((2R,6R)-4-(8-氰基喹喔啉-5-基)-6-甲基嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯及 1,4'-雙哌啶。HPLC：98.8%純度，RT = 0.72

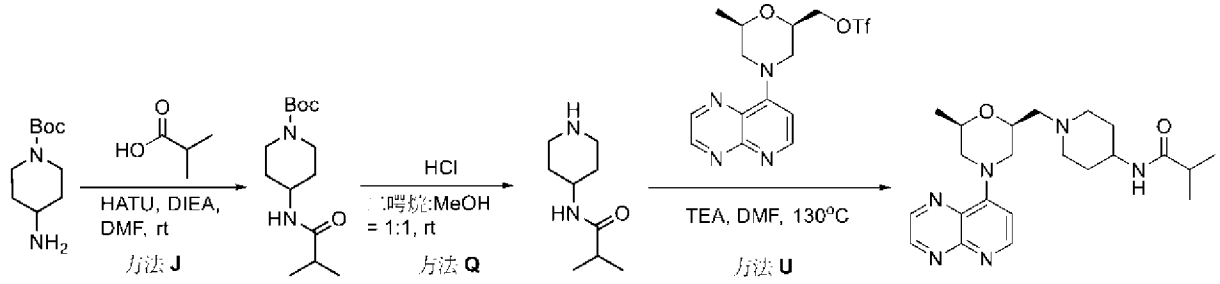
min。MS：*m/z* = 435.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28-3.90(m, 4H), 3.25-3.15(m, 1H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.80-2.35(m, 9H), 2.20-1.80(m, 4H), 1.70-1.40(m, 8H), 1.22(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0442】**化合物 60 ((2R,6S)-2-甲基-6-((4-嗎啉基哌啶-1-基)甲基)-4-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)嗎啉)**：來自((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)嗎啉-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯及 4-(哌啶-4-基)嗎啉。HPLC：96.3%純度，RT = 1.85 min。MS：*m/z* = 413.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.03(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.65-4.43(m, 1H), 4.47-4.35(m, 1H), 4.10-3.83(m, 2H), 3.72-3.63(m, 4H), 3.24-3.10(m, 1H), 3.09-2.98(m, 1H), 2.88-2.70(m, 2H), 2.61-2.41(m, 6H), 2.27-2.01(m, 3H), 1.96-1.82(m, 2H), 1.62-1.44(m, 2H), 1.23(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0443】**化合物 467 (8-[(2R,6S)-2-甲基-6-{[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]甲基}嗎啉-4-基]喹喔啉-5-甲腈**：來自[(2R,6R)-4-(8-氰基喹喔啉-5-基)-6-甲基嗎啉-2-基]甲基 4-甲基苯-1-磺酸酯及 4-(哌啶-4-基)嗎啉。HPLC：99.8%純度，RT = 1.46 min。MS：*m/z* = 437.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD3OD, ppm) δ 8.97(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.90(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.14(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23(d,

J = 8.4 Hz, 1H), 4.28(dt, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 1H), 4.19-4.08(m, 2H), 4.01(ddd, *J* = 10.3, 6.4, 2.5 Hz, 1H), 3.76-3.69(m, 4H), 3.22(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.07(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.75(ddd, *J* = 12.5, 10.3, 2.7 Hz, 2H), 2.64-2.45(m, 6H), 2.28-2.07(m, 3H), 1.93(d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.66-1.54(m, 2H), 1.27(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

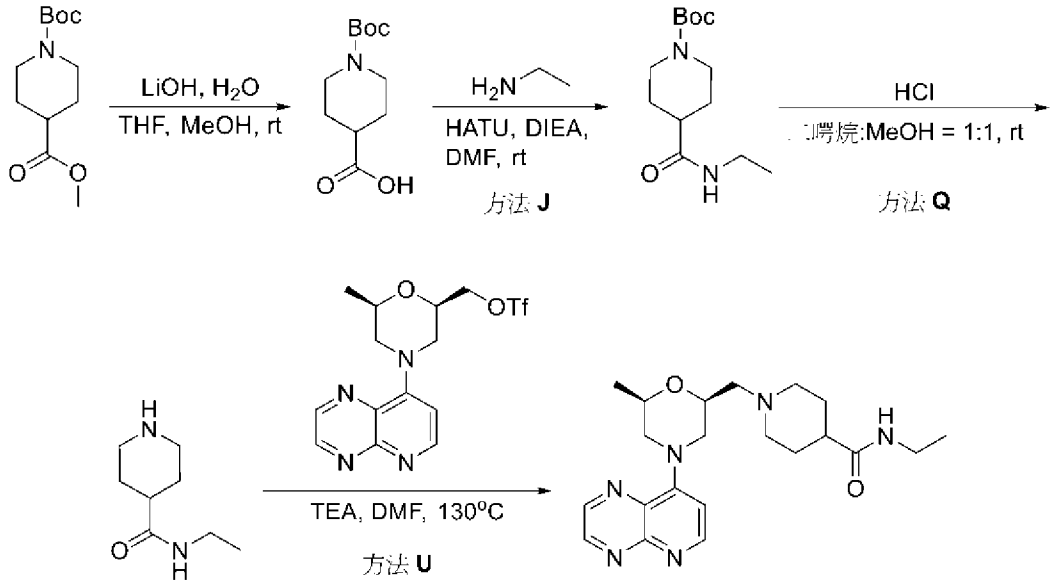
實施例 23：合成化合物 61 (N-(1-(((2S,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-基)甲基)哌啶-4-基)異丁醯胺)



【0444】N-(1-(((2S,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-基)甲基)哌啶-4-基)異丁醯胺：使用方法 J、Q 及 U，由 4-胺基哌啶-1-羧酸三級丁酯、異丁酸及((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-基)甲基 三氟甲磺酸酯製備 N-(1-(((2S,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-基)甲基)哌啶-4-基)異丁醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 8 分鐘內 30%至 80%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(2R,6S)-2-甲基-6-[[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]甲基]-4-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]嗎啉之黃色固體(15 mg，1.4%).

【0445】化合物 **61**：HPLC：96.6%純度，RT = 1.21 min。MS：*m/z* = 413.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.66-4.54(m, 1H), 4.47-4.35(m, 1H), 4.10-3.85(m, 2H), 3.71-3.54(m, 1H), 3.08(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.96(d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.87-2.61(m, 2H), 2.64-2.12(m, 5H), 1.83(d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.65-1.45(m, 2H), 1.24(d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.07(d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

實施例 24：合成化合物 62 (N-乙基-1-(((2S,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)嗎啉-2-基)甲基)哌啶-4-甲醯胺)



【0446】**1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸**：在含 1-三級丁基 4-甲基哌啶-1,4-二羧酸酯(1.19 g，4.87 mmol)之甲醇(24 mL)及四氫呋喃(24 mL)溶液中，於室溫添加含 LiOH(599 mg，24.99 mmol)之水(8 mL)溶液，所產生之

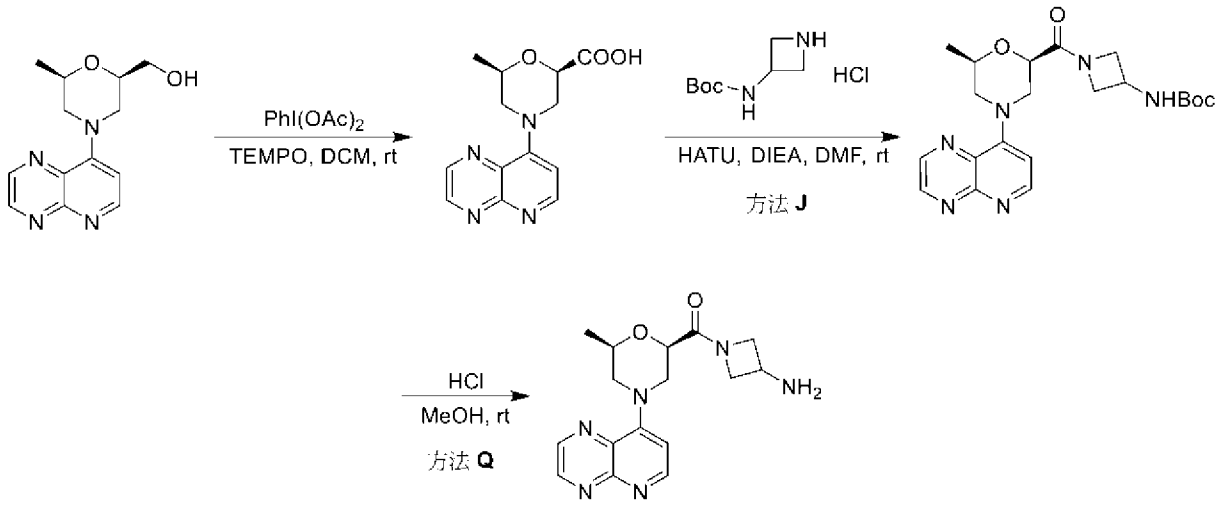
混合物於室溫攪拌 15 小時。當反應完成時，以氯化氫溶液(1 M)調整反應混合物之 pH 值至 2。所產生之混合物以乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 1-[(三級丁氧基)羰基]哌啶-4-羧酸之白色固體(1.10 g，84%)。MS：m/z = 128.0 $[M-H]^+$.

【0447】N-乙基-1-(((2S,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咑-8-基)嗎啉-2-基)甲基)哌啶-4-甲醯胺：使用方法 J、Q 及 U，由 1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸、乙胺及((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咑-8-基)嗎啉-2-基)甲基 三氟甲磺酸酯製備 N-乙基-1-(((2S,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咑-8-基)嗎啉-2-基)甲基)哌啶-4-甲醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 30%至 80%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 N-乙基-1-[[(2S,6R)-6-甲基-4-[吡啶并[2,3-b]吡咑-8-基]嗎啉-2-基]甲基]哌啶-4-甲醯胺之黃色固體(20 mg，10%)。

【0448】化合物 62：HPLC：90.4%純度，RT = 1.11 min。MS：m/z = 399.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.78(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.67(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.04(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.66-4.54(m, 1H), 4.47-4.35(m, 1H), 4.08-3.83(m, 2H), 3.23-3.09(m, 3H), 3.05-2.93(m, 1H), 2.86-2.72(m, 2H),

2.60-2.40(m, 2H), 2.23-2.01(m, 3H), 1.87-1.68(m, 4H), 1.23(d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.08(t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

實施例 25：合成化合物 63 ((3-胺基三亞甲亞胺-1-基)((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)嗎啉-2-基)甲酮)



【0449】(2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)嗎啉-2-羧酸：於 10°C，在含[(2R,6R)-6-甲基-4-[吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基]嗎啉-2-基]甲醇(90 mg，0.35 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中，添加(乙醯基氧基)(苯基)-λ3-碘基(iodanyl) 乙酸酯(234 mg，0.73 mmol)及 TEMPO(11 mg，0.07 mmol)。所產生之溶液於 10°C 攪拌 30 分鐘，然後溫熱至室溫，並於室溫額外攪拌 17 小時。當反應完成時，以飽和 $Na_2S_2O_4$ 溶液(2.5 mL)驟冷。以氫氧化鈉溶液(1 M)調整混合物 pH 值至 9。所產生之混合物以水洗滌(5 mL x 3)，並將合併之水相以 BuOH(10 mL)稀釋。以 H_2SO_4(5 M)調整水溶液 pH 值至 5，並將所產生之溶液以 BuOH (10 mL x 3)萃取。合併有機相並在減壓

下濃縮，產生(2R,6R)-6-甲基-4-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]嗎啉-2-羧酸之黃色固體(76 mg，粗產物)。MS：*m/z* = 275.0 $[M-H]^+$.粗產物不進一步純化用於下一步驟。

【0450】**(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-基)甲酮**：使用方法J及Q，由(2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-羧酸及三亞甲亞胺-3-基胺基甲酸三級丁酯鹽酸鹽製備(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)((2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-基)甲酮。粗產物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含MeOH之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3)，於10分鐘內30%至70%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得1-[[(2R,6R)-6-甲基-4-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]嗎啉-2-基]羰基]三亞甲亞胺-3-胺之淡黃色固體(15 mg，6%)。

【0451】**化合物 63**：HPLC：98.5%純度，RT = 0.86 min。MS：*m/z* = 329.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.98(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.86(dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 8.74(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.88-4.78(m, 1H), 4.76-4.64(m, 1H), 4.59-4.07(m, 4H), 4.06-3.62(m, 3H), 3.17-3.05(m, 1H), 2.97-2.81(m, 1H), 1.32(d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

【0452】下列化合物以類似方法合成：

【0453】**化合物 64 ((2R,6R)-6-甲基-N-((R)-哌啶-3-基)-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-甲醯胺)**：來自

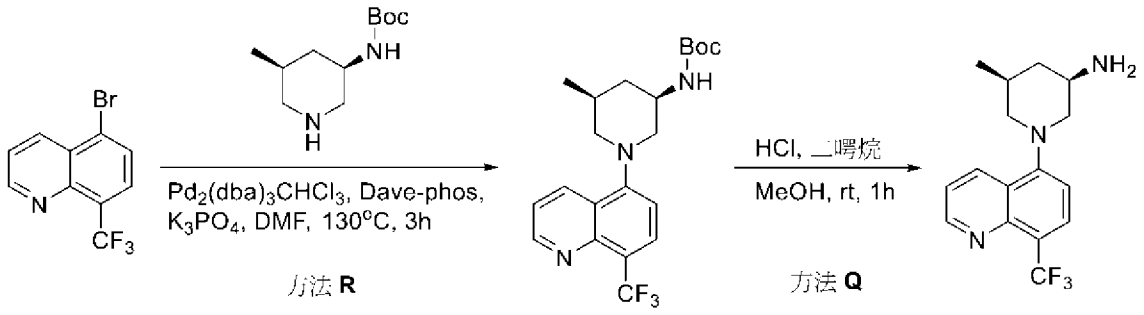
(2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-羧酸及(R)-三級丁基 3-胺基哌啶-1-羧酸酯。HPLC：93.0%純度，RT = 0.96 min。MS：*m/z* = 357.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.71(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.09(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.91-4.83(m, 1H), 4.49-4.29(m, 2H), 4.07-3.95(m, 2H), 3.11(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.06-2.79(m, 3H), 2.70-2.52(m, 2H), 1.9-1.72(m, 2H), 1.65-1.53(m, 2H), 1.33(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0454】化合物 **65 ((2R,6R)-6-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-甲醯胺)**：來自(2R,6R)-6-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)嗎啉-2-羧酸及 1-甲基哌啶-4-胺。HPLC：95.8%純度，RT = 1.00 min。MS：*m/z* = 371.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.82(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.71(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.09(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.49-4.27(m, 2H), 4.06-3.94(m, 1H), 3.87-3.68(m, 2H), 3.05-2.83(m, 4H), 2.32-2.10(m, 5H), 1.91-1.77(m, 2H), 1.72-1.56(s, 2H), 1.33(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0455】化合物 **468 ((2R,6R)-4-(8-氰基喹喔啉-5-基)-6-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺)**：來自(2R,6R)-4-(8-氰基喹喔啉-5-基)-6-甲基嗎啉-2-羧酸及 1-甲基哌啶-4-胺。HPLC：98.0%純度，RT = 1.19 min。MS：*m/z* = 395.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.96(dd, *J* = 17.8,1.7 Hz, 2H), 8.16(d, *J* = 8.3 Hz,

1H), 7.27(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.96-4.87(m, 1H), 4.54(dt, *J* = 12.4,2.4 Hz, 1H), 4.42(dd, *J* = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 4.21-4.04(m, 2H), 3.79(td, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.98-2.78(m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.19(t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.95-1.83(m, 2H), 1.74-1.58(m, 2H), 1.40-1.25(m, 3H)

實施例 26：合成化合物 66 ((3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺)



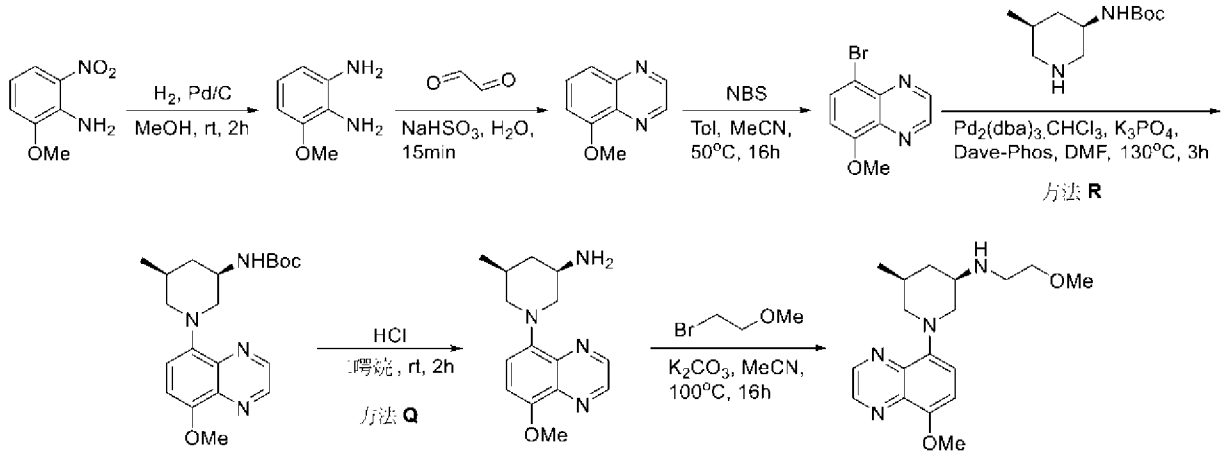
【0456】N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：於室溫，在含 5-溴-8-(三氟甲基)喹啉(950 mg，3.44 mmol)之 DMF(10 mL)溶液中，添加 N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(718 mg，3.35 mol)、K_3PO_4(2.19 g，10.29 mmol)、$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(356 mg，0.34 mmol)及 DavePhos(270 mg，0.69 mmol)。所產生之混合物加熱至 130°C 並攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物以水(10 mL)稀釋。所產生之混合物以乙酸乙酯(20 mL x 3) 萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 14%梯度)洗提，產生 N-[(3R,5S)-5-甲基-

1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(1.10 g，77%)。MS：*m/z* = 410.2 $[M+H]^+$.

【0457】(3R,5S)-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺：於室溫，在含 N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(787 mg，1.92 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中，添加含氯化氫之1,4-二噁烷(5 mL，4 M)溶液，所產生之溶液於室溫攪拌1小時。反應完成後，反應混合物在減壓下濃縮，殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge BEH130 Prep C18 OBD 管柱，150 mm，5 um，13 nm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% NH_4OH)，於10分鐘內30%至60%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺之淡黃色固體(500 mg，83%)。

【0458】化合物 66：HPLC：99.7%純度，RT = 3.18 min。MS：*m/z* = 310.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.67-8.57(m, 1H), 8.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.59-3.50(m, 1H), 3.42-3.33(m, 1H), 3.27-3.17(m, 1H), 2.52-2.36(m, 2H), 2.21-2.07(m, 2H), 1.08-0.93(m, 4H).

實施例 27：合成化合物 67 ((3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-1-(8-甲氧基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺)



【0459】**3-甲氧基苯-1,2-二胺**：於室溫，在含 2-甲氧基-6-硝基苯胺(4.75 g，28.25 mmol)之甲醇(150 mL)溶液中，在氮氣壓下添加 Pd/C(10%, 500 mg)。將反應燒瓶抽真空並以氫氣充滿，將反應混合物於室溫在使用氫氣球之 H_2 氣壓下氫化 2 小時。當反應完成時，將反應混合物經過矽藻土墊過濾，並將濾液在減壓下濃縮，產生 3-甲氧基苯-1,2-二胺之暗紅色油狀物(3.66 g，94%)。MS：m/z = 139.1 $[M+H]^+$.

【0460】**5-甲氧基喹噁啉**：於室溫，將含乙二醛之 H_2O(40%，4 mL)溶液添加在含 3-甲氧基苯-1,2-二胺(3.66 g，26.53 mmol)之水(100.00 mL)溶液中。然後緩慢添加 $NaHSO_3$(7.59 g，72.94 mmol)。所產生之溶液於室溫攪拌 15 分鐘。當反應完成時，濾除反應混合物中不溶之固體。濾液以 DCM(300 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 100%梯度)洗提，產生 5-甲氧基喹噁啉之暗紅色油狀物(3.02 g，71%)。MS：m/z = 161.0 $[M+H]^+$.

【0461】**5-溴-8-甲氧基喹喔啉**：在含 5-甲氧基喹喔啉(3.02 g，18.86 mmol)之甲苯(100 mL)及乙腈(100 mL)溶液中，於室溫添加 NBS(5.04 g，28.29 mmol)。然後將所產生之溶液於 50°C 攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，反應混合物以水(50 mL)稀釋，所產生之混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合併有機相，並以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 100%梯度)洗提，產生 5-溴-8-甲氧基喹喔啉之黃色固體(4.23 g，94%)。MS：m/z = 238.8 $[M+H]^+$.

【0462】**N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯**：在含 5-溴-8-甲氧基喹喔啉(1.92 g，8.04 mmol)之 DMF(30 mL)溶液中，於室溫添加 N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(1.52 g，7.09 mmol)、K_3PO_4(5.13 g，24.17 mmol)、$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(760 mg，0.73 mmol)及 Davephos(570 mg，1.45 mmol)，然後將所產生之混合物於 130°C 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，反應混合物以水(100 mL)稀釋，所產生之混合物以 DCM(100 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 100%梯度)洗提，產生 N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之暗紅色油狀物(1.11 g，37%)。 MS：m/z = 373.1 $[M+H]^+$.

【0463】**(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺**：在含 N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(429 mg，1.15 mmol)之二噁烷(10 mL)溶液中，於室溫添加含氯化氫之二噁烷(4 M, 30 mL)溶液，然後將所產生之溶液於室溫攪拌 1 小時。當反應完成時，藉由加 H_2O(50 mL)驟冷，然後以飽和碳酸氫鈉溶液調整所產生之混合物之 pH 值至 8。混合物以 DCM(100 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺之暗紅色油狀物(180 mg，57%)。MS：m/z = 273.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.92(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.20 - 7.13(m, 2H), 3.94(s, 3H), 3.67(d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.59(dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.96(td, J = 10.1, 9.0, 5.2 Hz, 1H), 2.20(dt, J = 15.5, 10.8 Hz, 2H), 1.95(d, J = 12.2 Hz, 2H), 0.91(d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.79(q, J = 12.0 Hz, 1H).

【0464】**(3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺**：在含(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺(90 mg，0.33 mmol)之乙腈(5 mL)溶液中，於室溫添加 1-溴-2-甲氧基乙烷(45 mg，0.34 mmol)及碳酸鉀(238 mg，1.72 mmol)。將所產生之溶液加熱至 100°C 並攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物藉由添加水(50 mL)驟冷。所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌

並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge BEH130 Prep C18 OBD 管柱，150 mm，5 um，13 nm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% NH_4OH)，於 10 分鐘內 35%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺之黃色漿狀物(38 mg，32%)。

【0465】**化合物 67**：HPLC：92.7%純度，RT = 0.99 min。MS：*m/z* = 331.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.81(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.92-3.84(m, 1H), 3.60-3.48(m, 3H), 3.36(s, 3H), 3.11(dd, *J* = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 2.97-2.81(m, 2H), 2.41-2.29(m, 2H), 2.20-2.04(m, 2H), 1.04-0.87(m, 4H).

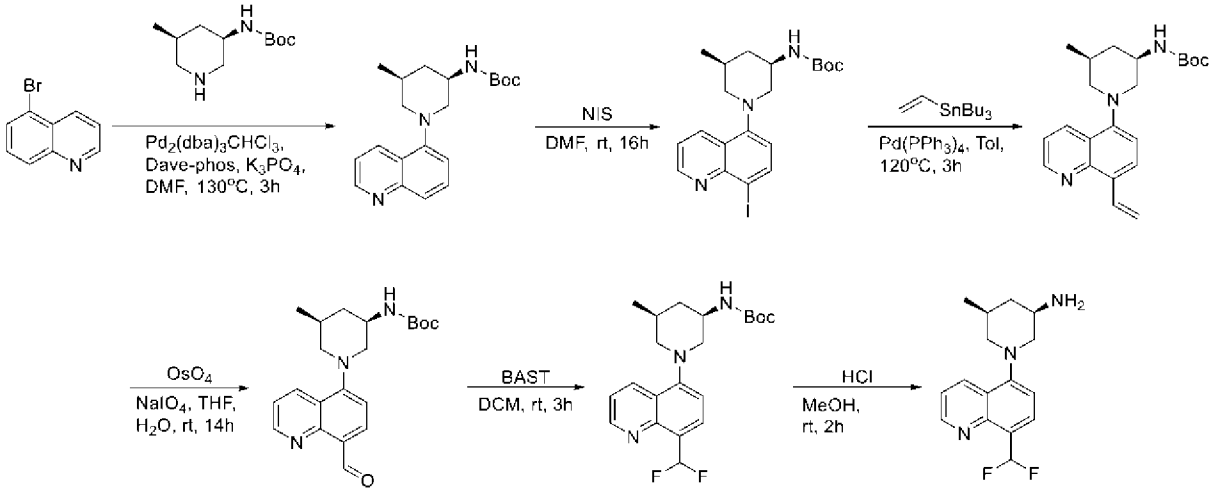
【0466】下列化合物以類似方法合成：

【0467】**化合物 201 ((2R)-2-羥基-N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3-甲基丁醯胺)**：來自(S)-2-羥基-3-甲基丁酸及(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：97.9%純度，RT = 1.12 min。MS：*m/z* = 373.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 7.61(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22-7.12(m, 2H), 5.29(d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.04(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.69-3.55(m, 3H), 2.62-2.50(m, 1H), 2.27(t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.03-1.85(m, 3H), 1.23-1.12(m, 1H), 0.91 及 0.89(d, *J* = 8.2 Hz, 6H), 0.76(d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

【0468】化合物 **202** (**N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺**)：來自 3,3-二甲基丁酸及(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：98.8%純度，RT = 1.33 min。MS：*m/z* = 371.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.98-8.82(m, 2H), 7.70(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.12(m, 2H), 4.08-3.90(m, 4H), 3.70-3.61(m, 2H), 2.48-2.32(m, 1H), 2.30-2.28(m, 1H), 2.02-1.86(m, 4H), 1.05-0.85(m, 13H).

【0469】化合物 **203** (**2-(二甲基胺基)-N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺**)：來自 2-(二甲基胺基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：98.3%純度，RT = 1.92 min。MS：*m/z* = 371.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.84(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.71(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.24-4.12(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.66(dd, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 3.56-3.48(m, 1H), 2.89(s, 2H), 2.45(t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.33-2.15(m, 7H), 2.09-1.91(m, 2H), 1.04(td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 0.90(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

實施例 28：合成化合物 68 ((3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺)



【0470】(3R,5S)-5-甲基-1-(喹啉-5-基)哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯：在含 N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(4.75 g，22.16 mmol)之 DMF(50 mL) 溶液中，於室溫添加 5-溴喹啉(5.07 g，24.38 mmol)、K_3PO_4(14.16 g，66.73 mmol)、Davephos(1.75 g，4.44 mmol)及 $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (2.30 g，2.22 mmol)，然後將所產生之混合物於 130°C 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，反應混合物以水(50 mL)稀釋，所產生之混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 20%梯度)洗提，產生 N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(喹啉-5-基)哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(4.00 g，53%)。MS：*m/z* = 342.1 $[M+H]^+$.

【0471】N-[(3R,5S)-1-(8-碘喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：在含 N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(喹啉-5-基)哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(3.80 g，11.13

mmol)之 DMF(50 mL)溶液中，於室溫添加 NIS(2.76 g，12.25 mmol)，然後將所產生之溶液於室溫攪拌 16 小時。當反應完成時，藉由添加水(30 mL)驟冷。所產生之混合物以乙酸乙酯(60 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至35%梯度)洗提，產生 N-[(3R,5S)-1-(8-碘喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(4.30 g，83%)。MS：m/z = 468.1 $[M+H]^+$.

【0472】N-[(3R,5S)-1-(8-乙烯基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：在含 N-[(3R,5S)-1-(8-碘喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(4.09 g，8.74 mmol)之甲苯(50 mL)溶液中，於室溫添加 $Pd(PPh_3)_4$ (1.01 g，0.87 mmol)及三丁基(乙烯基)錫烷(4.16 g，13.12 mmol)。然後將反應混合物於 120°C 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，反應混合物以水(30 mL)稀釋。所產生之混合物以乙酸乙酯(60 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 17%梯度)洗提，產生 N-[(3R,5S)-1-(8-乙烯基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(2.20 g，68%)。MS：m/z = 368.2 $[M+H]^+$.

【0473】N-[(3R,5S)-1-(8-甲醯基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：在含 N-[(3R,5S)-1-(8-乙烯基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(2.09

g，5.69 mmol)之 THF(73 mL)溶液中，於室溫添加 OsO_4(145 mg，0.57 mmol)、$NaIO_4$(4.86 g，22.74 mmol)及水(14 mL)。反應混合物於室溫攪拌 14 小時。當反應完成時，藉由添加飽和 $Na_2S_2O_3$ 溶液(20 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 N-[(3R,5S)-1-(8-甲醯基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(800 mg，38%)。MS：m/z = 370.1 $[M+H]^+$.

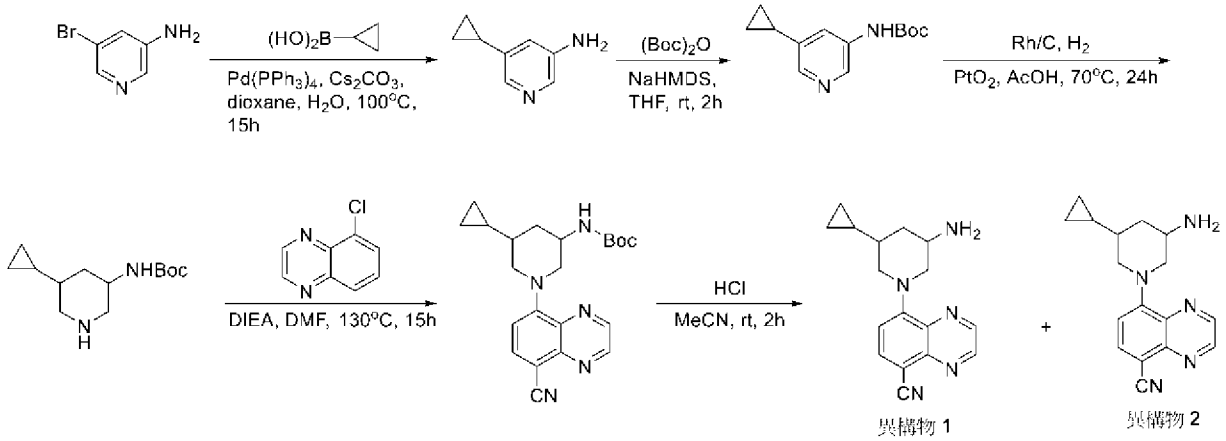
【0474】**N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯**：在含 N-[(3R,5S)-1-(8-甲醯基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(760 mg，2.06 mmol)之 DCM(10 mL)溶液中，於室溫添加 BAST(1.37 g，6.18 mmol)。所產生之溶液於室溫攪拌 3 小時。當反應完成時，藉由添加飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)驟冷。所產生之混合物以乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 17%梯度)洗提，產生 N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(400 mg，50%)。MS：m/z = 392.2 $[M+H]^+$.

【0475】**(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺**：在含 N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(45 mg，0.12

mmol)之甲醇(5 mL)溶液中，於室溫添加濃 HCl 溶液(12 M, 0.2 mL)，所產生之溶液於室溫攪拌 2 小時。當反應完成時，藉由添加水(10 mL)驟冷，所產生之混合物以 DCM(20 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge BEH130 Prep C18 OBD 管柱，150 mm，5 um，13 nm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% NH_4OH)，於 10 分鐘內 45%至 75%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺之黃色油狀物(20 mg，57%)。

【0476】**化合物 68**：HPLC：97.3%純度，RT = 1.34 min。MS：*m/z* = 292.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.86(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.52(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.87(m, 1H), 7.86-7.44(m, 2H), 7.23(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.52-3.42(m, 1H), 3.34-3.11(m, 2H), 2.49-2.29(m, 2H), 2.19-1.97(m, 2H), 1.07-0.86(m, 4H).

實施例 29：合成化合物 69 及化合物 70 (8-(3-胺基-5-環丙基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈)：



【0477】**5-環丙基吡啶-3-胺**：在含 5-溴吡啶-3-胺(4.75 g，27.45 mmol)之二噁烷(45 mL)溶液中，於室溫添加環丙基硼酸(4.75 g，55.30 mmol)、Cs_2CO_3(28 g，85.67 mmol)、肆(三苯基磷烷)鈀(1.66 g，1.44 mmol)及水(5 mL)。然後將所產生之混合物於 100°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，反應混合物以水(200 mL)稀釋，所產生之混合物以乙酸乙酯(500 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 100%梯度)洗提，產生 5-環丙基吡啶-3-胺之淡棕色油狀物(2.08 g，56%)。MS：m/z = 135.0 $[M+H]^+$.

【0478】**N-(5-環丙基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯**：於 0°C，在含 5-環丙基吡啶-3-胺(2.08 g，15.49 mmol)之四氫呋喃(30 mL)溶液中，於 10 分鐘期間逐滴添加含 NaHMDS (6.84 g，37.30 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液，所產生之溶液於 0°C 攪拌 1 小時，然後逐滴添加二碳酸二-三級丁酯(4.85 g，22.20 mmol)之四氫呋喃(25 mL)溶液。所產生之混合物於室溫另攪拌 2 小時。當反

應完成時，藉由添加飽和 NH_4Cl 溶液(100 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 MeOH 之 EtOAc(0%至 80%梯度)洗提，產生 N-(5-環丙基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯之白色固體(2.52 g，69%)。MS：m/z = 235.0 $[M+H]^+$.

【0479】5-環丙基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯：在密封試管中，於室溫在氮氣壓下添加 N-(5-環丙基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(2.52 g，10.74 mmol)、PtO_2(520 mg，2.29 mmol)、Rh/C(520 mg，5%)及乙酸(220 mL)。將反應試管抽真空並以氫氣充滿，然後在 15 atm 之氫氣壓下將反應於 70°C 氫化 24 小時。冷卻至室溫後，反應混合物經由矽藻土墊過濾，並將濾液在減壓下濃縮。殘餘物以 H_2O(50 mL)稀釋，且混合物之 pH 值以 NaOH 溶液(0.5 mol/L)調整至 9。所產生之混合物以 DCM(150 mL x 3) 萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 N-(5-環丙基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯之白色固體(2.47 g，57%)。 MS：m/z = 241.1 $[M+H]^+$.

【0480】N-[1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：在含 8-溴喹噁啉-5-甲腈(2.47 g，10.55 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(25 mL)溶液中，於室溫添加 N-(5-環丙基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(2.10 g，8.74 mmol)及 DIEA (3.14 g，24.26 mmol)。然

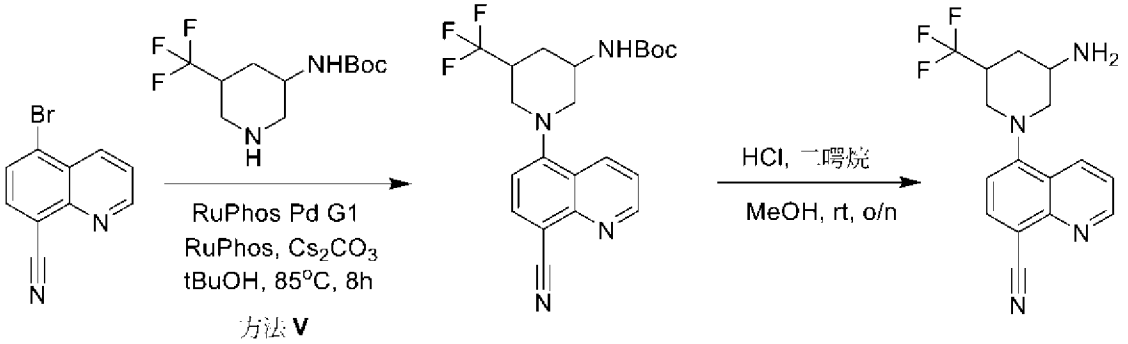
後所產生之溶液於 130°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，反應混合物藉由添加水(80 mL)驟冷，所產生之混合物以 DCM(150 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，且殘餘物藉由快速層析純化，以含 MeOH 之 DCM 洗提(0%至 20%梯度)，產生 N-[1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(2.80 g，67%)。MS：m/z = 394.2 $[M+H]^+$.

【0481】8-(3-胺基-5-環丙基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈：在含 N-[1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(850 mg，2.16 mmol)之甲醇(15 mL)溶液中，添加含氯化氫之二噁烷(4 M, 4 mL)溶液。所產生之溶液於 40°C 攪拌 1 小時。當反應完成時，反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物先在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge BEH130 Prep C18 OBD 管柱，150 mm，5 um，13 nm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% NH_4OH)，於 10 分鐘內 30%至 60%之梯度；偵測器，UV 254 nm。然後，藉由在下列條件下於掌性 prep-HPLC 上分離而獲得二個鏡像異構物：管柱，CHIRALPAK AD-3，0.46 x 10cm，5 um；移動相，含己烷(0.1% DEA)之 EtOH，60%等度(isocratic)，於 15 min 內；偵測器，UV 254 nm。獲得 8-[(3S,5S)-3-胺基-5-環丙基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈之之黃色固體(78 mg，12%).

異構物 1：HPLC：99.3%純度，RT = 1.44 min。MS：*m/z* = 294.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.87(dd, *J* = 15.6, 1.8 Hz, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39-4.17(m, 2H), 3.09-2.97(m, 1H), 2.81-2.60(m, 2H), 2.23(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.28-1.06(m, 2H), 0.65-0.38(m, 3H), 0.23-0.11(m, 2H).

異構物 2：HPLC：99%純度，MS：*m/z* = 294.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.87(dd, *J* = 15.6, 1.8 Hz, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39-4.17(m, 2H), 3.09-2.97(m, 1H), 2.81-2.60(m, 2H), 2.23(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.28-1.06(m, 2H), 0.65-0.38(m, 3H), 0.23-0.11(m, 2H).

實施例 30：合成化合物 71 (順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈)



方法 V

【0482】順-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯：將含有 5-溴-喹啉-8-甲腈(500 mg；2.15 mmol)、順-3-(boc-胺基)-5-(三氟甲基)哌啶(691 mg；2.57mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙

氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基苯基)]鈀(II)、甲基-三級丁基醚加成物(88 mg；0.11 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基(50 mg；0.11 mmol)及碳酸銫(1.4 g；4.3 mmol)之無水三級丁醇(15 mL)之混合物於 85°C 微波 8 小時，反應混合物在減壓下濃縮並層析純化，以己烷及乙酸乙酯洗提，產生[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-吡啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(731 mg；80%)之淡黃色固體。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 9.09(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.44(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57(ddd, *J* = 8.3, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.50(s, 1H), 4.06(s, 1H), 3.75(dd, *J* = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.65 – 3.55(m, 1H), 2.89(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.79(dtq, *J* = 15.3, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.56 – 2.39(m, 2H), 1.54 – 1.33(m, 10H)；MS：*m/z* = 421 $[M+H]^+$.

【0483】(註：在方法 V 中，鈀複合物亦可以 RuPhos Palladacycle Gen. 3(甲烷磺酸基(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II))替代 RuPhos Palladacycle Gen. 1(氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基苯基)]鈀(II))，溶劑亦可以 THF 或二噁烷替代三級丁醇，鹼亦可以三級丁醇鈉替代碳酸銫，且反應溫度可在 85°C 至 100°C 之範圍)

【0484】**順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-吡啶-1-基)-喹啉-8-甲腈**：在含[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-吡啶-

3-基]-胺基甲酸三級丁酯(720 mg；1.71 mmol)之無水甲醇(17 mL)溶液中，添加含氫氯酸(12.8 mL；51.4 mmol)4M之二噁烷溶液，並將橘色溶液於室溫攪拌隔夜。添加醚(40 mL)至反應混合物中並將橘色溶液於室溫攪拌20分鐘。將橘色懸浮液過濾，黃色固體以醚洗滌並於真空中乾燥，產生5-(3-胺基-5-三氟甲基-吡啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽(571 mg；94%)之黃色固體。

【0485】**化合物71**：^{1}H NMR(400 MHz, D_2O)δ 8.94(dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 8.66(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.17(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77(dd, *J* = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.02 – 3.87(m, 1H), 3.82(dd, *J* = 11.5, 3.6 Hz, 1H), 3.71(d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.17(td, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.05(td, *J* = 11.4, 8.8 Hz, 2H), 2.64(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.81(q, *J* = 12.2 Hz, 1H)；MS：*m/z* = 321 $[M+H]^+$.

【0486】下列化合物以類似方法合成：

【0487】**化合物423 (5-(5-胺基-3,3-二氟-吡啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽)**：來自5-溴-喹啉-8-甲腈及(5,5-二氟-吡啶-3-基)-胺基甲酸三級丁酯。HPLC：>99%純度，RT = 1.88 min。MS：*m/z* = 289 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氧化氘, ppm) δ 8.96(dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.89(dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.22(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82(dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 7.46(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.17(s, 1H), 3.81 – 3.68(m, 2H), 3.64 – 3.40(m, 2H), 2.74(tdd, *J* = 19.9, 7.8, 5.4 Hz, 1H), 2.67 – 2.48(m, 1H).

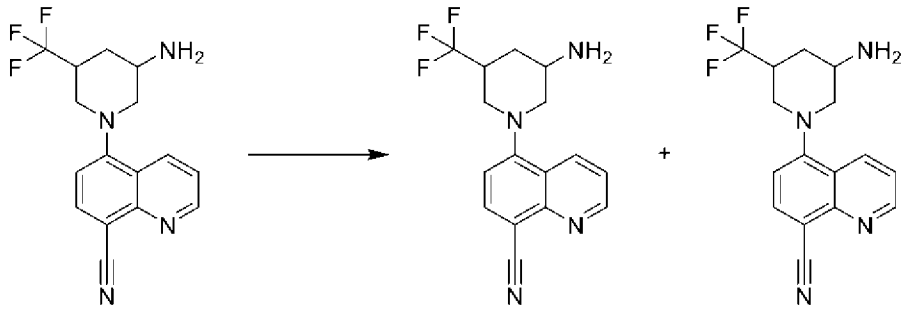
【0488】化合物 **510 (5,5-二氟-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺)**：來自 5-溴-8-三氟甲基-喹啉及(5,5-二氟-哌啶-3-基)-胺基甲酸三級丁酯。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.05(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.58(dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.30(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.53(t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.47 – 3.36(m, 1H), 3.30 – 3.17(m, 2H), 2.78 – 2.64(m, 1H), 2.43(d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.95 – 1.65(m, 3H). MS：m/z = 332 $[M+H]^+$.

【0489】化合物 **524 (8-(3-胺基-4-氟-哌啶-1-基)-喹噁啉-5-甲腈鹽酸鹽)**：來自 8($!6EA175B9-52CE-4BFD-B97E-FAD9FE004E8D!$)-溴-喹噁啉-5-甲腈及($!323B3DC2-2FD7-4341-814F-78542BFF9717!$)4-氟-哌啶-3-基)-胺基甲酸三級丁酯。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.10(d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.02(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.60(s, 3H), 8.29(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03(td, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.90(td, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.39(d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.10(d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.58(d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.54 – 3.37(m, 1H), 2.32(ddt, J = 13.0, 8.6, 3.7 Hz, 1H), 2.06 – 1.81(m, 1H). MS：m/z = 272 $[M+H]^+$.

【0490】化合物 **553 ((3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-1,7-啶啶-5-基)哌啶-3-胺)**：來自 5-溴-8-甲基-[1,7]啶啶及 N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯。MS：m/z = 257 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-$d6$)δ

9.27(dd, *J* = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.64(dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.06(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 3.67(d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.61 – 3.56(m, 1H), 3.34(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.08(s, 3H), 2.79(t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.58(d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.19(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.13 – 1.98(m, 1H), 1.22(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.99(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

實施例31：分離化合物72及化合物73 (5-((3S,5R)-3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈及5-((3R,5S)-3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈)：



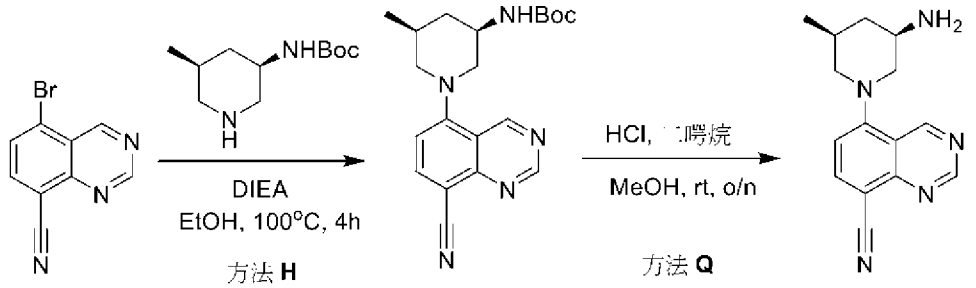
【0491】經由掌性 SFC 層析化合物 71 分離標題化合物。(管柱：2.1 x 25.0cm Chiralpak AD-H，Chiral Technologies (West Chester, PA)；CO2 共溶劑(溶劑 B)：含 0.2%氫氧化銨之甲醇；等度(isocratic)方法：20%共溶劑於 80 g/min；系統壓力：100 巴；管柱溫度：25°C)。

【0492】**異構物 1**：^{1}H NMR(400 MHz, 丙酮-*d6*)δ 8.60(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.06(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.78(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz,

1H), 6.84(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.07(dt, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 3.05 – 2.96(m, 1H), 2.66(tt, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 2.57(ddd, *J* = 15.5, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 2.40(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.04 – 1.97(m, 1H), 1.78 – 1.67(m, 1H), 1.29(s, 2H), 0.80(q, *J* = 12.1 Hz, 1H). MS：*m/z* = 321 $[M+H]^+$.

【0493】**異構物 2**：^{1}H NMR(400 MHz, 丙酮-*d6*)δ 8.63(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.12(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.74(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 6.84(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.09(dt, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 3.11 – 2.99(m, 1H), 2.66(tt, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 2.58(ddd, *J* = 15.5, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 2.47(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.07 – 1.79(m, 1H), 1.75 – 1.67(m, 1H), 1.23(s, 2H), 0.84(q, *J* = 12.1 Hz, 1H). MS：*m/z* = 321 $[M+H]^+$.

實施例 32：合成化合物 74 (5-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-喹唑啉-8-甲腈)



【0494】**[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹唑啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯**：將含 5-溴-喹唑啉-8-甲腈(200 mg；0.855 mmol)、*N*-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(220 mg；1.03 mmol)及 DIPEA(450 µl；2.6 mmol)之無水乙醇(3 mL)溶液於 100°C 微波 4 小時。

將棕色溶液在減壓下濃縮並以層析純化，以己烷及乙酸乙酯洗提，產生[1-(8-氰基-喹唑啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(270 mg；86%)之黃色固體。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 9.58(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.12(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 3.93(d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.58(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.73 – 2.56(m, 2H), 2.28 – 2.16(m, 1H), 2.17 – 2.04(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.05(t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.99(d, *J* = 6.6 Hz, 3H)；MS：*m/z* = 368 $[M+H]^+$.

【0495】**5-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-喹唑啉-8-甲腈鹽酸鹽**：在含[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹唑啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(220 mg；0.612 mmol)之無水甲醇(6 mL)溶液中，添加含氫氯酸(4.6 mL；18.4 mmol)4M之二噁烷溶液，並將橘色溶液於室溫攪拌隔夜。添加甲醇(5 mL)至混濁溶液中，並添加醚(20 mL)。橘色溶液於室溫攪拌30分鐘並將橘色懸浮液過濾，將淡橘色固體以醚洗滌，並於真空中乾燥，獲得5-(3-胺基-5-甲基-1-哌啶基)喹唑啉-8-甲腈鹽酸鹽(204 mg；99%)之橘色固體。

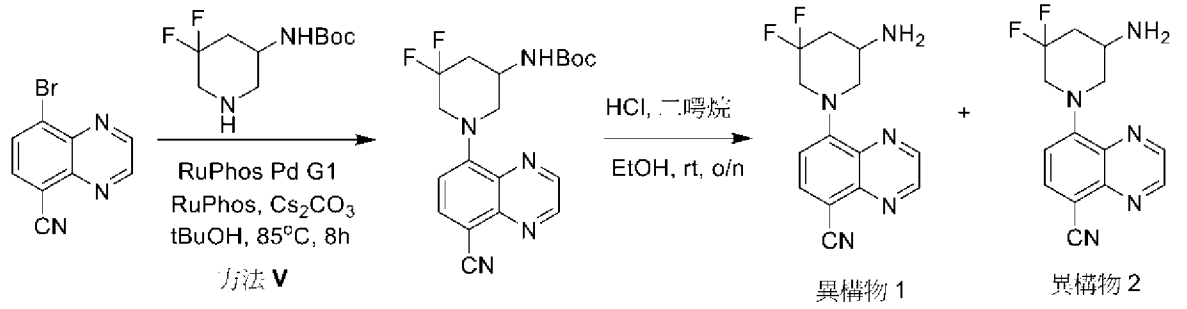
【0496】**化合物 74**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.63(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.43(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.32(s, 3H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.92(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.58(d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.94(t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.65(t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.19(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.14 – 1.97(m, 1H), 1.25(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.97(d, *J* = 6.6 Hz, 3H)；MS：*m/z* = 268 $[M+H]^+$.

【0497】下列化合物以類似方法合成：

【0498】**化合物 457 (5-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-喹唑啉-8-甲腈鹽酸鹽)**：來自 5-溴-喹唑啉-8-甲腈及 N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯。HPLC：>99%純度，RT = 4.02 min。MS：*m/z* = 368 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.58(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.12(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 3.93(d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.58(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.73 – 2.56(m, 2H), 2.28 – 2.16(m, 1H), 2.17 – 2.04(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.05(t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.99(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0499】**化合物 459 ((3R,5S)-1-(8-氟-吡啶并[3,4-b]吡啡-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基胺鹽酸鹽)**：來自 5-氯-8-氟吡啶并[3,4-b]吡啡及 N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯。HPLC：>99%純度，RT = 3.62 min。MS：*m/z* = 362 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.82(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22(d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.92(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.64(ddt, *J* = 12.7, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 4.45(s, 1H), 3.82(s, 1H), 2.72(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.58(dd, *J* = 12.7, 11.1 Hz, 1H), 2.18(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.95(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.04(t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.99(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

實施例 33：合成化合物 75 及化合物 76 (8-((S)-5-胺基-3,3-二氟-哌啶-1-基)-喹噁啉-5-甲腈及 8-((R)-5-胺基-3,3-二氟-哌啶-1-基)-喹噁啉-5-甲腈)



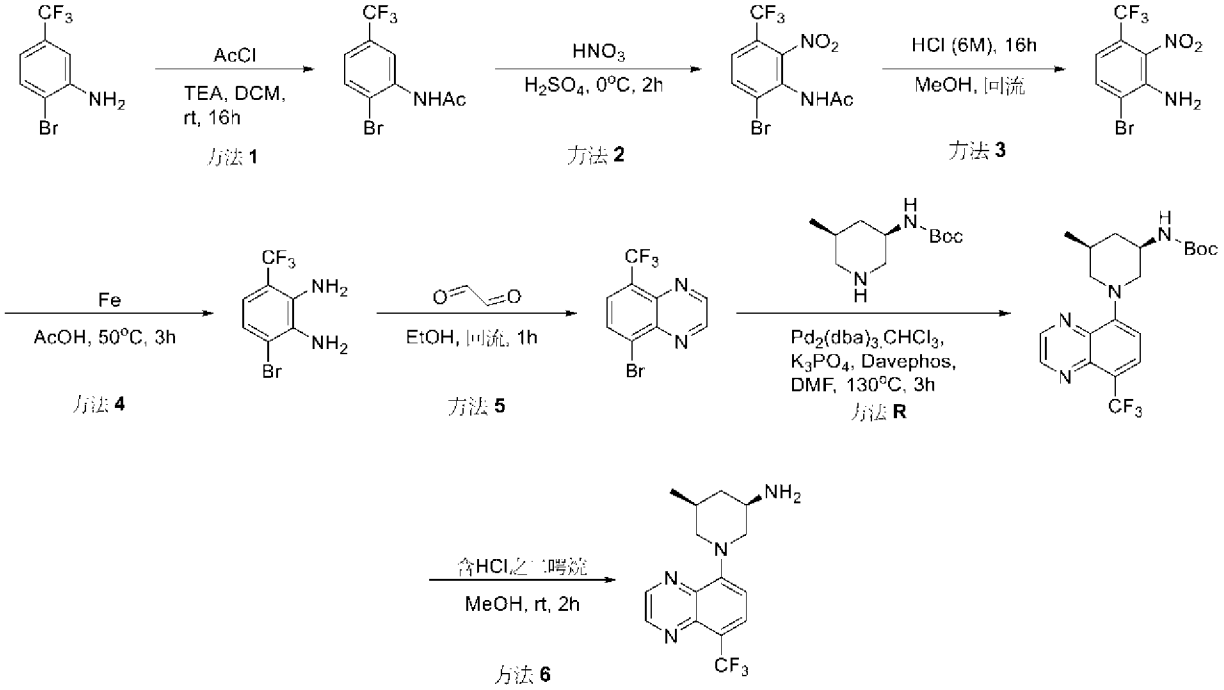
【0500】**[1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯**：由 8($!9EBA7DFB-158D-4FFE-8068-721C7CD8C8A6!$)-溴-喹噁啉-5-甲腈及(($!520F912F-9306-4391-AF8B-1A88D1344BE5!$)5,5-二氟-哌啶-3-基)-胺基甲酸三級丁酯製備標題化合物，產生[1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(245 mg，45%)之黃色固體。MS: *m/z* = 390 $[M+H]^+$.

【0501】**8-(5-胺基-3,3-二氟-哌啶-1-基)-喹噁啉-5-甲腈**：在含{($!3492A06D-223B-4780-BCDB-68FD16E6682D!$)1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(245mg；0.63 mmo)之乙醇(3 mL)溶液中，添加氯化氫(4.0M 於二噁烷)(3.1 mL；12.58 mmol)溶液，並將所產生之溶液於室溫攪拌隔夜。反應混合物在減壓下濃縮，並將所產生之固體以乙腈洗滌，產生 8-(5-胺基-3,3-二氟-哌啶-1-基)-喹噁啉-5-甲腈鹽酸鹽(200mg，97%)外消旋混合物之黃色固體。2 個鏡像異構物以掌性SFC(ASH 管柱，甲醇，二氧化碳，進行 20 分鐘)分離以提供所欲純的掌性化合物。

【0502】異構物 **1**：MS：*m/z* = 290 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.07(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.98(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.23(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.71(s, 1H), 4.15 - 4.06(m, 1H), 3.60(ddd, *J* = 29.7, 13.6, 2.1 Hz, 1H), 3.23(s, 1H), 2.94(dd, *J* = 12.7, 10.2 Hz, 1H), 2.38(s, 1H), 1.94 - 1.73(m, 1H), 1.81(s, 2H).

【0503】異構物 **2**：MS：*m/z* = 290 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.07(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.98(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.23(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.71(s, 1H), 4.15 - 4.06(m, 1H), 3.60(ddd, *J* = 29.7, 13.6, 2.1 Hz, 1H), 3.23(s, 1H), 2.94(dd, *J* = 12.7, 10.2 Hz, 1H), 2.38(s, 1H), 1.94 - 1.73(m, 1H), 1.81(s, 2H).

實施例 34：合成化合物 77 ((3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-胺)



方法 1

【0504】**N-(2-溴-5-(三氟甲基)苯基)乙醯胺**：於 0°C，將三乙胺(798 mg，7.89 mmol)添加至含 2-溴-5-(三氟甲基)苯胺(950 mg，3.96 mmol)之 DCM(30 mL)溶液，於其中逐滴添加乙醯氯(18 mg，7.87 mmol)，所產生之溶液於室溫攪拌 16 小時。當反應完成時，藉由添加水(100 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 N-[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]乙醯胺之淡黃色固體(1.08 g，98%)。MS：m/z = 281.9 $[M+H]^+$.

方法 2

【0505】**N-(6-溴-2-硝基-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺**：於 0°C，在含 HNO_3(7.5 mL，68%)之硫酸(12.5 mL，98%)溶液中，於 20 min 期間批式添加 N-[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(1.08 g，3.84 mmol)，所產生之溶液於 0°C 攪拌 2 小時。當反應完成時，藉由添加水(50 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物以逆相快速層析純化，以含乙腈之水(具有 0.02% HCl)洗提，於 45 分鐘內 0%至 80%之梯度，產生 N-[6-溴-2-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺之黃色固體(445 mg，32%)。MS：m/z = 326.9 $[M+H]^+$.

方法 3

【0506】**6-溴-2-硝基-3-(三氟甲基)苯胺**：在含 N-[6-溴-2-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(240 mg，0.73 mmol)之甲醇(16 mL)溶液中，於室溫添加氯化氫溶液(6 M於水中，4 mL，24 mmol)，所產生之溶液加熱至回流並攪拌 16 小時。當反應完成時，以飽和碳酸氫鈉溶液調整反應混合物 pH 值至 8。所產生之混合物以 EtOAc (50 mL x 3)萃取，並合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下移除溶劑，產生 6-溴-2-硝基-3-(三氟甲基)苯胺之棕色油狀物(165 mg，79%)。^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 7.81(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.3 Hz, 1H).

方法 4

【0507】**3-溴-6-(三氟甲基)苯-1,2-二胺**：在含 6-溴-2-硝基-3-(三氟甲基)苯胺(189 mg，0.66 mmol)之 AcOH(10 mL)溶液中，於室溫添加 Fe 粉(252 mg，4.51 mmol)，然後將所產生之混合物於 50°C 攪拌 3 小時。反應完成後，將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮。以飽和碳酸氫鈉溶液調整殘餘物 pH 值至 8，所產生之混合物以乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 3-溴-6-(三氟甲基)苯-1,2-二胺之棕色固體(143 mg，84%)。MS：m/z = 326.9 $[M+H]^+$.

方法 5

【0508】**5-溴-8-(三氟甲基)喹喔啉**：在含 3-溴-6-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(143 mg，0.56 mmol)之乙醇(5 mL)溶液中，於室溫添加乙二醛(409 mg，8.18 mmol)，將所產生之溶液加熱至回流，並攪拌 1 小時。反應完成後，反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(1%均值)洗提，產生 5-溴-8-(三氟甲基)喹喔啉之黃色固體(150 mg，95%)。MS：m/z = 278.9 $[M+H]^+$.

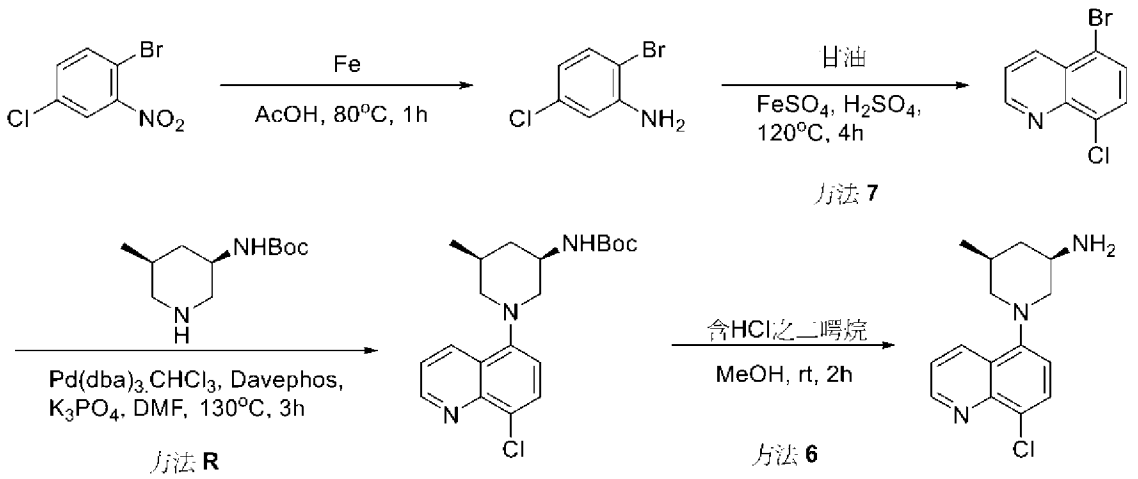
【0509】**(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-胺**：在含 5-溴-8-(三氟甲基)喹喔啉(157 mg，0.57 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中，於室溫添加 N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(118 mg，0.55 mmol)、$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(57 mg，0.06 mmol)、K_3PO_4(351 mg，1.65 mmol)、Davephos(43 mg，0.11 mmol)，所產生之混合物於 130°C 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，反應混合物藉由添加水(10 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至16%梯度)洗提，產生 N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(107 mg，46%)。MS：m/z = 411.2 $[M+H]^+$.

方法 6

【0510】**(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺**：在含 N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喏啉-5-基]哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(107 mg，0.26 mmol)之甲醇(5 mL)溶液中，於室溫添加含 HCl 之二噁烷(5 M, 3.1 mL，15.63 mmol)溶液。所產生之溶液於室溫攪拌 1 小時。當反應完成時，以飽和碳酸氫鈉溶液調整反應混合物 pH 值至 7。所產生之混合物以乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，150 mm，5 um，13 nm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 8 分鐘內 48%至 68%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喏啉-5-基]哌啶-3-胺之黃色固體(30 mg，37%)。

【0511】**化合物 77**：HPLC：99.2%純度，RT = 0.88 min。MS：*m/z* = 311.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.01-8.87(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.22(m, 1H), 4.09-3.93(m, 1H), 3.21(m, 1H), 2.60-2.44(m, 2H), 2.26-2.01(m, 2H), 1.10-0.84(m, 4H).

實施例 35：合成化合物 78 ((3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺)



【0512】**2-溴-5-氯苯胺**：在含 4-溴-1-氯-2-硝基苯(2.94 g，12.43 mmol)之 AcOH (50 mL)溶液中，於室溫添加 Fe 粉(5.67 g，100.52 mmol)，所產生之混合物於 80°C 攪拌 1 小時。當反應完成時，濾除反應混合物中的固體，並將濾液在減壓下濃縮。以氫氧化鈉溶液(2N)調整殘餘物 pH 值至 7-8，所產生之混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 5-溴-2-氯苯胺之黃色固體(2.06 g，80%)。MS：m/z = 207.9 $[M+H]^+$.

方法 7

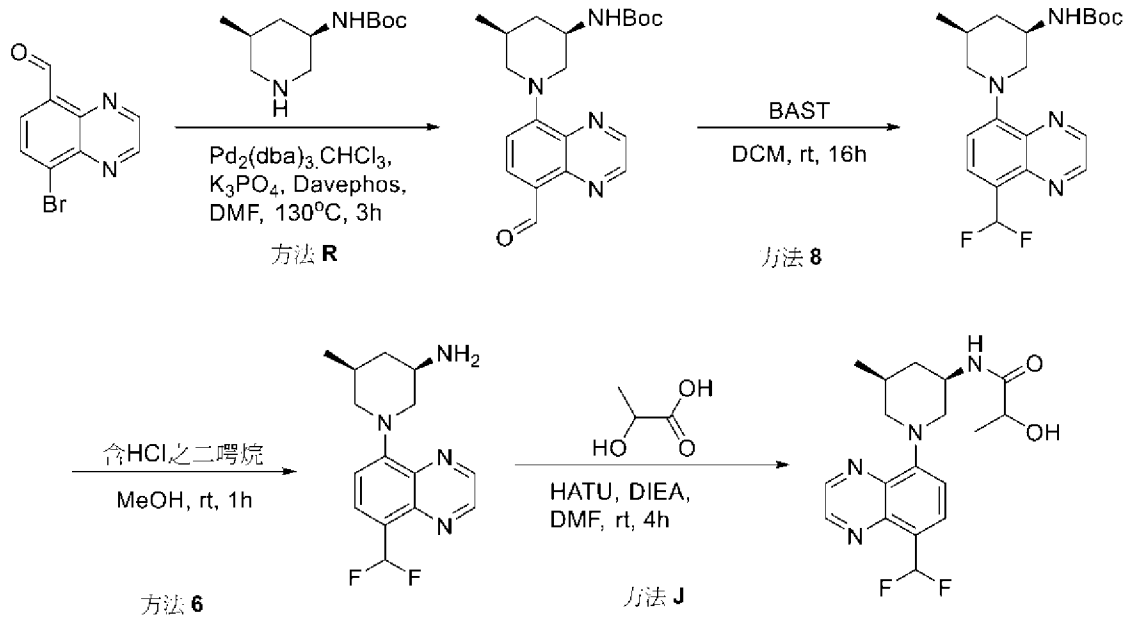
【0513】**5-溴-8-氯喹啉**：在含 5-溴-2-氯苯胺(2.06 g，9.88 mmol)之丙烷-1,2,3-三醇(4.23 g，45.90 mmol)溶液中，於室溫添加 $FeSO_4.7H_2O$ (520 mg，1.87 mmol)及硫酸(3 g，29.67 mmol)，所產生之混合物於 120°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，使用氫氧化鈉溶液(2 M)將反應混合物調整至 pH 13，所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由快速層析純

化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 94%梯度)洗提，產生 5-溴-8-氯喹啉之黃色固體(760 mg，32%)。MS：*m/z* = 243.8 $[M+H]^+$.

【0514】(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺：使用方法 R 及 6，由 5-溴-8-氯喹啉及(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯製備(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺，粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 20%至 50%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺之淡黃色固體(25 mg，35%)。

【0515】化合物 78：HPLC：99.6%純度，RT = 0.76 min。MS：*m/z* = 276.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93(dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.66(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.83(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.52-3.36(m, 1H), 3.36-3.19(m, 2H), 2.48(t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.38(t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.20-2.08(m, 2H), 1.06-1.00(m, 4H).

實施例 36：合成化合物 79 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基丙醯胺)



【0516】**N-[(3R,5S)-1-(8-甲醯基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯**：使用方法 R，由 8-溴喹噁啉-5-甲醛及(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯製備(3R,5S)-1-(8-甲醯基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯。粗產物藉由快速層析純化，以含EtOAc之己烷(0%至20%梯度)洗提，產生N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(467 mg，39%)。MS：*m/z* = 371.1 $[M+H]^+$.

方法 8

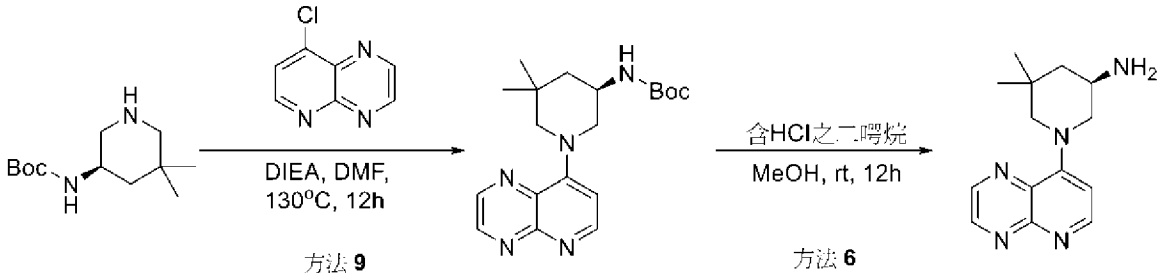
【0517】**(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯**：在含 N-[(3R,5S)-1-(8-甲醯基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(140 mg，0.38 mmol)之二氯甲烷(5 mL)溶液中，於室溫添加 DAST (1.24 g，7.66 mmol)，所產生之溶液於室溫攪拌 16 小時。當反應完成時，其藉由添加碳酸氫鈉

溶液(10%，30 mL)驟冷。所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 15%梯度)洗提，產生 N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之淡棕色固體(49 mg，33%)。MS：m/z = 393.2 $[M+H]^+$.

【0518】**N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基丙醯胺**：使用方法 6 及 J，由 2-羥基丙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯製備 N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基丙醯胺，粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 30%至 60%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基丙醯胺之黃色固體(21 mg，18%)。

【0519】**化合物 79**：HPLC：95.6%純度，RT = 1.58 min。MS：m/z = 365.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.88-8.80(m, 2H), 7.94(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80-7.40(m, 1H), 7.31(d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.26-3.89(m, 4H), 2.73(t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.52(t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.15-1.95(m, 2H), 1.32(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.16(m, 1H), 0.99(d, J = 6.4 Hz, 3H).

實施例 37：合成化合物 80 ((R)-5,5-二甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咿-8-基)哌啶-3-胺)



方法 9

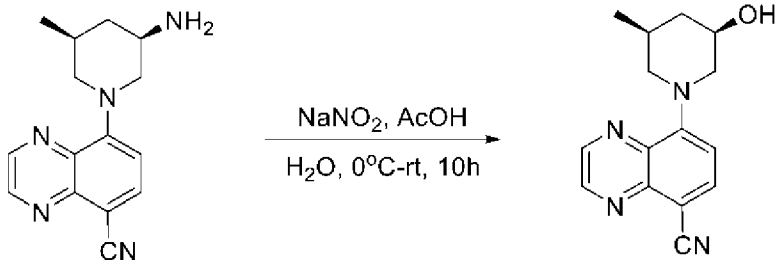
【0520】(R)-5,5-二甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咿-8-基)哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯：在含 N-[(3R)-5,5-二甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(27 mg，0.12 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中，於室溫添加 8-氯吡啶并[2,3-b]吡咿(22 mg，0.13 mmol)及 DIEA (24 mg，0.19 mmol)，所產生之溶液於 130°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，反應混合物藉由添加水(20 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由快速層析純化，含 EtOAc 之己烷(0%至 50%梯度)洗提，產生 N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(40 mg，98%)。MS：m/z = 358.2 $[M+H]^+$.

【0521】(3R)-5,5-二甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咿-8-基]哌啶-3-胺：在含 N-[(3R)-5,5-二甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咿-8-基]哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(39 mg，0.11 mmol)之甲醇(5 mL) 溶液中，於室溫添加含 HCl 之二噁

烷(4 M，5 mL，20 mmol)溶液，所產生之溶液於室溫攪拌 12 小時。反應完成後，所產生之混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge BEH130 Prep C18 OBD 管柱，150 mm，5 um，13 nm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% NH_4OH)，於 10 分鐘內 30%至 80%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R)-5,5-二甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咁-8-基]哌啶-3-胺之黃色油狀物(12 mg，44%)。

【0522】**化合物 80**：HPLC：99.2%純度，RT = 0.77 min。MS：*m/z* = 258.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.66(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.10(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.72(dd, *J* = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 4.34(d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.49-3.36(m, 1H), 2.93(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.78(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.90(dd, *J* = 12.7, 3.9 z, 1H), 1.40-1.27(m, 1H), 1.08 及 1.06(s, 6H).

實施例 38：合成化合物 81 (8-[(3R,5S)-3-羥基-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈)

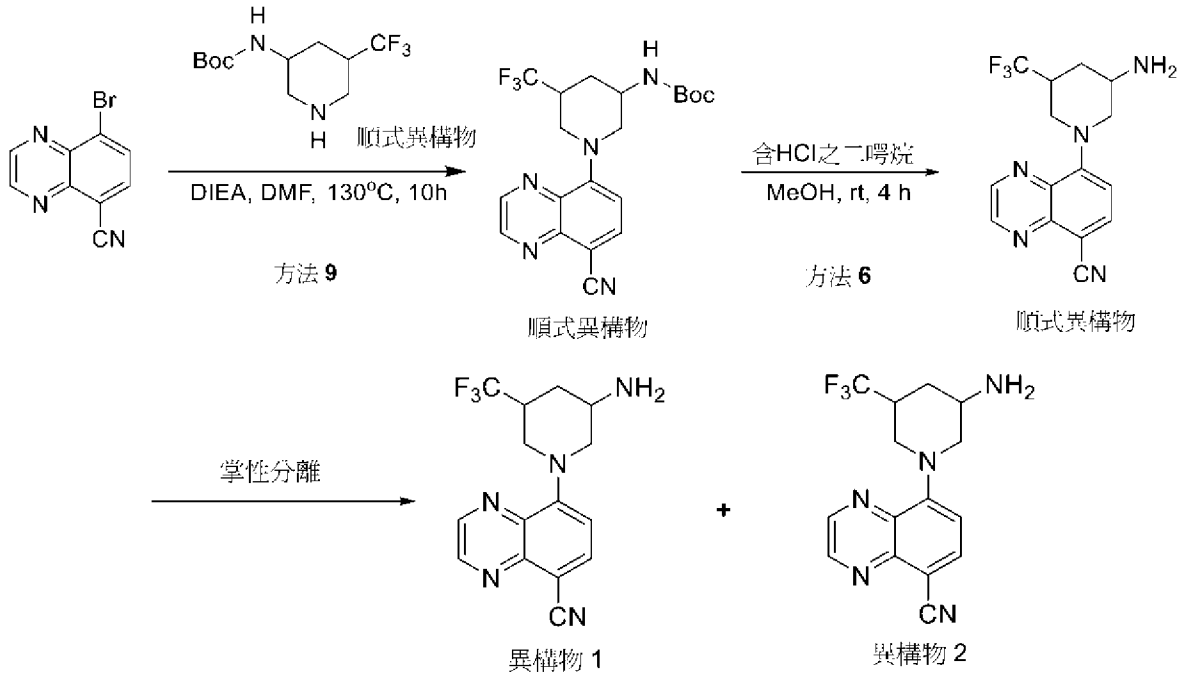


【0523】**8-[(3R,5S)-3-羥基-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈**：於 0°C，在含 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈(178 mg，0.67 mmol)之 AcOH(5 mL)溶

液中，逐滴添加含 $NaNO_2$(229 mg，3.33 mmol)之水(1 mL 溶液 of)，所產生之溶液於室溫攪拌 10 小時。反應完成後，反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge BEH130 Prep C18 OBD 管柱，19 x 150 mm，5 um，13 nm；移動相，含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 30%至 80%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 8-[(3R,5S)-3-羥基-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈之黃色固體(30 mg，17%)。

【0524】**化合物 81**：HPLC：99.9%純度，RT = 1.13 min。MS：*m/z* = 269.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.88(m, 2H), 8.11(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42(dd, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 4.14-3.92(m, 2H), 2.73(dd, *J* = 11.5, 10.3 Hz, 1H), 2.62(t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.30-2.12(m, 1H), 2.11-1.99(m, 1H), 1.24-1.10(m, 1H), 1.05(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0525】**實施例 39：合成化合物 82 及化合物 83 (8-[(3R,5S)-3-胺基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈及 8-[(3S,5R)-3-胺基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈)**



【0526】順-8-[3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈：使用方法 9 及 6，由 8-溴喹噁啉-5-甲腈及順-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基甲酸三級丁酯製備順-8-[3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈。藉由在下列條件下於 prep-HPLC 上純化而獲得順-8-[3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 20%至 50%之梯度；偵測器，UV 254 nm。HPLC：99.0%純度，RT = 1.21 min。MS：*m/z* = 322.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.15(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.54(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.28-4.19(m, 1H), 3.24-3.12(m, 1H), 3.03-2.84(m, 2H), 2.75(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.36(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.52-1.38(m, 1H).

【0527】**8-[(3R,5S)-3-胺基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈及 8-[(3S,5R)-3-胺基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈**：藉由在下列條件下於 prep-HPLC 上分離，獲得順-8-[3-胺基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈的 2 種鏡像異構物：管柱，Repaired ADH，0.46 x 15cm，5um；移動相，含 EtOH 之己烷(0.1% DEA)，於 20 分鐘內 30%等度；偵測器，UV 254 nm。分離並獲得二種產物。

【0528】**異構物 1**：(60 mg，13%,黃色固體)HPLC：99.3%純度，RT = 1.21 min。MS：*m/z* = 322.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.15(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.54(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.28-4.19(m, 1H), 3.24-3.12(m, 1H), 3.03-2.84(m, 2H), 2.75(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.36(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.52-1.38(m, 1H).

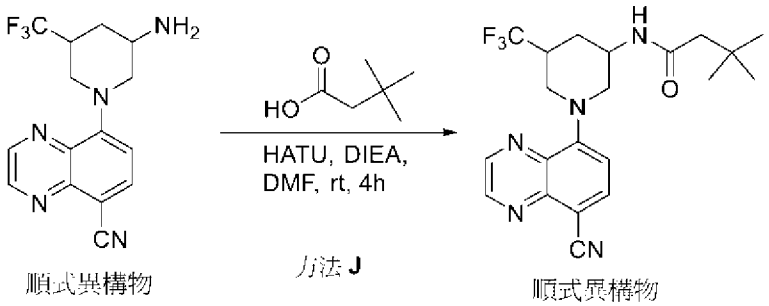
【0529】**異構物 2**：(56 mg，12%,黃色固體)HPLC：99.2%純度，RT = 1.21 min。MS：*m/z* = 322.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.15(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.54(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.28-4.19(m, 1H), 3.24-3.12(m, 1H), 3.03-2.84(m, 2H), 2.75(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.36(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.52-1.38(m, 1H).

【0530】下列化合物以類似方法合成：

【0531】**化合物 84 (順-8-(3-胺基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈)**：來自 8-氯吡啶并[2,3-b]吡啡及順

-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基甲酸三級丁酯。HPLC：99.1%純度，RT = 0.88 min。MS：*m/z* = 298.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.96(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.7Hz, 1H), 8.71(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.91-4.98(m, 1H), 4.46-4.55(m, 1H), 3.21-3.00(m, 2H), 2.94-2.74(m, 2H), 2.39-2.29(m, 1H), 1.59-1.41(m, 1H).

實施例 40：合成化合物 85 (順-N-[1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺)



【0532】順-N-[1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺：使用方法 J，由順-8-[3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈及 3,3-二甲基丁酸製備順-N-[1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 30%至 80%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得順-N-[1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺之黃色固體(50 mg，45%)。

【0533】**化合物 85**：HPLC：99.3%純度，RT = 2.12 min。MS：*m/z* = 420.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.27-4.12(m, 2H), 3.08-2.73(m, 3H), 2.28(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.07(s, 2H), 1.59(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.01(s, 9H).

【0534】下列化合物以類似方法合成：

【0535】**化合物 86 (順-3,3-二甲基-N-[1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]-5-(三氟甲基)噘啶-3-基]丁醯胺)**：來自順-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)-5-(三氟甲基)噘啶-3-胺及3,3-二甲基丁酸。HPLC：99.4%純度，RT = 1.33 min。MS：*m/z* = 396.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.87(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.76(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.18-5.10(m, 1H), 4.60-4.51(m, 1H), 4.22-4.12(m, 1H), 3.24-3.13(m, 1H), 2.99-2.87(m, 2H), 2.32(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.13(s, 2H), 1.78-1.62(m, 1H), 1.07(s, 9H).

【0536】**化合物 222 (順-N-[1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-(三氟甲基)噘啶-3-基]-2-(二甲基胺基)乙醯胺)**：來自 2-(二甲基胺基)乙酸及 8-(順-3-胺基-5-(三氟甲基)噘啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：95.1%純度，RT = 2.57 min。MS：*m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.58(d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.29-4.12(m, 2H), 3.10-2.83(m, 5H), 2.32-2.27(m, 7H), 1.70(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H).

【0537】化合物 **223 (順-N-[1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-羥基乙醯胺)**：來自 2-羥基乙酸及順-8-(3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：95.3%純度，RT = 1.16 min。MS：*m/z* = 380.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.14(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.65-4.54(m, 1H), 4.36-4.14(m, 2H), 4.02(s, 2H), 3.15-2.88(m, 3H), 2.32(d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.78(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H).

【0538】化合物 **228 (順-N-[1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺)**：來自 2-(嗎啉-4-基)乙酸及 8-(順-3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：90.3%純度，RT = 1.73 min。MS：*m/z* = 449.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.09(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.64-4.53(m, 1H), 4.31-4.12(m, 2H), 3.75-3.65(m, 4H), 3.12-2.84(m, 5H), 2.56-2.46(m, 4H), 2.35-2.21(m, 1H), 1.71(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H).

【0539】化合物 **229 (順-N-[1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-(4-甲基哌啡-1-基)乙醯胺)**：來自 2-(4-甲基哌啡-1-基)乙酸及順-8-(3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：99.4%純度，RT = 1.26 min。MS：*m/z* = 462.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.13(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62(明顯 d, *J* = 11.7 Hz, 1H),

4.34-4.16(m, 2H), 3.17-2.87(m, 5H), 2.75-2.45(m, 8H), 2.39-2.27(m, 4H), 1.73(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H).

【0540】**化合物 424 (順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-2-嗎啉-4-基-乙醯胺)**：來自順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-噠啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及2-嗎啉基乙酸鹽酸鹽。HPLC：>99%純度，RT = 2.66 min。MS：*m/z* = 448 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.09(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.47(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.13(dd, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 2H), 4.41(dtt, *J* = 12.2, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.84 – 3.71(m, 1H), 3.71(t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.63(ddd, *J* = 11.4, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 3.09 – 2.95(m, 2H), 2.94(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.84(dtq, *J* = 15.5, 7.6, 4.1 Hz, 1H), 2.64 – 2.45(m, 5H), 2.48 – 2.35(m, 1H), 1.54(q, *J* = 12.2 Hz, 1H).

【0541】**化合物 426 (順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺)**：來自順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-噠啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及N,N-二甲基甘胺酸。HPLC：98.8%純度，RT = 2.61 min。MS：*m/z* = 406 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.09(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.48(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.12(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.41(dtd, *J* = 15.5, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.81 – 3.73(m, 1H), 3.63(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.97 – 2.90(m, 2H), 2.83(ddp, *J*

= 11.4, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 2.54(t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.44(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.28(s, 6H), 1.55(q, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.28 – 1.24(m, 1H).

【0542】**化合物 428 (順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-3,3,3-三氟-丙醯胺)**：來自順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-噠啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及3,3,3-三氟丙酸。HPLC：>99%純度，RT = 4.03 min。MS：*m/z* = 431 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.93(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.42(dtd, *J* = 15.0, 8.6, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.79(ddt, *J* = 11.6, 4.1, 1.7 Hz, 1H), 3.62(ddt, *J* = 11.3, 3.7, 1.5 Hz, 1H), 3.11(q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.93(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.83(dtq, *J* = 15.4, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 2.56(dd, *J* = 11.6, 10.7 Hz, 1H), 2.47(dt, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 1H), 1.55(q, *J* = 12.2 Hz, 1H).

【0543】**化合物 431 (順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺)**：順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-噠啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及 3,3-二甲基丁酸。HPLC：>99%純度，RT = 4.37 min。MS：*m/z* = 419 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.08(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.48(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.28(d, *J* = 7.8 Hz, 1H),

4.41(dddd, *J* = 16.2, 12.4, 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.79(dq, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 3.66 – 3.57(m, 1H), 2.92(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.82(ddq, *J* = 15.5, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 2.53 – 2.36(m, 2H), 2.05(d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 1.48(q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.03(s, 9H).

【0544】化合物 **511 (N-[5,5-二氟-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙醯胺)**：來自((\$!A39A91A6-4285-4ABE-B13C-4635ADD1DA6B!\$)4-甲基-哌啡-1-基)-乙酸及 5(\$!0C0D8C1B-320A-4F60-A0CF-2D5087FFB874!\$), 5-二氟-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.07(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.61(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.13(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.05 – 7.92(m, 1H), 7.74(dd, *J* = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 3.47(dt, *J* = 33.3, 11.5 Hz, 4H), 3.11(s, 1H), 2.95(t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.43(s, 4H), 2.29(s, 4H), 2.12(d, *J* = 2.8 Hz, 3H). MS：*m/z* = 472 $[M+H]^+$.

【0545】化合物 **512 (N-[5,5-二氟-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-2-嗎啉-4-基-乙醯胺)**：來自嗎啉(\$!EE2AAD1E-ADDE-4F6C-96A1-436058B4A3E4!\$)-4-基-乙酸及 5(\$!3E52E7DC-A345-471E-ABA0-59EC71829566!\$),5-二氟-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.06(d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.59(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.12(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75(dd, *J* = 8.5, 3.9 Hz,

1H), 7.37(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.39(s, 1H), 3.57(d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.43(d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 3.08(d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 2.97(s, 2H), 2.47 – 2.37(m, 4H), 2.28(d, *J* = 15.5 Hz, 1H). MS：*m/z* = 459 $[M+H]^+$.

【0546】**化合物 513 (2-環丙基-N-[5,5-二氟-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-2-羥基-乙醯胺)：**來自環($!C0C8177B-3A9A-4256-AAE0-7A721971AEFF!$)丙基-羥基-乙酸及 5($!0F3F9B21-F42E-4BC2-9AA7-F1D96518D2DE!$),5-二氟-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.57(ddd, *J* = 8.6, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.12(dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.88(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73(ddd, *J* = 8.7, 4.2, 3.1 Hz, 1H), 7.35(dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 5.56(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.35(dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.65 – 3.49(m, 2H), 3.49 – 3.36(m, 2H), 3.01(q, *J* = 9.8, 8.9 Hz, 1H), 2.48 – 2.16(m, 2H), 1.12 – 1.00(m, 1H), 1.00 – 0.85(m, 1H), 0.54 – 0.19(m, 4H). MS：*m/z* = 430 $[M+H]^+$.

【0547】**化合物 576 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-2-哌啶-1-基-異丁醯胺)：**來自 5-((3R,5S)-3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及 2-甲基-2-哌啶-1-基-丙酸。HPLC： >99%純度，RT = 2.92 min。MS：*m/z* = 474.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.26(d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 7.75 – 7.68(m, 2H), 7.33(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.23 – 4.11(m, 1H), 3.59 – 3.43(m, 2H), 3.20(s, 1H), 2.94(t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.75(t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.33(t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.14 – 2.06(m, 1H), 1.76(q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.55(q, *J* = 5.0 Hz, 4H), 1.40(d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.06(d, *J* = 13.1 Hz, 6H).

【0548】**化合物 577 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-2-(3,3-二甲基-吡咯啶-1-基)-乙醯胺)**：來自 5-((3R,5S)-3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及(3,3-二甲基-吡咯啶-1-基)-乙酸。HPLC：>99%純度，RT = 2.98 min。MS：*m/z* = 460.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.62 – 3.47(m, 2H), 3.21(s, 1H), 2.93(t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.75(t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.66 – 2.58(m, 2H), 2.37 – 2.28(m, 2H), 2.15(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.71(q, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.53(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.05(d, *J* = 1.0 Hz, 6H).

【0549】**化合物 578 (1-環丙基-哌啶-4-羧酸[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-醯胺)**：來自 5-((3R,5S)-3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及 1-環丙基-哌啶-4-羧酸。HPLC：>99%純度，RT = 2.77 min。MS：*m/z* = 472.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*)δ 9.06(dd, *J* = 4.2,

1.6 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.62 – 3.50(m, 2H), 3.19(d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.93(td, *J* = 9.6, 7.8, 4.0 Hz, 3H), 2.60(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.23 – 2.01(m, 4H), 1.71 – 1.37(m, 6H), 0.38(dt, *J* = 6.5, 3.2 Hz, 2H), 0.30 – 0.20(m, 2H).

【0550】化合物 579 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-N',N'-二乙基-丁二醯胺)：來自 5-((3R,5S)-3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及 N,N-二乙基-丁醯胺酸。HPLC：>99%純度，RT = 3.82 min。MS：*m/z* = 476.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.26(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.71(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.13(s, 1H), 3.61 – 3.51(m, 2H), 3.30(d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.27 – 3.16(m, 3H), 2.95(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.60(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.42 – 2.27(m, 3H), 2.18(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.51(q, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.11(t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96(t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

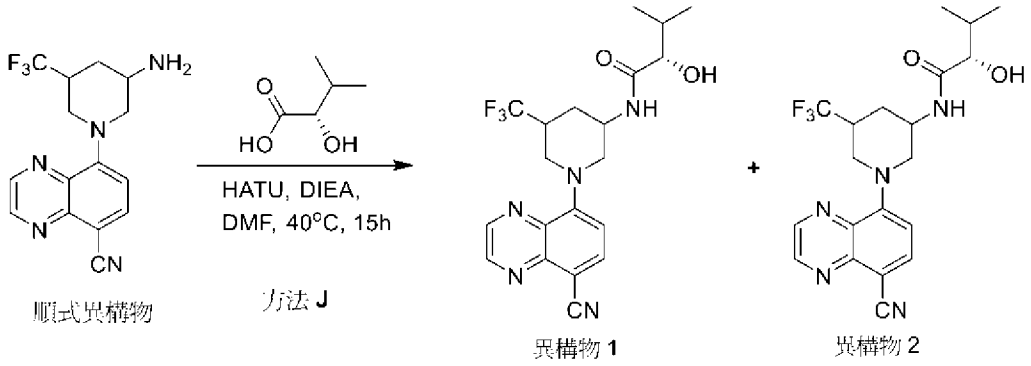
【0551】化合物 584 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-2-(4,4-二氟-環己基)-乙醯胺)：來自 5-((3R,5S)-3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及(4,4-二氟-環己基)-乙酸。HPLC：>99%純度，RT = 4.39 min。MS：*m/z* = 481.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.07(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.26(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.15(s, 1H), 3.62 – 3.52(m, 2H), 3.21(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.95(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.61(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.19(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.07 – 2.02(m, 2H), 1.96(s, 2H), 1.82(s, 2H), 1.71(t, *J* = 11.1 Hz, 3H), 1.51(q, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.19(dq, *J* = 11.9, 6.1 Hz, 2H).

【0552】**化合物 585 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-2-(1-異丙基-哌啶-4-基)-乙醯胺)**：來自 5-((3R,5S)-3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈及(1-異丙基-哌啶-4-基)-乙酸。HPLC：>99%純度，RT = 2.85 min。MS：*m/z* = 488.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.14(s, 1H), 3.57(d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.19(s, 1H), 2.94(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.69(s, 2H), 2.66 – 2.56(m, 2H), 2.17(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.08 – 1.97(m, 4H), 1.65 – 1.45(m, 4H), 1.10(d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 0.93(d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

實施例 41：合成化合物 87 及化合物 88 ((S)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁醯胺及(S)-N-((3S,5R)-1-(8-氰基喹

唔啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁醯胺)



【0553】**(S)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹唔啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁醯胺及(S)-N-((3S,5R)-1-(8-氰基喹唔啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁醯胺**：使用方法 J，由順-8-(3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹唔啉-5-甲腈及(S)-2-羥基-3-甲基丁酸製備(S)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹唔啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁醯胺及(S)-N-((3S,5R)-1-(8-氰基喹唔啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁醯胺。產物在下列條件下先以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，19 x 250 mm 10 um；移動相，含乙腈之水(0.05% NH_3H_2O)，於 15 分鐘內 30%至 40%之梯度；偵測器，UV 254 nm。然後藉由在下列條件下於掌性 prep-HPLC 上分離，獲得(S)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹唔啉-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁醯胺之二種非鏡像之異構物：管柱，CHIRALPAK AD-3，0.46 x 5cm，3um；移動相，含 EtOH(0.1% DEA)之己烷，於 20 min 內

40%等度；偵測器，UV 254 nm。分離及獲得二種非鏡像之異構產物。

【0554】**異構物 1**：(54 mg，18%,黃色固體)HPLC：98.5%純度，RT = 2.58 min。MS：*m/z* = 294.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.89(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.58(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30-4.09(m, 2H), 3.83(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.11-2.82(m, 3H), 2.29-2.25(m, 1H), 2.09-2.03(m, 1H), 1.81-1.69(m, 1H), 0.99(d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85(d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

【0555】**異構物 2**：(19 mg，6%,黃色固體)HPLC：95.7%純度，RT = 3.03 min。MS：*m/z* = 422.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.89(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.58(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30-4.09(m, 2H), 3.83(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.11-2.82(m, 3H), 2.29-2.25(m, 1H), 2.09-2.03(m, 1H), 1.81-1.69(m, 1H), 0.99(d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85(d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

【0556】下列化合物以類似方法合成：

【0557】**化合物 89 及化合物 90 ((2S)-2-羥基-3-甲基-N-[(3R,5S)-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]丁醯胺鹽酸鹽及((2S)-2-羥基-3-甲基-N-[(3S,5R)-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]丁醯胺鹽酸鹽)**：來自順-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-胺及(S)-2-羥基-3-甲基丁酸。

異構物 1：HPLC：99.6%純度，RT = 1.42 min。MS：*m/z* = 398.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.10-8.95(m, 2H), 8.63(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41-7.32(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.12-5.31(m, 1H), 5.21-4.82(s, 1H), 4.29-4.19(m, 1H), 3.75(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.61-3.52(m, 1H), 3.41-3.27(m, 1H), 3.06-2.99(m, 1H), 2.38-2.20(m, 1H), 2.15-1.88(m, 2H), 1.16-1.01(m, 3H), 0.82-0.93(m, 3H)。異構物 2：HPLC：95.8%純度，RT = 0.89 min。MS：*m/z* = 398.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 910-8.95(m, 2H), 8.63(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41-7.32(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.12-5.31(m, 1H), 5.21-4.82(s, 1H), 4.29-4.19(m, 1H), 3.75(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.61-3.52(m, 1H), 3.41-3.27(m, 1H), 3.06-2.99(m, 1H), 2.38-2.20(m, 1H), 2.15-1.88(m, 2H), 1.16-1.01(m, 3H), 0.82-0.93(m, 3H).

【0558】**化合物 146 及化合物 147 ((R)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3-羥基-4,4-二甲基戊醯胺及(S)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3-羥基-4,4-二甲基戊醯胺)**：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 3-羥基-4,4-二甲基戊酸。異構物 1：HPLC：98.0%純度，RT = 1.39 min。MS：*m/z* = 396.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.82(m, 2H), 8.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.35(dd, *J* = 28.2, 11.8 Hz, 2H), 4.22-4.08(m, 1H), 3.69(dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 2.80-2.60(m, 2H), 2.40(dd, *J* = 14.2, 2.6 Hz, 1H), 2.28-2.06(m,

3H), 1.23(td, J = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.00(d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.92(s, 9H)。異構物 2：HPLC：99.3%純度，RT = 1.41 min。MS：m/z = 396.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ8.95-8.82(m, 2H), 8.09(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.34(t, J = 11.4 Hz, 2H), 4.13(d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.68(dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 2.83-2.63(m, 2H), 2.40(dd, J = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 2.29-2.04(m, 3H), 1.22(td, J = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.01(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.92(s, 9H).

【0559】化合物 148 及化合物 149 ((R)-3-羥基-4,4-二甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)戊醯胺及(S)-3-羥基-4,4-二甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)戊醯胺)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及 3-羥基-4,4-二甲基戊酸。異構物 1：HPLC：99.0%純度，RT = 1.09 min。MS：m/z = 372.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.78(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.62(d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.13(d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.67(t, J = 11.0 Hz, 2H), 4.10-3.98(m, 1H), 3.66(dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 2.88-2.65(m, 2H), 2.38(dd, J = 14.2, 2.7 Hz, 1H), 2.26-2.07(m, 2H), 1.99-1.89(m, 1H), 1.23(td, J = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 0.98(d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89(s, 9H)。異構物 2： HPLC：99.3%純度，RT = 1.12 min。MS：m/z = 372.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, J = 1.8 Hz, 1H),

8.78(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.62(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.67(t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.10-3.98(m, 1H), 3.66(dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 2.88-2.65(m, 2H), 2.38(dd, *J* = 14.2, 2.7 Hz, 1H), 2.26-2.07(m, 2H), 1.99-1.89(m, 1H), 1.23(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 0.98(d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.89(s, 9H).

【0560】化合物 150 及化合物 151 ((S)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3-甲基戊醯胺及(R)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3-甲基戊醯胺)：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 3-甲基戊酸。異構物 1：HPLC：92.2%純度，RT = 2.86 min。MS：*m/z* = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.11(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40(d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.32(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.22-4.10(m, 1H), 2.83-2.63(m, 2H), 2.23(dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.15-1.95(m, 3H), 1.94-1.84(m, 1H), 1.47-1.36(m, 1H), 1.34-1.16(m, 2H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95(d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。異構物 2：HPLC：90.4%純度，RT = 1.54 min。MS：*m/z* = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.11(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40(d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.32(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.22-4.10(m, 1H), 2.83-2.63(m, 2H), 2.23(dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.15-1.95(m, 3H), 1.94-1.84(m, 1H), 1.47-1.36(m, 1H), 1.34-1.16(m, 2H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95(d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

【0561】**化合物 152 及化合物 153 ((S)-3-甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)戊醯胺及(R)-3-甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)戊醯胺)：**來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及 3-甲基戊酸。異構物 1：HPLC：97.4%純度，RT = 1.23 min。MS：*m/z* = 342.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.68(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.17(dd, *J* = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 4.77-4.65(m, 2H), 4.16-4.02(m, 1H), 2.91-2.72(m, 2H), 2.25(dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.16-1.94(m, 3H), 1.98-1.82(m, 1H), 1.50-1.19(m, 3H), 1.11-0.91(m, 9H)。異構物 2：HPLC：96.6%純度，RT = 1.23 min。MS：*m/z* = 342.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.68(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.17(dd, *J* = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 4.77-4.65(m, 2H), 4.16-4.02(m, 1H), 2.91-2.72(m, 2H), 2.25(dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.16-1.94(m, 3H), 1.98-1.82(m, 1H), 1.50-1.19(m, 3H), 1.11-0.91(m, 9H).

【0562】**化合物 154 及化合物 155 ((R)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-甲基丁醯胺及(S)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-甲基丁醯胺)：**來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 2-甲基丁酸。異構物 1：HPLC：92.2%純度，RT = 2.41 min。MS：*m/z* = 352.2 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.82(m, 2H), 8.08(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40-4.24(m, 2H), 4.20-4.04(m, 1H), 2.80-2.60(m, 2H), 2.29 – 2.16(m, 1H), 2.13-1.96(m, 3H), 1.68-1.32(m, 2H), 1.35-1.07(m, 5H), 1.03-0.86(m, 6H)。異構物 2：HPLC：95.1%純度，RT = 1.42 min。MS：*m/z* = 342.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90(dd, *J* = 13.6, 1.8 Hz, 2H), 8.08(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40-4.24(m, 2H), 4.20-4.04(m, 1H), 2.80-2.60(m, 2H), 2.29 – 2.16(m, 1H), 2.13-1.96(m, 3H), 1.68-1.32(m, 2H), 1.35-1.07(m, 5H), 1.03-0.86(m, 6H).

【0563】**化合物 156 及化合物 157 ((R)-2-甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)丁醯胺及(S)-2-甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-基)丁醯胺)：**來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及 2-甲基丁酸。異構物 1：HPLC：96.0%純度，RT = 1.11 min。MS：*m/z* = 328.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.62(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.70-4.50(m, 2H), 4.13-3.99(m, 1H), 2.97-2.77(m, 2H), 2.32-2.15(m, 1H), 2.14-1.91(m, 2H), 1.70-1.54(m, 1H), 1.51-1.36(m, 1H), 1.37-1.23(m, 3H), 1.19-1.00(m, 6H), 0.92(t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。異構物 2：HPLC：91.8%純度，RT = 1.11 min。MS：*m/z* = 328.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ

8.94(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.85(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.62(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.21(d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.70-4.50(m, 2H), 4.13-3.99(m, 1H), 2.97-2.77(m, 2H), 2.32-2.15(m, 1H), 2.14-1.91(m, 2H), 1.70-1.54(m, 1H), 1.51-1.36(m, 1H), 1.37-1.23(m, 3H), 1.19-1.00(m, 6H), 0.92(t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0564】**化合物 158 及化合物 159 ((S)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-甲氧基丙醯胺及(R)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-甲氧基丙醯胺)**：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 2-甲氧基丙酸。異構物 1：HPLC：99.6%純度，RT = 1.27 min。MS：m/z = 354.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.98-8.84(m, 2H), 8.09(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32-4.10(m, 3H), 3.75(q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.37(s, 3H), 2.89(dd, J = 12.0, 10.4 Hz, 1H), 2.70(dd, J = 12.6, 10.6 Hz, 1H), 2.15-1.99(m, 2H), 1.41-1.27(m, 4H), 1.02(d, J = 6.4 Hz, 3H)。異構物 2：HPLC：96.0%純度，RT = 2.60 min。MS：m/z = 354.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.96-8.82(m, 2H), 8.09(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32-4.10(m, 3H), 3.75(q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.37(s, 3H), 2.89(dd, J = 12.0, 10.4 Hz, 1H), 2.70(dd, J = 12.6, 10.6 Hz, 1H), 2.15-1.99(m, 2H), 1.41-1.27(m, 4H), 1.02(d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0565】**化合物 160 及化合物 161 ((S)-2-甲氧基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)哌啶-3-基)丙醯胺及(R)-2-甲氧基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)哌啶-3-基)丙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基)哌啶-3-胺及 2-甲氧基丙酸。異構物 1：HPLC：99.6%純度，RT = 1.27 min。MS：*m/z* = 354.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.81(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.65(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.70-4.54(m, 2H), 4.10(tt, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.75(q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.37(s, 3H), 2.96(dd, *J* = 12.4, 10.8 Hz, 1H), 2.77(dd, *J* = 12.9, 11.1 Hz, 1H), 2.13-1.92(m, 2H), 1.43-1.26(m, 4H), 1.02(d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。異構物 2：HPLC：96.0%純度，RT = 2.60 min。MS：*m/z* = 354.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.81(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.65(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.70-4.54(m, 2H), 4.10(tt, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.75(q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.37(s, 3H), 2.96(dd, *J* = 12.4, 10.8 Hz, 1H), 2.77(dd, *J* = 12.9, 11.1 Hz, 1H), 2.13-1.92(m, 2H), 1.43-1.26(m, 4H), 1.02(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0566】**化合物 173 及化合物 174 ((S)-N-((3R,5R)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁醯胺及(S)-N-((3S,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁醯胺)**：來自順-8-(3-胺

基-5-環丙基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及(S)-2-羥基-3-甲基丁酸。異構物 1：HPLC：94.0%純度，RT = 2.52 min。MS：*m/z* = 394.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.00(m, 3H), 3.82(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.03-2.85(m, 2H), 2.20-1.97(m, 2H), 1.54(q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.22-1.04(m, 1H), 0.99(d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.72-0.56(m, 1H), 0.52-0.38(m, 2H), 0.18(dd, *J* = 4.8, 2.9 Hz, 2H)。異構物 2：HPLC：93.8%純度，RT = 2.57 min。MS：*m/z* = 394.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ8.89(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.00(m, 3H), 3.82(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.03-2.85(m, 2H), 2.20-1.97(m, 2H), 1.54(q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.22-1.04(m, 1H), 0.99(d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.72-0.56(m, 1H), 0.52-0.38(m, 2H), 0.18(dd, *J* = 4.8, 2.9 Hz, 2H).

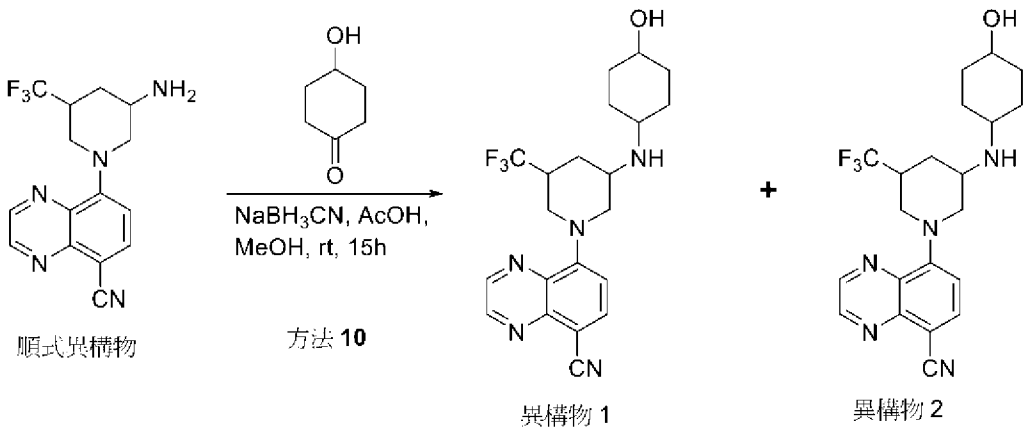
【0567】化合物 429 及化合物 430 ((S)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-2-羥基-3-甲基-丁醯胺及(S)-N-[(3S,5R)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-2-羥基-3-甲基-丁醯胺)：來自順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及(2S)-2-羥基-3-甲基丁酸。異構物 1：HPLC：98.8%純度，RT = 3.80 min。MS：*m/z* = 341 $[M+H]^+$. ^1H

NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.08(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.48(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.41(dtd, *J* = 16.1, 8.2, 4.2 Hz, 1H), 4.02(d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.82 – 3.73(m, 1H), 3.68 – 3.59(m, 1H), 2.94(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.83(dtd, *J* = 12.0, 8.0, 4.1 Hz, 1H), 2.54(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.44(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.24(pd, *J* = 6.9, 3.0 Hz, 1H), 1.54(q, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.04(d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88(d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。異構物 2：HPLC：>99%純度，RT = 3.70 min。MS：*m/z* = 341 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.09(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.48(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.40(dtt, *J* = 16.3, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.03(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.81 – 3.72(m, 1H), 3.68 – 3.60(m, 1H), 2.93(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.82(ddt, *J* = 15.0, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.54(t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.45(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.19(pd, *J* = 6.9, 3.0 Hz, 1H), 1.56(q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.02(d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.80(d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

【0568】**化合物 437 及化合物 438 ((S)-1-乙基-吡咯啶-2-羧酸[(3S,5R)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-醯胺及(S)-1-乙基-吡咯啶-2-羧酸[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-醯胺)：**來自順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽

及 1-乙基-l-脯胺酸。異構物 1：HPLC：>99%純度，RT = 2.77 min。MS：*m/z* = 446 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.09(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.49(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.54(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.34(dddd, *J* = 16.3, 12.6, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.77 – 3.69(m, 1H), 3.67 – 3.57(m, 1H), 3.14(dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 3.05(dd, *J* = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 2.93(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.83(ddp, *J* = 11.6, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 2.71 – 2.46(m, 3H), 2.41(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.33(ddd, *J* = 10.6, 9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.14(dtd, *J* = 13.0, 9.8, 7.5 Hz, 1H), 1.84 – 1.69(m, 2H), 1.68 – 1.57(m, 1H), 1.54 – 1.46(m, 1H), 1.10(t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。異構物 2：HPLC：>99%純度，RT = 2.79 min。MS：*m/z* = 446 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.09(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.50(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 – 4.29(m, 1H), 3.82 – 3.73(m, 1H), 3.66 – 3.58(m, 1H), 3.17(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.03(dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 2.95(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.82(ddt, *J* = 15.5, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 2.60 – 2.38(m, 4H), 2.38 – 2.29(m, 1H), 2.18(dtd, *J* = 13.0, 10.3, 7.8 Hz, 1H), 1.88(ddd, *J* = 12.6, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 1.84 – 1.76(m, 1H), 1.71(dd, *J* = 12.7, 5.9 Hz, 1H), 1.54 – 1.47(m, 1H), 1.01(t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

實施例 42：合成化合物 91 及化合物 92 (順,順-8-(3-((4-羥基環己基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及順,反-8-(-3-((4-羥基環己基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈)



方法 10

【0569】順,順-8-(3-((4-羥基環己基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及順,反-8-(3-((4-羥基環己基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈)：在含順-8-[3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈(220 mg，0.68 mmo)之甲醇(5 mL)溶液中，於室溫添加4-羥基環己-1-酮(118 mg，1.03 mmol)、$NaBH_3CN$(124 mg，1.97 mmol)、乙酸(0.5 mL)，所產生之溶液於室溫攪拌 15 小時。當反應完成時，其藉由添加飽和NH_4Cl(10 mL)驟冷，所產生之混合物以 EtOAc(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑，且順式及反式異構物(各為外消旋混合物)在下列條件下藉由 prep-HPLC 分離：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，19 x 150 mm 10 um；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 11 min 內 30%至 45%之梯度；偵測器，UV 254 nm。

【0570】**異構物 1**：(25 mg，23%，黃色固體)HPLC：99.4%純度，RT = 1.25 min。MS：*m/z* = 420.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.84(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.46-4.28(m, 2H), 3.59-3.44(m, 1H), 3.24-3.13(m, 1H), 3.01-2.93(m, 1H), 3.01-2.80(m, 2H), 2.70-2.57(m, 2H), 2.33(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.13(dd, *J* = 9.3, 6.1 Hz, 1H), 2.04-1.87(m, 3H), 1.49-1.08(m, 5H).

【0571】**異構物 2**：(19 mg，18%，黃色固體)HPLC：97.6%純度，RT = 1.87 min。MS：*m/z* = 420.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.84(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.43-4.33(m, 2H), 3.87(br s, 1H), 3.24-3.16(m, 1H), 3.08-2.58(m, 4H), 2.35(明顯 d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.89-1.35(m, 9H).

【0572】下列化合物以類似方法合成：

【0573】**化合物 93 及化合物 94(順,順-4-((1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基)胺基)環己醇及反,順-4-((1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基)胺基)環己醇)**：來自順-1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-胺及 4-羥基環己酮。異構物 1：HPLC：98.3%純度，RT = 0.98 min。MS：*m/z* = 396.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.69(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.09(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.83-4.63(m, 2H), 3.59-

3.44(m, 1H), 3.23-3.00(m, 2H), 2.84(dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 2.75-2.65(m, 2H), 2.40-2.28(m, 1H), 2.18-2.05(m, 1H), 2.03-1.88(m, 3H), 1.50-1.42(m, 1H), 1.35-1.15(m, 4H)。異構物 2：NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.69(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.09(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.78-4.69(m, 2H), 3.88(d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.23-2.99(m, 2H), 2.94-2.67(m, 3H), 2.36(dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 1.83-1.73(m, 3H), 1.71-1.53(m, 5H), 1.53-1.37(m, 1H).

【0574】**化合物 95(順-8-[3-(三氟甲基)-5-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]吡啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈)**：來自順-8-(3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 3,3,3-三氟丙醛。HPLC：98.5%純度，RT = 2.95 min。MS：*m/z* = 418.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.34(m, 2H), 3.12-2.80(m, 5H), 2.73-2.57(m, 1H), 2.40-2.20(m, 3H), 1.45-1.33(m, 1H).

【0575】**化合物 96(順-1-[吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基]-5-(三氟甲基)-N-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-3-胺鹽酸鹽)**：來自順-1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺及 3,3,3-三氟丙醛。HPLC：95.0%純度，RT= 1.33 min。MS：*m/z* =394.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.80(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.70(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.82-4.68(m, 2H), 3.12-2.69(m, 6H), 2.49-2.31(m, 3H), 1.50-1.38(m, 1H).

【0576】**化合物 135 及化合物 136 (順-8-((3R,5S)-3-((4-羥基環己基)胺基)-5-甲基吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及反-8-((3R,5S)-3-((4-羥基環己基)胺基)-5-甲基吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈)**：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 4-羥基環己酮。異構物 1：(40 mg，13%,黃色固體)HPLC：98.9%純度，RT = 1.07 min。MS：*m/z* = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.63(dd, *J* = 13.4, 3.8 Hz, 1H), 4.04-3.95(m, 1H), 3.54(tt, *J* = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.24-3.11(m, 1H), 2.74-2.49(m, 3H), 2.22-2.08(m, 2H), 2.06-1.89(m, 4H), 1.41-1.11(m, 4H), 1.09-0.95(m, 4H)。異構物 2：HPLC：93.0%純度，RT = 1.12 min。MS：*m/z* = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.08(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.69-4.55(m, 1H), 4.06-3.97(m, 1H), 3.96-3.86(m, 1H), 3.30-3.16(m, 1H), 2.84-2.70(m, 1H), 2.66-2.52(m, 2H), 2.19-1.94(m, 2H), 1.92-1.74(m, 3H), 1.73-1.51(m, 5H), 1.12-0.92(m, 4H).

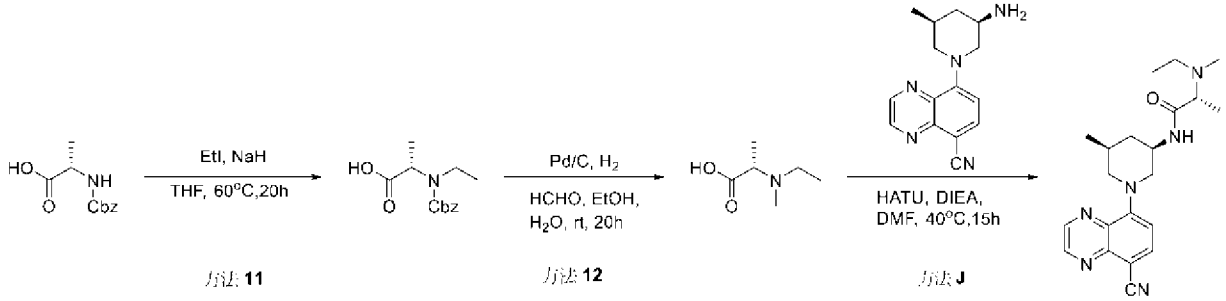
【0577】**化合物 137 (8-[(3S,5R)-3-甲基-5-[(環氧丁烷-3-基)胺基]吡啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈)**：來自環氧丁-3-酮及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：95.1%純度，RT = 1.12 min。MS：*m/z* = 324.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-

8.85(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.88-4.76(m, 2H), 4.59-4.40(m, 3H), 4.26-4.12(m, 1H), 4.07-3.98(m, 1H), 3.04-2.90(m, 1H), 2.68-2.48(m, 2H), 2.16-1.91(m, 2H), 1.14-0.96(m, 4H).

【0578】化合物 **138 (8-[(3S,5R)-3-甲基-5-[(環氧丁烷-3-基)胺基]哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈)**：來自二氫呋喃-3(2H)-酮及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：99.6%純度，RT = 1.20 min。MS：*m/z* = 338.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.83(m, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.68-4.54(m, 1H), 4.09-3.72(m, 4H), 3.68-3.48(m, 2H), 3.14-2.98(m, 1H), 2.65-2.52(m, 2H), 2.31-2.11(m, 2H), 2.08-1.93(m, 1H), 1.89-1.69(m, 1H), 1.11-0.95(m, 4H).

【0579】化合物 **139 ((3R,5S)-5-甲基-N-(環氧丁烷-3-基)-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-胺)**：來自二氫呋喃-3(2H)-酮及(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺。HPLC：97.1%純度，RT = 0.89 min。MS：*m/z* = 314.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80(t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.09-4.99(m, 1H), 4.43-4.28(m, 1H), 4.00-3.84(m, 2H), 3.87-3.49(m, 3H), 3.06-2.94(m, 1H), 2.76-2.61(m, 2H), 2.31-2.13(m, 2H), 2.03-1.88(m, 1H), 1.88-1.70(m, 1H), 1.16-1.00(m, 4H).

【0580】**實施例 43：合成化合物 98 ((2R)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-[乙基(甲基)胺基]丙醯胺)**



方法 11

【0581】**(S)-2-((苯甲氧基羰基)(乙基)胺基)丙酸**：於 0°C，將氫化鈉(324 mg，13.50 mmol)添加至含(2R)-2-[[(苯甲氧基)羰基]胺基]丙酸(950 mg，4.26 mmol)之四氫呋喃(50 mL)溶液中，混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘，然後添加碘乙烷(5.32 g，34.11 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 並攪拌 20 小時。當反應完成時，其藉由添加水(50 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(60 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生(2R)-2-[[(苯甲氧基)羰基](乙基)胺基]丙酸之淡黃色油狀物(900 mg，32%)。MS：m/z = 252.2 $[M+H]^+$.

方法 12

【0582】**(S)-2-(乙基(甲基)胺基)丙酸**：在氮壓下，於室溫將 Pd/C(0.1 g，10%)添加在含(2R)-2-[[(苯甲氧基)羰基](乙基)胺基]丙酸(900 mg，3.58 mmoL，1.00 當量)及甲醛(0.8 mL，8.74 mmoL，40%)之乙醇(20 mL)及水(20 mL)溶液中，將反應燒瓶抽真空，並以氫掃氣。攪

拌反應混合物並於室溫在氫氣球下氫化 20 小時。當反應完成時，通過矽藻土墊將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮，產生(2R)-2-[乙基(甲基)胺基]丙酸之白色固體(387 mg，82%)。MS：m/z = 132.2 $[M+H]^+$.

【0583】**(R)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-(乙基(甲基)胺基)丙醯胺**：使用方法 J，由 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及(S)-2-(乙基(甲基)胺基)丙酸製備(R)-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-(乙基(甲基)胺基)丙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 15%至 45%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(2R)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-[乙基(甲基)胺基]丙醯胺之黃色固體(36 mg，32%)。

【0584】**化合物 98**：HPLC：90.0%純度，RT = 1.95 min。MS：m/z = 381.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.85(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.22(m, 2H), 4.16-4.05(m, 1H), 3.20-3.13(m, 1H), 2.82-2.75(m,1H), 2.70-2.62(m,1H), 2.55-2.42(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.08-1.95(m, 2H), 1.25-1.16(m, 4H), 1.08(t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98(d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0585】下列化合物以類似方法合成：

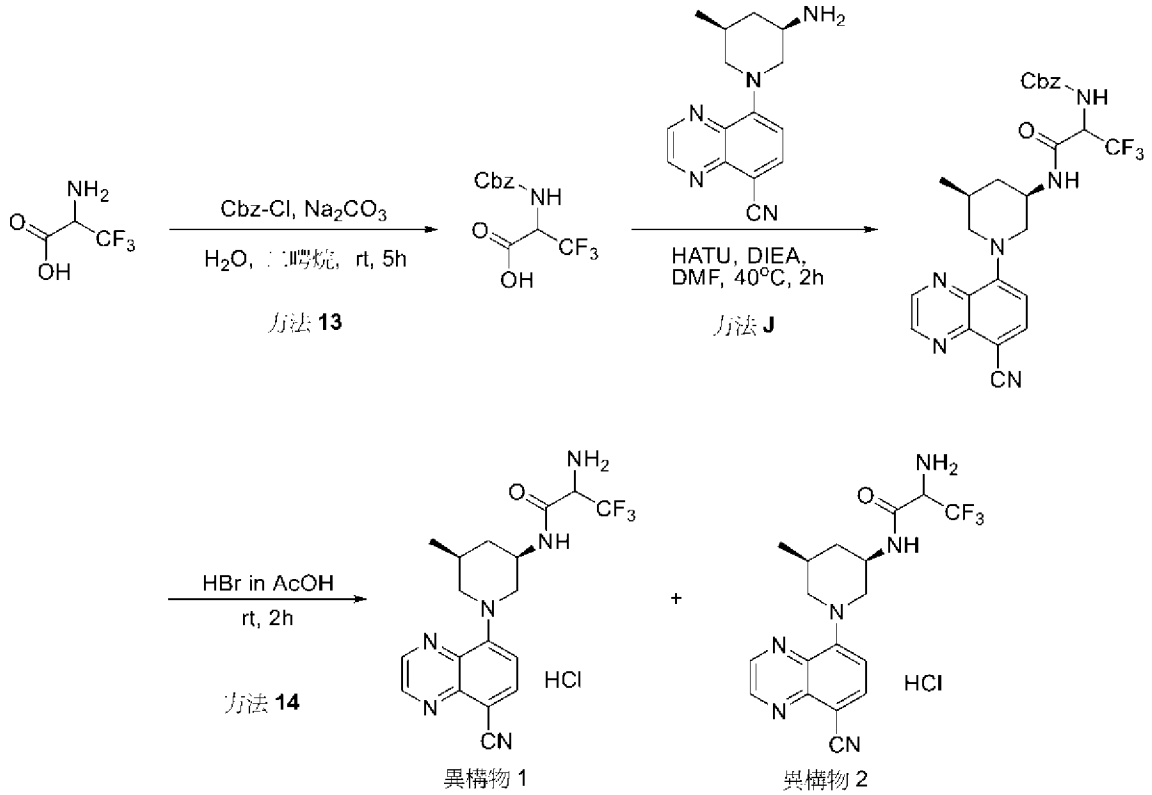
【0586】化合物 99 ((2S)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-[乙基(甲基)胺基]丙醯胺)：來自 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及(R)-2-(乙基(甲基)胺基)丙酸。HPLC：97.5%純度，RT = 2.81 min。MS：*m/z* = 381.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.23(m, 2H), 4.13-4.05(m, 1H), 3.18-3.11(m,1H), 2.83-2.75(m, 1H), 2.71-2.61(m, 1H), 2.54-2.45(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.10-1.96(m, 2H), 1.29-1.15(m, 4H), 1.06(t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

化合物 100 ((2R)-2-[乙基(甲基)胺基]-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]丙醯胺)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及(S)-2-(乙基(甲基)胺基)丙酸。HPLC：95.7%純度，RT = 1.11 min。MS：*m/z* = 357.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.63(d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.12-3.95(m, 1H), 3.18-3.12(m, 1H), 2.92-2.84(m, 1H), 2.79-2.71(m, 1H), 2.55-2.46(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.10-1.92(m, 2H), 1.34-1.24(m, 1H), 1.20(d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.09-1.04(m, 3H), 0.99(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0587】化合物 101 ((2S)-2-[乙基(甲基)胺基]-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]丙醯胺)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-

基)哌啶-3-胺及(R)-2-(乙基(甲基)胺基)丙酸。HPLC：95.7%純度，RT = 1.11 min。MS：*m/z* = 357.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.63(d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.12-3.95(m, 1H), 3.18-3.12(m, 1H), 2.92-2.84(m, 1H), 2.79-2.71(m, 1H), 2.55-2.46(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.10-1.92(m, 2H), 1.34-1.24(m, 1H), 1.20(d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.09-1.04(m, 3H), 0.99(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

實施例44：合成化合物112及化合物113 ((S)-2-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺鹽酸鹽及(R)-2-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺鹽酸鹽)



方法 13

【0588】**2-(苯甲氧基羰基胺基)-3,3,3-三氟丙酸**：於 0°C，在含 2-胺基-3,3,3-三氟丙酸(475 mg，3.32 mmol)之二噁烷(15 mL)及水(15 mL)之溶液中，添加碳酸鈉(1.90 g，17.93 mmol)及 Cbz-Cl(624 mg，3.65 mmol)，所產生之混合物於室溫攪拌 5 小時。當反應完成時，以氯化氫溶液(4 M)調整反應混合物 pH 值至 2-3，所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由逆相快速層析純化，以含乙腈之水(於 30 分鐘內 15%至 35%之梯度)洗提，產生 2-[[(苯甲氧基)羰基]胺基]-3,3,3-三氟丙酸之白色固體(500 mg，54%)。MS：m/z = 276 $[M-H]^+$.

【0589】**3-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基胺基)-1,1,1-三氟-3-側氧基丙-2-基胺基甲酸苯甲酯**：使用方法 J，由 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及 2-(苯甲氧基羰基胺基)-3,3,3-三氟丙酸製備 3-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基胺基)-1,1,1-三氟-3-側氧基丙-2-基胺基甲酸酯。粗產物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 50%梯度)洗提，產生 N-(1-[[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺甲醯基]-2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸苯甲酯之黃色固體(220 mg，50%)。MS：m/z = 527 $[M-H]^+$.

方法 14

【0590】**(S)-2-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺鹽酸鹽及(R)-2-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺鹽酸鹽**：在含 N-(1-[[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺甲醯基]-2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸苯甲酯(110 mg，0.21 mmol)之乙酸(5 mL)溶液中，添加 HBr 溶液(40%於二噁烷中，2 mL)，所產生之溶液於室溫攪拌 2 小時。反應完成後，將反應混合物在減壓下濃縮，殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含 MeOH 之水(具有 0.02% HCl)，於 10 分鐘內 10%至 27%之梯度；偵測器，UV 254 nm。分離及獲得二種非鏡像異構物之產物。

【0591】**異構物 1**：(30 mg，20%，棕色固體)HPLC：99.1%純度，RT = 1.01 min。MS：*m/z* = 393.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90-8.82(m, 2H), 8.07(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.78-4.71(m, 1H), 4.39-4.15(m, 3H), 2.85-2.60(m, 2H), 2.21-2.02(m, 2H), 1.33-1.21(m, 1H), 1.00(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

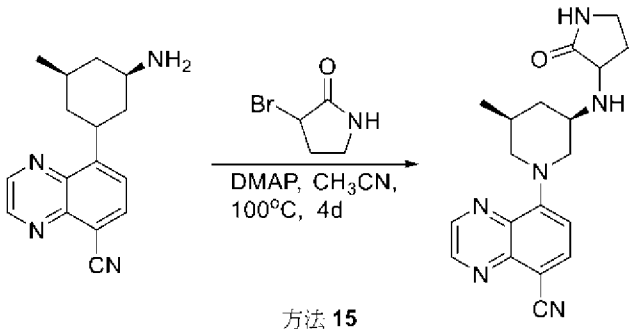
【0592】**異構物 2**：(60 mg，40%，棕色固體)HPLC：99.1%純度，RT = 1.05 min。MS：*m/z* = 393.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.00-8.80(m, 2H), 8.08(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.76-4.69(q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.49-4.03(m, 3H), 2.86-2.60(m,

2H), 2.20-1.96(m, 2H), 1.33-1.15(m, 1H), 1.03-0.95(m, 3H).

【0593】下列化合物以類似方法合成：

【0594】**化合物 114 及化合物 115 ((S)-2-胺基-3,3,3-三氟-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(喹噁啉-5-基)哌啶-3-基)丙醯胺鹽酸鹽及(R)-2-胺基-3,3,3-三氟-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(喹噁啉-5-基)哌啶-3-基)丙醯胺鹽酸鹽)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(喹噁啉-5-基)哌啶-3-胺及 2-(苯甲氧基羰基胺基)-3,3,3-三氟丙酸。異構物 1：HPLC：93.9%純度，RT = 0.97 min。MS：*m/z* = 369.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.12(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.97(d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.61(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.35(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.10-4.90(m, 3H), 4.11-3.91(m, 1H), 3.37(t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.16(t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.12-1.92(m, 2H), 1.49-1.45(m, 1H), 1.03(d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。異構物 2：HPLC：95.8%純度，RT = 1.04 min。MS：*m/z* = 369.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.02(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.68-8.58(m, 1H), 7.33(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.00-4.84(m, 3H), 4.10-3.90(m, 1H), 3.33(t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.17(t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.10-1.89(m, 2H), 1.45-1.40(m, 1H), 1.02(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

實施例 45：合成化合物 123 (8-[(3S,5R)-3-甲基-5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈)



方法 15

方法 15

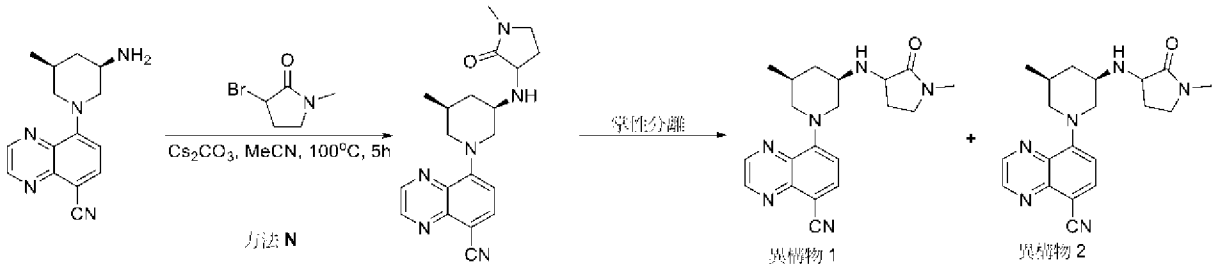
【0595】**8-[(3S,5R)-3-甲基-5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]吡啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈**：在含 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基吡啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈(50 mg，0.19 mmol)之乙腈(3 mL)溶液中，於室溫添加 3-溴吡咯啶-2-酮(36 mg，0.22 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(4 mg，0.03 mmol)及三乙胺(48 mg，0.47 mmol)，所產生之溶液於 100°C 攪拌 4 天。反應完成後，反應混合物在減壓下濃縮，粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 10%至 40%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 8-[(3S,5R)-3-甲基-5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]吡啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈之黃色固體(15 mg，23%)。

【0596】**化合物 123**：HPLC：97.9%純度，RT = 1.90 min。MS：*m/z* = 351.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.96-8.87(m, 2H), 8.08(dd, *J* = 9.5, 3.7 Hz, 1H), 7.23(dt, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.71- 4.52(m, 1H), 4.12(dt, *J* = 10.7, 5.1 Hz, 1H), 3.67(dd, *J* = 10.1, 8.0 Hz, 1H), 3.47-3.12(m, 3H), 2.73-2.45(m, 3H), 2.30-2.15(m, 1H), 2.11-1.86(m, 2H), 1.16- 0.99(m, 4H).

【0597】下列化合物以類似方法合成：

【0598】**化合物 127 (3-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基]哌啶-3-基]胺基]吡咯啶-2-酮)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基)哌啶-3-胺及3-溴吡咯啶-2-酮。HPLC：90.8%純度，RT = 1.70 min。MS：*m/z* = 327.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.96(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83-8.70(m, 2H), 6.90(dd, *J* = 5.5, 4.0 Hz, 1H), 4.84-4.65(m, 1H), 4.30-4.19(m, 1H), 3.62-3.51(m, 1H), 3.46-3.28(m, 2H), 3.12-2.98(m, 1H), 2.74-2.44(m, 3H), 2.20(dd, *J* = 28.8, 12.5 Hz, 1H), 2.07-1.91(m, 2H), 1.14-0.98(m, 4H).

實施例 46：合成化合物 124 及化合物 125 (8-[(3S,5R)-3-甲基-5-{[(3R)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基]胺基}哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈及 8-[(3S,5R)-3-甲基-5-{[(3S)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基]胺基}哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈)



【0599】**8-[(3S,5R)-3-甲基-5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈)**：使用方法 N，由 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及 3-溴-1-甲基吡咯啶-2-酮製備 8-[(3S,5R)-3-甲基-5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈。粗產物

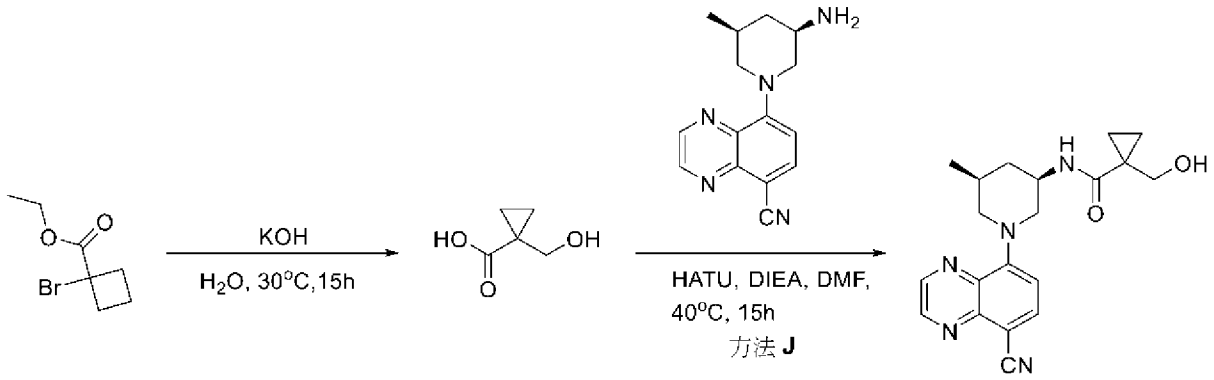
在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 10%至 40%之梯度；偵測器，UV 254 nm。(19 mg，28%，黃色固體)。HPLC：94.2%純度，RT = 0.63 min。MS：*m/z* = 365.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.88(m, 2H), 8.13(dd, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.27(dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.75-4.55(m, 1H), 4.17-4.04(m, 1H), 3.93-3.84(m, 1H), 3.52-3.38(m, 3H), 2.91(s, 3H), 2.83-2.57(m, 3H), 2.36-2.20(m, 1H), 2.13-1.86(m, 2H), 1.27-1.04(m, 4H)。然後在下列條件下於掌性 prep-HPLC 上分離獲得 8-[(3S,5R)-3-甲基-5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈的 2 種異構物：管柱，EnantioPak A1-5，2.12 x 25cm，5um；移動相，含 EtOH 之己烷，於 32 min 內 55% 等度；偵測器，UV 254/220 nm。

【0600】異構物 1：HPLC：98.8%純度，RT = 1.15 min。MS：*m/z* = 365.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.88(m, 2H), 8.13(dd, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.27(dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.75-4.55(m, 1H), 4.17-4.04(m, 1H), 3.93-3.84(m, 1H), 3.52-3.38(m, 3H), 2.91(s, 3H), 2.83-2.57(m, 3H), 2.36-2.20(m, 1H), 2.13-1.86(m, 2H), 1.27-1.04(m, 4H).

【0601】異構物 2：HPLC：99.3%純度，RT = 1.15 min。MS：*m/z* = 365.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.88(m, 2H), 8.13(dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.27(dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.75-4.55(m, 1H), 4.17-4.04(m, 1H), 3.93-3.84(m, 1H), 3.52-3.38(m, 3H), 2.91(s, 3H), 2.83-2.57(m, 3H), 2.36-2.20(m, 1H), 2.13-1.86(m, 2H), 1.27-1.04(m, 4H).

實施例 47：合成化合物 162 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-1-(羥基甲基)環丙烷-1-甲醯胺)



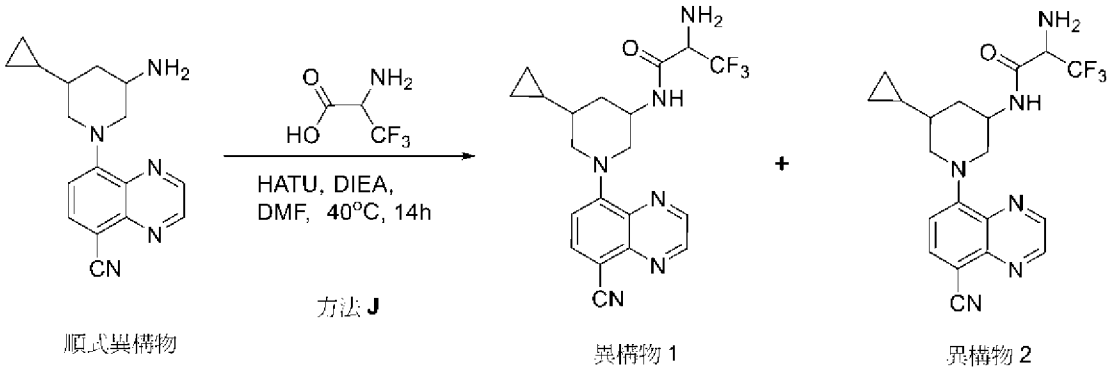
【0602】**1-(羥基甲基)環丙烷羧酸**：在含 1-溴環丁烷-1-羧酸乙酯(475 mg，2.29 mmol)之水(10 mL)溶液中，於室溫添加 KOH (255 mg，4.55 mmol)，所產生之混合物於 30°C 攪拌 15 小時。反應完成後，以氯化氫溶液(2 M)調整反應混合物 pH 值至 1，所產生之混合物在減壓下濃縮，並以甲醇(15 mL)稀釋。濾除不溶之固體，並將濾液在減壓下濃縮產生 1-(羥基甲基)環丙烷-1-羧酸之淡黃色固體(189 mg，71%)。MS：m/z = 117.2 $[M+H]^+$.

【0603】**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-1-(羥基甲基)環丙烷-1-甲醯胺**：使用方法 J，由 1-(羥基甲基)環丙烷羧酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈製備 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔

啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-1-(羥基甲基)環丙烷-1-甲醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 25%至 45%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-1-(羥基甲基)環丙烷-1-甲醯胺之黃色固體(28 mg，27%)。

【0604】**化合物 162**：HPLC：94.2%純度，RT = 1.17 min。MS：*m/z* = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92-8.82(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30(t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.11(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.69-3.52(m, 2H), 2.84-2.64(m, 2H), 2.12-1.96(m, 2H), 1.24(q, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.25-1.11(m, 2H), 0.98(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.78-0.62(m, 2H).

實施例 48：合成化合物 177 及化合物 178 ((R)-2-胺基-N-((3R,5R)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺及(R)-2-胺基-N-((3S,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺)

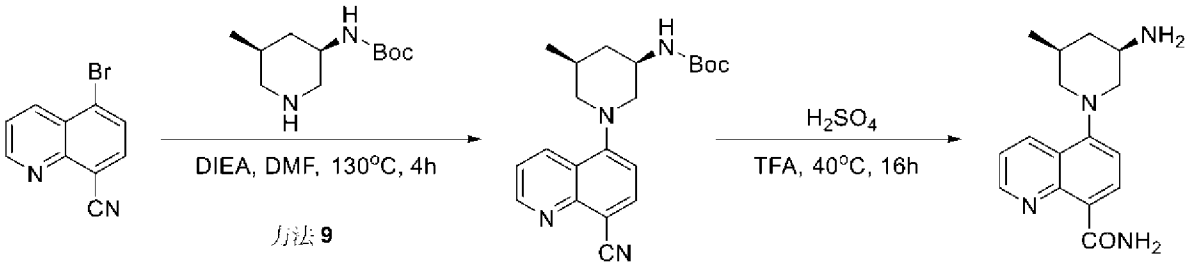


【0605】**(R)-2-胺基-N-((3R,5R)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺及(R)-2-胺基-N-((3S,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺**：使用方法 J，由順-8-(3-胺基-5-環丙基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 2-胺基-3,3,3-三氟丙酸製備順-(2R)-2-胺基-N-[1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-環丙基哌啶-3-基]-3,3,3-三氟丙醯胺。二種順式非鏡像異構物在下列條件下以 prep-HPLC 分離：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，19 x 150 mm 10 um；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 35%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。

【0606】**異構物 1**：(14 mg，12%，黃色固體)HPLC：95.0%純度，RT = 2.76 min。MS：*m/z* = 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.86(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41-4.24(m, 2H), 4.20-4.00(m, 1H), 3.99-3.85(m, 1H), 2.95-2.75(m, 2H), 2.29-2.13(m, 1H), 1.52-1.05(m, 2H), 0.70-0.37(m, 3H), 0.22-0.12(m, 2H).

【0607】**異構物 2**：(14 mg，12%，黃色固體)HPLC：94.4%純度，RT = 3.14 min。MS：*m/z* = 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.86(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41-4.24(m, 2H), 4.20-4.00(m, 1H), 3.99-3.85(m, 1H), 2.95-2.75(m, 2H), 2.29-2.13(m, 1H), 1.52-1.05(m, 2H), 0.70-0.37(m, 3H), 0.22-0.12(m, 2H).

【0608】**實施例 49：合成化合物 180 (5-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺)**



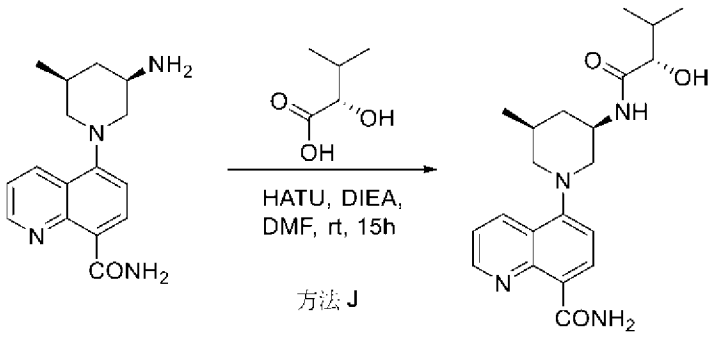
【0609】**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯**：使用方法 9，由 5-溴喹啉-8-甲腈及(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯製備 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯。粗產物藉由快速層析純化，以含 DCM 之石油醚(0%至 100%梯度)洗提，產生 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(128 mg，29%)。MS：m/z = 367.0 $[M+H]^+$.

【0610】**5-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺**：在含 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(128 mg，0.35 mmol)之三氟乙酸(4 mL)溶液中，於室溫添加硫酸(1 mL)，所產生之溶液於 40°C 攪拌 16 小時。當反應完成時，其藉由添加冰水(30 mL)驟冷，並以氨水溶液調整溶液 pH 值至 10-12。所產生之溶液以 DCM(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150

mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 20%至 50%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 5-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺之淡黃色固體(79 mg，80%)。

【0611】**化合物 180**：HPLC：99.0%純度，RT = 0.96 min。MS：*m/z* = 285.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.65-8.57(m, 2H), 7.56(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.60-3.44(m, 1H), 3.39-3.31(m, 1H), 3.24-3.12(m, 1H), 2.55-2.35(m, 2H), 2.19-2.01(m, 2H), 1.03-0.89(m, 4H).

實施例 50：合成化合物 181 (5-[(3R,5S)-3-[(2S)-2-羥基-3-甲基丁醯胺]-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺)



【0612】**5-[(3R,5S)-3-[(2S)-2-羥基-3-甲基丁醯胺]-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺**：使用方法 J，由(S)-2-羥基-3-甲基丁酸及 5-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺製備 5-[(3R,5S)-3-[(2S)-2-羥基-3-甲基丁醯胺]-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD

管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 30%至 60%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 5-[(3R,5S)-3-[(2S)-2-羥基-3-甲基丁醯胺]-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺之黃色固體(35 mg，52%)。

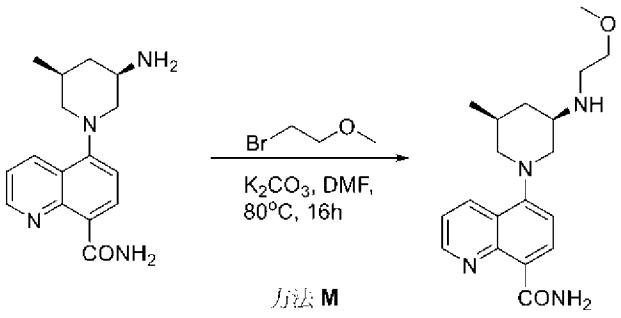
【0613】**化合物 181**：HPLC：97.4%純度，RT = 1.21 min。MS：*m/z* = 385.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.98-8.92(m, 1H), 8.73-8.65(m, 1H), 8.61(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59(dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.30-7.23(m, 1H), 4.35-4.21(m, 1H), 3.83(d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.61-3.52(m, 1H), 3.38(d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.64-2.44(m, 2H), 2.23-1.98(m, 3H), 1.34-1.19(m, 1H), 1.08-0.92(m, 6H), 0.81(d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

【0614】下列化合物以類似方法合成：

【0615】**化合物 182 (5-[(3R,5S)-3-(3,3-二甲基丁醯胺)-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺)**：來自 3,3-二甲基丁酸及 5-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺。HPLC：99.6%純度，RT = 1.45 min。MS：*m/z* = 383.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.69(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.61(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.29-4.17(m, 1H), 3.67-3.55(m, 1H), 3.42-3.32(m, 1H), 2.55-2.41(m, 2H), 2.20-2.04(m, 4H), 1.15(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.06-0.93(m, 12H).

【0616】**化合物 186 (5-[(3R,5S)-3-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺)**：來自 2-(二甲基胺基)乙酸及 5-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺。HPLC：97.3%純度，RT = 1.18 min。MS：*m/z* = 370.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95(dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.69(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.61(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.33-4.20(m, 1H), 3.61-3.57(m, 1H), 3.39-3.36(m, 1H), 2.99(s, 2H), 2.62-2.42(m, 2H), 2.29(s, 6H), 2.16-2.09(m, 2H), 1.20(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 51：合成化合物 183 (5-[(3R,5S)-3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺)

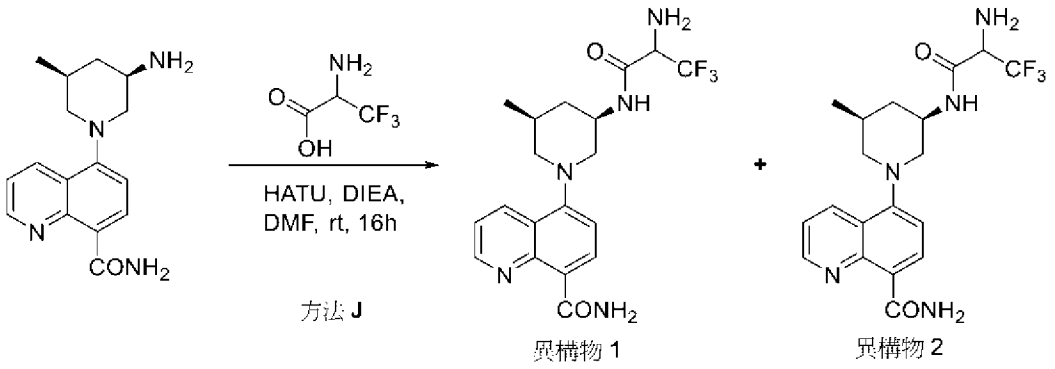


【0617】**5-[(3R,5S)-3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺**：使用方法 M，由 1-溴-2-甲氧基乙烷及 5-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺製備 5-[(3R,5S)-3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05%

$NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 35%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 5-[(3R,5S)-3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-甲醯胺之黃色固體(18 mg，23%)。

【0618】**化合物 183**：HPLC：98.9%純度，RT = 1.18 min。MS：*m/z* = 343.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.69(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.61(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.69-3.60(m, 1H), 3.56-3.44(m, 2H), 3.42-3.30(m, 4H), 3.18-3.06(m, 1H), 2.97-2.80(m, 2H), 2.58-2.38(m, 2H), 2.28-2.05(m, 2H), 1.06-0.92(m, 4H).

實施例 52：合成化合物 184 及化合物 185 (5-((3R,5S)-3-((R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙醯胺)-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺及 5-((3R,5S)-3-((S)-2-胺基-3,3,3-三氟丙醯胺)-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺)



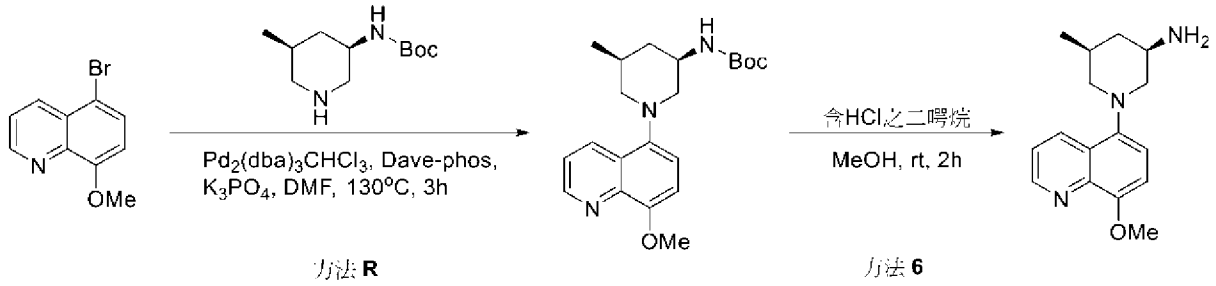
【0619】**5-((3R,5S)-3-((R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙醯胺)-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺及 5-((3R,5S)-3-((S)-2-胺基-3,3,3-三氟丙醯胺)-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-**

8-甲醯胺：使用方法 J，由 5-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺及 2-胺基-3,3,3-三氟丙酸製備 5-((3R,5S)-3-(2-胺基-3,3,3-三氟丙醯胺)-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺。二種非鏡像異構物在下列條件下藉由 prep-HPLC 分離：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，19 x 150 mm 10 um；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 30%至 60%之梯度；偵測器，UV 254 nm。

【0620】**異構物 1**：(16 mg，12%，米白色固體)HPLC：98.3%純度，RT = 1.18 min。MS：*m/z* = 410.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.96(dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.72-8.58(m, 2H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.38-4.22(m, 1H), 3.91(q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.65-3.56(m, 1H), 3.40(dd, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 2.60-2.42(m, 2H), 2.23-2.10(m, 2H), 1.19(td, *J* = 12.6, 12.6 Hz, 1H), 1.04(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0621】**異構物 2**：(16 mg，12%，黃色固體)HPLC：96.9%純度，RT = 2.35 min。MS：*m/z* = 410.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.96(dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.72-8.58(m, 2H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.38-4.22(m, 1H), 3.91(q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.65-3.56(m, 1H), 3.40(dd, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 2.60-2.42(m, 2H), 2.23-2.10(m, 2H), 1.19(td, *J* = 12.6, 12.6 Hz, 1H), 1.04(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

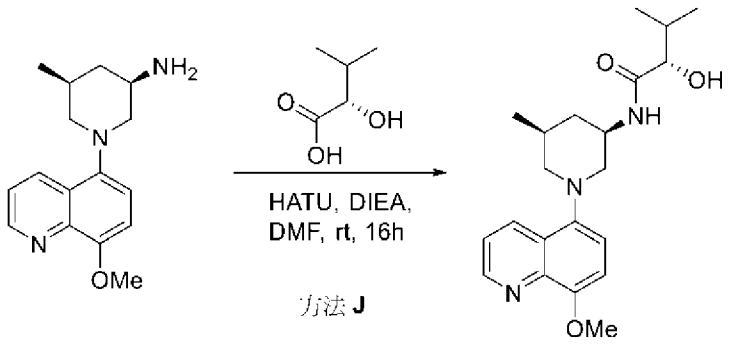
實施例 53：合成化合物 187 ((3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺)



【0622】(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺)：使用方法 R 及 6，由 5-溴-8-甲氧基喹啉及(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯製備(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 20%至 50%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺之黃色固體(27 mg，13%於 2 個步驟)。

【0623】化合物 187：HPLC：98.8%純度，RT = 1.42 min。MS：*m/z* = 272.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.83-8.77(m, 1H), 8.66-8.59(m, 1H), 7.58(dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.40-3.30(m, 1H), 3.28-3.12(m, 2H), 2.45(t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.33(t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.18-2.03(m, 2H), 1.05-0.91(m, 4H).

實施例 54：合成化合物 188 ((2S)-2-羥基-N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3-甲基丁醯胺)



【0624】**(2S)-2-羥基-N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3-甲基丁醯胺**：使用方法 J，由(S)-2-羥基-3-甲基丁酸及(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺製備(2S)-2-羥基-N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3-甲基丁醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 30%至 60%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(2S)-2-羥基-N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3-甲基丁醯胺之黃色固體(15 mg，25%)。

【0625】**化合物 188**：HPLC：93.1%純度，RT = 1.24 min。MS：*m/z* = 372.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.83(d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.46(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.62-7.53(m, 2H), 7.15-7.05(m, 2H), 5.30(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.06(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.64(t,

J = 4.8 Hz, 1H), 3.16(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.12-3.03(m, 1H), 2.49-2.41(m, 1H), 2.27(t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.07-1.98(m, 1H), 1.97-1.87(m, 2H), 1.18(td, *J* = 12.7, 12.7 Hz, 1H), 0.89(dd, *J* = 22.8, 6.7 Hz, 6H), 0.72(d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

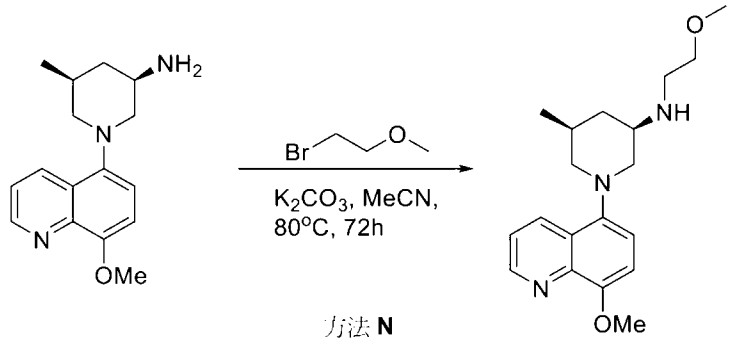
【0626】下列化合物以類似方法合成：

【0627】**化合物 189(N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺)：**來自 3,3-二甲基丁酸及(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：99.1%純度，RT = 1.45 min。MS：*m/z* = 370.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.94(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.57(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.50(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.22(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.35-4.33(m, 1H), 4.07(s, 3H), 3.55-3.46(m, 1H), 3.21-3.13(m, 1H), 2.42-2.28(m, 2H), 2.22-2.07(m, 2H), 2.04(d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 1.08-0.92(m, 13H).

【0628】**化合物 193 (2-(二甲基胺基)-N-[(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺)：**來自 2-(二甲基胺基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：99.2%純度，RT = 1.74 min。MS：*m/z* = 357.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.80(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.67(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.59(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.28-4.22(m, 1H),

4.04(s, 3H), 3.39-3.32(m, 1H), 3.22-3.13(m, 1H), 2.99(s, 2H), 2.51(t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.39(t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.30(s, 6H), 2.19-2.04(m, 2H), 1.15(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 55：合成化合物 190 ((3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺)



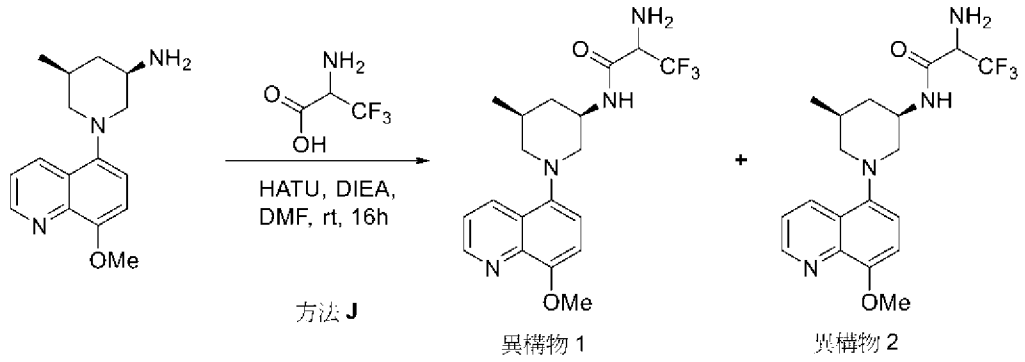
方法 **N**

【0629】**(3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺**：使用方法 J，由(S)-2-羥基-3-甲基丁酸及(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺製備(3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 35%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺之黃色固體(24 mg，35%)。

【0630】**化合物 190**：HPLC：99.2%純度，RT = 1.89 min。MS：*m/z* = 330.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 8.80(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.61(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.58(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.52(t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.44-3.30(m, 4H), 3.20-2.95(m, 2H), 2.94-2.77(m, 2H), 2.48-2.28(m, 2H), 2.23-2.00(m, 2H), 1.04-0.87(m, 4H).

實施例 56：合成化合物 191 及化合物 192 (5-((3R,5S)-3-((R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙醯胺)-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺及 5-((3R,5S)-3-((S)-2-胺基-3,3,3-三氟丙醯胺)-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺)



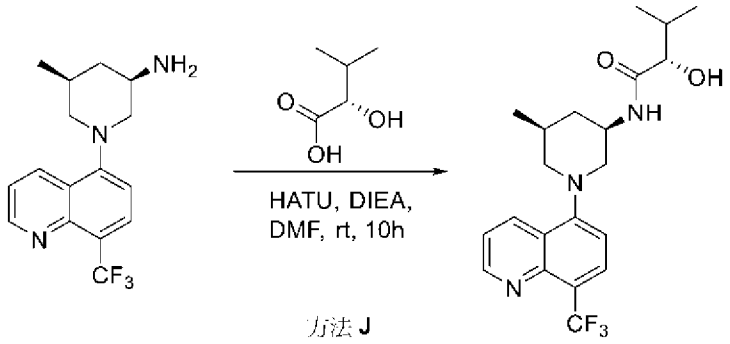
【0631】5-((3R,5S)-3-((R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙醯胺)-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺及 5-((3R,5S)-3-((S)-2-胺基-3,3,3-三氟丙醯胺)-5-甲基哌啶-1-基)喹啉-8-甲醯胺：使用方法 J，由(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺及 2-胺基-3,3,3-三氟丙酸製備 2-胺基-3,3,3-三氟-N-((3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)丙醯胺。二種非鏡像異構物在下列條件下藉由 prep-HPLC 分離：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，19 x 150 mm 10 um；移動相，含乙腈之水(具有

0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 35%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。

【0632】**異構物 1**：(7 mg，6%，淡黃色固體)HPLC：97.3%純度，RT = 1.94 min。MS：*m/z* = 397.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.79(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.58(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.19(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.25-4.20(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.90(q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.17(d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.50-2.28(m, 2H), 2.15-2.07(m, 2H), 1.38-1.24(m, 1H), 1.12(td, *J* = 12.7, 12.7 Hz, 1H), 1.01(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0633】**異構物 2**：(7 mg，6%，淡黃色固體)HPLC：95.7%純度，RT = 2.21 min。MS：*m/z* = 397.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ8.79(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.58(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.19(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.22(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.02(s, 3H), 3.90(q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.17(d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.50-2.28(m, 2H), 2.15-2.07(m, 2H), 1.38-1.24(m, 1H), 1.12(td, *J* = 12.7, 12.7 Hz, 1H), 1.01(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 57：合成化合物 194 ((2S)-2-羥基-3-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]丁醯胺)



方法 J

【0634】**(2S)-2-羥基-3-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]吡啶-3-基]丁醯胺**：使用方法 J，由 2-(二甲基胺基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基吡啶-3-胺製備(2S)-2-羥基-3-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]吡啶-3-基]丁醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3·H_2O$)，於 10 分鐘內 40%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(2S)-2-羥基-3-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]吡啶-3-基]丁醯胺之白色固體(19 mg，16%)。

【0635】**化合物 194**：HPLC：93.9%純度，RT = 3.58 min。MS：*m/z* = 410.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95(dd, *J* = 4.0, 1.7 Hz, 1H), 8.67(dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64(dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.27(m, 1H), 3.85(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.69-3.54(m, 1H), 3.44-3.39(m, 1H), 2.66-2.46(m, 2H), 2.25-2.00(m, 3H), 1.36-1.18(m, 1H), 1.09-0.81(m, 9H).

【0636】下列化合物以類似方法合成：

【0637】**化合物 195 (3,3-二甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]丁醯胺)**：來自 2-(二甲基胺基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：99.9%純度，RT = 2.91 min。MS：*m/z* = 408.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.66(dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.30-4.20(m, 1H), 3.61(dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.40-3.33(m, 1H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.21-2.06(m, 4H), 1.16(td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.05(s, 3H), 1.03(s, 9H).

【0638】**化合物 199 (2-(二甲基胺基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(二甲基胺基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：96.2%純度，RT = 2.68 min。MS：*m/z* = 395.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.98-8.91(m, 1H), 8.71-8.63(m, 1H), 8.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.32-4.26(m, 1H), 3.66-3.57(m, 1H), 3.40(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.00(s, 2H), 2.65-2.45(m, 2H), 2.31(s, 6H), 2.25-2.07(m, 2H), 1.22(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0639】**化合物 239 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺)**：來自

2-(嗎啉-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：99.7%純度，RT = 1.85 min。MS：*m/z* = 437.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.61(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.99(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.19(m, 1H), 3.73-3.63(m, 4H), 3.62-3.50(m, 1H), 3.38-3.30(m, 1H), 2.99(s, 2H), 2.60-2.38(m, 6H), 2.17-2.04(m, 2H), 1.19(td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.00(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0640】化合物 240 (2-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)：來自 2-羥基乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：94.5%純度，RT = 3.23 min。MS：*m/z* = 368.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.34-4.26(m, 1H), 3.98(s, 2H), 3.60-3.56(m, 1H), 3.42-3.33(m, 1H), 2.60(t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.48(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.22-2.07(m, 2H), 1.25(td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.03(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0641】化合物 241 (1-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]環丙烷-1-甲醯胺)：來自 2-(嗎啉-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：95.9%純度，RT = 3.12 min。MS：*m/z* = 394.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 8.92(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.64(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.33-4.21(m, 1H), 3.62-3.53(m, 1H), 3.38(apparent d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.63(t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.50(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.18-2.11(m, 2H), 1.30(td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.25-1.14(m, 2H), 1.07-0.98(m, 3H), 0.98-0.90(m, 2H).

【0642】**化合物 243 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(4-甲基哌啡-1-基)乙醯胺)：**來自 2-(4-甲基哌啡-1-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：98.9%純度，RT = 2.66 min。MS：*m/z* = 450.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.61(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.99(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.19(m, 1H), 3.62-3.51(m, 1H), 3.38-3.30(m, 1H), 3.04-2.97(m, 2H), 2.59-2.38(m, 10H), 2.26(s, 3H), 2.20-2.02(m, 2H), 1.17(td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.00(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0643】**化合物 244 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺)：**來自 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：99.2%純度，RT = 0.99 min。MS：*m/z* = 225.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94-8.85(m, 1H), 8.61(dt, *J* = 8.6,

2.0 Hz, 1H), 8.03-7.93(m, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.17(dd, *J* = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 4.23-4.13(m, 1H), 3.58(apparent d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.34(apparent d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.92-2.76(m, 2H), 2.47-2.38(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.20-1.90(m, 6H), 1.80-1.58(m, 3H), 1.36-1.19(m, 2H), 1.09(td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 0.99(d, *J* = 6.5, 3H).

【0644】**化合物 245 (2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：95.9%純度，RT = 4.37 min。MS：*m/z* = 463.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.83(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.55(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.92(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.17-4.08(m, 1H), 3.57-3.46(m, 1H), 3.28(apparent d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.50-2.20(m, 6H), 2.19(s, 3H), 2.15-1.95(m, 4H), 1.65-1.49(m, 2H), 1.45-1.32(m, 2H), 1.15-0.89(m, 7H).

【0645】**化合物 246 (2-[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：97.6%純度，RT = 3.21 min。MS：*m/z* = 499.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* =

4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.66-8.56(m, 1H), 7.99(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.17(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.90(tt, *J* = 48.6, 4.5 Hz, 1H), 4.27-4.10(m, 1H), 3.59(d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.35(d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.98-2.86(m, 2H), 2.62-2.74(m, 2H), 2.51-2.36(m, 2H), 2.24-2.03(m, 6H), 1.79-1.55(m, 3H), 1.35-1.21(m, 2H), 1.11(td, *J* = 12.4, 12.4 Hz, 1H), 1.03-0.96(m, 3H).

【0646】化合物 247 (3,3-二氟-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]環丁烷-1-甲醯胺)：來自 2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：99.9%純度，RT = 1.55 min。MS：*m/z* = 428.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.64(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.17-4.25(m, 1H), 3.66-3.57(m, 1H), 3.42-3.34(m, 1H), 2.91-2.84(m, 1H), 2.83-2.59(m, 4H), 2.50-2.43(m, 2H), 2.19-2.09(m, 2H), 1.13(td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0647】化合物 248 (1-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]吡咯啶-3-甲醯胺)：來自 1-甲基吡咯啶-3-羧酸及(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：92.7%純度，RT = 1.05 min。MS：*m/z* = 421.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 9.01(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.56-8.45(m,

1H), 7.92(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.03(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.29-4.16(m, 1H), 3.64(apparent d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.35-3.24(m, 1H), 2.89-2.82(m, 3H), 2.52-2.31(m, 7H), 2.27-1.88(m, 4H), 1.11-0.92(m, 4H).

【0648】**化合物 278 (2-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺)**：來自 2-羥基丙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC： 96.9%純度，RT = 1.26 min。MS：*m/z* = 382.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.51(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.93(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.42(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.35-4.16(m, 2H), 3.70-3.60(m, 1H), 3.31(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.52-2.32(m, 2H), 2.25-2.190(m, 3H)1.40(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14-0.95(m, 4H).

【0649】**化合物 279 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-3-基)乙醯胺)**：來自 2-羥基丙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：97.4%純度，RT = 3.49 min。MS：*m/z* = 449.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dt, *J* = 4.4, 1.3 Hz, 1H), 8.61(dt, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.98(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64-7.52(m, 1H), 7.17(dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.27-4.10(m, 1H), 3.58(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.34(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.10-2.90(m,

2H), 2.51-2.36(m, 5H), 2.32-2.17(m, 1H), 2.08(d, *J* = 9.7 Hz, 6H), 1.85-1.55(m, 3H), 1.21-0.95(m, 5H).

【0650】化合物 **283 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙醯胺鹽酸鹽)**：來自 2-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：99.7%純度，RT = 2.71 min。MS：*m/z* = 435.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.27(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 9.12(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07(dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52-7.42(m, 1H), 4.16(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.78-3.38(m, 4H), 3.29-3.04(m, 1H), 2.94-2.72(m, 4H), 2.68-2.59(m, 3H), 2.45-2.08(m, 5H), 1.86-1.66(m, 1H), 1.21(td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0651】化合物 **287 (2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺)**：來自 2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)丙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：98.4%純度，RT = 1.81 min。MS：*m/z* = 457.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.63(dt, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21(dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 4.27-4.18(m, 1H), 3.70-3.61(m, 4H), 3.56-3.53(m, 1H), 3.42-3.20(m, 2H), 3.10-2.99(m, 1H), 2.61-2.41(m, 2H), 2.20-2.04(m, 2H), 1.31-1.14(m, 4H), 1.03(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0652】化合物 **289** (**2-(4-羥基哌啶-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺**)：來自 2-(4-羥基哌啶-1-基)丙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：99.8%純度，RT = 1.75 min。MS：*m/z* = 465.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.62(dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.99(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59(dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.19(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.24-4.16(m, 1H), 3.58-3.55(m, 2H), 3.37-3.32(m, 1H), 3.07-2.96(m, 1H), 2.80-2.71(m, 2H), 2.55-2.42(m, 2H), 2.34-2.06(m, 4H), 1.89-1.77(m, 2H), 1.55-1.50(m, 2H), 1.23-1.07(m, 4H), 1.01(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0653】化合物 **472** (**丙炔酸 [(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-醯胺**)：來自(3R,5S)-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺及丙炔酸。HPLC：>99%純度，RT = 3.97 min。MS：*m/z* = 362.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.01(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.84(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.50(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.15(d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.08(s, 1H), 3.48(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.40(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.00(d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.13(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.94(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0654】化合物 **473** (**丁-3-炔酸 [(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-醯胺**)：來自

(3R,5S)-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺及3-丁炔酸。HPLC：>99%純度，RT = 4.01 min。MS：*m/z* = 376.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.01(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.52(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.66(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.74(t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.29(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.08(s, 1H), 3.54(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.39 – 3.32(m, 1H), 2.48 – 2.36(m, 2H), 2.15 – 1.96(m, 3H), 1.12(q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 0.95(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0655】化合物 474 (2-甲烷磺醯基胺基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)：來自(3R,5S)-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺及 N-(甲基磺醯基)甘胺酸。HPLC：>99%純度，RT = 3.52 min。MS：*m/z* = 445.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.01(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02(dd, *J* = 24.1, 7.8 Hz, 2H), 7.66(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.20(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.07(d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.61(d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.50(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.34(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.92(s, 3H), 2.46 – 2.37(m, 1H), 2.04(dd, *J* = 29.3, 9.1 Hz, 2H), 1.14(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.94(t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

【0656】化合物 475 (1-三氟甲基-環丙烷羧酸[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-醯胺)：來自(3R,5S)-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基

哌啶-3-胺及1-(三氟甲基)環丙烷-1-羧酸。HPLC：>99%純度，RT = 4.83 min。MS：*m/z* = 446.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.01(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.51(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67(dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 2H), 7.20(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.08(s, 1H), 3.46 – 3.33(m, 2H), 2.56(d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.39(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.15 – 1.89(m, 2H), 1.36 – 1.15(m, 5H), 0.94(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0657】化合物 **515 (2-環丙基-2-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)**：來自環($!6A4E334A-B135-4B12-B700-B1120B04E5CF!$)丙基-羥基-乙酸及(($!08C1FA78-0CB5-4300-B3CC-C4D42EFBD31F!$)3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽。^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.02(dt, *J* = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.54(dt, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.62(m, 1H), 7.60(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21(dd, *J* = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 5.31(dd, *J* = 12.5,5.4 Hz, 2H), 3.57 – 3.38(m, 2H), 2.59(t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.43(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.98(d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.24(qd, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 1.12 – 1.01(m, 1H), 0.96(dt, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 3H), 0.43 – 0.21(m, 4H). MS：*m/z* = 408 $[M+H]^+$.

【0658】化合物 **516 (2-(4-甲基-哌啡-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-丙醯胺**：來自2($!4FAD6880-F927-409C-9F68-

4311D0967FB5!$)-(4-甲基-哌啉-1-基)-丙酸及(($!08AE06D9-78B6-4C3F-84DA-8A60207D6629!$)3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.02(dt, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.61 – 8.44(m, 1H), 8.06(dt, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.68(dtd, J = 9.2, 5.1, 4.6, 1.9 Hz, 2H), 7.20(dd, J = 12.5, 8.0 Hz, 1H), 4.20(s, 1H), 3.55 – 3.39(m, 1H), 3.34(d, J = 8.1 Hz, 3H), 3.33 – 3.25(m, 2H), 3.08 – 2.90(m, 1H), 2.44(dt, J = 11.1, 5.5 Hz, 7H), 2.14(d, J = 12.0 Hz, 3H), 2.12(m, 2H), 1.99(d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.18(qd, J = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 1.08(dd, J = 6.9, 1.4 Hz, 3H), 0.95(dd, J = 9.9, 6.4 Hz, 3H). MS：m/z = 464 $[M+H]^+$.

【0659】化合物 517 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)：來自乙酸及($!D9D7E72C-2F5F-4379-83B8-F64D417DCD60!$)(($!10F67F2D-8149-4270-AD04-1A8AA3EA267C!$)3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.01(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.52(d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.43(q, J = 11.4 Hz, 2H), 2.03(dd, J = 26.1, 12.3 Hz, 2H), 1.82(s, 3H), 1.08(q, J = 12.1 Hz, 1H), 0.96(d, J = 6.5 Hz, 3H). MS：m/z = 352 $[M+H]^+$.

【0660】**化合物 519 (2-環丙基-2-二甲基胺基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)：**來自環($!E1B788AA-7ABA-47E3-A676-0FFED52F29D9!$)丙基-二甲基胺-乙酸鹽酸鹽及(($!E17C7396-5919-4D38-9616-5834BF343D17!$)3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽。^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.95(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67(dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.04(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23(dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 4.28(dddd, J = 14.9, 12.0, 5.8, 2.4 Hz, 1H), 3.60(m, 1H), 3.40(d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.53(dtd, J = 25.3, 11.2, 2.9 Hz, 2H), 2.35(d, J = 7.9 Hz, 6H), 2.23 – 2.04(m, 2H), 1.86(dd, J = 9.5, 3.3 Hz, 1H), 1.20(q, J = 12.1 Hz, 1H), 1.09 – 0.89(m, 4H), 0.82 – 0.64(m, 1H), 0.58 – 0.43(m, 1H), 0.35(tdd, J = 12.5, 9.3, 4.8 Hz, 2H). MS：m/z = 435 $[M+H]^+$.

【0661】**化合物 526 ((S)-2-二甲基胺基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-丙醯胺)：**來自(($!F605ECEB-B579-4B78-9B4A-7600AA6A592B!$)S)-2-二甲基胺基-丙酸及(($!5150366B-DB29-41A5-98E3-8610ED565EBE!$)3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.02(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.54(dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.64(m, 2H), 7.21(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20-4.15(m, 2H), 3.47(d, J = 9.3 Hz,

1H), 2.92(q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.42(t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.15(s, 6H), 2.13 – 1.88(m, 2H), 1.20(q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.07(d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95(d, J = 6.6 Hz, 3H). MS：m/z = 409 $[M+H]^+$.

【0662】**化合物 550 (2-(1-羥基-環丙基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)：**來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及 2-(1-羥基環丙基)乙酸。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.02(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.54(dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.06(s, 1H), 3.54(d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.50 – 2.38(m, 2H), 2.34(s, 2H), 2.14 – 1.93(m, 2H), 1.12(q, J = 12.0 Hz, 1H), 0.96(dd, J = 6.5, 3.6 Hz, 3H), 0.63 – 0.53(m, 2H), 0.53 – 0.38(m, 2H). MS：m/z = 408 $[M+H]^+$.

【0663】**化合物 551 (2-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)：**來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及 2-(8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)乙酸鹽酸鹽。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.01(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15(m, 1H)3.51(d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.34(d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.14(s, 2H), 2.43(dt, J = 11.3, 5.9 Hz, 1H), 2.23(d,

J = 5.7 Hz, 3H), 2.15(dd, *J* = 15.8, 7.9 Hz, 2H), 2.02(dd, *J* = 16.8, 10.7 Hz, 4H), 1.68(d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.22(dd, *J* = 13.8, 7.4 Hz, 2H), 1.10(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.95(d, *J* = 6.5 Hz, 3H). MS：*m/z* = 475 $[M+H]^+$.

化合物 572 (2-(1-異丙基-哌啶-4-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及 2-甲基-2-哌啶-1-基-丙酸。HPLC：>99%純度，RT = 3.27 min。MS：*m/z* = 463.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.49(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.11 – 3.97(m, 1H), 3.45(dd, *J* = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 2.56(t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.45(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.33(s, 4H), 2.09(s, 1H), 1.97(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.54(s, 4H), 1.41(d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.22(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.06(d, *J* = 9.0 Hz, 6H), 0.96(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0664】**化合物 573 (2-(3,3-二甲基-吡咯啶-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)：**來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺及(3,3-二甲基-吡咯啶-1-基)-乙酸。HPLC：>99%純度，RT = 3.32 min。MS：*m/z* = 449.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05(d,

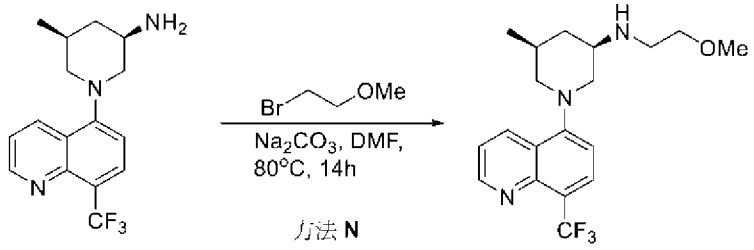
J = 8.1 Hz, 1H), 7.67(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.57(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.06(m, 1H), 3.50 – 3.43(m, 1H), 3.02(d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 2.63(m, 2H), 2.56(t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.43(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.38 – 2.29(m, 2H), 2.08(td, *J* = 10.4, 9.1, 5.4 Hz, 1H), 1.99(dd, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 1.53(t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.21(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 1.3 Hz, 6H), 0.96(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0665】**化合物 574 (1-環丙基-哌啶-4-羧酸[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及 1-環丙基-哌啶-4-羧酸。HPLC：98%純度，RT = 3.12 min。MS：*m/z* = 461.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.01(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.02(s, 0H), 3.48(d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.36(d, *J* = 5.3 Hz, 0H), 2.92(td, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 2.43(q, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.08(ddt, *J* = 11.5, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 1.98(d, *J* = 13.0 Hz, 0H), 1.67 – 1.40(m, 2H), 1.10(q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.95(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.38(dt, *J* = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 0.27(q, *J* = 3.1, 2.5 Hz, 1H).

化合物 575(N,N-二乙基-N'-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-丁二醯胺)：來自

(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及 N,N-二乙基-丁醯胺酸。HPLC：>99%純度，RT = 3.98 min。MS：*m/z* = 465.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.01(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.03(s, 1H), 3.51(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.30(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.28 – 3.18(m, 2H), 2.49(d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.43(td, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 2H), 2.34(q, *J* = 7.6, 7.1 Hz, 2H), 2.06(s, 1H), 1.99(d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.15 – 1.03(m, 4H), 0.97(t, *J* = 6.8 Hz, 6H).

實施例 58：合成化合物 196 ((3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺)

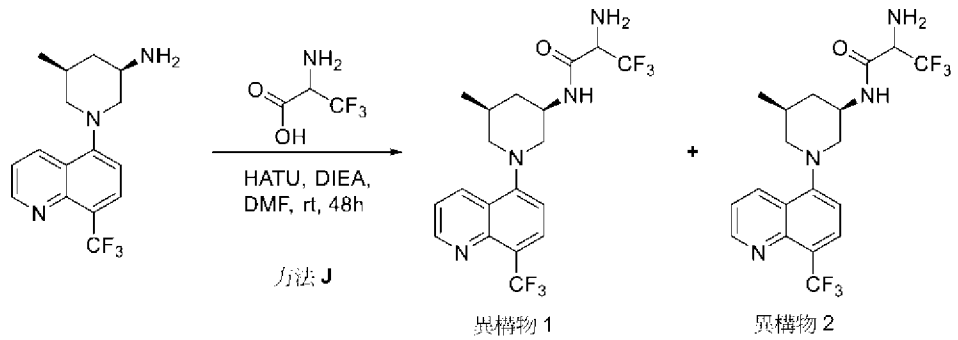


【0666】(3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺：使用方法 N，由 2-(二甲基胺基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺製備(3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。粗產物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有

0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 30%至 60%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]吡啶-3-胺之黃色油狀物(14 mg，15%)。

【0667】**化合物 196**：HPLC：94.9%純度，RT = 2.77 min。MS：*m/z* = 368.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.04-8.97(m, 1H), 8.48(dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.19(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.57-3.49(m, 1H), 3.42-3.28(m, 2H), 3.24(s, 3H), 2.93(t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.82-2.66(m, 2H), 2.41-2.33(m, 2H), 2.12-1.94(m, 2H), 1.59(br s, 2H), 0.97-0.78(m, 4H).

實施例 59：合成化合物 197 及化合物 198 ((R)-2-胺基-3,3,3-三氟-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)吡啶-3-基)丙醯胺及(S)-2-胺基-3,3,3-三氟-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)吡啶-3-基)丙醯胺)



【0668】**(R)-2-胺基-3,3,3-三氟-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)吡啶-3-基)丙醯胺及(S)-2-胺基**

-3,3,3-三氟-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-基)丙醯胺：使用方法 J，由(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺及 2-胺基-3,3,3-三氟丙酸製備 2-胺基-3,3,3-三氟-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺。二種非鏡像異構物在下列條件下藉由 prep-HPLC 分離：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，19 x 150 mm 10 um；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 30%至 60%之梯度；偵測器，UV 254 nm。

【0669】異構物 1：(14 mg，21%，白色固體)HPLC：93.2%純度，RT = 2.62 min。MS：*m/z* = 434.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.37(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09-4.04(m, 1H), 3.93-3.84(m, 1H), 3.49(apparent d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.51-2.39(m, 1H), 2.31(apparent d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.10-1.90(m, 2H), 1.15(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.96(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0670】異構物 2：(9 mg，13%，白色固體)HPLC：90.5%純度，RT = 2.71 min。MS：*m/z* = 434.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.37(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09-4.04(m, 1H), 3.93-

3.84(m, 1H), 3.49(apparent d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.51-2.39(m, 1H), 2.31(apparent d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.10-1.90(m, 2H), 1.15(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.96(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

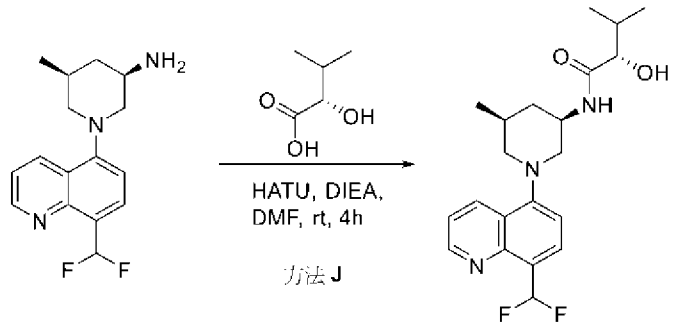
實施例 60：合成化合物 200 (5-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-醇鹽酸鹽)



【0671】5-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-醇：於-78°C，在含(3R,5S)-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺(95 mg，0.35 mmol)之 DCM(10 mL)溶液中，逐滴添加含 BBr_3(553 mg，2.19 mmol)之 DCM(5 mL)溶液，所產生之溶液於-78°C 攪拌 1 小時，溫熱至-20°C 並於-20°C 攪拌 2 小時。當反應完成時，其藉由添加水(10 mL)驟冷，所產生之混合物以 DCM(20 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，Xbridge Shield RP18 OBD，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% HCl)，於 10 分鐘內 35%至 65%梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 5-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹啉-8-醇鹽酸鹽之棕色固體(24 mg，21%)。

【0672】**化合物 200**：HPLC：96.6%純度，RT = 1.05 min。MS：*m/z* = 258.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.38(dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 9.09(dd, *J* = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 8.13(dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.57(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.73-3.67(m, 1H), 3.53(dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 3.24(dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.85(t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.51(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.35-2.17(m, 2H), 1.27(td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.08(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

實施例 61：合成化合物 204 ((2S)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基-3-甲基丁醯胺)



【0673】**(2S)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基-3-甲基丁醯胺**：使用方法 J，由 2-(二甲基胺基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺製備(2S)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基-3-甲基丁醯胺，粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150

mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 25%至 50%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(2S)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基-3-甲基丁醯胺之白色固體(17 mg，27%)。

【0674】**化合物 204**：HPLC：91.5%純度，RT = 2.73 min。MS：*m/z* = 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88-7.54(m, 2H), 7.27(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.34-4.24(m, 1H), 3.85(d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.58-3.45(m, 1H), 3.40-3.28(m, 1H), 2.59(t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.48(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.24-2.00(m, 4H), 1.38-1.18(m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.00(d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.84(d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

【0675】下列化合物以類似方法合成：

【0676】**化合物 205 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺)**：來自 3,3-二甲基丁酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：98.9%純度，RT = 1.59 min。MS：*m/z* = 390.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.64(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95(dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.65(m, 2H), 7.26(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.29-4.21(m, 1H), 3.62-3.53(m, 1H), 3.39- 3.36(m, 1H), 2.57-2.37(m, 2H), 2.23-2.06(m, 4H), 1.15(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.05(s, 3H), 1.03(s, 9H).

【0677】**化合物209 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(二甲基胺基)乙醯胺)**：來自3,3-二甲基丁酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：95.9%純度，RT = 2.58 min。MS：*m/z* = 377.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.64(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95(dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.86-7.54(m, 2H), 7.28(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.33-4.24(m, 1H), 3.61-3.54(m, 1H), 3.40-3.28(m, 1H), 3.10(s, 2H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.37(s, 6H), 2.24-2.09(m, 2H), 1.20(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0678】**化合物302 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基丙醯胺)**：來自2-羥基丙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：99.0%純度，RT = 2.13 min。MS：*m/z* = 364.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.93(dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.86-7.50(m, 2H), 7.26(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28-4.20(m, 1H), 4.11(td, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.54-3.49(m, 1H), 3.38-3.30(m, 1H), 2.56(t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.45(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.21-2.05(m, 2H), 1.32(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.03(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0679】**化合物303 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-3-基)乙醯胺)**：

來自 2-(1-甲基哌啶-3-基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：98.8%純度，RT = 1.52 min。MS：*m/z* = 431.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.98-7.84(m, 1H), 7.73-7.46(m, 2H), 7.25(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.22(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.57(apparent d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.40-3.30(m, 1H), 2.89-2.72(m, 2H), 2.50-2.41(m, 2H), 2.25-2.23(m, 3H), 2.19-1.82(m, 6H), 1.81-1.48(m, 4H), 1.22-0.87(m, 5H).

【0680】**化合物 307 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙醯胺)：**來自 2-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：96.0%純度，RT = 2.82 min。MS：*m/z* = 417.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.86(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.41(m, 3H), 7.21(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.26-4.09(m, 1H), 3.59-3.47(m, 1H), 3.39-3.29(m, 1H), 2.80-2.73(m, 1H), 2.67-2.49(m, 3H), 2.46-2.37(m, 2H), 2.33-2.30(m, 3H), 2.28-2.17(m, 3H), 2.12-1.95(m, 3H), 1.54-1.40(m, 1H), 1.25(d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 1.11(td, *J* = 12.4, 12.4 Hz, 1H), 0.99(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0681】**化合物 311 (2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]丙醯胺)：**來自 2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)丙酸及

(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：96.8%純度，RT = 2.53 min。MS：*m/z* = 439.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.61(dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.93(dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.53(m, 2H), 7.26(dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 4.27-4.18(m, 1H), 3.75-3.56(m, 4H), 3.53-3.49(m, 1H), 3.39-3.20(m, 1H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.21-2.04(m, 2H), 1.31-1.13(m, 4H), 1.03(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0682】化合物 313 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4-羥基哌啶-1-基)丙醯胺)：來自 2-(4-羥基哌啶-1-基)丙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC： 93.5%純度，RT = 1.51 min。MS：*m/z* = 447.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.86(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59(dt, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.44(m, 3H), 7.23(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.21(d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.69-3.50(m, 2H), 3.40-3.20(m, 1H), 3.01(tt, *J* = 3.6, 3.3 Hz, 1H), 2.82-2.68(m, 2H), 2.56-2.02(m, 6H), 1.89-1.73(m, 2H), 1.58-1.45(m, 2H), 1.23-1.05(m, 4H), 1.00(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0683】化合物 316 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺)：來自 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC： 98.7%純度，RT = 1.02 min。MS：*m/z* = 431.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300

MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.86(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.94-7.43(m, 3H), 7.21(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.24-4.13(m, 1H), 3.60-3.48(m, 1H), 3.40-3.20(m, 1H), 2.95-2.91(m, 2H), 2.46-2.37(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.18-2.02(m, 6H), 1.83-1.60(m, 3H), 1.37-1.20(m, 2H), 1.07-1.00(m, 1H), 0.99(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0684】**化合物 317 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二氟環丁烷-1-甲醯胺**：來自 3,3-二氟環丁烷-1-羧酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：98.6%純度，RT = 2.25 min。MS：*m/z* = 410.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.93(dd, *J* = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 8.54(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99-7.43(m, 3H), 7.12(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.38-5.28(m, 1H), 4.39-4.23(m, 1H), 3.68-3.64(m, 1H), 3.31-3.27(m, 1H), 2.94-2.62(m, 5H), 2.49-2.29(m, 2H), 2.22-2.07(m, 2H), 1.03-0.95(m, 4H).

【0685】**化合物 318 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-3-基)乙醯胺)**：來自 2-(1-甲基哌啶-3-基)乙酸及(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：92.0%純度，RT = 2.22 min。MS：*m/z* = 432.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 9.07-8.87(m, 2H), 7.94-7.54(m, 3H), 7.30(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.12-3.85(m, 3H), 2.69-2.40(m, 4H), 2.10(s, 3H), 2.02-1.70(m, 4H), 1.65-1.35(m, 3H), 1.16-0.98(m, 1H), 0.95-0.75(m, 4H).

【0686】化合物 **319** (**N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙醯胺**)：來自 2-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙酸及(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：91.0%純度，RT = 6.42 min。MS：*m/z* = 418.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.85(m, 2H), 7.93(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63(t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.23-3.92(m, 3H), 3.04-2.89(m, 1H), 2.85-2.40(m, 9H), 2.29(d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.20-2.00(m, 3H), 1.63-1.49(m, 1H), 1.12-1.09(m, 1H), 0.97(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0687】化合物 **323** (**2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]丙醯胺**)：來自 2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)丙酸及(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：94.2%純度，RT = 1.25 min。MS：*m/z* = 440.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.85(m, 2H), 7.97(dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.63(t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.27-4.13(m, 1H), 4.09-3.95(m, 2H), 3.77-3.58(m, 4H), 3.11-3.01(m, 1H), 2.75-2.68(m, 1H), 2.57-2.05(m, 1H), 2.14-2.03(m, 2H), 1.31-1.13(m, 4H), 1.01(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0688】化合物 **325** (**N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4-羥基哌啶-1-基)丙醯胺**)：來自 2-(4-羥基哌啶-1-基)丙酸及(3R,5S)-1-[8-(二

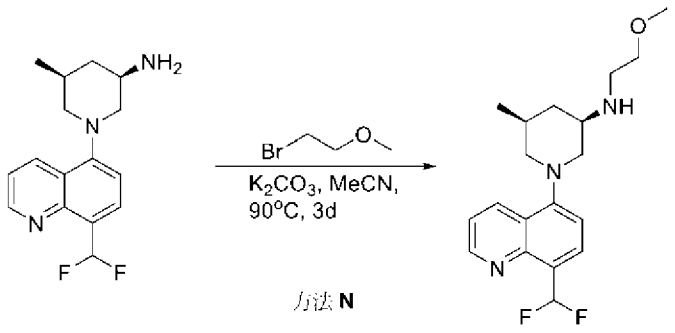
氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：90.5%純度，RT = 1.50 min。MS：*m/z* = 448.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.97-8.81(m, 2H), 7.97(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63(t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29-3.90(m, 3H), 3.65-3.62(m, 1H), 3.17-3.09(m, 1H), 2.95-2.20(m, 6H), 2.19-1.79(m, 4H), 1.70-1.50(m, 2H), 1.31-1.11(m, 4H), 1.02(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0689】**化合物328 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺)**：來自2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酸及(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：90.4%純度，RT = 1.31 min。MS：*m/z* = 432.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.81(m, 2H), 7.97(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64(t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.29-3.95(m, 3H), 2.97-2.94(m, 2H), 2.66-2.46(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.24-2.03(m, 6H), 1.90-1.70(m, 3H), 1.40-1.36(m, 2H), 1.14(td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.01(dd, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 3H).

【0690】**化合物329 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二氟環丁烷-1-甲醯胺)**：來自3,3-二氟環丁烷-1-羧酸及(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：91.2%純度，RT = 2.91 min。MS：*m/z* = 411.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.98-8.85(m, 2H), 7.99(dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.65(t, *J* = 55.6 Hz, 1H),

7.36(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.28-4.11(m, 2H), 4.06-3.98(m, 1H), 2.97-2.46(m, 7H), 2.15-2.07(m, 2H), 1.15(td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 62：合成化合物 206 ((3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基哌啶-3-胺)

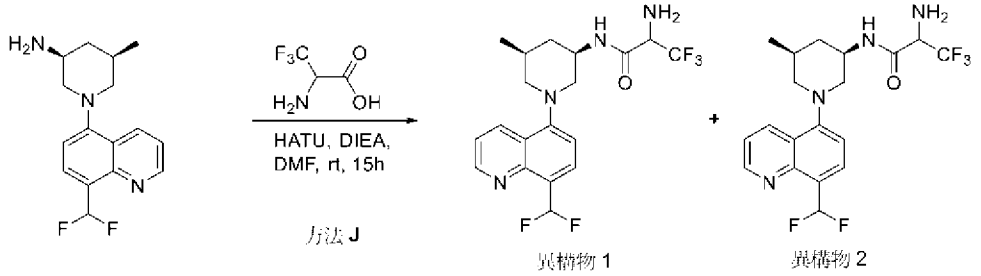


【0691】(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基哌啶-3-胺)：使用方法 N，由 1-溴-2-甲氧基乙烷及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺製備(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基哌啶-3-胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，在 8 min 內 35%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基哌啶-3-胺之黃色固體(11 mg，24%)。

【0692】化合物 206：HPLC：96.4%純度，RT = 1.41 min。MS：*m/z* = 350.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.85(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.51(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.85(m, 1H), 7.82-7.43(m, 2H),

7.22(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.61-3.43(m, 3H), 3.35-3.25(m, 4H), 3.10-2.98(m, 1H), 2.93-2.72(m, 2H), 2.50-2.30(m, 2H), 2.23-1.96(m, 2H), 1.02-0.83(m, 4H).

實施例 63：合成化合物 207 及化合物 208 ((R)-2-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺及(S)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-3,3,3-三氟丙醯胺)

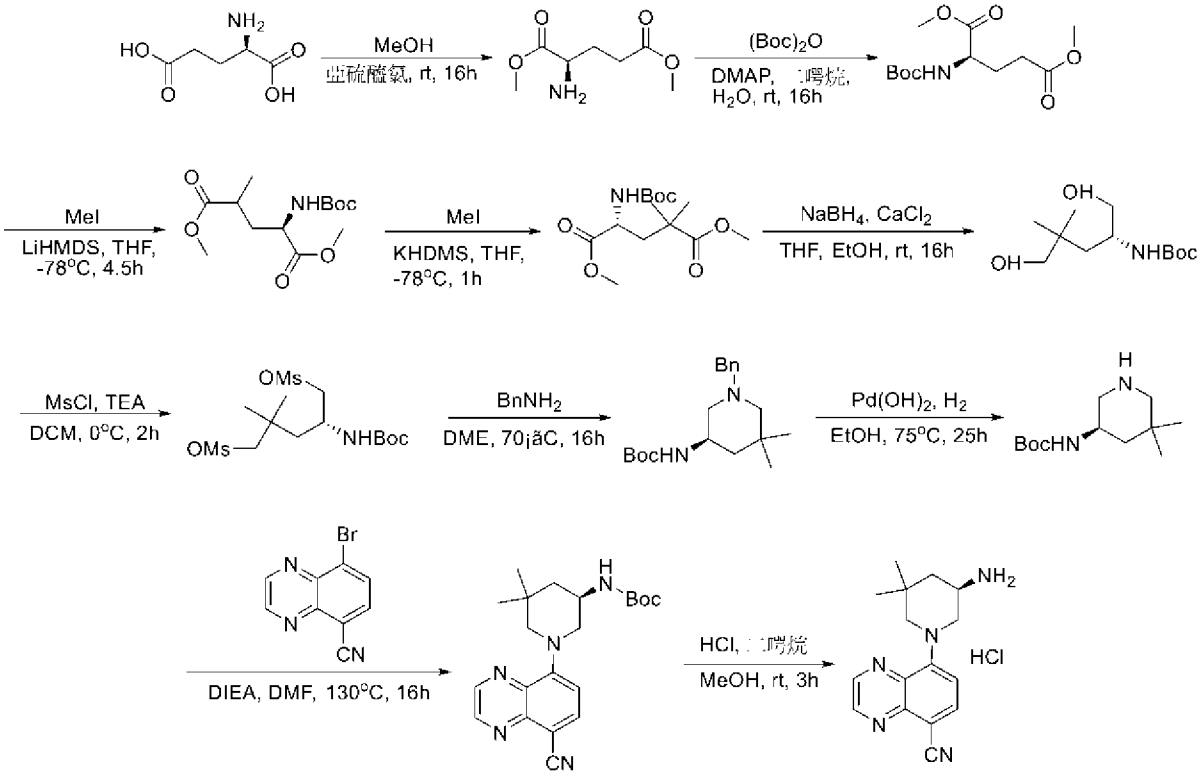


【0693】(R)-2-胺基-N-((3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺及(S)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-3,3,3-三氟丙醯胺：使用方法 J，由(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺及 2-胺基-3,3,3-三氟丙酸製備 2-胺基-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-3,3,3-三氟丙醯胺。二種非鏡像異構物在下列條件下以 prep-HPLC 分離：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，19 x 150 mm 10 um；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，在 12 分鐘內 53%至 55%之梯度；偵測器，UV 254 nm。

【0694】異構物 **1**：(11 mg，16%，白色固體)HPLC：98.5%純度，RT = 1.88 min。MS：*m/z* = 417.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.87(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.91(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.44(m, 2H), 7.22(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.30-4.18(m, 1H), 3.89(dt, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 3.58-3.47(m, 1H), 3.39-3.28(m, 1H), 2.55-2.35(m, 2H), 2.3.9-2.08(m, 2H), 1.29-1.05(m, 1H), 1.00(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0695】異構物 **2**：(13 mg，19%，黃色固體)HPLC：93.8%純度，RT = 3.84 min。MS：*m/z* = 417.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.87(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.91(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.44(m, 2H), 7.22(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.30-4.18(m, 1H), 3.89(dt, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 3.58-3.47(m, 1H), 3.39-3.28(m, 1H), 2.55-2.35(m, 2H), 2.3.9-2.08(m, 2H), 1.29-1.05(m, 1H), 1.00(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

實施例 64：合成化合物 210 (8-[(5R)-5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈鹽酸鹽)



【0696】**(2R)-2-胺基戊二酸 1,5-二甲酯**：於 0°C，在含(2R)-2-胺基戊二酸(19.00 g，129.14 mmol)之甲醇(400 mL)溶液中，於 20 分鐘期間逐滴添加亞硫醯氯(60.95 g，512.33 mmol)。然後將所產生之溶液於室溫攪拌 16 小時。反應完成後，反應混合物在減壓下濃縮，殘餘物以 DCM (500 mL)稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液調整混合物 pH 值至 8，所產生之混合物以 DCM(300 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 1,5-二甲基(2R)-2-胺基戊二酸酯之黃色油狀物(19.80 g，88%)。MS：*m/z* = 176.0 $[M+H]^+$.

【0697】**(2R)-2-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]戊二酸 1,5-二甲酯**：在含 (2R)-2-胺基戊二酸 1,5-二甲酯(19.80

g，119.30 mmol)之二噁烷(200 mL)溶液中，於室溫添加4-二甲基胺基吡啶(291 mg，2.38 mmol)、$(Boc)_2O$ (29.93 g，137.16 mmol)及水(200 mL)，所產生之溶液於室溫攪拌 16 小時。當反應完成時，其藉由添加水(100 mL)驟冷，所產生之混合物以 DCM (200 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 DCM 己烷(0%至 30%梯度)洗提，產生 (2R)-2-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]戊二酸 1,5-二甲酯之無色油狀物(23.75 g，72%)。MS：m/z = 276.1 $[M+H]^+$.

【0698】(2R)-2-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]-4-甲基戊二酸 1,5-二甲酯：於-78°C，在含 1,5-二甲基(2R)-2-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]戊二酸酯(3.80 g，13.80 mmol)之 THF(40 mL)溶液中，於 5 分鐘期間逐滴添加 LiHMDS 溶液(1 M 於 THF 中，29 mL，28.98 mmol)，所產生之混合物於-78°C 攪拌 1 小時，然後緩慢添加 MeI(3.13 g，22.13 mmol)，所產生之溶液於-78°C 攪拌另外 4.5 小時。當反應完成時，其藉由添加氯化氫溶液(1 M，40 mL) 驟冷。所產生之混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 10%梯度)洗提，產生(2R)-2-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]-4-甲基戊二酸 1,5-二甲酯之白色固體(3.33 g，83%)。MS：m/z = 290.1 $[M+H]^+$.

【0699】**(4R)-4-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]-2,2-二甲基戊二酸 1,5-二甲酯**：於-78°C，將含 KHMDS 之 THF(1 M，152 mL，152 mmol)溶液添加至 THF(150 mL)，於其中在 5 分鐘期間逐滴添加(2R)-2-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]-4-甲基戊二酸 1,5-二甲酯(3.52 g，12.66 mmol)之四氫呋喃(50 mL)溶液。所產生之溶液於-78°C 攪拌 0.5 小時，然後緩慢添加 MeI(1079 g，76 mmol)。然後將所產生之溶液於-78°C 攪拌另外 1 小時。當反應完成時，其藉由添加飽和 NH_4Cl 溶液(100 mL)驟冷。所產生之混合物以乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 5%梯度)洗提，產生(4R)-4-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]-2,2-二甲基戊二酸 1,5-二甲酯之淡黃色固體(2.00 g，52%)。MS：m/z = 304.1 $[M+H]^+$.

【0700】**N-[(2R)-1,5-二羥基-4,4-二甲基戊-2-基]胺基甲酸三級丁酯**：於 0°C，在含 1,5-二甲基(4R)-4-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]-2,2-二甲基戊二酸酯(1.44 g，4.75 mmol)之 EtOH(18 mL)溶液中，添加 THF(18 mL)及 $CaCl_2$(2.19 g，19.77 mmol)。然後於 0°C 在 20 min 期間批式添加 $NaBH_4$(1.56 g，41.18 mmol)，所產生之混合物於室溫攪拌 16 小時。當反應完成時，其藉由添加 Na_2CO_3 溶液(10%，50 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 N-[(2R)-

1,5-二羥基-4,4-二甲基戊-2-基]胺基甲酸三級丁酯之無色油狀物(1.42 g，粗產物)。MS：*m/z* = 248.1 $[M+H]^+$.

【0701】**N-[(2R)-1,5-雙(甲烷磺醯氧基)-4,4-二甲基戊-2-基]胺基甲酸三級丁基酯**：於 0°C，在含 N-[(2R)-1,5-二羥基-4,4-二甲基戊-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.42 g，粗產物)之 DCM(50 mL)溶液中，添加 TEA(2.32 g，22.91 mmol)，在其中於 10 分鐘期間逐滴添加 MsCl(5.70 g，49.76 mmol)，然後所產生之溶液於 0°C 攪拌 2 小時。當反應完成時，其藉由添加水(20 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(60 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 N-[(2R)-1,5-雙(甲烷磺醯氧基)-4,4-二甲基戊-2-基]胺基甲酸三級丁酯之無色油狀物(2.60 g，粗產物)。MS：*m/z* = 426.1 $[M+H]^+$.

【0702】**N-[(3R)-1-苯甲基-5,5-二甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯**：於室溫，將 N-[(2R)-1,5-雙(甲烷磺醯氧基)-4,4-二甲基戊-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.60 g，粗產物)添加至苯基甲胺(20 mL)，然後將所產生之溶液於 70°C 攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 3%梯度)洗提，產生 N-[(3R)-1-苯甲基-5,5-二甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之無色油狀物(740 mg，49%於 3 個步驟)。MS：*m/z* = 319.2 $[M+H]^+$.

【0703】**N-[(3R)-5,5-二甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯**：在 30-mL 壓力槽反應器中，於室溫在氮氣壓下將

N-[(3R)-1-苯甲基-5,5-二甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(666 mg，2.09 mmol)及 $Pd(OH)_2/C$ (200 mg，1.42 mmol)混入甲醇(5 mL，123.49 mmoL，291.31 當量)，將反應器抽真空，並以氫氣灌流。然後將反應混合物於 75°C 在 15 atm 之氫氣壓下氫化 25 小時。當反應完成時，反應混合物經過矽藻土墊過濾，並將濾液在減壓下濃縮，產生 N-[(3R)-5,5-二甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之無色油狀物(560 mg，粗產物)。MS：*m/z* = 229.0 $[M+H]^+$.

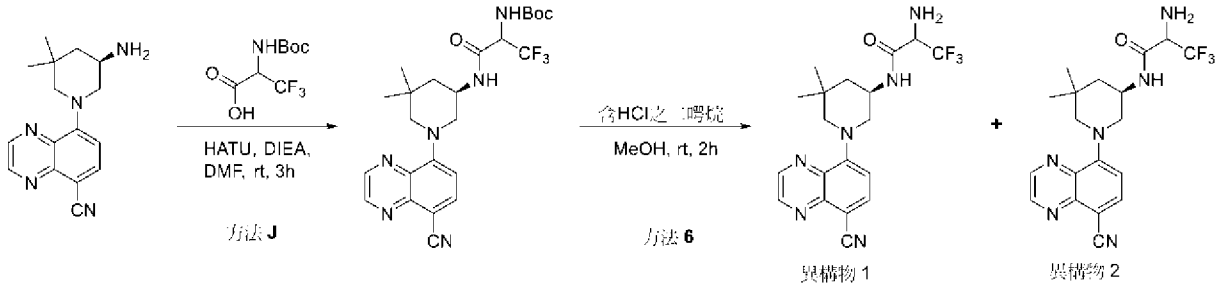
【0704】N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：在含 N-[(3R)-5,5-二甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(560 mg，粗產物)之 DMF(5 mL)溶液中，於室溫添加 8-溴喹噁啉-5-甲腈(766 mg，3.27 mmol)及 DIEA(904 mg，7.00 mmol)。然後將所產生之溶液於 130°C 攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，反應混合物藉由添加水(30 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 14%梯度)洗提，產生 N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(477 mg，60%於 2 個步驟)。MS：*m/z* = 382.0 $[M+H]^+$.

【0705】8-[(5R)-5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈鹽酸鹽：在含 N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(439 mg，1.15

mmol)之 MeOH(5 mL)溶液中，於室溫添加含 HCl 之二噁烷(4 M, 5 mL)溶液。所產生之溶液於室溫攪拌 3 小時。當反應完成時，所產生之混合物在減壓下濃縮，產生 8-[(5R)-5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈鹽酸鹽之黃色固體(450 mg，粗產物)。MS：*m/z* = 282.2 $[M+H]^+$.

【0706】**化合物 210**：MS：*m/z* = 282.1 $[M+H]^+$.

實施例 65：合成化合物 211 及 212 ((R)-2-胺基-N-((R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺及(S)-2-胺基-N-((R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺)



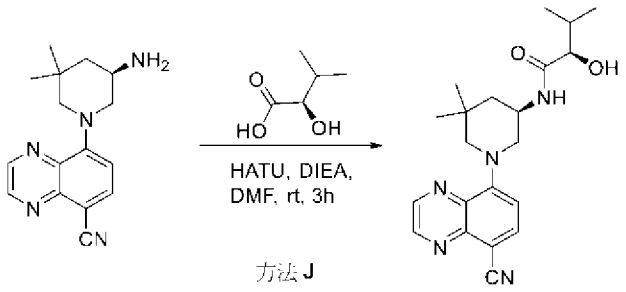
【0707】**(R)-2-胺基-N-((R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺及(S)-2-胺基-N-((R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺**：使用方法 J 及 6，由(R)-8-(5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈及 2-(三級丁氧基羰基胺基)-3,3,3-三氟丙酸製備 2-胺基-N-((R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙醯胺。二種非鏡像異構物在下列條件下藉由 prep-HPLC 分離：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，19 x 150 mm 10

um；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 40%至 70%之梯度；偵測器，UV 254 nm。

【0708】**異構物 1**：(19 mg，14%於 2 個步驟，黃色固體)HPLC：93.0%純度，RT = 2.39 min。MS：*m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.01-8.91(m, 2H), 8.13(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.38(m, 1H), 4.24(dd, *J* = 12.1, 4.1 Hz, 1H), 4.01-3.90(m, 2H), 3.00-2.84(m, 2H), 1.86-1.70(m, 1H), 1.58-1.48(m, 1H), 1.12(s, 3H), 1.08(m, 3H).

【0709】**異構物 2**：(17 mg，12%於 2 個步驟，黃色固體)HPLC：93.7%純度，RT = 2.46 min。MS：*m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ9.01-8.91(m, 2H), 8.13(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.38(m, 1H), 4.24(dd, *J* = 12.1, 4.1 Hz, 1H), 4.01-3.90(m, 2H), 3.00-2.84(m, 2H), 1.86-1.70(m, 1H), 1.58-1.48(m, 1H), 1.12(s, 3H), 1.08(m, 3H).

實施例 66：合成化合物 213 ((2R)-N-[(3R)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]-2-羥基-3-甲基丁醯胺)



【0710】**(2R)-N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]-2-羥基-3-甲基丁醯胺**：使用方法 J，由(2R)-2-羥基-3-甲基丁酸及(R)-8-(5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈製備(2R)-N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]-2-羥基-3-甲基丁醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 8 分鐘內 35%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(2R)-N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]-2-羥基-3-甲基丁醯胺之黃色固體(18 mg，33%)。

【0711】**化合物 213**：HPLC：97.2%純度，RT = 2.51 min。MS：*m/z* = 382.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 8.11(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.33(m, 1H), 4.01(dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.91(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.79(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.22-3.15(m, 1H), 3.03(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.22-2.10(m, 1H), 1.82-1.61(m, 2H), 1.16-1.00(m, 9H), 0.90(d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

【0712】下列化合物以類似方法合成：

【0713】**化合物 214 (N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺)**：來自 8-[(5R)-5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈鹽酸鹽及 2-(嗎啉-4-基)乙酸。HPLC：97.0%純度，室溫 = 1.87 min。MS：*m/z* = 409.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 8.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.49-4.35(m, 1H), 4.16-4.07(m, 1H), 3.90(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.77-3.63(m, 4H), 3.17-2.95(m, 4H), 2.60-2.52(m, 4H), 1.83-1.74(m, 1H), 1.62-1.51(m, 1H), 1.15-1.05(m, 6H).

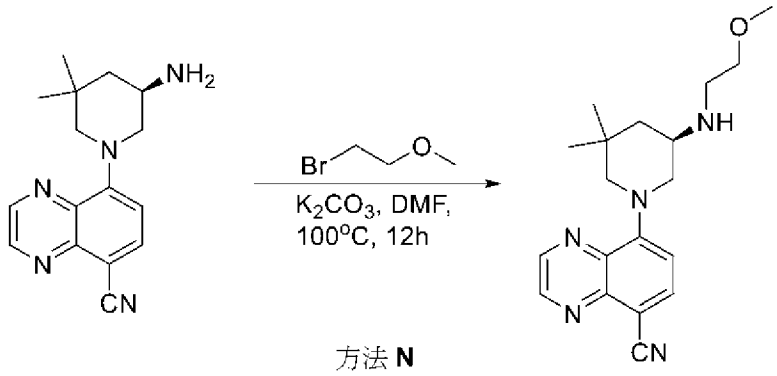
【0714】**化合物 215 (N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺)**：來自 3,3-二甲基丁酸及(R)-8-(5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：99.2%純度，RT = 4.17 min。MS：*m/z* = 380.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.85(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.48-4.36(m, 1H), 4.36-4.26(m, 1H), 4.11(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.90(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.80-2.68(m, 1H), 2.12(s, 2H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.44(t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.13(s, 3H), 1.04(s, 9H), 1.02(s, 3H).

【0715】**化合物 217 (N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]-2-(二甲基胺基)乙醯胺)**：來自 2-(二甲基胺基)乙酸及(R)-8-(5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：97.9%純度，RT = 2.95 min。MS：*m/z* = 367.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.12-8.04(m, 1H), 7.31-7.23(m, 1H), 4.46-4.33(m, 1H), 4.11(dd, *J* = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.91(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.11-2.92(m, 4H), 2.34(s, 6H), 1.78(dd, *J* = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.58(dd, *J* = 12.8, 10.5 Hz, 1H), 1.12(s, 3H), 1.07(s, 3H).

【0716】化合物 **218 (N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]-2-羥基乙醯胺)**：來自 2-羥基乙醯胺及(R)-8-(5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：99.6%純度，RT = 2.18 min。MS：*m/z* = 340.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.11(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.33(m, 1H), 4.10-3.92(m, 3H), 3.78(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.24(dd, *J* = 12.2, 8.5 Hz, 1H), 3.03(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.81-1.67(m, 2H), 1.12 及 1.09(s, 6H).

【0717】化合物 **220 (N-[(3R)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5,5-二甲基哌啶-3-基]-3,3,3-三氟丙醯胺)**：來自 3,3,3-三氟丙酸及(R)-8-(5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：96.0%純度，RT = 2.62 min。MS：*m/z* = 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.11(dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.51-4.30(m, 2H), 4.13-3.99(m, 1H), 3.32-3.16(m, 2H), 2.94(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.82(t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.90-1.81(m, 1H), 1.47(t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.15(s, 3H), 1.08(s, 3H).

實施例 67：合成化合物 216 (8-[(5R)-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3,3-二甲基哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈)



方法 **N**

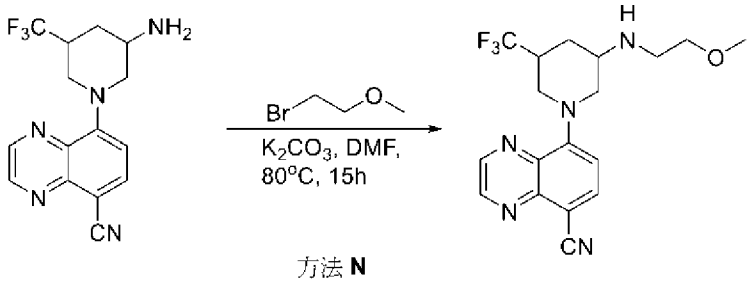
【0718】**8-[(5R)-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3,3-二甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈**：使用方法 N，由 3,3-二甲基丁酸及(R)-8-(5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈製備 8-[(5R)-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3,3-二甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3·H_2O$)，於 8 分鐘內 35%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 8-[(5R)-5-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3,3-二甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈之黃色油狀物(13 mg，11%)。

【0719】**化合物 216**：HPLC：95.0%純度，RT = 2.30 min。MS：*m/z* = 340.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.96-8.86(m, 2H), 8.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.61-4.52(m, 1H), 3.93-3.85(m, 1H), 3.63-3.51(m, 2H), 3.40(s, 3H), 3.37-3.30(m, 1H), 2.98-2.91(m, 2H), 2.86(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.62(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.96-1.87(m, 1H), 1.33-1.20(m, 1H), 1.12(s, 3H), 1.06(s, 3H).

【0720】下列化合物以類似方法合成：

【0721】**化合物 219 (8-[(5R)-3,3-二甲基-5-[(1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈)：**來自 2-羥基乙醯胺及(R)-8-(5-胺基-3,3-二甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈。HPLC：96.3%純度，RT = 2.46 min。MS：*m/z* = 379.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.05(dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.20(dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.59(br s, 1H), 3.95-3.81(m, 1H), 3.70(t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.48-3.35(m, 3H), 2.89-2.80(m, 4H), 2.67-2.48(m, 2H), 1.97-1.76(m, 2H), 1.31-1.18(m, 1H), 1.11 及 1.06(s, 6H).

實施例 68：合成化合物 221 (順-8-[3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈)



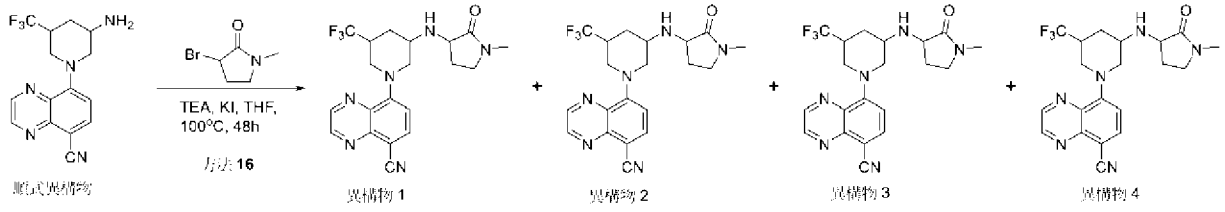
方法 **N**

【0722】**順-8-[3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈：**使用方法 N，由 1-溴-2-甲氧基乙烷及順-8-(3-胺基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈製備順-8-[3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]喹噁啉-5-甲腈。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 8 分鐘內 37%至 57%之梯度；偵測

器，UV 254 nm。獲得順-8-[3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-(三氟甲基)吡啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈之黃色固體(30 mg，27%)。

【0723】化合物 **221**：HPLC：99.2%純度，RT = 1.37 min。MS：*m/z* = 380.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.13(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.33(m, 2H), 3.59-3.47(m, 2H), 3.36(s, 3H), 3.13-2.79(m, 5H), 2.76-2.66(m, 1H), 2.45-2.37(m, 1H), 1.43(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H).

實施例 69：合成化合物 224、化合物 225、化合物 226 及化合物 227 (8-((3R,5S)-3-(((R)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈、8-((3R,5S)-3-(((S)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈、8-((3S,5R)-3-(((R)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 8-((3S,5R)-3-(((S)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈)



方法 16

【0724】**8-((3R,5S)-3-(((R)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈、8-**

((3R,5S)-3-(((S)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈、8-((3S,5R)-3-(((R)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈及 8-((3S,5R)-3-(((S)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈：在含順-8-[3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈(228 mg，0.71 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中，於室溫添加 TEA(359.03 mg，3.55 mmol)、KI (353.39 mg，2.13 mmol)、3-溴-1-甲基吡咯啶-2-酮(377.73 mg，2.12 mmol)，所產生之溶液於 100°C 攪拌 2 天。當反應完成時，其藉由添加水(15 mL)驟冷。所產生之混合物以乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 35%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。然後藉由在下列條件下於掌性 prep-HPLC 上分離，獲得順-8-(3-(1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈之四種鏡像異構物：管柱，CHIRAL ADH，0.46 x 15cm，5um；移動相，含 EtOH (0.1% DEA)之己烷，於 20 分鐘內 50%等度；偵測器，UV 254 nm。分離並獲得四種產物。

【0725】**異構物 1**：(25 mg，8%，黃色固體)HPLC：98.4%純度，RT = 0.90 min。MS：*m/z* = 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.15(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.56-4.46(m, 1H), 4.43-4.33(m, 1H), 3.71(t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.48-3.34(m, 2H), 3.32-3.25(m, 1H), 3.09-2.82(m, 5H), 2.77(dd, *J* = 11.9, 10.6 Hz, 1H), 2.55-2.39(m, 2H), 1.93-1.78(m, 1H), 1.47(q, *J* = 12.1 Hz, 1H).

【0726】**異構物 2**：(25 mg，8%，黃色固體)HPLC：97.4%純度，RT = 1.17 min。MS：*m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.99(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.56-4.42(m, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 4.22-4.06(m, 1H), 3.82-3.68(m, 1H), 3.60-3.20(m, 3H), 3.10-2.40(m, 8H), 2.15-1.82(m, 1H), 1.30-1.20(s, 1H).

【0727】**異構物 3**：(25 mg，8%，黃色固體)HPLC：97.1%純度，RT = 0.90 min。MS：*m/z* = 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.82(m, 2H), 8.13(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.49-4.43(m, 2H), 3.77-3.63(m 1H), 3.49-3.34(m, 2H), 3.29-3.01(m, 1H), 3.07-2.80(m, 5H), 2.79-2.67(m, 1H), 2.56-2.36(m, 2H), 1.93-1.81(m, 1H), 1.55-1.41(m, 1H).

【0728】**異構物 4**：(25 mg，8%，黃色固體)HPLC：93.9%純度，RT = 0.90 min。MS：*m/z* = 419.2 $[M+H]^+$.

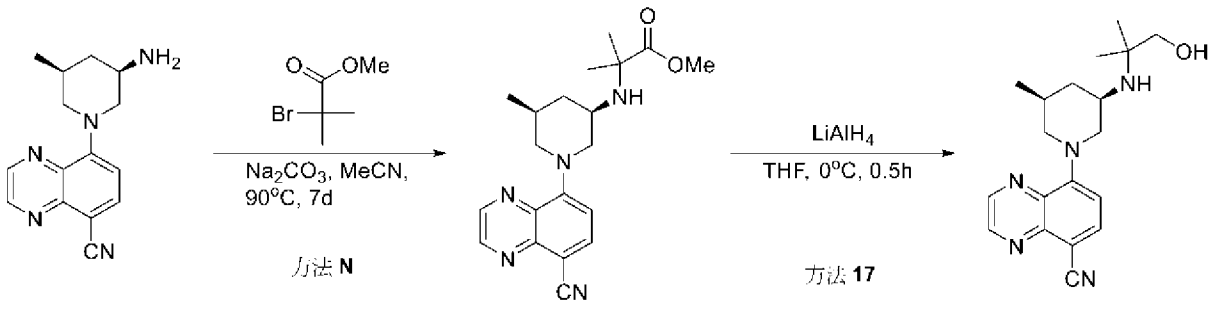
^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.15(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.56-4.46(m, 1H), 4.43-4.33(m, 1H), 3.71(t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.48-3.34(m, 2H), 3.32-3.25(m, 1H), 3.09-2.82(m, 5H), 2.77(dd, *J* = 11.9, 10.6 Hz, 1H), 2.55-2.39(m, 2H), 1.93-1.78(m, 1H), 1.47(q, *J* = 12.1 Hz, 1H).

【0729】下列化合物以類似方法合成：

【0730】化合物 237 及化合物 238 ((R)-1-甲基-3-(((3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-基)胺基)吡咯啶-2-酮及(S)-1-甲基-3-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺基]吡咯啶-2-酮)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺及 3-溴-1-甲基吡咯啶-2-酮。異構物 1：14 mg，11%，黃色固體) HPLC：97.0%純度，RT = 1.69 min。MS：*m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73-3.59(m, 2H), 3.43-3.24(m, 4H), 2.85(s, 3H), 2.54-2.36(m, 3H), 2.28-2.18(m, 1H), 2.15-2.07(m, 1H), 1.89-1.79(m, 1H), 1.07-0.92(m, 4H)。異構物 2：(11 mg，9%，黃色固體) HPLC：98.7%純度，RT = 1.46 min。MS：*m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.0 Hz, 1H),

3.73-3.59(m, 2H), 3.43-3.24(m, 4H), 2.85(s, 3H), 2.54-2.36(m, 3H), 2.28-2.18(m, 1H), 2.15-2.07(m, 1H), 1.89-1.79(m, 1H), 1.07-0.92(m, 4H).

實施例 70：合成化合物 231 (8-[(3R,5S)-3-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈)



【0731】2-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基胺基)-2-甲基丙酸甲酯：使用方法 N，由 2-溴-2-甲基丙酸甲基酯及 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈製備 2-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基胺基)-2-甲基丙酸甲酯。粗產物藉由快速層析純化，以含 MeOH 之 DCM(0%至 5%梯度)洗提，產生 2-[[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基]-2-甲基丙酸甲酯之黃色固體(190 mg，61%)。MS：m/z = 368.2 $[M+H]^+$.

方法 17

【0732】8-[(3R,5S)-3-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈：於 0°C，在含 2-[[(3R)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)哌啶-3-基]胺基]-2-甲基丙酸甲酯(143 mg，0.40 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中，

緩慢添加 $LiAlH_4$(14 mg，0.37 mmol)，所產生之混合物於 0°C 攪拌 0.5 小時。當反應完成時，其藉由添加水(10 mL)驟冷，所產生之混合物以 DCM(20 mL x 3) 萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3·H_2O$)，於 10 分鐘內 32%至 35%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 8-[(3R,5S)-3-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈之黃色固體(15 mg，11%)。

【0733】**化合物 231**：HPLC：98.9%純度，RT = 0.56 min。MS：*m/z* = 340.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.87(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.10(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.60-4.50(m, 1H), 3.99-3.90(m, 1H), 3.48(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.40(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.23-3.11(m, 1H), 2.64-2.52(m, 2H), 2.14-1.97(m, 2H), 1.21-1.01(m, 10H).

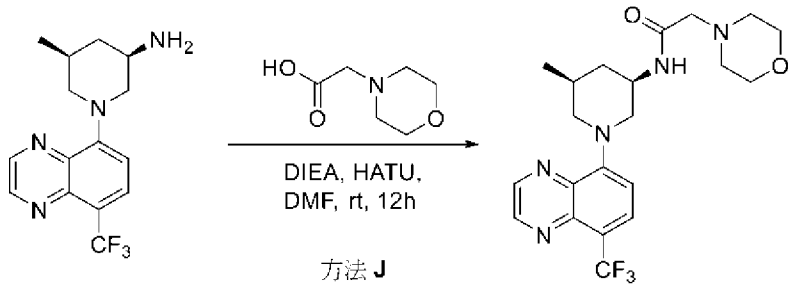
【0734】下列化合物以類似方法合成：

【0735】**化合物 242 (2-甲基-2-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺基]丙-1-醇)**：來自 2-(嗎啉-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：99.6%純度，RT = 1.54 min。MS：*m/z* = 382.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD,

ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.57(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.99(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.17(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50-3.21(m, 4H), 3.20-3.10(m, 1H), 2.47-2.32(m, 2H), 2.17-2.01(m, 2H), 1.07(d, *J* = 9.0 Hz, 6H), 0.99-0.95(m, 4H).

【0736】**化合物 252 (2-甲基-2-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]胺基]丙-1-醇)**：來自2-(嗎啉-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：99.1%純度，RT = 1.27 min。MS：*m/z* = 383.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.16-8.86(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.70-4.47(m, 1H), 4.23(d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.88(dd, *J* = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 3.49-3.10(m, 5H), 3.09-2.89(m, 1H), 2.50-2.35(m, 3H), 2.03-1.87(m, 2H), 1.15-0.80(m, 7H).

【0737】**實施例 71：合成化合物 249 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺)**



【0738】**N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺**：使用方法 J，由

1-甲基吡咯啶-3-羧酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺製備 N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 8 分鐘內 44%至 46%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺之黃色固體(30 mg，46%)。

【0739】**化合物 249**：HPLC：99.7%純度，RT = 1.40 min。MS：*m/z* = 438.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.88(m, 2H), 8.04(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.29-4.07(m, 2H), 4.13-4.05(m, 1H), 3.74(apparent t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.12-2.99(m, 2H), 2.77(t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.65-2.50(m, 5H), 2.15-2.06(m, 2H), 1.27(td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.04(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0740】下列化合物以類似方法合成：

【0741】**化合物 250 (2-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-羥基乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：99.0%純度，RT = 2.60 min。MS：*m/z* = 369.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.88(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.31-4.23(m, 1H), 4.18(dd, *J* = 11.6, 4.3 Hz, 1H),

4.10-4.03(m, 1H), 3.30-3.20(m, 2H), 2.84(dd, *J* = 11.5, 10.4 Hz, 1H), 2.63(dd, *J* = 12.1, 10.4 Hz, 1H), 2.16-2.10(m, 2H), 1.33(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0742】**化合物 251 (1-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]環丙烷-1-甲醯胺)**：來自 1-羥基環丙烷羧酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：99.8%純度，RT = 1.46 min。MS：*m/z* = 395.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.96-8.85(q, *J* = 1.7 Hz, 2H), 8.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.28-4.00(m, 3H), 2.88(t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.65(t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.18-2.06(m, 2H), 1.37(td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.31-1.15(m, 2H), 1.09-0.96(m, 5H).

【0743】**化合物 253 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺)**：來自 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：96.5%純度，RT = 2.27 min。MS：*m/z* = 450.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.02(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.21-4.07(m, 2H), 3.99-3.94(m, 1H), 2.75-2.50(m, 4H), 2.12(s, 3H), 2.03-1.87(m, 4H), 1.80(t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.67-1.50(m, 3H), 1.23-1.04(m, 3H), 0.92(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0744】化合物 **254** (**2-(二甲基胺基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺**)：來自 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：97.4%純度，RT = 0.98 min。MS：*m/z* = 396.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.88(m, 2H), 8.04(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30-4.16(m, 2H), 4.11-4.07(m, 1H), 3.01(d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.82-2.71(m, 1H), 2.60(dd, *J* = 12.2, 10.6 Hz, 1H), 2.33(s, 6H), 2.18-2.05(m, 2H), 1.26(td, *J* = 12.4, 12.4 Hz, 1H), 1.03(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0745】化合物 **255** (**2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺**)：來自 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：93.3%純度，RT = 5.03 min。MS：*m/z* = 464.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.86(m, 2H), 8.08-7.99(m, 1H), 7.28(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28-4.08(m, 3H), 2.70-2.25(m, 9H), 2.20-2.04(m, 4H), 1.80-1.62(m, 2H), 1.58-1.40(m, 2H), 1.25-0.90(m, 7H).

【0746】化合物 **256** (**2-[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺**)：來自 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：99.1%純度，RT = 2.62 min。MS：*m/z* = 500.3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.88(m, 2H), 8.04(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.15-5.85(m, 1H), 4.27-4.08(m, 3H), 3.02-2.94(m, 2H), 2.82-2.51(m, 4H), 2.27-2.21(m, 2H), 2.19-2.05(m, 4H), 1.85-1.67(m, 3H), 1.43-1.27(m, 2H), 1.18(td, *J* = 12.5, 12.5 Hz, 1H), 1.02(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0747】**化合物 257 (3,3-二氟-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]環丁烷-1-甲醯胺)**：來自 3,3-二氟環丁烷羧酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：98.3%純度，RT = 1.72 min。MS：*m/z* = 429.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.89(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.25-4.10(m, 3H), 2.97-2.86(m, 1H), 2.84-2.54(m, 6H), 2.19-2.03(m, 2H), 1.17(td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.02(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0748】**化合物 258 (1-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]吡咯啶-3-甲醯胺)**：來自 3,3-二氟環丁烷羧酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：90.4%純度，RT = 1.28 min。MS：*m/z* = 422.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93-8.86(m, 2H), 8.02(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.25-4.06(m, 3H), 3.04-2.89(m, 2H), 2.82-2.77(m, 1H), 2.70-2.42(m, 4H), 2.37(s, 3H), 2.17-1.96(m, 4H), 1.16(td, *J* = 12.4, 12.4 Hz, 1H), 1.00(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0749】化合物 **259 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]吡啶-3-基]-2-(4-甲基吡咔-1-基)乙醯胺)**：來自 3,3-二氟環丁烷羧酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)吡啶-3-胺。HPLC：97.1%純度，RT = 1.38 min。MS：*m/z* = 451.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.10-8.95(m, 2H), 8.07(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.17-3.93(m, 3H), 3.40-3.30(m, 1H), 3.00-2.85(m, 2H), 2.78(t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.62-2.22(m, 8H), 2.16(s, 3H), 1.95(d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.26(td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 0.94(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0750】化合物 **292 (2-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]吡啶-3-基]丙醯胺)**：來自 2-羥基丙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)吡啶-3-胺。HPLC：98.9%純度，RT = 2.41 min。MS：*m/z* = 385.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.86(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.27-4.05(m, 4H), 2.83(t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.62(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.16-2.06(m, 2H), 1.41-1.24(m, 4H), 1.04(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0751】化合物 **293 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]吡啶-3-基]-2-(1-甲基吡啶-3-基)乙醯胺)**：來自 2-(1-甲基吡啶-3-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)吡啶-3-胺。HPLC：99.4%純度，RT = 1.03 min。MS：*m/z* = 450.2 $[M+H]^+$. ^1H

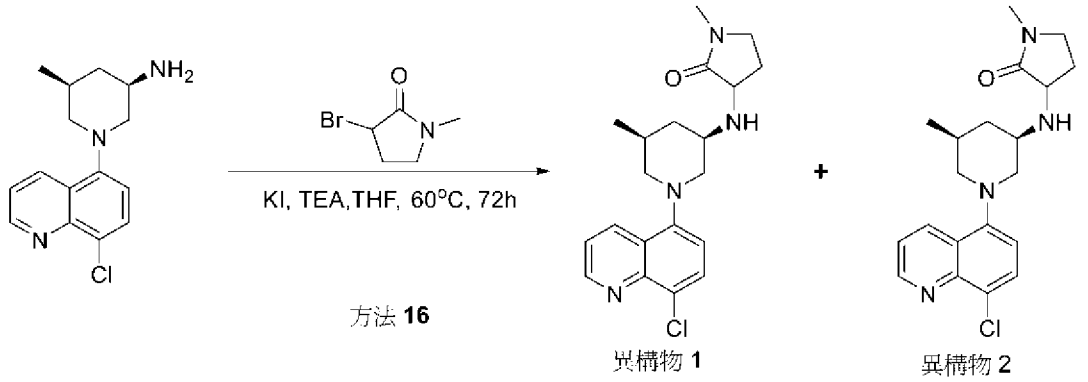
NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.05-8.95(m, 2H), 8.06(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.25-4.07(m, 2H), 3.99-3.87(m, 1H), 2.59-2.40(m, 4H), 2.10(s, 3H), 2.02-1.72(m, 6H), 1.65-1.35(m, 4H), 1.10(td, J = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.95-0.78(m, 4H).

【0752】**化合物 295 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙醯胺)**：來自 2-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：92.1%純度，RT = 4.92 min。MS：m/z = 436.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.03(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.97(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22-4.07(m, 2H), 3.99-3.85(m, 1H), 2.70-2.30(m, 9H), 2.18 - 2.02(m, 3H), 2.00-1.80(m, 3H), 1.42 - 1.29(m, 1H), 1.20-1.04(m, 1H), 0.93(d, J = 6.3 Hz, 3H).

【0753】**化合物 299 (2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺)**：來自 2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)丙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC： 94.2%純度，RT = 2.63 min。MS：m/z = 458.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92-8.88(m, 2H), 8.02(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.20-4.06(m, 3H), 3.76-3.59(m, 4H), 3.14-3.02(m,

1H), 2.81-2.70(m, 1H), 2.61-2.55(m, 1H), 2.14-1.99(m, 2H), 1.32-1.18(m, 4H), 1.01(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 72：合成化合物 260 及化合物 261 ((R)-3-(((3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)胺基)-1-甲基吡咯啶-2-酮及(S)-3-[[(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基]-1-甲基吡咯啶-2-酮)



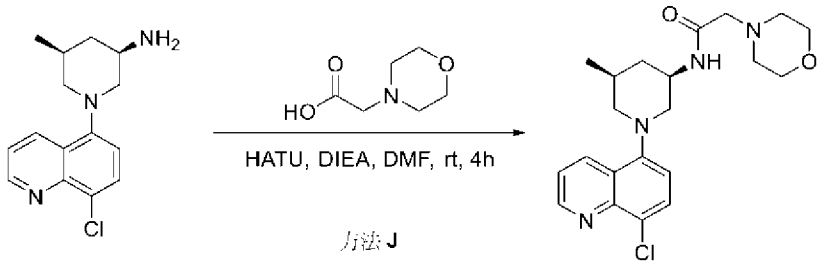
【0754】(R)-3-(((3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)胺基)-1-甲基吡咯啶-2-酮及(S)-3-[[(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基]-1-甲基吡咯啶-2-酮：使用方法 16，由(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺及3-溴-1-甲基吡咯啶-2-酮製備3-[[(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基]-1-甲基吡咯啶-2-酮。粗產物先在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 x 150 mm 10 um；移動相，含乙腈之水(具有0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於8分鐘內20%至55%之梯度；偵測器，UV 254 nm。然後藉由在下列條件下於掌性prep-HPLC上分離，獲得3-[[(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺基]-1-甲基吡咯啶-2-酮之二種非鏡像異構物：管柱，Chiral

PAK ID-3，0.46 x 10 cm，3 um；移動相，含 EtOH 之己烷，於 12 分鐘內 50%等度；偵測器，UV 254/220 nm。

【0755】**異構物 1**：(30 mg，15%，淡黃色固體)HPLC：99.4%純度，RT = 1.26 min。MS：*m/z* = 373.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.96(d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.72-8.65(m, 1H), 7.86(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67(dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.09(t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.83-3.64(m, 2H), 3.54-3.40(m, 2H), 3.40-3.25(m, 1H), 2.92(s, 3H), 2.71(t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.56(dt, *J* = 12.7, 6.9 Hz, 1H), 2.46(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.34(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.26-2.14(m, 1H), 2.13-1.97(m, 1H), 1.21(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.07(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0756】**異構物 2**：(30 mg，15%，淡黃色固體)HPLC：99.1%純度，RT = 0.98 min。MS：*m/z* = 373.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ8.96(d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.72-8.65(m, 1H), 7.86(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67(dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.09(t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.83-3.64(m, 2H), 3.54-3.40(m, 2H), 3.40-3.25(m, 1H), 2.92(s, 3H), 2.71(t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.56(dt, *J* = 12.7, 6.9 Hz, 1H), 2.46(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.34(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.26-2.14(m, 1H), 2.13-1.97(m, 1H), 1.21(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.07(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

實施例 73：合成化合物 262 (N-[(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺)



【0757】N-[(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺：使用方法 J，由 3,3-二氟環丁烷羧酸及(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺製備 N-[(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 10 分鐘內 20%至 39%(於 7 分鐘內維持 39.0%)梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 N-[(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺之淡黃色固體(30 mg，30%)。

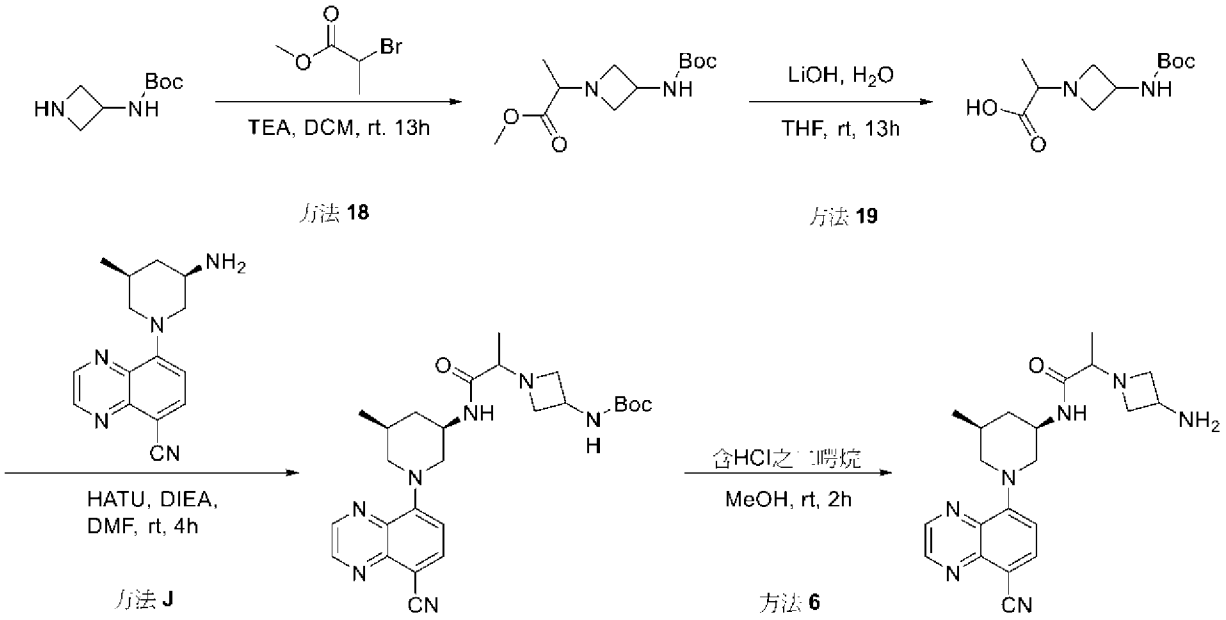
【0758】化合物 262：HPLC：99.8%純度，RT = 1.43 min。MS：*m/z* = 403.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.81(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.31-4.24(m, 1H), 3.73(t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.54-3.44(m, 1H), 3.32-3.23(m, 1H), 3.04(s, 2H), 2.59-2.40(m, 6H), 2.23-2.03(m, 2H), 1.21(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.04(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0759】下列化合物以類似方法合成：

【0760】**化合物 263 (N-[(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-羥基乙醯胺)**：來自 2-羥基乙酸及(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：99.9%純度，RT = 1.25 min。MS：*m/z* = 334.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.71(dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.81(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.35-4.27(m, 1H), 3.99(s, 2H), 3.52-3.43(m, 1H), 3.31-3.25(m, 1H), 2.58(t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.45(t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.24-2.07(m, 2H), 1.24(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.04(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0761】**化合物 264 (N-[(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(二甲基胺基)乙醯胺)**：來自 2-羥基乙酸及(3R,5S)-1-(8-氯喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：99.4%純度，RT = 1.50 min。MS：*m/z* = 361.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.74-8.64(m, 1H), 7.79(dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.62(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.23-7.13(m, 1H), 4.29-4.20(m, 1H), 3.48-3.43(m, 1H), 3.27-3.22(m, 1H), 2.97(s, 2H), 2.51(t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.42(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.28(s, 6H), 2.17-2.06(m, 2H), 1.17(td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 74：合成化合物 267 (2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]丙醯胺)



方法 18

【0762】2-(3-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]三亞甲亞胺-1-基)丙酸乙酯：在含 N-(三亞甲亞胺-3-基)胺基甲酸三級丁酯(475 mg，2.76 mmol)之 DCM(40 m)溶液中，於室溫添加三乙胺(418 mg，4.14 mmol)及 2-溴丙酸乙酯(749 mg，4.14 mmol)，所產生之溶液於室溫攪拌 13 小時。當反應完成時，其藉由添加水(10 mL)驟冷。所產生之溶液以乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 50%梯度)洗提，產生 2-(3-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]三亞甲亞胺-1-基)丙酸乙酯之黃色油狀物(330 mg，44%)。MS：m/z = 259.3 $[M+H]^+$.

方法 19

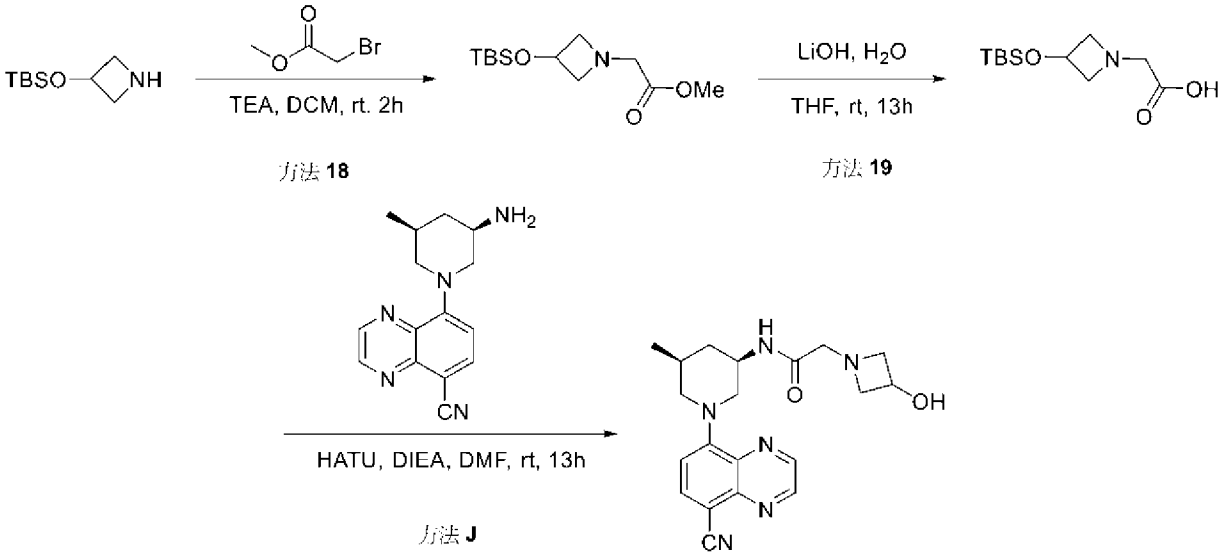
【0763】**乙基 2-(3-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]三亞甲亞胺-1-基)**：在含 2-(3-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]三亞甲亞胺-1-基)丙酸乙酯(475 mg，1.74 mmo)之 THF(5 mL)溶液中，於室溫添加含 LiOH(125 mg)之水(15 mL)溶液，然後所產生之混合物攪拌於室溫 13 小時。當反應完成時，以氯化氫溶液(2 M)調整反應混合物 pH 值至 5。所產生之混合物以 DCM(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 2-(3-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]三亞甲亞胺-1-基)丙酸之白色固體(300 mg，70%)。MS：*m/z* = 245.1 $[M+H]^+$

【0764】**2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]丙醯胺**：使用方法 J 及 6，由 2-(3-(三級丁氧基羰基胺基)三亞甲亞胺-1-基)丙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈製備 2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]丙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 6 分鐘內 24%至 31%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]丙醯胺之黃色固體(24 mg，17%於 2 個步驟)。

【0765】**化合物 267**：HPLC：95.6%純度，RT = 1.27 min。MS：*m/z* = 394.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.85(m, 2H), 8.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.35-4.05(m, 3H), 3.66-3.50(m, 3H), 2.96-2.65(m, 5H), 2.07(d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.33-1.22(m, 1H), 1.16(d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.02(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

實施例 75：合成化合物 270 ((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基 2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)乙酸酯)



【0766】(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基 2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)乙酸酯：使用方法 18、19 及 *J*，由 3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)三亞甲亞胺、2-溴乙酸甲酯及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈製備(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基 2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)乙酸酯。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3·H_2O$)，於 7 分鐘內 28%

至32%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基 2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)乙酸酯之黃色固體(22 mg，10%於3個步驟)。

【0767】**化合物 270**：HPLC：97.7%純度，RT = 2.43 min。MS：*m/z* = 381.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.85(m, 2H), 8.08(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42-4.21(m, 3H), 4.19-4.07(m, 1H), 3.77-3.68(m, 2H), 3.18(d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.08-2.99(m, 2H), 2.87-2.76(m, 1H), 2.72-2.60(m, 1H), 2.12-1.96(m, 2H), 1.26(td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.01(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0768】下列化合物以類似方法合成：

【0769】**化合物 271 ((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基 2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)丙酸酯)**：來自 3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)三亞甲亞胺、2-溴丙酸乙酯及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：96.9%純度，RT = 1.06 min。MS：*m/z* = 395.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.85(m, 2H), 8.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27(dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 4.39-4.23(m, 3H), 4.18-4.07(m, 1H), 3.66-3.60(m, 2H), 3.01-2.76(m, 4H), 2.73-2.62(m, 1H), 2.08-2.03(m, 2H), 1.36-1.20(m, 1H), 1.16(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0770】**化合物 273 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)丙**

醯胺)：來自 3,3-二氟三亞甲亞胺、2-溴丙酸乙酯及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：97.0%純度，RT = 1.50 min。MS：*m/z* = 415.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.21(m, 2H), 4.20-4.06(m, 1H), 3.77-3.58(m, 4H), 3.12-3.02(m, 1H), 2.90-2.78(m, 1H), 2.74-2.62(m, 1H), 2.11-1.98(m, 2H), 1.37-1.18(m, 4H), 1.01(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0771】化合物 **275 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4-羥基哌啶-1-基)丙醯胺)**：來自哌啶-4-醇、2-溴丙酸乙酯及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈。HPLC：96.7%純度，RT = 1.82 及 1.86 min。MS：*m/z* = 423.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28(dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.39-4.10(m, 3H), 3.62(dd, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 3.15-2.98(m, 1H), 2.90-2.63(m, 4H), 2.42-2.19(m, 2H), 2.15-1.80(m, 4H), 1.56(d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 1.36-1.19(m, 4H), 1.02(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0772】化合物 **284 ((3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基 2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)乙酸酯)**：來自 2-(3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)三亞甲亞胺-1-基)乙酸。HPLC：99.9%純度，RT = 1.32 min。MS：*m/z* = 423.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ

8.91(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.63(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.40-4.16(m, 2H), 3.74-3.65(m, 2H), 3.61-3.52(m, 1H), 3.41-3.32(m, 1H), 3.15(s, 2H), 3.01(dd, *J* = 8.2, 6.0 Hz, 2H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.20-2.05(m, 2H), 1.19(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0773】化合物 **285 (2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]吡啶-3-基]丙醯胺)**：來自 2-(3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)三亞甲亞胺-1-基)丙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)吡啶-3-胺。HPLC：98.2%純度，RT = 3.41 min。MS：*m/z* = 437.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.69-8.62(m, 1H), 8.04(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.38-4.31(m, 1H), 4.25(dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.62(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.39(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.95(dt, *J* = 23.0, 6.3 Hz, 3H), 2.62-2.42(m, 2H), 2.11-2.16(m, 2H), 1.28-1.12(m, 4H), 1.08-1.01(m, 3H).

【0774】化合物 **296 (2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]吡啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)三亞甲亞胺-1-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)吡啶-3-胺。HPLC：99.1%純度，RT = 1.26

min。MS：*m/z* = 424.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92-8.85(m, 2H), 8.02(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.22(m, 1H), 4.34(tt, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.21-416(m, 2H), 4.08-4.05(m, 1H), 3.71(dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 2H), 3.17(s, 2H), 3.05-3.01(m, 2H), 2.78-2.67(m, 1H), 2.57(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.09-2.05(m, 2H), 1.22(td, *J* = 12.7, 11.8 Hz, 1H), 1.01(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0775】**化合物 297 ((3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基 2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)丙酸酯)**：來自 2-(3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)三亞甲亞胺-1-基)丙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：93.0%純度，RT = 3.18 min。MS：*m/z* = 438.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.88(m, 2H), 8.04(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.38-4.34(m, 1H), 4.20-4.06(m, 3H), 3.69-3.60(m, 2H), 3.00-2.82(m, 3H), 2.76-2.74(m, 1H), 2.59(t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.18-2.04(m, 2H), 1.33-1.14(m, 4H), 1.03(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0776】**化合物 308 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)乙醯胺)**：來自 2-(3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)三亞甲亞胺-1-基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：97.9%純度，RT = 2.52 min。MS：*m/z* = 405.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.61(dd, *J* = 8.6, 1.8

Hz, 1H), 7.93(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.55(m, 2H), 7.25(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.40-4.30(m, 1H), 4.27-4.18(m, 1H), 3.74-3.65(m, 2H), 3.58-3.49(m, 1H), 3.35-3.20(m, 1H), 3.15(s, 2H), 3.05-2.96(m, 2H), 2.58-2.38(m, 2H), 2.18-2.02(m, 2H), 1.17(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

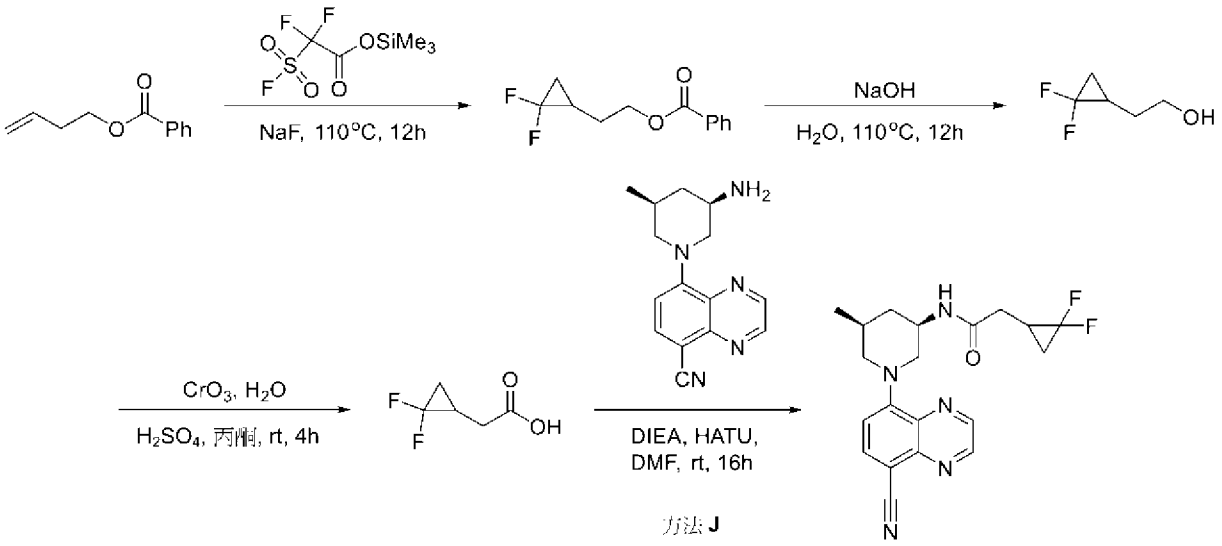
【0777】化合物 309 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)丙醯胺)：來自 2-(3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)三亞甲亞胺-1-基)丙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：95.7%純度，RT = 2.47 min。MS：*m/z* = 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.61(dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.93(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.55(m, 2H), 7.26(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.36-4.28(m, 1H), 4.26-4.17(m, 1H), 3.62-3.55(m, 2H), 3.55-3.48(m, 1H), 3.39-3.20(m, 1H), 2.94-2.85(m, 3H), 2.56-2.41(m, 2H), 2.20-2.04(m, 2H), 1.23-1.13(m, 4H), 1.03(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0778】化合物 320 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)乙醯胺)：來自 2-[3-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]三亞甲亞胺-1-基]乙酸及(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：91.1%純度，RT = 2.97 min。MS：*m/z* = 406.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90-8.82(m, 2H), 7.96(d, *J* = 8.2 Hz, 1H),

7.63(t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.40-4.30(m, 1H), 4.25-4.15(m, 1H), 4.09(dd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 3.98(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.74-3.70(m, 2H), 3.17(s, 2H), 3.05-3.01(m, 2H), 2.69(t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.53(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.18-2.04(m, 2H), 1.22-1.18(m, 1H), 1.01(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0779】化合物 321 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)丙醯胺)：來自 2-[3-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]三亞甲亞胺-1-基]丙酸及(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：94.2%純度，RT = 1.24 min。MS：*m/z* = 420.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91-8.80(m, 2H), 8.00-7.92(m, 1H), 7.63(t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.36-4.30(m, 1H), 4.22-4.16(m, 1H), 4.11-3.95(m, 2H), 3.66-3.60(m, 2H), 3.00-2.85(m, 3H), 2.72-2.65(m, 1H), 2.52(t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.09(m, 2H), 1.31-1.13(m, 4H), 1.01(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 76：合成化合物 272 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(2,2-二氟環丙基)乙醯胺)



【0780】**2-(2,2-二氟環丙基)乙基苯甲酸酯**：將苯甲酸丁-3-烯-1-基酯(2.85 g，16.17 mmol)及2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸三甲基矽烷酯(7.98 g，31.89 mmol)在潔淨條件下混合，於其中添加NaF(36 mg，0.86 mmol)。所產生之混合物於110°C攪拌12小時。冷卻至室溫後，反應藉由添加水(20 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(80 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含EtOAc之己烷(0%至6%梯度)洗提，產生2-(2,2-二氟環丙基)乙基苯甲酸酯之黃色油狀物(1.84 g，50%)。MS：m/z = 227.1 $[M+H]^+$.

【0781】**2-(2,2-二氟環丙基)乙-1-醇**：在含2-(2,2-二氟環丙基)乙基 苯甲酸酯(900 mg，3.98 mmol)之水(20 mL)溶液中，於室溫添加氫氧化鈉(1.60 g，40.00 mmol)。所產生之混合物於100°C攪拌16小時，冷卻至室溫後，反應混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由Na_2SO_4乾燥。在減壓下移

除溶劑，產生 2-(2,2-二氟環丙基)乙-1-醇之無色液體(210 mg，43%)。GCMS：m/z = 122 $[M]^+$.

【0782】**2-(2,2-二氟環丙基)乙酸**：於 0°C，在含 CrO_3 (5.70 g，57.00 mmol)之硫酸(8.3 mL)溶液中，添加水(92 mL)，然後於 20 分鐘期間逐滴添加含 2-(2,2-二氟環丙基)乙-1-醇(180 mg，1.47 mmol)之丙酮(30 mL)溶液，所產生之混合物於室溫攪拌 4 小時。當反應完成時，反應混合物以醚(50 mL x 4)萃取，合併有機層，以 2M 氫氧化鈉溶液(50 mL x 4)洗滌，並合併水溶液層。使用硫酸調整所產生之水溶液 pH 值至 1，並以醚(50 mL x 4)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 2-(2,2-二氟環丙基)乙酸之無色油狀物(117 mg，58%)。GCMS：m/z = 136 $[M]^+$.

【0783】**(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基 2-(3-羥基三亞甲亞胺-1-基)丙酸酯**：使用方法 J，由 3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)三亞甲亞胺、2-溴丙酸乙酯及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈製備 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(2,2-二氟環丙基)乙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)，於 7 分鐘內 30%至 60%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(2,2-二氟環丙基)乙醯胺之黃色固體(30 mg，33%)。

【0784】**化合物 272**：HPLC： 98.5%純度，RT = 1.45 min。MS：*m/z* = 386.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.45-4.36(m, 1H), 4.32(d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.21-4.09(m, 1H), 2.82-2.62(m, 2H), 2.51-2.30(m, 2H), 2.16-1.83(m, 3H), 1.62-1.48(m, 1H), 1.33-1.07(m, 2H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0785】下列化合物以類似方法合成：

【0786】**化合物 286 (2-(2,2-二氟環丙基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(2,2-二氟環丙基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：98.0%純度，RT = 1.77 min。MS：*m/z* = 428.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.97-8.91(m, 1H), 8.74-8.62(m, 1H), 8.03(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.24(m, 1H), 3.69-3.60(m, 1H), 3.44-3.35(m, 1H), 2.56-2.39(m, 3H), 2.33(dd, *J* = 15.4, 7.4 Hz, 1H), 2.24-2.09(m, 2H), 2.00-1.80(m, 1H), 1.61-1.45(m, 1H), 1.23-0.97(m, 5H).

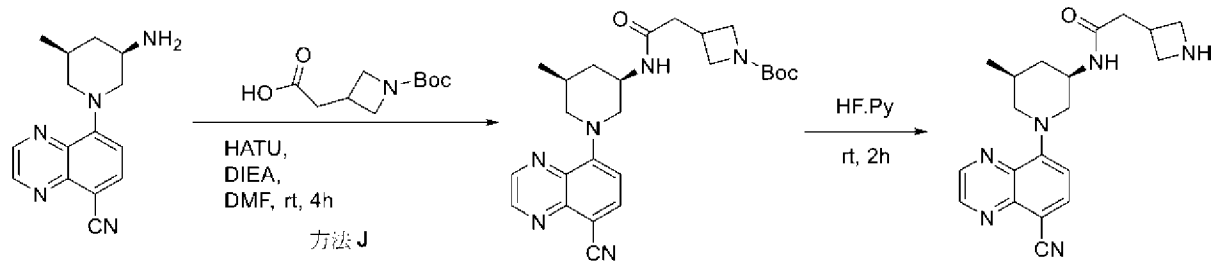
【0787】**化合物 298 (2-(2,2-二氟環丙基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(2,2-二氟環丙基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：97.0%純度，RT = 1.73 min。MS：*m/z* = 429.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-.88(m, 2H), 8.10(d,

J = 8.3 Hz, 1H), 7.35(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.14(m, 3H), 2.78-2.28(m, 4H), 2.22-2.11(m, 2H), 2.05-1.86(m, 1H), 1.66-1.52(m, 1H), 1.31-1.13(m, 2H), 1.08(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0788】**化合物 310 (2-(2,2-二氟環丙基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺)：**來自 2-(2,2-二氟環丙基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：99.3%純度，RT = 1.46 min。MS：*m/z* = 410.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.67-8.60(m, 1H), 7.95(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85-7.54(m, 2H), 7.26(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.28-4.20(m, 1H), 3.65-3.56(m, 1H), 3.40-3.34(m, 1H), 2.52-2.41(m, 3H), 2.32(dd, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 2.24-2.08(m, 2H), 1.96-1.84(m, 1H), 1.58-1.49(m, 1H), 1.22-1.01(m, 5H).

【0789】**化合物 322 (2-(2,2-二氟環丙基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺)：**來自 2-(2,2-二氟環丙基)乙酸及(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：96.9%純度，RT = 3.24 min。MS：*m/z* = 411.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.85(m, 2H), 7.96(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63(t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.27-4.10(m, 2H), 4.05-3.97(m, 1H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.55-2.38(m, 2H), 2.37-2.26(m, 1H), 2.13-2.06(m, 2H), 1.95-1.83(m, 1H), 1.59-1.45(m, 1H), 1.21-1.04(m, 2H), 1.00(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

實施例 77：合成化合物 274 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)丙醯胺)



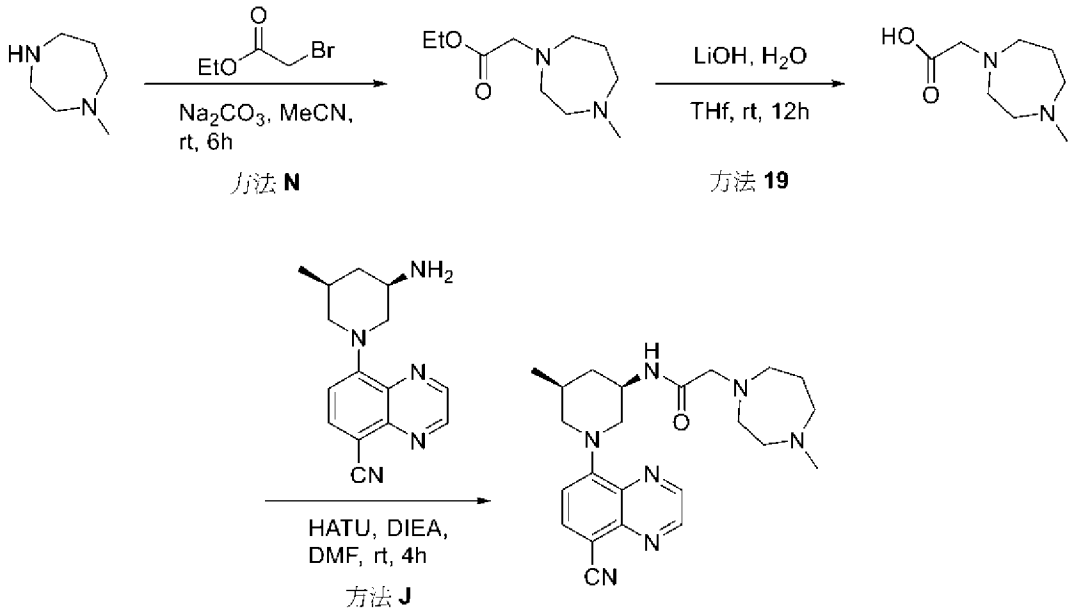
【0790】3-([[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺甲醯基]甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸三級丁酯：使用方法 J，由 2-(1-(三級丁氧基羰基)三亞甲亞胺-3-基)乙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈製備 3-([[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺甲醯基]甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸三級丁酯。粗產物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 50%梯度)洗提，產生 3-([[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺甲醯基]甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸三級丁酯之黃色固體(90 mg，15%)。MS：*m/z* = 465.3 $[M+H]^+$.

【0791】2-(三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺：於 0°C，3-([[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]胺甲醯基]甲基)三亞甲亞胺-1-羧酸三級丁酯(85 mg，0.18 mmol)逐滴添加 HF-吡啶溶液(7 mL)，所產生之溶液於室溫另攪拌 2 小時。當反應完成時，其藉由添加水(15 mL)驟冷，所產生之混合物以 DCM(30 mL x 3)萃取，合併有

機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 MeOH 之 DCM 洗提(0%至 10%梯度)，產生 2-(三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺之黃色固體(14 mg 21%)。

【0792】**化合物 274**：HPLC：91.4%純度，RT = 2.80 min。MS：*m/z* = 365.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.80(m, 2H), 8.10-7.98(m, 1H), 7.22(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28(t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 4.13-3.85(m, 3H), 3.65(t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.13(dt, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.77-2.42(m, 4H), 2.12-1.92(m, 2H), 1.25-0.92(m, 4H).

實施例 78：合成化合物 276 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮吡-1-基)乙醯胺)



【0793】**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮吡-1-基)乙醯胺**：使用方法N、19及*J*，由1-甲基-1,4-二氮吡、2-溴乙酸乙酯及8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈製備N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮吡-1-基)乙醯胺。粗產物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有0.05% $NH_3.H_2O$)，於10分鐘內27%至28%梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮吡-1-基)乙醯胺之黃色固體(12 mg，5%於3個步驟)。

【0794】**化合物276**：HPLC：96.6%純度，RT = 1.08 min。MS：*m/z* = 422.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.38-4.12(m, 3H), 3.15(s, 2H), 2.90-2.60(m, 10H), 2.37(s, 3H), 2.14-1.94(m, 2H), 1.90-1.74(m, 2H), 1.29(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.00(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0795】下列化合物以類似方法合成：

【0796】**化合物290 (2-(4-甲基-1,4-二氮吡-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自2-(4-甲基-1,4-二氮吡-1-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：96.5%純度，RT = 1.47 min。MS：*m/z* = 464.3

[M+H]$^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.58(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.38(d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.18-3.14(m, 2H), 2.81-2.30(m, 13H), 2.23-2.03(m, 2H), 1.83(q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.25(td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.04(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

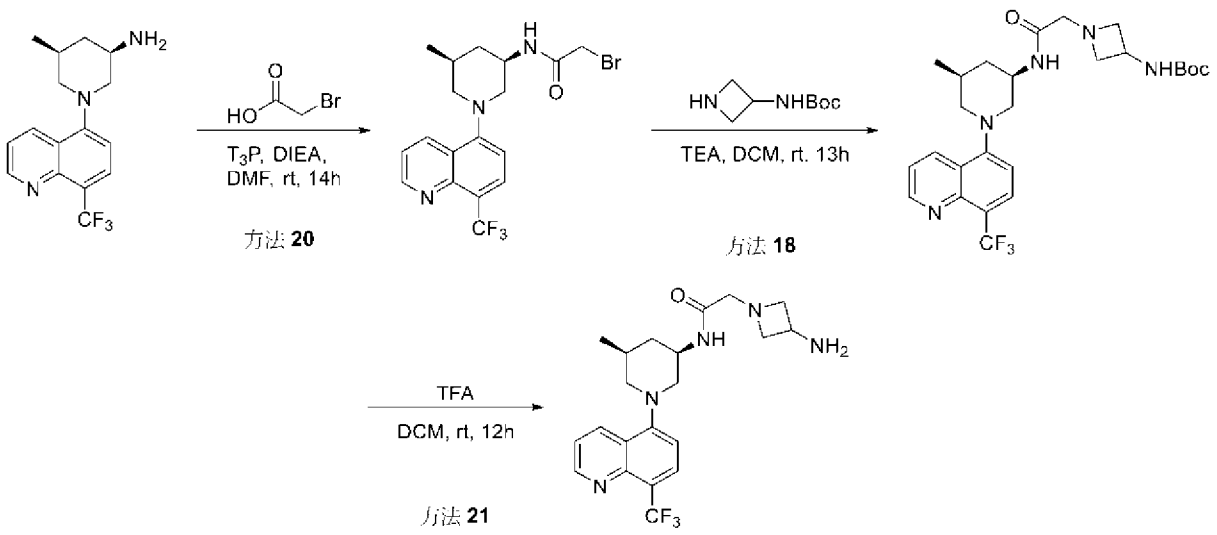
【0797】**化合物 314 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)乙醯胺)**：來自 2-(4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：95.3%純度，RT = 2.46 min。MS：*m/z* = 446.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.91(dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.00-7.54(m, 3H), 7.29(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.36-4.24(m, 1H), 3.61-3.52(m, 1H), 3.44-3.30(m, 1H), 3.18(s, 2H), 2.84-2.67(m, 8H), 2.64-2.44(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.27-2.08(m, 2H), 1.87-1.81(m, 2H), 1.26(td, *J* = 12.1, 12.0 Hz, 1H), 1.06(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0798】**化合物 326 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)乙醯胺)**：來自 2-(4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)乙酸及(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：87.1%純度，RT = 1.29 min。MS：*m/z* =

447.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.85(m, 2H), 7.97(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63(t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.32-4.18(m, 1H), 4.13-4.09(m, 1H), 4.00-3.98(m, 1H), 3.20-2.95(m, 2H), 2.83-2.64(m, 9H), 2.55(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.39(s, 3H), 2.13-2.07(m, 2H), 1.90-1.76(m, 2H), 1.30-1.24(m, 1H), 1.12-0.99(m, 3H).

【0799】化合物 362 (2-(4-甲基-1,4-二氮吡-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-胺及 2-(4-甲基-1,4-二氮吡-1-基)乙酸。HPLC：93.7%純度，RT = 2.36 min。MS：*m/z* = 465.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.86(m, 2H), 8.04(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.23-4.09(m, 3H), 3.21(s, 2H), 2.86-2.60(m, 10H), 2.49(s, 3H), 2.12-2.08(m, 2H), 1.89-1.85(m, 2H), 1.36-1.20(m, 1H), 1.04(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

實施例 79：合成化合物 280 (2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)



方法 20

【0800】2-溴-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺：在含(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺(266 mg，0.86 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中，於室溫添加 2-溴乙酸(475 mg，3.42 mmol)、T_3P(817 mg，2.57 mmol)、DIEA(551 mg，4.26 mmol)，所產生之溶液於室溫攪拌14 小時。當反應完成時，其藉由添加水(10 mL)驟冷。所產生之混合物以 DCM(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶液，產生 2-溴-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺之黃色固體(400 mg，粗產物)。

【0801】(註：在方法 20 中，該溶劑亦可以二氯甲烷替代 N,N-二甲基甲醯胺)

【0802】N-[1-([[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺甲醯基]甲基)三亞甲亞胺-3-基]胺

基甲酸三級丁酯：使用方法 18，由三亞甲亞胺-3-基胺基甲酸三級丁酯及 2-溴-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-基)乙醯胺製備 N-[1-([[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺甲醯基]甲基)三亞甲亞胺-3-基]胺基甲酸三級丁酯。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3.H_2O$)，於 8 分鐘內 30%至 45%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 N-[1-([[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺甲醯基]甲基)三亞甲亞胺-3-基]胺基甲酸三級丁酯之白色固體(38 mg，26%於 2 個步驟)。MS：m/z = 522.3 $[M+H]^+$.

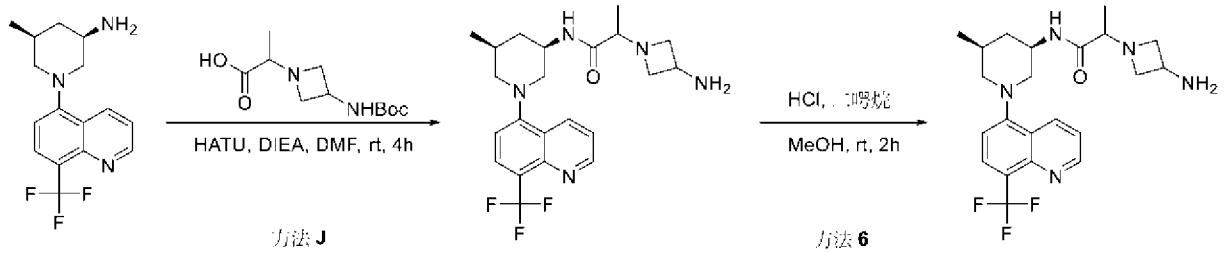
方法 21

【0803】**2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺**：在含 N-[1-([[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺甲醯基]甲基)三亞甲亞胺-3-基]胺基甲酸三級丁酯(18 mg，0.03 mmol)之二氯甲烷(5 mL)溶液中，於室溫添加三氟乙酸(0.5 mL)，所產生之溶液於室溫攪拌 12 小時。反應完成後，反應混合物在減壓下濃縮，殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，於 7 分鐘內 30%至 45%梯度；偵測器，UV

254 nm。獲得 N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-3-基)乙醯胺之白色固體(7 mg，44%)。

【0804】**化合物 280**：HPLC： 92.4%純度，RT = 2.48 min。MS：*m/z* = 422.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.64(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.16(m, 1H), 3.70-3.53(m, 4H), 3.38(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.14(s, 2H), 2.98-2.90(m, 2H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.22-2.08(m, 2H), 1.20(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

實施例 80：合成化合物 281 (2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺)



【0805】**2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺**：使用方法 J 及 6，由 2-(3-(三級丁氧基羰基胺基)三亞甲亞胺-1-基)丙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺製備 2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-

5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 7 分鐘內 30%至 37%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺之白色固體(17 mg，17%於 2 個步驟)。

【0806】**化合物 281**：HPLC： 99.2%純度，RT = 2.51 min。MS：*m/z* = 436.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.63(dt, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.15(m, 1H), 3.61-3.47(m, 4H), 3.41-3.33(m, 1H), 2.91-2.75(m, 3H), 2.59-2.41(m, 2H), 2.21-2.05(m, 2H), 1.31-1.09(m, 4H), 1.03(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0807】下列化合物以類似方法合成：

【0808】**化合物 282 (2-胺基-2-環丙基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-環丙基乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：96.3%純度，RT = 1.76 min。MS：*m/z* = 407.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.19-9.04(m, 2H), 8.26(d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.98-7.95(m, 1H), 7.42(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.26-4.25(m, 1H), 3.69(d, *J* = 11.4 Hz, 1H),

3.48(d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.15(dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 2.77-2.53(m, 2H), 2.25-2.05(m, 2H), 1.28-1.23(m, 2H), 1.03(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.84-0.58(m, 3H), 0.56-0.45(m, 1H).

【0809】**化合物 288 (2-(三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)丙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC： 91.7%純度，RT = 4.98 min。MS：*m/z* = 407.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.13-9.00(m, 2H), 8.23(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92(dd, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.28-4.08(m, 3H), 3.93(t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.70(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.48(d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.30-3.16(m, 1H), 2.69-2.52(m, 4H), 2.25-2.09(m, 2H), 1.21(td, *J* = 14.0, 11.9 Hz, 1H), 1.04(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

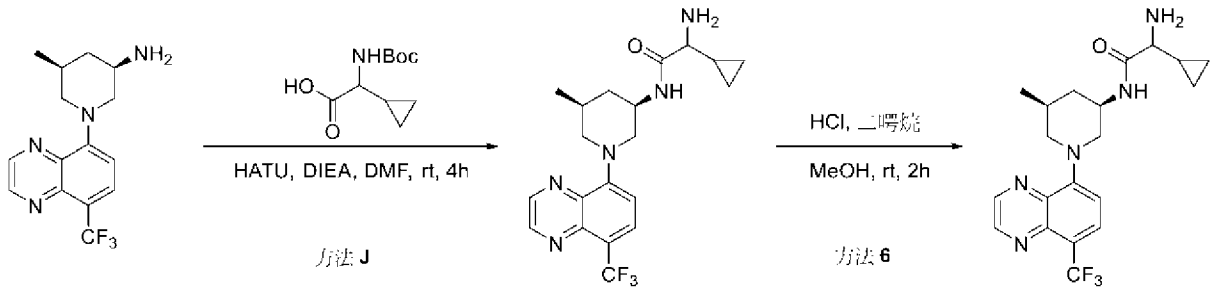
【0810】**化合物 291 (4-胺基-3,3-二甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]丁醯胺)**：來自 4-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]-3,3-二甲基丁酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC： 95.1%純度，RT = 1.09 min。MS：*m/z* = 423.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.61(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.99(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.17(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.23-4.16(m, 1H), 3.63-3.52(m, 1H),

3.35(apparent d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.64(s, 2H), 2.52-2.38(m, 2H), 2.18(s, 2H), 2.13-2.04(m, 2H), 1.29-0.96(m, 10H).

【0811】**化合物 476 ((S)-2-胺基-3-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-丙醯胺)：**來自(3R,5S)-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺及(S)-2-三級丁氧基羰基胺基-3-羥基-丙酸。HPLC：>99%純度，RT = 2.69 min。MS：m/z = 397.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.01(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.19(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.67(t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.48(dt, J = 10.2, 5.0 Hz, 2H), 3.42 – 3.33(m, 2H), 3.17(dd, J = 6.2, 4.9 Hz, 1H), 2.42(t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.14 – 1.93(m, 2H), 1.78(s, 2H), 1.16(q, J = 12.1 Hz, 1H), 0.95(d, J = 6.5 Hz, 3H).

【0812】**化合物 514 (3-胺基-3-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-丁醯胺)：**來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及 3-三級丁氧基羰基胺基-3-甲基-丁酸。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.02(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.54(dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.21(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.61 – 3.46(m, 1H), 2.47 – 2.34(m, 2H), 2.10(s, 4H), 1.68(s, 2H), 1.06(s, 6H), 0.96(d, J = 6.5 Hz, 3H). MS：m/z = 409 $[M+H]^+$.

實施例 81：合成化合物 294 (2-胺基-2-環丙基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)



【0813】2-胺基-2-環丙基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺：使用方法 J 及 6，由 2-(1-甲基哌啶-3-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺製備 2-胺基-2-環丙基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3.H_2O$)，於 8 分鐘內 30%至 55%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 2-胺基-2-環丙基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺之黃色固體(30 mg，38%於 2 個步驟).

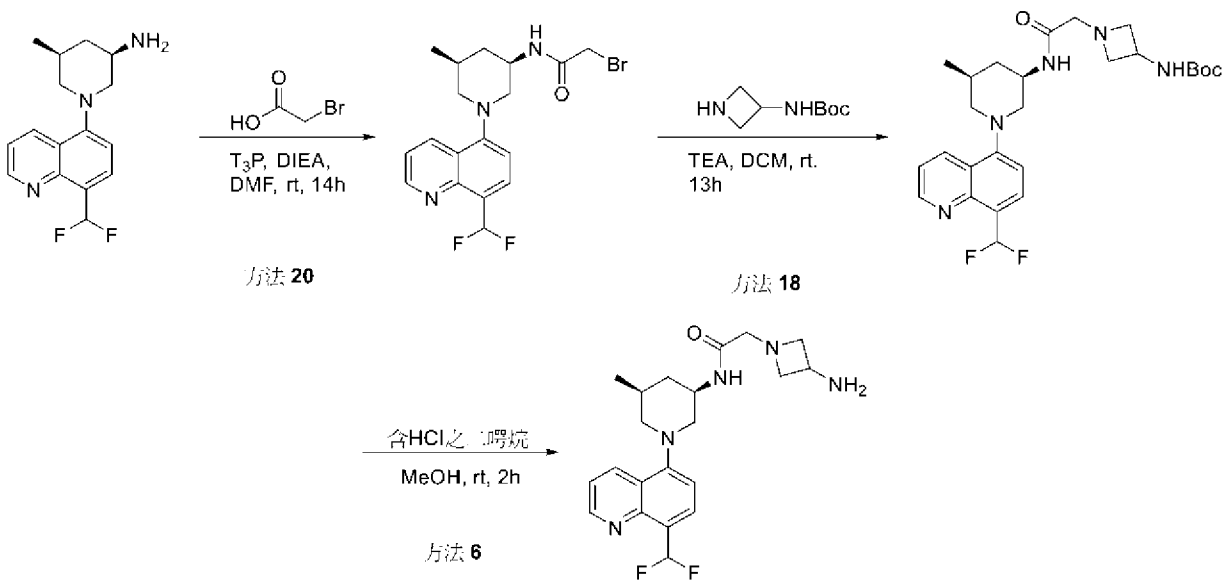
【0814】化合物 294：HPLC：99.3%純度，RT = 1.46 min。MS：*m/z* = 408.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.88(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.26-4.20(m, 2H), 4.11(dd, *J* = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 2.77-2.53(m, 3H), 2.18-2.05(m, 2H), 1.31-1.17(m, 1H), 1.11-0.96(m, 4H), 0.64-0.44(m, 3H), 0.40-0.31(m, 1H).

【0815】下列化合物以類似方法合成：

【0816】**化合物 300 (2-(三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(1-(三級丁氧基羰基)三亞甲亞胺-3-基)乙酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC：91.9%純度，RT = 5.29 min。MS：*m/z* = 408.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.02(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.96(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.27(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.21-4.05(m, 2H), 4.00-3.84(m, 1H), 3.63-3.40(m, 4H), 2.81-2.48(m, 3H), 2.39(d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.99-1.94(m, 2H), 1.12(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.92(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0817】**化合物 301 (4-胺基-3,3-二甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]丁醯胺)**：來自 4-(三級丁氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸及(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。HPLC： 92.8%純度，RT = 1.06 min。MS：*m/z* = 424.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.31-4.05(m, 3H), 2.78-2.46(m, 4H), 2.19(s, 2H), 2.13-2.10(m, 2H), 1.19(td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.03(d, *J* = 5.1 Hz, 9H).

實施例 82：合成化合物 304 (2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺)



【0818】**2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺**：使用方法 20、18 及 6，由 2-溴乙酸、三亞甲亞胺-3-基胺基甲酸三級丁酯及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺製備 2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 8 分鐘內 30%至 60%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺白色固體(20 mg，12%於 3 個步驟)。

【0819】**化合物 304**：HPLC：92.6%純度，RT = 2.72 min。MS：*m/z* = 404.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.88(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.66-8.57(m, 1H), 8.00-7.86(m, 1H), 7.85-7.51(m, 2H), 7.25(d, *J* = 7.9

Hz, 1H), 4.27-4.19(m, 1H), 3.68-3.61(m, 2H), 3.62-3.49(m, 2H), 3.42-3.32(m, 1H), 3.14(s, 2H), 2.98-2.90(m, 2H), 2.58-2.38(m, 2H), 2.21-2.00(m, 2H), 1.18(td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

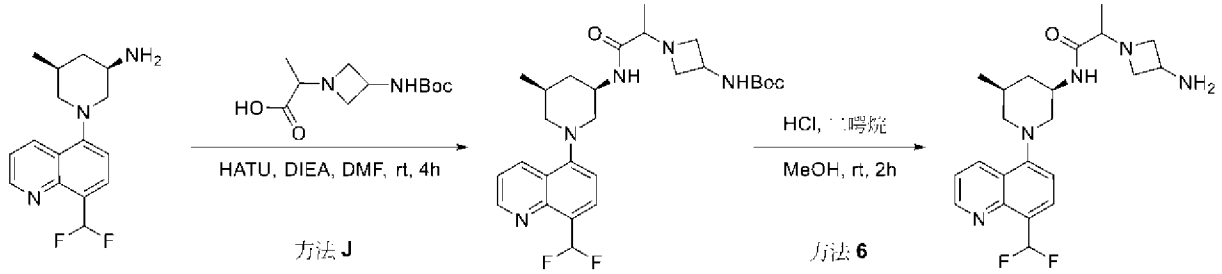
【0820】下列化合物以類似方法合成：

【0821】**化合物 361 (2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-基)乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺、2-溴乙酸及三亞甲亞胺-3-基胺基甲酸三級丁酯。HPLC： 99.1%純度，RT = 2.27 min。MS：*m/z* = 423.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.02(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.97(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.12-3.92(m, 3H), 3.5-3.53(m, 2H), 3.41-3.39(m, 1H), 3.06-2.90(m, 2H), 2.84-2.64(m, 3H), 2.58-2.55(m, 1H), 1.92-1.88(m, 2H), 1.26-1.16(m, 1H), 0.93(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0822】**化合物 365 (2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹喔啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺及聚甲醛。HPLC：87.4%純度，RT = 1.21 min。MS：*m/z* = 405.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92-8.82(m, 2H), 7.96(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80-7.51(m, 1H),7.33(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.28-4.05(m, 2H), 4.04-

3.94(m, 1H), 3.82-3.68(m, 3H), 3.25-3.12(m, 4H), 2.69-2.64(m, 1H), 2.53-2.49(m, 1H), 2.09-2.05(m, 2H), 1.31-1.12(m, 1H), 1.01(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 83：合成化合物 305 (2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]丙醯胺)



【0823】**2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]丙醯胺：**使用方法 J 及 6，由 2-(1-(三級丁氧基羰基)三亞甲亞胺-3-基)乙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺製備 2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]丙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)，於 10 分鐘內 37%至 39%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]丙醯胺白色固體(29 mg，23%於 2 個步驟)。

【0824】**化合物 305：**HPLC：94.5%純度，RT = 1.37 min。MS：*m/z* = 418.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 8.86(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.58(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.95-7.43(m, 3H), 7.22(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.26-4.12(m, 1H), 3.61-3.42(m, 4H), 3.40-3.20(m, 1H), 2.91-2.74(m, 3H), 2.56-2.35(m, 2H), 2.16-1.96(m, 2H), 1.25-1.05(m, 4H), 1.00(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0825】下列化合物以類似方法合成：

【0826】**化合物 306 (2-胺基-2-環丙基-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺)：**來自 2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-環丙基乙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：84.9%純度，RT = 2.57 + 2.60 min。MS：*m/z* = 389.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.92(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.54-8.50(m, 1H), 7.99-7.56(m, 2H), 7.50-7.47(m, 1H), 7.19-6.98(m, 2H), 4.34-4.26(m, 1H), 3.71-3.59(m, 1H), 3.32-3.28(m, 1H), 2.85-2.70(m, 1H), 2.42(apparent q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.22-1.75(m, 4H), 1.13-0.92(m, 5H), 0.68-0.47(m, 3H), 0.32-0.23(m, 1H).

【0827】**化合物 312 (2-(三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺)：**來自 2-(3,3-二氟三亞甲亞胺-1-基)丙酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：96.7%純度，RT = 6.65 min。MS：*m/z* = 389.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.90(dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.62(dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.94(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85-7.50(m, 2H), 7.26(d, *J* = 7.9 Hz, 1H),

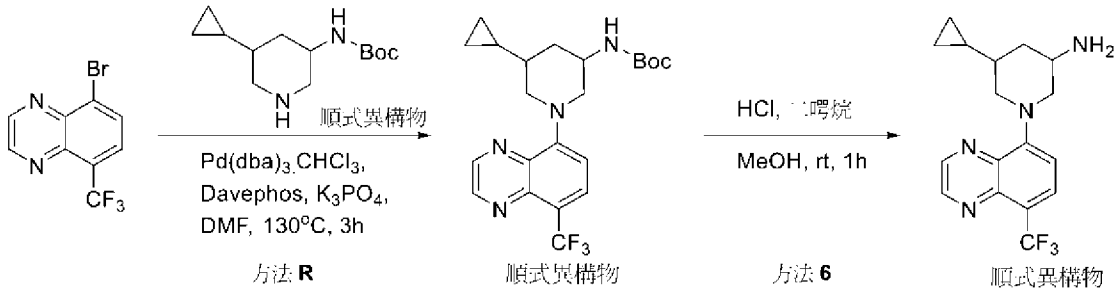
4.22(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.96-3.75(m, 2H), 3.65-3.45(m, 3H), 3.24-3.05(m, 2H), 2.63-2.36(m, 4H), 2.20-2.08(m, 2H), 1.22-0.94(m, 4H).

【0828】**化合物 315 (4-胺基-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺)**：來自 4-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]-3,3-二甲基丁酸及(3R,5S)-1-(8-(二氟甲基)喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC： 95.7%純度，RT = 5.17 min。MS：*m/z* = 405.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.86(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.94-7.45(m, 3H), 7.22(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.28-4.11(m, 1H), 3.55-3.50(m, 1H), 3.40-3.20(m, 1H), 2.56(s, 2H), 2.53-2.33(m, 2H), 2.19-2.02(m, 4H), 1.18-1.07(m, 1H), 0.98-0.88(m, 9H).

【0829】**化合物 324 (2-(三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自 2-(1-(三級丁氧基羰基)三亞甲亞胺-3-基)乙酸及(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：95.8%純度，RT = 1.15 min。MS：*m/z* = 390.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.85(m, 2H), 7.96(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63(t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.22-4.01(m, 2H), 3.94-3.90(m, 2H), 3.66-3.62(m, 2H), 3.23-3.09(m, 1H), 2.65-2.44(m, 4H), 2.10-2.03(m, 2H), 1.13(td, *J* = 12.4, 12.4 Hz, 1H), 1.00(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0830】**化合物 327 (4-胺基-N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺)**：來自 4-[[(三級丁氧基)羰基]胺基]-3,3-二甲基丁酸及(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹噁啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺。HPLC：90.8%純度，RT = 1.29 min。MS：*m/z* = 406.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.93-8.82(m, 2H), 7.96(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63(t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.23-3.95(m, 3H), 2.67-2.56(m, 3H), 2.50(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.19(s, 2H), 2.11-2.08(m, 2H), 1.21-1.07(m, 1H), 1.04-0.94(m, 9H).

實施例 84：合成化合物 330 (順-5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-胺)



【0831】**順-5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-胺**：使用方法 R 及 6，由 5-溴-8-(三氟甲基)喹噁啉及順-5-環丙基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯製備順-5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3.H_2O$)，於 10 分鐘內維持於 36%

梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得順-5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-胺之黃色固體(20 mg，6.5%於2個步驟)。

【0832】**化合物 330**：HPLC：96.7%純度，RT = 1.62 min。MS：*m/z* = 337.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.01(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.96(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.16(m, 1H), 4.18-4.07(m, 2H), 2.97-2.81(m, 1H), 2.77-2.61(m, 1H), 2.60-2.57(m, 2H), 2.50-2.20(m, 1H), 2.10-2.03(m, 1H), 1.15-0.99(m, 2H), 0.63-0.51(m, 1H), 0.48-0.34(m, 2H), 0.24-0.11(m, 2H).

【0833】下列化合物以類似方法合成：

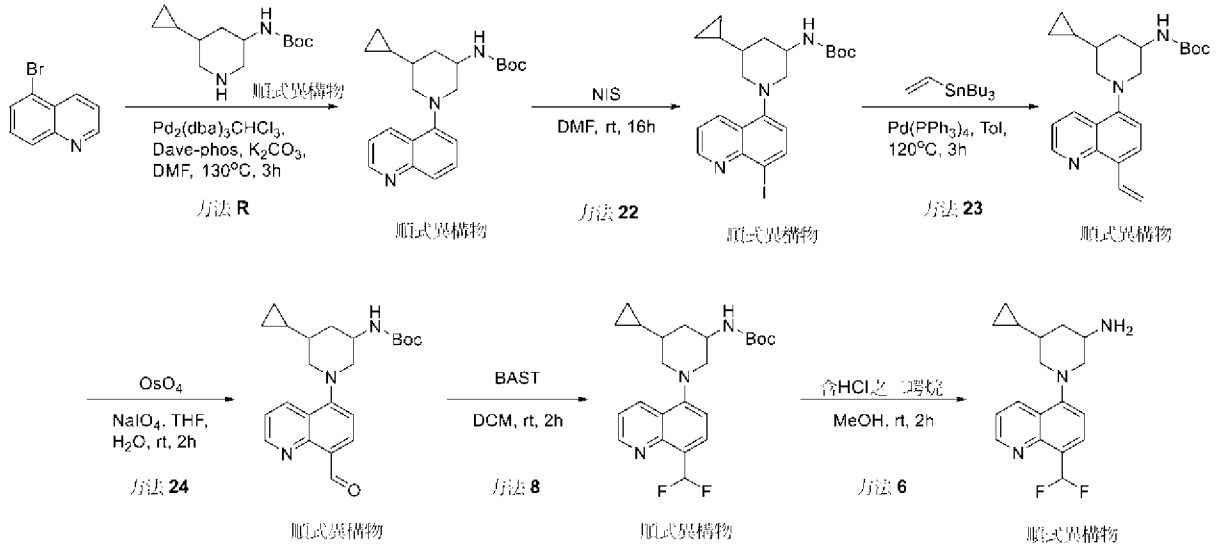
【0834】**化合物 331 (順-5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺)**：來自 5-溴-8-(三氟甲基)喹啉及順-5-環丙基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯。HPLC：93.2%純度，RT = 2.71 min。MS：*m/z* = 336.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.50(dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.55-3.38(m, 2H), 3.20-3.03(m, 1H), 2.63-2.44(m, 2H), 2.25(d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.28-1.03(m, 2H), 0.66-0.34(m, 3H), 0.28-0.09(m, 2H).

【0835】**化合物 333 (順-5-環丙基-1-(8-氟喹啉-5-基)哌啶-3-胺)**：來自 5-溴-8-氟喹啉及順-5-環丙基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯。HPLC：99.3%純度，RT = 1.20

min。MS：*m/z* = 286.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.86(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58(dt, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.61(dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.42(dd, *J* = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 7.22(dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.40-3.25(m, 2H), 3.22-3.08(m, 1H), 2.62-2.42(m, 2H), 2.26(d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.31-1.07(m, 2H), 0.67-0.37(m, 3H), 0.29-0.10(m, 2H).

【0836】**化合物 334 (順-5-環丙基-1-(8-甲氧基喹啉-5-基)哌啶-3-胺)**：來自 5-溴-8-氟喹啉及順-5-環丙基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯。HPLC： 98.0%純度，RT = 1.11 min。MS：*m/z* = 298.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.80(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.57(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.57(dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.15(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 3.40-3.10(m, 3H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.27(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.28-1.07(m, 2H), 0.71-0.56(m, 1H), 0.44-0.48(m, 2H), 0.18-0.23(m, 2H).

實施例 85：合成化合物 332 (順-5-環丙基-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺)



【0837】順-N-[5-環丙基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：使用方法 R，由 5-溴喹啉及順-5-環丙基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯製備順-N-[5-環丙基-1-(喹啉-5-基)哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯。粗產物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷洗提，產生順-N-[5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(400 mg，48%)。

方法 22

【0838】順-N-[5-環丙基-1-(8-碘喹啉-5-基)哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：在含順-N-[5-環丙基-1-(喹啉-5-基)哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(400 mg，1.03 mmol)之 DMF(10 mL)溶液中，於室溫添加 NIS(367 mg，1.55 mmol)，然後所產生之溶液於室溫攪拌 16 小時。當反應完成時，其藉由添加水(10 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉

由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷洗提，產生順-N-[5-環丙基-1-(8-碘喹啉-5-基)吡啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(350mg，69%)。MS：m/z = 494.2 $[M+H]^+$.

方法 23

【0839】順-N-[5-環丙基-1-(8-乙烯基喹啉-5-基)吡啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：在含順-N-[5-環丙基-1-(8-碘喹啉-5-基)吡啶-3-基]胺基甲酸酯(350 mg，0.67 mmol)之甲苯(40 mL)溶液中，於室溫添加 $Pd(PPh_3)_4$(82 mg，0.07 mmol)及三丁基(乙烯基)錫烷(337 mg，1.01 mmol)。然後反應混合物於 120°C 攪拌 3 h，冷卻至室溫後，反應混合物以稀釋水(30 mL)，所產生之混合物以乙酸乙酯(60 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷洗提，產生順-N-[5-環丙基-1-(8-乙烯基喹啉-5-基)吡啶-3-基]胺基甲酸酯之黃色固體(200 mg，75%)。MS：m/z = 394.2 $[M+H]^+$.

方法 24

【0840】順-N-[5-環丙基-1-(8-甲醯基喹啉-5-基)吡啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：在含順-N-[5-環丙基-1-(8-乙烯基喹啉-5-基)吡啶-3-基]胺基甲酸酯(200 mg，0.48 mmol)之 THF(10 mL) 溶液中，於室溫添加 OsO_4(13 mg，0.05 mmol)、$NaIO_4$(435 mg，1.93 mmol)及水(2.3 mL)，於室溫反應混合物攪拌 2 小時。當反應完成時，其藉由添加飽和 $Na_2S_2O_3$ 溶液(10 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水

洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生順-N-[5-環丙基-1-(8-甲醯基喹啉-5-基)哌啶-3-基]胺基甲酸生三級丁酯之黃色固體(150 mg，79%)。MS：*m/z* = 396.2 $[M+H]^+$.

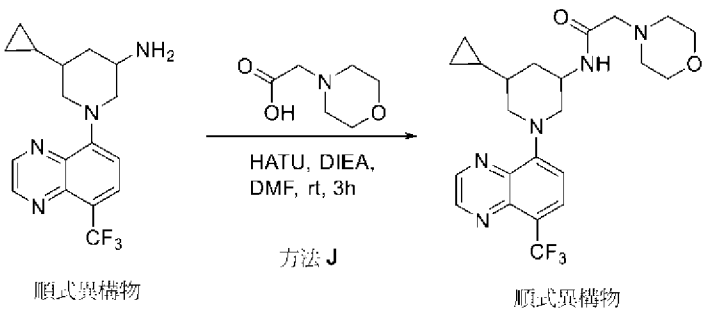
【0841】**順-N-[5-環丙基-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：**在含順-N-[5-環丙基-1-(8-甲醯基喹啉-5-基)哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(150 mg，0.36 mmol)之 DCM(8 mL)溶液中，於室溫添加 BAST(252 mg，1.08 mmol)，所產生之溶液於室溫攪拌 2 小時。當反應完成時，其藉由添加飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷洗提，產生順-N-[5-環丙基-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(80 mg，53%)。MS：*m/z* = 418.2 $[M+H]^+$.

【0842】**順-5-環丙基-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺：**使用方法 6，由順-N-[5-環丙基-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯製備順-5-環丙基-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。粗產物藉由快速層析純化，以含 MeOH 之 DCM 洗提(0%至 10%梯度)。獲得順-5-環丙基-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺之淡黃色固體(14 mg，40%)。

【0843】**化合物 332：**HPLC：99.3%純度，RT = 1.29 min。MS：*m/z* = 318.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz,

CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.51(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88-7.48(m, 2H), 7.28(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.67-3.38(m, 2H), 3.28-3.07(m, 1H), 2.61(t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.52(t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.37-2.20(m, 1H), 1.29-1.10(m, 2H), 0.47-0.60(m, 1H), 0.55-0.36(m, 2H), 0.23-0.18(m, 2H).

實施例 86：合成化合物 335 順-(N--5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺)



【0844】順-N-[5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺：使用方法 J，由 2-(嗎啉-4-基)乙酸及順-5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-胺製備順-N-[5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.0.5% $NH_3.H_2O$)，於 8 分鐘內 46%至 52%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得順-N-[5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺之淡黃色固體(11 mg，13%)。

【0845】**化合物 335**：HPLC： 97.2%純度，RT = 0.90 min。MS：*m/z* = 464.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.85(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.19-4.11(m,3H), 3.88-3.62(m, 4H), 3.22-2.98(m, 2H), 2.94-2.74(m, 2H), 2.69-2.42(m, 4H), 2.22(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.48(d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.40-1.13(m, 1H), 0.67-0.64(m, 1H), 0.52-0.49(m, 2H), 0.24(dt, *J* = 6.7, 2.6 Hz, 2H).

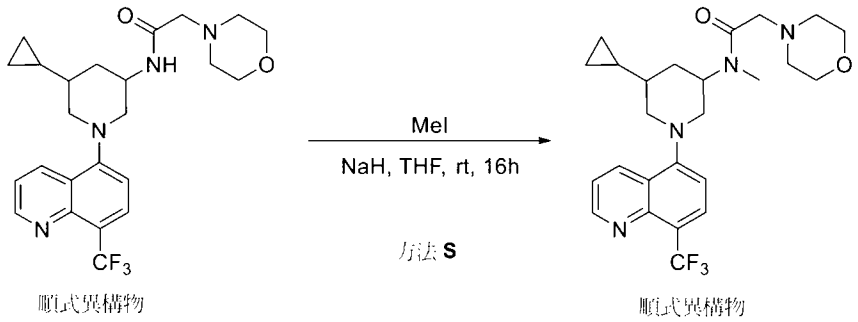
【0846】下列化合物以類似方法合成：

【0847】**化合物 336 (順-N-[5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺)**：來自 2-(嗎啉-4-基)乙酸及順-5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：99.3%純度，RT = 1.91 min。MS：*m/z* = 463.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.60(dt, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.26-7.19(m, 1H), 4.25-4.17(m, 1H), 3.71(t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.62-3.53(m, 1H), 3.52-3.43(m, 1H), 3.02(d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 2.70(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.65-2.47(m, 5H), 2.22(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.41(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.26(q, *J* = 10.5 Hz, 1H), 0.67-0.60(m, 1H), 0.51-0.48(m, 2H), 0.30-0.15(m, 2H).

【0848】**化合物 338 (順-N-[5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(4-甲基哌吡-1-基)乙醯胺)**：來自 2-(4-甲基哌吡-1-基)乙酸及順-5-環丙基-1-[8-(三氟甲

基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺。HPLC：96.7%純度，RT = 3.28 min。MS：*m/z* = 476.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.92(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.61(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27-4.14(m, 1H), 3.63-3.54(m, 1H), 3.47(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.04(d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.75-2.40(m, 10H), 2.32-2.20(m, 4H), 1.40(q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.27(t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 0.71-0.58(m, 1H), 0.55-0.41(m, 2H), 0.30-0.16(m, 2H).

實施例87：合成化合物337 (順-N-[5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-N-甲基-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺)

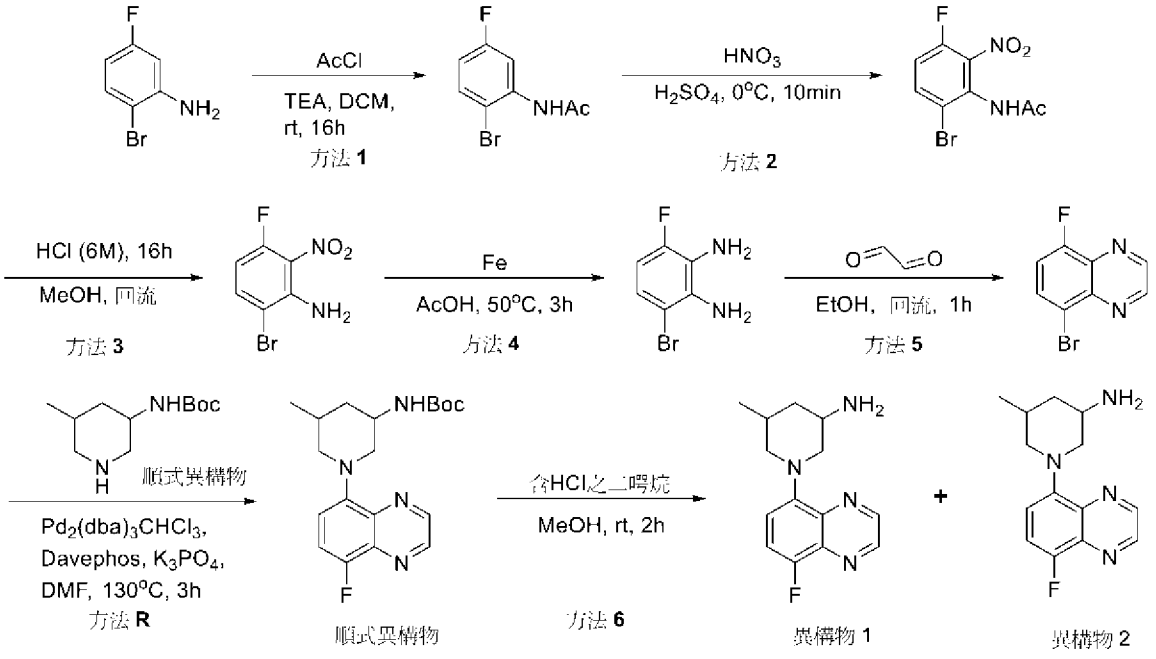


【0849】順-N-[5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-N-甲基-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺：使用方法S，由MeI及順-N-(5-環丙基-1-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)哌啶-3-基)-2-嗎啉基乙醯胺製備順-N-[5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-N-甲基-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺。粗產物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3及0.1%

$NH_3.H_2O$)，於 8 分鐘內 52%至 59%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得順-N-[5-環丙基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-N-甲基-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺之淡黃色固體(20 mg，23%).

【0850】化合物 337：HPLC： 93.0%純度，RT = 2.58 min。MS：*m/z* = 477.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.94-8.90(m, 1H), 8.61-8.55(m, 1H), 8.03(dd, *J* = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.57(m, 1H), 7.27(dd, *J* = 16.4, 8.1 Hz, 1H), 4.81(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.69(t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.52-3.45(m, 3H), 3.40-3.10(m, 3H), 3.05(s, 2H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.70-2.40(m, 5H), 2.20-2.00(m, 1H), 1.70(dt, *J* = 24.3, 12.0 Hz, 1H), 1.42-1.22(m, 1H), 0.73-0.59(m, 1H), 0.57-0.38(m, 2H), 0.33-0.09(m, 2H).

實施例 88：合成化合物 339 及化合物 340 ((3R,5S)-1-(8-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺及(3S,5R)-1-(8-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺)



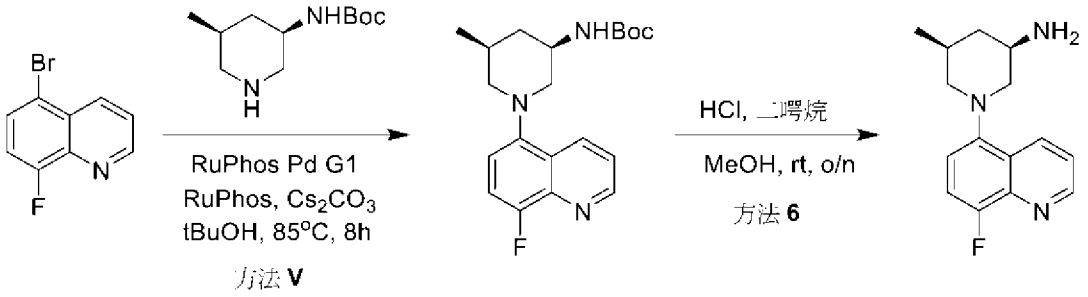
【0851】**(3R,5S)-1-(8-氟喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺及(3S,5R)-1-(8-氟喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺**：使用方法1、2、3、4、5、R及6，由2-溴-5-氟苯胺、乙二醛及順-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯製備順-1-(8-氟喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。粗產物在下列條件下先以prep-HPLC純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD管柱，19 x 150 mm 10 um；移動相，含乙腈之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，於10分鐘內5%至47%之梯度；偵測器，UV 254 nm。然後藉由在下列條件下於掌性prep-HPLC上分離獲得二種鏡像異構物：管柱，CHIRALPAK IE，2 x 25cm, 5um；移動相，EtOH之己烷，於25 min內30%等度；偵測器，UV 254/220 nm。

【0852】**異構物1**：(35 mg，0.13%,黃色固體，於7個步驟)HPLC：95.2%純度，RT = 2.57 min。MS：*m/z* = 261.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.05-8.93(m, 2H), 7.57(dd, *J* = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 7.15(dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 3.83-3.64(m, 2H), 3.40-3.20(m, 2H), 3.03-2.87(m, 1H), 2.31-2.21(m, 2H), 1.97-1.87(m, 2H), 0.98-0.72(m, 4H).

【0853】**異構物2**：(33 mg，0.12%,黃色固體, for 7 steps)HPLC：97.3%純度，RT = 2.58 min。MS：*m/z* = 261.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.05-8.93(m, 2H), 7.57(dd, *J* = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 7.15(dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 3.83-3.64(m, 2H), 3.40-3.20(m, 2H),

3.03-2.87(m, 1H), 2.31-2.21(m, 2H), 1.97-1.87(m, 2H), 0.98-0.72(m, 4H).

實施例 89：合成化合物 341 ((3R,5S)-1-(8-氟喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺)



【0854】(3R,5S)-1-(8-氟喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺：使用方法 V 及 6，由 5-溴-8-氟喹啉及 N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯，於 2 個步驟獲得 35%產率之(3R,5S)-1-(8-氟喹啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-胺。

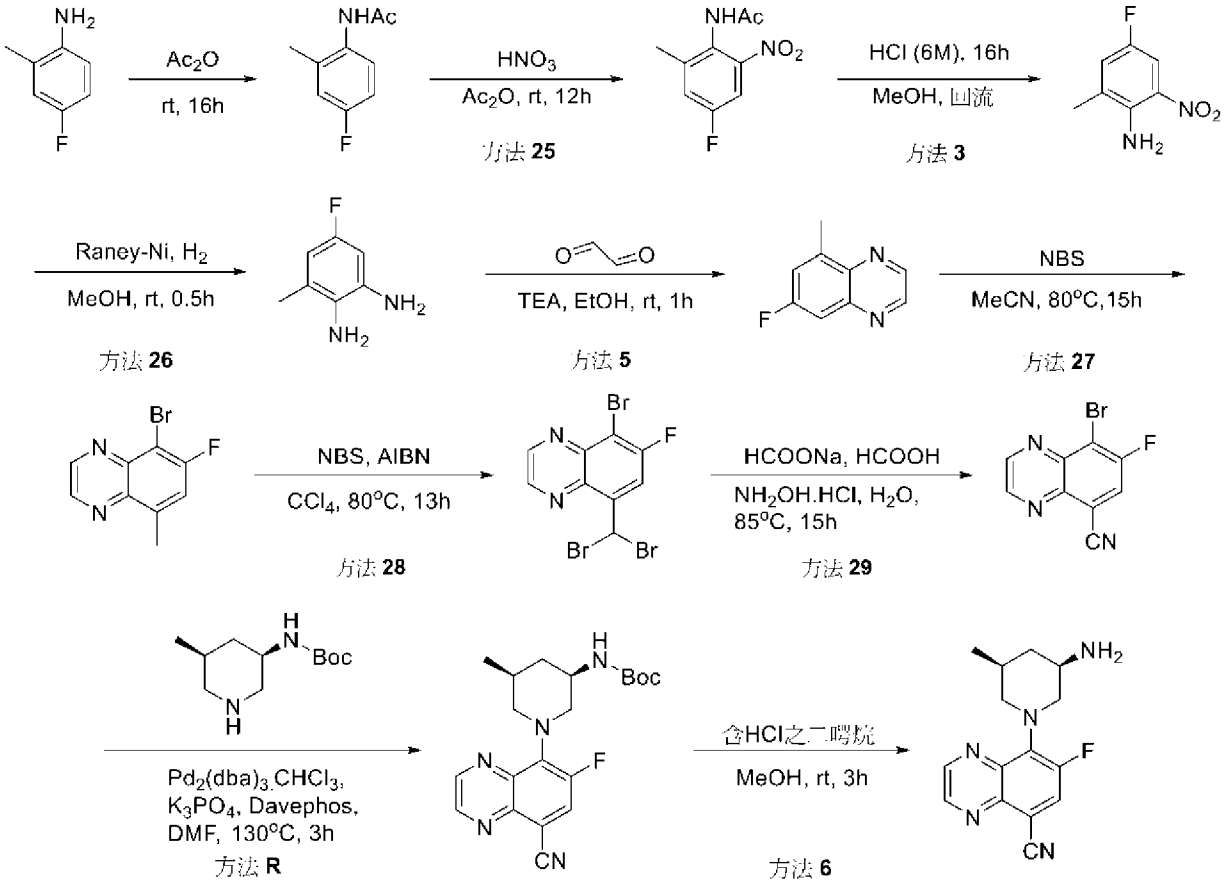
【0855】化合物 341：HPLC：97.7%純度，RT = 1.45 min。MS：*m/z* = 260 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.97(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.53(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.19(s, 3H), 7.66(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.52(dd, *J* = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 7.19(dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.61 – 3.39(m, 2H), 3.16(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.62(t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.36(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.16(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.05(ddd, *J* = 16.8, 8.9, 5.2 Hz, 1H), 1.15(q, *J* = 11.7 Hz, 1H), 0.96(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0856】下列化合物以類似方法合成：

【0857】**化合物 462 ((3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽)：**來自 5-氯-8-甲基-喹啉及 N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯。HPLC：>99%純度，RT = 1.37 min。MS：*m/z* = 256 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氘 Oxide, ppm) δ 9.35(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 9.09(dt, *J* = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.08(ddd, *J* = 8.6, 5.5, 1.1 Hz, 1H), 7.96(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.89 – 3.74(m, 1H), 3.66(d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.39(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.98(t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.80(s, 3H), 2.54(t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.37(d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.33 – 2.17(m, 1H), 1.33(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

【0858】**化合物 586 (((3R,5S)-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基胺鹽酸鹽)：**來自 5-溴-8-甲基喹啉及((3R,5S)-5-三氟甲基-哌啶-3-基)-胺基甲酸三級丁酯。HPLC：>99%純度，RT = 1.60 min。MS：*m/z* = 310.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氘 Oxide, ppm)δ 9.34 – 9.29(m, 1H), 9.03(dd, *J* = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 8.04(ddt, *J* = 8.6, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 7.91(dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.56(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.82(td, *J* = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 3.71(s, 1H), 3.63 – 3.56(m, 1H), 3.56 – 3.48(m, 1H), 3.10(ddp, *J* = 11.9, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 2.97(dt, *J* = 17.3, 11.2 Hz, 2H), 2.73(d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.54(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.71(q, *J* = 12.2 Hz, 1H).

實施例 90：合成化合物 342 (8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]-7-氟喹喔啉-5-甲腈)



【0859】N-(4-氟-2-甲基苯基)乙醯胺：將 4-氟-2-甲基苯胺 (3.80 g，30.37 mmol) 於室溫添加至 100 mL 乙酸酐，所產生之溶液於室溫攪拌 3 小時。當反應完成時，其藉由添加水(100 mL)驟冷，並將所產生之混合物以二氯甲烷(300 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，產生 N-(4-氟-2-甲基苯基)乙醯胺之白色固體(2.70 g，50%)。MS：m/z = 168.2 $[M+H]^+$.

方法 25

【0860】N-(4-氟-2-甲基-6-硝基苯基)乙醯胺：於 0°C，在含 N-(4-氟-2-甲基苯基)乙醯胺(2.70 g，16.15

mmol)之乙酸酐(60 mL)溶液中，於 20 分鐘期間逐滴添加 HNO_3(65%於水中，3.2 mL，46.22 mmol)，然後將所產生之混合物於室溫攪拌 15 小時。反應完成後，其藉由添加冰水(100 mL)驟冷，並以飽和碳酸氫鈉溶液調整所產生之混合物 pH 值至 7-8。混合物以二氯甲烷(300 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 15%梯度)洗提，產生 N-(4-氟-2-甲基-6-硝基苯基)乙醯胺之棕色固體(1.35 g，39%)。MS：m/z = 213.1 $[M+H]^+$.

【0861】**4-氟-2-甲基-6-硝基苯胺**：使用方法 3，由 N-(4-氟-2-甲基-6-硝基苯基)乙醯胺製備 4-氟-2-甲基-6-硝基苯胺。粗產物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 17%梯度)洗提，產生 4-氟-2-甲基-6-硝基苯胺之黃色固體(730 mg，64%)。MS：m/z = 171.1 $[M+H]^+$.

方法 26

【0862】**5-氟-3-甲基苯-1,2-二胺**：在含 4-氟-2-甲基-6-硝基苯胺(730 mg，4.29 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中，於室溫在氮氣壓下添加 Raney Ni(95 mg，11.09 mmol)，將反應燒瓶抽真空並以氫灌洗。然後將反應混合物於室溫以氫氣球在氫氣壓下攪拌 30 分鐘。當反應完成時，反應混合物經過矽藻土墊過濾。濾液在減壓下濃縮，殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 35%梯度)洗提，產生 5-氟-3-甲基苯-1,2-二胺之黃色固體(631 mg，97%)。MS：m/z = 141.1 $[M+H]^+$.

【0863】**7-氟-5-甲基喹喔啉**：使用方法5，由5-氟-3-甲基苯-1,2-二胺及乙二醛製備 7-氟-5-甲基喹喔啉。粗產物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 25%梯度)洗提，產生 7-氟-5-甲基喹喔啉之黃色固體(540 mg，62%)。MS：m/z = 163.1 $[M+H]^+$.

方法 27

【0864】**5-溴-6-氟-8-甲基喹喔啉**：在含 7-氟-5-甲基喹喔啉(540 mg，3.33 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中，於室溫緩慢添加 NBS(1425 mg，8.01 mmol)，所產生之溶液於 80°C 攪拌 15 小時。當反應完成時，其藉由添加水(20 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 10%梯度)洗提，產生 5-溴-6-氟-8-甲基喹喔啉之白色固體(495 mg，62%)。MS：m/z = 240.8 $[M+H]^+$.

方法 28

【0865】**5-溴-6-氟-8-甲基喹喔啉**：於室溫，在含 5-溴-6-氟-8-甲基喹喔啉(440 mg，1.83 mmol)之 CCl_4 溶液中，緩慢連續添加 NBS (4275 mg，24.02 mmol)及 AIBN (67 mg，0.40 mmol)。所產生之溶液於 80°C 攪拌 15 小時。當反應完成時，其藉由添加水(20 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(60 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%

至 15%梯度)洗提，產生 5-溴-8-(二溴甲基)-6-氟喹喔啉之黃色固體(450 mg，62%)。MS：m/z = 400.5 $[M+H]^+$.

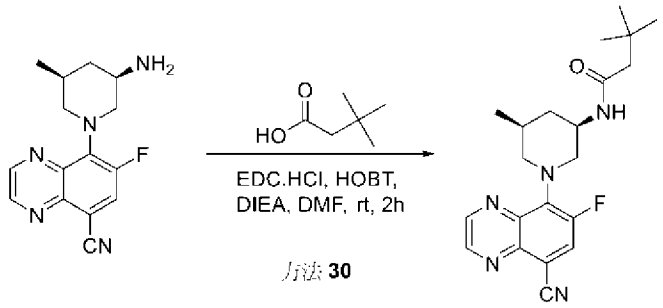
方法 29

【0866】**8-溴-7-氟喹喔啉-5-甲腈**：在含 5-溴-8-(二溴甲基)-6-氟喹喔啉(450 mg，1.13 mmol)之 HCOOH (10 mL)溶液中，於室溫添加甲酸鈉(404 mg，5.94 mmol)、$NH_2OH.HCl$ (165 mg，2.38 mmol)及水(3 mL)，所產生之混合物於 85°C 攪拌 15 小時。當反應完成時，其藉由添加水(50 mL)驟冷。所產生之混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 17%梯度)洗提，產生 8-溴-7-氟喹喔啉-5-甲腈之白色固體(240 mg，84%)。MS：m/z = 253.8 $[M+H]^+$.

【0867】**8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]-7-氟喹喔啉-5-甲腈**：使用方法 R 及 6，由 8-溴-7-氟喹喔啉-5-甲腈及(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基胺基甲酸三級丁酯製備 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]-7-氟喹喔啉-5-甲腈。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3 及 0.1% $NH_3.H_2O$)，於 8 分鐘內 5%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]-7-氟喹喔啉-5-甲腈之黃色固體(55 mg，48%於 2 個步驟)。

【0868】化合物 **342**：HPLC： 99.2%純度，RT = 1.08 min。MS：*m/z* = 286.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.94(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.88(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.88(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.05(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.76(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.49-3.32(m, 1H), 3.1-3.04(m, 1H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.28-1.92(m, 2H), 1.21-1.16(m, 1H), 1.00(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

實施例 91：合成化合物 343 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺)



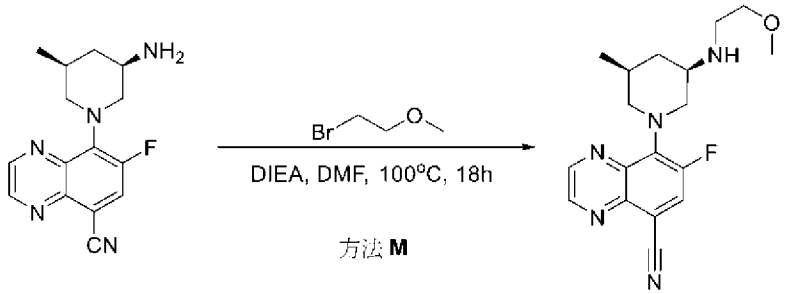
方法 30

【0869】**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺**：在含 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]-7-氟喹喔啉-5-甲腈(50 mg，0.17 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中，於室溫添加 3,3-二甲基丁酸(48 mg，0.42 mmol)、HOBT(29 mg，0.22 mmol)、EDCI(51 mg，0.27 mmol)及 DIEA(107 mg，0.83 mmol)。所產生之溶液於室溫攪拌 2 小時。當反應完成時，其藉由添加水(5 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4

乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3及0.1% $NH_3.H_2O$)，於7分鐘內45%至67%梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3-二甲基丁醯胺之黃色固體(35 mg，52%)。

【0870】化合物343：HPLC： 99.5%純度，RT = 1.85 min。MS：*m/z* = 384.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.09-8.95(m, 2H), 8.43(d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.73(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.72-3.93(m,3H), 3.03-2.96(m, 1H), 2.87-2.78(m 1H), 1.97-1.94(m, 4H), 1.13-0.89(m, 13H).

實施例92：合成化合物344 (7-氟-8-[(3R,5S)-3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈)

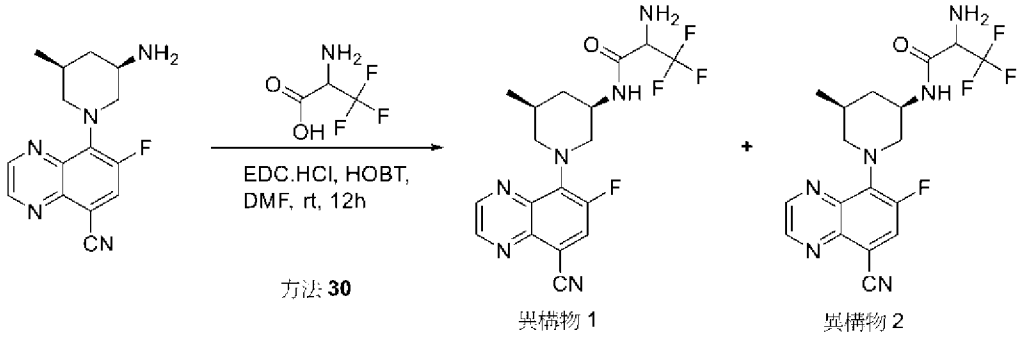


【0871】7-氟-8-[(3R,5S)-3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈：使用方法M，由8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]-7-氟喹喔啉-5-甲腈及1-溴-2-甲氧基乙烷製備7-氟-8-[(3R,5S)-3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈，粗產物在

下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3 及 0.1% $NH_3.H_2O$)，於 7 分鐘內 42%至 43%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 7-氟-8-[(3R,5S)-3-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈之黃色油狀物(13 mg，22%)。

【0872】**化合物 344**：HPLC：98.6%純度，RT = 1.39 min。MS：*m/z* = 344.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.85(m, 2H), 8.10(d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.16-4.11(m, 1H), 3.86-3.76(m, 1H), 3.61-3.49(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.14-2.83(m, 5H), 2.18(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.01-1.88(m, 1H), 1.13-0.96(m, 4H).

實施例 93：合成化合物 345 及化合物 346 ((2R)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3,3-三氟丙醯胺及(2S)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3,3-三氟丙醯胺)



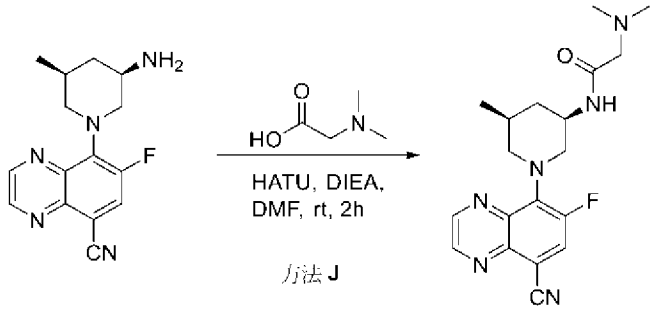
【0873】**(2R)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3,3-三氟丙醯胺及(2S)-2-**

胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3,3-三氟丙醯胺：使用方法 30，由 2-胺基-3,3,3-三氟丙酸及 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)-7-氟喹喔啉-5-甲腈製備順-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-3,3,3-三氟丙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，19 x 150 mm 10 um；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3 及 0.1% $NH_3.H_2O$)，於 10 分鐘內 40%至 45%梯度；偵測器，UV 254 nm。分離並獲得二種非鏡像異構物。

【0874】**異構物 1**：(34 mg，16%，黃色固體)HPLC：97.1%純度，RT = 1.04 min。MS：*m/z* = 411.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.05-8.95(m, 2H), 8.42(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 8.30(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.10-3.70(m, 4H), 3.11-2.95(m, 1H), 2.94-2.78(m, 1H), 2.38-2.22(m, 2H), 2.07-1.91(m, 2H), 1.26-1.10(m, 1H), 0.92(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0875】**異構物 2**：(34 mg，16%，黃色固體)HPLC：96.4%純度，RT = 2.16 min。MS：*m/z* = 411.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.07-8.97(m, 2H), 8.43(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 8.32(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.05-3.80(m, 3H), 3.74(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.12-2.96(m, 1H), 2.94-2.78(m, 1H), 2.38-2.20(m, 2H), 2.06-1.92(m, 2H), 1.22-1.08(m, 1H), 0.92(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

實施例 94：合成化合物 347 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(二甲基胺基)乙醯胺)



【0876】N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(二甲基胺基)乙醯胺：使用方法 J，由 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]-7-氟喹喔啉-5-甲腈及 2-(二甲基胺基)乙酸製備 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(二甲基胺基)乙醯胺，粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3 及 0.1% $NH_3.H_2O$)，42%至 43%梯度於 7 分鐘內；偵測器，UV 254 nm。獲得 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-6-氟喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(二甲基胺基)乙醯胺之黃色固體(23 mg，37%)。

【0877】化合物 347：HPLC：97.5%純度，RT = 0.91 min。MS：*m/z* = 371.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.11-8.95(m, 2H), 8.41(d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.69(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.06-3.92(m, 1H), 3.83-3.67(m, 2H), 3.20-3.04(m, 1H), 2.95-2.76(m, 3H), 2.19(s,

6H), 2.00-1.84(m, 2H), 1.32-1.16(m, 1H), 0.91(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0878】下列化合物以類似方法合成：

【0879】**化合物 587(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及(1-甲基-哌啶-4-基)-乙酸。HPLC：99%純度，RT = 1.90 min。MS：*m/z* = 449.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 8.93(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.95(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.54(dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.19(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13(s, 1H), 3.13(d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.76(t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.69(dd, *J* = 7.4, 3.6 Hz, 2H), 2.46(d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.16(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.12(s, 3H), 1.99(d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.85 – 1.77(m, 2H), 1.63 – 1.49(m, 3H), 1.44(q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.15(dq, *J* = 9.1, 5.9, 4.7 Hz, 2H).

【0880】**化合物 588 (3-羥基-3-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-丁醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及3-羥基-3-甲基-丁酸。HPLC：98%純度，RT = 2.06 min。MS：*m/z* = 356.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 8.91(dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.47(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.85(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.51(dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.08(d,

J = 7.6 Hz, 1H), 4.77(s, 1H), 3.16(dd, *J* = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 2.65(d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.38(t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.30(t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.20(s, 2H), 2.04(s, 1H), 1.99(d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.13(d, *J* = 1.2 Hz, 6H), 1.04(q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.94(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

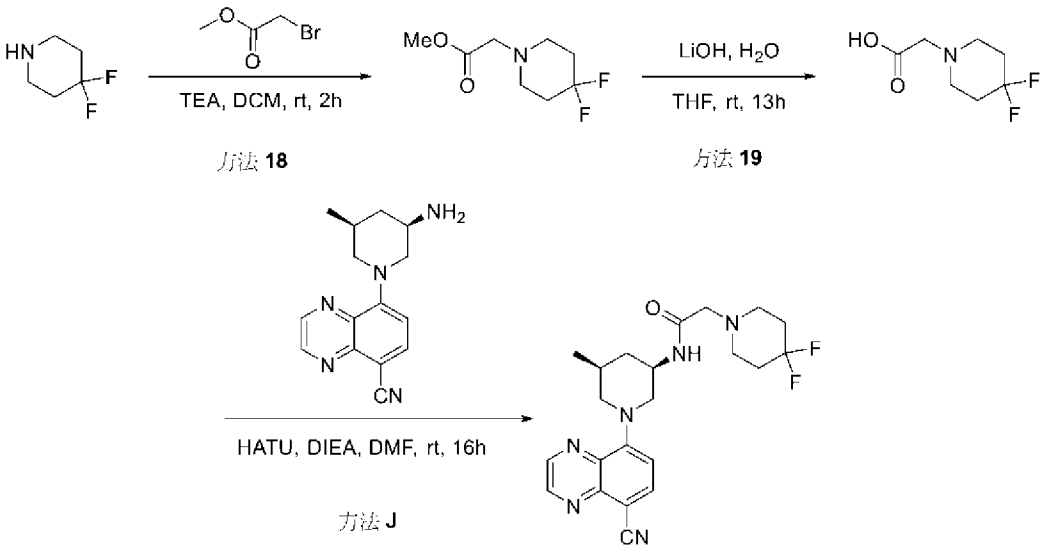
【0881】**化合物 589 (2-環丙基-2-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)：**來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及環丙基-羥基-乙酸。HPLC：>99%純度，RT = 2.09 min。MS：*m/z* = 354.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 8.91(ddd, *J* = 4.2, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.48(ddd, *J* = 8.5, 2.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.48(m, 2H), 7.08(dd, *J* = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 5.28(s, 1H), 4.07(s, 0H), 3.55 – 3.48(m, 1H), 3.28(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.16(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.65(t, *J* = 0.9 Hz, 2H), 2.47(dd, *J* = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 2.31(t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.95(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.24 – 1.10(m, 1H), 1.11 – 0.91(m, 3H), 0.43 – 0.23(m, 3H).

【0882】**化合物 590 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙醯胺)：**來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及(1-甲基-哌啶-4-基)-乙酸。HPLC：>99%純度，RT = 1.71 min。MS：*m/z* = 395.40 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 8.91(dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.47(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.79(d, *J* = 7.6

Hz, 1H), 7.54(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.51(dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.15(d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.68(d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.64(d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.32(dt, *J* = 18.2, 10.9 Hz, 2H), 2.10(s, 3H), 1.97(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.94(s, 1H), 1.82 – 1.72(m, 2H), 1.62 – 1.48(m, 3H), 1.13(dd, *J* = 10.2, 6.1 Hz, 2H), 1.03(q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.93(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0883】化合物 591 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-2-(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙醯胺)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙酸。HPLC：>99%純度，RT = 1.65 min。MS：*m/z* = 381.40 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 8.91(dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.47(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.82(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.51(dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.07(dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.02(s, 1H), 3.16(d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.64(d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.40(ddd, *J* = 9.1, 6.3, 2.7 Hz, 4H), 2.36 – 2.25(m, 3H), 2.20(d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.12(dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 2.10 – 2.04(m, 2H), 2.03(s, 1H), 1.96(d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.34(tdd, *J* = 13.0, 7.3, 5.8 Hz, 1H), 1.03(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.93(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

實施例 95：合成化合物 348 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺)



【0884】**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺**：使用方法 18、19 及 *J*，由 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈、4,4-二氟哌啶、2-溴乙酸甲酯及 2-(二甲基胺基)乙酸製備 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3.H_2O$)，於 7 分鐘內 42%至 55%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺之黃色固體(13 mg，2.7%於 3 個步驟)。

【0885】**化合物 348**：HPLC：99.4%純度，RT = 1.51 min。MS：*m/z* = 429.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.97(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.86(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18-6.98(m, 1H), 4.46-4.37(m, 1H), 4.36-4.21(m, 2H),

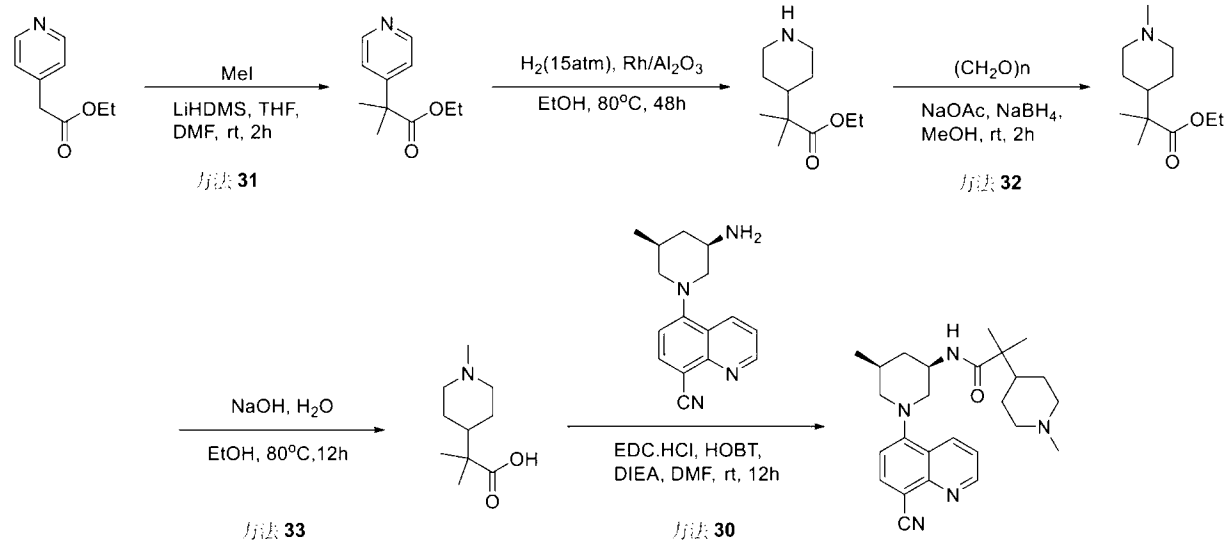
3.14(s, 2H), 2.85-2.68(m, 6H), 2.23-2.00(m, 6H), 1.30-1.14(m, 1H), 1.03(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0886】下列化合物以類似方法合成：

【0887】**化合物 350 (2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-胺及 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酸。HPLC：99.1%純度，RT = 2.83 min。MS：*m/z* = 471.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.15-4.05(m, 1H), 3.51-3.30(m, 2H), 3.02(s, 2H), 2.57-2.35(m, 6H), 2.12-1.93(m, 6H), 1.25-1.21(m, 1H), 0.96(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0888】**化合物 354 (2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-基]乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-胺及 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酸。HPLC：99.0%純度，RT = 2.00 min。MS：*m/z* = 472.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.03(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.97(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.19-3.95(m, 3H), 3.06-2.97(m, 2H), 2.87-2.81(m, 1H), 2.58-2.49(m, 5H), 2.07-1.58(m, 6H), 1.35-1.20(m, 1H), 0.94(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

實施例 96：合成化合物 349 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙醯胺)



方法 31

【0889】2-甲基-2-(吡啶-4-基)丙酸乙酯：在含 2-(吡啶-4-基)乙酸乙酯(1.90 g，11.50 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)溶液中，於 0°C 緩慢添加 LiHMDS 溶液(1 M 於 THF，14.4 mL，14.4 mmol)。所產生之溶液於室溫攪拌 0.5 小時，然後緩慢添加 CH_3I(2.61 g，18.4 mmol)。反應混合物於室溫攪拌 1 小時。然後反應混合物於 0°C 再次添加 LiHMDS 溶液(1 M 於 THF 中，14.4 mL，14.4 mmol)。所產生之混合物於室溫攪拌 0.5 小時，然後緩慢添加 CH_3I (2.61 g，18.4 mmol)。反應混合物於室溫另攪拌 2 小時。當反應完成時，其藉由添加冰水(50 mL)驟冷。所產生之混合物以 DCM(150 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己

烷(0%至25%梯度)洗提，產生2-甲基-2-(吡啶-4-基)丙酸乙酯之黃色固體(1.20 g，54%)。MS：*m/z* = 194.1 $[M+H]^+$.

【0890】2-甲基-2-(哌啶-4-基)丙酸乙酯：在壓力槽中，於含2-甲基-2-(吡啶-4-基)丙酸乙酯(1.14 g，5.92 mmol)之EtOH(20 mL)之溶液中，添加Rh/Al_2O_3(285 mg，2.77 mmol)，所產生之混合物於室溫在4巴之氫氣下氫化12小時。當反應完成時，反應混合物經過矽藻土澱過濾，濾液在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含MeOH之DCM(0%至50%梯度)洗提，產生2-甲基-2-(哌啶-4-基)丙酸乙酯之黃色油狀物(300 mg，25%)。MS：*m/z* = 200.1 $[M+H]^+$.

方法32

【0891】2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙酸乙酯：在含2-甲基-2-(哌啶-4-基)丙酸乙酯(180 mg，0.90 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中，於室溫添加聚甲醛(836 mg，9.28 mmol)、NaOAc (1.56 g，18.99 mmol)，所產生之混合物於室溫攪拌2 h，然後於室溫添加$NaBH_4$(541 mg，14.31 mmol)。所產生之混合物於室溫另攪拌12小時。當反應完成時，其藉由添加水(20 mL)驟冷。所產生之溶液以乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含EtOAc之己烷(0%至25%梯度)洗提，產生2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙酸乙酯之無色油狀物(160 mg，83%)。MS：*m/z* = 214.1 $[M+H]^+$.

方法 33

【0892】**2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙酸乙酯**：於室溫，將 2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙酸乙酯(160 mg，0.75 mmol)溶於 EtOH (4 mL)，於其中添加氫氧化鈉(355 mg，8.86 mmol)之水(2 mL)溶液。所產生之混合物於 80°C 攪拌 12 小時，冷卻至室溫後，反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge BEH130 Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% TFA)，於 9 分鐘內 0%至 15%梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙酸之無色油狀物(100 mg，58%)。MS：*m/z* = 186.0 $[M+H]^+$.

【0893】**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙醯胺**：使用方法 30，由 8-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-5-甲腈及 2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙酸製備 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge BEH130 Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3.H_2O$)，於 8 分鐘內 26%至 45%之梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙醯胺之黃色固體(28 mg，39%)。

【0894】化合物 **349**：HPLC： 99.9%純度，RT = 0.67 min。MS：*m/z* = 379.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.82(m, 2H), 8.08(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.37-4.10(m, 3H), 3.00-2.78(m, 3H), 2.72-2.65(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.04-1.96(m, 4H), 1.69-1.25(m, 6H), 1.13(s, 6H), 1.00(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

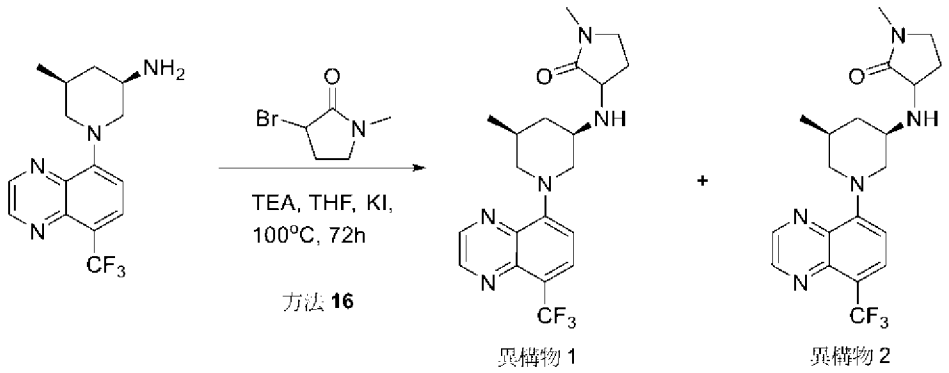
【0895】下列化合物以類似方法合成：

【0896】化合物 **351 (2-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙醯胺)**：來自 2-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙醯胺及 2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙酸。HPLC：96.3%純度，RT = 3.56 min。MS：*m/z* = 477.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.54(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32-7.16(m, 2H), 4.20-4.05(m, 1H), 3.50-3.30(m, 2H), 2.84-2.70(m, 2H), 2.50-2.35(m, 1H), 2.15-1.85(m, 5H), 1.80-1.65(m, 2H), 1.50-1.10(m, 7H), 1.05-0.90(m, 9H).

【0897】化合物 **355 (2-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-胺及 2-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)丙酸。HPLC：97.7%純度，RT = 2.35 min。MS：*m/z* = 478.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.95-8.86(m,

2H), 8.04(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.30-4.05(m, 3H), 3.09(d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.90-2.72(m, 1H), 2.66-2.50(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.30-1.96(m, 4H), 1.75-1.60(m, 3H), 1.51-1.26(m, 4H), 1.15(s, 6H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 97：合成化合物 352 及化合物 353 ((3S)-1-甲基-3-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]胺基]吡咯啶-2-酮及(3R)-1-甲基-3-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]胺基]吡咯啶-2-酮)



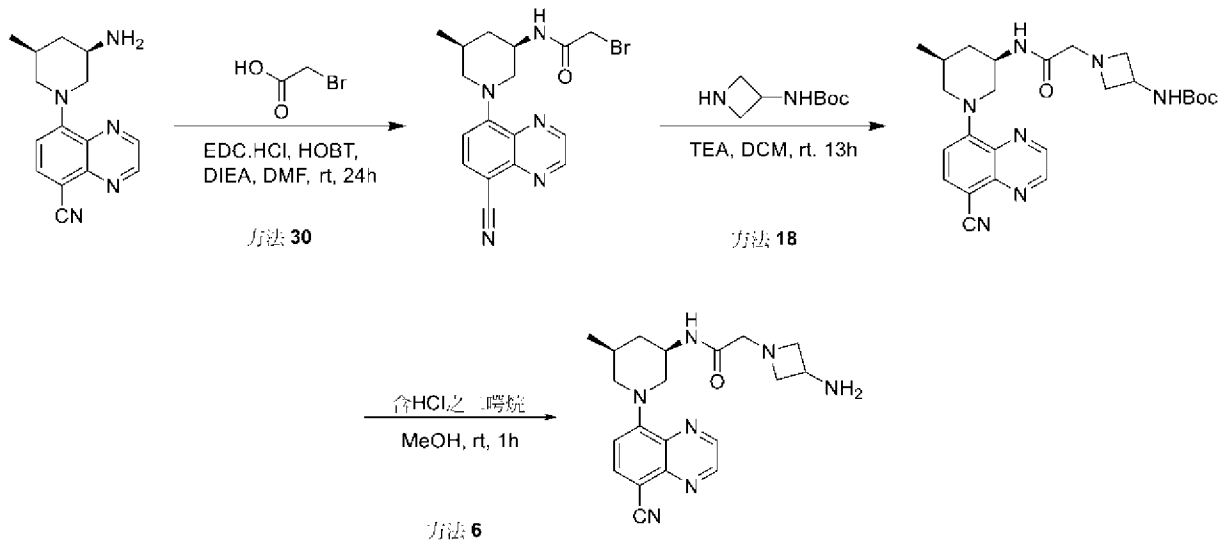
【0898】**(3S)-1-甲基-3-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]胺基]吡咯啶-2-酮及(3R)-1-甲基-3-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]胺基]吡咯啶-2-酮**：使用方法 16，由(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-胺及 3-溴-1-甲基吡咯啶-2-酮製備順-1-甲基-3-[[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]胺基]吡咯啶-2-酮。粗產物先在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD 管柱，19 x 150 mm 10

um；移動相，含乙腈之水(0.05% $NH_3.H_2O$)，於 7 分鐘內 36%至 43%梯度；偵測器，UV 254 nm。然後在下列條件下於掌性 prep-HPLC 上分離獲得二種非鏡像異構物：管柱，Lux 5u Cellulose-4，AXIA Packed，2.12 x 25cm，5um；移動相，含 EtOH 之己烷，於 12 分鐘內 50%等度；偵測器，UV 254/220 nm。

【0899】**異構物 1**：(25 mg，19%,黃色固體)HPLC：95.4%純度，RT = 2.06 min。MS：*m/z* = 430.3 $[M+Na]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.08-8.95(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.29(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.03(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.47-3.21(m, 4H), 3.05-2.98(m, 1H), 2.74(s, 3H), 2.60-2.45(m, 1H), 2.38-2.22(m, 1H), 2.18-2.08(m, 1H), 1.99-1.85(m, 2H), 1.73-1.58(m, 1H), 0.95-0.92(m, 4H).

【0900】**異構物 2**：(24 mg，18%,黃色固體)HPLC：94.7%純度，RT = 2.22 min。MS：*m/z* = 430.3 $[M+Na]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.08-8.95(m, 2H), 8.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.29(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.03(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.47-3.21(m, 5H), 3.05-2.98(m, 1H), 2.74(s, 3H), 2.60-2.45(m, 1H), 2.38-2.22(m, 1H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.99-1.85(m, 1H), 1.73-1.58(m, 1H), 0.95-0.92(m, 4H).

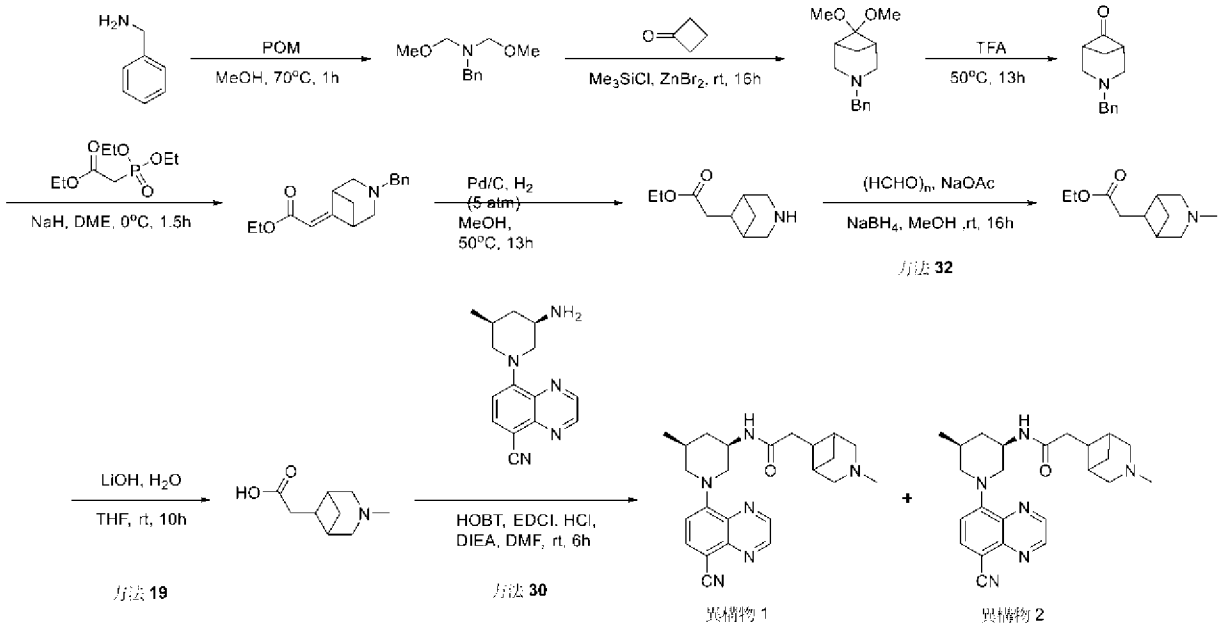
實施例 98：合成化合物 356 (2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺)



【0901】**2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺**：使用方法 30、18 及 6，由 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹噁啉-5-甲腈、2-溴乙酸及三亞甲亞胺-3-基胺基甲酸三級丁酯製備 2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3.H_2O$)，於 10 分鐘內 2%至 33%梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得 2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺之黃色固體(34 mg，29%)。

【0902】**化合物 356**：HPLC：97.8%純度，RT = 0.96 min。MS：*m/z* = 380.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 9.10-8.90(m, 2H), 8.21(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.39-3.85(m, 3H), 3.70-3.37(m, 4H), 3.07-2.60(m, 7H), 1.98-1.82(m, 2H), 1.33-1.24(m, 1H), 0.93-0.76(m, 3H).

實施例 99：合成化合物 357 及 358 (N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-((1R,5S,6r)-3-甲基-3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-6-基)乙醯胺及 N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-((1S,5R,6s)-3-甲基-3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-6-基)乙醯胺)



【0903】苯甲基雙(甲氧基甲基)胺：在含苯基甲胺(95 g，886.58 mmol)之 MeOH(1 L)溶液中，於室溫添加聚甲醛(78.4 g，870.08 mmol)，然後所產生之溶液於 70°C 攪拌隔夜。當反應完成時，其藉由添加水(mL)驟冷。在減壓下移除溶劑並將殘餘物在減壓(10 mm Hg)下以蒸餾純化，於 70~72°C 收集餾份，產生苯甲基雙(甲氧基甲基)胺之無色液體(104.0 g，75%)。

【0904】苯甲基雙(甲氧基甲基)胺：在含苯甲基雙(甲氧基甲基)胺(16.0 g，81.94 mmol)之 DCM(200 mL)溶液中，於室溫添加環丁酮(6.8 g，96.62 mmo)、氯三甲基

矽烷(22.8 g，210.74 mmol)及 $ZnBr_2$(21.7 g，96.17 mmol)，所產生之混合物於室溫攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，反應混合物藉由添加水(500 mL)驟冷。所產生之混合物以乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至90%梯度)洗提，產生 3-苯甲基-6,6-二甲氧基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷之淡黃色油狀物(6.4 g，32%)。MS：m/z = 248.3 $[M+H]^+$.

【0905】**苯甲基雙(甲氧基甲基)胺**：將 3-苯甲基-6,6-二甲氧基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(3.6 g，14.56 mmol)於室溫緩慢添加至三氟乙酸(100 mL)，然後將所產生之溶液於 50°C 攪拌 13 小時。反應完成後，反應混合物在減壓下濃縮並以 H_2O(50 mL)稀釋，以飽和碳酸鈉溶液調整所產生之混合物 pH 值至 9。混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 10%梯度)洗提，產生 3-苯甲基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-酮之棕色油狀物(2.5 g，84%)。MS：m/z = 202.0 $[M+H]^+$.

【0906】**2-[3-苯甲基-3-氮雜雙環[3.1.1]亞庚-6-基]乙酸乙酯**：於 0°C，在含 3-苯甲基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-酮(2.0 g，9.83 mmol)之乙二醇二甲醚(100 mL)溶液中，緩慢添加氫化鈉(294 mg，12.25 mmol)，所產生之混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘，然後添加 2-(二乙氧基磷氧基)乙

酸乙基酯(3.9 g，17.29 mmol)，然後反應混合物於 0°C 另攪拌 1.5 小時。當反應完成時，其藉由添加飽和 NH_4Cl 溶液驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由快速層析純化，以含 MeOH 之 DCM 洗提(0%至 10%梯度)，產生 2-[3-苯甲基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基 idene]乙酸乙酯之淡黃色油狀物(1.4 g，53%)。MS：m/z = 272.1 $[M+H]^+$.

【0907】**2-[3-苯甲基-3-氮雜雙環[3.1.1]亞庚-6-基]乙酸乙酯**：在含 2-[3-苯甲基-3-氮雜雙環[3.1.1]亞庚-6-基]乙酸乙酯(1.4 g，5.16 mmol)之 MeOH(100 mL)溶液中，於室溫在氮氣壓下添加 Pd/C(10%, 400 mg,)。將反應燒瓶抽真空，並以氫灌洗。然後反應混合物於 55 0°C 在氫氣球氫氣壓下氫化 16 小時。反應完成後，反應混合物經過矽藻土墊過濾，並將濾液在減壓下濃縮，產生 2-[3-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基]乙酸乙酯之淡黃色油狀物(800 mg，85%)。MS：m/z = 184.2 $[M+H]^+$.

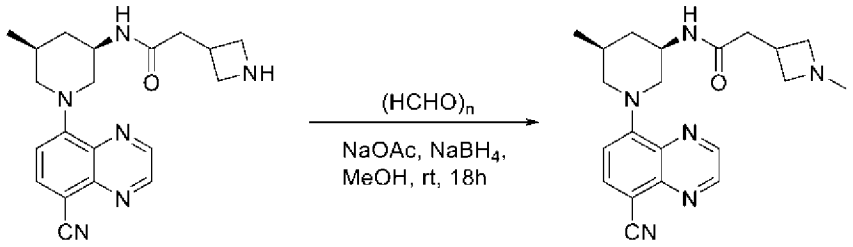
【0908】**N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-((1R,5S,6r)-3-甲基-3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-6-基)乙醯胺及 N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-((1S,5R,6s)-3-甲基-3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-6-基)乙醯胺**：使用方法 32、19 及 30，由 8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-基)喹喔啉-5-甲腈、2-(3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-6-基)乙酸乙酯及聚甲醛製備 N-((3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基)-2-(3-甲基-3-氮雜-

雙環[3.1.1]庚-6-基)乙醯胺。粗產物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 x 150 mm 10 um；移動相，含乙腈之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3及0.1% $NH_3.H_2O$)，於7分鐘內29%至33%之梯度；偵測器，UV 254 nm。分離並獲得非鏡像異構物。

【0909】**異構物1**：(5 mg，4%於3個步驟，淡黃色固體)HPLC：96.9%純度，RT = 2.90 min。MS：*m/z* = 419.1 $[M+Na]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.89(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.43-4.28(m, 2H), 4.17-4.10(m, 1H), 3.16-3.07(m, 2H), 2.85-2.63(m, 4H), 2.54(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 2.33-2.31(m, 1H), 2.18-1.99(m, 5H), 1.69-1.66(m, 1H), 1.30-1.14(m, 1H), 1.02(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0910】**異構物2**：(6 mg，4.4%於3個步驟，淡黃色固體)HPLC：97.7%純度，RT = 1.16 min。MS：*m/z* = 419.5 $[M+Na]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.89(m, 2H), 8.10(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.38-4.31(m, 2H), 4.15-4.09(m, 1H), 3.17-3.04(m, 2H), 2.92-2.80(m, 2H), 2.79-2.51(m, 3H), 2.41(s, 3H), 2.37-2.30(m, 4H), 2.11-2.03(m, 2H), 1.92-1.75(m, 2H), 1.23-1.15(m, 1H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例100：合成化合物359 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基三亞甲亞胺-3-基)乙醯胺)



方法 **32**

【0911】**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基三亞甲亞胺-3-基)乙醯胺**：使用方法32，由2-(三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺及聚甲醛製備N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基三亞甲亞胺-3-基)乙醯胺。粗產物在下列條件下以prep-HPLC純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有10 mmol/L NH_4HCO_3及0.1% $NH_3.H_2O$)，於7分鐘內25%至31%梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基哌啶-3-基]-2-(1-甲基三亞甲亞胺-3-基)乙醯胺之黃色固體(5 mg，12%)。

【0912】**化合物359**：HPLC：97.2%純度，RT = 0.84 min。MS：*m/z* = 379.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.99-8.88(m, 2H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.36-4.31(m, 2H), 4.12-4.04(m, 1H), 3.55-3.50(m, 2H), 3.03-2.98(m, 2H), 2.90-2.60(m, 3H), 2.45(d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.15-1.94(m, 2H), 1.26-1.10(m, 1H), 0.99(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

【0913】下列化合物以類似方法合成：

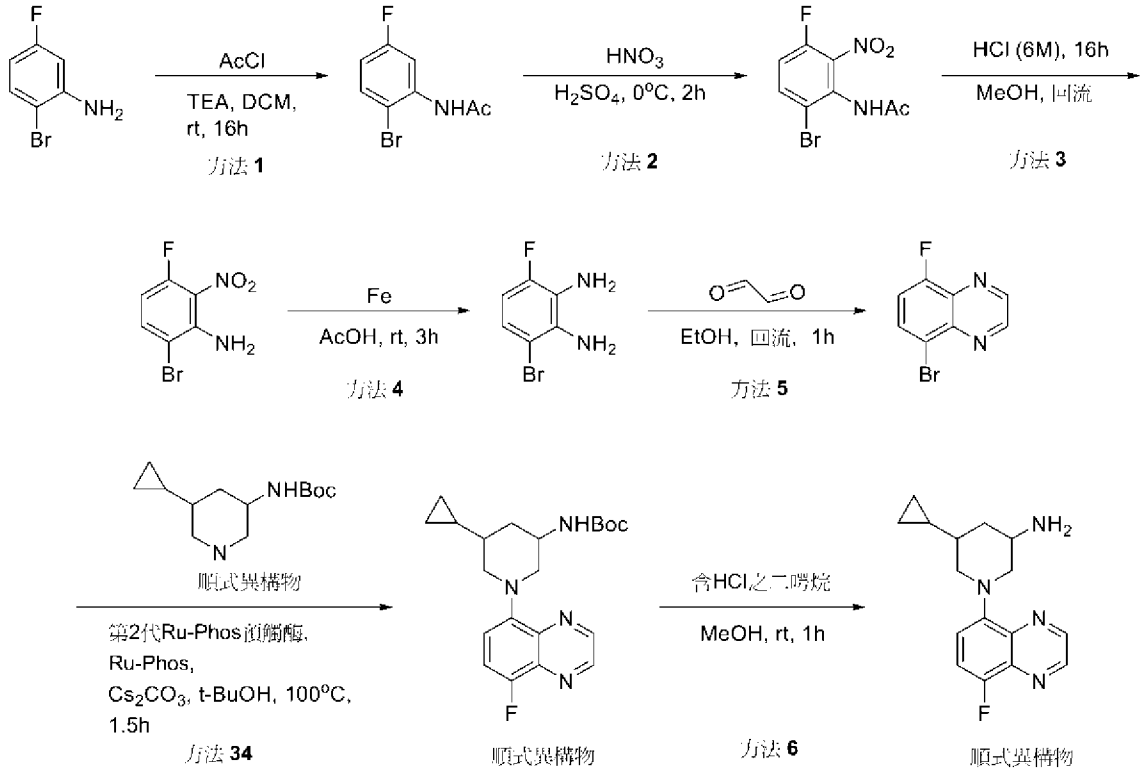
【0914】化合物 **360 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]吡啶-3-基]-2-(1-甲基三亞甲亞胺-3-基)乙醯胺)**：來自 2-(三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基喹噁啉-5-基)-5-甲基吡啶-3-基]乙醯胺及聚甲醛。HPLC：94.0%純度，RT = 2.27 min。MS：*m/z* = 421.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.52(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.92(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.68(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.01-3.99(m, 1H), 3.48-3.21(m, 3H), 2.81-2.70(m, 2H), 2.51-2.28(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.09-1.95(m, 3H), 1.18-0.91(m, 4H).

【0915】化合物 **363 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]吡啶-3-基]-2-(1-甲基三亞甲亞胺-3-基)乙醯胺)**：來自 2-(三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]吡啶-3-基]乙醯胺及聚甲醛。HPLC：93.5%純度，RT = 5.81 min。MS：*m/z* = 422.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.08-8.95(m, 2H), 8.07(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.91(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.23-4.04(m, 2H), 3.92-3.81(m, 1H), 3.43-3.26(m, 2H), 2.80-2.65(m, 5H), 2.34-2.31(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.95-1.83(m, 2H), 1.21-1.02(m, 1H), 0.93(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

【0916】化合物 **364 (N-[(3R,5S)-1-[8-(二氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基吡啶-3-基]-2-(1-甲基三亞甲亞胺-3-基)乙醯胺)**：來自 2-(三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-1-[8-(二

氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-基]乙醯胺及聚甲醛。HPLC：88.7%純度，RT = 1.24 min。MS：*m/z* = 403.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.89(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.60(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.93(dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83-7.55(m, 2H), 7.24(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.25-4.12(m, 1H), 3.59-3.43(m, 3H), 2.98-2.93(m, 2H), 2.79-2.75(m, 1H), 2.51-2.36(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.13-2.07(m, 2H), 1.19-0.97(m, 5H).

實施例 101：合成化合物 366 (順-5-環丙基-1-(8-氟喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺)



【0917】5-溴-8-氟喹喔啉：使用方法 1 至 5，由 2-溴-5-氟苯胺、乙醯氯及乙二醛製備 5-溴-8-氟喹喔啉。粗產物藉由快速層析純化，以含 EtOAc 之己烷(0%至 10%梯度)洗提，產生 5-溴-8-氟喹喔啉之白色固體(637 mg，71%，於 5 個步驟)。MS：*m/z* = 226.8 $[M+H]^+$.

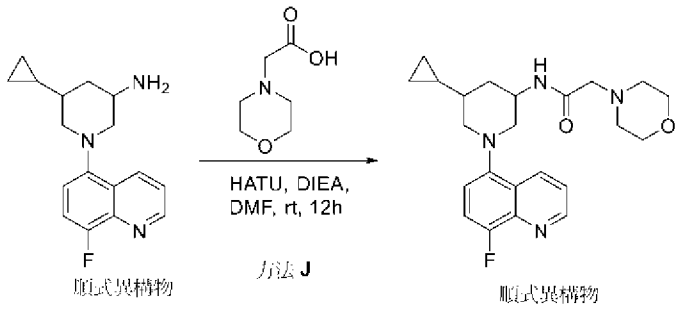
方法 34

【0918】**順-N-[5-環丙基-1-(8-氟喹喔啉-5-基)哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯**：在含 5-溴-8-氟喹喔啉(66 mg，0.29 mmol)之三級丁醇(10 mL)溶液中，於室溫添加 N-(5-環丙基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(62 mg，0.26 mmol)、RuPhos(29 mg，0.06 mmol)、Cs_2CO_3(151.6 mg，0.44 mmol)及第二代 RuPhos 預觸媒(23 mg，0.03 mmol)，所產生之混合物於 100°C 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，反應混合物藉由添加水(20 mL)驟冷，所產生之混合物以乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物施用於 C18 凝膠管柱內，並以逆相快速層析純化，以含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3)(於 30 分鐘內 0%至 60%梯度)洗提，產生 N-[5-環丙基-1-(8-氟喹喔啉-5-基)哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯之黃色固體(32 mg，29%)。MS：m/z = 387.2 $[M+H]^+$.

【0919】**順-5-環丙基-1-(8-氟喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺**：使用方法 6，由 N-[5-環丙基-1-(8-氟喹喔啉-5-基)哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯製備順-5-環丙基-1-(8-氟喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3 及 0.1% $NH_3.H_2O$)，於 7 分鐘內 35%至 65%梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得順-5-環丙基-1-(8-氟喹喔啉-5-基)哌啶-3-胺之黃色固體(7 mg，29%)。

【0920】**化合物 366**：HPLC：99.0%純度，RT = 1.78 min。MS：*m/z* = 278.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.02-8.92(m, 2H), 7.57(dd, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 7.16(dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 3.86-3.72(m, 2H), 2.93-2.88(m, 1H), 2.50-2.40(m, 2H), 2.33-2.29(m, 1H), 2.15-1.90(m, 2H), 1.02-1.1(m, 2H), 0.65-0.32(m, 3H), 0.16-0.14(m, 2H).

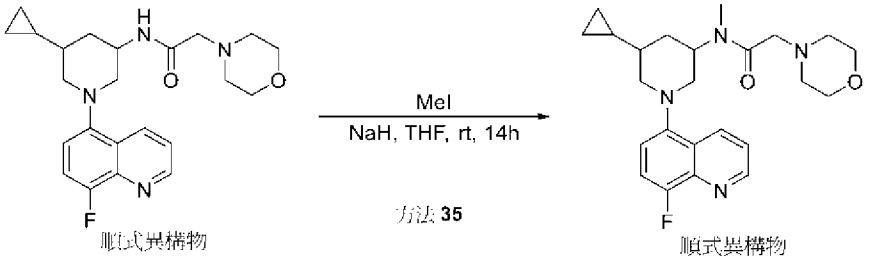
實施例 102：合成化合物 367 (順-N-[5-環丙基-1-(8-氟喹啉-5-基)哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺)



【0921】**順-N-[5-環丙基-1-(8-氟喹啉-5-基)哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺**：使用方法 J，由順-5-環丙基-1-(8-氟喹啉-5-基)哌啶-3-胺及 2-(嗎啉-4-基)乙酸製備順-N-[5-環丙基-1-(8-氟喹啉-5-基)哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3 及 0.1% $NH_3.H_2O$)，於 7 分鐘內 36%至 47%梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得順-N-[5-環丙基-1-(8-氟喹啉-5-基)哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺之黃色固體(50 mg，62%)。

【0922】**化合物 367**：HPLC： 99.9%純度，RT = 1.09 min。MS：*m/z* = 413.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.86(dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.65(dt, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.42(dd, *J* = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 7.22(dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.19-4.12(m, 1H), 3.74-3.67(m, 4H), 3.45-3.26(m, 2H), 3.02(s, 2H), 2.70-2.47(m, 6H), 2.26-2.14(m, 1H), 1.43-1.20(m, 2H), 0.63-0.45(m, 3H), 0.29-0.12(m, 2H).

【0923】**實施例 103：合成化合物 368 (順-N-[5-環丙基-1-(8-氟喹啉-5-基)哌啶-3-基]-N-甲基-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺**



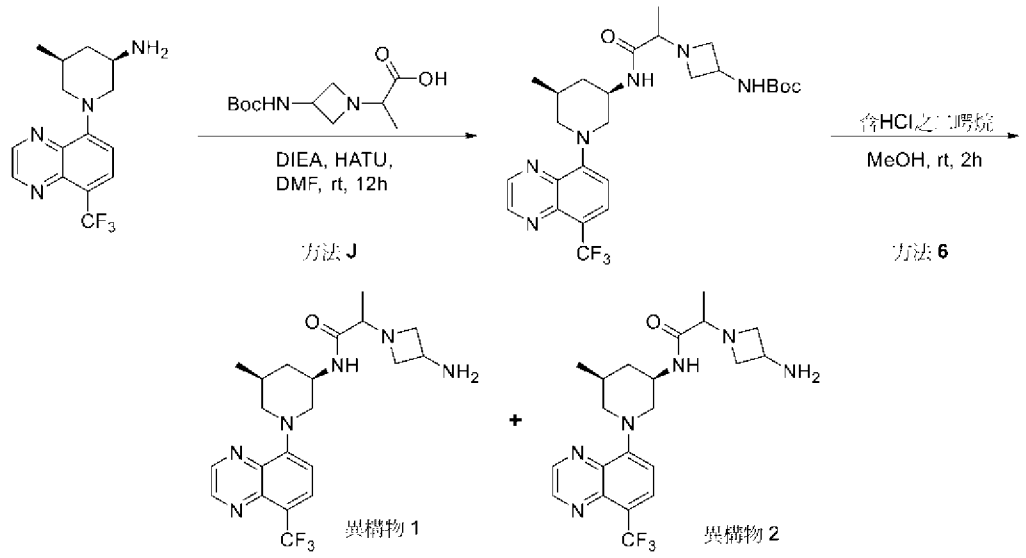
方法 35

【0924】**順-N-[5-環丙基-1-(8-氟喹啉-5-基)哌啶-3-基]-N-甲基-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺**：在含順-N-[5-環丙基-1-(8-氟喹啉-5-基)哌啶-3-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺(100 mg，0.24 mmol)之四氫呋喃(15 mL)溶液中，於室溫添加氫化鈉(17 mg，0.73 mmol)。混合物於室溫攪拌 10 分鐘，然後添加 MeI(294 mg，2.07 mmol)，所產生之混合物於室溫另攪拌 14 小時。當反應完成時，其藉由添加水(20 mL)驟冷。所產生之混合物以 DCM(50 mL x 3) 萃

取，合併有機相，以鹵水洗滌並藉由 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3.H_2O$)，於 8 分鐘內 32%至 40%梯度；偵測器，UV 254 nm。獲得順-N-[5-環丙基-1-(8-氟喹啉-5-基)哌啶-3-基]-N-甲基-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺之淡棕色固體(10 mg，9%)。

【0925】**化合物 368**：HPLC：95.5%純度，RT = 0.91 min。MS：*m/z* = 427.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD, ppm)δ 8.87(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.64(dt, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.43(dd, *J* = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 7.23(dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.27-4.14(m, 3H), 4.03-3.98(m, 4H), 3.75-3.66(m, 4H), 3.48-3.47(m, 1H), 3.42(s, 3H), 2.71-2.51(m, 2H), 2.27-2.21(m, 1H), 1.36-1.25(m, 3H), 0.63-0.59(m, 1H), 0.53-0.43(m, 2H), 0.21-0.18(m, 2H).

實施例 104：合成化合物 369 及化合物 370 ((2R)-2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺及(2S)-2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺)



【0926】**(2R)-2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺及(2S)-2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺**：使用方法J及6，由(3R,5S)-5-甲基-1-(8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基)哌啶-3-胺及 2-(3-(三級丁氧基羰基胺基)三亞甲亞胺-1-基)丙酸製備 2-(3-胺基三亞甲亞胺-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹噁啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺。粗產物在下列條件下先以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4HCO_3 及 0.1% $NH_3.H_2O$)，於 7 分鐘內 30%至 50%之梯度；偵測器，UV 254 nm。然後在下列條件下藉由在掌性 prep-HPLC 上分離獲得二種鏡像異構物：管柱，CHIRALPAK IC，2 x 25cm，5um；移動相，含 EtOH 之己烷(0.1% DEA)，於 18 分鐘內 30%等度；偵測器，UV 254/220 nm。

【0927】異構物 1：(18 mg，26%,黃色固體)HPLC：98.1%純度，RT = 1.31 min。MS：*m/z* = 437.5 $[M+Na]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.06-8.94(m, 2H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.20-3.85(m, 3H), 3.54-3.35(m, 3H), 2.86-2.51(m, 6H), 2.02-1.85(m, 2H), 1.35-0.85(m, 8H).

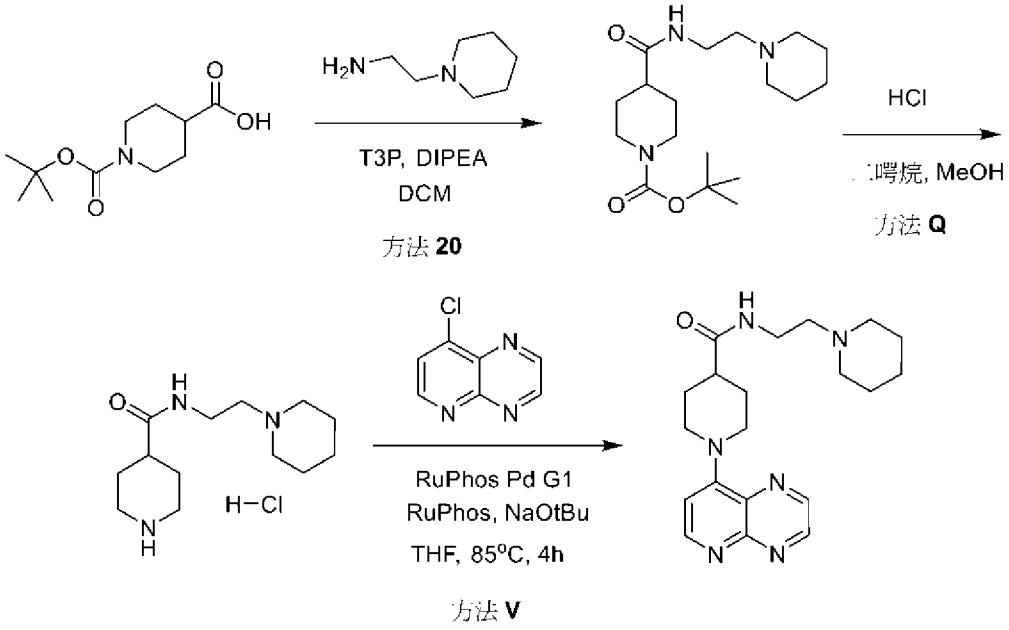
【0928】異構物 2：(28 mg，26%,黃色固體)HPLC：91.6%純度，RT = 1.28 min。MS：*m/z* = 437.4 $[M+Na]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.06-8.94(m, 2H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14-3.97(m, 3H), 3.49-3.32(m, 3H), 2.87-2.52(m, 4H), 2.20-1.85(m, 4H), 1.31-0.89(m, 8H).

【0929】下列化合物以類似方法合成：

【0930】**化合物 371 及化合物 372 ((2R)-2-(4-羥基哌啶-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺及(2s)-2-(4-羥基哌啶-1-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-基]丙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-[8-(三氟甲基)喹喔啉-5-基]哌啶-3-胺及 2-(4-羥基哌啶-1-基)丙酸。異構物 1：HPLC：91.9%純度，RT = 1.44 min。MS：*m/z* = 466.5 $[M+Na]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.06-8.94(m, 2H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62-4.46(m, 1H), 4.20-3.90(m, 3H), 3.50-3.34(m, 1H), 3.14-3.00(m, 1H), 2.85-2.50(m, 4H), 2.30-2.05(m, 2H), 2.03-1.87(m, 2H), 1.79-

1.63(m, 2H), 1.46-1.17(m, 3H), 1.07(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93(d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。異構物 2：HPLC：97.0%純度，RT = 5.48 min。MS：*m/z* = 466.5 $[M+Na]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.09-8.95(m, 2H), 8.08(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.63(m, 1H), 7.28(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62-4.48(m, 1H), 4.24-3.90(m, 3H), 3.49-3.30(m, 1H), 3.03-3.01(m, 1H), 2.83-2.53(m, 4H), 2.21-2.12(m, 2H), 1.95-1.92(m, 2H), 1.79-1.68(m, 2H), 1.42-1.38(m, 2H), 1.24-1.20(m, 1H), 1.09(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

實施例 105：合成化合物 373 (1-吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基-哌啶-4-羧酸(2-哌啶-1-基-乙基)-醯胺)



【0931】1-吡啶并[2,3-b]吡啡-8-基-哌啶-4-羧酸(2-哌啶-1-基-乙基)-醯胺：使用方法 20、Q 及 V，由 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡啡、1-(2-胺基乙基)哌啶及 1-三級丁氧基羰

基哌啶-4-羧酸獲得 1-吡啶并[2,3-b]吡咁-8-基-哌啶-4-羧酸(2-哌啶-1-基-乙基)-醯胺，於3個步驟11%產率。

【0932】**化合物 373**：HPLC：97.0%純度，RT = 1.13 min。MS：*m/z* = 369 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.97(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.75(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 4.47(dt, *J* = 12.7, 2.9 Hz, 2H), 3.38(q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.30-3.12(m, 2H), 2.51-2.38(m, 6H), 2.10-2.01(m, 4H), 2.00-1.84(m, 1H), 1.60(p, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.53 -1.39(m, 2H).

【0933】下列化合物以類似方法合成：

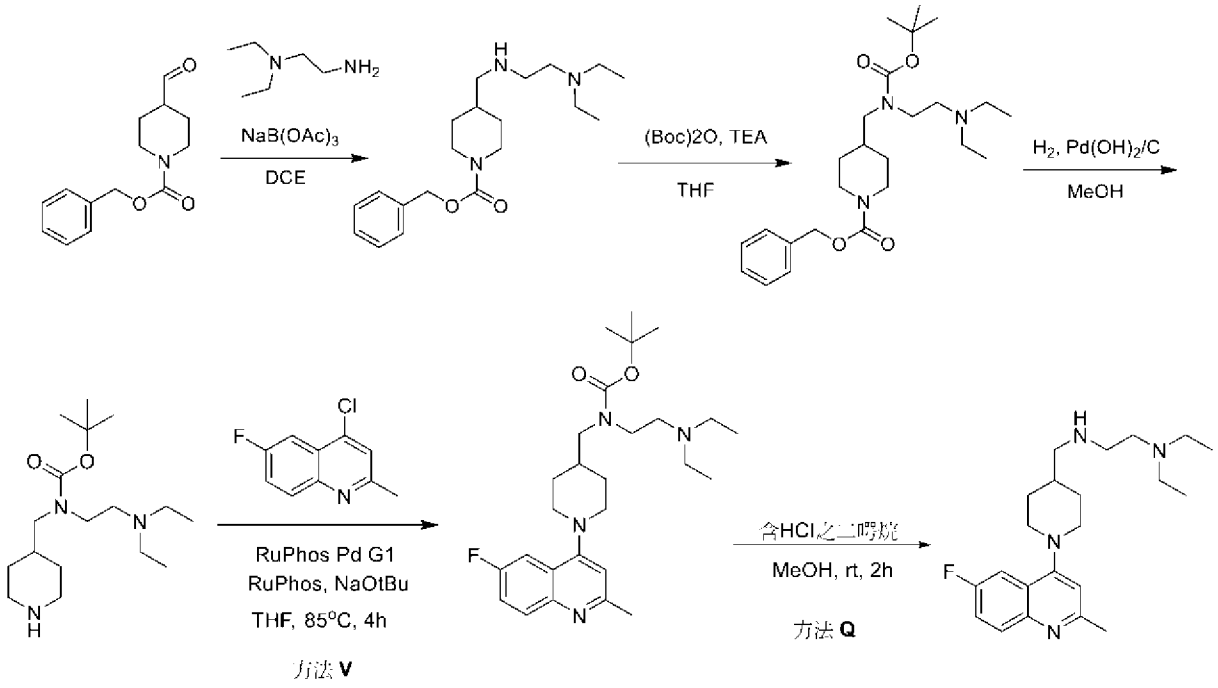
【0934】**化合物 379 (1-吡啶并[2,3-b]吡咁-8-基-哌啶-4-羧酸(2-哌啶-1-基-乙基)-醯胺)**：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咁、N,N-二乙基伸乙基二胺及 1-三級丁氧基羰基哌啶-4-羧酸。HPLC：93.2%純度，RT = 1.06 min。MS：*m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.96(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.81(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.74(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.89(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 4.45(dt, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 3.32(q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.17(ddd, *J* = 12.7, 8.3, 6.1 Hz, 2H), 2.70-2.49(m, 6H), 2.51-2.38(m, 1H), 2.17-1.95(m, 4H), 1.03(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0935】**化合物 380 (4-[(2-二乙基胺基-乙醯基胺基)-甲基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯)**：來自 8-氯-吡啶并[2,3-b]吡咁、2-(二乙基胺基)乙酸鹽酸鹽及 1-boc-4-(胺基甲基)

哌啶。HPLC：>99% 純度，RT = 1.11 min。MS：*m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.92(s, 1H), 8.77(dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 8.70(s, 1H), 7.57(t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.85(dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 4.43(d, *J* = 12.2 Hz, 3H), 3.23(d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 3.14-2.96(m, 5H), 2.54(q, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.85(d, *J* = 11.3 Hz, 5H), 1.55(q, *J* = 12.2 Hz, 4H), 1.01(t, *J* = 6.9 Hz, 10H).

【0936】**化合物 432 (1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-二乙基胺基-乙基)-醯胺)**：來自 8-溴-喹喔啉-5-甲腈、1-三級丁氧基羰基哌啶-4-羧酸及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：91.4%純度，RT = 1.95 min。MS：*m/z* = 381 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.24(dt, *J* = 12.3, 2.6 Hz, 2H), 3.44 – 3.29(m, 2H), 3.19 – 3.07(m, 2H), 2.58(s, 5H), 2.44(s, 2H), 2.21 – 1.95(m, 4H), 1.20 – 0.83(m, 6H).

實施例 106：合成化合物 374 (N,N-二乙基-N'-[1-(6-氟-2-甲基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺)



【0937】4-[(2-二乙基胺基-乙基胺基)-甲基]-哌啶-1-羧酸苯甲基酯：將含 4-甲醯基-n-cbz-哌啶(2.0 g；8.09 mmol)、N,N-二乙基伸乙基二胺(1.4 ml；9.71 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.9 g；8.90 mmol)之無水 1,2-二氯乙烷(80 mL)溶液於 65°C 加熱 3h，將無色混濁溶液冷卻，以二氯甲烷(250 mL)稀釋並以飽和碳酸鈉水溶液(2 x 250 mL)洗滌，有機相在硫酸鈉上乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 DCM，並在 PuriFlash 40g 30μm 管柱上層析純化，以含甲醇之 DCM 梯度洗提，產生 4-[(2-二乙基胺基-乙基胺基)-甲基]-哌啶-1-羧酸苯甲基酯(1.5 g，43%)。MS：*m/z* = 348 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 7.52-7.17(m, 5H), 5.06(s, 2H), 3.99(d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.77(s, 2H), 2.48-2.34(m, 10H), 1.68(d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.62-1.47(m, 1H), 1.01(td, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 2H), 0.93(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0938】**4-{[三級丁氧基羰基-(2-二乙基胺基-乙基)-胺基]-甲基}-哌啶-1-羧酸苯甲基酯**：將含 4-[(2-二乙基胺基-乙基胺基)-甲基]-哌啶-1-羧酸苯甲基酯(1.5 g；4.32 mmol)、三乙胺(1.2 mL；8.63 mmol)及二碳酸二三級丁基酯(1.2 ml；5.18 mmol)之無水 THF(15 mL)溶液於室溫攪拌隔夜，無色溶液在減壓下濃縮，將殘餘物溶於 DCM 並在 PuriFlash 40g 15μm 管柱上層析純化，以含甲醇之 DCM 梯度洗提，產生 4-{[三級丁氧基羰基-(2-二乙基胺基-乙基)-胺基]-甲基}-哌啶-1-羧酸苯甲基酯(1.57 g；68%)。MS：m/z = 448 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)d 7.46-7.21(m, 5H), 5.06(s, 2H), 3.99(d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.17(d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.05(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77(s, 2H), 2.45(q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.86-1.69(m, 1H), 1.56(d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.38(s, 9H), 1.03(td, J = 12.3, 4.0 Hz, 2H), 0.94(t, J = 7.2 Hz, 6H).

【0939】**4-[(2-二乙基胺基-乙基胺基)-甲基]-哌啶-1-羧酸苯甲基酯**：將含 4-{[三級丁氧基羰基-(2-二乙基胺基-乙基)-胺基]-甲基}-哌啶-1-羧酸苯甲基酯(1.6 g；3.46 mmol)之甲醇(70 mL)溶液經由配有 20 mol% $Pd(OH)_2/C$ 觸媒筒之 H-Cube 流氫化器打氣，並加熱至 50°C(全氫選項，流速 1 mL/min)。所產生之無色溶液在減壓下濃縮，並將無色油狀物在真空乾燥，獲得(2-二乙基胺基-乙基)-哌啶-4-基甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.06 g；98%)。MS：m/z = 314 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 3.34(s, 1H), 3.12(t, J = 7.4 Hz, 2H),

3.02(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92(d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.48-2.35(m, 8H), 1.69-1.55(m, 1H), 1.48(d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.38(s, 9H), 1.01(td, *J* = 12.0, 3.7 Hz, 2H), 0.94(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0940】**N,N-二乙基-N'-[1-(6-氟-2-甲基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺**：使用方法V及Q，由4-氯-6-氟-2-甲基喹啉及(2-二乙基胺基-乙基)-哌啶-4-基甲基-胺基甲酸三級丁酯獲得N,N-二乙基-N'-[1-(6-氟-2-甲基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺，2個步驟產率超過43%。

【0941】**化合物 374**：HPLC：>99%純度，RT = 1.33 min。 MS：*m/z* = 373 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 7.96(dt, *J* = 8.3, 3.2 Hz, 1H), 7.56(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.38(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 3.57(d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.80(t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.76-2.69(m, 2H), 2.70 -2.63(m, 4H), 2.64-2.51(m, 5H), 1.96(d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.80-1.69(m, 1H), 1.59(q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.05(t, *J* = 6.8 Hz, 5H).

【0942】下列化合物以類似方法合成：

【0943】**化合物 375 (N,N-二乙基-N'-[1-(6-氟-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺)**：來自4-氯-6-氟喹啉、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：>99%純度，RT = 1.23 min。MS：*m/z* = 359 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.69(t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.12-7.98(m, 1H), 7.61(dd, *J* = 10.0, 3.3 Hz,

1H), 7.42(td, *J* = 8.0, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 6.87(t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.59(d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.83(t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.72(q, *J* = 6.2, 5.7 Hz, 2H), 2.65(d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.64-2.47(m, 6H), 1.96(d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.79-1.68(m, 3H), 1.60(q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.05(t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

【0944】**化合物 376 (N,N-二乙基-N'-[1-(7-三氟甲基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺)**：來自 4-氯-7-(三氟甲基)喹諾酮、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：>99%純度，RT = 1.65 min。MS：*m/z* = 409 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.79(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.12(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64(dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.93(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.64(d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.88(td, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.73(t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.66(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.63-2.40(m, 6H), 2.05-1.92(m, 2H), 1.77(ddt, *J* = 13.9, 6.6, 3.7 Hz, 1H), 1.61(qd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 1.05(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0945】**化合物 377 (N,N-二乙基-N'-[1-(6-三氟甲基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺)**：來自 4-氯-6-(三氟甲基)喹諾酮、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：>99%純度，RT = 1.59 min。MS：*m/z* = 409 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.80(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.14(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82(dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.92(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.64(d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.90(td, *J* = 11.9, 2.0 Hz,

2H), 2.73(t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.67(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.60(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.56(q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.99(d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.77(ddd, *J* = 12.9, 8.9, 5.3 Hz, 1H), 1.64(td, *J* = 12.7, 4.0 Hz, 2H), 1.28(s, 2H), 1.05(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0946】**化合物 378 ([1-(6-氟-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺)**：來自 4-氯-6-氟喹啉、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 1-(2-胺基乙基)哌啶。HPLC：>99%純度，RT = 1.59 min。MS：*m/z* = 409 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.69(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.05(dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.61(dd, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 7.43(ddd, *J* = 9.2, 8.0, 2.9 Hz, 1H), 6.88(d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.59(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.83(td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 2.78(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.66(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.51(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.44(t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.05(s, 0H), 1.97(dd, *J* = 12.3, 2.8 Hz, 2H), 1.77(ddtd, *J* = 14.1, 10.3, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 1.70-1.52(m, 6H), 1.47(p, *J* = 5.6, 5.1 Hz, 2H).

【0947】**化合物 381 ([1-(6-氟-2-甲基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺)**：來自 4-氯-6-氟-2-甲基喹啉、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 1-(2-胺基乙基)哌啶。HPLC：>99%純度，RT = 1.34 min。MS：*m/z* = 385 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 7.94(dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 7.54(dd, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 7.36(ddd, *J* = 9.2, 8.0, 2.9 Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 3.55(d, *J* = 12.3

Hz, 2H), 2.80(dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 2.74(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.65(s, 3H), 2.63(d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.47(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.40(s, 4H), 1.94(dd, *J* = 13.2, 3.5 Hz, 2H), 1.79-1.67(m, 1H), 1.64-1.49(m, 6H), 1.49-1.34(m, 2H).

【0948】**化合物 382 (N,N-二乙基-N'-[1-(6-甲氧基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺)**：來自 4-氯-6-甲氧基喹啉、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：>99%純度，RT = 1.31 min。MS：*m/z* = 371 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.60(d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.95(d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.31(dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.58(d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.29(s, 2H), 3.25(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77(t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.57(q, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.86(d, *J* = 10.9 Hz, 3H), 1.68-1.53(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.06(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0949】**化合物 383 (N,N-二乙基-N'-[1-(7-氟-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺)**：來自 4-氯-7-氟喹啉、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：98.7%純度，RT = 1.20 min。MS：*m/z* = 359 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.68(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.99(dd, *J* = 9.3, 6.2 Hz, 1H), 7.64(dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.23(ddd, *J* = 9.3, 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.80(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.59(d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.84(td, *J* = 12.1, 2.1 Hz, 2H), 2.70(t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.63(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.58(t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.54(q, *J* = 7.1

Hz, 4H), 1.94(dd, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 2H), 1.73(dtt, *J* = 14.1, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 1.57(qd, *J* = 12.2, 3.8 Hz, 2H), 1.03(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0950】化合物 384 (N,N-二乙基-N'-[1-(6-甲基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺)：來自 4-氯-6-甲基喹啉、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：>99%純度，RT = 1.36 min。MS：*m/z* = 355 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.64(d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.92(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.46(dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.80(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.61(d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.80(td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 2.71(t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.64(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.58(t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.57-2.49(m, 7H), 1.94(dd, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 1.73(ddp, *J* = 9.8, 6.4, 3.8, 3.3 Hz, 1H), 1.60(qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.03(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0951】化合物 385 (N,N-二乙基-N'-[1-(6-氟-2,3-二甲基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺)：來自 4-氯-6-氟-2,3-二甲基喹啉、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：97.2%純度，RT = 1.33 min。MS：*m/z* = 387 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 7.93(dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.33(ddd, *J* = 9.1, 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.33(s, 2H), 3.17(d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.72(t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.68-2.61(m, 5H), 2.60(d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.55(q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.37(s, 3H), 1.86(d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.73(s, 1H), 1.51(q, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.03(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

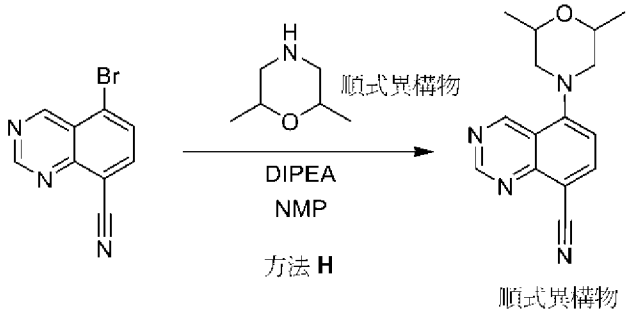
【0952】**化合物 386 (N,N-二乙基-N'-[1-(7-氟-2-甲基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺)**：來自 4-氯-7-氟-2-甲基喹啉、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：>99%純度，RT = 1.13 min。MS：*m/z* = 373 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 7.92(dd, *J* = 9.2, 6.2 Hz, 1H), 7.56(dd, *J* = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.17(ddd, *J* = 9.2, 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 3.57(d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.81(td, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.70(t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.64(s, 3H), 2.63(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.58(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.53(q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.93(dd, *J* = 12.6, 2.4 Hz, 2H), 1.73(dtd, *J* = 13.9, 7.5, 6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.56(qd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 1.03(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0953】**化合物 387 ((2-哌啶-1-基-乙基)-[1-(6-三氟甲基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-胺)**：來自 4-氯-6-(三氟甲基)喹諾酮、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 1-(2-胺基乙基)哌啶。HPLC：89.3%純度，RT = 1.57 min。MS：*m/z* =421 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.78(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.12(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80(dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.90(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.62(d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.88(td, *J* = 12.2, 2.4 Hz, 2H), 2.74(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.65(d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.47(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.39(s, 4H), 1.97(dd, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 2H), 1.76(dt, *J* = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 1.67-1.50(m, 6H), 1.44(td, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 2H).

【0954】**化合物 389 (N,N-二乙基-N'-[1-(7-甲基-喹啉-4-基)-哌啶-4-基甲基]-乙烷-1,2-二胺)**：來自 4-氯-7-甲基喹啉、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：96.5%純度，RT = 1.29 min。MS：*m/z* = 355 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.65(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.88(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.29(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.77(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.62(d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.81(td, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.70(t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.63(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.62-2.44(m, 9H), 1.93(dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 2H), 1.73(ddq, *J* = 13.9, 6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.58(qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.03(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0955】**化合物 401 (5-{4-[(2-二乙基胺基-乙基胺基)-甲基]-哌啶-1-基}-喹啉-8-甲腈)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、4-甲醯基-n-cbz-哌啶及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：>99%純度，RT = 1.67 min。MS：*m/z* = 366 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.04(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.43(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.00(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50(d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.87(td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 2.71(t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.64(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.62 – 2.46(m, 6H), 1.96(tt, *J* = 12.4, 2.1 Hz, 3H), 1.73(dtt, *J* = 14.0, 6.7, 3.7 Hz, 1H), 1.58(qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.03(t, *J* = 7.1 Hz, 5H).

實施例 107：合成化合物 393 (順-5-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-喹唑啉-8-甲腈)



【0956】**順-5-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-喹唑啉-8-甲腈**：使用方法 H，由 5-溴-喹唑啉-8-甲腈及順-2,6-二甲基嗎啉獲得順-5-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-喹唑啉-8-甲腈，產率 79%。

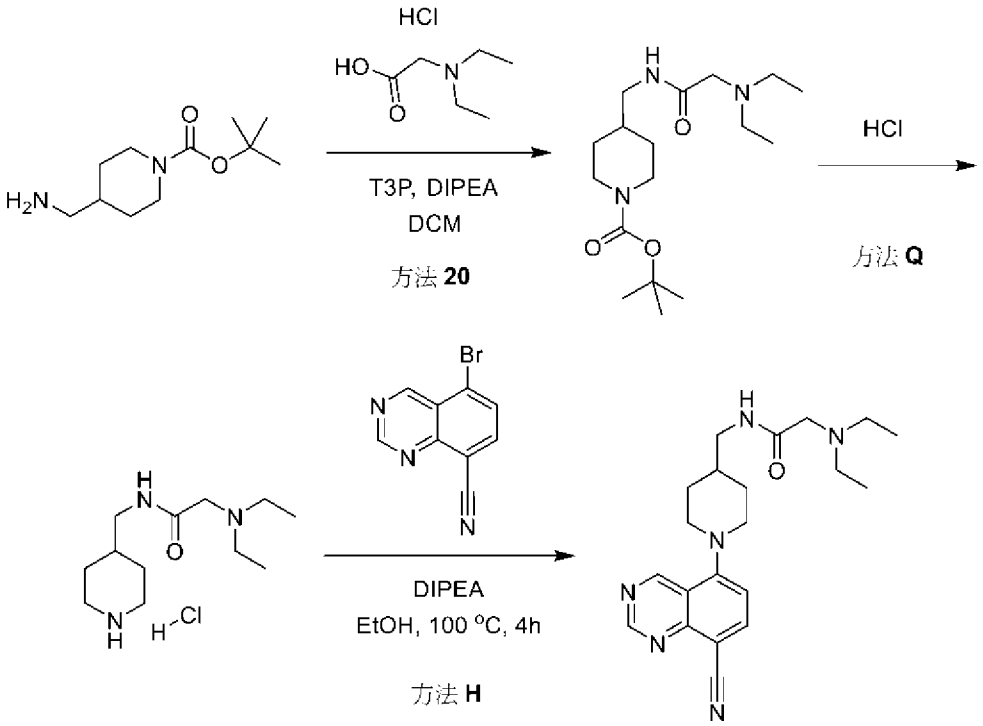
【0957】**化合物 393**：HPLC：>99%純度，RT = 2.70 min。MS：*m/z* = 269 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.61(s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.16(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.03(dqd, *J* = 10.2, 6.3, 2.1 Hz, 2H), 3.41(dt, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 2H), 2.77(dd, *J* = 12.2, 10.3 Hz, 2H), 1.28(d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

【0958】下列化合物以類似方法合成：

【0959】**化合物 455 (順-5-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-8-氟-吡啶并[3,4-b]吡啡)**：來自 5-氯-8-氟吡啶并[3,4-b]吡啡及順-2,6-二甲基嗎啉。HPLC：>99%純度，RT = 2.38 min。MS：*m/z* = 263 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.96(d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.80(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.23(d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.72 – 4.56(m, 2H),

3.91(dqd, *J* = 10.4, 6.2, 2.2 Hz, 2H), 2.81(dd, *J* = 12.9, 10.4 Hz, 2H), 1.27(d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

實施例 108：合成化合物 395 (N-[1-(8-氰基-喹唑啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-2-二乙基胺基-乙醯胺)



【0960】**N-[1-(8-氰基-喹唑啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-2-二乙基胺基-乙醯胺)：**使用方法 20、Q 及 H，由 5-溴-喹唑啉-8-甲腈、2-(二乙基胺基)乙酸鹽酸鹽及 1-boc-4-(胺基甲基)哌啶獲得 N-[1-(8-氰基-喹唑啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-2-二乙基胺基-乙醯胺)，3 個步驟 40%產率。

【0961】**化合物 395：**HPLC：>99%純度，RT = 1.88 min。MS：*m/z* = 381 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.54(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.12(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62(t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.65(dt, *J* = 13.0, 2.8 Hz, 2H), 3.31(t, *J* = 6.5 Hz, 2H),

3.06(s, 2H), 3.01(td, *J* = 12.2, 2.4 Hz, 2H), 2.58(q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.93(dd, *J* = 13.3, 3.1 Hz, 2H), 1.84(dtt, *J* = 14.4, 6.9, 4.0 Hz, 1H), 1.62(qd, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 2H), 1.05(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0962】下列化合物以類似方法合成：

【0963】化合物 397 (1-(8-氰基-喹唑啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-二乙基胺基-乙基)-醯胺)：來自 5-溴-喹唑啉-8-甲腈、1-三級丁氧基羰基哌啶-4-羧酸及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：>99%純度，RT = 1.75 min。MS：*m/z* = 381 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.58(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.13(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.28(s, 1H), 3.69(dt, *J* = 12.1, 2.4 Hz, 2H), 3.34(q, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.06(ddd, *J* = 12.3, 10.3, 3.8 Hz, 2H), 2.63-2.47(m, 6H), 2.39(tt, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 2.19-2.03(m, 4H), 1.03(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

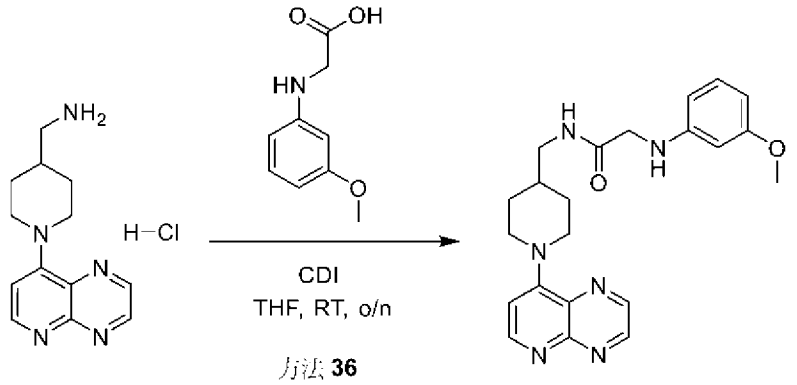
【0964】化合物 398 (N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-2-二乙基胺基-乙醯胺)：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、2-(二乙基胺基)乙酸鹽酸鹽及 2-(二乙基胺基)乙酸鹽酸鹽。HPLC：98.8%純度，RT = 2.13 min。MS：*m/z* = 380 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50(d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.32(t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.07(s, 2H), 2.86(td, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 2H), 2.59(q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.90(d, *J* =

12.6 Hz, 2H), 1.78(dtt, *J* = 14.4, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 1.62(qd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 1.06(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

【0965】**化合物 403 (1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-哌啶-1-基-乙基)-醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、1-三級丁氧基羰基哌啶-4-羧酸及 1-(2-胺基乙基)哌啶。HPLC：96.7%純度，RT = 2.07 min。MS：*m/z* = 392 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.22(s, 1H), 3.54(d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.37(q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91(td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 2H), 2.76 – 2.23(m, 7H), 2.13(qd, *J* = 12.2, 11.3, 3.8 Hz, 2H), 2.08 – 1.94(m, 2H), 1.73 – 1.52(m, 4H), 1.53 – 1.36(m, 2H).

【0966】**化合物 407 (1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-二乙基胺基-乙基)-醯胺**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、1-三級丁氧基羰基哌啶-4-羧酸及 N,N-二乙基伸乙基二胺。HPLC：98.2%純度，RT = 2.01 min。MS：*m/z* = 380 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.44(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 3.53(d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.34(q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.90(td, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 2H), 2.69 – 2.44(m, 6H), 2.35(tt, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 2.22 – 1.92(m, 4H), 1.03(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

實施例 109：合成化合物 404 (2-(3-甲氧基-苯基胺基)-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基甲基)-乙醯胺)



方法 36

【0967】**2-(3-甲氧基-苯基胺基)-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基甲基)-乙醯胺**：在加入 C-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基)-甲基胺鹽酸鹽(80.0 mg；0.286 mmol)之前，將含 2-[(3-甲氧基苯基)胺基]乙酸(77.7 mg；0.429 mmol)及 1,1'-羰基二咪唑(69.6 mg；0.429 mmol)之無水 THF(2.0 ml)溶液於室溫攪拌 15 分鐘，反應混合物於室溫攪拌隔夜，然後在減壓下濃縮，將殘餘物溶於 DCM，並在 PuriFlash NH2 35g 30μm 管柱上以層析純化，以含甲醇之 DCM 梯度洗提，產生 2-(3-甲氧基-苯基胺基)-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基甲基)-乙醯胺(63 mg；54.2%)。

【0968】(註：在方法 36 中，溶劑亦可以 DMF 替代 THF)

【0969】**化合物 404**：HPLC：>99%純度，RT = 1.93 min。MS：m/z = 407 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-

d, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.71(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.11(t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.85(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.37(ddd, *J* = 8.2, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 6.24(ddd, *J* = 8.1, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.18(t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.40(d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.27(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.02(td, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 1.95 – 1.73(m, 3H), 1.51(qd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 2H).

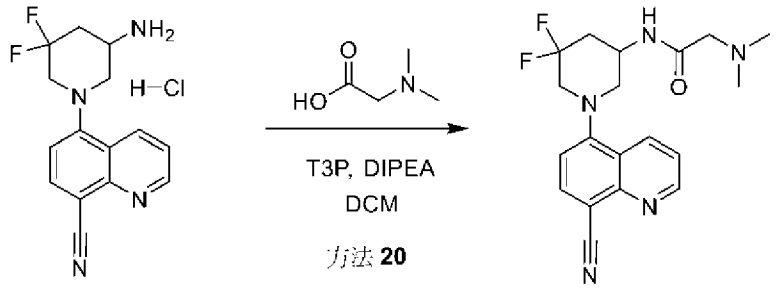
【0970】下列化合物以類似方法合成：

【0971】**化合物 406 (2-三級丁基胺基-N-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基甲基)-乙醯胺)**：來自 C-(1-吡啶并[2,3-b]吡咔-8-基-哌啶-4-基)-甲基胺鹽酸鹽及 2-(三級丁基胺基)乙酸鹽酸鹽。HPLC：98.1%純度，RT = 1.11 min。MS：*m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 6.87(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.44(d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.33 – 3.19(m, 4H), 3.07(td, *J* = 12.5, 2.3 Hz, 2H), 1.90 – 1.84(m, 2H), 1.73 – 1.64(m, 1H), 1.57(qd, *J* = 12.3, 11.8, 3.8 Hz, 2H), 1.09(s, 8H).

【0972】**化合物 413 (2-三級丁基胺基-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-乙醯胺)**：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、4-(boc-胺基甲基)哌啶及 2-(三級丁基胺基)乙酸鹽酸鹽。HPLC：97.7%純度，RT = 2.19 min。MS：*m/z* = 380 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ

9.05(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.00(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50(d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 3.32(t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.29(s, 2H), 2.85(td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 1.91(d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.78(dddd, *J* = 17.6, 10.3, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 1.62(qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.12(s, 9H).

實施例 110：合成化合物 425 (N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺)

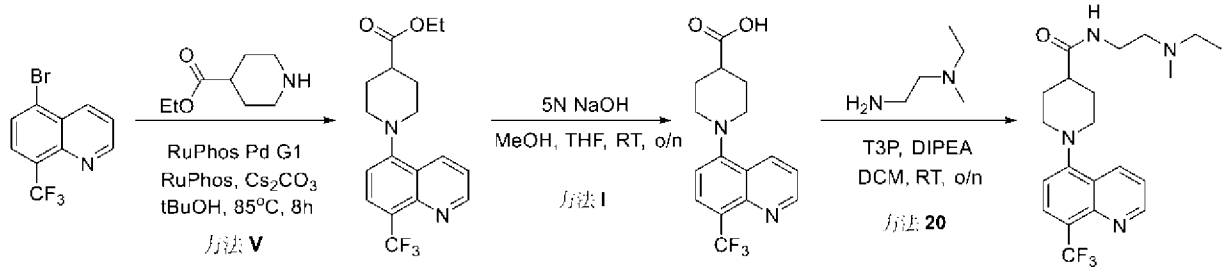


【0973】**N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺**：使用方法 20，由 5-(5-胺基-3,3-二氟-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及 N,N-二甲基甘胺酸獲得 N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺，產率 39%。

【0974】**化合物 425**：HPLC：96.6%純度，RT = 2.16 min。MS：*m/z* = 374 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.11(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.57(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.63(s, 1H), 3.51(q, *J* = 10.7, 10.3 Hz, 1H), 3.41(q, *J* = 12.4 Hz, 1H),

3.37 – 3.16(m, 2H), 3.06 – 2.84(m, 2H), 2.45 – 2.31(m, 1H), 2.28(s, 6H), 1.56(s, 1H).

實施例 111：合成化合物 436 (1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸[2-(乙基-甲基-胺基)-乙基]-醯胺)



【0975】**1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸[2-(乙基-甲基-胺基)-乙基]-醯胺**：使用方法 V、I 及 20，由 5-溴-8-(三氟甲基)喹諾酮、哌啶-4-羧酸乙酯及(2-胺基乙基)(乙基)甲基胺獲得 1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸 [2-(乙基-甲基-胺基)-乙基]-醯胺，3 個步驟產率 48%。

【0976】**化合物 436**：HPLC：98.3%純度，RT = 2.55 min。MS：*m/z* = 409 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.04(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.50(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.97(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 3.47(dt, *J* = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 3.40(d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.86(td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.53(s, 4H), 2.42 – 2.20(m, 4H), 2.13(qd, *J* = 12.1, 11.3, 3.8 Hz, 2H), 2.04(dd, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 1.10(t, *J* = 5.9 Hz, 3H).

【0977】下列化合物以類似方法合成：

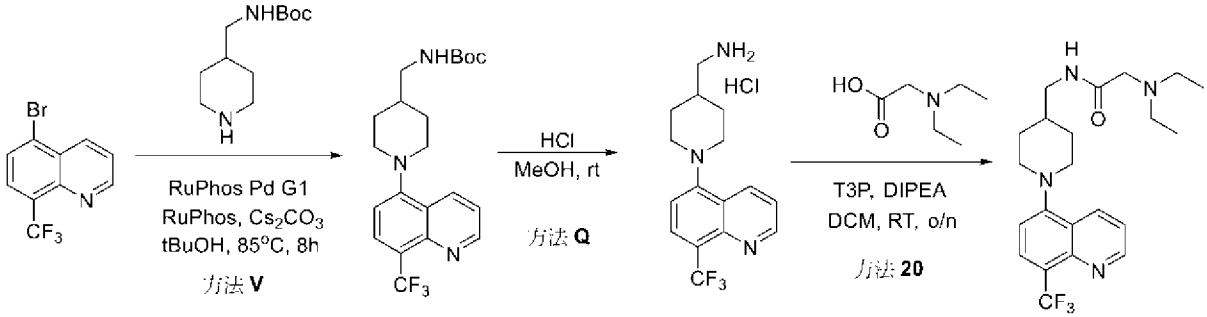
【0978】**化合物 441 (1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-哌啶-1-基-乙基)-醯胺)**：來自 5-溴-8-(三氟甲基)喹諾酮、哌啶-4-羧酸乙酯及 1-(2-胺基乙基)哌啶。HPLC：98.0%純度，RT = 2.63 min。MS：*m/z* = 435 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.03(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.50(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 3.47(dt, *J* = 11.9, 2.6 Hz, 2H), 3.37(td, *J* = 6.1, 4.8 Hz, 2H), 2.86(td, *J* = 11.8, 2.7 Hz, 2H), 2.47(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44 – 2.27(m, 5H), 2.13(qd, *J* = 12.1, 11.3, 3.8 Hz, 2H), 2.08 – 1.96(m, 2H), 1.59(p, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.52 – 1.38(m, 2H).

【0979】**化合物 442 (1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(1-甲基-吡咯啶-2-基甲基)-醯胺)**：來自 5-溴-8-(三氟甲基)喹諾酮、哌啶-4-羧酸乙酯及(1-甲基吡咯啶-2-基)甲胺。HPLC：98.7%純度，RT = 2.55 min。MS：*m/z* = 421 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.04(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.50(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.97(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.12(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.66(ddd, *J* = 13.7, 7.9, 2.5 Hz, 1H), 3.47(dt, *J* = 12.1, 3.3 Hz, 2H), 3.13(ddd, *J* = 13.7, 4.1, 2.4 Hz, 1H), 3.07(ddd, *J* = 9.3, 6.8, 2.5 Hz, 1H), 2.86(tt, *J* = 11.8, 3.2 Hz, 2H), 2.46 – 2.38(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.24(td, *J* = 9.4, 7.5 Hz, 1H), 2.14(qt, *J* = 11.3, 3.3 Hz, 2H), 2.03(dd,

J = 13.5, 3.6 Hz, 2H), 1.96 – 1.83(m, 1H), 1.80 – 1.65(m, 2H), 1.60 – 1.47(m, 2H).

【0980】化合物 446 (1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸(2-二乙基胺基-乙基)-醯胺)：來自 5-溴-8-(三氟甲基)喹諾酮、哌啶-4-羧酸乙酯及 n,n-二乙基伸乙基二胺。HPLC：>99% 純度，RT = 2.63 min。MS：*m/z* = 423 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.04(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.49(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.97(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 3.47(dt, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 2H), 3.34(q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.86(td, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 2H), 2.63 – 2.49(m, 6H), 2.34(tt, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 2.12(qd, *J* = 12.2, 11.2, 3.8 Hz, 2H), 2.07 – 1.97(m, 2H), 1.04(t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

實施例 112：合成化合物 443 (2-二乙基胺基-N-[1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-乙醯胺)



【0981】2-二乙基胺基-N-[1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-乙醯胺：使用方法 V、Q 及 20，由 5-溴-8-三氟甲基-喹啉、4-(boc-胺基甲基)哌啶及 2-(二乙基胺基)乙酸鹽酸鹽獲得 2-二乙基胺基-N-[1-(8-三氟甲基-

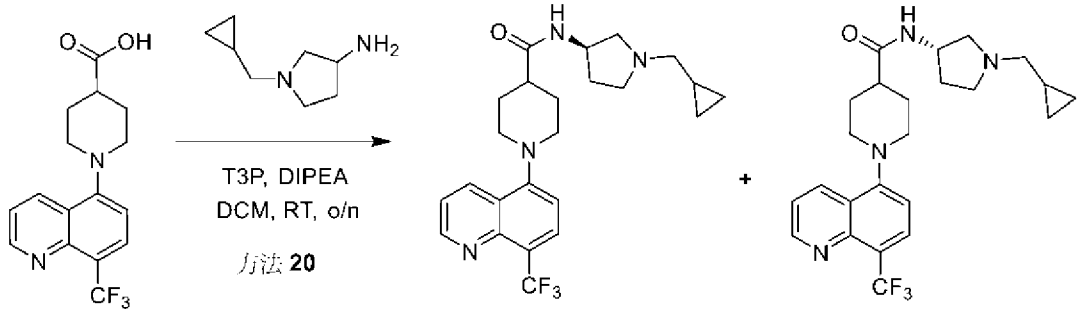
喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-乙醯胺，3個步驟產率55%。

【0982】**化合物 443**：HPLC：>99%純度，RT = 2.76 min。MS：*m/z* = 423 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.44(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.43(dt, *J* = 12.7, 2.9 Hz, 2H), 3.32(t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.06(s, 2H), 2.81(td, *J* = 11.9, 2.3 Hz, 2H), 2.58(q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.89(dd, *J* = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 1.77(ddtd, *J* = 13.6, 10.0, 6.6, 3.6 Hz, 1H), 1.62(qd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 2H), 1.05(t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

【0983】下列化合物以類似方法合成：

【0984】**化合物 448 (2-哌啶-1-基-N-[1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-基甲基]-乙醯胺)**：來自 5-溴-8-三氟甲基-喹啉、4-(boc-胺基甲基)哌啶及哌啶-1-基-乙酸。HPLC：97.6%純度，RT = 2.79 min。MS：*m/z* = 435 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.03(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.46(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 2H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.44(dt, *J* = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 3.33(t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99(s, 2H), 2.82(td, *J* = 11.9, 2.3 Hz, 2H), 2.49(t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 1.89(dd, *J* = 12.3, 2.6 Hz, 2H), 1.77(tdd, *J* = 10.0, 8.6, 5.0 Hz, 1H), 1.70 – 1.54(m, 6H), 1.54 – 1.42(m, 2H).

實施例 113：合成化合物 444 及化合物 445 (1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸((R)-1-環丙基甲基-吡咯啶-3-基)-醯胺及 1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸((S)-1-環丙基甲基-吡咯啶-3-基)-醯胺)



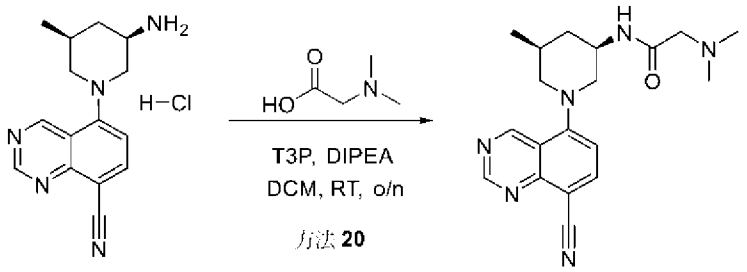
【0985】**1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸((R)-1-環丙基甲基-吡咯啶-3-基)-醯胺及 1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸((S)-1-環丙基甲基-吡咯啶-3-基)-醯胺：**使用方法 20，由 1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸及 1-(環丙基甲基)吡咯啶-3-胺製備 1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸((R)-1-環丙基甲基-吡咯啶-3-基)-醯胺及 1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸((S)-1-環丙基甲基-吡咯啶-3-基)-醯胺，產率 62%。鏡像異構物藉由掌性 SFC 層析分離。(管柱：1.0 x 25.0 cm Lux Amylose-1)；CO2 共溶劑(溶劑 B)：具有 0.5%二甲基胺之乙醇；等度方法：55%共溶劑於 10 mL/min；系統壓力：100 巴；管柱溫度：40°C)。

【0986】**異構物 1：**HPLC：98.6%純度，RT = 2.84 min。MS：*m/z* = 447 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.04(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.49(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.6,

4.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.95(s, 1H), 4.50(dddd, *J* = 10.6, 8.5, 4.5, 2.8 Hz, 1H), 3.47(d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.02(td, *J* = 8.7, 3.5 Hz, 1H), 2.84(td, *J* = 11.8, 2.6 Hz, 2H), 2.77(dd, *J* = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 2.53(dd, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 2.41 – 2.19(m, 5H), 2.12(qd, *J* = 12.0, 11.5, 3.7 Hz, 2H), 2.06 – 1.96(m, 2H), 1.63(dtd, *J* = 11.9, 7.9, 3.7 Hz, 1H), 0.89(dddd, *J* = 11.5, 8.1, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 0.58 – 0.45(m, 2H), 0.13(ddd, *J* = 6.7, 4.9, 3.7 Hz, 2H).

【0987】異構物 2： HPLC：>99%純度，RT = 2.84 min。MS：*m/z* = 447 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.04(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.49(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.96(s, 1H), 4.52(s, 1H), 3.47(d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.04(s, 1H), 2.84(td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.78(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.54(dd, *J* = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 2.47 – 2.19(m, 4H), 2.12(qd, *J* = 11.9, 11.4, 3.7 Hz, 2H), 2.02(d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.62(s, 2H), 0.98 – 0.82(m, 1H), 0.65 – 0.41(m, 2H), 0.14(q, *J* = 5.0 Hz, 2H).

實施例 114：合成化合物 447 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹唑啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺)



【0988】**N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹唑啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺**：使用方法 20，由 5-[(3R,5S)-3-胺基-5-甲基-1-哌啶基]喹唑啉-8-甲腈鹽酸鹽及 N,N-二甲基甘胺酸製備 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹唑啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺，產率 77%。

【0989】**化合物 447**：HPLC：97.2%純度，RT = 2.01 min。MS：*m/z* = 353 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, pppm) δ 9.61(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.11(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.20(m, 1H), 3.92(ddt, *J* = 11.7, 4.0, 1.9 Hz, 1H), 3.61(ddd, *J* = 12.3, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 2.96(s, 2H), 2.76 – 2.59(m, 2H), 2.30(s, 6H), 2.26 – 2.05(m, 2H), 1.18(q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.01(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0990】下列化合物以類似方法合成：

【0991】**化合物 460 (2-二甲基胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氟-吡啶并[3,4-b]吡咔-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-1-(8-氟-吡啶并[3,4-b]吡咔-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及 N,N-二甲基甘胺酸。HPLC：>99%純度，RT = 1.65 min。MS：*m/z* = 347

[M+H]$^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.94(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.82(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.21(d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.90(ddt, *J* = 12.3, 4.1, 1.8 Hz, 1H), 4.66(ddt, *J* = 12.7, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 4.25 – 4.13(m, 1H), 3.01 – 2.89(m, 2H), 2.79(dd, *J* = 12.3, 10.7 Hz, 1H), 2.61(dd, *J* = 12.7, 11.0 Hz, 1H), 2.30(s, 6H), 2.22 – 2.14(m, 1H), 2.08(dddt, *J* = 14.9, 10.8, 7.8, 3.6 Hz, 1H), 1.13(q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.00(d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

【0992】**化合物 466 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-2-嗎啉-4-基-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及 2-嗎啉基乙酸鹽酸鹽。HPLC：>99%純度，RT = 1.62 min。MS：*m/z* = 383 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.93(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.54(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.38(m, 2H), 7.02(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 4.42 – 4.26(m, 1H), 3.71(t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.52(ddt, *J* = 10.8, 4.1, 1.7 Hz, 1H), 3.22(ddt, *J* = 11.4, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 3.08 – 2.93(m, 2H), 2.74(d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.60 – 2.44(m, 4H), 2.39(td, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 2H), 2.24 – 2.07(m, 2H), 1.11 – 0.93(m, 4H).

【0993】**化合物 469 (2-二甲基胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氟-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-1-(8-氟-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基胺鹽酸鹽

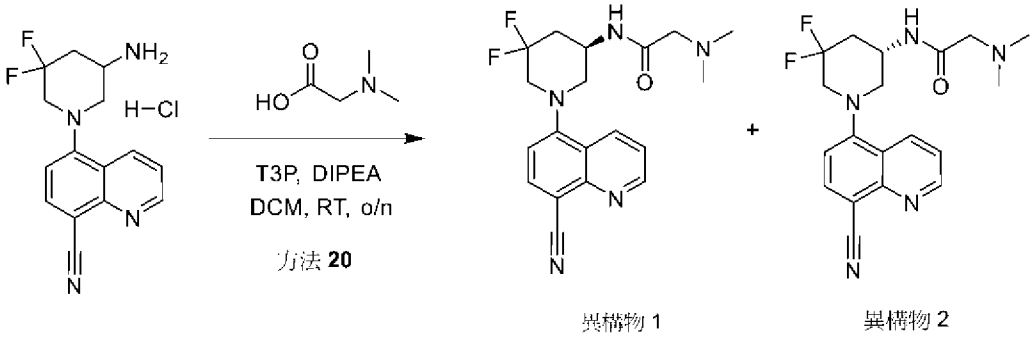
及 N,N-二甲基甘胺酸。HPLC：94.0%純度，RT = 1.70 min。MS：*m/z* = 345 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.55(dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.29(dd, *J* = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.02(dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.32(dddd, *J* = 14.6, 10.5, 8.4, 4.1 Hz, 1H), 3.52(ddt, *J* = 10.9, 4.1, 1.8 Hz, 1H), 3.20(ddt, *J* = 11.3, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 2.93(d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.39(q, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.28(s, 6H), 2.21 – 2.04(m, 2H), 1.11 – 0.92(m, 4H).

【0994】**化合物 470 (N-[(3R,5S)-1-(8-氟-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-2-嗎啉-4-基-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-1-(8-氟-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及 2-嗎啉基乙酸鹽酸鹽。HPLC：>99%純度，RT = 1.73 min。MS：*m/z* = 387 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.55(dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.29(dd, *J* = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.03(dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 4.41 – 4.23(m, 1H), 3.71(s, 4H), 3.55 – 3.46(m, 1H), 3.25 – 3.16(m, 1H), 3.00(s, 2H), 2.51(s, 4H), 2.44 – 2.27(m, 2H), 2.22 – 2.05(m, 2H), 1.11 – 0.90(m, 4H).

【0995】**化合物 471 (N-[(3R,5S)-1-(8-氟-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-1-(8-氟-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基胺鹽酸鹽

及 1-甲基-4-哌啶乙酸。HPLC：>99%純度，RT = 1.84 min。MS：*m/z* = 399 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.95(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.55(dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.29(dd, *J* = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.01(dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.25(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31(ddq, *J* = 16.1, 8.3, 4.1 Hz, 1H), 3.63 – 3.48(m, 1H), 3.26 – 3.08(m, 1H), 2.81(t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.35(dt, *J* = 17.8, 10.8 Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 2.21 – 2.07(m, 2H), 1.93(tdd, *J* = 11.7, 5.4, 2.6 Hz, 2H), 1.80(dp, *J* = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 1.74 – 1.64(m, 2H), 1.34 – 1.21(m, 2H), 1.04 – 0.91(m, 4H).

實施例 115：合成化合物 449 及化合物 450 (N-[(R)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺及 N-[(S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺)



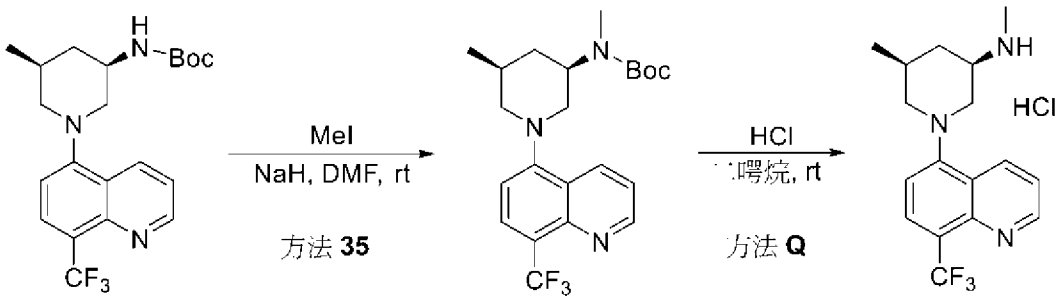
【0996】**N-[(R)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺及 N-[(S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺**：使用方法 20，由 5-(5-胺基-3,3-二氟-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽

酸鹽及 N,N-二甲基甘胺酸製備 N-[(R)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺及 N-[(S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-二甲基胺基-乙醯胺，產率 25%。鏡像異構物藉由掌性 SFC 層析分離。(管柱：1.0 x 25.0 cm Chiralpak IA；CO2 共溶劑(溶劑 B)：具有 0.5%二甲基胺之甲醇；等度方法：45%共溶劑於 6 mL/min；系統壓力：100 巴；管柱溫度：30°C)。

【0997】**異構物 1**：HPLC：>99%純度，RT = 2.06 min。MS：*m/z* = 374 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.11(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.57(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.63(s, 1H), 3.51(dd, *J* = 21.5, 10.2 Hz, 1H), 3.43(d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.35 – 3.18(m, 2H), 3.04 – 2.90(m, 2H), 2.46 – 2.30(m, 2H), 2.28(s, 6H).

【0998】**異構物 2**：HPLC：>99%純度，RT = 2.08 min。MS：*m/z* = 374 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.11(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.57(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.63(s, 1H), 3.51(q, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.43(d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.37 – 3.17(m, 2H), 3.04 – 2.90(m, 2H), 2.46 – 2.29(m, 2H), 2.28(s, 6H).

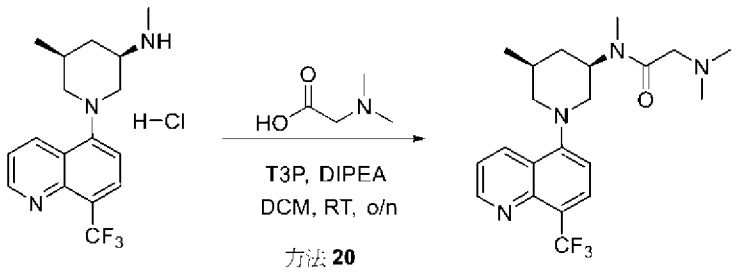
實施例 116：合成化合物 451 (甲基-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺鹽酸鹽)



【0999】甲基-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺鹽酸鹽：使用方法 35 及 Q，由[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯及碘甲烷製備甲基-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺鹽酸鹽，於 2 個步驟產率 68%。

【1000】化合物 451：HPLC：98.8%純度，RT = 2.74 min。MS：*m/z* = 324 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氘Oxide, ppm) δ 9.21(dt, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 9.13(dt, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.41(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.08(ddd, *J* = 8.5,5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.86(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.72(tt, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.51(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.07(t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.85(s, 3H), 2.62(t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.47(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.36 – 2.21(m, 1H), 1.34(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.07(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

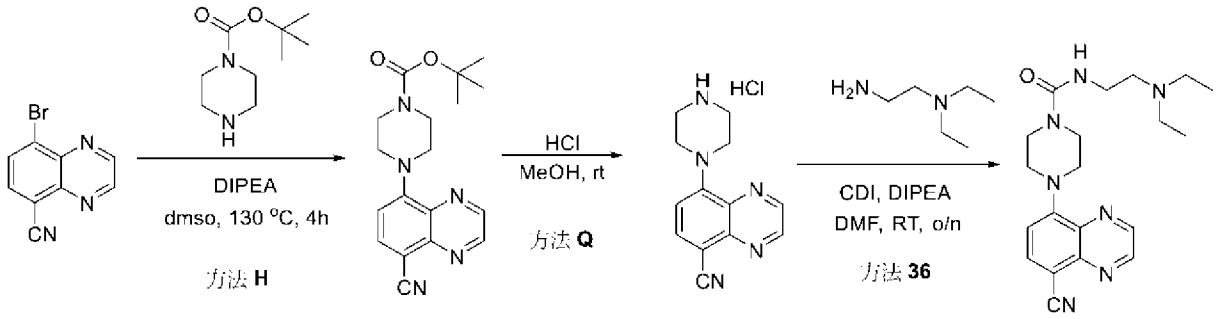
實施例 117：合成化合物 452 (2-二甲基胺基-N-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)



【1001】**2-二甲基胺基-N-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺**：使用方法20，由甲基-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺鹽酸鹽及N,N-二甲基甘胺酸製備2-二甲基胺基-N-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺，產率56%。

【1002】**化合物 452**：HPLC：95.0%純度，RT = 3.11 min。MS：*m/z* = 409 $[M+H]^+$.

實施例 118：合成化合物 453 (4-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-哌啡-1-羧酸(2-二乙基胺基-乙基)-醯胺)



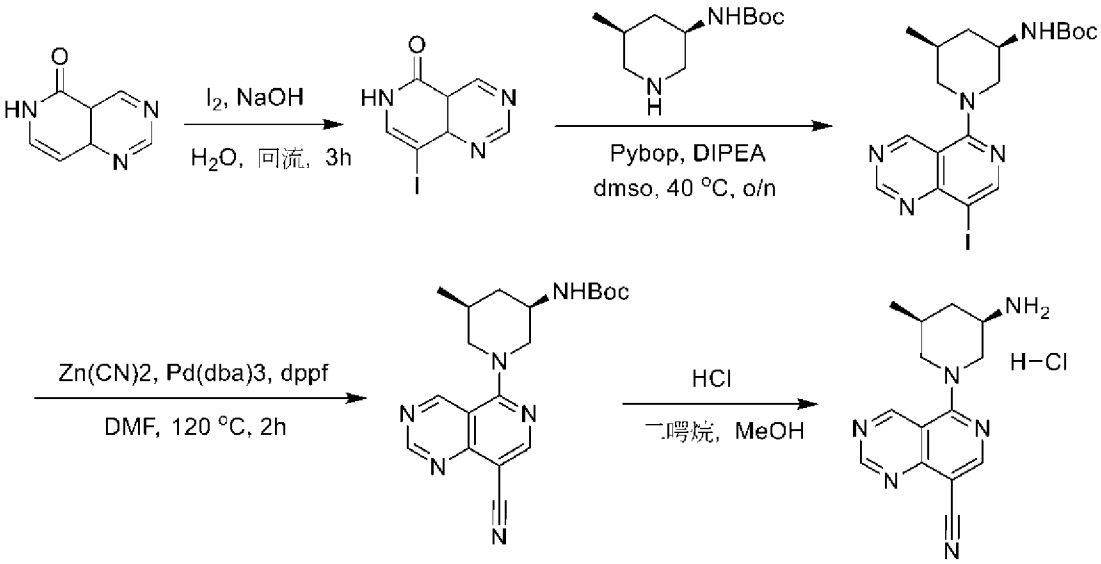
【1003】**4-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-哌啡-1-羧酸(2-二乙基胺基-乙基)-醯胺**：使用方法H、Q及36，由8-溴-喹噁啉-5-甲腈、1-boc-哌啡及N,N-二乙基伸乙基二胺製備4-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-哌啡-1-羧酸(2-二乙基胺基-乙基)-醯胺，於3個步驟產率11%。

【1004】化合物 **453**：HPLC：96.4%純度，RT = 1.85 min。MS：*m/z* = 382 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.98(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.36(s, 1H), 3.77 – 3.59(m, 8H), 3.37 – 3.25(m, 2H), 2.56(s, 6H), 1.03(s, 6H).

【1005】下列化合物以類似方法合成：

【1006】化合物 **463(4-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-哌啡-1-羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺)**：HPLC：>99%純度，RT = 1.62 min。MS：*m/z* = 354 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 8.98(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.28(s, 1H), 3.79 – 3.67(m, 4H), 3.67 – 3.57(m, 4H), 3.35(dt, *J* = 5.9, 4.8 Hz, 2H), 2.47(t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.26(s, 6H).

實施例 119：合成化合物 458 (5-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈鹽酸鹽)



【1007】**8-碘-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮**：將含5H,6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮(500 mg；3.40 mmol)及碘(863 mg；3.40 mmol)之0.4 N氫氧化鈉溶液(15 mL)混合物加熱至回流3小時。將淡黃色懸浮液冷卻至室溫，添加水(30 mL)並將懸浮液於室溫攪拌15分鐘。過濾懸浮液，固體以水漂洗並在真空中乾燥，產生8-碘-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮(727 mg；76%)之淡黃色固體。MS：m/z = 274 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12.15(s, 1H), 9.42(s, 1H), 9.33(s, 1H), 8.13(s, 1H).

【1008】**[(3R,5S)-1-(8-碘-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯**：將含8-碘-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮(300 mg；1.10 mmol)、N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(283 mg；1.32 mmol)、pybop(858 mg；1.65 mmol)及DIPEA(574 µl；3.30 mmol)之無水DMSO(9 mL)溶液置於密封試管中並於40°C加熱隔夜。將淡黃色溶液冷卻至室溫，注入氯化銨飽和溶液(100 mL)並以乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。合併有機相，並以鹵水洗滌(100 mL)，在上無水硫酸鈉上乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物在PuriFlash管柱(25g 30µm)上以層析純化，以己烷及乙酸乙酯洗提，產生[(3R,5S)-1-(8-碘-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(212 mg；41%)之黃色固體。MS：m/z = 470 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-d, ppm) δ 9.41(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.77(s, 1H), 4.45(s,

1H), 4.33(ddt, *J* = 12.4, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 4.02(ddt, *J* = 12.9, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 3.87(s, 1H), 2.74(dd, *J* = 12.3, 10.8 Hz, 1H), 2.66(t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.19(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.06(s, 1H), 1.45(s, 9H), 1.13 – 0.95(m, 4H).

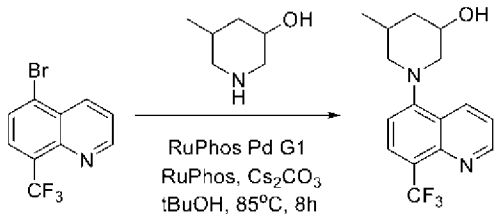
【1009】[(3R,5S)-1-(8-氰基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯：將含[(3R,5S)-1-(8-碘-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(100 mg；0.213 mmol)、氰化鋅(62.6 mg；0.533 mmol)、三(聯苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(19.5 mg；0.021 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(5.9 mg；0.011 mmol)之無水DMF(3 mL)混合物於120°C微波2小時。於矽藻土上過濾黑色懸浮液，以乙酸乙酯洗滌並在減壓下濃縮。殘餘物在PuriFlash管柱(12g 30μm)上以層析純化，以己烷及乙酸乙酯洗提，產生[(3R,5S)-1-(8-氰基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(50 mg；64%)之黃色固體。MS：*m/z* = 369 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.54(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.66(s, 1H), 4.70(d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.48(d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.81(s, 1H), 2.89(dd, *J* = 12.6, 11.0 Hz, 1H), 2.75(t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.21(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.99(s, 1H), 1.45(s, 9H), 1.15(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【1010】5-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈鹽酸鹽：將氫氯酸(692 μl；2.77 mmol)4M之二噁烷溶液添加至含[(3R,5S)-1-(8-氰基-吡

啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(34.0 mg；0.092 mmol)之甲醇(2 mL)溶液中，並將反應混合物於室溫攪拌隔夜。黃色溶液在減壓下濃縮，將殘餘物溶於甲醇(1 mL)，並添加乙酸乙酯(10 mL)，過濾黃色懸浮液，並將黃色固體以乙酸乙酯洗滌，並在真空中乾燥，產生 5-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈鹽酸鹽(18 mg；64%)之黃色固體。

【1011】化合物 453： HPLC：>99%純度，RT = 1.42 min。MS：*m/z* = 269 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氘Oxide, ppm) δ 9.58(s, 1H), 9.32(s, 1H), 8.79(s, 1H), 4.85(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.38(d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.73 – 3.62(m, 1H), 3.42 – 3.33(m, 1H), 3.22(t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.37(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.08(s, 1H), 1.51(q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.06(d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

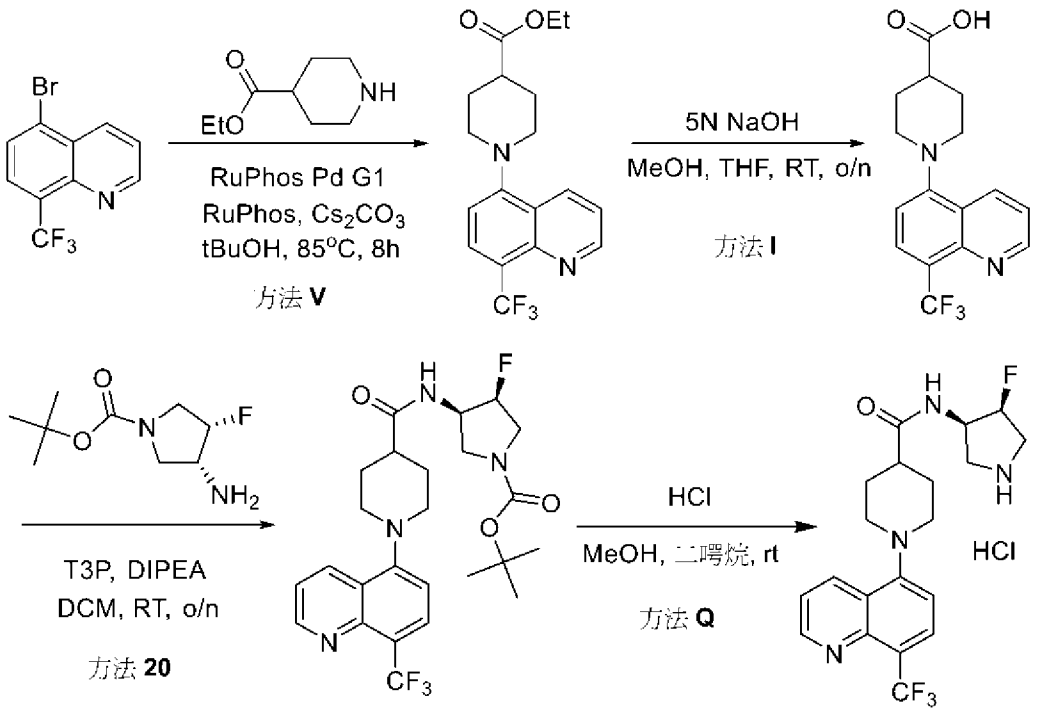
實施例 119：合成化合物 461 (順-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-醇)



【1012】順-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-醇：使用方法 V，由 5-溴-8-(三氟甲基)喹諾酮及順-5-甲基-哌啶-3-醇順-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-醇，產率 7%。

【1013】化合物 **461**：HPLC：95.7%純度，RT = 3.67 min。MS：*m/z* = 311 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm) δ 9.04(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.44(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.98(dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.47(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.08(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.18 – 4.03(m, 1H), 3.57(ddt, *J* = 11.0, 4.4, 1.9 Hz, 1H), 3.30(ddt, *J* = 11.7, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 2.59(dd, *J* = 11.0, 10.0 Hz, 1H), 2.38(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.26(dtd, *J* = 11.8, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 2.10(dddt, *J* = 11.9, 10.6, 6.6, 4.0 Hz, 1H), 1.12(td, *J* = 12.1, 10.8 Hz, 1H), 1.02(d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

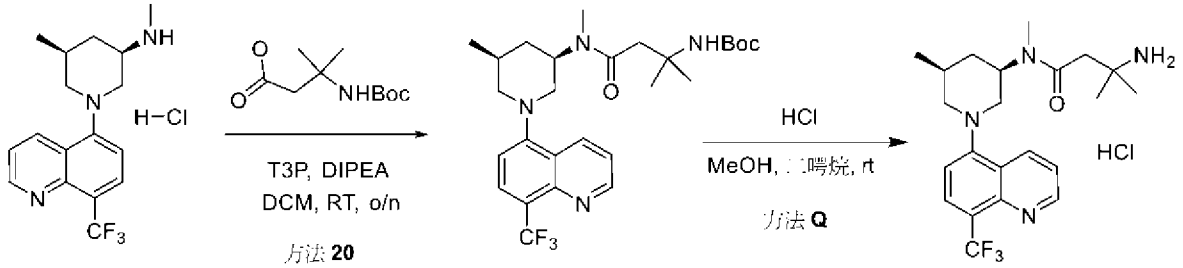
實施例 120：合成化合物 464 (1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸((3R,4S)-4-氟-吡咯啶-3-基)-醯胺鹽酸鹽)



【1014】1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸((3R,4S)-4-氟-吡咯啶-3-基)-醯胺鹽酸鹽：使用方法V、I、20及Q，由5-溴-8-(三氟甲基)喹諾酮、哌啶-4-羧酸乙酯及(3R,4S)-3-胺基-4-氟-吡咯啶-1-羧酸三級丁酯製備1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-4-羧酸((3R,4S)-4-氟-吡咯啶-3-基)-醯胺鹽酸鹽，產率45%。

【1015】化合物464：HPLC：>99%純度，RT = 2.45 min。MS：*m/z* = 411 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 氘Oxide, ppm) δ 8.97(dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.79(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.19(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79(dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.42(dt, *J* = 52.4, 3.3 Hz, 1H), 4.92 – 4.81(m, 1H), 3.95 – 3.76(m, 3H), 3.52(d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.35(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.02 – 2.87(m, 2H), 2.73 – 2.59(m, 1H), 2.17 – 1.92(m, 4H).

實施例121：合成化合物465 (3-胺基-3,N-二甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-丁醯胺)

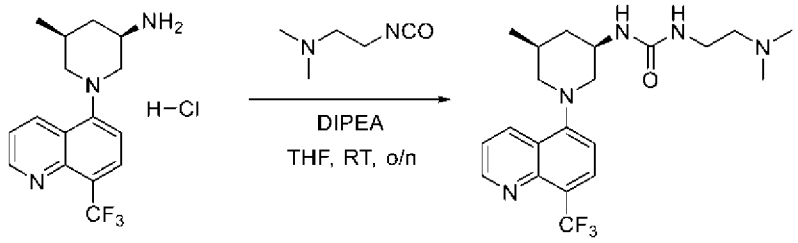


【1016】3-胺基-3,N-二甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-丁醯胺：使用方法20及Q，由甲基-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-

基)-哌啶-3-基]-胺鹽酸鹽及 3-(三級丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸製備 3-胺基-3,N-二甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-丁醯胺，於 2 個步驟產率 13%。

【1017】**化合物 465**：HPLC：93.2%純度，RT = 3.29 min。MS：*m/z* = 423 $[M+H]^+$.

實施例 121：合成化合物 477 (1-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-脲)

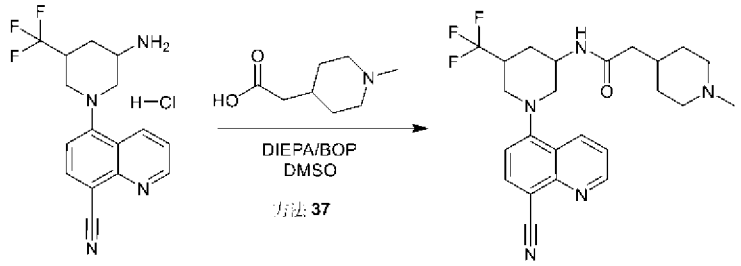


【1018】**1-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-脲**：在含(3R,5S)-1-[8-(三氟甲基)喹啉-5-基]-5-甲基哌啶-3-胺(1.0 eq.)之 THF 溶液中添加 DIEA (5.0 eq.)。溶液於室溫攪拌 10 分鐘，然後將燒瓶填入(2-異氰酸乙基)二甲基胺。將反應攪拌 16 小時，過濾並濃縮反應混合物。粗產物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 um，19 mm x 150 mm；移動相，含乙腈之水(具有 0.05% $NH_3.H_2O$)，於 7 分鐘內 30%至 65%之梯度；偵測器，UV 254 nm。

【1019】**化合物 477**：HPLC：>99%純度，RT = 2.86 min。MS：*m/z* = 424.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz,

DMSO-d_6, ppm)δ 9.00(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.52(dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.03(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.19(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09(d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.71(t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.56(d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.14 – 2.98(m, 2H), 2.46 – 2.33(m, 2H), 2.23(t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.12(s, 6H), 1.98(d, J = 20.5 Hz, 2H), 1.03 – 0.88(m, 4H).

實施例 122：合成化合物 478 (順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙醯胺)



方法 37

【1020】順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙醯胺：將含順-5($!3AD914A0-9CBF-4F8D-90D2-9A90F1984764!$)-(3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽(100 mg；0.28 mmol)、(1-甲基-哌啶-4-基)-乙酸(53 mg；0.34 mmol)及 DIPEA(0.2 mL；0.84 mmol)之 DMSO(2 mL)溶液於室溫攪拌 5 分鐘，然後添加 b($!A6AFA08B-08F3-48CD-9148-2C2D6F2EAFC3!$)op(149 mg；0.34 mmol)，混合物於室溫攪拌 1 小時，並在減壓下濃縮。殘餘物以

逆相層析(XBridge管柱)純化，以含乙腈之水($0.1\%NH_3.H_2O$)，30%至70%梯度洗提，產生[00984]順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙醯胺之白色固體(70 mg，54%)。

【1021】**化合物 478**：^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4, ppm)δ 9.01(dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.67(dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32(tt, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.76 – 3.62(m, 2H), 3.16 – 2.94(m, 2H), 2.87(t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.60(t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.35(d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.27(s, 3H), 2.21 – 2.11(m, 2H), 2.02(ddt, J = 14.5, 9.0, 2.9 Hz, 2H), 1.90 – 1.46(m, 4H), 1.32(dt, J = 11.9, 5.4 Hz, 2H). MS：m/z = 460 $[M+H]^+$.

【1022】下列化合物以類似方法合成：

【1023】**化合物 481 (順-N-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-3-羥基-3-甲基-丁醯胺)**：來自順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-噠啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及3-羥基-3-甲基-丁酸。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.07(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59(dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.26(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.70(s, 1H), 4.19(s, 1H), 3.57(d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.21(s, 1H), 2.95(t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.65(t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.22(s, 2H), 1.53(q, J = 12.2 Hz, 1H), 1.16(s, 6H). MS：m/z = 421 $[M+H]^+$.

【1024】化合物 **484** (**2-(1-羥基-環己基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺**)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及(1-三級丁氧基羰基胺基-環己基)-乙酸。^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4, ppm)δ 8.95(d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.66(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.25(s, 1H), 3.63(d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.40(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.50(q, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.31(s, 2H), 2.14(d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.67 – 1.35(m, 11H), 1.16(q, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.2 Hz, 3H). MS：*m/z* = 449 $[M+H]^+$.

【1025】化合物 **485** (**2-(1-羥基-環己基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺**)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及 3-羥基-3-甲基-丁酸。^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4, ppm)δ 8.94(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.26(ddt, *J* = 17.3, 13.6, 6.9 Hz, 1H), 3.68 – 3.59(m, 1H), 3.47 – 3.36(m, 2H), 2.55 – 2.37(m, 2H), 2.36(s, 2H), 2.17(s, 2H), 1.27(d, *J* = 0.9 Hz, 6H), 1.17(q, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.4 Hz, 3H). MS：*m/z* = 410 $[M+H]^+$.

【1026】化合物 **490** (**順-N-[(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-2-(1-甲基-三亞甲亞胺-3-基)-乙醯胺**)：來自順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-

甲腈鹽酸鹽及(1-甲基-三亞甲亞胺-3-基)-乙酸鹽酸鹽。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.06(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.57(dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 3.56(t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.24(tdd, J = 7.2, 4.0, 2.1 Hz, 2H), 2.93(t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.82 – 2.68(m, 2H), 2.64 – 2.53(m, 2H), 2.43 – 2.28(m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.50(q, J = 12.3 Hz, 1H). MS：m/z = 432 $[M+H]^+$.

【1027】化合物 **491** **(順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-2-(1-甲基-三亞甲亞胺-3-基)-乙醯胺)**：來自順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-噠啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及(1-羥基-環己基)-乙酸。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.07(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59(dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.26(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 4.57(s, 1H), 3.70 – 3.48(m, 2H), 3.21(d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.95(t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.64(t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.21(s, 3H), 1.65 – 1.28(m, 9H), 1.19(q, J = 10.7, 10.1 Hz, 1H). MS：m/z = 461 $[M+H]^+$.

【1028】化合物 **496** **(順-N-[-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-4-(4-甲基-哌啡-1-基)-4-側氧基-丁醯胺)**：來自順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-丁醯胺酸 甲基酯及1-甲基-哌啡。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.06(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58(dd,

J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.13(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.57(d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.41(d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.19(s, 1H), 2.95(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.70 – 2.54(m, 2H), 2.41 – 2.24(m, 3H), 2.15(s, 3H), 1.51(q, *J* = 12.3 Hz, 1H). MS：*m/z* = 503 $[M+H]^+$.

【1029】化合物 **554 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]嗒啶-5-基)-哌啶-3-基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙醯胺)**：來自 3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]嗒啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及 1-甲基-4-哌啶乙酸。MS：*m/z* = 396 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*)δ 9.03(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.44(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.87 – 7.76(m, 2H), 4.06 - 3.97(m, 1H),3.45 – 3.36(m, 1H), 3.26 – 3.19(m, 1H), 2.88(s, 3H), 2.74 – 2.63(m, 2H), 2.42(q, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.11(s, 3H), 2.08 – 1.91(m, 4H), 1.85 – 1.72(m, 2H), 1.65 – 1.48(m, 3H), 1.22 – 1.06(m, 2H), 1.05(q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 0.95(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【1030】化合物 **555 (3-羥基-3-甲基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]嗒啶-5-基)-哌啶-3-基]-丁醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]嗒啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及 β-羥基異戊酸。MS：*m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.03(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.88(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H),

4.77(s, 1H), 4.13 – 3.95(m, 1H), 3.47 – 3.37(m, 1H), 3.28 – 3.18(m, 1H), 2.88(s, 3H), 2.43(dd, *J* = 23.0, 11.1 Hz, 2H), 2.21(s, 2H), 2.12 – 1.91(m, 2H), 1.14(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.12 – 1.00(m, 1H), 0.95(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【1031】化合物 **556 (2-(1-甲基-三亞甲亞胺-3-基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]啉啶-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]啉啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及(1-甲基-三亞甲亞胺-3-基)-乙酸鹽酸鹽。MS：*m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.43(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.85(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.95(m, 1H), 3.44 – 3.35(m, 1H), 3.23(ddt, *J* = 8.4, 4.6, 2.4 Hz, 3H), 2.88(s, 3H), 2.73(td, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 2H), 2.61 – 2.52(m, 1H), 2.41(dt, *J* = 15.1, 11.0 Hz, 2H), 2.32(dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 2.14(s, 3H), 2.05 - 1.93(m, 2H), 1.05(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.94(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【1032】化合物 **557 (3-{[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]啉啶-5-基)-哌啶-3-基胺甲醯基]-甲基}-三亞甲亞胺-1-羧酸三級丁酯)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]啉啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及 3-羧基甲基-三亞甲亞胺-1-羧酸三級丁酯。MS：*m/z* = 454 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 甲醇-*d4*, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.60(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.79(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.25 – 4.13(m, 1H), 4.05(q, *J* = 8.0

Hz, 2H), 3.69 – 3.58(m, 2H), 3.56 - 3.52(m, 1H), 2.96(s, 3H), 2.96 – 2.82(m, 1H), 2.55 – 2.43(m, 4H), 2.18 - 2.07(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.41 - 1.35(m, 1H), 1.14(q, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.04(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

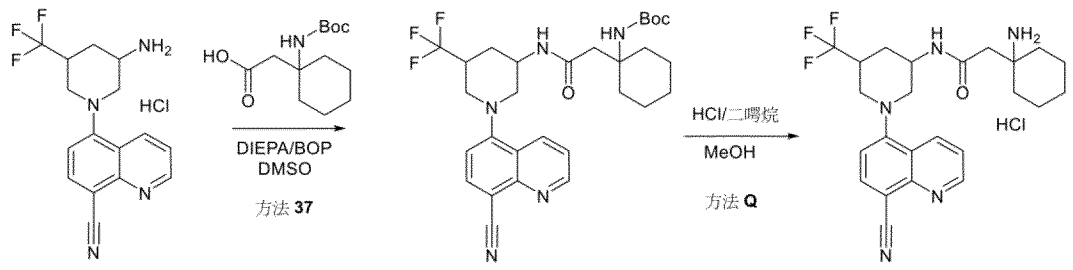
【1033】化合物 **558 ((R)-2-環丙基-2-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及環丙基-羥基-乙酸。MS：*m/z* = 355 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.03(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.46(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.80(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.58(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.28(s, 1H), 4.13 - 4.00(m, 1H), 3.51(d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.37 - 3.33(m, 1H), 3.26 - 3.22(m, 1H), 2.88(s, 3H), 2.57(t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.41(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.09 - 2.01(m, 1H), 1.99 - 1.90(m, 1H), 1.19(q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.09 - 0.98(m, 1H), 0.95(d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.42 - 0.23(m, 4H).

【1034】化合物 **559 ((S)-2-環丙基-2-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及環丙基-羥基-乙酸。MS：*m/z* = 355 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.03(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.80(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.56(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.32(s, 1H), 4.11 - 4.03(m, 1H), 3.53(d,

J = 6.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.34(m, 1H), 3.27 - 3.20(m, 1H), 2.88(s, 3H), 2.57(t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.41(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.08 - 2.03(m, 1H), 1.99 - 1.94(m, 1H), 1.20(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.10 - 0.98(m, 1H), 0.95(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.42 - 0.25(m, 4H).

【1035】化合物 **560** (**N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]嗒啶-5-基)-哌啶-3-基]-2-(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙醯胺**)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]嗒啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙酸鹽酸鹽。MS：*m/z* = 382 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-*d4*, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.60(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.79(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.17(m, 1H), 3.60 - 3.50(m, 1H), 2.96(s, 3H), 2.85(dt, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.56(m, 3H), 2.49(td, *J* = 10.9, 6.8 Hz, 2H), 2.40(d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.35 - 2.25(m, 3H), 2.22 - 1.99(m, *J* = 5.1 Hz, 4H), 1.53(dp, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 1.14(q, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.04(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 123：合成化合物 **479** (**順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽**)



【1036】**順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽**：使用方法37及Q，由順-5($!3AD914A0-9CBF-4F8D-90D2-9A90F1984764!$)-(3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及(($!1D3C3879-A16C-4062-A0E7-1BF671DF5D9F!$)1-三級丁氧基羰基胺基-環己基)-乙酸製備順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽。

【1037】**化合物 479**：^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4, ppm)δ 9.01(dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.68(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70(dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 – 4.22(m, 1H), 3.78 – 3.57(m, 2H), 3.15 – 2.86(m, 2H), 2.62(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.42 – 2.24(m, 3H), 1.70 – 1.21(m, 11H). MS：*m/z* = 460 $[M+H]^+$.

【1038】下列化合物以類似方法合成：

【1039】**化合物 483 (2-(1-胺基-環己基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及2-(1-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}環己基)乙酸。^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4, ppm)δ 8.95(d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.66(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.25(s, 1H), 3.63(d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.40(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.50(q, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.31(s, 2H), 2.14(d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.67 – 1.35(m, 11H), 1.16(q, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.2 Hz, 3H). MS：*m/z* = 449 $[M+H]^+$.

【1040】化合物 486 及化合物 487 (rac-(R)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-2-環丙基-乙醯胺及 rac-(S)-2-胺基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-2-環丙基-乙醯胺)：來自順-5($!2798185E-1A59-4A00-8709-AC362F250AD1!$)-((3-胺基-5-三氟甲基-噠啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及三級丁氧基($!9DEE4EF1-B40F-4797-9E2E-781EEBA7186C!$)羰基胺基-環丙基-乙酸。異構物 1：^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-*d4*, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.69(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71(dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.34(dq, *J* = 11.3, 5.2, 4.3 Hz, 1H), 3.68(d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.12 - 2.84(m, 2H), 2.73 - 2.50(m, 2H), 1.65(q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 0.99(dtd, *J* = 13.2, 8.3, 4.9 Hz, 1H), 0.68 - 0.23(m, 3H). MS：*m/z* = 418 $[M+H]^+$。異構物 2：^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-*d4*, ppm)δ 9.01(dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.69(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70(dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.34(ddd, *J* = 15.4, 11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.60(m, 2H), 3.18 - 2.87(m, 2H), 2.69 - 2.52(m, 2H), 2.38(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.63(q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.03(qt, *J* = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 0.72 - 0.51(m, 2H), 0.41(ddq, *J* = 45.4, 9.3, 5.0 Hz, 2H). MS：*m/z* = 418 $[M+H]^+$.

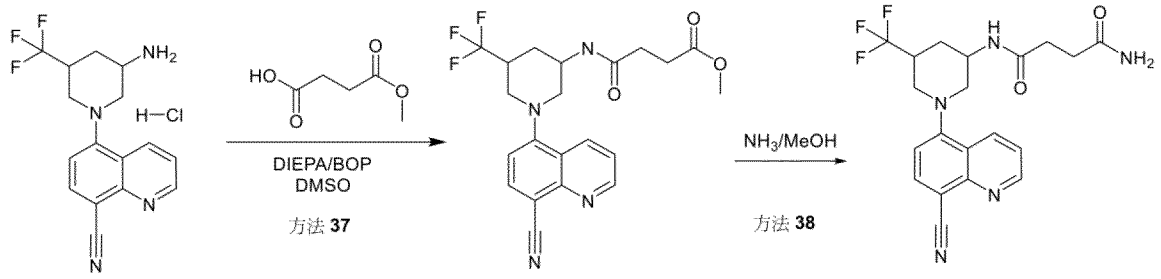
【1041】化合物 **493 (2-(4-胺基-四氫-哌喃-4-基)-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-乙醯胺鹽酸鹽)**：來自順-5-(3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及(4-三級丁氧基羰基胺基-四氫-哌喃-4-基)-乙酸。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.08(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.78(d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.59(dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.28(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16(s, 3H), 7.72(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.35(d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 – 3.66(m, 3H), 3.67 – 3.42(m, 4H), 3.33 – 3.11(m, 1H), 2.98(t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.78 – 2.56(m, 3H), 2.25(d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.88 – 1.41(m, 5H). MS：m/z = 462 $[M+H]^+$.

【1042】化合物 **561 ((R)-2-胺基-2-環丙基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]啶啶-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]啶啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及三級丁氧基羰基胺基-環丙基-乙酸。MS：m/z = 354 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-d, ppm)δ 9.02(dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.51(dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.67(dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.27(m, 1H), 3.66 - 3.61(m, 2H), 3.35 - 3.23(m, 1H), 3.04(s, 3H), 2.88(d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.50(td, J = 10.9, 6.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.09(m, 2H), 1.16 - 1.06(m, 1H), 1.03(d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.72 - 0.53(m, 3H), 0.37 - 0.33(m, 1H).

【1043】**化合物 562 ((S)-2-胺基-2-環丙基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及三級丁氧基羰基胺基-環丙基-乙酸。MS：*m/z* = 354 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.99(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.68 - 7.48(m, 2H), 4.96(bs, 3H), 4.25(bs, 1H), 3.62 - 3.45(m, 1H), 3.28 - 3.22(m, 1H), 3.01(s, 3H), 2.61 - 2.43(m, 1H), 2.39(t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.19 - 2.04(m, 2H), 1.18 - 1.05(m, 2H), 0.99(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.57(bs, 3H), 0.38(bs, 1H).

【1044】**化合物 563 (2-(1-胺基-環己基)-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)**：使用方法 Q，由(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及(1-三級丁氧基羰基胺基-環己基)-乙酸，之後以 de-Boc。MS：*m/z* = 396 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-*d4*, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.59(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.55(bs, 1H), 8.06(s, 1H), 7.78(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.21(m, 1H), , 3.61 – 3.53(m, 1H), 3.37 - 3.35(m, 1H), 2.97(s, 3H), 2.70 – 2.41(m, 4H), 2.20 – 2.08(m, 2H), 1.88 – 1.47(m, 9H), 1.45 - 1.35(m, 1H), 1.16(q, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.04(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 124：合成化合物 480 (順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-丁二醯胺)



【1045】**順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-丁醯胺酸甲基酯**：使用方法37，由5-((3R,5S)-3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及琥珀酸單甲基酯製備順-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-丁醯胺酸甲基酯。

方法 38

【1046】**順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-丁二醯胺**：將含順-N($!AB5530AA-AE1A-407B-B072-B9B084E4DF0E!$)-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-丁醯胺酸甲基酯(55mg；0.13 mmol)之氨水($!5AEF7B95-8D7A-45D5-9B77-3F65DCE058B5!$)7.0M甲醇(2.00 mL；14.00 mmol)溶液於60°C攪拌1小時，反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物以逆相層析(XBridge管柱)純化，以含乙腈之水($0.1\%NH_3.H_2O$)，20%至70%梯度洗提，產生順-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-丁二醯胺(5 mg，9%)。

【1047】**化合物 480**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.06(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58(dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.1 Hz, 1H),

7.25(s, 1H), 6.70(s, 1H), 4.23(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.57(d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.94(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.60(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.35 – 2.25(m, 3H), 2.18(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.50(q, *J* = 12.3 Hz, 1H). MS：*m/z* = 420 $[M+H]^+$.

【1048】下列化合物以類似方法合成：

【1049】**化合物 482 (順-4-三亞甲亞胺-1-基-N-[(1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-4-側氧基-丁醯胺)**：來自順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-丁醯胺酸 甲基酯及三亞甲亞胺。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.10(t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.79(td, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 2H), 3.56(d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.20(d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.95(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.60(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.38 – 1.99(m, 7H), 1.50(q, *J* = 12.3 Hz, 1H). MS：*m/z* = 460 $[M+H]^+$.

【1050】**化合物 492 順-(N--1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-N'-甲基-丁二醯胺)**：來自順-N-[1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-噠啶-3-基]-丁醯胺酸甲基酯及甲基胺。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 2H), 7.32(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.15(m, 1H), 3.68 – 3.50(m, 2H), 3.20(d, *J* = 10.0 Hz,

1H), 2.94(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.54(d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.30(qd, *J* = 6.7, 6.0, 4.2 Hz, 4H), 2.18(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.50(q, *J* = 12.3 Hz, 1H). MS：*m/z* = 434 $[M+H]^+$.

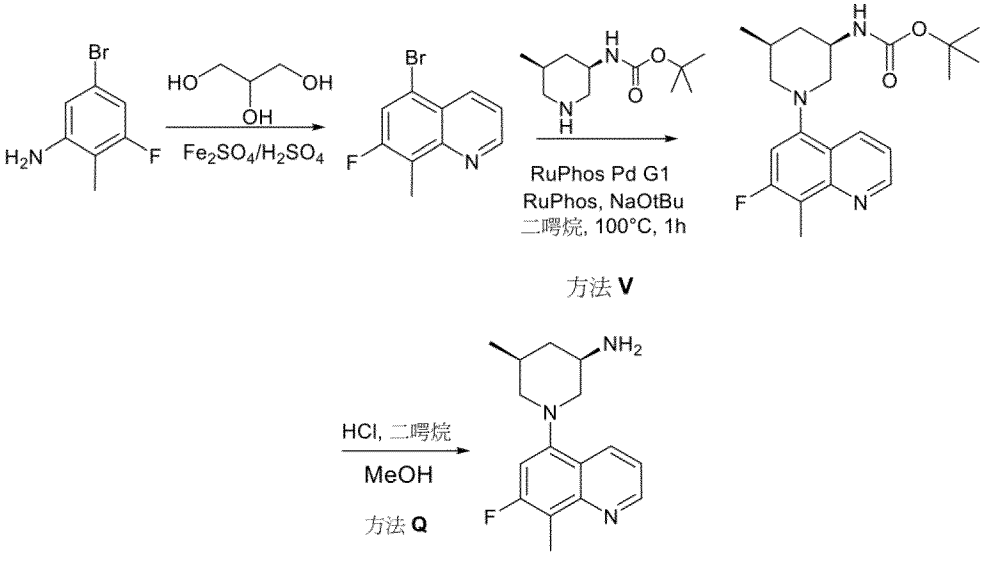
【1051】化合物 **564 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基]-丁二醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及琥珀酸單甲酯，之後於 50°C 與含氨之甲醇反應隔夜。MS：*m/z* = 356 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.44(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.84(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.79(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 6.69(s, 1H), 4.05 - 3.95(m, 1H),3.48 – 3.36(m, 1H), 3.24(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.88(s, 3H), 2.41(q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.36 – 2.21(m, 4H), 2.10 – 1.92(m, 2H), 1.05(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.95(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【1052】化合物 **565 (N-甲基-N'-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基]-丁二醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及琥珀酸單甲酯，之後於室溫與含甲基胺之乙醇反應隔夜。MS：*m/z* = 370 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.44(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.86(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.79(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.94(m, 1H), 3.43 – 3.37(m, 1H), 3.24(d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.88(s, 3H), 2.54(d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.41(q, *J*

= 11.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.24(m, 4H), 2.07 - 1.93(m, 2H), 1.05(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.95(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【1053】化合物 **566 (4-三亞甲亞胺-1-基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-吡啶-3-基]-4-側氧基-丁醯胺)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-吡啶-3-基胺二鹽酸鹽及琥珀酸單甲酯，之後於室溫與含三亞甲亞胺之乙醇反應隔夜。MS：*m/z* = 396 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.03(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.44(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.88(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.80(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.09(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.04 - 3.96(m, 1H), 3.78(td, *J* = 7.8, 2.2 Hz, 2H), 3.42 - 3.38(m, 1H), 3.25 - 3.22(m, 1H), 2.88(s, 3H), 2.41(td, *J* = 10.9, 7.6 Hz, 2H), 2.35 - 2.26(m, 2H), 2.26 - 2.18(m, 2H), 2.18 - 2.08(m, 2H), 2.08 - 1.90(m, 2H), 1.05(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.95(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

實施例 125：合成化合物 **488 ((3R,5S)-1-(7-氟-8-甲基-喹啉-5-基)-5-甲基-吡啶-3-基胺鹽酸鹽)**



【1054】**5-溴-7-氟-8-甲基-喹啉**：將含5($!8029329B-CB9F-4331-B35F-6888A2375777!$)-溴-3-氟-2-甲基-苯基胺(2.91 g；14.3 mmol)、甘油($!87939993-05F2-45BA-8E03-9D8A158A152C!$)(4.20 mL；57.1 mmol)、硫酸亞鐵(II)七水合物(793 mg；2.85 mmol)及硫酸($!20873383-7D2E-4BC2-B9A8-E0E3253CA554!$)(4.66 mL；85.6 mmol)之混合物於120°C攪拌2小時。反應混合物冷卻至室溫後，添加冰(50 g)及固體氫氧化鈉(4.5 g)，攪拌混合物30分鐘並以二氯甲烷(70 mL X 3)萃取。合併有機層並以鹵水洗滌(10 mL)，藉由無水硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物在矽凝膠管柱上以層析純化，以乙酸乙酯及己烷洗提，產生5-溴-7-氟-8-甲基-喹啉(1.10 g，32%)。^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*, ppm)δ 8.99(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.68(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.70(d, *J* = 2.5 Hz, 3H). MS：*m/z* = 239 $[M+H]^+$.

【1055】**[(3R,5S)-1-(7-氟-8-甲基-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯**：使用方法V，由5($!7AEC5DB7-13B6-44A0-A747-7204D3772A53!$)-溴-7-氟-8-甲基-喹啉及(($!830F4AB8-738A-449E-AA75-EAC0229E33E3!$)(3R,5S)-5-甲基-哌啶-3-基)-胺基甲酸三級丁酯製備[(3R,5S)-1-(7-氟-8-甲基-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯，產率56%。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, ppm)δ 8.94(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.43(dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.04(d, *J*

= 11.5 Hz, 1H), 6.93(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.73(s, 1H), 3.36(s, 1H), 3.18(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.54(d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.34(dt, *J* = 27.7, 10.9 Hz, 2H), 2.08 – 1.80(m, 2H), 1.39(s, 8H), 1.03(q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 0.93(d, *J* = 6.4 Hz, 3H). MS：*m/z* = 374 $[M+H]^+$.

【1056】**(3R,5S)-1-(7-氟-8-甲基-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基胺鹽酸鹽**：使用方法 Q，由[($!05D96C28-A781-49A2-83F5-950783A935E8!$)(3R,5S)-1-(7-氟-8-甲基-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯製備(3R,5S)-1-(7-氟-8-甲基-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基胺鹽酸鹽，產率 88%。

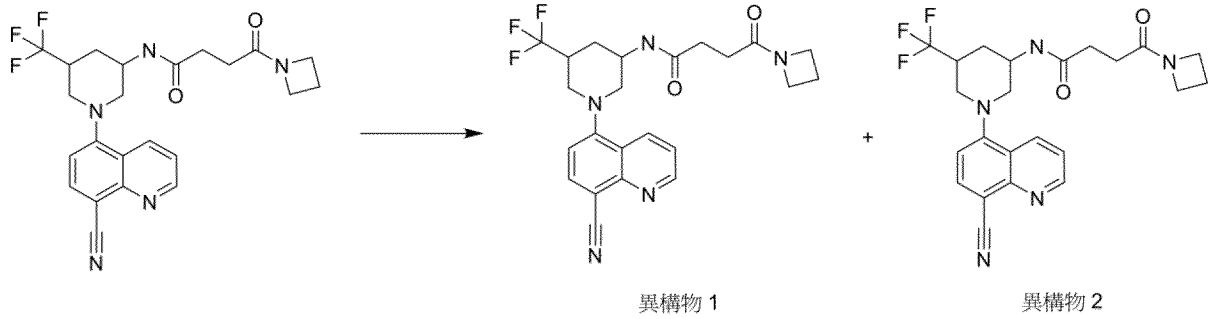
【1057】化合物 **388**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.01(dd, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 8.56(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.29(s, 3H), 7.61(dd, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1H), .16(d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.27 – 3.11(m, 1H), 2.71 – 2.59(m, 1H), 2.57(d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.43(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.18(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.06(s, 1H), 1.18(q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.98(d, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS：*m/z* = 274 $[M+H]^+$.

【1058】下列化合物以類似方法合成：

【1059】化合物 **389 ((3R,5S)-1-(6-氟-8-甲基-喹啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-基胺)**：來自 5-溴-6-氟-8-甲基-喹啉及((3R,5S)-5-甲基-哌啶-3-基)-胺基甲酸三級丁酯。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.89(dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.54(m, 1H), 7.51(dd, *J* = 13.1, 1.2 Hz, 1H), 3.06(d, *J* = 11.1 Hz, 1H),

2.95(d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.78 – 2.58(m, 5H), 2.02 – 1.83(m, 2H), 1.60(s, 2H), 0.97 – 0.84(m, 3H). MS：m/z = 274 $[M+H]^+$.

實施例 126：分離化合物 494 及化合物 495 (4-三亞甲亞胺-1-基-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-4-側氧基-丁醯胺及 4-三亞甲亞胺-1-基-N-[(3S,5R)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-4-側氧基-丁醯胺)



藉由化合物 482 之掌性 SFC 層析分離標題化合物。(管柱：Phenomenex 250 x 21.20 mm Lux Cellulose-2；CO_2 共溶劑(溶劑 B)：甲醇；等度方法：40%共溶劑於 70 mL/min；系統壓力：100 巴；管柱溫度：40°C)。

【1060】**異構物 1**：MS：m/z = 460 $[M+H]^+$.

【1061】**異構物 2**：MS：m/z = 460 $[M+H]^+$.

【1062】下列化合物以類似方法合成：

化合物 497 及化合物 498 (2-(1-胺基-環己基)-N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-乙醯胺及 2-(1-胺基-環己基)-N-[(3S,5R)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-乙醯胺)：來自化合物 479 (管柱：CHIRALPAK 10 x 250 mm IC；CO_2 共溶劑

(溶劑 B)：具有 0.5% 二甲基乙基胺之乙醇；等度方法：55%共溶劑於 9 mL/min；系統壓力：100 巴；管柱溫度：30°C)。異構物 1：MS：*m/z* = 460 $[M+H]^+$.異構物 2： MS：*m/z* = 460 $[M+H]^+$.

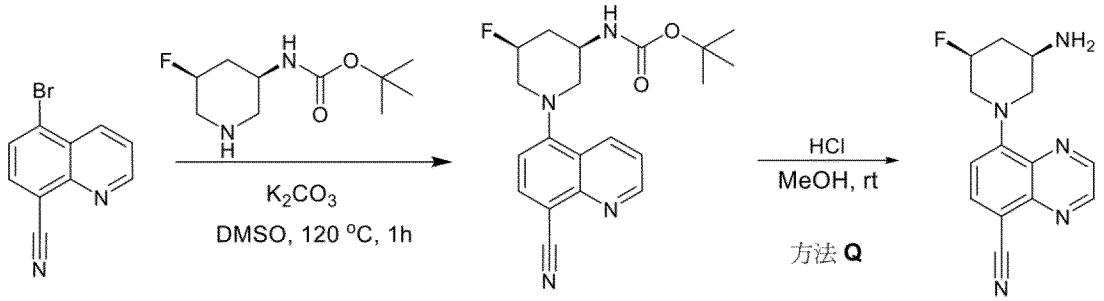
化合物 520 及化合物 521 ((R)-2-環丙基-2-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺及 S)-2-環丙基-2-羥基-N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-乙醯胺)：來自化合物 515 (管柱：CHIRALPAK 10 x 250 mm ADH；CO2 共溶劑(溶劑 B)：具有 0.5%二甲基乙基胺之甲醇；等度方法：40%共溶劑於 8 mL/min；系統壓力：100 巴；管柱溫度：35°C)。異構物 1：MS：*m/z* = 408 $[M+H]^+$。異構物 2：MS：*m/z* = 408 $[M+H]^+$.

化合物 522 及化合物 523 (N-[(S)-1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙醯胺及 N-[(R)-1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙醯胺)：來自化合物 504 (管柱：CHIRALPAK 10 x 250 mm IF；CO2 共溶劑(溶劑 B)：具有 0.5% 二甲基乙基胺之乙醇；等度方法：55%共溶劑於 8 mL/min；系統壓力：100 巴；管柱溫度：35°C)。異構物 1：MS：*m/z* = 429 $[M+H]^+$。異構物 2：MS：*m/z* = 429 $[M+H]^+$.

【1063】**化合物 527 及化合物 528 ((S)-5,5-二氟-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺及(R)-5,5-二氟-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺)：**來自化合物 510

(管柱：CHIRALPAK 10 x 250 mm IF；CO_2 共溶劑(溶劑B)：具有0.5%二甲基乙基胺之乙醇；等度方法：55%共溶劑於 4 mL/min；系統壓力：100 巴；管柱溫度：40°C)。異構物 1：MS：*m/z* = 332 $[M+H]^+$。異構物 2：MS：*m/z* = 332 $[M+H]^+$.

實施例 127：合成化合物 499 (8-((3R,5S)-3-胺基-5-氟-哌啶-1-基)-喹噁啉-5-甲腈鹽酸鹽)



【1064】[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5-氟-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯：將含 8($!094700BE-8526-400E-921F-24A2AA6D82D4!$)-溴-喹噁啉-5-甲腈(84 mg；0.36 mmol)、(($!5751C729-0DA0-4E17-A6B0-5C49DA47A6E6!$)(S)-5-氟-哌啶-3-基)-胺基甲酸三級丁酯(94 mg；0.43 mmol)、二($!7415CCB0-D38E-4C30-8ECF-634B2D0D84AF!$)碳酸鉀(64 mg；0.47 mmol)及DMSO(2mL)之混合物於 120°C 微波 1 小時。反應混合物藉由逆相層析(XBridge 管柱)純化，以含乙腈之水($0.1\%NH_3.H_2O$)洗提，產生[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5-氟-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.07(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.99(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

7.02(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85(dt, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 4.49(s, 1H), 3.93(d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.73(s, 1H), 3.17(ddd, J = 13.2, 9.1, 4.9 Hz, 1H), 3.04(t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.76(q, J = 11.1 Hz, 1H), 1.40(s, 9H). MS：m/z = 373 $[M+H]^+$.

【1065】**8-((3R,5S)-3-胺基-5-氟-哌啶-1-基)-喹喔啉-5-甲腈鹽酸鹽**：使用方法 Q，由[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5-氟-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯製備 8-((3R,5S)-3-胺基-5-氟-哌啶-1-基)-喹喔啉-5-甲腈鹽酸鹽。

【1066】**化合物 499**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.20 – 9.07(m, 1H), 9.03(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.42 – 8.12(m, 4H), 7.38(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.19 – 4.93(m, 1H), 3.93(ddd, J = 33.2, 13.0, 8.3 Hz, 2H), 3.78(dd, J = 12.6, 3.0 Hz, 1H), 2.46 – 2.29(m, 1H), 2.22 – 2.07(m, 1H). MS：m/z = 273 $[M+H]^+$.

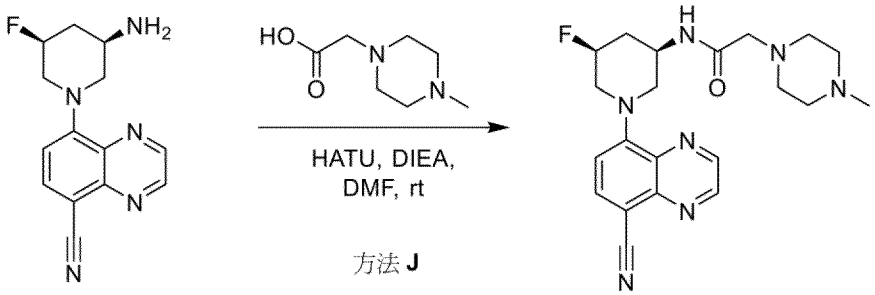
【1067】下列化合物以類似方法合成：

【1068】**化合物 500 ([(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-氟-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯)**：來自5($!9A5C4A34-E06E-41AE-A3BD-B8667293FA41!$)-溴-喹啉-8-甲腈及(($!305CC771-189D-4EBB-85E9-583B65C2E6B2!$)(3R,5S)-5-氟-哌啶-3-基)-胺基甲酸三級丁酯。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.06(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.55(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.25(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 7.30(d, J = 8.1 Hz,

1H), 6.97(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.99(s, 1H), 3.85(s, 1H), 3.63(s, 1H), 3.44(d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.00(s, 1H), 2.71(t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.37(t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.70(t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.39(s, 5H). MS：*m/z* = 372 $[M+H]^+$.

【1069】化合物 501 (8-((3S,5R)-3-胺基-5-氟-哌啶-1-基)-喹喔啉-5-甲腈鹽酸鹽)：來自[(3S,5R)-1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5-氟-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯。^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4)δ 9.06(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.99(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.23(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.16(dt, *J* = 46.0, 2.7 Hz, 1H), 4.55 – 4.38(m, 1H), 4.05 – 3.89(m, 1H), 3.81(s, 1H), 3.59(ddd, *J* = 36.7, 13.4, 1.8 Hz, 1H), 3.38(dd, *J* = 13.5, 1.9 Hz, 1H), 2.58 – 2.43(m, 1H), 2.39(ddd, *J* = 15.8, 4.4, 3.1 Hz, 1H), 2.28(ddd, *J* = 15.8, 4.5, 3.1 Hz, 1H). MS：*m/z* = 273 $[M+H]^+$.

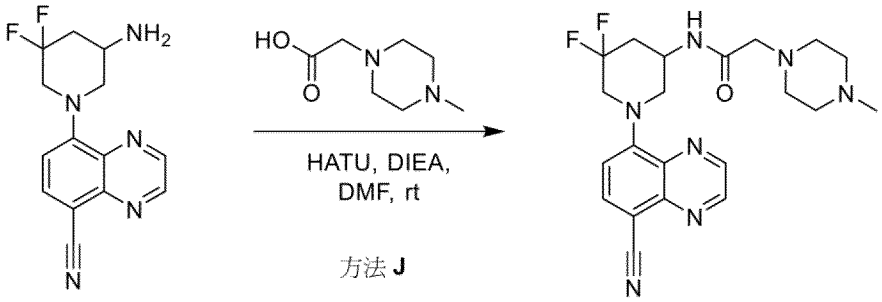
實施例 128：合成化合物 502 (N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5-氟-哌啶-3-基]-2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙醯胺)：



【1070】N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5-氟-哌啶-3-基]-2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙醯胺：使用方法 J，由

((\$!BB3F453E-1D08-4953-9F34-B847E2F0CB0A!\$)4- 甲基-哌啡-1-基)-乙酸及 8(\$!C79D6A8D-6F45-49DE-B6ED-2C1C2820FD02!\$)-((3R,5S)-3-胺基-5-氟-哌啶-1-基)-喹噁啉-5-甲腈鹽酸鹽製備 N-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5-氟-哌啶-3-基]-2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙醯胺。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.07(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.96(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.24(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.00(s, 1H), 4.20 – 4.01(m, 2H), 3.98(d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.82(dd, J = 29.6, 12.7 Hz, 1H), 3.52(d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.97 – 2.75(m, 2H), 2.33(d, J = 24.5 Hz, 4H), 2.11(d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.01(s, 3H). MS：m/z = 412 $[M+H]^+$.

實施例 129：合成化合物 503 (N-[1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙醯胺)



N-[1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙醯胺：使用方法 J，由((\$!EB2C2789-2F97-4964-8722-C24ABCDF3AF7!\$)4- 甲基-哌啡-1-基)-乙酸及 8(\$!891E75C5-6F8E-4A81-9FE9-8F931813B3B2!\$)-(5-胺基-3, 3-二氟-哌啶-1-基)-喹噁啉

-5-甲腈鹽酸鹽製備 N-[1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙醯胺。

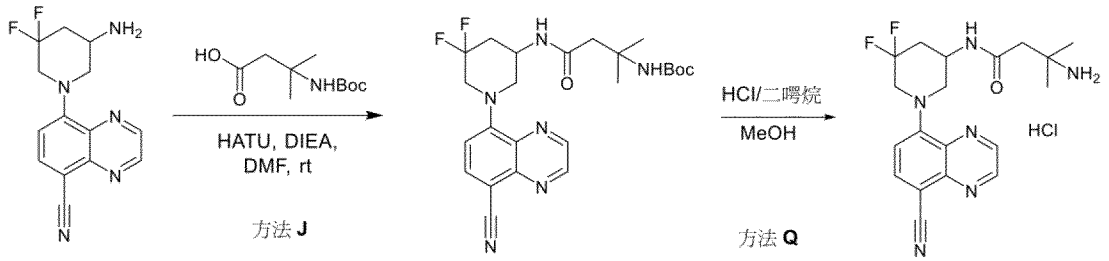
【1071】化合物 **503**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.11(d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.01(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32 – 4.11(m, 2H), 3.98(s, 1H), 3.87 – 3.62(m, 2H), 2.39(d, J = 13.8 Hz, 5H), 2.14(s, 3H), 2.02(s, 3H). MS：m/z = 430 $[M+H]^+$.

【1072】下列化合物以類似方法合成：

【1073】化合物 **504 (N-[1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙醯胺(外消旋))**：來自((**$!2DDA6129-BEC7-4A06-8565-22A7635F2CC1!$**)1-甲基-哌啶-4-基)-乙酸及8(**$!FC26D290-16CF-4075-9B04-F62E56E3A889!$**)-(5-胺基-3,3-二氟-哌啶-1-基)-喹喔啉-5-甲腈鹽酸鹽。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.09(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.99(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.80(s, 1H), 4.20(s, 1H), 4.07(d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.79(dd, J = 29.1, 13.5 Hz, 2H), 3.16(dd, J = 13.0, 10.2 Hz, 2H), 2.71(d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.41(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.06(d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.82(t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.60(d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.18(q, J = 11.9, 11.3 Hz, 2H). MS：m/z = 429 $[M+H]^+$.

【1074】**化合物 506 (2-氯-N-[1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-丙醯胺)**：來自 2($!13C1C4F3-39B7-4C09-A4E5-DF54B40C22CD!$)-氯-丙酸及 8($!C638A740-894D-4F6D-BE59-8B902EC0869F!$)-(5-胺基-3,3-二氟-哌啶-1-基)-喹喔啉-5-甲腈鹽酸鹽。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.10(d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.00(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.56(d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.31(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44(dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.45(m, 2H), 4.21(s, 1H), 3.97(t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.82(dd, J = 25.6, 13.4 Hz, 1H), 3.41 – 3.32(m, 1H), 2.44(d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.26(s, 1H), 1.59(dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 3H). MS：m/z = 380 $[M+H]^+$.

實施例 130：合成化合物 505 (3-胺基-N-[1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-3-甲基-丁醯胺鹽酸鹽)

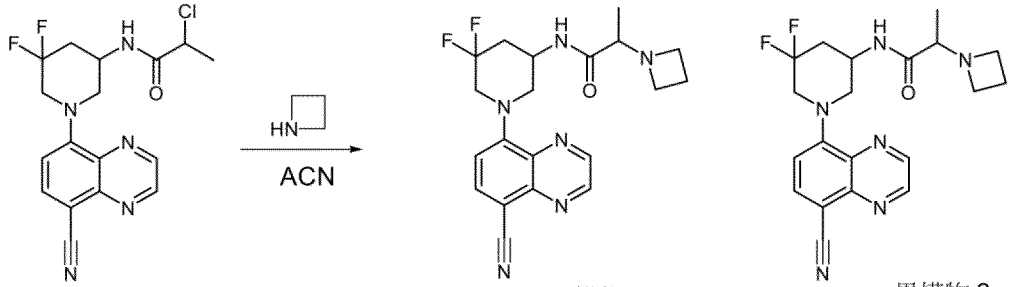


3-胺基-N-[1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-3-甲基-丁醯胺鹽酸鹽：使用方法 J 及 Q，由 3($!0A2AC5BC-B94A-42AA-B3E9-FBF380AA75A1!$)-三級丁氧基羰基胺基-3-甲基-丁酸及 8($!13D91717-4C6E-4D70-86C2-6F313C7594FF!$)-(5-胺基-3,3-二氟-哌啶-1-基)-喹喔啉-5-甲腈鹽酸鹽製備 3-胺基-N-[1-(8-氰基-喹

嗶啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-3-甲基-丁醯胺鹽酸鹽。

【1075】化合物 **505**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.10(d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.01(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.64(d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.29(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00(s, 2H), 7.42(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.72(s, 1H), 4.26(s, 1H), 4.11(d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.81(dd, J = 28.3, 13.6 Hz, 2H), 3.25(dd, J = 12.9, 10.0 Hz, 2H), 2.50(s, 2H), 2.19(dtd, J = 30.2, 12.3, 6.4 Hz, 1H), 1.31(s, 6H). MS：m/z = 389 $[M+H]^+$.

實施例 131：合成化合物 507 及化合物 508 (2-三亞甲亞胺-1-基-N-[(R)-1-(8-氰基-喹嗶啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-丙醯胺及 2-三亞甲亞胺-1-基-N-[(R)-1-(8-氰基-喹嗶啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-丙醯胺)



【1076】**順-2-三亞甲亞胺-1-基-N-[1-(8-氰基-喹嗶啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-丙醯胺及反-2-三亞甲亞胺-1-基-N-[1-(8-氰基-喹嗶啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-丙醯胺**：將含 2($!865181E0-0282-42F7-9B7F-172A096FF0EF!$)-氯-N-[1-(8-氰基-喹嗶啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-丙醯胺(30 mg；0.08 mmol)及三亞甲亞胺

(45 mg；0.79 mmol)之乙腈混合物於100°C攪拌2小時。反應混合物藉由逆相層析(XBridge管柱)純化，以含乙腈之水(0.1%$NH_3.H_2O$)洗提，產生順-2-三亞甲亞胺-1-基-N-[1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-丙醯胺及反-2-三亞甲亞胺-1-基-N-[1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-丙醯胺。

【1077】**異構物 1**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.12(d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.02(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50 – 4.32(m, 1H), 4.21(s, 1H), 3.89 – 3.68(m, 2H), 3.62(dd, J = 12.9, 7.7 Hz, 1H), 3.21(q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.09(q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.79(q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33(s, 2H), 1.96(p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.02(d, J = 6.8 Hz, 3H). MS：m/z = 401 $[M+H]^+$.

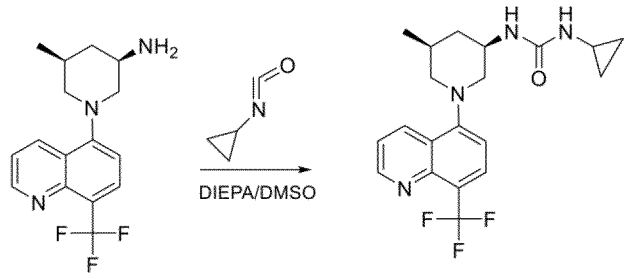
【1078】**異構物 2**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.13(d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.04(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31(dd, J = 7.7, 4.0 Hz, 2H), 7.42(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.31(td, J = 15.0, 14.5, 6.6 Hz, 1H), 4.19(d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81(s, 1H), 3.65(d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.28-3.19(m, 1H), 3.18(q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.09(q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77(q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.39 – 2.16(m, 2H), 1.83(p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.07(d, J = 6.8 Hz, 3H). MS：m/z =401 $[M+H]^+$.

【1079】下列化合物以類似方法合成：

【1080】**化合物 509 (N-[1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-2-嗎啉-4-基-丙醯胺)**：來自

2($!99ABC977-AA9E-4372-896A-6A095E75A7C3!$)-氯-N-[1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-基]-丙醯胺及嗎啉。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.11(t, J = 1.9 Hz, 1H), 9.01(dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.37 – 8.16(m, 2H), 7.43(dd, J = 8.4, 3.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.14(m, 2H), 4.01 – 3.85(m, 1H), 3.82 – 3.71(m, 1H), 3.65(dt, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 3.46(q, J = 4.3 Hz, 4H), 2.97(q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.51 – 2.23(m, 6H), 1.14(dd, J = 10.9, 7.0 Hz, 3H). MS：m/z = 431 $[M+H]^+$.

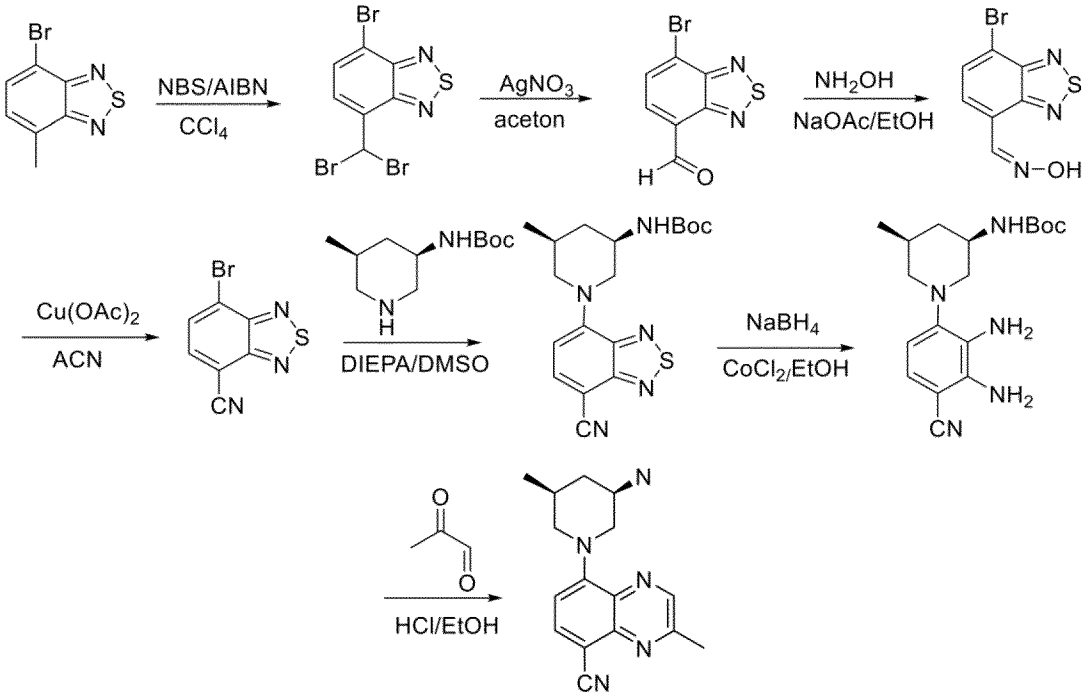
實施例132：合成化合物518(1-環丙基-3-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-脲)



【1081】**1-環丙基-3-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-脲**：將含((($!273DAE4E-61CE-4176-ADF4-7D6DE9DF0BF7!$)3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽(60 mg；0.17 mmol)、乙基($!C5475FAD-5A6B-47C8-B8FC-99102351D4B1!$)-二異丙基-胺(0.04 mL；0.21 mmol)及異氰酸環丙烷(28 mg；0.35 mmol)之DMSO(1 mL)混合物於室溫攪拌隔夜。混合物藉由逆相層析(XBridge管柱)純化，以含乙腈之水(0.1%$NH_3.H_2O$)洗提，產生1-環丙基-3-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-脲之白色固體。

【1082】化合物 **518**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.02(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.54(dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09(d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.80(d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.56(d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.48 – 2.35(m, 3H), 2.14 – 1.82(m, 2H), 1.06(q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.95(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.56(dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 2H), 0.32(dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 2H). MS：m/z = 293 $[M+H]^+$.

實施例 133：合成化合物 525 (8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-3-甲基-喹噁啉-5-甲腈)



【1083】**4-溴-7-二溴甲基-苯并[1,2,5]噻二唑**：將含 4($!41C41B2A-CF53-4A16-841F-1B8FBEF1D2D4!$)-溴-7-甲基-苯并[1,2,5]噻二唑(5.00 g；21.8 mmol)、N-溴琥珀醯亞胺(8.24 g；45.8 mmol)及 2($!CA966371-0523-

41A0-A266-F33A19FB4E84!$),2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)(0.54 g；3.27 mmol)之四氯化碳(150 mL)混合物於80°C攪拌隔夜。過濾懸浮液，濾液以乙酸乙酯稀釋並以鹵水洗滌。有機相藉由無水硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮，產生 4-溴-7-二溴甲基-苯并[1,2,5]噻二唑(8.36 g定量產率)之黃色固體。MS：*m/z* = 386 $[M+H]^+$.

【1084】7-溴-苯并[1,2,5]噻二唑-4-甲醛：將含4($!C3E8D009-4CE0-4526-8B5B-03759ED9EA4E!$)-溴-7-二溴甲基-苯并[1,2,5]噻二唑(8.36 g；21.61 mmol)及硝酸銀(9.18 g；54.02 mmol)之丙酮(100 mL)及水(20 mL)溶液於室溫攪拌1小時，反應混合物在減壓下濃縮，所產生之固體以水洗滌並乾燥，產生 7-溴-苯并[1,2,5]噻二唑-4-甲醛。MS：*m/z* = 242 $[M+H]^+$.

【1085】7-溴-苯并[1,2,5]噻二唑-4-甲醛肟：將含7($!06743A5D-2754-4194-976C-1D383BBCB5CC!$)-溴-苯并[1,2,5]噻二唑-4-甲醛(5.25 g；21.6 mmol)及乙酸鈉(1.95 g；23.77 mmol)之乙醇(200 mL)混合物與氯化銨($!F57AB2F5-C46C-43AF-8CCF-84F71BB39D79!$)(1.58. mg；22.7 mmol)溶液於70°C攪拌1小時。冷卻反應混合物，過濾並將固體以乙醇洗滌，濾液在減壓下濃縮，產生 7-溴-苯并[1,2,5]噻二唑-4-甲醛肟(4.30 g，78%)之黃色固體。MS：*m/z* = 257 $[M+H]^+$.

【1086】7-溴-苯并[1,2,5]噻二唑-4-甲腈：將含7($!7873C216-5EB1-4EDA-87B4-A6E0F04CEEB3!$)-溴-苯并[1,2,5]噻二唑-4-甲醛肟(4.30 g；16.7 mmol)、乙酸

銅(II)(302 mg；1.67 mmol)and 乙酸(2.00 mL；35.0 mmol) in 乙腈(20 mL)($!985AE902-357D-402A-A0BF-D449FD45979E!$)($!6450A883-1C26-4AB0-8002-2578B3732051!$)混合物回流一個周末，冷卻反應混合物，添加水(20 mL)及緩慢添加 2M 氫氧化鈉(17.5 mL)溶液。將混合物在減壓下濃縮至 1/3，以水(20 mL)稀釋並過濾。固體以水洗滌並乾燥，產生 7-溴-苯并[1,2,5] 噻二唑-4-甲腈(3.0 g，75%)之淡綠色固體。MS：*m/z* = 239 $[M+H]^+$.

【1087】[(3R,5S)-1-(7-氰基-苯并[1,2,5]噻二唑-4-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯：將含7($!0DBB4F89-1F2D-4A17-8036-924872CB58E7!$)-溴-苯并[1,2,5]噻二唑-4-甲腈(1.80 g；7.50 mmol)、N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(1.80 g；8.25 mmol)及乙基二異丙基-胺(1.61 mL；9.00 mmol)之DMSO(2 mL)混合物於 120°C 微波 60 分鐘。反應混合物以甲醇(10 mL)稀釋，棕色固體沉澱並過濾，產生[(3R,5S)-1-(7-氰基-苯并[1,2,5]噻二唑-4-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(2.16 mg，77%)。MS：*m/z* = 374 $[M+H]^+$.

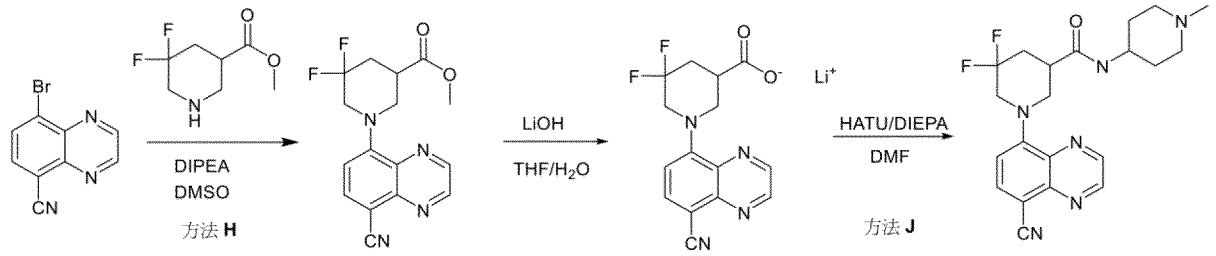
【1088】[(3R,5S)-1-(2,3-二胺基-4-氰基-苯基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯：將含[($!0FB00D0A-2000-4693-821E-64BA3E875C93!$)(3R,5S)-1-(7-氰基-苯并[1,2,5]噻二唑-4-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(2.16 g；5.78 mmol)及硼氫化鈉(0.24 g；6.36 mmol)之乙醇(130mL)混合物回流 2 天，在反應至完成期

間添加額外之硼氫化鈉。冷卻反應混合物並過濾，濾液在減壓下濃縮，以醚稀釋並以鹵水洗滌。有機相藉由無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮，產生[(3R,5S)-1-(2,3-二胺基-4-氰基-苯基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(1.6 g，80%)之棕色固體。MS：m/z = 346 $[M+H]^+$.

【1089】8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-3-甲基-喹喔啉-5-甲腈：在含[($!F244C00A-35C4-4B55-AB9A-E013D018B049!$)(3R,5S)-1-(2, 3-二胺基-4-氰基-苯基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(70.0 mg；0.20 mmol)之乙醇(2 mL)溶液中，添加 h($!AB5673CC-761A-498C-85AA-4869FF2E889B!$)ydrogen chloride(0.10 mL；0.41 mmol)and 2($!BA539C49-BF9C-4F4C-995A-6EA47820B411!$)-側氧基-丙醛(0.03 mL；0.20 mmol)混合物於70°C攪拌3小時。反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物以逆相層析(XBridge 管柱)純化，以含乙腈之水(0.1%$NH_3.H_2O$)洗提，產生8-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-3-甲基-喹喔啉-5-甲腈之白色固體。

【1090】化合物 525：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.83(s, 1H), 8.08(dd, J = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 7.13(t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.21(s, 2H), 3.01 – 2.79(m, 1H), 2.73(d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.57(dt, J = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.47(m, 4H), 0.99 – 0.75(m, 3H). MS：m/z = 282 $[M+H]^+$.

實施例 134：合成化合物 529 (1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基)-醯胺)



【1091】**1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸甲酯**：使用方法 H，由 8($!CF8B913C-22D6-4902-B84D-1CF4A6B31077!$)-溴-喹噁啉-5-甲腈及 5($!E538EFD8-A2DB-4725-BD06-A3B3ED570A9A!$),5-二氟-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽製備 1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸甲酯。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.09(d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.01(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39(d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.83 – 3.72(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.49 – 3.33(m, 1H), 3.20(s, 1H), 2.31(dtd, J = 31.9, 12.8, 6.4 Hz, 1H). MS：m/z = 333 $[M+H]^+$.

【1092】**1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸鋰**：將含 1($!0428873C-D93F-44AF-AA38-9A4C79C67EEA!$)-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸甲基酯(25 mg；0.08 mmol)及氫氧化鋰(7 mg；0.30 mmol)之 THF(1.0 mL)及水(1.0 mL)混合物於室溫攪拌 2 小時。反應混合物在減壓下濃縮並將所產生之固體乾燥，產生 1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸鋰之黃色固體。MS：m/z = 319 $[M+H]^+$.

【1093】**1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基)-醯胺**：使用方法 J，由

1($!ACDEEBEA-7C26-4372-BB89-95412B9B89D7!$)-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸鋰及4($!CADF8799-9186-4314-8545-3CE8B198307F!$)-胺基-1-甲基哌啶製備1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基)-醯胺之白色固體。

【1094】**化合物529**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.08(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.99(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.73(s, 2H), 4.16(d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.77 – 3.40(m, 4H), 3.01(s, 2H), 2.71(s, 2H), 2.33(s, 1H), 2.15(s, 3H), 1.93(t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.73(d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.53 – 1.32(m, 2H). MS：m/z = 415 $[M+H]^+$.

【1095】下列化合物以類似方法合成：

【1096】**化合物530 (1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基)-醯胺)**：來自5-溴-喹啉-8-甲腈、5,5-二氟-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽及4($!9A066BD7-602F-4B0B-B39C-4027273E39A1!$)-胺基-1-甲基哌啶。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.08(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.56(dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.28(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.67(s, 1H), 3.55 – 3.34(m, 3H), 3.18 – 2.93(m, 2H), 2.77 – 2.58(m, 2H), 2.37(d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.30(s, 1H), 2.13(s, 3H), 1.92(tdd, J = 10.9, 5.3, 2.2 Hz, 2H), 1.78 – 1.60(m, 2H), 1.47 – 1.26(m, 2H). MS：m/z = 414 $[M+H]^+$.

【1097】化合物 **531** (**1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺**)：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、5,5-二氟-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽及 C-(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基胺。^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4)δ 9.02(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69(dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69(dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.37(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 – 3.52(m, 2H), 3.26 – 3.07(m, 4H), 2.88(d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.46(s, 1H), 2.33(dd, J = 13.6, 6.1 Hz, 1H), 2.27(s, 3H), 2.07 – 1.91(m, 2H), 1.71(dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 2H), 1.52(dtd, J = 14.3, 7.6, 6.5, 4.1 Hz, 1H), 1.29(qd, J = 12.1, 3.9 Hz, 2H). MS：m/z = 428 $[M+H]^+$.($!5945B966-553B-41EC-9431-06EC3A2236A4!$)

【1098】化合物 **532** (**1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸(1-乙基-哌啶-4-基)-醯胺**)：來自 5-溴-喹啉-8-甲腈、5,5-二氟-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽及 1($!81AC104E-ED4E-4D84-A808-3FF6A9598E9D!$)-乙基-哌啶-4-基胺。^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4)δ 9.02(dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.69(dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69(dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.38(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.64(m, 2H), 3.60(d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.26 – 3.09(m, 3H), 2.98(d, J = 25.7 Hz, 3H), 2.45(q, J = 7.2 Hz, 3H), 2.39 – 2.17(m, 1H), 2.10(dp, J = 7.0, 3.5, 3.0 Hz, 2H), 1.90(t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.57(dd, J = 12.4, 8.9 Hz, 2H), 1.12(t, J = 7.2 Hz, 3H). MS：m/z = 428 $[M+H]^+$.

【1099】**化合物 537 及化合物 538 (順-1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-羧酸[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-醯胺及反-1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-羧酸[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-醯胺)**：來自 8-溴-喹噁啉-5-甲腈、5-甲基-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽及 2($!E8BA1638-E300-497A-9C8E-1C0D0A5C1852!$)-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙基胺。異構物 1：^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-*d4*)δ 8.92(dd, *J* = 19.8, 1.8 Hz, 2H), 8.10(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41(ddt, *J* = 12.3, 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.17(ddd, *J* = 10.4, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 3.37(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.09(dd, *J* = 12.3, 11.3 Hz, 1H), 2.90 - 2.75(m, 1H), 2.67(dd, *J* = 12.5, 10.9 Hz, 2H), 2.54(q, *J* = 10.2, 6.8 Hz, 8H), 2.29(s, 3H), 2.13 - 1.98(m, 2H), 1.45(q, *J* = 13.1, 12.7 Hz, 1H), 1.03(d, *J* = 6.4 Hz, 3H). MS：*m/z* = 422 $[M+H]^+$。異構物 2：^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-*d4*)δ 9.03(dd, *J* = 24.4, 1.8 Hz, 2H), 8.22(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.48(m, 1H), 3.67 - 3.46(m, 2H), 3.46 - 3.34(m, 3H), 3.14(dd, *J* = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.83(m, 1H), 2.75(s, 1H), 2.49(td, *J* = 6.5, 1.3 Hz, 3H), 2.43 - 2.27(m, 4H), 2.10(s, 5H), 1.50(ddd, *J* = 13.2, 11.3, 5.1 Hz, 1H), 1.06(dd, *J* = 10.1, 6.7 Hz, 3H).

【1100】**化合物 539 (1-(8-氰基-喹噁啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺)**：來自($!B69635A2-1AC3-41F7-B67D-A13206CFF8C9!$) 8-溴-喹噁啉-5-甲腈、5-甲基-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽及

C($!6BE6090B-2DD8-4C39-B3D1-31703328233E!$)-(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基胺。^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4)δ 9.06(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.98(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39(dd, J = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 3.62 – 3.38(m, 2H), 3.17 – 3.05(m, 2H), 2.97 – 2.85(m, 2H), 2.85 – 2.71(m, 2H), 2.24(s, 3H). 2.14 – 1.84(m, 4H), 1.71(t, J = 16.2 Hz, 2H), 1.56 – 1.43(m, 2H), 1.37 – 1.18(m, 2H), 1.08(d, J = 6.6 Hz, 3H). MS：m/z = 407 $[M+H]^+$.

【1101】**化合物 540 (1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-羧酸(1-乙基-哌啶-4-基)-醯胺)**：來自 8-溴-喹喔啉-5-甲腈、5-甲基-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽及1-乙基-哌啶-4-基胺。^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4)δ 9.07(s, 2H), 8.20(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45(d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.85(ddd, J = 15.5, 11.4, 4.3 Hz, 1H), 3.59 – 3.46(m, 1H), 3.13(dd, J = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 3.01(d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.91(dd, J = 11.4, 9.8 Hz, 2H), 2.75(t, J = 4.3 Hz, 1H), 2.44(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.18 – 1.91(m, 4H), 1.82(d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.65(qd, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 1.57 – 1.39(m, 2H), 1.18 – 1.00(m, 5H). MS：m/z = 407 $[M+H]^+$.

【1102】**化合物 541 及化合物 542 (順-1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-羧酸甲醯胺及反-1-(8-氰基-喹喔啉-5-基)-5-甲基-哌啶-3-羧酸甲醯胺)**：來自 8-溴-喹喔啉-5-甲腈、5-甲基-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽及甲基胺

鹽酸鹽。異構物 1：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*)δ 9.03(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.96(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.18(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.34(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.18(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.05(t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.76 – 2.63(m, 2H), 2.58(d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.91(t, *J* = 15.5 Hz, 2H), 1.35(q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.04 – 0.86(m, 3H). MS：*m/z* = 310 $[M+H]^+$。異構物 2：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*)δ 9.12 – 9.03(m, 1H), 8.99(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.23(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.92(dd, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 3.48(ddd, *J* = 20.3, 12.5, 3.6 Hz, 2H), 2.82 – 2.68(m, 1H), 2.64(d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.20 – 1.91(m, 2H), 1.48(ddd, *J* = 12.5, 7.7, 4.7 Hz, 1H), 1.00(d, *J* = 6.7 Hz, 3H). MS：*m/z* = 310 $[M+H]^+$.

【1103】**化合物 543 及化合物 544 (順-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基-N-(1-甲基-3-哌啶基)哌啶-3-甲醯胺及反-1-(8-氰基喹喔啉-5-基)-5-甲基-N-(1-甲基-3-哌啶基)哌啶-3-甲醯胺)**：來自 8-溴-喹喔啉-5-甲腈、5-甲基-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽及 1-甲基-哌啶-3-基胺。異構物 1：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.04(dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 8.95(t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.18(dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.74(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.30(s, 1H), 4.19(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.69(s, 1H), 3.07(t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.75 – 2.59(m, 3H), 2.55(s, 2H), 2.14(d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.89(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.43(d, *J* = 31.3

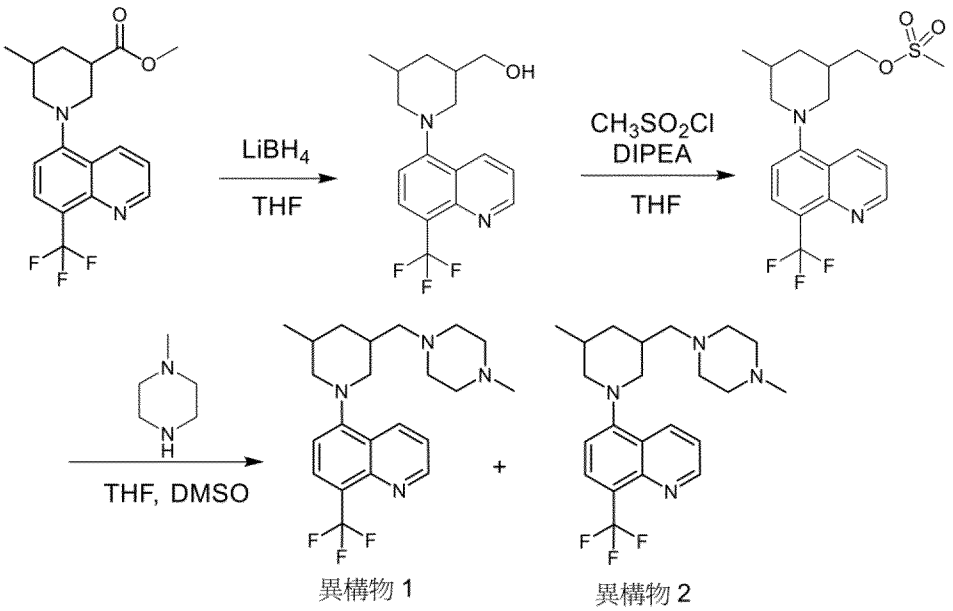
Hz, 1H), 1.13(d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 0.94(d, *J* = 6.0 Hz, 3H). MS：*m/z* = 393 $[M+H]^+$。異構物 2：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.08(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.97(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.11 – 3.99(m, 1H), 3.71(d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.57 – 3.44(m, 2H), 2.73(s, 2H), 2.60(s, 1H), 2.08(s, 4H), 1.93 – 1.62(m, 3H), 1.45(d, *J* = 47.0 Hz, 4H), 1.01(d, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS：*m/z* = 393 $[M+H]^+$.

【1104】**化合物 547 及化合物 548 (順-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺及反-5-甲基-1(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺)**：來自 5-溴-8-三氟甲基-喹啉、5,5-二氟-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽及 C-(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基胺。異構物 1：：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85(t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.66(dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.21 – 3.05(m, 2H), 2.98(hept, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.79(s, 2H), 2.66 – 2.56(m, 2H), 2.26(s, 1H), 2.05 – 1.96(m, 1H), 1.64(dt, *J* = 22.8, 11.5 Hz, 2H), 1.51(t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.29(dt, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 1.12(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.10 – 0.98(m, 1H)。異構物 2：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.52(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.90(t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.66(dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.24(d, *J* =

8.0 Hz, 1H), 3.45 – 3.32(m, 2H), 3.06 – 2.86(m, 2H), 2.82(t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.71(d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.41(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.12(s, 3H), 1.99(t, *J* = 14.9 Hz, 2H), 1.76(td, *J* = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 1.57(d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.30(dd, *J* = 16.6, 8.1 Hz, 2H), 1.12(tt, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 2H), 0.95(dd, *J* = 6.5, 3.9 Hz, 3H). MS：*m/z* = 449 $[M+H]^+$.

【1105】化合物 **549 (4-甲基-哌啉-1-基)-[5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-甲酮)**：來自 5-溴-8-三氟甲基-喹啉、5-甲基-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽及 1-甲基-哌啉。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62(ddd, *J* = 48.2, 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67(ddd, *J* = 8.6, 4.1, 1.7 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.68 – 3.40(m, 4H), 3.12 – 3.01(m, 1H), 2.85(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.44(t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.32(d, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.18(d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.10(s, 1H), 1.93(d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.56(d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.23(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.95(d, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS：*m/z* = 421 $[M+H]^+$.

實施例 135：合成化合物 533 及化合物 534 (順-5-[3-甲基-5-(4-甲基-哌啉-1-基甲基)-哌啶-1-基]-8-三氟甲基-喹啉及反-5-[3-甲基-5-(4-甲基-哌啉-1-基甲基)-哌啶-1-基]-8-三氟甲基-喹啉)



【1106】[5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-甲醇：在含 5($!99E6F561-D02D-46BA-A9DD-54E17C3E8209!$)-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-羧酸甲酯(200 mg；0.57 mmol)之無水 THF(2 mL)溶液中，添加 2N 硼氫化鈉 (1.14 mL；2.27 mmol)之 THF 溶液，並將反應混合物於室溫攪拌 48 小時。添加 10%檸檬酸溶液(3 mL)，使所產生之混合物 pH > 8，並以二氯甲烷萃取。合併的有機相以鹵水洗滌，藉由無水硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮，產生[5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-甲醇之淡黃色固體。^{1}H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.50(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.99(ddd, *J* = 8.0, 4.1, 0.9 Hz, 1H), 7.49(ddd, *J* = 8.5, 4.2, 1.0 Hz, 1H), 7.11(t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.07 – 3.80(m, 1H), 3.73 – 3.61(m, 1H), 3.58(ddd, *J* = 8.4, 7.2, 3.2 Hz, 1H), 3.39(ddt, *J* = 11.7, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 3.28 – 3.05(m, 1H), 2.27 – 2.16(m, 1H), 2.16 –

2.05(m, 1H), 2.06 – 1.93(m, 1H), 1.38(s, 1H), 1.11(d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.01(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.88(q, *J* = 12.2 Hz, 1H). MS：*m/z* = 325 $[M+H]^+$.

【1107】**甲烷磺酸 5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基甲酯**：將含[($!0B068A1E-AE09-46D2-8E29-E8868AA76CCA!$)5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-甲醇(175 mg；0.54 mmol)、甲烷磺醯基氯(0.05 mL；0.70 mmol)及乙基二異丙基-胺(0.15 mL；0.81 mmol)之THF(2 mL)混合物於室溫攪拌1小時，反應混合物直接進行下一步驟，不進一步進行任何純化。MS：*m/z* = 403 $[M+H]^+$.

【1108】**順-5-[3-甲基-5-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-哌啶-1-基]-8-三氟甲基-喹啉及反-5-[3-甲基-5-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-哌啶-1-基]-8-三氟甲基-喹啉**：將含甲烷磺酸5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基甲酯(100 mg；0.25 mmol)及1($!303F7F0D-B7C2-438D-A855-8D7FB435DFE0!$)-甲基-哌啡(0.31 mL；2.48 mmol)之THF(1 mL)及DMSO(1 mL)混合物於80°C加熱隔夜。反應混合物藉由逆相層析(XBridge管柱)純化，以含乙腈之水(0.1%$NH_3.H_2O$)洗提，產生順-5-[3-甲基-5-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-哌啶-1-基]-8-三氟甲基-喹啉及反-5-[3-甲基-5-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-哌啶-1-基]-8-三氟甲基-喹啉之2種鏡像異構物的混合物。

【1109】**異構物 1**：**異構物** 1 ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.02(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.48(dd, *J* =

8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64(dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.60 – 3.45(m, 1H), 2.49 – 2.33(m, 3H), 2.28(q, *J* = 16.3, 13.4 Hz, 5H), 2.21 – 2.15(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.01(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.88(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 0.94(dd, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 3H), 0.74(q, *J* = 11.8, 11.3 Hz, 1H). MS：*m/z* = 407 $[M+H]^+$.

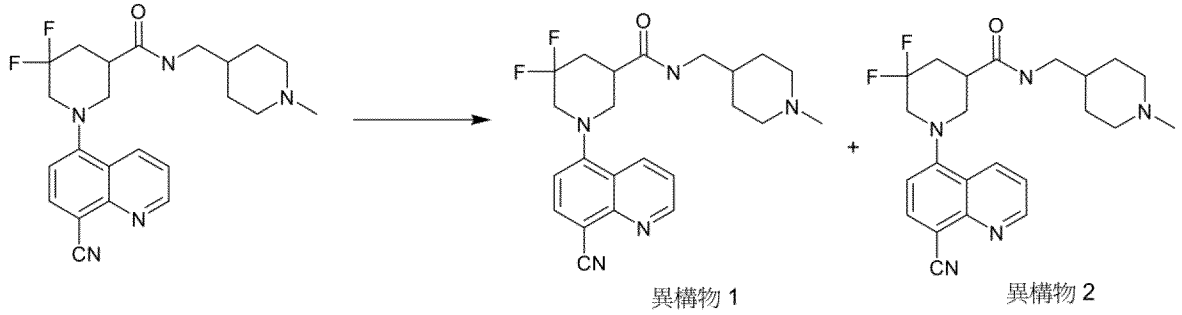
【1110】異構物 **2**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.02(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.73(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.18(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.95(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.73(s, 2H), 2.42 – 2.17(m, 6H), 2.15(s, 3H), 1.60(d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.40(s, 1H), 1.04(d, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS：*m/z* = 407 $[M+H]^+$.

【1111】下列化合物以類似方法合成：

【1112】**化合物 535 及化合物 536 (順-5-[3-甲基-5-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基甲基)-哌啶-1-基]-8-三氟甲基-喹啉及反-5-[3-甲基-5-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基甲基)-哌啶-1-基]-8-三氟甲基-喹啉)**：來自 5-溴-8-三氟甲基-喹啉、5-甲基-哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽及 4($!A719FDB3-2DA9-4275-A950-76B45518EDBC!$)-哌啶-4-基-嗎啉。異構物 1：^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.93(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.60(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.70(t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.62(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.41(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.14(d, *J* = 11.7 Hz, 1H),

2.94(d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.57(t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.40(dt, J = 16.9, 11.1 Hz, 2H), 2.33 – 2.15(m, 4H), 2.15 – 1.79(m, 6H), 1.60 – 1.40(m, 2H), 1.01(d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.82(q, J = 11.7 Hz, 1H). MS：m/z = 477 $[M+H]^+$。異構物 2：^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.93(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.79(dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.03(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61(dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 – 3.63(m, 3H), 3.26(d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.10(s, 2H), 2.96(d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.75(s, 2H), 2.58(t, J = 4.7 Hz, 3H), 2.41 – 2.11(m, 4H), 2.07(t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.92(d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.72(d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.60 – 1.40(m, 3H), 1.11(d, J = 6.6 Hz, 3H). MS：m/z = 477 $[M+H]^+$.

實施例 136：分離化合物 545 及化合物 546 ((R)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺及(S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5,5-二氟-哌啶-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺)

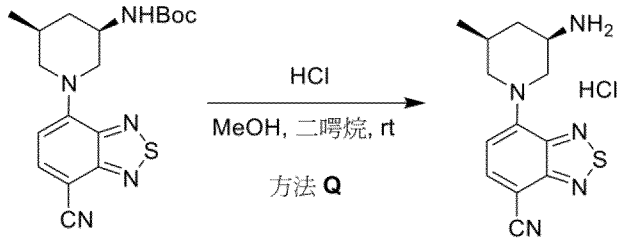


【1113】藉由掌性 SFC 層析化合物 531 分離標題化合物。(管柱：CHIRALPAK 10 x 250 mm ADH；CO2 共溶劑(溶劑 B)：具有 0.5%二甲基乙基胺之甲醇；等度方法：45%共溶劑於 5 mL/min；系統壓力：100 巴；管柱溫度：35°C)。

【1114】異構物 1：MS：m/z = 428 $[M+H]^+$.

【1115】異構物 2：MS：m/z = 428 $[M+H]^+$.

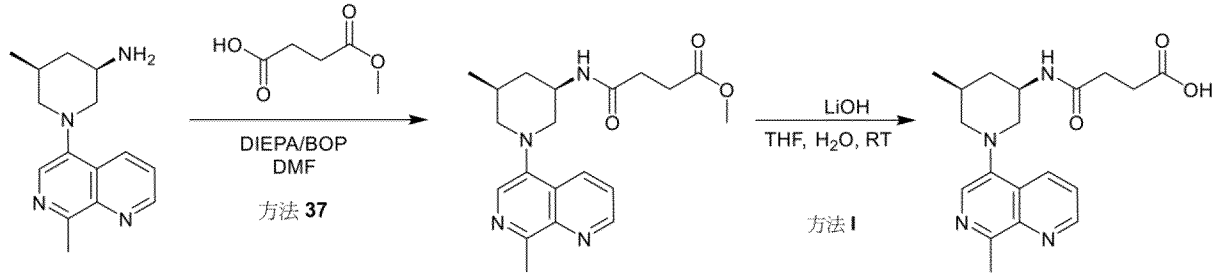
實施例 137：合成化合物 552 (7-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-苯并[1,2,5]噻二唑-4-甲腈鹽酸鹽)



【1116】**7-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-苯并[1,2,5]噻二唑-4-甲腈鹽酸鹽**：使用方法 Q，由[(3R,5S)-1-(7-氰基-苯并[1,2,5]噻二唑-4-基)-5-甲基-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯製備 7-((3R,5S)-3-胺基-5-甲基-哌啶-1-基)-苯并[1,2,5]噻二唑-4-甲腈鹽酸鹽。

【1117】化合物 **552**：^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.32(s, 2H), 8.16(dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.95(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.94(d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.65(d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.13(q, J = 12.6, 11.8 Hz, 1H), 2.75(t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.16(d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.88(s, 1H), 1.33(q, J = 12.0 Hz, 1H), 0.99(d, J = 6.5 Hz, 3H). MS：m/z = 354 $[M+H]^+$.

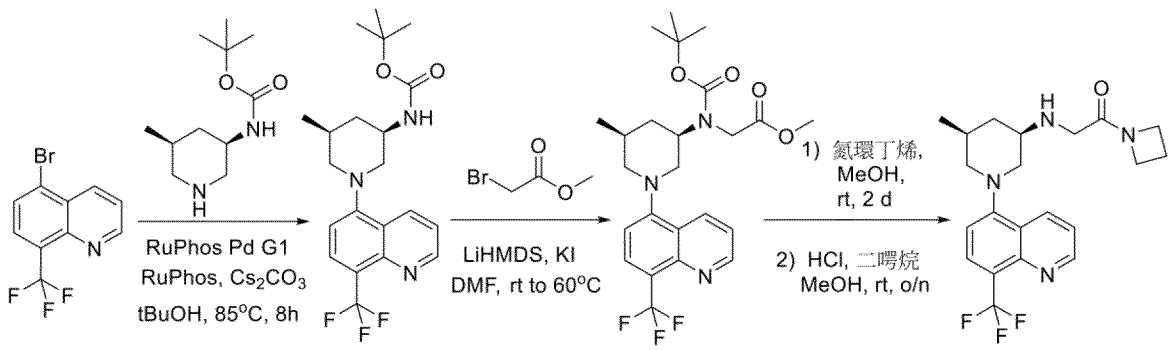
實施例 138：合成化合物 567 (N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基]-丁醯胺酸)



【1118】**N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基]-丁醯胺酸**：使用方法 37，由(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基胺二鹽酸鹽及琥珀酸單甲酯製備 N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基]-丁醯胺酸，之後使用方法 I 將酯造化成羧酸，產生 N-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-甲基-[1,7]萘啶-5-基)-哌啶-3-基]-丁醯胺酸，於 2 個步驟產率 71%。

【1119】**化合物 567**：MS：*m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.02(dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.44(dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.90(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.80(dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.97(m, 1H), 3.42 - 3.37(m, 1H), 3.27 – 3.20(m, 1H), 2.88(s, 3H), 2.47 – 2.35(m, 4H), 2.35 – 2.25(m, 2H), 2.09 – 1.91(m, 2H), 1.06(q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.95(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 139：合成化合物 568 (1-三亞甲亞胺-1-基-2-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙酮)



【1120】**[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯**：將含 5-溴-8-三氟甲基-喹啉(600 mg；2.0 mmol)、N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(486 mg；2.27 mmol)、碳酸銫(1345 mg；4.1 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基(48 mg；0.1 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基苯基)]鈀(II)、甲基-三級丁基醚加成物(84 mg；0.1 mmol)及tBuOH(15 mL)混合物於 20 ml 微波試管中除氣，並於 85°C 置於微波 8 小時。過濾反應混合物，濃縮濾液。粗產物在矽膠上以層析純化，以乙酸乙酯及己烷洗提，產生[(3R5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(764 mg；90%)。MS：*m/z* = 410 $[M+H]^+$.

【1121】**{三級丁氧基羰基-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基}-乙酸甲酯**：將雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(2.3 mL；2.38 mmol)添加至含[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(750 mg；1.8 mmol)及碘化鉀(30 mg；0.18 mmol)之 THF(2 mL)溶液中，並將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將溴乙酸甲酯(0.8 ml；9.1 mmol)添加至反應混合物中，所產生之混合物於 60°C 攪拌 2 天。冷卻至室溫後，反應混合物以飽和氯化銨溶液驟冷，並以乙酸乙酯萃取。經分離的有機層以鹵水洗滌，乾燥並濃縮。粗產物以 prep-HPLC 純化(XBridge Prep

C18，10 μM，OBD 30x250mm 管柱，50-95% CAN 於具有 0.1% NH_4OH 之水中)，產生{三級丁氧基羰基-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基}-乙酸甲酯(160 mg；19%)。MS：*m/z*= 482 $[M+H]^+$.

【1122】**(2-三亞甲亞胺-1-基-2-側氧基-乙基)-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯**：將含{三級丁氧基羰基-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基}-乙酸甲酯(25 mg；0.05 mmol)及三亞甲亞胺(0.14 mL；2.0 mmol)之甲醇(1 mL)混合物於室溫攪拌 2 天，濃縮反應混合物至乾燥，產生粗產物(2-三亞甲亞胺-1-基-2-側氧基-乙基)-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯(25 mg)，其直接使用於下一反應。MS：*m/z* = 507 $[M+H]^+$.

【1123】**1-三亞甲亞胺-1-基-2-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙酮**：使用方法Q，由(2-三亞甲亞胺-1-基-2-側氧基-乙基)-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基甲酸三級丁酯製備 1-三亞甲亞胺-1-基-2-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙酮。粗產物以 prep-HPLC 純化(XBridge Prep C18，10 μM，OBD 30x250mm 管柱，10-60% ACN 於具有 0.1% NH_4OH 之水中)，產生 1-三亞甲亞胺-1-基-2-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙酮(18 mg；90%)。

【1124】化合物 **568**：MS：*m/z* = 407 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 甲醇-*d4*, ppm)δ 8.96(dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.59(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.24(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.08(t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.74 - 3.65(m, 1H), 3.62(s, 2H), 3.45 - 3.35(m, 2H), 2.69(t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.47(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.38(q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.26(m, 1H), 2.23 - 2.06(m, 1H), 1.15(q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.06(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

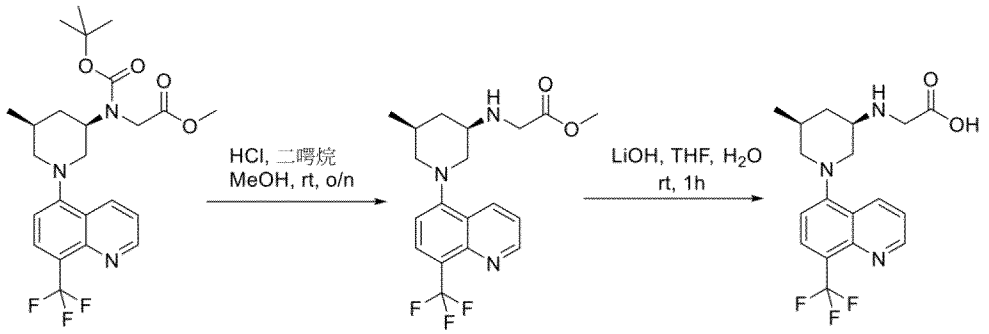
【1125】下列化合物以類似方法合成：

【1126】化合物 **569 (1-三亞甲亞胺-1-基-2-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙酮)**：來自{三級丁氧基羰基-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基}-乙酸 甲基酯及甲基胺。MS：*m/z* = 381 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 甲醇-*d4*, ppm)δ 8.95(dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.63(m, 1H), 3.59(bs, 2H), 3.43 - 3.35(m, 1H), 3.32 - 3.27(m, 1H),2.80(s, 3H), 2.67(t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.46(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.28(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.22 - 2.07(m, 1H), 1.13(q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【1127】化合物 **570 (1-三亞甲亞胺-1-基-2-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙**

酮)：來自{三級丁氧基羰基-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基}-乙酸甲酯及氨。MS：*m/z* = 367 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 甲醇-d4, ppm)δ δ 8.96(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.46(s, 2H), 8.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.78 – 3.56(m, 3H), 3.39(dd, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 2H), 2.69(t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.47(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.30(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.10(m, 1H),, 1.15(q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.06(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

實施例 140：合成化合物 571 ([(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙酸)

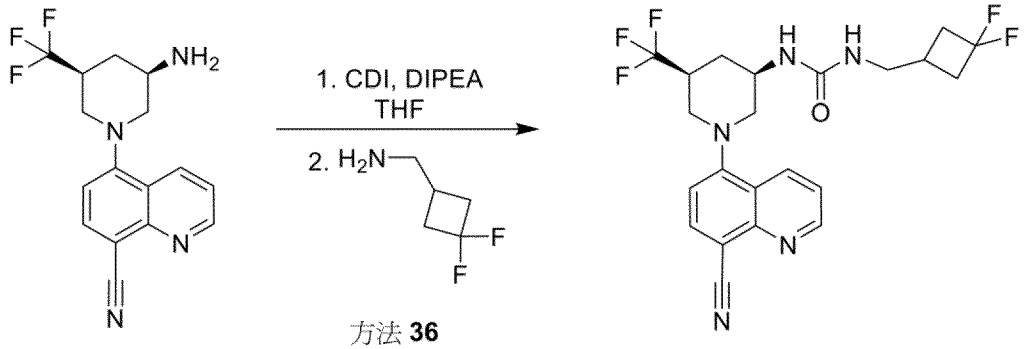


【1128】**[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙酸 甲基酯二鹽酸鹽**：將含{三級丁氧基羰基-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-胺基}-乙酸甲酯(18 mg；0.04 mmol)及4.0M HCl之二噁烷(186 μL；0.75 mmol)之甲醇(1 mL)溶液於室溫攪拌隔夜。濃縮反應混合物至乾燥，產生粗產物[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙酸甲酯二鹽酸鹽(17 mg；>99%)，其直接使用於下一反應。MS：*m/z* = 382 $[M+H]^+$.

【1129】[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙酸：將含[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙酸甲酯二鹽酸鹽(17 mg；0.04 mmol)及氫氧化鋰單水合物(9.4 mg；0.2 mmol)之THF(1 mL)及水(1 mL)溶液於室溫攪拌1小時。濃縮反應混合物，然後以prep-HPLC純化(XBridge Prep C18，10 μM，OBD 30x250mm管柱，5-60% CAN於具有0.1%甲酸之水)，產生[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺基]-乙酸(11 mg；80%).

【1130】化合物 571：MS：*m/z* = 368 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.03(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.49(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67(dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.64(m, 1H), 3.48 - 3.41(m, 1H), 3.34 - 3.30(m, 1H), 3.28(d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.62(t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.41(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.20(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.95(m, 1H), 1.09(q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.96(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

實施例141：合成化合物580 (1-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-3-(3,3-二氟-環丁基甲基)-脲)



方法 **36**

【1131】**1-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-3-(3,3-二氟-環丁基甲基)-脲**：將含 5-((3R,5S)-3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽(60 mg；0.17 mmol)及 1,1'-羰基二咪唑(30 mg；0.18 mmol)之 DMF(1 mL) 溶液攪拌 1 小時，然後添加 C-(3,3-二氟-環丁基)-甲基胺鹽酸鹽(32 mg；0.20 mmol)，並將反應混合物攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物在下列條件下以 prep-HPLC 純化：管柱，XBridge C18 OBD Prep 管柱，5 um，19 mm x 250 mm；移動相，含乙腈之水(具有 10 mmol/L NH_4OH)，於 25 分鐘內 10%至 80%之梯度；偵測器，UV 254 nm，產生 1-[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-3-(3,3-二氟-環丁基甲基)-脲(6.8 mg，9%)之白色固體。

化合物 580：HPLC：<99%純度，RT = 4.03 min。MS：*m/z* = 468.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.13(d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.99(s, 1H), 3.58(t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.12(qt, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 3H), 2.93(t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.64 – 2.54(m, 2H), 2.35 – 2.16(m, 4H), 1.46(q, *J* = 12.2 Hz, 1H).

【1132】下列化合物以類似方法合成：

化合物 581((3R,4S)-3,4-二氟-吡咯啶-1-羧酸[(3R,5S)-1-(8-氰基-喹啉-5-基)-5-三氟甲基-哌啶-3-基]-

醯胺)：來自 5-((3R,5S)-3-胺基-5-三氟甲基-哌啶-1-基)-喹啉-8-甲腈鹽酸鹽及(3R,4S)-3,4-二氟-吡咯啶鹽酸鹽。HPLC：<99%純度，RT = 3.73 min。MS：*m/z* = 454.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*)δ 9.06(dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.39(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.40 – 5.18(m, 3H), 4.06(s, 2H), 3.68(dd, *J* = 12.6, 5.9 Hz, 2H), 3.64 – 3.55(m, 3H), 3.47 – 3.35(m, 3H), 2.92(t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.64(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.20(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.63(q, *J* = 12.4 Hz, 2H).

化合物 **582 (1-(3,3-二氟-環丁基甲基)-3-[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-脲)**：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及 C-(3,3-二氟-環丁基)-甲基胺鹽酸鹽。HPLC：<99%純度，RT = 4.39 min。MS：*m/z* = 457.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.01(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.66(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.02(t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.93(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.61 – 3.51(m, 1H), 3.35(s, 1H), 3.11(qt, *J* = 13.3, 6.1 Hz, 2H), 2.62 – 2.52(m, 2H), 2.41(t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.32 – 2.16(m, 3H), 2.02(s, 2H), 1.02(q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.95(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

化合物 583 ((3R,4S)-3,4-二氟-吡咯啶-1-羧酸[(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基]-醯胺)：來自(3R,5S)-5-甲基-1-(8-三氟甲基-喹啉-5-基)-哌啶-3-基胺鹽酸鹽及(3R,4S)-3,4-二氟-吡咯啶鹽酸鹽。HPLC：<99%純度，RT = 4.08 min。MS：*m/z* = 44.3.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*, ppm)δ 9.01(dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.23(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.21(dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 2H), 3.94(s, 1H), 3.73 – 3.49(m, 3H), 3.49 – 3.32(m, 4H), 2.48(s, 3H), 2.40(t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.12 – 1.96(m, 2H), 1.20(q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.96(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

實施例 142：HEK 細胞分析

【1133】在 384 CulturePlates (Corning 3707)中置入 5000 c/w 的含 TLR7/NFKb HEK 細胞的 30 uL DMEM(無酚紅 (gibco#31053)) 及 10% i.a. FCS 與 2 mM L-ZGLutamin。細胞於 37°C、10%二氧化碳及 90%相對溼度培養 24 小時。將 3 uL 的對照組、標準液及化合物配置於小孔，培養 30 分鐘，然後添加含 3 uL R*48 激動劑之 20 mM Hepes。在培養 5 小時後，使其置於室溫下 15 分鐘。於其中添加 10 uL Steady-Glo 基質試劑，並於 1500 rpm 搖動分析盤 5 分鐘。使該分析盤於室溫靜置 30 分鐘，然後在 EnVision 上讀取該盤。

【1134】結果提供於下表中。

A：IC_{50} < 1 uM

B：IC_{50}：1 uM -10 uM

C：IC_{50} >10 uM

表 1

實施例	化合物	效力
1	1	C
1	2	B
2	3	B
3	4	B
4	5	B
5	6	B
6	7	C
7	8	B
8	9	C
9	10	A
9	11	B
9	12	A
10	13	C
10	14	C
10	15	C
11	16	A
11	17	C
12	18	C
12	19	A
10	20	A
10	21	A

實施例	化合物	效力
10	**22**	B
10	**23**	C
13	**24**	A
13	**25**	A
13	**26**	B
13	**27**	B
13	**28**	A
13	**29**	C
13	**30**	C
13	**31**	B
10	**32**	A
10	**33**	B
13	**34**	C
13	**35**	A
10	**36**	B
10	**37**	C
12	**38**	A
12	**39**	B
10	**40**	A
10	**41**	B
14	**42**	C
15	**43**	C
16	**44**	A
16	**45**	C
17	**46**	C
18	**47**	B

實施例	化合物	效力
19	**48**	B
20	**49**	C
21	**50**	A
22	**51**	C
22	**52**	A
22	**53**	A
22	**54**	A
22	**55**	A
22	**56**	B
22	**57**	A
22	**58**	A
22	**59**	A
22	**60**	B
23	**61**	B
24	**62**	B
25	**63**	C
25	**64**	B
25	**65**	A
26	**66**	A
27	**67**	A
28	**68**	A
29	**69**	B
29	**70**	A
30	**71**	A
31	**72**	A
31	**73**	A

實施例	化合物	效力
32	**74**	A
33	**75**	A
33	**76**	B
34	**77**	A
35	**78**	A
36	**79**	B
37	**80**	B
38	**81**	A
39	**82**	A
39	**83**	A
39	**84**	B
40	**85**	A
40	**86**	C
41	**87**	A
41	**88**	A
41	**89**	C
41	**90**	C
42	**91**	A
42	**92**	B
42	**93**	C
42	**94**	C
42	**95**	B
42	**96**	C
10	**97**	A
43	**98**	A
43	**99**	A

實施例	化合物	效力
43	**100**	B
43	**101**	B
13	**102**	A
13	**103**	A
13	**104**	C
13	**105**	A
13	**106**	A
13	**107**	C
10	**108**	A
10	**109**	A
10	**110**	C
10	**111**	A
44	**112**	B
44	**113**	A
44	**114**	C
44	**115**	C
13	**116**	A
13	**117**	A
13	**118**	B
13	**119**	A
10	**120**	C
12	**121**	C
12	**122**	A
45	**123**	A
46	**124**	A
46	**125**	A

實施例	化合物	效力
12	**126**	C
45	**127**	C
13	**128**	C
13	**129**	B
10	**130**	A
10	**131**	C
10	**132**	A
10	**133**	C
10	**134**	B
42	**135**	A
42	**136**	A
42	**137**	A
42	**138**	A
42	**139**	C
10	**140**	A
10	**141**	C
10	**142**	A
10	**143**	C
10	**144**	A
10	**145**	C
41	**146**	A
41	**147**	A
41	**148**	C
41	**149**	C
41	**150**	A
41	**151**	A

實施例	化合物	效力
41	**152**	B
41	**153**	B
41	**154**	A
41	**155**	B
41	**156**	C
41	**157**	C
41	**158**	B
41	**159**	B
41	**160**	C
41	**161**	C
47	**162**	B
10	**163**	A
10	**164**	C
10	**165**	A
10	**166**	A
10	**167**	A
10	**168**	C
10	**169**	A
10	**170**	C
10	**171**	A
10	**172**	B
41	**173**	B
41	**174**	C
10	**175**	B
12	**176**	B
48	**177**	B

實施例	化合物	效力
48	**178**	B
10	**179**	B
49	**180**	A
50	**181**	C
50	**182**	B
51	**183**	C
52	**184**	C
52	**185**	C
42	**186**	C
53	**187**	A
54	**188**	A
54	**189**	B
55	**190**	A
56	**191**	B
56	**192**	B
54	**193**	B
57	**194**	A
57	**195**	A
58	**196**	A
59	**197**	B
59	**198**	A
57	**199**	A
60	**200**	A
27	**201**	B
27	**202**	B
27	**203**	B

實施例	化合物	效力
61	**204**	A
61	**205**	A
62	**206**	A
63	**207**	B
63	**208**	A
61	**209**	A
64	**210**	A
65	**211**	B
65	**212**	B
66	**213**	A
66	**214**	B
66	**215**	A
67	**216**	A
66	**217**	A
66	**218**	B
67	**219**	A
66	**220**	B
68	**221**	B
40	**222**	A
40	**223**	B
69	**224**	B
69	**225**	B
69	**226**	A
69	**227**	B
40	**228**	B
40	**229**	A

實施例	化合物	效力
10	**230**	A
70	**231**	A
10	**232**	A
10	**233**	A
10	**234**	A
10	**235**	A
10	**236**	A
69	**237**	A
69	**238**	A
57	**239**	A
57	**240**	A
57	**241**	A
70	**242**	B
57	**243**	A
57	**244**	A
57	**245**	A
57	**246**	A
57	**247**	A
57	**248**	A
71	**249**	A
71	**250**	A
71	**251**	B
70	**252**	B
71	**253**	A
71	**254**	A
71	**255**	A

實施例	化合物	效力
71	**256**	A
71	**257**	B
71	**258**	A
71	**259**	A
72	**260**	A
72	**261**	A
73	**262**	A
73	**263**	A
73	**264**	A
10	**265**	A
10	**266**	A
74	**267**	A
13	**268**	A
10	**269**	A
75	**270**	A
75	**271**	A
76	**272**	A
75	**273**	B
77	**274**	A
75	**275**	A
78	**276**	A
13	**277**	A
57	**278**	A
57	**279**	A
79	**280**	A
80	**281**	A

實施例	化合物	效力
80	**282**	A
57	**283**	A
75	**284**	A
75	**285**	A
76	**286**	A
57	**287**	A
80	**288**	A
57	**289**	A
78	**290**	A
80	**291**	A
71	**292**	B
71	**293**	A
81	**294**	A
71	**295**	A
75	**296**	A
75	**297**	A
76	**298**	A
71	**299**	B
81	**300**	A
81	**301**	A
61	**302**	B
61	**303**	A
82	**304**	A
83	**305**	A
83	**306**	A
61	**307**	A

實施例	化合物	效力
75	**308**	B
75	**309**	A
76	**310**	A
61	**311**	B
83	**312**	B
61	**313**	A
78	**314**	A
83	**315**	A
61	**316**	A
61	**317**	C
61	**318**	A
61	**319**	A
75	**320**	B
75	**321**	B
76	**322**	B
61	**323**	B
83	**324**	B
61	**325**	B
78	**326**	A
83	**327**	A
61	**328**	A
61	**329**	B
84	**330**	A
84	**331**	A
85	**332**	A
84	**333**	A

實施例	化合物	效力
84	**334**	A
86	**335**	C
86	**336**	C
87	**337**	C
86	**338**	A
88	**339**	A
88	**340**	B
89	**341**	A
90	**342**	B
91	**343**	B
95	**344**	B
93	**345**	C
93	**346**	C
94	**347**	B
95	**348**	A
96	**349**	A
95	**350**	A
96	**351**	A
97	**352**	A
98	**353**	A
95	**354**	B
96	**355**	A
98	**356**	A
99	**357**	A
99	**358**	A
100	**359**	A

實施例	化合物	效力
100	**360**	A
82	**361**	A
78	**362**	A
100	**363**	A
100	**364**	A
82	**365**	B
101	**366**	B
102	**367**	C
103	**368**	C
104	**369**	A
104	**370**	A
104	**371**	A
104	**372**	A
105	**373**	B
106	**374**	B
106	**375**	B
106	**376**	B
106	**377**	B
106	**378**	B
105	**379**	B
105	**380**	B
106	**381**	B
106	**382**	B
106	**383**	B
106	**384**	B
106	**385**	B

實施例	化合物	效力
106	**386**	B
106	**387**	B
7	**388**	B
106	**389**	B
7	**390**	B
7	**391**	C
7	**392**	C
107	**393**	B
7	**394**	B
108	**395**	B
7	**396**	C
108	**397**	B
108	**398**	A
7	**399**	C
7	**400**	C
106	**401**	B
7	**402**	B
108	**403**	A
109	**404**	C
7	**405**	B
109	**406**	B
108	**407**	A
7	**408**	B
7	**409**	A
7	**410**	A
7	**411**	B

實施例	化合物	效力
7	**412**	C
109	**413**	A
1	**414**	A
1	**415**	A
1	**416**	A
7	**417**	A
7	**418**	A
1	**419**	B
1	**420**	A
1	**421**	A
1	**422**	A
30	**423**	A
40	**424**	B
110	**425**	A
40	**426**	A
1	**427**	B
40	**428**	A
41	**429**	C
41	**430**	A
40	**431**	A
105	**432**	A
1	**433**	A
1	**434**	A
1	**435**	A
111	**436**	A
41	**437**	B

實施例	化合物	效力
41	**438**	B
1	**439**	A
1	**440**	A
111	**441**	A
111	**442**	A
112	**443**	A
113	**444**	A
113	**445**	A
111	**446**	A
114	**447**	A
112	**448**	B
115	**449**	A
115	**450**	B
116	**451**	A
117	**452**	A
118	**453**	A
1	**454**	B
107	**455**	C
1	**456**	C
32	**457**	A
119	**458**	C
32	**459**	B
114	**460**	C
119	**461**	A
89	**462**	A
118	**463**	A

實施例	化合物	效力
120	**464**	A
121	**465**	A
114	**466**	B
22	**467**	A
25	**468**	A
114	**469**	B
114	**470**	B
114	**471**	A
57	**472**	A
57	**473**	A
57	**474**	B
57	**475**	
80	**476**	A
121	**477**	A
122	**478**	A
123	**479**	A
124	**480**	B
122	**481**	B
124	**482**	B
123	**483**	A
122	**484**	A
122	**485**	A
123	**486**	A
123	**487**	A
125	**488**	A
125	**489**	A

實施例	化合物	效力
122	**490**	A
122	**491**	A
124	**492**	B
123	**493**	A
126	**494**	C
126	**495**	B
122	**496**	A
126	**497**	A
126	**498**	A
127	**499**	B
127	**500**	B
127	**501**	C
128	**502**	B
129	**503**	A
129	**504**	A
130	**505**	B
129	**506**	B
131	**507**	A
131	**508**	B
131	**509**	C
30	**510**	A
40	**511**	A
40	**512**	B
40	**513**	B
80	**514**	A
57	**515**	A

實施例	化合物	效力
57	**516**	A
57	**517**	A
132	**518**	A
57	**519**	A
126	**520**	A
126	**521**	A
126	**522**	A
126	**523**	A
30	**524**	B
133	**525**	A
57	**526**	A
126	**527**	A
126	**528**	B
134	**529**	A
134	**530**	A
134	**531**	A
134	**532**	A
135	**533**	A
135	**534**	B
135	**535**	A
135	**536**	B
134	**537**	A
134	**538**	A
134	**539**	A
134	**540**	A
134	**541**	B

實施例	化合物	效力
134	**542**	B
134	**543**	A
134	**544**	A
136	**545**	B
136	**546**	A
134	**547**	A
134	**548**	A
134	**549**	B
57	**550**	
57	**551**	
137	**552**	A
30	**553**	A
122	**554**	A
122	**555**	B
122	**556**	B
122	**557**	B
122	**558**	B
122	**559**	B
122	**560**	A
123	**561**	A
123	**562**	A
123	**563**	A
124	**564**	C
124	**565**	B
124	**566**	B
138	**567**	C

實施例	化合物	效力
139	**568**	A
139	**569**	A
139	**570**	A
140	**571**	B
57	**572**	A
57	**573**	A
57	**574**	A
57	**575**	B
40	**576**	A
40	**577**	A
40	**578**	A
40	**579**	B
141	**580**	B
141	**581**	B
141	**582**	B
141	**583**	B
40	**584**	A
40	**585**	A
89	**586**	A

實施例 77 醫藥製劑

【1135】(A)注射小瓶：將含 100 g 本發明之活性成分及 5 g 磷酸氫二鈉之 3L 二次蒸餾水溶液使用 2N 氫氯酸調至 pH6.5，無菌過濾，轉移至注射小瓶中，在無菌條件下冷凍乾燥並在無菌條件下密封。每小瓶中含有 5 mg 的活性成分。

【1136】(B)栓劑：將與100 g大豆卵磷脂和1400 g可可脂一併融化的20 g本發明之活性成分混合物倒入模具中並使其冷卻。每個栓劑含有20 mg的活性成分。

【1137】(C)溶液：由1 g本發明的活性成分、9.38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$、28.48g $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$和0.1 g氯化苄二甲烴銨(benzalkonium chloride)在940 ml二次蒸餾水中製備溶液。將pH調至6.8，並將溶液補足至1L並藉由輻射滅菌。該溶液可以以眼藥水的形式使用。

【1138】(D)軟膏：將500 mg本發明的活性成分與99.5g凡士林在無菌條件下混合。

【1139】(E)錠劑：依習知方式將1 kg本發明的活性成分、4 kg乳糖、1.2 kg馬鈴薯澱粉、0.2 kg滑石和0.1 kg硬脂酸鎂的混合物壓製獲得錠劑，以此方式之每一錠劑含有10mg活性成分。

【1140】(F)包衣錠劑：類似於實施例E壓製錠劑，隨後以習知方式以含蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石、黃蓍膠和染料的包衣包覆該錠劑。

【1141】(G)膠囊：以習知方式將2 kg本發明的活性成分引入硬質明膠膠囊中，使每個膠囊含有20 mg的活性成分。

【1142】(H)安瓿：將含1 kg本發明的活性成分之60升二次蒸餾水溶液無菌過濾，轉移到安瓿中，在無菌條件下冷凍乾燥，並在無菌條件下密封。每一安瓿含有10 mg之活性成分。

【1143】(I)吸入噴霧：將14 g本發明的活性成分溶於10 l等張NaCl溶液中，並將溶液轉移至市售具有泵浦機構的噴霧容器中。溶液可以噴入口或鼻。一次噴霧(約0.1 ml)對應於約0.14 mg的劑量。

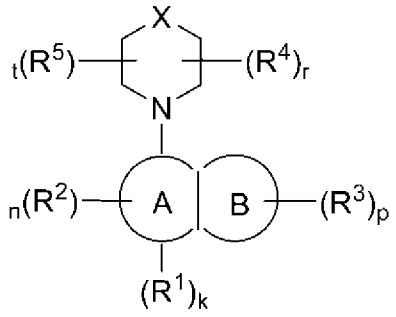
【1144】雖然本文描述了本發明的多種具體實施例，顯然地，可以改變基本實施例以提供利用本發明化合物及方法的其它具體實施例。因此，可理解本發明的範圍由所附之申請專利範圍定義，而不是由已由實施例之方式表示的特定具體實施例來定義。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式I化合物或其醫藥可接受鹽，



I

其中：

環A為吡啶基；

環B為吡啶基或吡咿基；

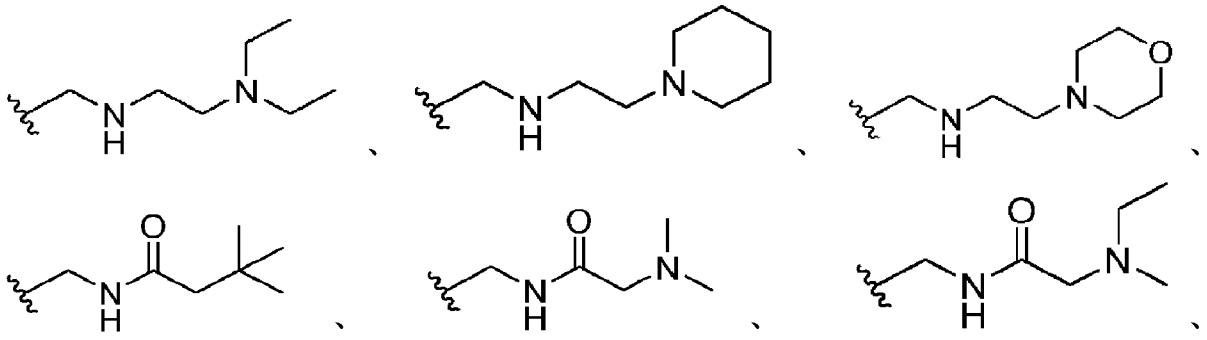
R^1為-CHF_2、-CH_3、-F、-CF_3、-OMe或-CN；

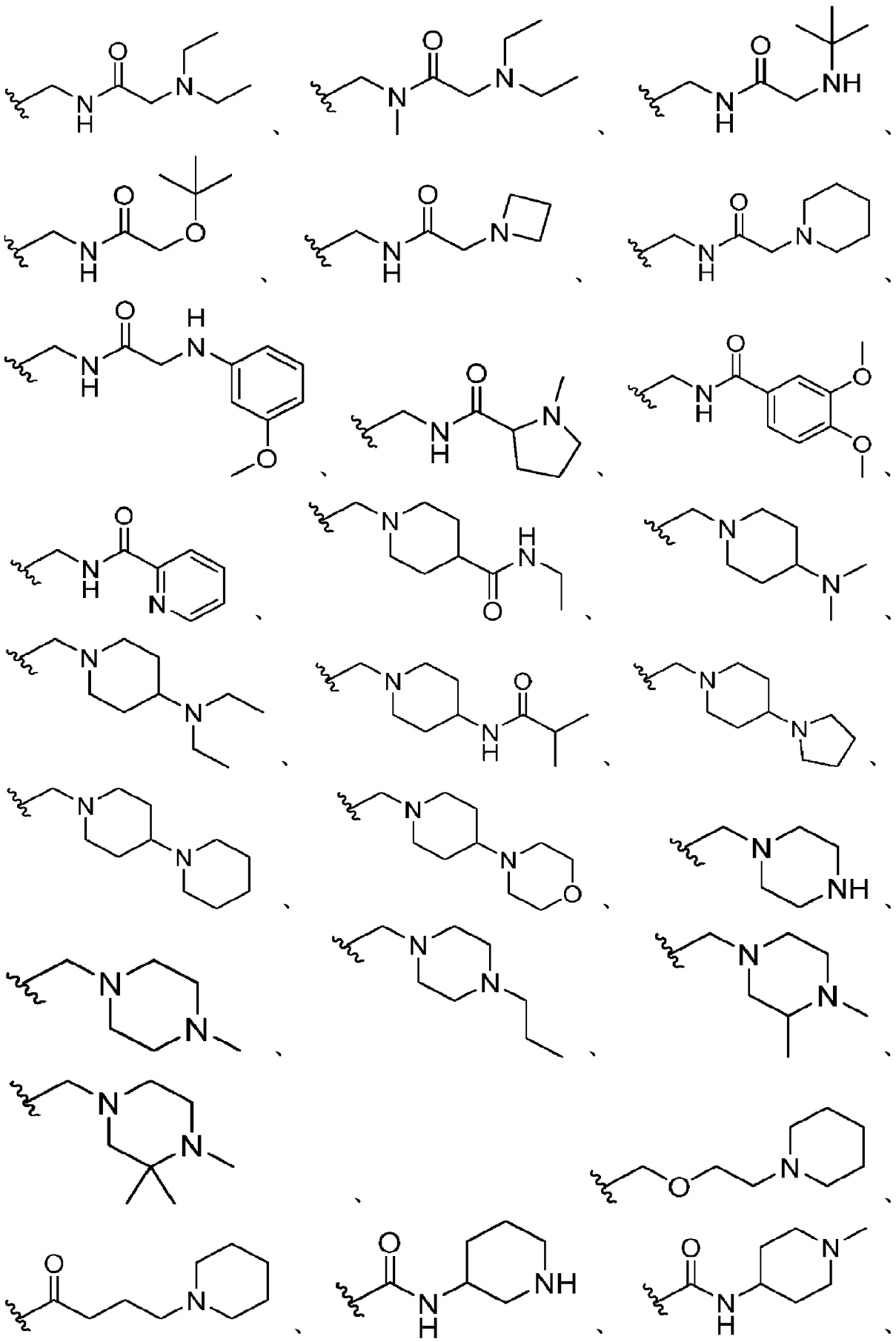
各R^2係獨立為-H、-C_{1-8}烷基、C_{1-6}脂族、C_{3-10}芳基、3-8員飽和或部分不飽和碳環、鹵素、-鹵烷基、-OR、-SR、-CN、-NO_2、-SO_2R、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-C(O)N$(R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)N$(R)_2$、-$NRSO_2R$或-N$(R)_2$；

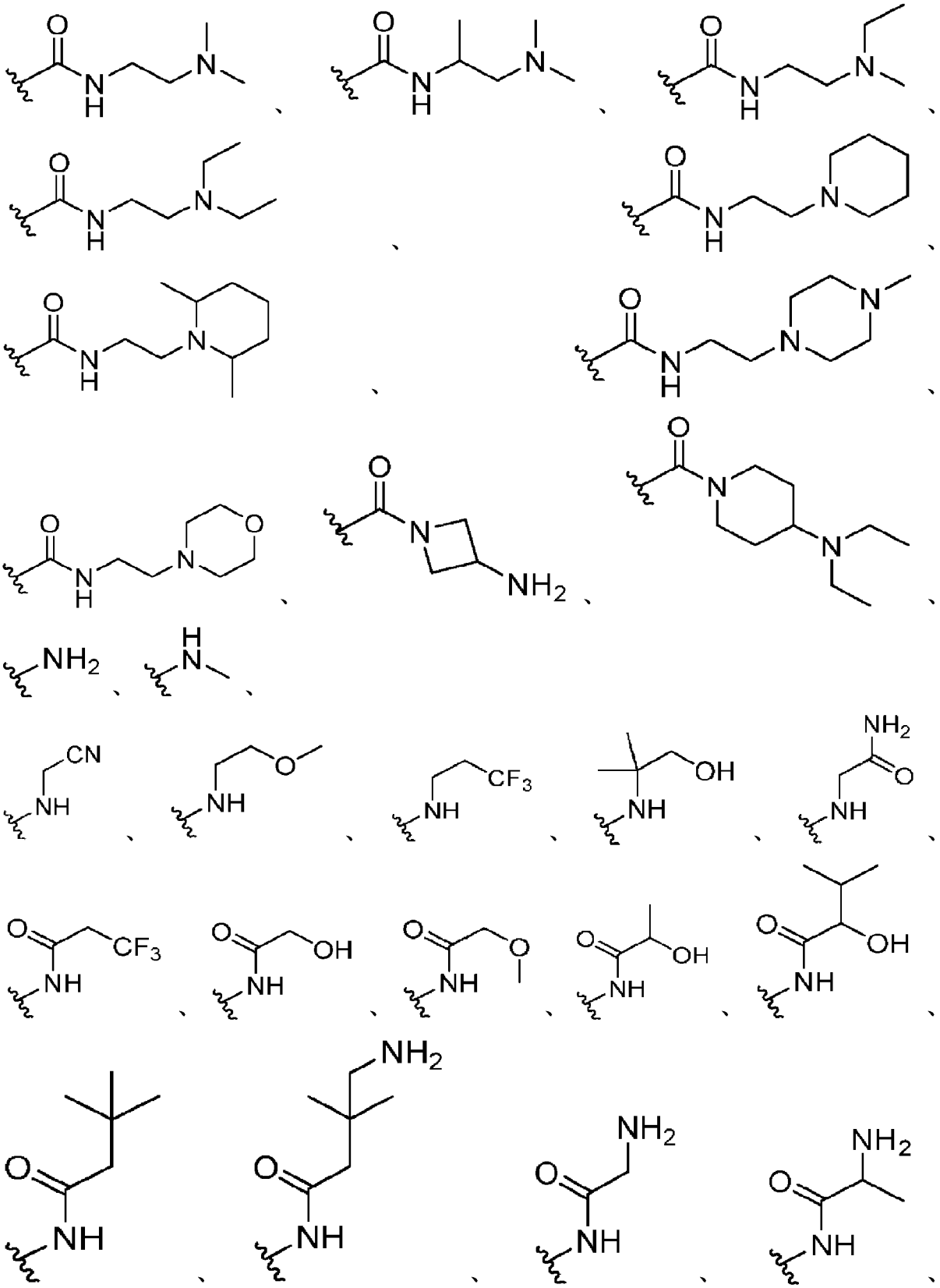
各R^3係獨立為-H、烷基、-鹵烷基、及-CN；

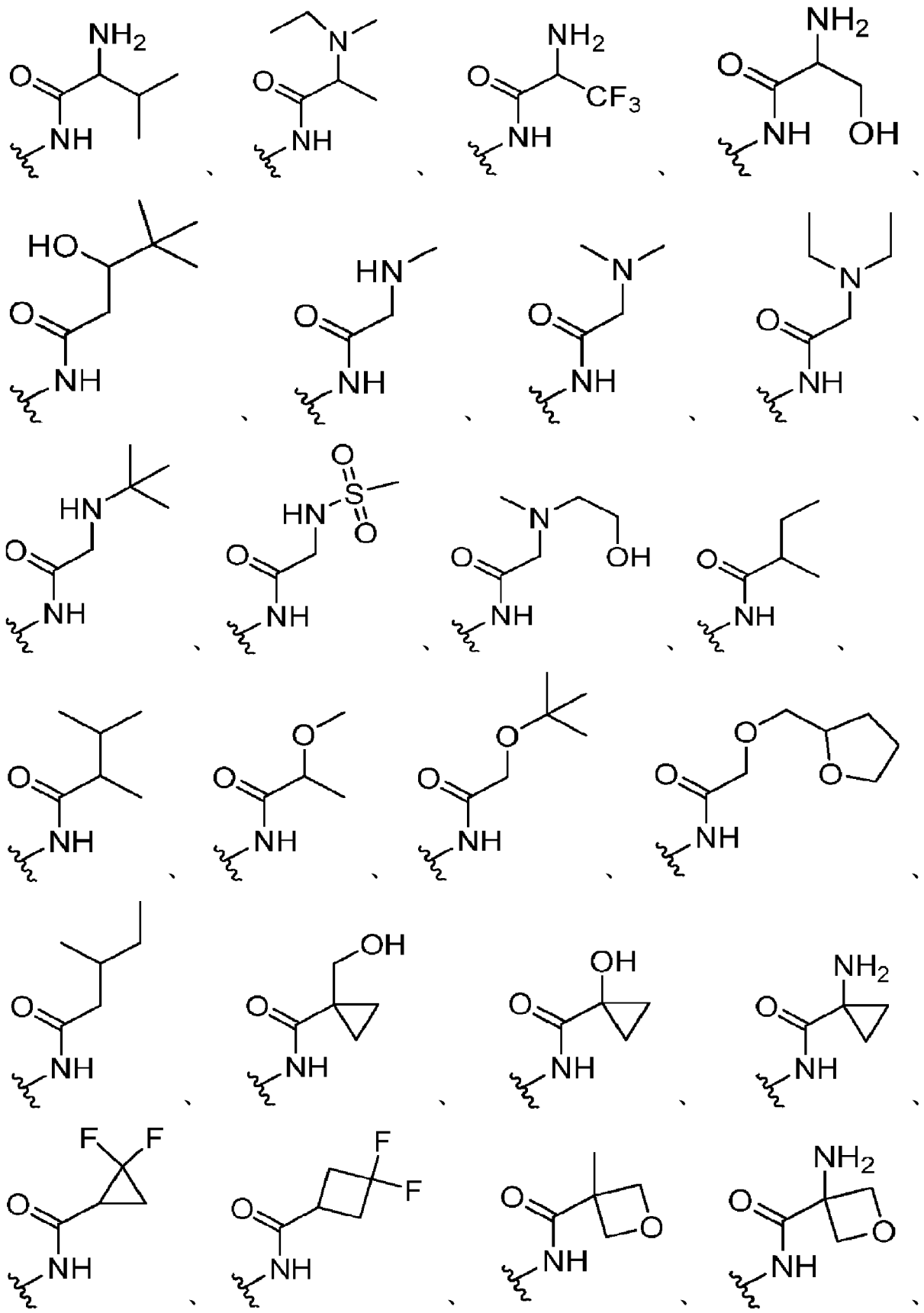
X為CH_2或O；

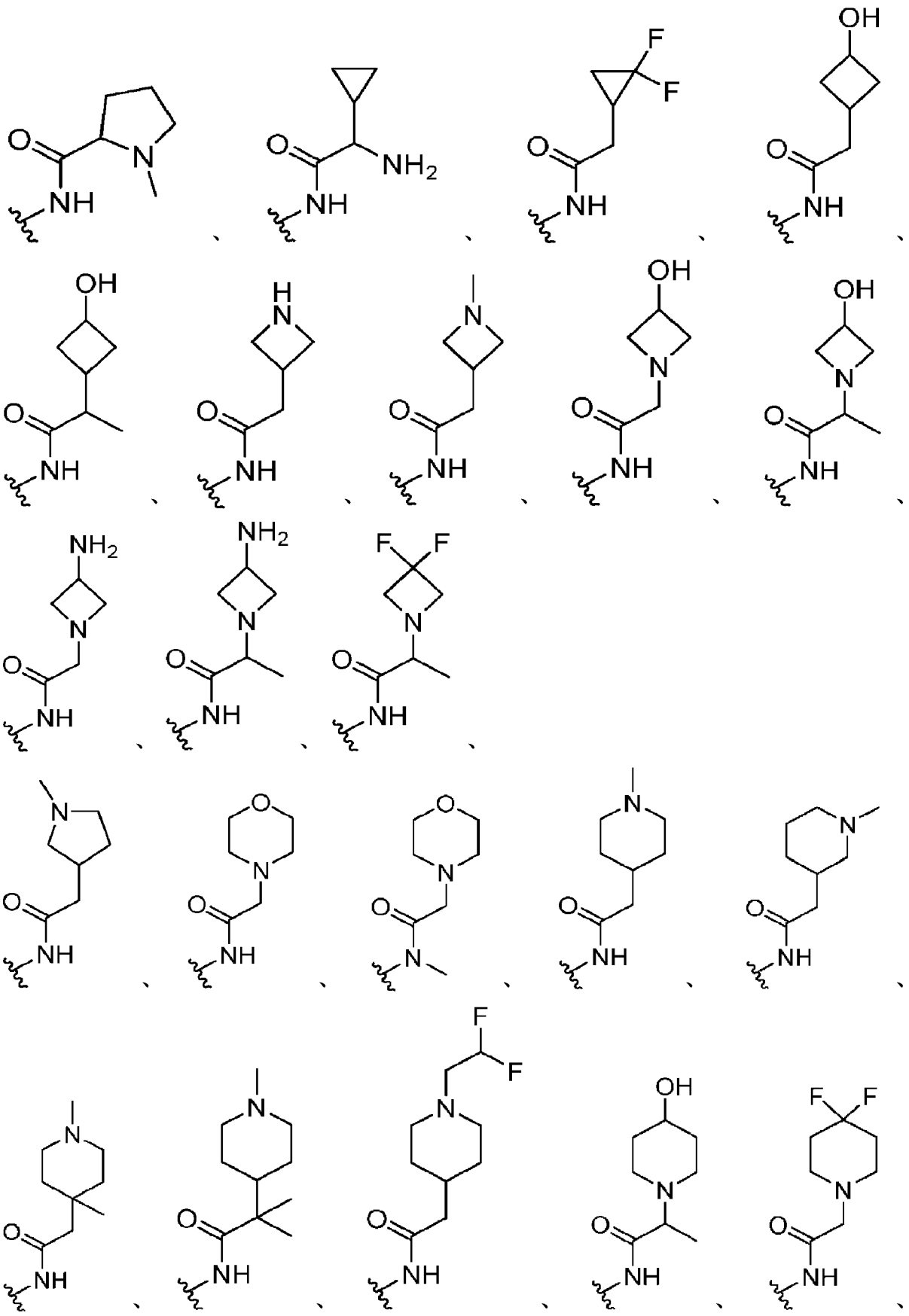
各R^4係獨立為選自下列所組成的群組：

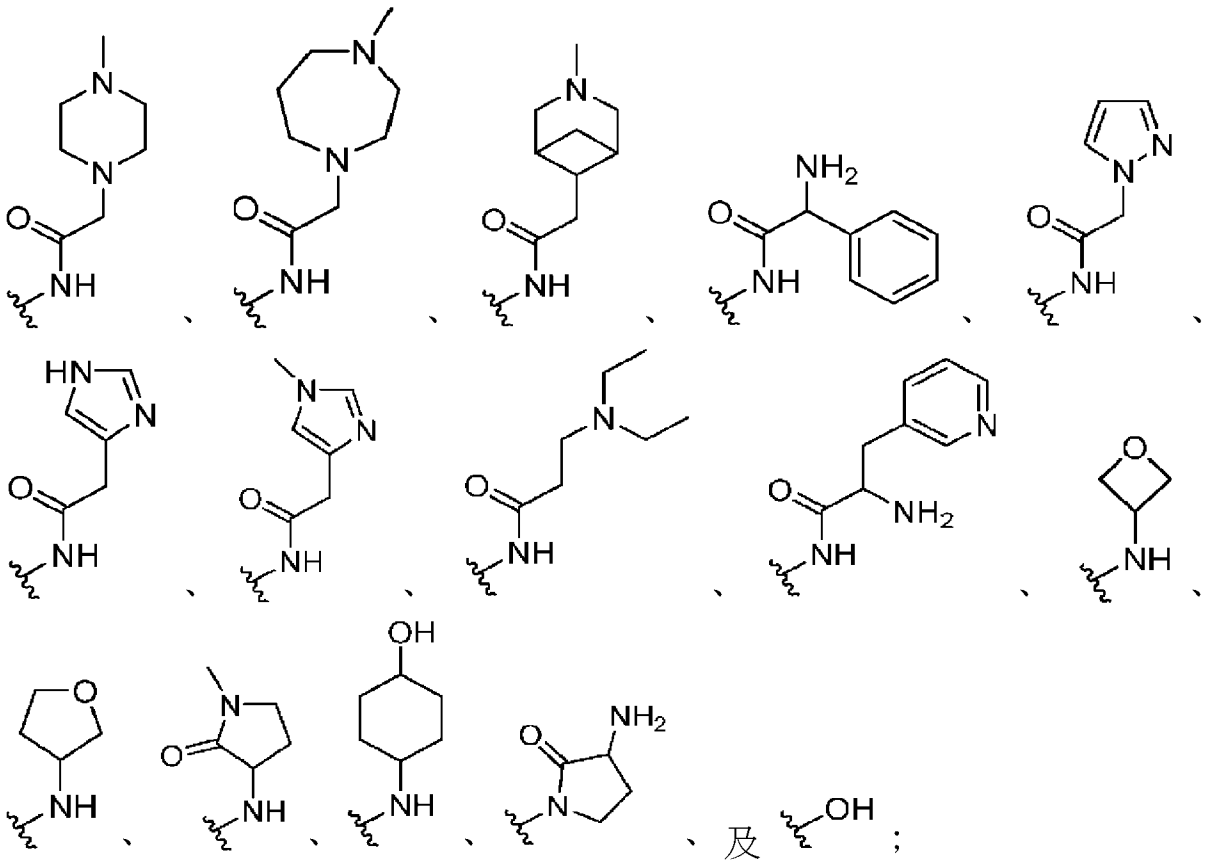












各 R^5 係獨立為烷基或-鹵烷基；

各 R 係獨立為氫、C_{1-6} 脂族、C_{3-10} 芳基、3-8 員飽和或部分不飽和碳環、具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-7 員雜環、或具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員單環雜芳基環；除了氫之外，其各自可選擇地經取代；或

在相同原子上的二個 R 基團與其相連接之原子一起形成具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-7 員雜環、或具有 1-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員單環雜芳基環；其各自可選擇地經取代；

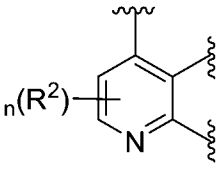
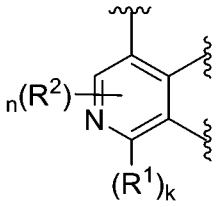
k 為 0 或 1；

n 為 0、1 或 2；

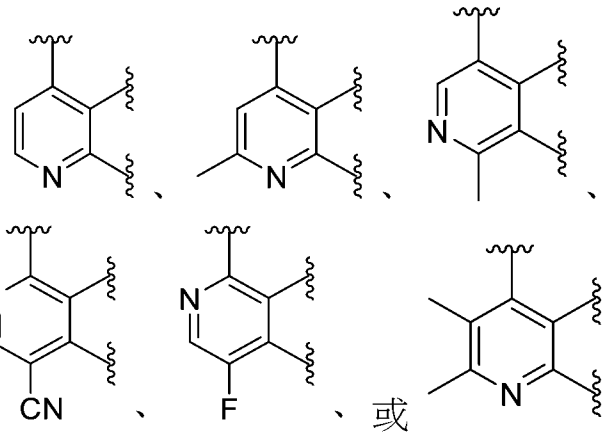
p 為 0、1 或 2；

r 為 1 或 2；及

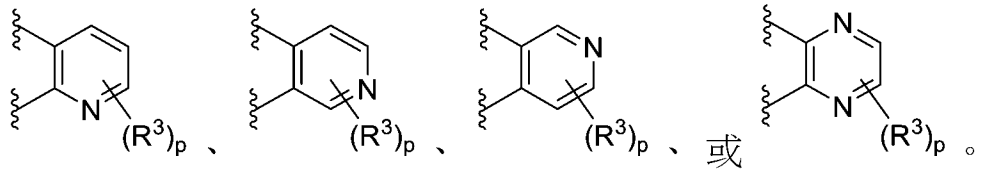
t 為 1 或 2。

【請求項 2】如請求項 1 之化合物或其醫藥可接受鹽，其中環 A 為  或  。

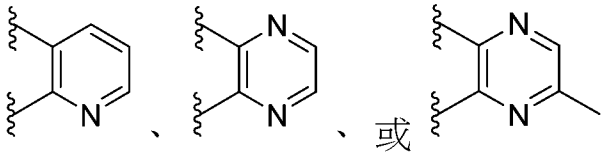
【請求項 3】如請求項 1 之化合物或其醫藥可接受鹽，其中環 A 為



【請求項 4】如請求項 1 之化合物或其醫藥可接受鹽，其中環 B 為



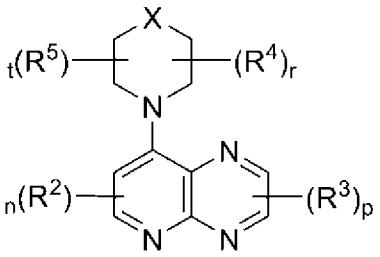
【請求項 5】如請求項 1 之化合物或其醫藥可接受鹽，其中環 B 為



【請求項 6】如請求項 1 之化合物或其醫藥可接受鹽，其中 X 為 CH_2。

【請求項7】如請求項1之化合物或其醫藥可接受鹽，其中X為O。

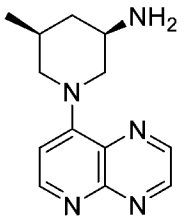
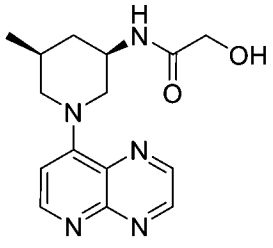
【請求項8】如請求項1之化合物或其醫藥可接受鹽，該化合物為式**I-J**，

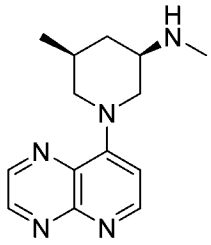
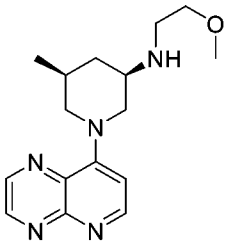
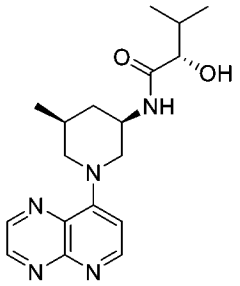
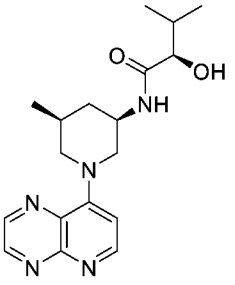
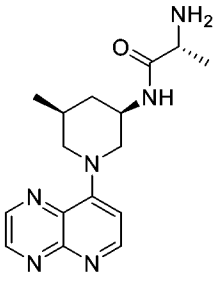


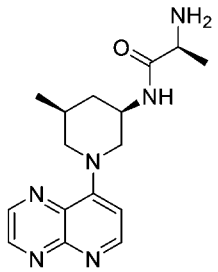
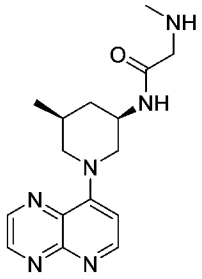
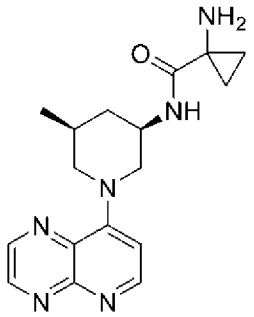
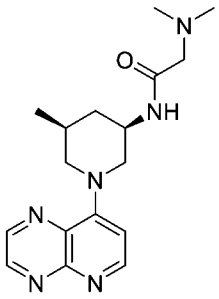
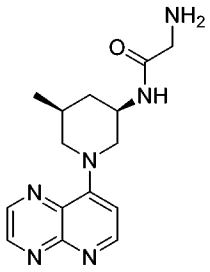
I-j。

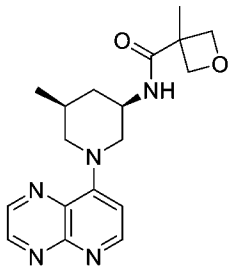
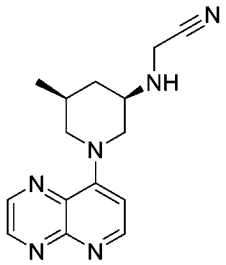
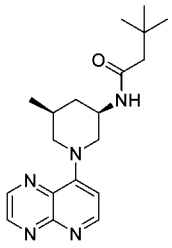
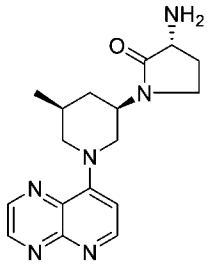
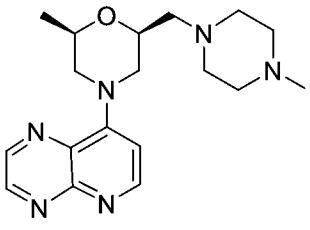
【請求項9】如請求項1之化合物或其醫藥可接受鹽，其中R^4為$-NH_2$；R^5為甲基；r為1；且t為1。

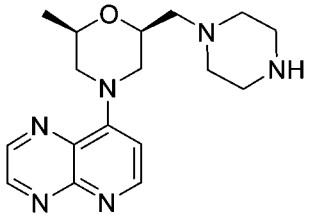
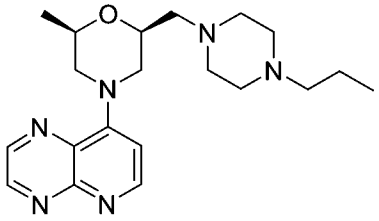
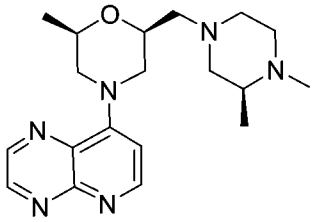
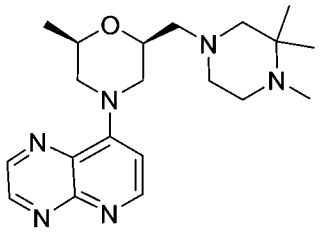
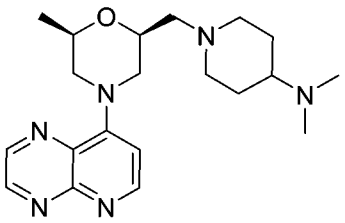
【請求項10】一種選自由下表化合物所組成的群組之化合物或其醫藥可接受鹽：

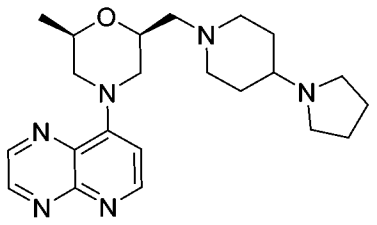
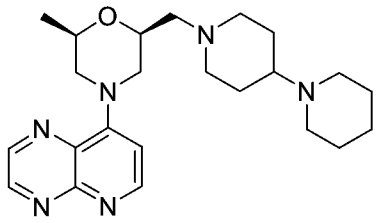
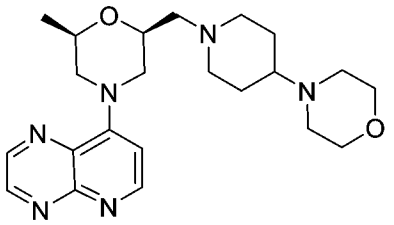
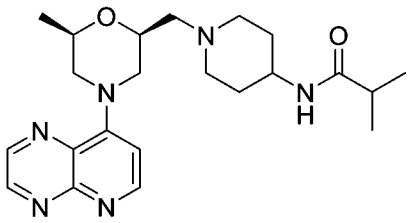
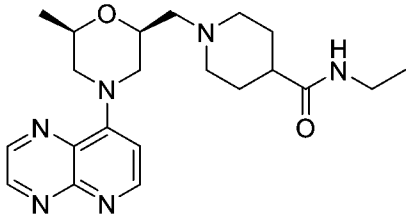
化合物編號	實施例編號	化學結構
10	9	
15	10	

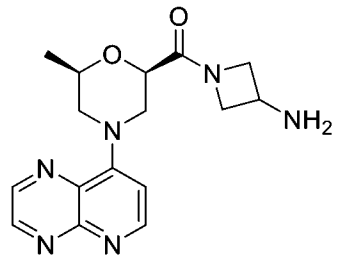
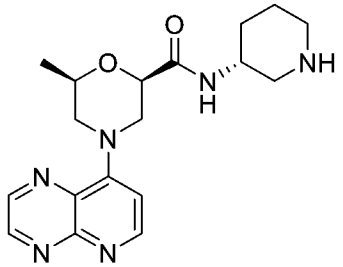
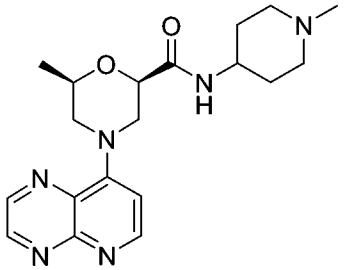
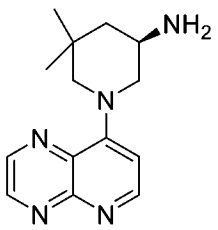
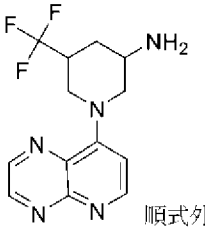
化合物編號	實施例編號	化學結構
17	11	
18	12	
22	10	
23	10	
26	13	

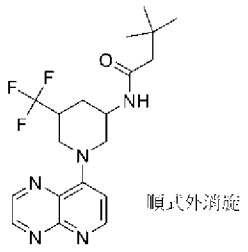
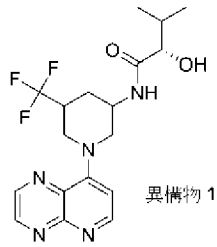
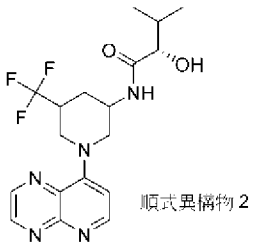
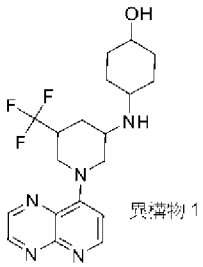
化合物編號	實施例編號	化學結構
27	13	
29	13	
30	13	
33	10	
34	13	

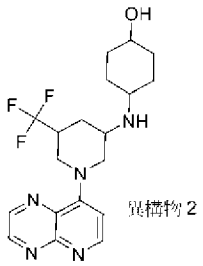
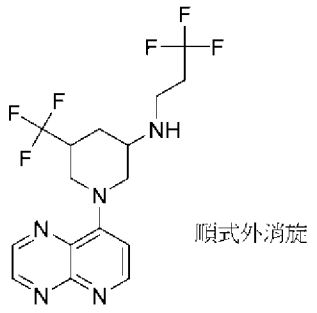
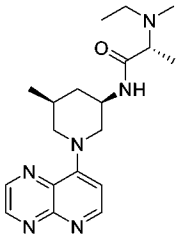
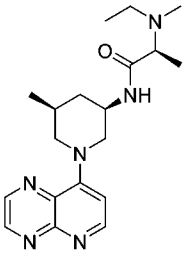
化合物編號	實施例編號	化學結構
37	10	
39	12	
41	10	
42	14	
47	18	

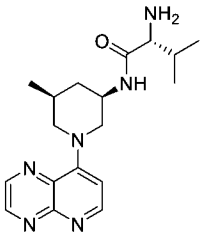
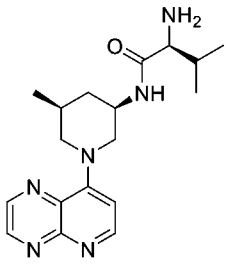
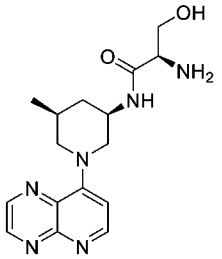
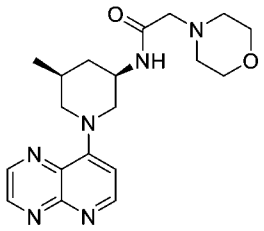
化合物編號	實施例編號	化學結構
48	19	
52	22	
53	22	
54	22	
55	22	

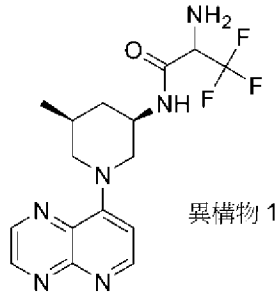
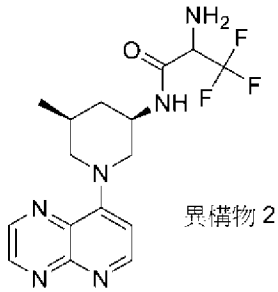
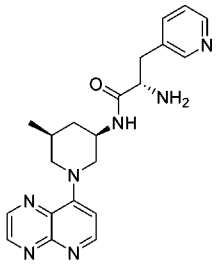
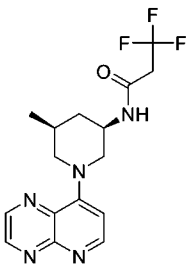
化合物編號	實施例編號	化學結構
56	22	
58	22	
60	22	
61	23	
62	24	

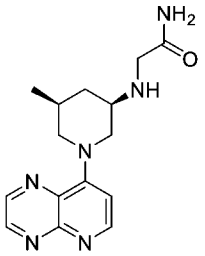
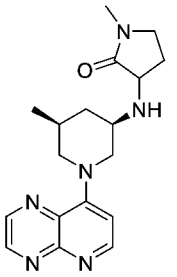
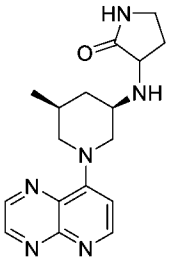
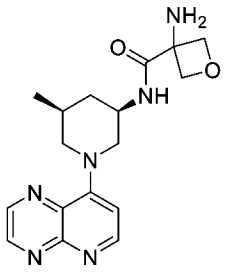
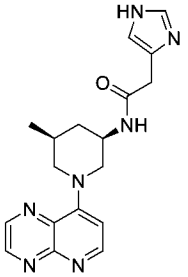
化合物編號	實施例編號	化學結構
63	25	
64	25	
65	25	
80	37	
84	39	 順式外消旋

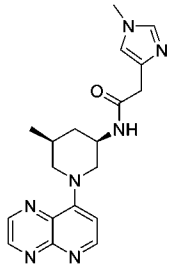
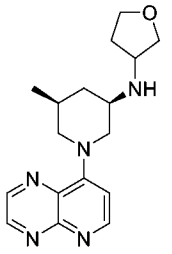
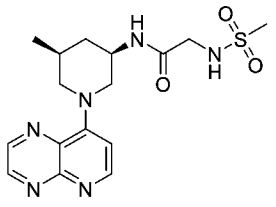
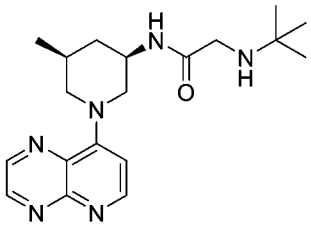
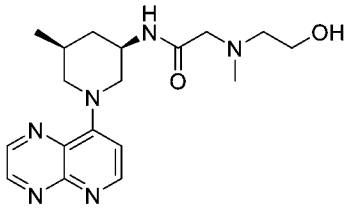
化合物編號	實施例編號	化學結構
86	40	
89	41	 ((2S)-2-羥基-3-甲基-N-[(3R,5S)-1-[吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基]-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]丁醯胺 鹽酸鹽)
90	41	 ((2S)-2-羥基-3-甲基-N-[(3S,5R)-1-[吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基]-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]丁醯胺 鹽酸鹽)
93	42	 (順,順-4-((1-(吡啶并[2,3-b]吡咯-8-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基)胺基)環己醇)

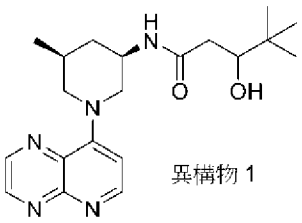
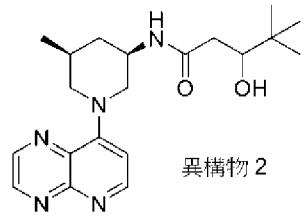
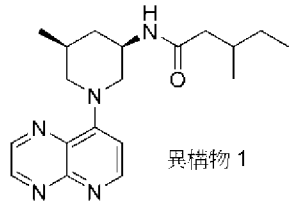
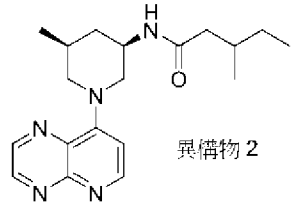
化合物編號	實施例編號	化學結構
94	42	 (反,順-4-((1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基)胺基)環己醇)
96	42	
100	43	
101	43	

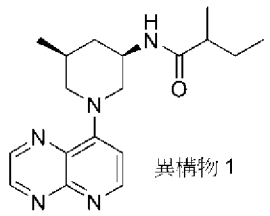
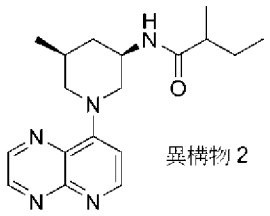
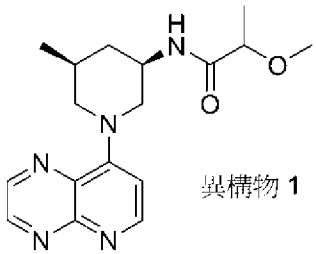
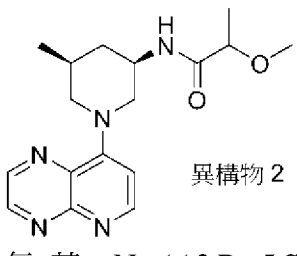
化合物編號	實施例編號	化學結構
104	13	
105	13	
107	13	
110	10	

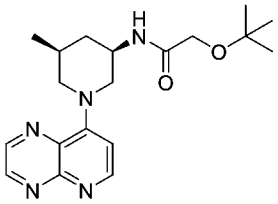
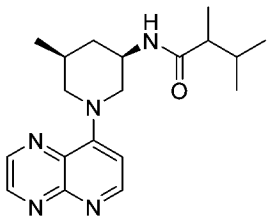
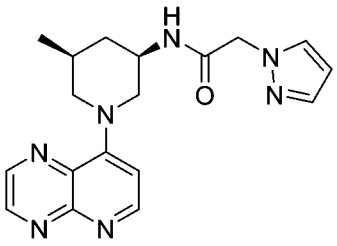
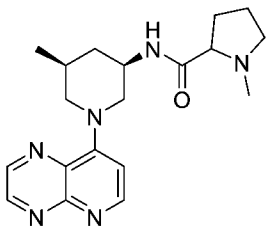
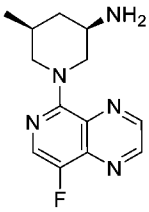
化合物編號	實施例編號	化學結構
114	44	 異構物1 ((S)-2-胺基-3,3,3-三氟-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(喹噁啉-5-基)哌啶-3-基)丙醯胺 鹽酸鹽)
115	44	 異構物2 ((R)-2-胺基-3,3,3-三氟-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(喹噁啉-5-基)哌啶-3-基)丙醯胺 鹽酸鹽)
118	13	
120	10	

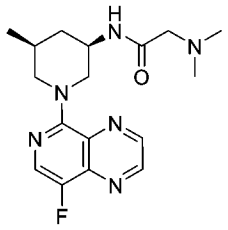
化合物編號	實施例編號	化學結構
121	12	
126	12	
127	45	
128	13	
131	10	

化合物編號	實施例編號	化學結構
133	10	
139	42	
141	10	
143	10	
145	10	

化合物編號	實施例編號	化學結構
148	41	 異構物1 ((R)-3-羥基-4,4-二甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-基)戊醯胺)
149	41	 異構物2 ((S)-3-羥基-4,4-二甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-基)戊醯胺)
152	41	 異構物1 ((S)-3-甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-基)戊醯胺)
153	41	 異構物2 ((R)-3-甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-基)戊醯胺)

化合物編號	實施例編號	化學結構
156	41	 異構物1 ((R)-2-甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-基)丁醯胺)
157	41	 異構物2 ((S)-2-甲基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-基)丁醯胺)
160	41	 異構物1 ((S)-2-甲氧基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-基)丙醯胺)
161	41	 異構物2 ((R)-2-甲氧基-N-((3R,5S)-5-甲基-1-(吡啶并[2,3-b]吡啉-8-基)哌啶-3-基)丙醯胺)

化合物編號	實施例編號	化學結構
164	10	
168	10	
170	10	
172	10	
459	32	

化合物編號	實施例編號	化學結構
460	114	

。

【請求項11】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽、及醫藥可接受之佐劑、載劑或媒劑。

【請求項12】一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽之用途，其用於製造在病患中或在生物樣品中抑制TLR7/8或其突變體活性之藥物。

【請求項13】一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽之用途，其用於製造治療經TLR7/8介導之病症之藥物。

【請求項14】如請求項13之用途，其中該病症係狼瘡(Lupus)。

【請求項15】如請求項13之用途，其中該病症係選自類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、骨關節炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、強直性脊柱炎、骨質疏鬆症、全身性硬化症、多發性硬化症、牛皮癬、第一型糖尿病、第二型糖尿病、炎症性腸病(克隆氏症(Cronh's Disease)及潰瘍性結腸炎)、高免疫球蛋白血症D及週期性發熱症候群、Cryopyrin相關週期性症候群、史尼茲勒氏

(Schnitzler)症候群、全身性幼年特發性關節炎、成人史迪爾氏症(Adult's onset Still's disease)、痛風、假性痛風、SAPHO 症候群、卡斯特雷曼氏症(Castleman's disease)、敗血症、中風、動脈粥樣硬化、乳糜瀉、DIRA(IL-1 受體拮抗劑缺乏症)、阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、修格蘭氏症(Sjogren's disease)、多發性肌炎、皮肌炎及癌症。

【請求項 16】一種如請求項 1 至 10 中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽之用途，其用於製造治療癌症之藥物。