202448871

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202448871 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：113105550 (22)申請日： 中華民國 113 (2024) 年 02 月 16 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D403/14 (2006.01)*
C07D405/14 (2006.01) *A61K31/501 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2023/02/16 南韓 10-2023-0020903

(71)申請人：南韓商賽勒斯治療有限公司 (南韓) CYRUS THERAPEUTICS INC. (KR)
南韓
南韓商治納輔醫藥科技有限公司 (南韓) KANAPH THERAPEUTICS INC. (KR)
南韓

(72)發明人：韓 宇錫 HAN, WOOSEOK (US) ；南駿祐 NAM, JOONWOO (KR) ；柳智琄 YU, JIHYUN (KR) ；金智恩 KIM, JI EUN (KR) ；奇東赫 KI, DONG HYUK (KR) ；金恩玎 KIM, EUN-JUNG (KR) ；金成恩 KIM, SUNGEUN (KR) ；崔憲美 CHOI, HUN-MI (KR) ；劉哈娜 YU, HA NA (KR) ；趙誠仁 JO, SEONGIN (KR) ；田義珍 JEON, YEEJIN (KR) ；金東建 KIM, DONGGEON (KR) ；崔盛弼 CHOI, SUNGPIL (KR)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：26 共 294 頁

(54)名稱

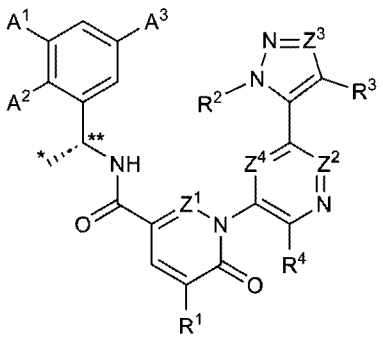
作為 SOS1 抑制劑之唑基吡啶嗒吰酮醯胺

(57)摘要

本發明提供一種新穎式 I 化合物及其用於預防或治療與 SOS1 相關之疾病的用途。在本發明之一個態樣中，藉由抑制 SOS1 與 RAS 家族蛋白質之間或 SOS1 與 RAC1 之間的相互作用，新穎化合物可用於預防或治療 SOS1 介導之疾病，諸如癌症及 RAS 蛋白家族病變。

There is provided a novel compound of Formula I and a use thereof for the prevention or treatment of a disease associated with SOS1. In one aspect of the present invention, the novel compound is useful for the prevention or treatment of a SOS1 mediated disease such as cancer and RASopathy by inhibiting the interaction between SOS1 and RAS family proteins or between SOS1 and RAC1.

特徵化學式：



[式 I]

202448871

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為 SOS1 抑制劑之唑基吡啶嗒哄酮醯胺

【英文發明名稱】

AZOLYLPYRIDINE PYRIDAZINONE AMIDES AS SOS1 INHIBITORS

【中文】

本發明提供一種新穎式 I 化合物及其用於預防或治療與 SOS1 相關之疾病的用途。在本發明之一個態樣中，藉由抑制 SOS1 與 RAS 家族蛋白質之間或 SOS1 與 RAC1 之間的相互作用，新穎化合物可用於預防或治療 SOS1 介導之疾病，諸如癌症及 RAS 蛋白家族病變。

【英文】

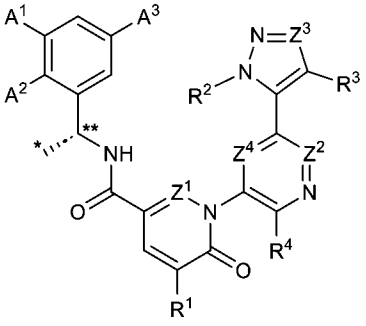
There is provided a novel compound of Formula I and a use thereof for the prevention or treatment of a disease associated with SOS1. In one aspect of the present invention, the novel compound is useful for the prevention or treatment of a SOS1 mediated disease such as cancer and RASopathy by inhibiting the interaction between SOS1 and RAS family proteins or between SOS1 and RAC1.

【指定代表圖】　(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】



[式 I]

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為 SOS1 抑制劑之唑基吡啶嗒哄酮醯胺

【英文發明名稱】

AZOLYLPYRIDINE PYRIDAZINONE AMIDES AS SOS1 INHIBITORS

【技術領域】

發明領域

【0001】 本發明係關於一種具有 SOS1 抑制活性之新穎化合物、其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽、包含其作為活性成分的用於預防或治療疾病之醫藥組成物，及其醫療用途。

【先前技術】

發明背景

【0002】 RAS 基因之突變為在人類癌症中發病率較高之主要癌基因，且在 20%至 30%之人類癌症中，尤其在肺癌、結腸癌、直腸癌及胰臟癌中以高比率觀測到。RAS 家族蛋白質包括 KRAS、NRAS 或 HRAS。

【0003】 RAS 蛋白為以 GTP 結合或 GDP 結合狀態存在於細胞中之小 GTP 酶，且為在活性 GTP 結合狀態與非活性 GDP 結合狀態之間循環的分子開關。RAS 基因之突變降低 RAS，亦即一種 GTP 酶水解 GTP 之能力，由此使此分子開關維持組成性活性 GTP 結合構形，從而誘導致癌下游信號傳導(例如，Raf-MEK-ERK 路徑或 PI3K-PDK1-AKT 路徑)。

【0004】 同時，GTP 酶活化蛋白(GAP)，諸如 NF1 之結合促進 RAS 蛋白之微弱的固有 GTP 酶活性，從而下調活性 RAS 且使其恢復為非活性形式。另一方面，鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)，諸如 SOS1 之結合促進 GDP 自 RAS 蛋白釋放且提高 GTP 結合活性狀態。

【0005】 先前技術中已對用於直接或間接抑制 RAS 的方法進行了各種研究。然而，已發現，RAS 之直接抑制極其困難，此係歸因於 GTP 對結合位點的皮莫耳位準親和力、缺乏其他明確界定之結合袋(pocket)，及 RAS 藉由寬且平坦之蛋白質-蛋白質相互作用表面與 GEF、GAP 及效應子相互作用，使得難以施用小分子藥物的事實，及其類似原因。此外，亦已嘗試一種藉由靶向法呢基轉移酶來間接抑制 RAS 的方法，但尚未製備出經批准藥物。鑒於此種無法直接或間接抑制 RAS 的情況，通常認為很難將 RAS 作為藥物開發的目標。

【0006】 在此等情形下，已出現一種藉由抑制 RAS 與 GEF 之間的相互作用來抑制 RAS 從而防止 GTP 的再裝載的方法。

【0007】 無七之子 1 (Son of Sevenless 1；SOS1)為一種類型之鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)，其促進 GDP 自 RAS 家族蛋白質釋放以允許 GTP 結合，由此調節 RAS 家族蛋白質信號傳導。無七之子(SOS)蛋白質以二種同功型 SOS1 及 SOS2 存在，且僅 SOS1 由 ERK 磷酸化。SOS1 之生長因子誘導之磷酸化主要由 ERK 介導，ERK 使 SOS1 之 C 端區中之至少四個絲胺酸殘基磷酸化。此表明 SOS1 在 KRAS 路徑之負反饋調節中起重要作用。SOS1 蛋白質由 1333 個胺基酸(150 kDa)組成。SOS1 為多區域蛋白質，具有二個串聯 N 端組蛋白區域(HD)，繼之以 Dbl 同源區域(DH)、plextrin 同源區域(PH)、螺旋連接子(HL)、RAS 交換模體(REM)、CDC25 同源區域及 C 端富脯胺酸區域(PR)。SOS1 具有二個 RAS 家族蛋白結合位點(亦即結合 GDP 結合型 RAS 家族蛋白且促進鳥嘌呤核苷酸交換之催化位點，及結合 GTP 結合型 RAS 家族蛋白且上調 SOS1 之催化位點活性之異位位點) (J. Med. Chem. 2021, 64, 10, 6569-6580)。預期對 SOS1 與 RAS 家族蛋白之催化位點結合的選擇性藥理學抑制會防止 SOS1 介導之呈 GTP 結合形式之 RAS 家族蛋白的活化。

【0008】 因此，預期 SOS1 抑制劑化合物會抑制 RAS 家族蛋白質下游之細

胞中之信號傳導(例如 ERK 磷酸化)，且因此正在研發與 SOS1 催化位點結合且防止 RAS 家族蛋白質之結合及活化的新穎 SOS1 抑制劑化合物。

【0009】 已報導，SOS1 關鍵性地參與癌症中之突變 KRAS 活化及致癌信號傳導(Current Opinion in Chemical Biology, 2021, 62: 109-118)。SOS1 位準之耗乏降低了具有 KRAS 突變之腫瘤細胞的生存力，但在 KRAS 野生型細胞株中未觀測到該作用。SOS1 耗盡作用無法由催化位點受損之 $SOS1^{F929A}$ 突變或 GTP-KRAS 結合在異位位點處有缺陷之 SOS1 突變($SOS1^{L687E/R688A}$)修復，此表明靶向 SOS1 之催化位點或異位位點可為用於治療 KRAS 突變癌症之有效選項。

【0010】 另外，SOS1 透過除 RAS 家族蛋白質之突變以外的機制關鍵性地參與癌症中 RAS 家族蛋白質信號傳導的活化。SOS1 與轉接蛋白 Grb2 相互作用，形成 SOS1/Grb2 複合體。該複合體與活化/磷酸化受體酪胺酸激酶(例如 EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR-A/B、FGFR1/2/3、IGF1R、INSR、ALK、ROS、TrkA、TrkB、TrkC、RET、c-MET、VEGFR1/2/3、AXL)結合。另外，已報導，SOS1 定位至其他磷酸化細胞表面受體，諸如 T 細胞受體(TCR)、B 細胞受體(BCR)及單核球群落刺激因子受體，引起 RAS 家族蛋白質活化。

【0011】 此外，SOS1 為用於活化 GTP 酶 Ras 相關 C3 肉毒桿菌毒素受質 1 (RAC1)的 GEF。與 RAS 家族蛋白質相同，已知 RAC1 參與各種癌症及其他疾病之發病機制。

【0012】 目前，正研發 BI-3406、BI-1701963、MRTX0902 及其類似物作為 SOS1 活性抑制劑，但其仍處於研發早期。因此，在此項技術中仍需要研發藉由抑制 SOS1 來治療癌症之新穎化合物及包含該新穎化合物之醫藥組成物。

【發明內容】

發明概要

技術難題

【0013】本發明的一個目標係提供一種式 I 化合物、其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽。

【0014】本發明之另一目標為提供一種醫藥組成物，其包含式 I 化合物、其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽。

【0015】本發明之另一目標為提供一種藉由投予式 I 化合物、其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽來預防或治療 SOS1 介導之疾病的方法。

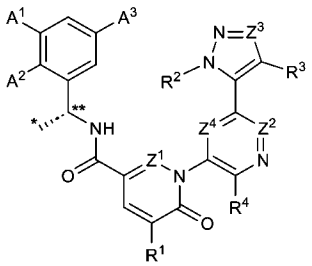
【0016】本發明之另一目標為提供式 I 化合物、其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以預防或治療 SOS1 介導之疾病的藥劑。

問題解決方案

【0017】本文所揭露之各描述及實施例亦可適用於各其他描述及實施例。亦即，本文中所揭露之各種要素的所有組合均屬於本申請案之範疇內。另外，本申請案之範疇不應解釋為受下文闡述之特定描述限制。

【0018】在本發明之一個態樣中，提供一種以下式 I 化合物，其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽：

[式 I]



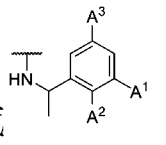
在式 I 中，

Z^1 及 Z^3 各自獨立地為 N 或 CH；

Z^2 為 N 或 CR^a，且 Z^4 為 CH；或

Z^2 為 CR^a，且 Z^4 為 N；

R^a為 H、鹵素、OH、CN；經取代或未經取代之 C_1-C_6烷氧基；胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6烷基胺基、經取代或未經取代之二(C_1-C_6烷基)胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6硫代烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_7部分不飽和或飽和環烷基；或含有 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 員至 7 員雜環基；

R^1為 H；D；鹵素；OH；CN；任擇地經一或多個氘、OH、側氧基(=O)或鹵素取代之 C_1-C_6烷基；-NR^AR^B；-OR^A；部分不飽和或飽和 C_3-C_7環烷基；任擇地經取代之 C_6-C_{10}芳基；任擇地經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或；

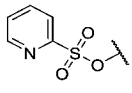
R^A及 R^B各自獨立地為任擇地經 H 或 R^a取代之 C_1-C_6烷基；

R^2為 H；任擇地經一或多個氘、OH、C_1-C_6烷氧基或鹵素取代之 C_1-C_6烷基；含有 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子、任擇地經一或多個 R^{21a}取代之 4 員至 7 員雜環基；或任擇地經一或多個 R^{21b}取代之 C_3-C_7部分不飽和或飽和環烷基；

R^{21a}及 R^{21b}各自獨立地為任擇地經一或多個鹵素、CN、OH、C_1-C_6烷氧基、羧基或側氧基取代之 C_1-C_6烷基；C_1-C_6醯基；羧基；C_1-C_6烷氧基羰基；或 C_1-C_6烷基磺醯基；

R^3為 H、鹵素、OH、C_1-C_6烷氧基、NH_2、C_1-C_6烷基胺基、二(C_1-C_6烷基)胺基、NO_2或 CN；

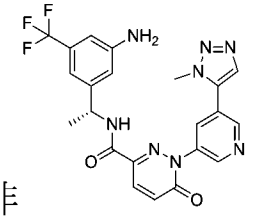
R^4為 H、鹵素、OH、C_1-C_6烷氧基、NH_2、C_1-C_6烷基胺基、二(C_1-C_6烷基)胺基、NO_2或 CN；

A^1為經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_1-C_6烷基：氘、鹵素、OH、C_1-C_3烷氧基、及 C_1-C_3烷基；或部分不飽和或飽和 C_3-C_7環烷基；其中該一或多個取代基可鍵結至同一個或不同的碳，且二個鍵結至

同一碳原子之 C_1-C_3 烷基可任擇地與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_4 環狀環；

A^2 為 H、鹵素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基；

A^3 為 H、胺基、C_1-C_6 烷基胺基或二(C_1-C_6 烷基)胺基；

用*及**標記之碳原子任擇地經一或多個氘原子取代；其限制條件為式 I 化合物並非  。

【0019】 在上式 I 中，Z^1 為 N 或 CH。Z^3 為 N 或 CH。在一個實施例中，Z^1 可為 N，且 Z^3 可為 N 或 CH。在一個實施例中，Z^1 可為 CH，且 Z^3 可為 N 或 CH。

【0020】 在式 I 中，Z^2 為 N 或 CR^a。Z^2 可為 CR^a，且 Z^4 可為 CH。Z^2 可為 CR^a，且 Z^4 可為 N。可替代地，Z^2 可為 N，且 Z^4 可為 CH。

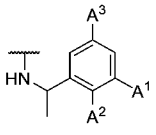
【0021】 該 R^a 為 H、鹵素、OH、CN；經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷氧基；胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基胺基、經取代或未經取代之二(C_1-C_6 烷基)胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 硫代烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_7 部分不飽和或飽和環烷基；或含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 之雜原子之 4 員至 7 員雜環基。在一個實施例中，R^a 可為 H、鹵素、OH、CN、C_1-C_6 烷氧基、胺基、C_1-C_6 烷基胺基、二(C_1-C_6 烷基)胺基或 C_1-C_6 烷基。在一個實施例中，R^a 可為 C_3-C_7 部分不飽和或飽和環烷基；或含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 之雜原子之 4 員至 7 員雜環基。舉例而言，4 員至 7 員雜環基可為含有 1 或 2 個選自 N 及 O 之雜原子之 4 員至 6 員雜環基。舉例而言，4 員至 7 員雜環基或 4 員至 6 員雜環基可為味啉基(morpholinyl)、哌啶基、哌咁基、吡咯啶基、四氫吖唉基或氧咀基，但不限於此。舉例而言，4 員至 7 員雜環基或 4 員至 6 員雜環基可為味啉基。在一個實施例中，R^a 可為 H、F、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-OCH_3、

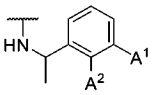
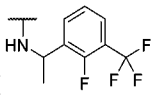
-CH_3 或  。

【0022】 在上式 I 中，R^4 為 H、鹵素、OH、C_1-C_6 烷氧基、NH_2、C_1-C_6 烷基胺基、二(C_1-C_6 烷基)胺基、NO_2 或 CN。在一個實施例中，R^4 可為 H 或鹵素。舉例而言，R^4 可為 H 或 F。

【0023】 在一個實施例中，鍵結至式 I 之嗒咿酮/吡啶酮核心的含 N 環可不經任何取代基取代。在一個實施例中，Z^4 可為 N，且 Z^2 可為 CH。此外，Z^4 可為 CH，且 Z^2 可為 N。在一個實施例中，Z^4 可為 CH，Z^2 可為 CR^a，且 R^a 及 R^4 均可為 H。

【0024】 可替代地，可將一或多個取代基 R^a 及/或 R^4 引入至鍵結至式 I 之嗒咿酮/吡啶酮核心的含 N 環中。舉例而言，R^a 可為鹵素、OH、CN、C_1-C_6 烷氧基、胺基、C_1-C_6 烷基胺基、二(C_1-C_6 烷基)胺基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_7 部分不飽和或飽和環烷基；或含有 1 或 2 個選自 N 及 O 之雜原子之 4 員至 6 員雜環基；且 R^4 可為 H 或鹵素。舉例而言，R^a 可為 H，且 R^4 可為鹵素。在一個實施例中，Z^2 及 Z^4 可各自為 CH，且 R^4 可為 H 或鹵素。

【0025】 在上式 I 中，R^1 為 H；D；鹵素；OH；CN；任擇地經一或多個氘、OH、側氧基(=O)或鹵素取代之 C_1-C_6 烷基；-NR^AR^B；-OR^A；部分不飽和或飽和 C_3-C_7 環烷基；任擇地經取代之 C_6-C_{10} 芳基；任擇地經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或  。該等 R^A 及 R^B 各自獨立地為任擇地經 H 或 R^a 取代之 C_1-C_6 烷基。舉例而言，R^A 及 R^B 各自獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基。此處，A^1、A^2 及 A^3 各自如下所述。在一個實施例中，R^1 可為 H；D；鹵素；CN；任擇地經氘、OH、側氧基(=O)或鹵素中之一或多者取代之 C_1-C_6 烷基；部分不飽和或飽和 C_3-C_7 環

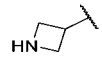
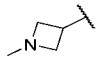
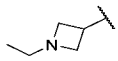
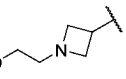
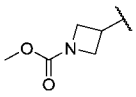
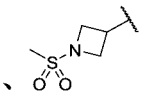
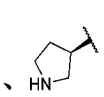
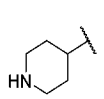
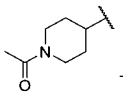
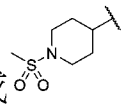
烷基；C_6-C_{10}芳基；或。舉例而言，R^1可為 H、D、F、Br、Cl、CN、甲基、乙基、CD_3、CF_3、-CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$、-$C(OH)(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、環丙基、環己基、環己烯基、苯基或。在一個實施例中，R^1可為 CN。在一個實施例中，R^1可為經 OH 取代之 C_1-C_6烷基。舉例而言，R^1可為-CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$或-$C(OH)(CH_3)_2$，但不限於此。在一個實施例中，R^1可為經鹵素取代之 C_1-C_6烷基。舉例而言，R^1可為 CF_3。在一個實施例中，R^1可為經側氧基(=O)取代之 C_1-C_6烷基。舉例而言，R^1可為-$C(=O)CH_3$。在一個實施例中，R^1中所包括之碳原子中之一或多者或 R^1所鍵結之碳原子可經一或多個氘原子取代。舉例而言，R^1可為 D 或 CD_3，但不限於此。

【0026】 在上式 I 中，R^2為 H；任擇地經氘、OH、C_1-C_6烷氧基或鹵素中之一或多者取代之 C_1-C_6烷基；含有 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子、任擇地經一或多個 R^{21a}取代之 4 員至 7 員雜環基；或任擇地經一或多個 R^{21b}取代之 C_3-C_7部分不飽和或飽和環烷基。在一個實施例中，R^2可為任擇地經氘、OH、C_1-C_6烷氧基或鹵素中之一或多者取代之 C_1-C_6烷基。舉例而言，R^2可為 C_1-C_6烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_1-C_6烷氧基- C_1-C_6烷基。在此情況下，烷基殘基中所包括之一或多個碳原子可經一或多個氘原子取代。可替代地，R^2可為含有 1 或 2 個選自 N 及 O 之雜原子、任擇地經一或多個 R^{21a}取代之 4 員至 6 員雜環基。此外，R^2可為任擇地經一或多個 R^{21b}取代之 C_3-C_7部分不飽和或飽和環烷基。舉例而言，R^2可為任擇地經一或多個鹵素(例如 F)取代之 C_3-C_7部分不飽和或飽和環烷基。在一個實施例中，R^2中所包括之碳原子中之一或多者可經一或多個氘原子取代。

【0027】 在 R^2之以上定義中，R^{21a}及 R^{21b}各自獨立地為任擇地經鹵素、CN、

OH、C_1-C_6烷氧基、羧基或側氧基中之一或多者取代之C_1-C_6烷基；C_1-C_6醯基；羧基；C_1-C_6烷氧基羰基；或C_1-C_6烷基磺醯基。在一個實施例中，R^{21a}為任擇地經OH、C_1-C_4烷氧基或側氧基中之一或多者取代之C_1-C_4烷基；C_1-C_4醯基；C_1-C_4烷氧基羰基；或C_1-C_4烷基磺醯基。在一個實施例中，R^{21b}可為鹵素。

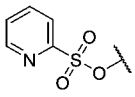
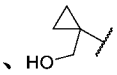
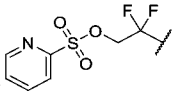
【0028】 在一個實施例中，R^2可為任擇地經氘或OH中之一或多者取代之C_1-C_6烷基。在一個實施例中，R^2可為任擇地經R^{21a}取代之氧呾基、四氫吖唉基、吡咯啶基、哌啶基、味啉基或哌咔基。在一個實施例中，R^2可為任擇地經1至3個鹵素取代之C_3-C_6環烷基。

【0029】 舉例而言，R^2可為-CH_3、-CD_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CH_2CH_2OH、環丙基、、環丁基、、、、、、、、、、、、或，但不限於此。

【0030】 在上式I中，R^3為H、鹵素、OH、C_1-C_6烷氧基、NH_2、C_1-C_6烷基胺基、二(C_1-C_6烷基)胺基、NO_2或CN。在一個實施例中，R^3可為H或鹵素。舉例而言，R^3可為H或Cl。

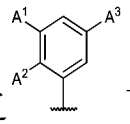
【0031】 在一個實施例中，一或多個取代基，R^2及/或R^3可引入至式I之吡唑/三唑環中。舉例而言，R^2可為任擇地經氘、OH、C_1-C_6烷氧基或鹵素中之一或多者取代之C_1-C_6烷基，且R^3可為H。舉例而言，R^2可為任擇地經氘、OH、C_1-C_6烷氧基或鹵素中之一或多者取代之C_1-C_6烷基，且R^3可為鹵素。舉例而言，R^2可為含有1或2個選自N及O之雜原子、任擇地經一或多個R^{21a}取代之4員至6員雜環基；或任擇地經一或多個R^{21b}取代之C_3-C_7部分不飽和或飽和環烷基；且R^3可為H。舉例而言，R^2為含有1或2個選自N及O之雜原子、任擇地經一或多個R^{21a}取代之4員至6員雜環基；或任擇地經一或多個R^{21b}取代之C_3-

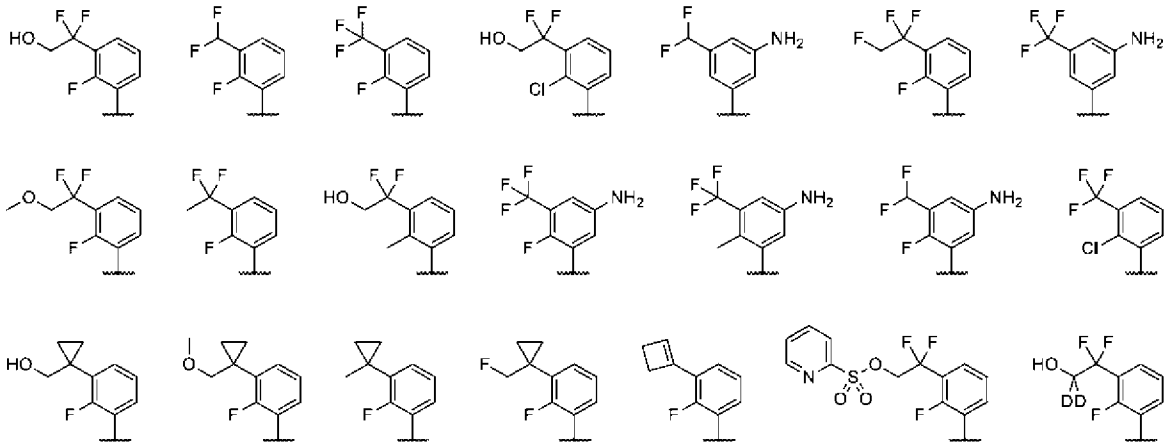
C_7部分不飽和或飽和環烷基；且 R^3 可為鹵素。在此情況下，R^{21a} 及 R^{21b} 如上文所描述，且上文所描述之 R^2 及 R^3 之特定實施例可以相同方式應用。

【0032】 在上式 I 中，A^1 為經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_1-C_6 烷基：氘、鹵素、OH、C_1-C_3 烷氧基、及 C_1-C_3 烷基；或部分不飽和或飽和 C_3-C_7 環烷基。該一或多個取代基可鍵結至相同或不同的碳。當作為一或多個取代基的二個 C_1-C_3 烷基鍵結至同一碳原子時，其可任擇地與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_4 環狀環。在一個實施例中，A^1 為經二個或更多個選自氘、F、OH、C_1-C_3 烷氧基及 C_1-C_3 烷基之取代基取代的 C_1-C_6 烷基，其中二個該 C_1-C_3 烷基可連接至同一碳原子以形成 C_3-C_4 環狀環。舉例而言，A^1 可為-CHF_2、-CF_3、-CF_2CH_3、-CF_2CH_2F、-CF_2CH_2OH、-CF_2CD_2OH、-$CF_2CH_2OCH_3$、、、或，但不限於此。舉例而言，A^1 可為環丁基或環丁烯基。舉例而言，A^1 可為。

【0033】 在上式 I 中，A^2 為 H、鹵素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基。在一個實施例中，A^2 可為 H、鹵素或 C_1-C_4 烷基。舉例而言，A^2 可為 H、F、Cl 或-CH_3。

【0034】 在上式 I 中，A^3 為 H、胺基、C_1-C_6 烷基胺基或二(C_1-C_6 烷基)胺基。在一個實施例中，A^3 可為 H 或胺基。

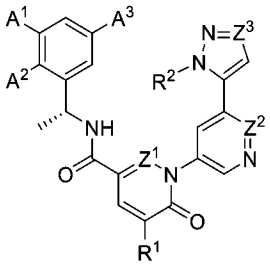
【0035】 在一個實施例中，式 I 之可選自以下結構：



【0036】在根據本發明的式 I 化合物中，一或多個碳原子可經一或多個氘取代。式 I 的 R^1、R^2 及/或 A^1 可含有一或多個氘原子。另外，式 I 中用*及**標記之一或多個碳原子可任擇地經一或多個氘原子取代。氘取代可提供由更高代謝穩定性產生之治療益處，諸如體內半衰期增加及/或劑量減少。即使在未針對任何其他取代基中所包括之氫特定描述術語「氘」的情況下，不排除氘取代的情況且應解釋為在本發明之範疇內。

【0037】根據一個實施例，上文由式 I 表示之化合物可為由下式 I-1 表示之化合物：

[式 I-1]



Z^1 及 Z^3 各自獨立地為 N 或 CH；

Z^2 為 N 或 CR^a；

R^a 為 H、鹵素、OH、CN、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 硫代烷氧基或經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

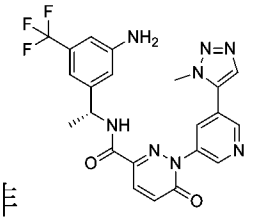
R^1 為 H、鹵素、OH、CN；任擇地經一或多個氘或鹵素取代之 C_1-C_6 烷基；-NR^AR^B、-OR^A、C_3-C_6 環烷基、任擇地經取代之 C_6-C_{10} 芳基或任擇地經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

R^A 及 R^B 各自獨立地為任擇地經 R^a 取代之 C_1-C_6 烷基；

R^2 為 H 或任擇地經一或多個氘或鹵素取代之 C_1-C_6 烷基；

A^1 為經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_1-C_6 烷基：鹵素、OH、C_1-C_3 烷氧基及 C_1-C_3 烷基，其中該一或多個取代基可鍵結至同一個或不同的碳，且二個鍵結至同一碳原子之 C_1-C_3 烷基可任擇地與其所連接之碳原子一起形成一 C_3-C_4 環狀環；

A^2 為 H、鹵素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基；

A^3 為 H 或胺基；其限制條件為式 I-1 化合物並非 。

【0038】 在式 I-1 中，Z^1 及 Z^3 各自獨立地為 N 或 CH。

【0039】 在式 I-1 中，Z^2 為 N 或 CR^a。在此情況下，R^a 為 H、鹵素、OH、CN、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 硫代烷氧基或經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基。舉例而言，R^a 可為 H、鹵素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基。舉例而言，R^a 可為 H、鹵素或 C_1-C_3 烷基。舉例而言，R^a 可為 H、F、-CH_3。

【0040】 根據一個實施例，在本發明的式 I-1 中，Z^1 可為 N，Z^2 可為 CR^a，且 Z^3 可為 N 或 CH。在此情況下，R^a 為 H、鹵素、OH、CN、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 硫代烷氧基或經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基。舉例而言，R^a 可為 H、鹵素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基。舉例而言，R^a 可為 H。舉例而言，Z^1 可為 N，Z^2 可為

CH，且 Z^3 可為 N。此外，Z^1 可為 N，Z^2 可為 CH，且 Z^3 可為 CH。

【0041】 根據一個實施例，在本發明的式 I-1 中，Z^1 可為 CH，Z^2 可為 CR^a，且 Z^3 可為 N 或 CH。在此情況下，R^a 為 H、鹵素、OH、CN、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 硫代烷氧基或經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基。舉例而言，R^a 可為 H、鹵素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基。舉例而言，R^a 可為 H。舉例而言，Z^1 可為 CH，Z^2 可為 CH，且 Z^3 可為 N。此外，Z^1、Z^2 及 Z^3 全部可為 CH。

【0042】 根據一個實施例，在本發明的式 I-1 中，Z^1 及 Z^2 均可為 N，且 Z^3 可為 CH。此外，Z^1、Z^2 及 Z^3 全部可為 N。

【0043】 在本發明的式 I-1 中，R^1 為 H、鹵素、OH、CN；任擇地經一或多個氘或鹵素取代之 C_1-C_6 烷基；$-NR^AR^B$、$-OR^A$、C_3-C_6 環烷基、任擇地經取代之 C_6-C_{10} 芳基或任擇地經取代之 5 員至 10 員雜芳基。在此情況下，R^A 及 R^B 可各自獨立地為任擇地經 R^a 取代之 C_1-C_6 烷基，且 R^a 如上文所描述。舉例而言，R^a 可為 H、鹵素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基。

【0044】 在一個實施例中，R^1 可為 H、鹵素、OH、CN；任擇地經氘或鹵素中之一或多者取代之 C_1-C_6 烷基；或 C_3-C_6 環烷基。在一個實施例中，R^1 可為 H、鹵素、CN；任擇地經氘或鹵素中之一或多者取代之 C_1-C_3 烷基；或 C_3-C_5 環烷基。舉例而言，R^1 可為 H、F、Cl、Br、CN、甲基或環丙基。

【0045】 在本發明的式 I-1 中，R^2 為 H 或任擇地經一或多個氘取代之 C_1-C_6 烷基。在一個實施例中，R^2 可為任擇地經一或多個氘原子取代之 C_1-C_3 烷基。舉例而言，R^2 可為-CH_3、-CD_3 或-CH_2CH_3。

【0046】 當 R^1 及 R^2 為經一或多個氘原子取代之烷基時，其就提供由更高代謝穩定性產生之治療益處，諸如體內半衰期延長及/或劑量減少而言可為較佳的。在本發明之式 I-1 中，即使在未針對除 R^1 及 R^2 以外之取代基中所包括之氫

特定描述術語「氘」的情況下，不排除氘取代的情況且應解釋為在本發明之範疇內。

【0047】 在本發明之式 I-1 中，A^1 為經一或多個選自由鹵素、OH 及 C_1-C_3 烷氧基組成之群的取代基取代之 C_1-C_6 烷基。A^1 中之取代基之數目不受限制，只要化合物為化學穩定的且展現所要活性即可。舉例而言，C_1-C_6 烷基可經 1、2、3、4 或 5 個取代基取代。該一或多個取代基可彼此不同或相同。另外，該一或多個取代基可鍵結至相同或不同的碳。舉例而言，當 A^1 為經二個 F 及一個 OH 取代之乙基時，二個 F 可鍵結至同一碳，且一個 OH 可鍵結至不同碳以形成-CF_2CH_2OH。鍵結至同一碳原子之二個 C_1-C_3 烷基可任擇地與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_4 環狀環。

【0048】 根據一個實施例，在本發明之式 I-1 中，A^1 可為經二個或更多個獨立地選自由 F、OH 及甲氧基組成之群的取代基取代之 C_1-C_3 烷基。舉例而言，該 C_1-C_3 烷基可為甲基或乙基，且可具有在同一碳原子上取代之二個 F 及任擇地在同一或不同碳原子上取代之一個 F、OH 或甲氧基。舉例而言，A^1 可為-CHF_2、-CF_3、-CF_2CH_3、-CF_2CH_2F、-CF_2CH_2OH 及-$CF_2CH_2OCH_3$。

【0049】 在本發明的式 I-1 中，A^2 為 H、鹵素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基。根據一個實施例，A^2 可為 H、鹵素或 C_1-C_3 烷基。舉例而言，A^2 可為 H、F、Cl 或-CH_3。

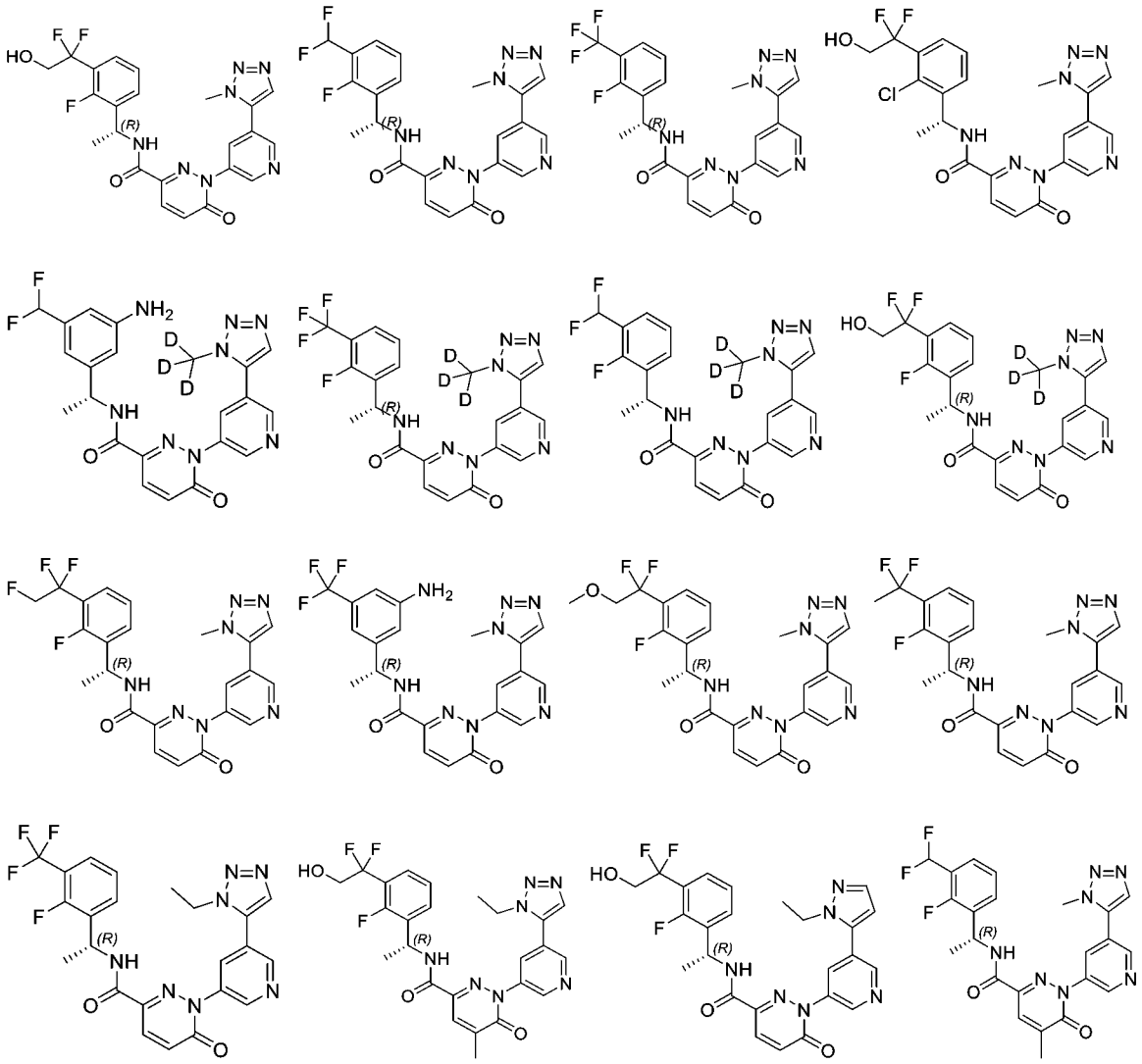
【0050】 在本發明的式 I-1 中，A^3 可為 H 或胺基。在一個實施例中，A^3 可為 H。可替代地，A^3 可為胺基。

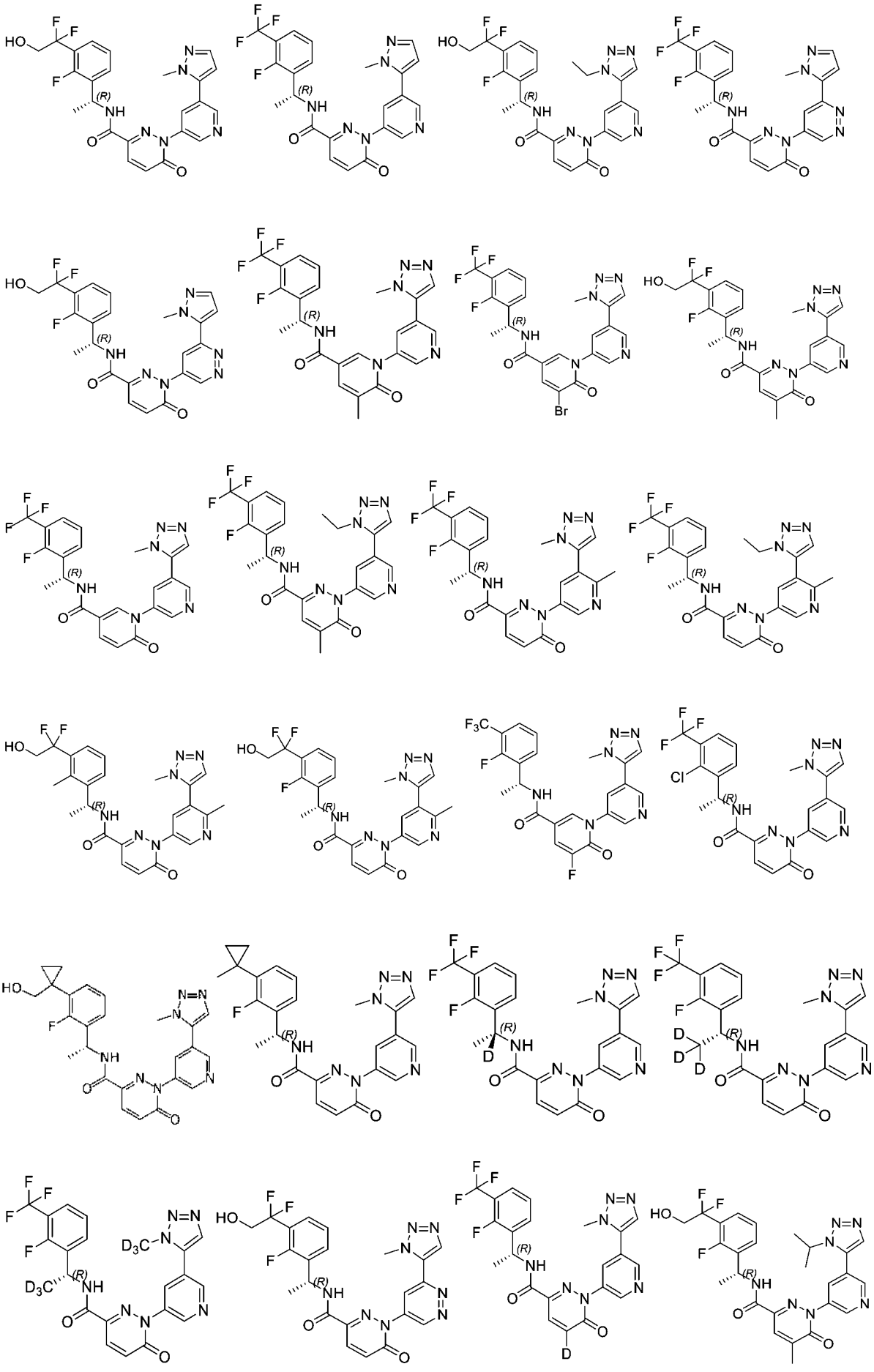
【0051】 在一個實施例中，在本發明的式 I-1 中，A^1 可為經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_1-C_6 烷基：鹵素、OH 及 C_1-C_3 烷氧基，且 A^2 可為 H、鹵素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基，且 A^3 可為 H。在此情況下，A^1 可為經二個或更多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_1-C_3 烷基：F、

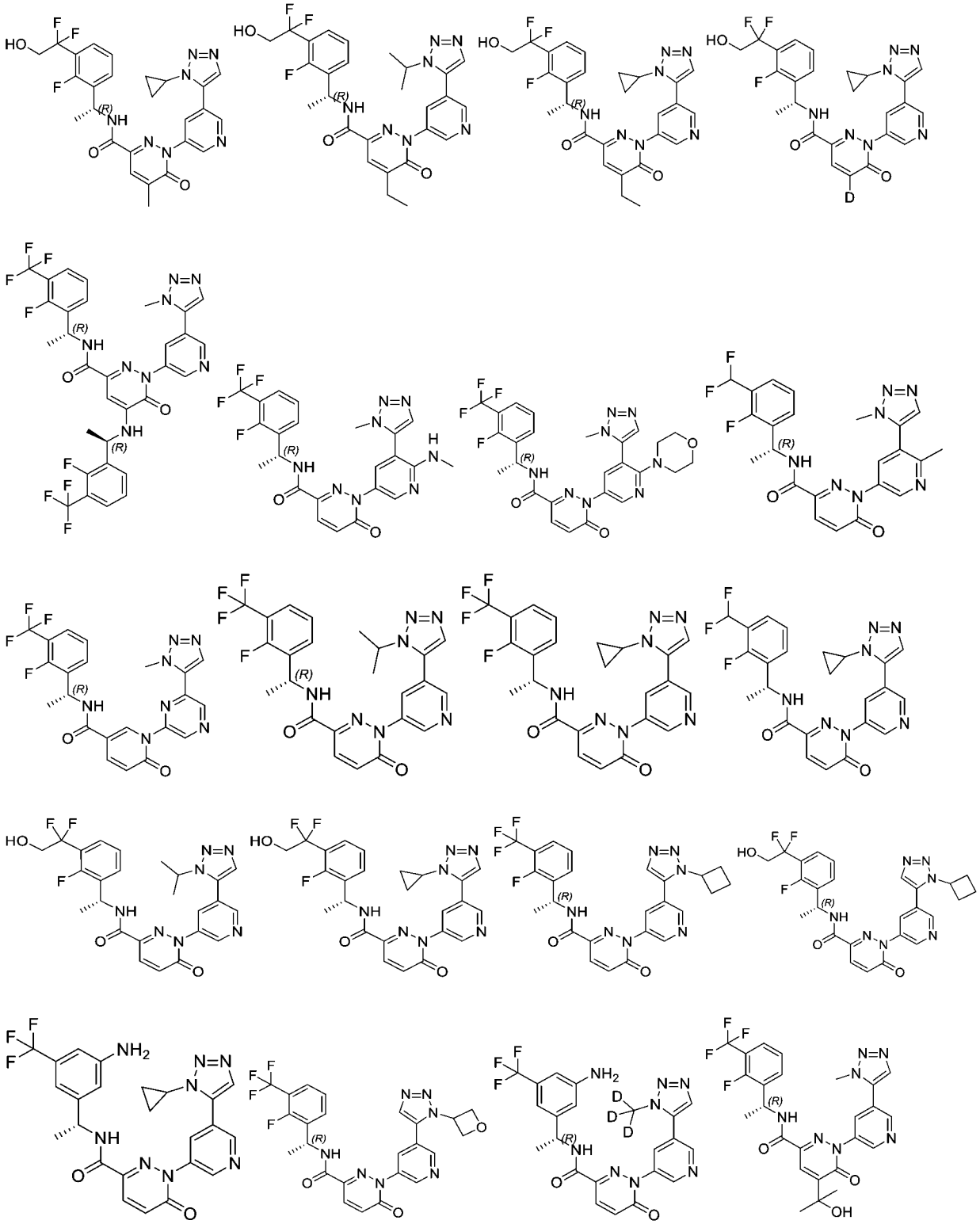
OH 及甲氧基。舉例而言，A^1 可為-CHF_2、-CF_3、-CF_2CH_3、-CF_2CH_2F、-CF_2CH_2OH及-$CF_2CH_2OCH_3$。在此情況下，A^2 可為 H、鹵素或 C_1-C_3 烷基。舉例而言，A^2 可為 H、F、Cl 或-CH_3。

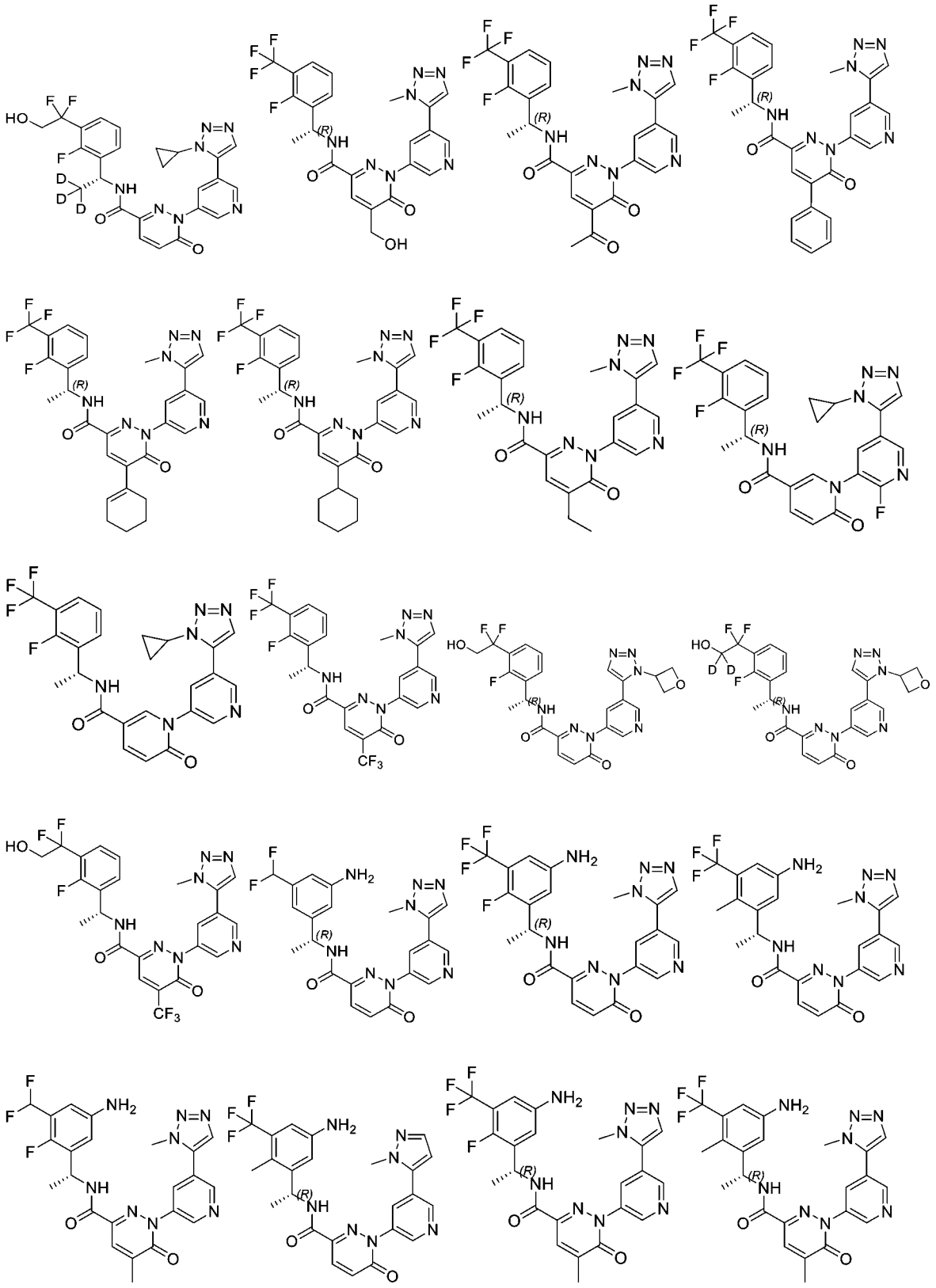
【0052】 根據一個實施例，在本發明的式 I-1 中，A^1 可為經二個或更多個 F 取代之 C_1-C_3 烷基，且 A^2 可為 H、鹵素或 C_1-C_3 烷基，且 A^3 可為胺基。在此情況下，A^1 可為-CHF_2 或-CF_3。此外，該 A^2 可為 H、F 或-CH_3。

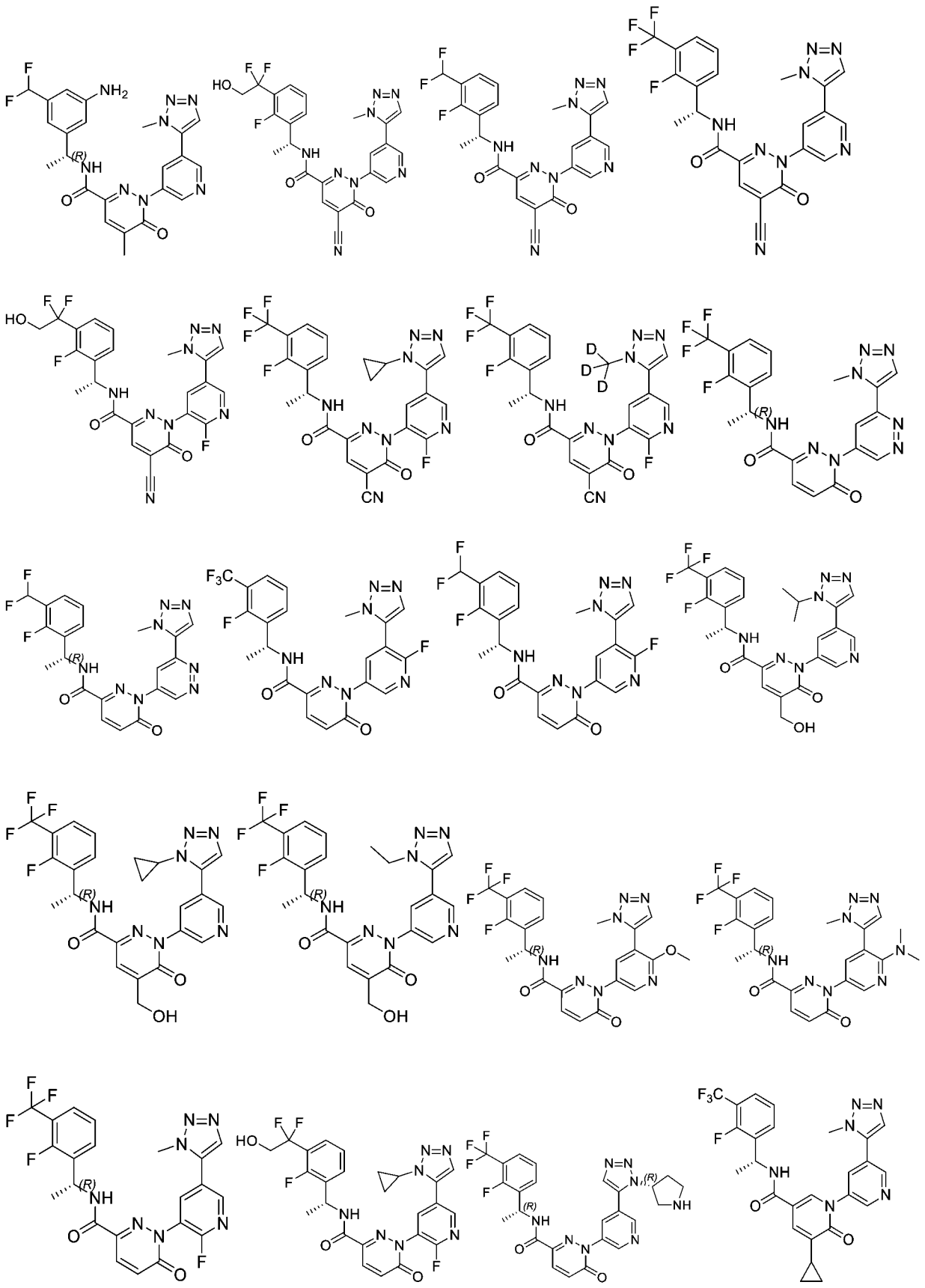
【0053】 在一個實施例中，式 I 或式 I-1 化合物可為選自以下的化合物：

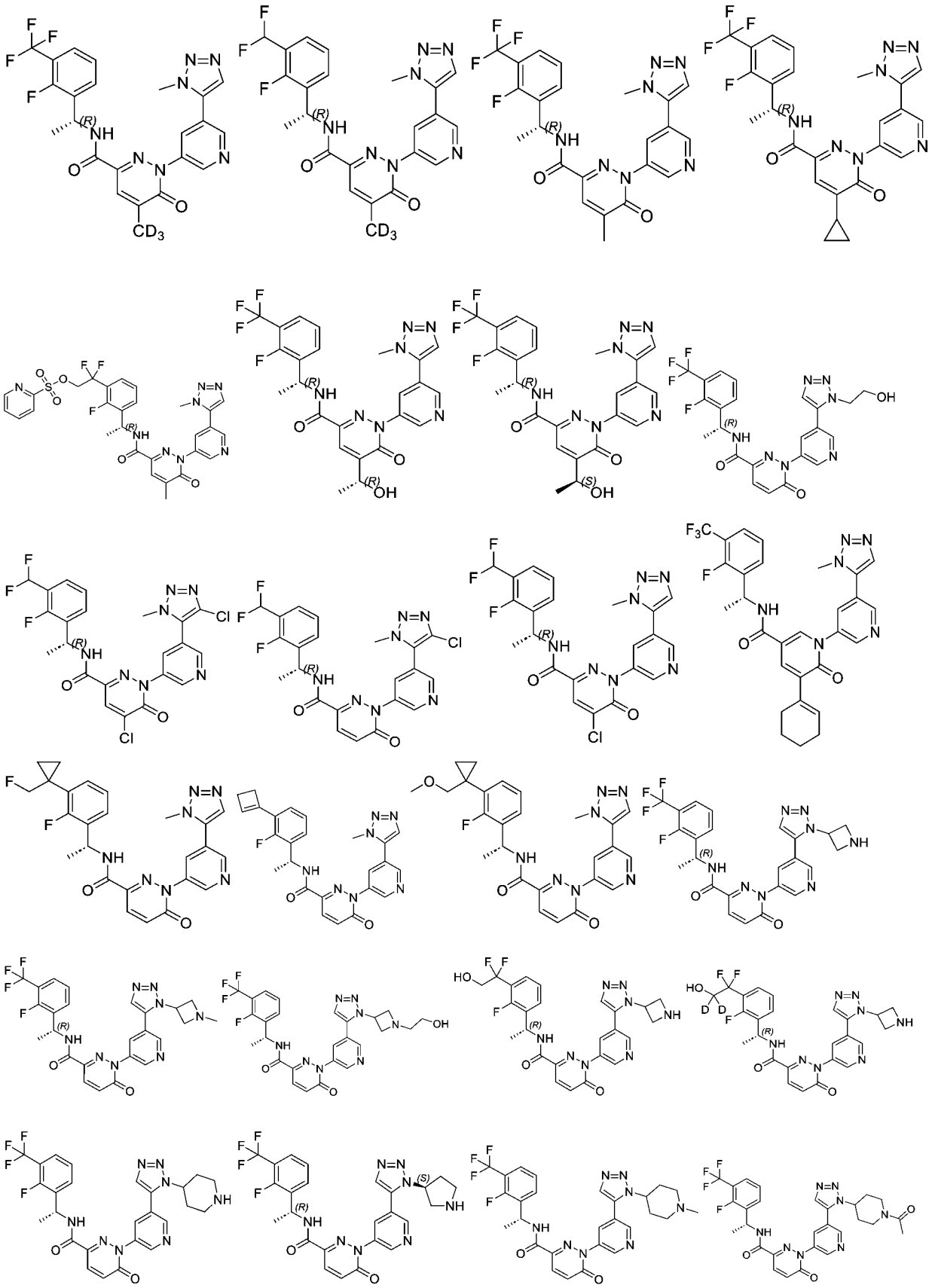


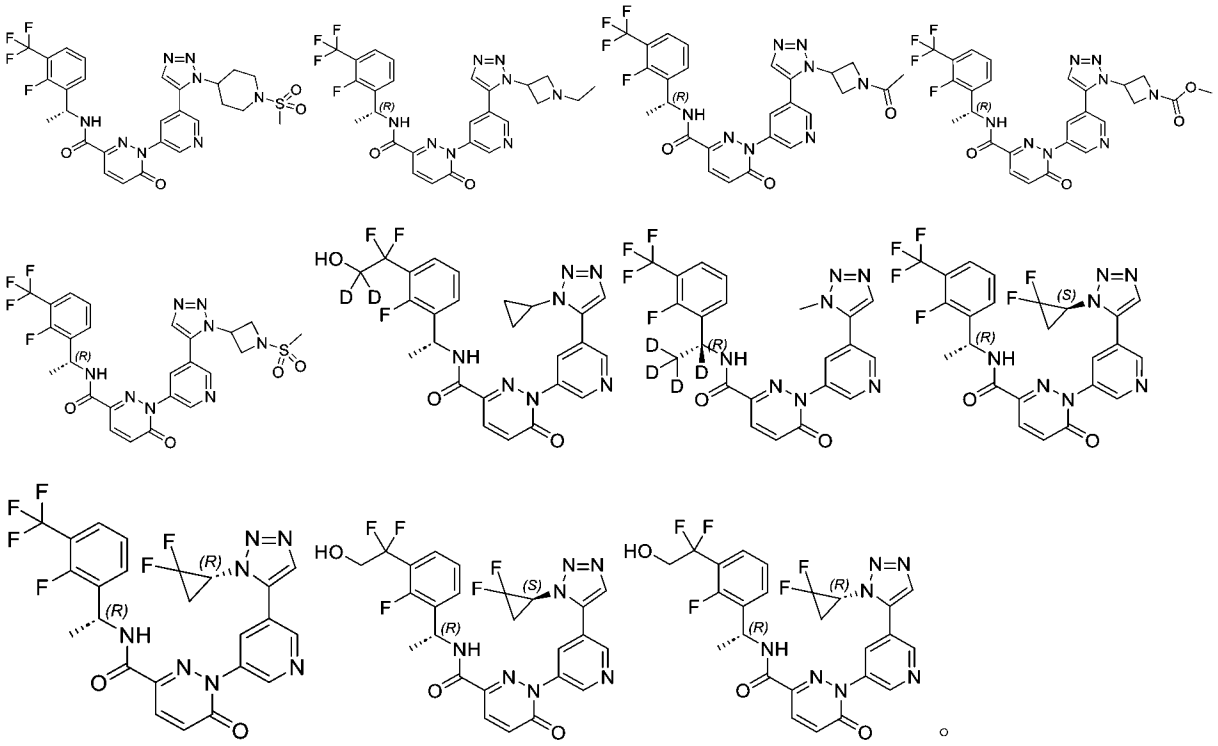












。

定義

【0054】 本文所用之所有技術及科學術語均具有一般熟習此項技術者通常所瞭解之含義，且除非另外說明，否則基於習知技術，諸如藥理學、醫藥製造化學、質譜分析、NMR、HPLC、生物化學及其類似者使用習知量測方法、製造方法、習知成分或物質。

【0055】 在不脫離本揭露內容的範疇或精神的情況下，本文中所描述及說明的各實施例的個別特徵及組分可與任何其他實施例的特徵及組分組合。

【0056】 除非另外規定，否則在本說明書及隨附申請專利範圍中，「或」及「及」意謂「及/或」。術語「包括(include)」及「包括(included)」為開放性的，且意謂化合物、組成物或方法可包括除所列特徵或成分之外的額外特徵或成分。在本說明書及申請專利範圍之整個描述內容中，除非上下文另外要求，否則單數涵蓋複數。特定言之，當使用不定冠詞時，除非上下文另有要求，否則本說明書應理解為考慮到複數以及單數。

【0057】 在本說明書中，使用術語「至」指示之數值範圍係指包括術語「至」

之前及之後所述之數值分別作為下限及上限的範圍。在本說明書中，使用術語「約」表示之值可指±值之 20%，較佳±值之 10%之範圍。

【0058】 如本文所用，術語「任擇的」或「任擇地」意欲包括隨後描述的事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生的例子及不發生的例子。舉例而言，術語「任擇地經取代」意欲包括未經取代或經指定取代基取代二者。

化合物

【0059】 如本文所用，術語「烷基」係指完全飽和分支鏈或未分支鏈(或直鏈或線性)烴。烷基可為經取代或未經取代之烷基。如本文所用，術語「烷基」可指 C_1-C_6 烷基、C_1-C_3 烷基及其類似基團。C_1-C_6 烷基可為 C_1 至 C_6、C_1 至 C_5、C_1 至 C_4、C_1 至 C_3 或 C_1 至 C_2 烷基。烷基之非限制性實例可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、異戊基或正己基。

【0060】 如本文所用，除非另外說明，否則術語「烷氧基」係指經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基部分藉由氧鍵聯至另一化學結構的取代基。如本文所用，術語「烷氧基」可指例如 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_3 烷氧基及其類似基團。烷氧基可包括其所有可能的異構物，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基以及丁氧基，或異丙氧基、異丁氧基以及三級丁氧基，但不限於此。

【0061】 如本文所用，術語「硫代烷氧基」係指經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基部分藉由硫鍵聯至另一化學結構的取代基。

【0062】 如本文所用，術語「環烷基」係指具有指定數目個碳原子作為環元件之飽和烴環(亦即 C_3-C_6 環烷基係指具有 3、4、5 或 6 個碳原子作為環元件之環烷基)。如本文所用，術語「環烷基」可指例如 C_3-C_6 環烷基、C_3-C_5 環烷基或 C_3-C_4 環烷基。環烷基可為例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基。當環烷基含

有至少一個雙鍵時，其稱為「部分不飽和」環烷基，但不包括芳環。

【0063】 如本文所用，術語「鹵素」係指屬於元素週期表第 17 族之原子。鹵素原子包括氟、氯、溴、碘以及其類似者，且可與意謂由鹵素構成的單價官能基的術語「鹵基」互換使用。

【0064】 如本文所用，術語「氰基」係指-CN，其為在碳原子與氮原子之間具有參鍵之官能基。

【0065】 如本文所用，術語「羥基」係指-OH 官能基(羥基基團)。

【0066】 如本文所用，術語「側氧基」係指雙鍵鍵結的氧取代基(=O)。

【0067】 如本文所用，術語「醯基」係指烷基取代基的任何碳經側氧基取代的取代基。舉例而言，C_1醯基係指甲醯基(-C(=O)H)，且 C_2醯基係指乙醯基(-C(=O)CH_3)。

【0068】 如本文所用，術語「羧基」係指-COOH。

【0069】 如本文所用，術語「羰基」係指-C(=O)-之二價官能基。

【0070】 如本文所用，術語「烷氧基羰基」係指羰基之任一側連接至烷氧基的取代基(-C(=O)-烷氧基)。

【0071】 如本文所用，術語「胺基」係指-NH_2。

【0072】 如本文所用，術語「烷基胺基」意謂-NH_2 中之一個 H 經烷基取代。

【0073】 如本文所用，術語「二(烷基)胺基」意謂-NH_2 中之二個 H 均經烷基取代。二個取代之烷基可彼此相同或不同。

【0074】 如本文所用，術語「磺醯基」係指-$S(O)_2$-之二價官能基。

【0075】 如本文所用，術語「烷基磺醯基」係指磺醯基之任一側連接至烷基的單價取代基(-SO_2-烷基)。

【0076】 如本文所用，術語「芳基」係指芳族烴環基團且包括其中環稠合至一或多個碳環的基團。舉例而言，芳基可為 C_6 至 C_{10} 芳基。芳基可為苯基、萘

基或四氫萘基。

【0077】 如本文所用，術語「雜芳基」係指含有至少一個選自 B、N、O、S、P(=O)、Si 及 P 之雜原子作為環形成原子之雜環芳族基團。當雜芳基在環中含有 N、B 或 P 時，雜芳基之 N、B 或 P 可鍵聯至另一部分。雜芳基亦可包括其中二個或更多個環僅彼此附接(懸垂)或縮合之形式。雜芳基可含有選自 N、O 及 S 之 1 至 4 個雜原子、1 至 3 個雜原子、1 或 2 個雜原子或 1 個雜原子。雜芳基可含有 5 至 10 個或 5 至 6 個環原子。單環雜芳基之實例可包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嗒哄基、嘧啶基、吡哄基、三哄基及其類似基團。

【0078】 如本文所用，除非另外說明，否則術語「雜環基」係指單環或多環飽和或部分不飽和環系統，其含有至少一個選自 B、N、O、S、Si 及 P 之雜原子且具有指定數目個環元件(亦即，3 員至 7 員雜環基係指具有 3、4、5、6 或 7 個環元件、包括雜原子的雜環基)。當雜環基在環中含有 N、B 或 P 時，雜環基之 N、B 或 P 可鍵聯至另一部分。多環雜環基亦可包括其中二個或更多個雜環基環僅彼此附接(懸垂)或橋連或縮合或螺鍵結的形式。雜環基可含有選自 N、O 及 S 之 1 至 4 個雜原子、1 至 3 個雜原子、1 或 2 個雜原子或 1 個雜原子。舉例而言，雜原子可為 N 或 O。另外，雜環基可含有 5 至 10、4 至 7、5 或 6 個環原子。舉例而言，雜環基包括味啉基、氧咀基、四氫吖唉基、吡咯啶基、哌啶基、哌哄基、氧雜環己基(oxanyl)及其類似基團，但不限於此。

【0079】 如本文所用，術語「氘」為質量數為 2 的氫的同位素，其被稱為氘或縮寫「D」。術語「氘化」及「經氘取代」係指其中對應取代基中含有的全部或部分氫原子經氘取代的部分或化合物，並且其可互換使用。

【0080】 當藉由用另一原子基團取代有機化合物中之一或多個氫原子而形

成衍生物時，在「經取代或未經取代」中之術語「經取代」係指引入基團代替氫原子且術語「取代基」係指引入之原子基團。除非另外說明，否則取代基可為例如鹵素原子、經鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷基(例如 CCF_3、$CHCF_2$、CH_2F、CCl_3 等)、C_1-C_6 烷氧基、C_2-C_6 烷氧基烷基、羥基、胺基團、亞胺基、硝基、氰基、胺基、甲脒基、肼、腙、羧基或其鹽、磺醯基、胺磺醯基、磺酸基或其鹽、磷酸或其鹽、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_1-C_{20} 雜烷基、C_6-C_{20} 芳基、C_6-C_{20} 芳基烷基、C_6-C_{20} 雜芳基、C_7-C_{20} 雜芳基烷基、C_6-C_{20} 雜芳基氧基、C_6-C_{20} 雜芳基氧基烷基及 C_6-C_{20} 雜芳基烷基。

【0081】 在本說明書中，當取代基組合提及為一個基團，例如芳基烷基、環烷基烷基或其類似基團時，最後提及之基團通常含有連接至分子末端之原子。

【0082】 在本說明書中，「-」用於指示取代基鍵結至化合物之剩餘部分的位置。舉例而言，若-指示於取代基之末端，則意謂末端連接至化合物之剩餘部分。另外，當二個或更多個取代基藉由「-」連接時，其意謂緊接在「-」之前的取代基鍵結至緊接在「-」之後的取代基之可取代原子。

【0083】 如本文所用，術語「溶劑合物」可指包含化學計量或非化學計量之量的藉由非共價分子間力結合之溶劑的本發明化合物或其鹽。其較佳溶劑可為揮發性、無毒及/或適用於向人類投予之溶劑。溶劑可為水，在此情況下，「溶劑合物」被稱為「水合物」。

【0084】 如本文所用，術語「立體異構物」可指具有相同化學式或分子式但在光學上或空間上不同的本發明化合物或其鹽，且特定言之，可為非鏡像異構物、鏡像異構物或幾何異構物。

【0085】 在一些實施例中，本發明之化合物可呈含有一或多個不對稱中心之外消旋物、單一鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、單一非鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物及其類似物形式。在一個實施例中，由於不對稱中心之受限制

旋轉或性質，本發明之化合物可呈鏡像異構物或非鏡像異構物形式。

【0086】 當本發明之化合物中存在二個或更多個不對稱中心時，可能存在本文所揭露之化學結構之若干非鏡像異構物及鏡像異構物，且純異構物、分離之異構物、部分純異構物、外消旋混合物或其類似物皆意欲屬於本發明之範疇內。

【0087】 異構物之純化及異構物之混合物之分離可藉由此項技術中已知之標準技術達成。舉例而言，非鏡像異構物混合物可藉由層析程序或結晶分離成其各別非鏡像異構物，且外消旋物可藉由對掌性相上之解析或層析程序分離成其各別鏡像異構物。

【0088】 本發明之化合物可呈衍生自無機酸或有機酸之醫藥學上可接受之鹽的形式使用，且例如該鹽可為衍生自以下之鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、丁二酸、戊二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水楊酸、甲磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸或其類似物。

【0089】 化合物之醫藥學上可接受之鹽可藉由以下來製備：使式 I 化合物溶解於諸如丙酮、甲醇、乙醇、乙腈或其類似物之水混溶性有機溶劑中，且添加過量有機酸或添加無機酸之水性酸溶液，且隨後沉澱或結晶。隨後，在自此混合物蒸發溶劑或過量酸之後，其可藉由乾燥獲得加成鹽或藉由對所沉澱鹽進行抽吸過濾來製備。

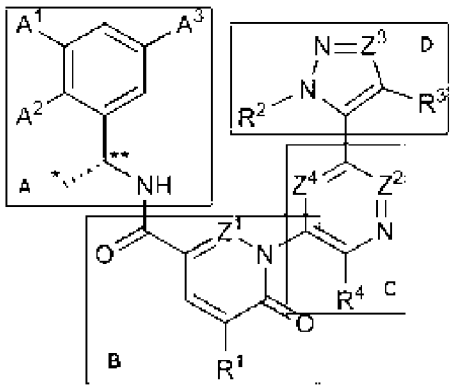
化合物之通用製備方法

【0090】 根據本發明之化合物可透過一般熟習有機/醫藥化學技術者熟知之化學改質根據下文代表性地展示之方法製備。

【0091】 以下通用反應流程為式 I 化合物之代表性製備方法的一般繪示。一般熟習此項技術者將能夠容易地藉由基於本文中實例中特定揭露之製備方法

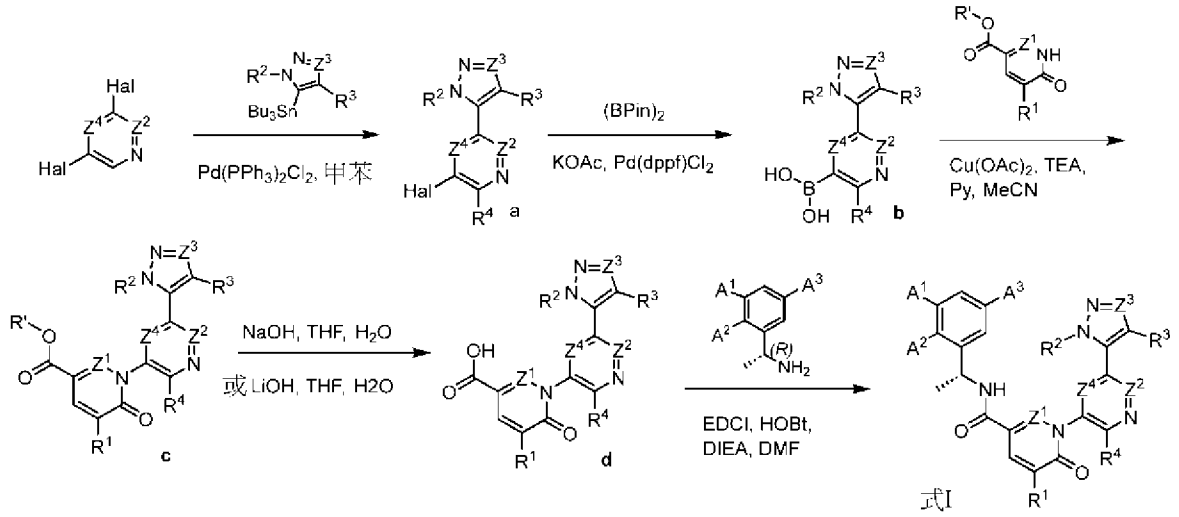
適當地選擇適用於所要化合物之起始材料、反應溫度、反應條件、催化劑、溶劑、處理方法及其類似者來製備式 I 化合物。

【0092】 在以下反應流程中，除非另外規定，否則由式 I 表示之化合物及中間物中之各取代基之指示與式 I 中對應位置處之取代基相同。另外，在以下反應流程中，R'表示烷基，且 Hal 表示鹵基(較佳為 Br 或 Cl)。為方便解釋起見，由式 I 表示之化合物中之各環結構分別如下稱為 A 部分、B 部分、C 部分以及 D 部分。



【0093】 在一個態樣中，式 I 化合物可根據以下反應流程 I 之製備方法製備。

[反應流程 I]



【0094】 在以上反應流程 I 中，Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、R^1、R^2、R^3、R^4、A^1、A^2

及 A^3 與式 I 中相同。在反應流程 I 中，R'可為 C_1-C_6 烷基(例如甲基或乙基)，且 Hal 可為鹵素(例如 Br)。

【0095】 在以上反應流程 I 之步驟 1 中，雙鹵化 C 部分中間物及有機錫 D 部分中間物可在適當溶劑(例如甲苯)及 Pd 催化劑存在下偶合以製備中間物 a。步驟 1 之反應可在約 80℃至約 120℃，或約 90℃至約 100℃之溫度下進行約 10 小時至約 30 小時，或約 15 小時至約 25 小時，諸如 16 小時或 24 小時。

【0096】 在步驟 2 中，中間物 a 可使用適當的硼化試劑(例如雙(頻哪醇根基)二硼)及催化劑(例如 Pd 催化劑)硼化以製備中間物 b。步驟 2 之反應可在約 80℃至約 120℃，或約 90℃至約 100℃之溫度下進行約 10 小時至約 30 小時，或約 15 小時至約 25 小時，諸如 16 小時或 24 小時。

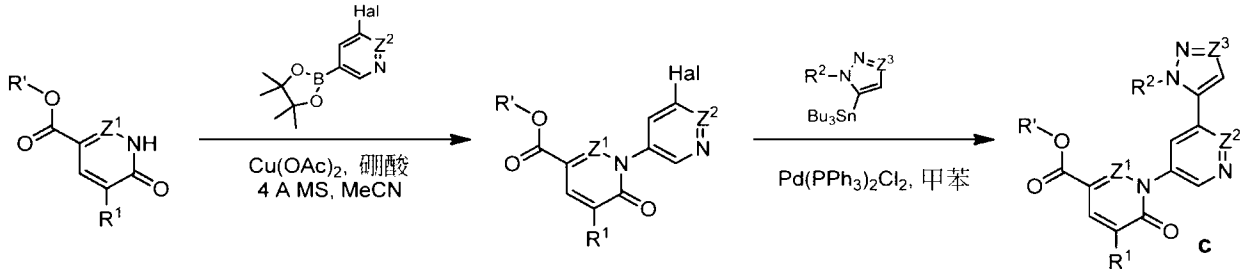
【0097】 在步驟 3 中，中間物 b 可在適當鹼(例如吡啶)及催化劑(例如 $Cu(OAc)_2$)存在下與 A 部分酯中間物偶合以製備中間物 c。步驟 3 之反應可在約 80℃至約 120℃、約 90℃至約 100℃或約 90℃之溫度下進行約 10 小時至約 30 小時，或約 15 小時至約 25 小時，諸如約 16 小時。

【0098】 在步驟 4 中，中間物 c 之酯基可使用適當鹼(例如 LiOH 或 NaOH)水解以製備中間物 d。步驟 4 之反應可在約 10℃至約 20℃，諸如約 25℃之溫度下進行約 10 小時至約 30 小時，或約 15 小時至約 25 小時，諸如約 16 小時。

【0099】 在步驟 5 中，由式 I 表示之化合物可藉由使中間物 d 與 A 部分中間物發生醯胺偶合來製備。除反應流程 I 中所述者以外，醯胺偶合試劑可視需要適當改變，且可相應地選擇諸如適當反應時間及反應溫度之反應條件。必要時，醯胺偶合試劑可適當改變為例如 HATU、TEA、DMF、DIEA、DMAP、DCM 及其類似物。步驟 5 之醯胺偶合反應可在約 20℃至約 30℃下進行約 2 小時至約 25 小時。舉例而言，反應流程 1 之醯胺偶合反應可在約 25℃下進行約 2 小時至約 20 小時，或約 5 小時至約 16 小時，或約 16 小時。

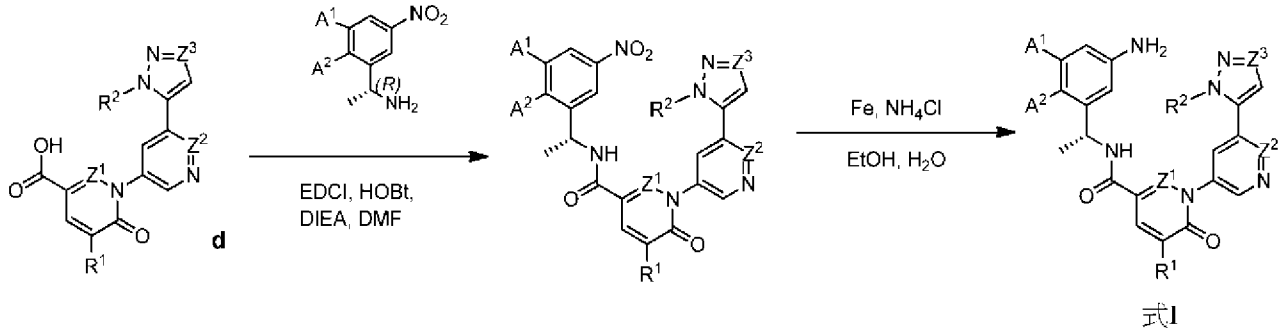
【0100】 可替代地，以上反應流程 I 中之中間物 c 可根據以下反應流程 I-1 製備。以下反應流程 I-1 之製備方法具有不同於反應流程 I 之偶合順序，其在於 D 部分中間物在 B 部分中間物及 C 部分中間物的偶合之後進行偶合。然而，反應流程 I-1 之各步驟中的反應試劑及反應條件與反應流程 I 中之對應步驟相同或類似。

[反應流程 I-1]



【0101】 可替代地，其中 A^3 為胺基之由式 I 表示之化合物可藉由以與反應流程 I 中相同之方式，使具有 NO_2 基團之中間物與中間物 d 發生醯胺偶合，之後使 NO_2 基團在適當硝基還原條件(例如 Fe 及 NH_4Cl)下還原成 NH_2 基團(參見下文反應流程 I-2)來製備。

[反應流程 I-2]



【0102】 硝基還原反應可在約 60°C至約 100°C，或約 70°C至約 90°C，或約 80°C下進行約 5 小時至約 20 小時，或約 10 小時至約 15 小時，或約 12 小時。

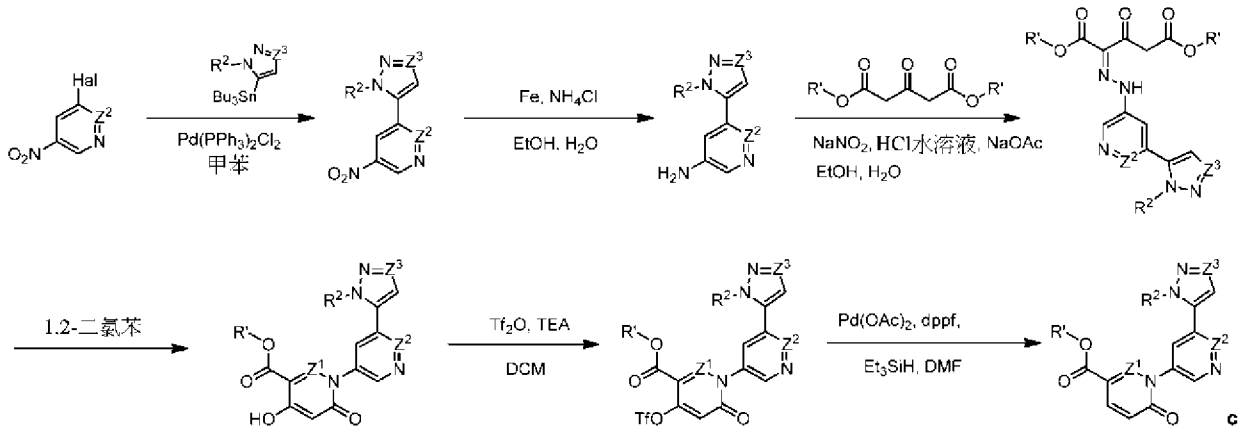
【0103】 可替代地，其中 R^1 具有除鹵素以外之取代基(例如 CN 或環丙基等)的由式 I 表示之化合物可藉由使用適當的氰化試劑(例如 CuCN 及 NMP)或適

當的偶合試劑(例如 $Pd(OAc)_2$、PCy_3、環烷基硼酸(cycloalkylboronic acid)化合物)將所要 R^1 基團引入至其中 R^1 為鹵素的由式 I 表示之化合物中來製備。

【0104】 可替代地，其中 R^1 具有取代基的由式 I 表示之化合物可藉由使用上文反應流程 I、I-1 或 I-2 中具有相應取代基之 B 部分中間物來製備。

【0105】 可替代地，反應流程 I 中之中間物 c 可根據以下反應流程 I-3 製備。

[反應流程 I-3]



【0106】 反應流程 I-3 之步驟 1 可以與反應流程 I 之步驟 1 相同之方式進行，但其中使用經硝化且鹵化之 C 部分中間物。另外，步驟 2 為與反應流程 I-2 之步驟 2 相同之方式的硝基還原反應。

【0107】 在步驟 3 中，可在適當溶劑及催化劑(例如 $NaNO_2$、NaOAc、HCl 水溶液、EtOH)存在下使步驟 2 之產物與 3-側氧基戊二酸酯反應以形成腙化合物。步驟 3 之反應可在約-10℃至約 30℃，或約-5℃至約 25℃，或約 0℃至約 20℃之溫度下進行約 30 分鐘至約 5 小時，或約 1 小時至約 2 小時，或約 1 小時。

【0108】 在步驟 4 中，可在適當溶劑(例如 1,2-二氯苯)存在下加熱步驟 3 之產物以形成二氫嗒吡酮環。步驟 4 之反應可在約 120℃至約 220℃，或約 150℃至約 200℃，或約 180℃之溫度下進行約 5 小時至約 10 小時，或約 8 小時。

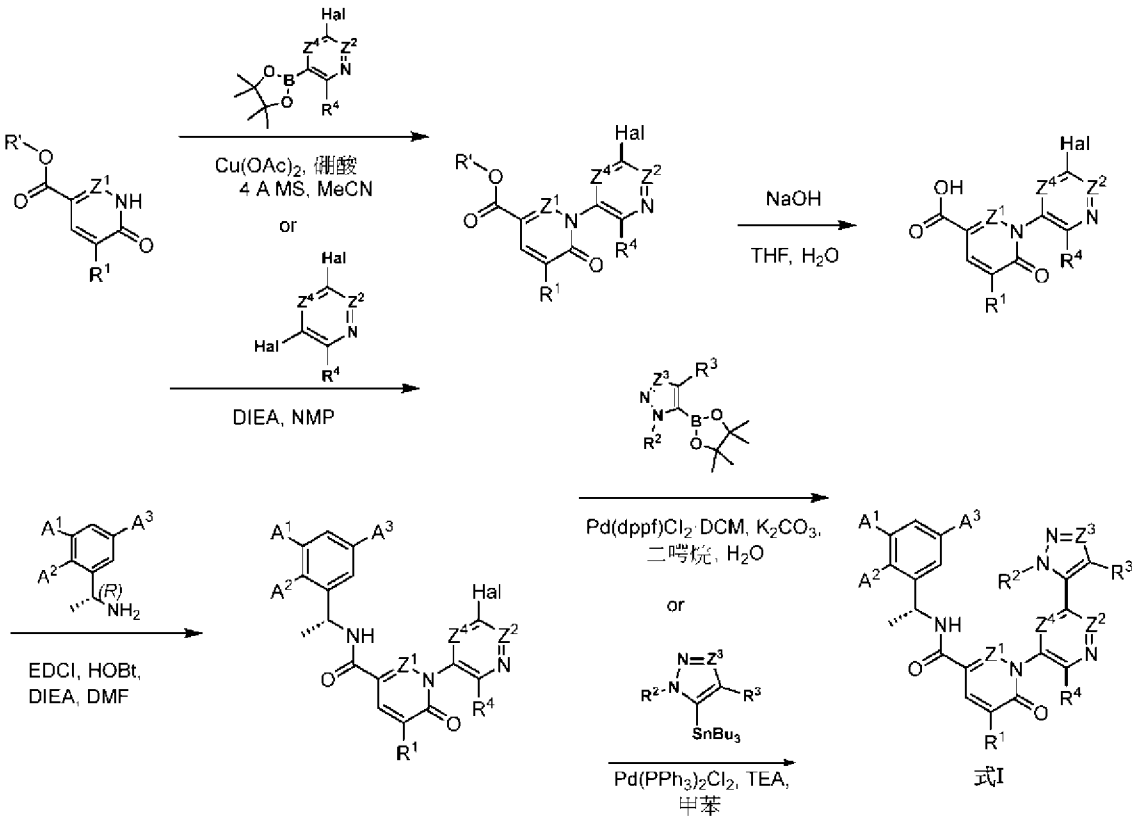
【0109】 在步驟 5 中，可在適當溶劑(例如 TEA、DCM)中將 Tf_2O 添加至步

驟 4 之產物中以將三氟甲基磺醯基氧基引入二氫嗒咿酮環。步驟 5 之反應可在約-100℃至約 50℃，或約-80℃至約 30℃，或約-70℃至約 20℃之溫度下進行約 30 分鐘至約 5 小時，或約 1 小時至約 3 小時，或約 2 小時。

【0110】 在步驟 6 中，可在適當的催化劑(例如 $Pd(OAc)_2$)存在下，於適當溶劑(例如 DMF)中使步驟 5 之產物與 DPPF 及 Et_3SiH 反應以移除三氟甲基磺醯基氧基，以製備中間物 c。步驟 6 之反應可在約 50℃至約 150℃，或約 80℃至約 120℃，或約 100℃之溫度下進行約 30 分鐘至約 3 小時，或約 1 小時至約 2 小時，或約 1 小時。

【0111】 在一個態樣中，可如下文反應流程 IA 中所示製備由式 I 表示之化合物。以下反應流程 IA 之製備方法具有不同於反應流程 I 及反應流程 I-1 之偶合順序，其在於 A 部分中間物及 D 部分中間物在 B 部分中間物及 C 部分中間物的偶合之後依序發生偶合。然而，反應流程 IA 之各步驟中的反應試劑及反應條件與反應流程 I 或反應流程 I-1 中之對應步驟相同或類似。

[反應流程 IA]



醫療用途、醫藥組成物及投予方法

【0112】 式 I 化合物、其立體異構體、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽可用於預防或治療 SOS1 介導之疾病。式 I 化合物、其立體異構體、溶劑合物及醫藥學上可接受之鹽如上文所描述。

【0113】 在本說明書中，術語「預防(preventing)」或「預防(prevention)」係指預防疾病，例如預防可能易患疾病、病狀或病症但又尚未經歷或呈現疾病之病變或病徵之個體的疾病、病狀或病症。

【0114】 如本文所用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指抑制疾病，例如抑制經歷或呈現疾病、病狀或病症之病變或病徵之個體的疾病、病狀或病症，亦即預防在治療之後病變及/或病徵復發或防止病變及/或病徵進一步發展；或改善疾病，例如改善經歷或呈現疾病、病狀或病症之病變或病徵之個體的疾病、病狀或病症，亦即逆轉病變及/或病徵，例如減輕疾病之嚴重程度。

【0115】 SOS1 介導之疾病可包括可藉由抑制 SOS1 與 RAS 家族蛋白質之

間及/或 SOS1 與 RAC1 之間的相互作用而預防或治療之疾病。SOS1 介導之疾病可包括與 SOS1 及/或 RAS 家族蛋白質之異常活性相關之疾病。SOS1 介導之疾病可為例如癌症。癌症可為例如胰臟癌、肺癌、結腸直腸癌、膽道癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、子宮癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、膀胱癌、尿道上皮癌、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食道癌、肝細胞癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、腎癌或肉瘤。在一個實施例中，癌症可為胰臟癌、肺癌(例如非小細胞肺癌)、膽道癌或結腸直腸癌。

【0116】 癌症可為例如依賴於 RAS 家族及 MAPK 信號傳導路徑之癌症。癌症可包括例如具有以下的癌症：RAS 家族及 MAPK 信號傳導路徑中之蛋白質或基因突變、基因擴增及/或過表現，例如 KRAS、NRAS、HRAS、受體酪胺酸激酶(例如 EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR-A/B、FGFR1/2/3、IGF1R、INSR、ALK、ROS、TrkA、TrkB、TrkC、RET、c-MET、VEGFR1/2/3、AXL)、GAP (例如 NF1)及 SOS1 (例如 RAF、MEK 之突變、擴增或過表現)。另外，癌症可為 RAC1 依賴性癌症。

【0117】 SOS1 介導之疾病可為例如與 RAS 家族蛋白質路徑之失調相關之疾病，亦即 RAS 蛋白家族病變(RASopathy)。RAS 蛋白家族病變可包括：1 型神經纖維瘤病(NF1)、努南氏症候群(Noonan syndrome)、伴隨多發性雀斑的努南氏症候群(NSML，亦稱為豹皮症候群(Leopard syndrome))、毛細血管畸形-動靜脈畸形症候群(CM-AVM)、科斯特洛氏症候群(Costello syndrome)、心-顏面-皮膚症候群(CFC 症候群)、利吉斯氏症候群(Legius syndrome) (亦稱為 NF1 樣症候群)或遺傳性齒齦纖維瘤病。

【0118】 根據一個實施例，式 I 化合物可藉由抑制 SOS1 與 RAS 家族蛋白質之間或 SOS1 與 RAC1 之間的相互作用，用於治療與 SOS1 或 RAS 家族蛋白

質之異常活性，或 RAS 家族蛋白質路徑之失調相關的疾病。

【0119】 在一個實施例中，醫藥組成物可包含習知醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或添加劑。醫藥組成物可根據習知方法調配，且可製備為各種經口劑型，諸如錠劑、丸劑、散劑、膠囊、糖漿、乳液、微乳液或非經腸劑型，諸如肌肉內、靜脈內或皮下劑型。醫藥組成物可為單一組成物或分開的組成物。醫藥組成物包含根據一個態樣之化合物、立體異構物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽作為醫藥組成物之活性成分。

【0120】 當以口服調配物形式製備醫藥組成物時，所用添加劑或載劑之實例可包括纖維素、矽酸鈣、玉米澱粉、乳糖、蔗糖、右旋糖、磷酸鈣、硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、明膠、滑石、界面活性劑、懸浮劑、乳化劑、稀釋劑及其類似物。當以注射劑形式製備本發明之醫藥組成物時，添加劑或載劑可包括水、生理食鹽水、水性葡萄糖溶液、類似水性糖溶液、醇、二醇、醚(例如聚乙二醇400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、界面活性劑、懸浮劑、乳化劑及其類似物。

【0121】 醫藥組成物之劑量為對於個體或患者之治療或預防有效之量，且可視需要經口或非經腸投予。其可以一至若干個分次劑量投予，當經口投予時，基於活性成分以每天每公斤體重 0.01 至 1000 mg，更特定言之 0.1 至 300 mg 之量投予，或當非經腸投予時，基於活性成分以每天每公斤體重 0.01 至 100 mg，更特定言之 0.1 至 50 mg 之量投予。待向特定個體或患者投予之劑量應根據若干相關因素確定，諸如患者之體重、年齡、性別、健康狀況、飲食、投予時間、投予方法、疾病之嚴重程度及其類似因素，且應瞭解其可由專家適當地增加或減少。以上劑量不意欲以任何方式限制本發明之範疇。一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易判定及開處所需之醫藥組成物有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於實現所要治療作用所需之位準開始醫藥組成物中所用之本發明化合物之劑

量，且可逐漸增加劑量直至實現所要作用。

【0122】 在一個實施例中，醫藥組成物在其範疇內包括如下醫藥組成物，該醫藥組成物包含單獨或與醫藥載劑組合的治療有效量之根據一個實施例之化合物中之至少一者作為活性成分。術語「治療有效量」或「有效量」係指足以產生有益或所要臨床結果的量，例如足以緩解、改善、穩定化、逆轉、減緩或延遲疾病進展之量。

【0123】 同時，如下文所描述，當根據本發明的由式 I 或式 I-1 表示之化合物與一或多種其他治療劑組合投予時，在本文中提供包含根據本發明之化合物及其他治療劑的醫藥組成物。因此，在一個實施例中，提供一種用於預防或治療癌症之醫藥組成物，其包含由式 I 或式 I-1 表示之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽；及抗癌劑作為活性成分。由式 I 或式 I-1 表示之化合物及抗癌劑可包括於一種醫藥組成物中或可分別調配為個別醫藥組成物。組合使用之抗癌劑如下文所描述。

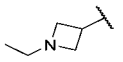
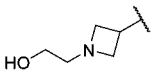
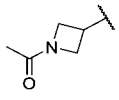
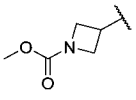
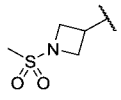
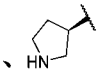
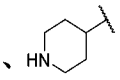
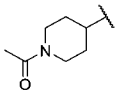
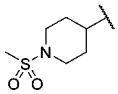
組合投藥

【0124】 任擇地，根據一個實施例之化合物可單獨或與根據另一實施例之化合物組合或與一或多種其他治療劑(例如抗癌劑或其他醫藥學上活性物質)同時、分開或依序地組合投予。

【0125】 當用於治療癌症時，本發明之由式 I 或式 I-1 表示之化合物可與其他抗癌劑組合投予。此處，由式 I 及式 I-1 表示之化合物如上文所描述。

【0126】 在一個實施例中，在與上述抗癌劑組合投予的根據本發明之由式 I 表示之化合物中，R^2 可為含有 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子、任擇地經一或多個 R^{21a} 取代之 4 員至 7 員雜環基；或任擇地經一或多個 R^{21b} 取代之部分不飽和或飽和 C_3-C_7 環烷基。此處，R^{21a} 及 R^{21b} 各自獨立地為任擇地經一或多個鹵素、CN、OH、C_1-C_6 烷氧基、羧基或側氧基取代之 C_1-C_6 烷基；C_1-C_6 醯基；羧

基；C_1-C_6烷氧基羰基；或C_1-C_6烷基磺醯基。

【0127】舉例而言，在與上述抗癌劑組合投予的根據本發明之由式 I 表示之化合物中，R^2可為含有 1 或 2 個選自 N 及 O 之雜原子、任擇地經一或多個 R^{21a} 取代之 4 員至 6 員雜環基；或任擇地經一或多個 R^{21b} 取代之部分不飽和或飽和 C_3-C_7環烷基。此處，R^{21a}可為任擇地經一或多個 OH、C_1-C_4烷氧基或側氧基取代之 C_1-C_4烷基；C_1-C_4醯基；C_1-C_4烷氧基羰基；或 C_1-C_4烷基磺醯基，且 R^{21b} 可為鹵素。舉例而言，R^2可為環丙基、、環丁基、、、、、、、、、、、、、或。

【0128】在一個實施例中，在與上述抗癌劑組合投予的根據本發明之由式 I 表示之化合物中，R^1可為任擇地經一或多個氘、OH、側氧基(=O)或鹵素取代之 C_1-C_6烷基。舉例而言，R^1可為經 OH 取代之 C_1-C_6烷基。舉例而言，R^1可為-CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$或-$C(OH)(CH_3)_2$，但不限於此。可替代地，R^1可為經鹵素取代之 C_1-C_6烷基。舉例而言，R^1可為 CF_3。可替代地，R^1可為經側氧基(=O)取代之 C_1-C_6烷基。舉例而言，R^1可為-$C(=O)CH_3$。

【0129】可與本發明之由式 I 或式 I-1 表示之化合物組合投予的抗癌劑可選自由以下組成之群：化學抗癌劑、靶向抗癌劑、抗癌病毒、抗體治療劑、細胞治療劑、免疫檢查點抑制劑及其組合。

【0130】在一個實施例中，本發明之由式 I 或式 I-1 表示之化合物可單獨或與以下組合投予：其他抗癌療法，諸如放射線療法、紫杉烷衍生物(例如太平洋紫杉醇、多西他賽(docetaxel))、鉑化合物(例如順鉑、卡鉑)、抗代謝物(例如 5-FU、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-硫代鳥嘌呤)、CDK4/6 抑制劑(例

如阿貝力布(abemaciclib)、帕泊昔布(palbociclib))、免疫治療劑(例如抗 CTLA4 抗體、抗 PD1 抗體)、血管生成抑制劑(例如貝伐單抗(bevacizumab)、尼達尼布(nintedanib)、瑞戈非尼(regorafenib))、拓樸異構酶抑制劑(例如伊立替康(irinotecan)、SN-38、阿黴素(doxorubicin))、ERK 抑制劑(例如優立替尼(ulixertinib)、賴特基布(rineterkib))、MDM2 抑制劑(例如阿佐馬林(alrizomadlin))、PARP 抑制劑(尼拉帕尼(niraparib))、MCL-1 抑制劑、mTOR 抑制劑(例如雷帕黴素(rapamycin)、坦羅莫司(temsirolimus)、INK-128 (賽泮替布(sapanisertib))、依維莫司(everolimus))、BET 抑制劑(JQ1)、CDK9 抑制劑(例如 AT-7519)、IGF1/2 或 IGF1-R 抑制劑(NVP-ADW742)、PIK 抑制劑(杜維昔布(duvelisib))、EGFR 抑制劑(例如阿帕替尼(apatinib)、奧希替尼(osimertinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、拉澤替尼(lazertinib)、吉非替尼(gefitinib)、來那替尼(neratinib))、ErbB2 (HER2)抑制劑(例如曲妥珠單抗(trastuzumab)、伊比替尼(irbinitinib)、來那替尼(neratinib))、ALK 抑制劑(例如克卓替尼(crizotinib)、艾樂替尼(alectinib))、MEK 抑制劑(例如曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib))、BCR-ABL 抑制劑(例如伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、達沙替尼(dasatinib))、FGFR1、FGFR2 或 FGFR3 抑制劑(例如尼達尼布(nintedanib))、ROS1 抑制劑(例如克卓替尼(crizotinib)、恩曲替尼(entrectinib)、瑞普替尼(repotrectinib))、c-MET 抑制劑(例如特潑替尼(tepotinib))、AXL 抑制劑(例如貝西替尼(bemcentinib))、NTRK1 抑制劑(例如瑞普替尼(repotrectinib))、RET 抑制劑(例如普拉替尼(pralsetinib))、KRAS G12C 抑制劑(例如索妥昔布(sotorasib)、達格昔布(adagrasib)、曲美替尼(trametinib)、JDQ443)、KRAS G12D 抑制劑(例如 MRTX1133)、SHP2 抑制劑(例如 TNO155)、mutBRAF 抑制劑(例如達拉非尼(dabrafenib))、PI3K 抑制劑(例如艾培昔布(alpelisib)、阿托昔布(apitolisib))、Aurora A 抑制劑(例如 MK-5108)、泛 Aurora 抑制劑(例如達魯舍替(danusertib)、AMG-900、瑞維新(reversine))、BTK 抑制劑(例如依魯替尼

(ibrutinib))、Wee1 抑制劑(例如 MK-1775)、DHFR 抑制劑(例如胺甲喋呤(methotrexate))、HSP90 抑制劑(例如 BIIB021)、A3AR 拮抗劑(例如瑞維新)、泛素 E1 酶抑制劑(例如 MLN-7243)、Bcl-2 抑制劑(例如 ABT-737)、EZH2 抑制劑(例如 GSK-343)、ARID1A 抑制劑(例如 GSK-343)、SUMO 化抑制劑(例如 2-D08)、CHK1 抑制劑(例如 SCH-900776)、HDAC 抑制劑(例如恩替司他(entinostat))、JAK1/2 抑制劑(例如蘆可替尼(ruxolitinib))、蛋白酶體抑制劑(例如卡非佐米(carfilzomib))、AKT 抑制劑(例如伊巴替布(ipatasertib))、GR 抑制劑(例如普賴蘇穠(prednisolone))、PLK1 抑制劑(例如伏拉塞替(volasertib))或泛 RAF 抑制劑(例如索拉非尼(sorafenib))等。

【0131】 本發明之由式 I 或式 I-1 表示之化合物可與上文所描述之其他抗癌療法一起使用以增強抗癌療法之作用，從而顯著抑制目標蛋白質或基因之表現及活性。特定言之，由式 I 或式 I-1 表示之化合物不僅具有其自身抗癌功效，且亦可提高靶向抑制劑之抗癌功效。因此，當式 I 或式 I-1 與以上抗癌療法一起使用時，其可展現優於其單獨使用時之抗癌功效總和的抗癌功效。

【0132】 如本文所用，術語「化學抗癌劑」亦稱為抗贅生劑或細胞毒性劑。其為如下藥物之通用術語：該等藥物主要藉由直接作用於 DNA 以阻斷 DNA 複製、轉錄及轉譯過程，或藉由干擾代謝路徑中核酸前驅物之合成且抑制細胞分裂來展現抗癌活性。抗腫瘤藥物不僅作用於腫瘤細胞且亦作用於正常細胞上且展現細胞毒性。化學抗癌劑可用於維持療法。另外，如本文所用，術語「維持療法」係指初始抗癌療法之後使用藥物治療癌症，並且係指為了預防或延遲癌症復發而執行的治療方法。

【0133】 特定言之，化學抗癌劑可為選自由以下組成之群的任一者：烷基化劑、微管抑制劑、抗代謝物及拓樸異構酶抑制劑。烷基化劑可為選自由以下組成之群的任一者：甲基二(氯乙基)胺(Mechlorethamine)、環磷醯胺

(Cyclophosphamide)、依弗醯胺(Ifosfamide)、黴法蘭(Melphalan)、氯芥苯丁酸(Chlorambucil)、噻替派(Thiotepa)、六甲蜜胺(Altretamine)、丙卡巴肼(Procarbazine)、硫酸布他卡因(Busulfan)、鏈佐黴素(Streptozotocin)、卡莫司汀(Carmustine)、洛莫司汀(Lomustine)、達卡巴嗪(Dacarbazine)、順鉑、卡鉑及奧沙利鉑(Oxaliplatin)。微管抑制劑可為選自由以下組成之群的任一者：多西他賽、太平洋紫杉醇、維爾邦(Velban)、安可平(Oncovin)及溫諾平(Navelbine)。抗代謝物可為選自由以下組成之群的任一者：氟尿嘧啶(Fluorouracil)、卡培他濱(Capecitabine)、阿糖胞苷(Cytarabine)、吉西他濱(Gemcitabine)、氟達拉賓(Fludarabine)、胺甲喋呤、培美曲塞(Pemetrexed)、6-硫代鳥嘌呤及巯基嘌呤。拓樸異構酶抑制劑可為選自由以下組成之群的任一者：衣康汀(Hycamtin)、開普拓(Camptosar)、維派德(Vepesid)、博萊杉(Blenoxane)、阿德力黴素(Adriamycin)、SN-38、阿黴素及色魯比定(Cerubidine)。

【0134】如本文所用，術語「靶向抗癌劑」為藉由靶向僅頻繁出現在癌細胞中之特定蛋白質或特定基因之變化而阻斷與癌症生長及發展有關之信號，從而特異性殺滅癌細胞的治療劑。將其歸類為在細胞外部反應之單株抗體及在細胞內部起作用之小分子物質。單株抗體為阻斷傳輸至細胞外部的癌細胞誘導信號，且作用於與增殖、死亡及其類似者有關之起始信號的抗癌劑，且小分子物質作用於細胞內出現的複雜信號轉導。

【0135】特定言之，待靶向之蛋白質可為 mTOR、PI3K、EGFR、VEGFR、CD20、CD38、RNAK-L、BTK、Bcr-abl、PDGFR/FGFR 家族、MEK、KRAS、ERK1/2、HER2/Neu、泛素、JAK、ALK、PARP、TGFβR、蛋白酶體、Bcl-2、C-Met、VR1、VR2、VR3、c-kit、AXL、RET、BRAF、泛 RAF、SHP2、SRC、LCK、DNMT、CDK4/6、CDK9、BET、MDM2、IGF1/2 或 IGF1-R、ROS1、NTRK1、PIK、DHFR、泛 Aurora、Aurora A、WEE1、HSP90、A3AR、EZH2、ARID1A、

CHK1、ATR、HDAC1/3、AKT、PLK1、SUMO 化相關蛋白質、STING 及其類似物。

【0136】靶向抗癌劑可為選自由以下組成之群的任一者：雷帕黴素(Rapamycin)、西羅莫司(Sirolimus)、坦西羅莫司(Temsilorimus)、依維莫司(Everolimus)、地磷莫司(Ridaforolimus)、INK-128、艾培昔布(Alpelisib)、西妥昔單抗(Cetuximab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、帕妥株單抗(Pertuzumab)、吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、奧希替尼(Osimertinib)、拉澤替尼(Lazertinib)、帕尼單抗(Panitumumab)、阿西替尼(Axitinib)、樂伐替尼(Lenvatinib)、貝伐單抗(Bevacizumab)、雷莫蘆單抗(Ramucirumab)、阿柏西普(Aflibercept)、利妥昔單抗(Rituximab)、奧比珠單抗(Obinutuzumab)、達雷木單抗(Daratumumab)、德諾單抗(Denosumab)、依魯替尼(Ibrutinib)、達沙替尼(Dasatinib)、尼羅替尼(Nilotinib)、伊馬替尼(Imatinib)、伯舒替尼(Bosutinib)、高倫替布(Galunisertib)、瓦妥色替(Vactosertib)、富巴替尼(Futibatinib)、尼達尼布(Nintedanib)、舒尼替尼(Sunitinib)、索拉非尼(Sorafenib)、卡博替尼(Cabozantinib)、瑞戈非尼(Regorafenib)、馬賽替尼(Masitinib)、司馬沙尼(Semaxanib)、替沃紮尼(Tivozanib)、凡德他尼(Vandetanib)、帕佐泮尼(Pazopanib)、達拉非尼(Dabrafenib)、索妥昔布(Sotorasib)、達格昔布(Adagrasib)、JDQ443、MRTX1133、優立替尼(Ulixertinib)、阿法替尼(Afatinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、來那替尼(Neratinib)、來那度胺(Lenalidomide)、伊沙佐米(Ixazomib)、蘆可替尼(Ruxolitinib)、來他替尼(Lestaurtinib)、帕瑞替尼(Pacritinib)、曲美替尼(Trametinib)、考比替尼(Cobimetinib)、司美替尼(Selumetinib)、貝美替尼(Binimetinib)、艾樂替尼(Alectinib)、勞拉替尼(Lorlatinib)、克卓替尼(Crizotinib)、維納妥拉(Venetoclax)、貝西替尼(Bemcentinib)、吉列替尼(Gilteritinib)、塞爾帕替尼(Selpercatinib)、普拉替尼(Pralsetinib)、恩拉非尼(Encorafenib)、維羅非尼(Vemurafenib)、貝伐拉非尼(Belvarafenib)、RMC-4630、巴普非布(Batoprotafib)、

WH-4-023、奧拉帕尼(Olaparib)、拉唑帕尼(Talazoparib)、尼拉帕尼(Niraparib)、瑞卡帕尼(Rucaparib)、阿紮胞苷(Azacitidine)、地西他濱(Decitabine)、瓜達西汀(Guadecitabine)、阿貝力布(Abemaciclib)、利波西利(Ribociclib)、帕泊昔布(Palbociclib)、CDN、SB11285、賴特基布(Rineterkib)、瑞普替尼(Repotrectinib)、特潑替尼(Tepotinib)、阿佐馬林(Alrizomadlin)、JQ1、NVP-ADW742、杜維昔布(Duvelisib)、伊比替尼(Irbinitinib)、達魯舍替(Danusertib)、MK-1775、AMG-900、BIIB021、瑞維新(Reversine)、MLN-7243、ABT-737、MK-5108、GSK-343、2-D08、SCH-900776、恩替司他(Entinostat)、卡非佐米(Carfilzomib)、阿托昔布(Apitolisib)、伊巴替布(Ipatasertib)、伏拉塞替(Volasertib)、AT-7519、胺甲喋呤、渥曼青黴素(Wortmannin)、ERAS-007、PYR-41、MLN4924、RO-5503781、MK-8242、SAR-405838、CGM097、DS3032b、雷克塔西汀(Lactacystin)、二硫龍(Disulfiram)、表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(Epigallocatechin-3-gallate)、馬瑞佐米(Marizomib)、奧普洛佐米(Oprozomib)、迪蘭佐米(Delanzomib)、埃普黴素(Epoxomicin)、MG132、β-甲基丁酸 β-羥酯(Beta-hydroxy beta-methylbutyrate)、硼替佐米(Bortezomib)、納維克拉斯(Navitoclax)、那波拉非尼(Naporafenib)、PF-07284892、TNO155、赫司沛啶(Hesperadin)、LY3295668、陶紮色替(Tozasertib)、阿諾替布(Azenosertib)、ZNL-02-096、RP-6306、GSK-1520489A、BIIB028、MPC-3100、PU-H71、Debio093、SNX-5422、AUY922、KF-26777、MRS-545、CAY10498、DZNep、EPZ005687、EI1、GSK126、UNC1999、他澤司他(Tazemetostat)、西奈芬淨(Sinefungin)、GSK-343、大衛汀(Davidiin)、CID9549553、SRA737、V158411、PF-477736、AZD7762、普瑞替布(Prexasertib)、貝佐替布(Berzosertib)、加塞替布(Gartisertib)、色拉瑟替(Ceralasertib)、帕比諾他(Panobinostat)、莫塞諾他(Mocetinostat)、曲古黴素 A(Trichostatin A)、CBUD-1001、阿貝司他(Abexinostat)、VQD-002、哌立福新(Perifosine)、米替福新(Miltefosine)、MK-2206、AZD5363、

利戈色替(Rigosertib)、I-BET 151、I-BET 762、OTX-015、TEN-010、CPI-203、CPI-0610、奧林酮(Olinone)、RVX-208、ABBV-744、LY294002、AZD5153、MT-1、MS645、芬妥木單抗(Figitumumab)、美卡舍明(Mecasermin)、rhIGF-1、BI 885578、布帕利塞(Buparlisib)、考班昔布(Copanlisib)、達托里昔布(Dactolisib)、艾德昔布(Idelalisib)、帕薩利司(Parsaclisib)、帕克薩昔布(Paxalisib)、他司利塞(Taselisib)、贊德昔布(Zandelisib)、伊納沃利昔布(Inavolisib)、AZD4573、阿圖昔布(Atuveciclib)、VIP152、A-1592668、JSH-150、SLS009、羅斯維汀(Roscovitine)及 DMXAA。

【0137】 如本文所用，術語「哺乳動物雷帕黴素目標蛋白(mTOR)」亦稱為雷帕黴素機制目標蛋白或 FK506 結合蛋白 12-雷帕黴素相關蛋白 1 (FRAP1)，且為屬於磷脂醯肌醇 3-激酶相關激酶(PIKK)家族之蛋白質。mTOR 由人類中之 FRAP1 基因編碼且為絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶，其調節細胞生長、細胞增殖、細胞活動性、細胞存活、蛋白質合成及轉錄。mTOR 抑制劑可藉由抑制自噬、脂肪生成、增殖及蛋白質合成等來抑制腫瘤存活。mTOR 抑制劑可為例如雷帕黴素、西羅莫司、坦西羅莫司、依維莫司、地磷莫司或 INK-128 (賽泮替布、MLN0128、TAK-228)。

【0138】 如本文所用，術語「磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)」亦稱為磷脂醯肌醇 3-激酶，且為涉及細胞功能(諸如細胞生長、增殖、分化、活動性、存活及細胞內信號調節)之酶，且與癌症相關。PI3K 包括次單元，諸如 p110-α/β/γ/δ (PI3Kα/β/γ/δ)。PI3K 靶向抗癌劑可包括艾培昔布、渥曼青黴素、LY294002、艾德昔布、考班昔布、杜維昔布、阿托昔布(GDC-0980、RG7422、GNE 390)及其類似物。

【0139】 如本文所用，術語「表皮生長因子受體(EGFR)」為調節細胞生長、分裂、存活及死亡之細胞膜受體，且 EGFR 之表現在各種癌症之腫瘤組織中增

加。已知 EGFR 增加之腫瘤組織具有高侵襲性、轉移性及抗癌劑耐藥性。在一個實施例中，作為 EGFR 抑制劑抑制 EGFR 之物質可為西妥昔單抗、曲妥珠單抗、帕妥株單抗、吉非替尼、厄洛替尼、奧希替尼、拉澤替尼或帕尼單抗。

【0140】 如本文所用，術語「血管內皮生長因子受體(VEGFR)」為誘導血管生成之血管內皮生長因子之細胞膜受體，且 VEGFR 抑制劑抑制血管生成，從而抑制腫瘤生長及轉移。在一個實施例中，VEGF 抑制劑或 VEGFR 抑制劑可為阿西替尼、樂伐替尼、貝伐單抗、雷莫蘆單抗或阿柏西普。

【0141】 如本文所用，術語「CD20 (B 淋巴球抗原 CD20)」為 B 細胞表面上所表現的蛋白質且作為目標蛋白用於治療 B 細胞淋巴瘤。靶向 CD20 之抑制劑可為利妥昔單抗或奧比珠單抗。

【0142】 如本文所使用，術語「分化簇 38 (CD38)」為調節細胞增殖及死亡同時充當免疫細胞中之信號轉導系統受體的蛋白質，且靶向此蛋白質之抑制劑可為達雷木單抗。

【0143】 如本文所用，術語「核因子 κ-B 受體活化因子配位體(RNAK-L)」為破骨細胞表面上所表現之 RANK 受體，且當藉由結合至配位體而活化時，其用以引起骨破壞。RANK-L 抑制劑主要用於罹患骨轉移或骨質疏鬆症的癌症患者，且特定言之，其可為德諾單抗。

【0144】 如本文所用，術語「布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase，BTK)」係一種涉及 B 細胞增殖之酶，且在過度表現時，其可發展為血液學癌症。在一個實施例中，靶向 BTK 之抑制劑可為依魯替尼。

【0145】 如本文所用，術語「Bcr-abl」為在患有慢性骨髓性白血病之患者中高度表現且已知誘導血細胞之異常增殖的融合蛋白。特定言之，此蛋白質之抑制劑可為達沙替尼、尼羅替尼、伊馬替尼或伯舒替尼。

【0146】 如本文所用，術語「腫瘤生長因子 β 受體(TGFβR)」為腫瘤生長因

子的細胞膜受體，且調節上皮細胞及造血細胞的生長、遷移、分化、死亡及其類似者。靶向 TGFβR 之抑制劑可包括高倫替布或瓦妥色替，但不限於此。

【0147】 如本文所用，術語「血小板衍生生長因子受體(PDGFR)」為頻繁在癌細胞中表現且已知涉及血管生成以調節癌症生長、轉移及耐藥性之 PDGF 的細胞膜受體。纖維母細胞生長因子受體(FGFR)為纖維母細胞生長因子(FGF)之受體且調節各種生物過程，包括細胞生長、分化及遷移及其類似者。FGFR 基因頻繁發生突變，且此等突變體通常在乳癌、子宮癌、卵巢癌、子宮頸癌及其類似者中觀測到。靶向 PDGFR 或 FGFR 之抑制劑可為富巴替尼(futibatinib)、尼達尼布、舒尼替尼、伊馬替尼、索拉非尼、卡博替尼、樂伐替尼、瑞戈非尼、馬賽替尼、司馬沙尼、替沃紮尼、凡德他尼、阿西替尼或帕佐泮尼。

【0148】 如本文所用，術語「MEK (促分裂原活化蛋白激酶之激酶)」為使促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化之雙重特異性激酶，亦稱為 MAP2K、MEK 或 MAPKK。當 MEK 受到抑制時，細胞增殖受到阻斷且誘導細胞死亡。MEK 靶向抗癌劑可為考比替尼、司美替尼、曲美替尼或貝美替尼。

【0149】 如本文所用，術語「基爾斯滕氏大鼠肉瘤病毒(Kirsten rat sarcoma virus；KRAS)」係指產生為 RAS/MAPK 路徑之一部分的稱為 K-Ras 之蛋白質的基因，且為指導細胞生長、分裂、增殖及分化信號的致癌基因。KRAS 靶向抗癌劑可為索妥昔布、達格昔布、JDQ443 或 MRTX1133。

【0150】 如本文所用，術語「胞外信號調節激酶 1/2 (ERK1/2)」係指涉及包括細胞中之減數分裂、有絲分裂及有絲分裂後功能之調節的功能之廣泛表現之蛋白激酶胞內信號分子。ERK 路徑之破壞常在癌症中觀測到。ERK1/2 靶向抗癌劑可為賴特基布、優立替尼(BVD-523)或 ERAS-007。

【0151】 如本文所用，術語「人類表皮生長因子受體 2 (HER-2/neu)」藉由 PI3K/AKT 之活化來調節細胞增殖。其過度表現於轉移性乳癌及卵巢癌及其類似

者中，且已知誘導對抗癌劑之耐藥性。Her2/neu 靶向抗癌劑可為曲妥珠單抗、阿法替尼、拉帕替尼、伊比替尼(圖卡替尼(tucatinib))或來那替尼。

【0152】 如本文所用，術語「泛素」藉由結合至其他蛋白質且誘導蛋白酶體(一種蛋白分解酶)之蛋白水解(泛素-蛋白酶體系統，UPS)來維持細胞恆定性。在各種腫瘤中觀測到 UPS 之異常表現或活性，且 UPS 之抑制劑展現抗癌活性。舉例而言，靶向泛素 E1 酶之抑制劑可包括 MLN-7243 (TAK-243)、PYR-41、MLN4924 及其類似物，且 MDM2 E3 泛素連接酶抑制劑可包括 RO-5503781 (伊達努素(idasanutlin))、MK-8242、SAR-405838、CGM097、DS3032b 及其類似物。

【0153】 如本文所用，「蛋白酶體抑制劑」可藉由阻斷蛋白酶體(降解蛋白質之細胞複合體)之作用來治療癌症。蛋白酶體之抑制防止促細胞凋亡因子(諸如 p53 蛋白)之降解，從而活化依賴於促細胞凋亡路徑之抑制的腫瘤細胞之計畫性細胞死亡。蛋白酶體抑制劑可包括雷克塔西汀、二硫龍、表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯、馬瑞佐米(鹽孢菌素 A (salinosporamide A))、奧普洛佐米(ONX-0912)、迪蘭佐米(CEP-18770)、埃普黴素、MG132、β-甲基丁酸 β-羥酯、硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米及其類似物。

【0154】 如本文所用，術語「Janus 激酶(JAK)」為 STAT 之上游蛋白質，STAT 為調節細胞增殖、細胞存活、細胞遷移及免疫反應之轉錄因子，且已知 JAK 抑制劑透過抑制 STAT 活性而減少細胞增殖且誘導細胞死亡。JAK 包括 JAK1、JAK2、JAK3 及 TYK2 (酪胺酸激酶 2)。靶向 JAK 之抑制劑可為蘆可替尼、來他替尼或帕瑞替尼。

【0155】 如本文所用，術語「未分化淋巴瘤激酶(ALK)」為促進細胞增殖、細胞遷移及血管生成且抑制細胞死亡之信號轉導介體，且在各種癌症組織中過度活化。靶向 ALK 之抑制劑可為艾樂替尼、勞拉替尼或克卓替尼。

【0156】 如本文所用，術語「Bcl-2」為抑制細胞死亡之蛋白質，且在各種

癌症組織中過度表現或過度活化。靶向 Bcl-2 之抑制劑可包括維納妥拉、ABT-737、納維克拉斯(ABT-263)及其類似物。

【0157】 如本文所用，術語「C-Met」為肝細胞生長因子(HGF)之受體，且活化與細胞生長、形成、運動性、存活及血管生成及其類似者相關之信號轉導。C-Met 靶向抗癌劑可為克卓替尼、特潑替尼或卡博替尼。

【0158】 如本文所用，術語「類香草素受體(VR)」亦稱為瞬時受體電位類香草素(TRPV)，且以 VR1、VR2、VR3、VR4、VR5 及 VR6 之形式存在。已知 VR 在癌症進展過程之各階段調節癌細胞之增殖、死亡、遷移、浸潤及血管生成。

【0159】 如本文所用，術語「c-kit」亦稱為 CD117，且誘導活化細胞存活、增殖及分化的信號轉導。c-kit 為原致癌基因，且此基因之過度表現或突變與癌症發展相關。在一個實施例中，c-kit 靶向抗癌劑可為伊馬替尼、達沙替尼或瑞戈非尼。

【0160】 如本文所用，術語「AXL (酪胺酸-蛋白激酶受體 UFO)」係一種酪胺酸激酶受體，其存在於細胞表面上且介導涉及細胞增殖及存活之信號轉導。已知其涉及抗癌治療中對抗癌劑之耐藥性。在一個實施例中，AXL 靶向抗癌劑可為貝西替尼或吉列替尼。

【0161】 如本文所用，術語「轉染期間重排(RET)」為介導涉及細胞增殖、細胞死亡及存活之信號的受體，且已知 RET 中之突變涉及癌症發展。靶向 RET 之抑制劑可為塞爾帕替尼或普拉替尼，但不限於此。

【0162】 如本文所用，術語「BRAF」為涉及細胞增殖、細胞週期調節、細胞存活、血管生成、細胞遷移及其類似者之 MAPK 信號轉導介體，且在癌細胞中觀測到基因突變。靶向 BRAF 之抑制劑可為達拉非尼、恩拉非尼(LGX818)或維羅非尼。

【0163】 如本文所用，術語「泛 RAF」涵蓋諸如 BRAF、ARAF 及 CRAF

之 RAF 家族物質。靶向泛 RAF 之抑制劑可為那波拉非尼、貝伐拉非尼或索拉非尼。

【0164】 如本文所用，術語「含 Src 同源區 2 區域磷酸酶-2 (SHP2)」亦稱為非受體型酪胺酸蛋白磷酸酶 11 (PTPN11)或蛋白酪胺酸磷酸酶 1D/2C (PTP-1D/2C)，且已知其為調節各種細胞過程(包括細胞生長、分化、有絲分裂週期及致癌轉化)之信號分子。SHP2 突變之活化見於神經母細胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、乳癌、肺癌、結腸直腸癌及其類似癌症中。靶向 SHP2 之抑制劑可包括例如 PF-07284892、RMC-4630 (SHP2-IN-7)或巴普非布(TNO155)。

【0165】 如本文所用，術語「SRC (原致癌基因酪胺酸蛋白激酶)」係指調節胚胎發育及細胞生長之非受體酪胺酸激酶蛋白質，亦稱為 c-Src，且已知其活性位準之升高與癌症進展相關。SRC 抑制劑可為例如達沙替尼或伯舒替尼。

【0166】 如本文所用，術語「淋巴球特異性蛋白質酪胺酸激酶(LCK)」屬於 Src 激酶家族(SFK)且活化 T 細胞受體信號轉導。LCK 之突變及功能異常抑制 T 細胞活化，且已知 LCK 過度表現與癌症、哮喘、1 型糖尿病、類風濕性關節炎、牛皮癬、全身性紅斑性狼瘡症、發炎性腸病(克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)及其類似者相關。靶向 LCK 之抑制劑可為例如 WH-4-023。

【0167】 如本文所用，術語「聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)」為藉由識別細胞核中之受損 DNA 而活化，且隨後活化 DNA 修復相關蛋白質之蛋白質。靶向 PARP 之抑制劑藉由抑制癌細胞中之 DNA 修復來抑制癌細胞增殖。在一個實施例中，靶向 PARP 之抑制劑可為奧拉帕尼、拉唑帕尼、尼拉帕尼或瑞卡帕尼。

【0168】 如本文所用，術語「DNA 甲基轉移酶(DNMT)」為將甲基附接至包裹 DNA 之組蛋白的酶，且透過此過程，抑制基因之表現。靶向 DMNT 之抑制劑藉由抑制癌症抑制基因之高甲基化及誘導癌症抑制基因之正常表現而展現抗癌活性。在一個實施例中，靶向 DNMT 之抑制劑可為阿紮胞苷、地西他濱或瓜

達西汀。

【0169】 如本文所用，術語「週期蛋白依賴性激酶(CDK) 4/6」為藉由調節細胞週期而促進細胞生長，且在各種惡性腫瘤之發展及進展期間過度活化之蛋白質。靶向 CDK4/6 之抑制劑藉由抑制癌細胞之細胞週期、抑制細胞增殖及誘導細胞死亡來展現抗癌活性。靶向 CDK4/6 之抑制劑可為阿貝力布(LY2835219)、利波西利或帕泊昔布。

【0170】 如本文所用，術語「Aurora 激酶」為細胞增殖所必需的絲胺酸/蘇胺酸激酶且係指幫助分裂細胞將基因材料分配至子細胞之磷酸轉移酶。Aurora 激酶藉由控制染色分體分離而在細胞分裂中起重要作用，且分離中之缺陷可導致腫瘤發生。Aurora A (Aurora 2)在有絲分裂前期期間起作用且涉及中心體(真核細胞中之微管組織中心)之正確複製及分離。Aurora B (Aurora 1)負責將有絲分裂紡錘體連接至著絲點。Aurora C (AURKC)在生殖細胞中起作用。靶向 Aurora A 之抑制劑可包括 MK-5108、赫司沛啶、LY3295668 及其類似物。靶向泛 Aurora 之抑制劑可包括達魯舍替、AMG-900、瑞維新、陶紮色替(VX-680)及其類似物。

【0171】 如本文所用，術語「WEE1」為屬於 Ser/Thr 蛋白激酶家族之 96 kDa 細胞核激酶，亦稱為有絲分裂抑制蛋白激酶 Wee1。促有絲分裂因子(MPF)調節由 DNA 損傷引起之細胞凋亡，且 WEE1 對 MPF 之負調節引起異常有絲分裂及對由 DNA 損傷引起之細胞凋亡的抗性。靶向 WEE1 之抑制劑可藉由調節 WEE1 降低癌細胞中對 DNA 損傷誘導之細胞凋亡的敏感性。靶向 WEE1 之抑制劑可包括 MK-1775 (阿達替布(adavosertib))、阿諾替布(ZN-C3)、ZNL-02-096 及其類似物。

【0172】 如本文所用，術語「膜相關酪胺酸/蘇胺酸蛋白激酶 1 (PKMYT1)」屬於 Wee1 蛋白激酶家族，且為 CDK1 磷酸化之調節因子，且為透過 CCNE1 擴增之加成性致死治療某些類型之 DNA 損傷反應性癌症的有效治療目標。靶向

PKMYT1 之抑制劑可包括 RP-6306、GSK-1520489A 及其類似物。

【0173】 如本文所用，術語「熱休克蛋白 90 (HSP90)」係指幫助其他蛋白質恰當摺疊、使蛋白質自熱應力穩定化且幫助蛋白質降解之伴護蛋白。其可藉由使許多腫瘤生長所需之蛋白質穩定化而展現抗癌功效。HSP90 抑制劑可包括 BIIB021、BIIB028、MPC-3100、PU-H71、Debio093、SNX-5422、AUY922 及其類似物。

【0174】 如本文所用，術語「腺苷 A3 受體(A3AR；ADORA3)」係指 G 蛋白偶合受體，其結合至 Gi/Gq 且涉及各種胞內信號傳導路徑及生理功能，且在病理性人類細胞中過度表現，且可介導細胞增殖及細胞死亡。靶向 A3AR 之治療劑可包括瑞維新、KF-26777、MRS-545、CAY10498 及其類似物。

【0175】 如本文所用，術語「zeste 強化子同源物 2 (EZH2)」係指參與組蛋白甲基化及最終轉錄抑制之 EZH2 基因編碼的組蛋白-離胺酸 N-甲基轉移酶。因為 EZH2 幫助癌細胞分裂及增殖，且以比健康細胞中更大的量在包括乳癌、前列腺癌、膀胱癌、子宮癌、腎癌以及黑色素瘤及淋巴瘤之廣泛範圍之癌症中發現，所以其係抗癌治療之有吸引力的目標。靶向 EZH2 之抑制劑可包括 DZNep、EPZ005687、EI1、GSK126、UNC1999、他澤司他、西奈芬淨及其類似物。

【0176】 如本文所用，術語「含富 AT 互相作用區域之蛋白質 1A (ARID1A)」為 SWI/SNF 家族之成員，具有解旋酶及 ATP 酶活性，且藉由改變特定基因周圍之染色質結構調節彼等基因之轉錄。ARID 區域為 DNA 結合區域，其可特異性結合已知藉由 SWI/SNF 複合體在 β-血球蛋白基因座處識別之富 AT 之 DNA 序列，且蛋白質之 C 端可刺激糖皮質激素受體依賴性轉錄活化。此基因中之突變通常見於胃癌、卵巢透明細胞癌及胰臟癌中。靶向 EZH2/ARID1A 之抑制劑可包括 GSK-343 及其類似物。

【0177】 如本文所用，術語「SUMO 化」為將小泛素樣調節子(SUMO)多肽

共價連接至目標蛋白之離胺酸殘基的轉譯後修飾。SUMO 化之酶路徑極類似於泛素化，且包括活化酶、結合酶、連接酶及去結合酶。在癌症及神經疾病中觀測到 SUMO 化路徑之失調，其中 SUMO 酶在許多癌症中上調且 SUMO 位準與預後及疾病進展直接相關。SUMO 化抑制劑可包括大衛汀、CID9549553、2-D08 及其類似物。

【0178】 如本文所用，術語「檢查點激酶 1 (CHK1；CHEK1)」為調節 DNA 損傷反應(DDR)及細胞週期檢查點反應之絲胺酸/蘇胺酸特異性蛋白激酶。CHK1 之活化引起細胞週期檢查點之起始、細胞週期停滯、DNA 修復及細胞凋亡，藉此阻止受損細胞進展通過細胞週期。CHK1 過度表現於許多腫瘤中，包括乳癌、結腸癌、肝癌、胃癌及鼻咽癌，且 CHK1 表現與腫瘤等級及疾病復發之間的正相關性表明 CHK1 可促進腫瘤生長。靶向 CHK1 之抑制劑可包括 SCH-900776、SRA737、V158411、PF-477736、AZD7762、LY2880070 (普瑞替布)及其類似物。

【0179】 如本文所用，術語「毛細血管擴張性失調突變(ATM)及 RAD3 相關激酶(ATR)」係指涉及對某些形式之 DNA 損傷(例如雙股斷裂及複製應激)之細胞反應的蛋白激酶。正常細胞使用 ATM/ATR 信號轉導系統修復受損 DNA，該系統調節針對雙股 DNA 斷裂及複製應激之細胞反應，稱為 DNA 損傷反應(「DDR」)。另一方面，歸因於 DNA 修復過程中 ATM 之缺陷，許多癌細胞展示對 DNA 修復蛋白質，包括 ATR 之高度依賴性。靶向 ATR 之抑制劑可為貝佐替布(VX-970)、加塞替布(VX-803)或色拉瑟替(AZD6738)。

【0180】 如本文所用，術語「組蛋白去乙醯酶(HDAC)」係指自組蛋白及非組蛋白之 ε-N-乙醯基離胺酸胺基酸移除乙醯基，且組蛋白更緊地包覆 DNA，以透過乙醯化及去乙醯化調節 DNA 表現之酶。HDAC 包括諸如 I 類(諸如 HDAC1、HDAC2 及 HDAC3)及 IIA 類(諸如 HDAC4、HDAC5 及 HDAC7)之子群。HDAC 抑制劑在對胰臟癌、食道鱗狀細胞癌(ESCC)、多發性骨髓瘤、前列腺癌、胃癌、

白血病、乳癌、肝癌、卵巢癌、鼻癌、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及神經母細胞瘤之研究中展現抗癌功效。靶向 HDAC 之抑制劑可包括帕比諾他(LBH589)、恩替司他、莫塞諾他、曲古黴素 A、CBUD-1001、阿貝司他(PCI-24781、CRA-024781)及其類似物。

【0181】 如本文所用，術語「AKT (蛋白激酶 B：PKB)」為絲胺酸/蘇胺酸特異性蛋白激酶之集合，其在諸如葡萄糖代謝、細胞凋亡、細胞增殖及轉錄之若干細胞過程中起關鍵作用，且與腫瘤細胞存活、增殖及侵襲性相關。通常在人類癌症及腫瘤細胞中觀測到 AKT 活化，並且腫瘤細胞存活依賴於 AKT。靶向 AKT 之抑制劑可包括 VQD-002、哌立福新、米替福新、MK-2206、AZD5363、伊巴替布及其類似物。

【0182】 如本文所用，術語「Polo 樣激酶 1 (PLK1)」亦稱為絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶 1 或絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶 13 (STPK13)，且為由 603 個胺基酸構成之 66 kDa 酶。大部分結腸直腸癌及肺癌係由 K-RAS 突變引起且已知依賴於 PLK1。當 PLK1 表現藉由細胞培養物中之 RNA 干擾緘默化時，可在不傷害正常細胞的情況下選擇性殺滅 K-RAS 細胞。靶向 PLK1 之抑制劑可包括伏拉塞替、利戈色替及其類似物。

【0183】 如本文所用，術語「溴區域及超末端區域蛋白(BET)」係指識別乙醯化離胺酸殘基之由大約 110 個胺基酸構成的溴區域蛋白質，包括 BRD2、BRD3、BRD4 及 BRDT。其轉化由乙醯化離胺酸殘基傳輸之信號且將其轉化為各種正常或異常表型。溴區域將失調的細胞乙醯體(acetylome)轉譯成疾病表型，且 BET 為癌症及多發性硬化症中之目標。靶向 BET 之抑制劑可包括 JQ1、I-BET 151 (GSK1210151A)、I-BET 762 (GSK525762)、OTX-015、TEN-010、CPI-203、CPI-0610、奧林酮、RVX-208、ABBV-744、LY294002、AZD5153、MT-1、MS645 及其類似物。

【0184】 如本文所用，術語「胰島素樣生長因子(IGF)」係與胰島素具有高序列類似性且涉及細胞與生理環境之間通訊的蛋白質，且包括 IGF1/2、IGF-1R、IGF-2R 及其類似物。IGF-1 刺激前列腺癌及乳癌細胞之生長，且已發現 IGF 涉及諸如癌症及糖尿病之疾病。靶向 IGF1/2 或 IGF-1R 之抑制劑可包括 NVP-ADW742、芬妥木單抗、美卡舍明、rhIGF-1、BI 885578 及其類似物。

【0185】 如本文所用，術語「磷脂醯肌醇激酶(PIK)」由磷脂醯肌醇 3-激酶(PI3K)及磷脂醯肌醇 4-激酶(PI4K)組成。PI3K 涉及藉由在肌醇環之 3-羥基上磷酸化磷酸肌醇進行之細胞信號轉導，且 PI4K 作用於磷脂醯肌醇(PI)以產生第二信使肌醇-1,4,5-三磷酸酯，且其異常與癌症相關。靶向 PIK 之抑制劑可包括杜維昔布、布帕利塞、考班昔布、達托里昔布、艾德昔布、帕薩利司、帕克薩昔布、他司利塞、贊德昔布、伊納沃利昔布及其類似物。

【0186】 如本文所用，術語「週期蛋白依賴性激酶 9 (CDK9)」為與 P-TEFb 相關之週期蛋白依賴性激酶且為細胞週期調節因子。CDK9 涉及通常涉及癌症中之轉錄失調的若干蛋白質-蛋白質相互作用網路。靶向 CDK9 之抑制劑可包括例如 AZD4573、阿圖昔布、VIP152、A-1592668、JSH-150、SLS009、AT-7519、羅斯維汀及其類似物。

【0187】 如本文所用，術語「二氫葉酸還原酶(DHFR)」為使用 NADPH 作為電子供體將二氫葉酸酯還原成四氫葉酸酯之酶，且為多蛋白複合體 TAK/P-TEFb 之組分，TAK/P-TEFb 為轉錄之延長因子，且藉由使 RNA 聚合酶 II 之最大次單元之 C 端區域磷酸化來藉由 RNA 聚合酶 II 起作用。DHFR 負責四氫葉酸酯之細胞內位準，且抑制 DHFR 可限制細胞生長及增殖，其為癌症及細菌感染之標誌。靶向 DHFR 之抑制劑可包括胺甲喋呤、普拉曲沙(pralatrexate)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、曲美沙特(trimetrexate)、諾拉曲特(nolatrexed)、吡曲克辛(piritrexim)、塔洛曲辛(talotrexin)及其類似物。

【0188】 如本文所用，術語「干擾素基因刺激蛋白(STING)」係一種活體內感測因子，其識別來自癌細胞之 DNA 片段，且藉由刺激干擾素基因活化體內之免疫細胞，諸如樹突狀細胞。STING 促效劑展現免疫增強作用及癌症血管生成抑制作用。舉例而言，STING 促效劑可為 CDN、SB11285、DMXAA 及其類似物。

【0189】 本發明之由式 I 或式 I-1 表示之化合物可與上文所描述之其他靶向抑制劑組合使用以增強靶向抑制劑之作用，從而顯著抑制目標蛋白質或基因之表現及活性。特定言之，由式 I 或式 I-1 表示之化合物不僅具有其自身抗癌功效，且亦可提高靶向抑制劑之抗癌功效。因此，當由式 I 或式 I-1 表示之化合物與靶向抑制劑一起使用時，其可展現優於其單獨使用時之抗癌功效總和的抗癌功效。

【0190】 如本文所用，術語「抗癌病毒治療劑」為藉由將靶向癌細胞之特定基因插入至能夠增殖且具有感染性之病毒中來殺滅癌症的治療劑。抗癌病毒治療劑可為塔里穆尼拉赫韋克(Talimogene Laherparepvec)。

【0191】 如本文所用，術語「抗體治療劑」為使用識別癌細胞之特定蛋白質作為抗原之抗體展現抗癌作用的治療劑。抗體治療劑可為西妥昔單抗、曲妥珠單抗、恩他新(emtansine)、恩他新、利妥昔單抗、替伊莫單抗(ibritumomab)、托西莫單抗(tositumomab)、本妥昔單抗(brentuximab)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧比珠單抗、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、貝伐單抗、雷莫蘆單抗、納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、度伐魯單抗(durvalumab)、伊匹單抗(ipilimumab)及其類似物。

【0192】 如本文所用，術語「免疫細胞治療劑」為藉由使用免疫細胞(諸如樹突狀細胞、自然殺手細胞、T 細胞及其類似物)活化體內免疫反應而展現抗癌作用的治療劑。免疫細胞治療劑係藉由以下方式使用：萃取且增強體內之免疫細

胞或對其進行基因修飾且隨後將其注射回體內。代表性免疫細胞治療劑可包括 T 細胞受體修飾之 T 細胞(TCR-T)、嵌合抗原受體修飾之 T 細胞(CAR-T)及其類似物。特定言之，其可為替沙津魯(tisagenlecleucel)或阿基侖賽(axicabtagene ciloleucel)，但不限於此。

【0193】 如本文所用，術語「免疫檢查點抑制劑」為抑制免疫檢查點蛋白(其抑制免疫細胞之分化、增殖及活性)之活性的物質，且已知其藉由防止癌細胞發揮功能來逃避免疫系統以消除癌細胞。免疫檢查點抑制劑可為選自由以下組成之群的任一者：抗 CTLA-4 抗體、抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 PD-L2 抗體、抗 B7-H4 抗體、抗 HVEM 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 GAL9 抗體、抗 LAG3 抗體、抗 VISTA 抗體、抗 KIR 抗體、抗 BTLA 抗體及抗 TIGIT 抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑可為伊匹單抗、派立珠單抗、納武單抗、測米匹單抗(cemiplimab)、阿特珠單抗、阿維魯單抗(avelumab)及度伐魯單抗及其類似物，但不限於此。

【0194】 如本文所用，術語「抗體藥物結合物(ADC)」為藉由抗體與細胞毒性藥物之化學結合透過靶向遞送而展現高抗癌作用之治療劑。其可為吉妥珠單抗-奧佐米星(gemtuzumab-ozogamicin)、本妥昔單抗-維多汀(brentuximab-vedotin)、曲妥珠單抗-恩他新(trastuzumab-emtansine)、伊珠單抗-奧佐米星(inotuzumab-ozogamicin)及甲磺酸艾日布林(eribulin-mesylate)及其類似物。

【0195】 抗癌劑可包括一或多種抗癌劑。特定言之，化合物、其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽可與二種抗癌劑一起使用。舉例而言，二種抗癌劑可為化學抗癌劑及靶向抗癌劑；化學抗癌劑及抗癌病毒；靶向抗癌劑及抗體治療劑；化學抗癌劑及細胞治療劑；以及化學抗癌劑及免疫檢查點抑制劑。另外，二種抗癌劑可為靶向抗癌劑及抗癌病毒；靶向抗癌劑及抗體治療劑；靶向抗癌劑及細胞治療劑；靶向抗癌劑及免疫檢查點抑制劑。另外，二種抗癌劑可為抗癌病

毒及抗體治療劑；抗癌病毒及細胞治療劑；以及抗癌病毒及免疫檢查點抑制劑。另外，二種抗癌劑可為抗體治療劑及細胞治療劑；以及抗體治療劑及免疫檢查點抑制劑。

【0196】 化合物、其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽可與三種抗癌劑一起使用。除二種抗癌劑之外，亦可進一步包括且使用不同抗癌劑。

【0197】 化合物、其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽可與四種抗癌劑一起使用。除三種抗癌劑之外，可進一步包括且使用不同抗癌劑。

【0198】 化合物、其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽可與五種抗癌劑一起使用。除四種抗癌劑之外，可進一步包括且使用不同抗癌劑。

【0199】 化合物、其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽可與六種抗癌劑一起使用。

【0200】 化合物、其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽可與抗癌疫苗組合使用。

【0201】 如本文所用，術語「抗癌疫苗」為藉由向癌症患者投予癌細胞所具有之腫瘤特異性抗原(TSA)以活化免疫系統來增強活體內免疫功能來移除癌細胞的主動性免疫療法。抗癌疫苗可包括 DNA 疫苗、肽疫苗、細胞疫苗及其類似者，其視抗原之類型及抗原之遞送方法而定，且藉由引入抗原產生之細胞疫苗以及 DNA 疫苗當前正代表性地進行研發。

【0202】 化合物、其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽可與抗癌劑及抗癌疫苗組合使用。此處，化合物及抗癌劑與上述相同。

【0203】 在另一態樣中，提供一種用於預防或治療 SOS1 介導之疾病之方法，其包含向個體投予式 I 化合物、其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，或包含其之醫藥組成物。

【0204】 在方法描述中所提及的術語或要素當中，與已提及者相同的術語

或要素與上文描述相同。

【0205】 投予可為經口或非經腸投予。其可以一至若干個分次劑量投予，當經口投予時，基於活性成分以每天每公斤體重 0.01 至 1000 mg，更特定言之 0.1 至 300 mg 之量投予，或當非經腸投予時，基於活性成分以每天每公斤體重 0.01 至 100 mg，更特定言之 0.1 至 50 mg 之量投予。待向特定個體或患者投予之劑量應根據若干相關因素確定，諸如患者之體重、年齡、性別、健康狀況、飲食、投予時間、投予方法、疾病之嚴重程度及其類似因素，且其可由專家適當地增加或減少。

【0206】 如本文所用，術語「個體」係指需要治療疾病之個體，且更具體言之，意謂哺乳動物，諸如人類或非人類靈長類動物、小鼠、犬、貓、馬及牛。

【0207】 在另一態樣中，提供一種抑制樣品或細胞中 SOS1 與 RAS 家族蛋白質及/或 SOS1 與 RAC1 之相互作用的方法，其包含向樣品或細胞投予由式 I 表示之化合物、其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

【0208】 在另一態樣中，提供一種式 I 化合物、其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽之醫療用途，其用於預防或治療 SOS1 介導之疾病；或式 I 化合物、其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以預防或治療 SOS1 介導之疾病之藥劑。

【0209】 在方法或用途描述中所提及的術語或要素當中，與已提及者相同的術語或要素與上文描述相同。

本發明作用

【0210】 式 I 化合物、其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽具有針對 SOS1 之有效抑制活性，特定言之，抑制 SOS1 與 RAS 家族蛋白質之間或 SOS1 與 RAC1 之間的相互作用，且因此，其可用於預防或治療 SOS1 介導之疾病，尤其與 SOS1 及/或 RAS 家族蛋白質之異常活性相關的疾病。

【圖式簡單說明】

【0211】 圖 1 為展示藉由評估根據將實例化合物及索妥昔布單獨或組合地投予至肺癌細胞 NCI-H358 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0212】 圖 2 為展示藉由評估根據將實例化合物及索妥昔布單獨或組合地投予至胰臟癌細胞 MIA PaCa-2 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0213】 圖 3 為展示藉由評估根據將實例化合物及達格昔布單獨或組合地投予至肺癌細胞 NCI-H358 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0214】 圖 4 為展示藉由評估根據將實例化合物及達格昔布單獨或組合地投予至胰臟癌細胞 MIA PaCa-2 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0215】 圖 5a 及圖 5b 為展示藉由評估根據將實例化合物及曲美替尼單獨或組合地投予至肺癌細胞 NCI-H358 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0216】 圖 6a 及圖 6b 為展示藉由評估根據將實例化合物及曲美替尼單獨或組合地投予至胃癌細胞 SNU-1 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0217】 圖 7a 及圖 7b 為展示藉由評估根據將實例化合物及曲美替尼單獨或組合地投予至結腸直腸癌細胞 SW480 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0218】 圖 8 為展示藉由評估根據將實例化合物及奧希替尼單獨或組合地投予至肺癌細胞 H1975 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0219】 圖 9 為展示藉由評估根據將實例化合物及奧希替尼單獨或組合地投予至肺癌細胞 HCC827 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0220】 圖 10 為展示藉由評估根據將實例化合物及拉澤替尼單獨或組合地投予至肺癌細胞 H1975 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0221】 圖 11 為展示藉由評估根據將實例化合物及拉澤替尼單獨或組合地投予至肺癌細胞 HCC827 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0222】 圖 12 為展示藉由評估根據將實例化合物及艾培昔布單獨或組合

地投予至 PIK3CA 突變乳癌細胞 MCF7 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0223】 圖 13 為展示藉由評估根據將實例化合物及 JDQ443 單獨或組合地投予至具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞 H358 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0224】 圖 14 為展示藉由評估根據將實例化合物及 TNO155 單獨或組合地投予至具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞 H358 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0225】 圖 15 為展示藉由評估根據將實例化合物及順鉑單獨或組合地投予至具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞 H358 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0226】 圖 16 為展示藉由評估根據將實例化合物及賴特基布單獨或組合地投予至具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞 H358 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0227】 圖 17 為展示藉由評估根據將實例化合物及優立替尼單獨或組合地投予至具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞 H358 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0228】 圖 18 為展示藉由評估根據將實例化合物及普拉替尼單獨或組合地投予至具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞 H358 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0229】 圖 19 為展示藉由評估根據將實例化合物及瑞普替尼單獨或組合地投予至具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞 H358 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0230】 圖 20 為展示藉由評估根據將實例化合物及特潑替尼單獨或組合地投予至 c-Met 過度表現胃癌細胞 SNU-5 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0231】圖 21 為展示藉由評估根據將實例化合物及貝西替尼單獨或組合地投予至具有高 AXL 表現之肺癌細胞 PC-9 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0232】圖 22 為展示藉由評估根據將實例化合物及阿佐馬林單獨或組合地投予至具有 KRAS G12S 變異體之肺癌細胞 A549 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0233】圖 23 為展示藉由評估根據將實例化合物及依維莫司單獨或組合地投予至具有 KRAS G13D 變異體之結腸直腸癌細胞 LoVo 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0234】圖 24 為展示藉由評估根據將實例化合物及 MRTX1133 單獨或組合地投予至具有 KRAS G12D 變異體之肺癌細胞 AsPC-1 之細胞生存力所獲得的結果的圖式。

【0235】圖 25a 至圖 25c 為展示藉由使用 SynergyScreen 評估將實例化合物組合投予至肺癌細胞 H358 的協同作用所獲得的結果的圖式。

【0236】圖 26a 至圖 26c 為展示藉由使用 SynergyScreen 評估將實例化合物組合投予至肺癌細胞 H358 的協同作用所獲得的結果的圖式。

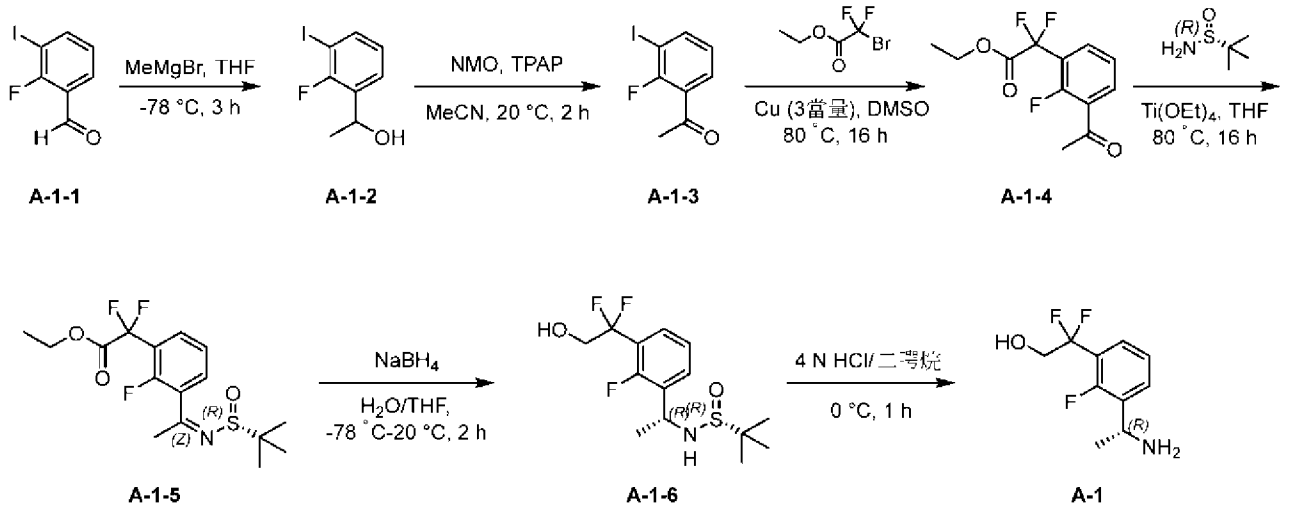
【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

【0237】在下文中，將藉助於以下實例更詳細地描述本發明。然而，以下實例僅用於說明本發明，且本發明之範疇不限於此。

[製備實例]

製備實例 1：2-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙醇(A-1)



步驟 1：1-(2-氟-3-碘-苯基)乙醇的合成

【0238】 在-78℃下向 2-氟-3-碘-苯甲醛(4.0 g，16.00 mmol)於 THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加 MeMgBr (3 M，8.00 mL)，且隨後攪拌混合物 3 小時。將反應混合物傾入飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)中且用 EtOAc 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(7% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-(2-氟-3-碘-苯基)乙醇(4.45 g，83.63%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.72-7.64 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

步驟 2：1-(2-氟-3-碘-苯基)乙酮的合成

【0239】 向 1-(2-氟-3-碘-苯基)乙醇(4.45 g，16.73 mmol)於 MeCN (50 mL)中之溶液中添加 TPAP (高釕酸四丙銨；587.80 mg，1.67 mmol)及 NMO (N-甲基味啉-N-氧化物；2.94 g，25.09 mmol)，且隨後將混合物在 20℃下攪拌 2 小時。將混合物過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(0% EtOAc/石油醚)純化，得到呈白色固體狀之 1-(2-氟-3-碘-苯基)乙酮(3.8 g，12.95 mmol，77.44%產率，90%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.97-7.88 (m, 1H), 7.85-7.78 (dm, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H)。

步驟 3：2-(3-乙醯基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯的合成

【0240】 向 1-(2-氟-3-碘-苯基)乙酮(3.0 g，11.36 mmol)及乙基-2-溴-2,2-二氟-乙酸酯(6.92 g，34.09 mmol，4.38 mL)於 DMSO (30 mL)中之溶液中添加 Cu (2.17 g，34.09 mmol)，且隨後將混合物在 80°C下攪拌 12 小時。將反應混合物傾入水(50 mL)中且用 EtOAc 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 2-(3-乙醯基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯(1.8 g，56.05%產率，92.07%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.08-8.00 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 261.0 $[M+H]^+$。

步驟 4：2-[3-[[(R)-三級丁亞磺醯基]-C-甲基-甲亞胺醯基(carboimidoyl)]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙酸乙酯的合成

【0241】 向 2-(3-乙醯基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯(1.8 g，6.92 mmol)及(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.26 g，10.38 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 $Ti(OEt)_4$ (4.73 g，20.75 mmol)，且隨後將混合物在 80°C下攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水(30 mL)及 EtOAc (30 mL)中且過濾，且隨後用 EtOAc 萃取濾液。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(6% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 2-[3-[[(R)-三級丁亞磺醯基]-C-甲基-甲亞胺醯基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙酸乙酯(1.9 g，74.09%產率，98.03%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.86-7.72 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 364.0 $[M+H]^+$。

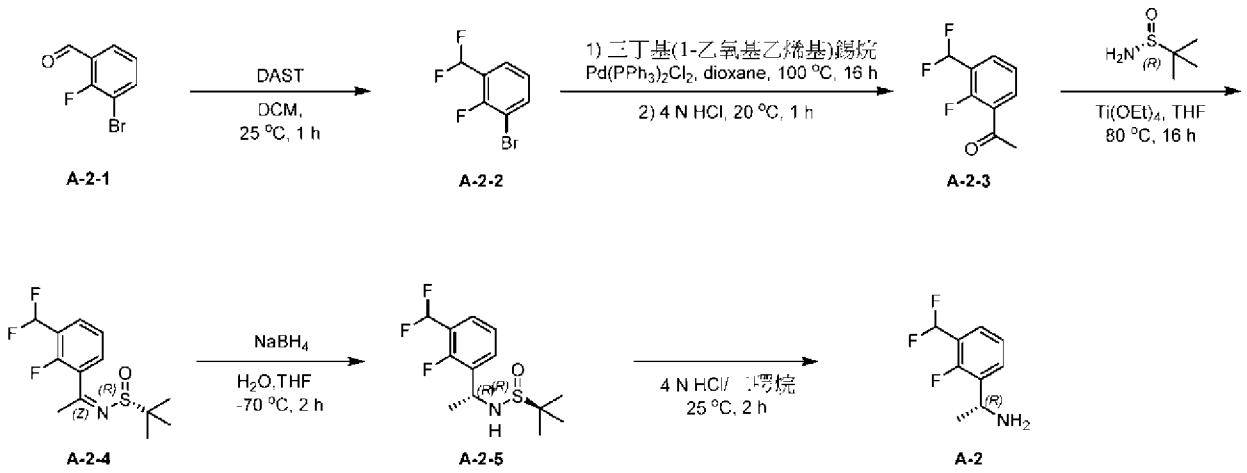
步驟 5：(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0242】 在-78℃下向 2-[3-[[(R)-三級丁亞磺醯基]-C-甲基-甲亞胺醯基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙酸乙酯(900 mg，2.48 mmol)於 THF (10 mL)及 H_2O (0.2 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (210 mg，5.55 mmol)，且隨後將混合物緩慢升溫至 10℃且在 10℃下攪拌 2 小時。將反應混合物傾入冰冷水(30 mL)中且用 EtOAc 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)初級純化之後，藉由製備型 HPLC (Xtimate C18 150*40 mm*10 μm，移動相：[水(NH_3H_2O)-ACN]；B%：25%-55%，10 分鐘)分離且純化二種非鏡像異構物(約 3:1 比率)。在減壓下移除 MeCN，且藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之主要產物(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(440 mg，50.90%產率，92.65%純度，>99% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 5.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.68 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 324.3 $[M+H]^+$。

步驟 6：2-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙醇的合成

【0243】 在 0℃下向(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(440 mg，1.36 mmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加 4N HCl/二噁烷(2 mL)，且隨後將混合物在 0℃下攪拌 1 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之**中間物 A-1** (347 mg，100%產率，95%純度，HCl 鹽)。MS (ESI) m/z = 220.0 $[M+H]^+$。

製備實例 2：(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙胺(A-2)



步驟 1：1-溴-3-(二氟甲基)-2-氟-苯的合成

【0244】向 3-溴-2-氟-苯甲醛(9 g，44.33 mmol)於 DCM (150 mL)中之溶液中添加 DAST (三氟化二乙基胺基硫；14.29 g，88.67 mmol，11.71 mL)，且隨後將混合物在 25°C下攪拌 1 小時。在添加飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)之後，將合併之有機層用 DCM (50 mL×3)萃取。將其用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(100%石油醚)純化，得到呈無色油狀之 1-溴-3-(二氟甲基)-2-氟-苯(3.9 g，39.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 - 7.79 (m, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (s, 1H)。

步驟 2：1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙酮的合成

【0245】將 1-溴-3-(二氟甲基)-2-氟-苯(17 g，75.55 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(28.65 g，79.33 mmol，26.80 mL)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2.65 g，3.78 mmol)於二噁烷(300 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 100°C下攪拌 16 小時。將混合物用 4 N HCl (30 mL)淬滅，且隨後在 20°C下攪拌 1 小時。將混合物傾入水(200 mL)中且用 EtOAc (100 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 1-[3-(二

氟甲基)-2-氟-苯基]乙酮(10 g，70.35%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03-7.93 (m, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.49-7.14 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 3H)。

步驟 3：(NZ,R)-N-[1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0246】將 1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙酮(10 g，53.15 mmol)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(6.44 g，53.15 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (36.37 g，159.45 mmol，33.07 mL)於 THF (80 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80℃下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(100 mL)中且過濾，且隨後用 EtOAc (100 mL×3)萃取濾液。將有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(35% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NZ,R)-N-[1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(13.0 g，81.65%產率，97.25%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90-7.81 (m, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.29-7.10 (m, 1H), 2.71 (br s, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 292.1 $[M+H]^+$。

步驟 4：(R)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

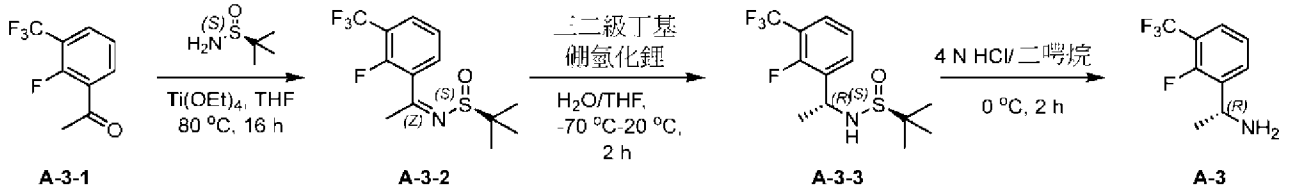
【0247】分 3 批添加 $NaBH_4$ (1.35 g，35.70 mmol)之後，在 N_2 氛圍下將(NZ,R)-N-[1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(13 g，44.62 mmol)於 THF (200 mL)及 H_2O (5 mL)中之溶液冷卻至-70℃，且在-70℃下攪拌 2 小時。在 20℃下將混合物用飽和 NH_4Cl (200 mL)淬滅，用 EtOAc (150 mL)稀釋，且隨後用 EtOAc (150 mL×3)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(30% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之(R)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(4.4 g，33.61%產率，100%純度，98.34% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.33-7.06 (m, 1H), 5.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.69 (quint, J = 7.0 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 294.1 $[M+H]^+$。

步驟 5：(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙胺的合成

【0248】 將(R)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(2.00 g，6.82 mmol)於 4 N HCl/二噁烷(15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 25°C下攪拌 2 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**中間物 A-2** (1.5 g，94.02%產率，96.43%純度，HCl 鹽)。MS (ESI) m/z = 190.1 $[M+H]^+$。

製備實例 3：(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙胺(A-3)



步驟 1：(NZ,S)-N-[1-[2-氟-3-(三氟甲基苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0249】 將 1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(1.9 g，9.22 mmol)、(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.12 g，9.22 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (6.31 g，27.65 mmol，5.73 mL)於 THF (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80°C下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(30 mL)中且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(24% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NZ,S)-N-[1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(2.08 g，62.57%產率，85.77%純度)。MS (ESI) m/z = 310.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：(S)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯

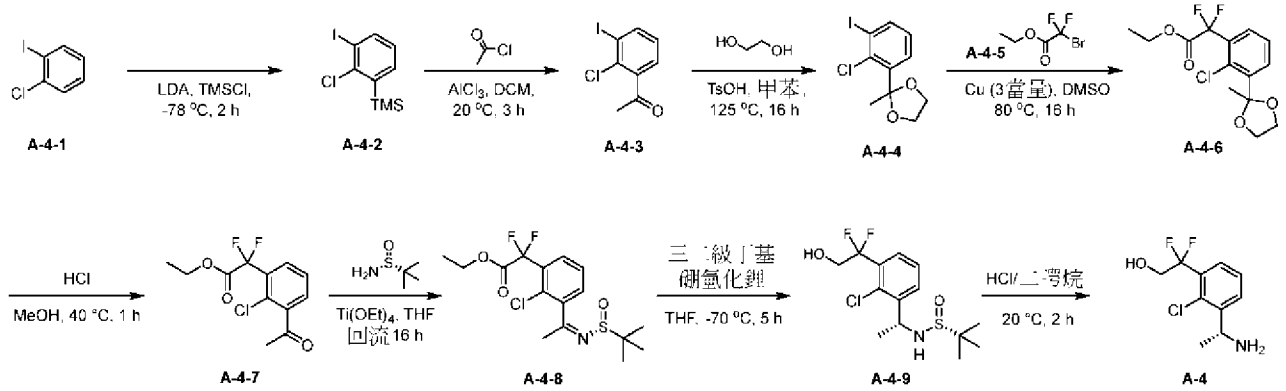
胺的合成

【0250】將(NZ,S)-N-[1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(2.00 g，6.47 mmol)於 THF (15 mL)中之溶液冷卻至-70°C。添加三二級丁基硼氫化鋰(L-selectride) (1 M，16.16 mL)之後，使混合物緩慢升溫至 20°C且在 20°C下攪拌 2 小時。將反應混合物在 20°C下用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)淬滅，用 EtOAc (30 mL)稀釋且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(62% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之主要產物(S)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(1.23 g，56.49%產率，92.35%純度，98.28% ee)。MS (ESI) m/z = 312.1 $[M+H]^+$。

步驟 3：(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙胺的合成

【0251】將(S)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(1.1 g，3.53 mmol)及 4 N HCl/二噁烷(5 mL)於二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 25°C下攪拌 2 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**中間物 A-3** (850 mg，96.04%產率，97.25%純度，HCl)。MS (ESI) m/z = 208.0 $[M+H]^+$。

製備實例 4：2-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氯-苯基]-2,2-二氟乙醇(A-4)



步驟 1：(2-氯-3-碘-苯基)三甲基-矽烷的合成

【0252】添加 LDA (2 M，67.94 mL)之後，將 1-氯-2-碘-苯(27 g，113.23

mmol，370.37 μL)及 TMSCl (14.76 g，135.88 mmol，17.24 mL)於 THF (300 mL)中之溶液冷卻至-78℃且在-78℃下攪拌 2 小時。將混合物用水(300 mL)淬滅且用 EtOAc (300 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(0% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之(2-氯-3-碘-苯基)-三甲基-矽烷(32 g，90.98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99-7.94 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 0.36-0.31 (m, 9H)。

步驟 2：1-(2-氯-3-碘苯基)乙酮的合成

【0253】 在 0℃下將乙醯氯(9.70 g，123.62 mmol，8.82 mL)緩慢逐滴添加至 $AlCl_3$ (16.48 g，123.62 mmol，6.76 mL)於 DCM (200 mL)中之溶液持續 0.5 小時，且添加於 DCM (200 mL)中之(2-氯-3-碘-苯基)三甲基-矽烷(32 g，103.02 mmol)。將混合物在 20℃下攪拌 2 小時且用 Na_2CO_3 水溶液(300 mL，10%)淬滅。將反應混合物傾入水(200 mL)中且用 EtOAc (300 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(200 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 1-(2-氯-3-碘苯基)乙酮(13 g，33.99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)。

步驟 3：2-(2-氯-3-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧雜環戊烷(dioxolan)的合成

【0254】 將甲苯(200 mL)、1-(2-氯-3-碘-苯基)乙酮(13 g，46.35 mmol)、乙二醇(8.63 g，139.04 mmol)及 TsOH (798.11 mg，4.63 mmol)之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 125℃下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(200 mL)中且用 EtOAc (200 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(6% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 2-(2-氯-3-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧雜環

戊烷(14 g，29.08%產率，31.25%純度)。MS (ESI) m/z = 324.9 $[M+H]^+$。

步驟 4：2-[2-氯-3-(2-甲基-1,3-二氧雜環戊-2-基)苯基]-2,2-二氟乙酸乙酯的合成

【0255】將 2-(2-氯-3-碘-苯基)-2-甲基-1,3-二氧雜環戊烷(14 g，43.14 mmol)、乙基-2-溴-2,2-二氟乙酸酯(17.51 g，86.28 mmol，11.08 mL)、Cu (8.22 g，129.41 mmol，917.82 μL)於 DMSO (200 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80°C下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(300 mL)中且用 EtOAc (300 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(11% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 2-[2-氯-3-(2-甲基-1,3-二氧雜環戊-2-基)苯基]-2,2-二氟乙酸乙酯(6 g，23.51%產率，54.20%純度)。MS (ESI) m/z = 321.0 $[M+H]^+$。

步驟 5：2-(3-乙醯基-2-氯-苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯的合成

【0256】向 2-[2-氯-3-(2-甲基-1,3-二氧雜環戊-2-基)苯基]-2,2-二氟乙酸乙酯(6 g，18.71 mmol)於 MeOH (200 mL)中之溶液中添加 HCl (6 M，15 mL)，且隨後將混合物在 40°C下攪拌 1 小時。將混合物在減壓下過濾，得到殘餘物。將其傾入水(50 mL)中且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(20 mL × 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(8% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 2-(3-乙醯基-2-氯-苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(6.4 g，85.78%產率，69.37%純度)。MS (ESI) m/z = 277.0 $[M+H]^+$。

步驟 6：2-[2-氯-3-[(Z)-N-(1,1-二甲基乙基亞磺醯基)-C-甲基-碳亞胺醯基(carbonimidoyl)]苯基]-2,2-二氟乙酸乙酯的合成

【0257】將 2-(3-乙醯基-2-氯-苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(6 g，21.69 mmol)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3.94 g，32.53 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (14.84 g，65.06 mmol，13.49 mL)於 THF (100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混

合物在 80℃下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(80 mL)中，過濾，且隨後用 EtOAc (50 mL×6)萃取。將有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(29% MTBE/石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀之 2-[2-氯-3-[(Z)-N-(1,1-二甲基乙基亞磺醯基)-C-甲基-碳亞胺醯基]苯基]-2,2-二氟乙酸乙酯(5.2 g，51.13%產率，81%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.52 (m, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.24 - 1.18 (m, 9H), 1.13 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 380.1 $[M+H]^+$。

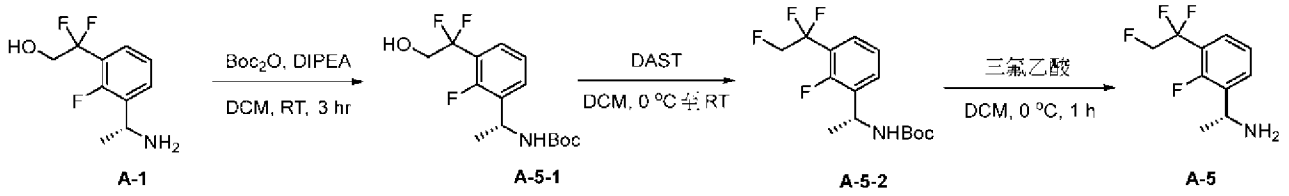
步驟 7：(S)-N-[(1R)-1-[2-氯-3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0258】 將 2-[2-氯-3-[(Z)-N-(1,1-二甲基乙基亞磺醯基)-C-甲基-碳亞胺醯基]苯基]-2,2-二氟乙酸乙酯(2 g，5.27 mmol)及三二級丁基硼氫化鋰(1 M，15.80 mL)於 THF (50 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在-70℃下攪拌 5 小時。在-70℃下將飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL)逐滴添加至反應混合物中，其隨後用 EtOAc (50 mL×3)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)初級純化之後，藉由製備型 HPLC (Xtimate C18 150*40 mm*10 μm，移動相：[水(NH_3H_2O)-ACN]；B%：10%-55%，20 分鐘)分離且純化二種非鏡像異構物。在減壓下移除 MeCN，且藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之主要產物(S)-N-[(1R)-1-[2-氯-3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(1.4 g，69.64%產率，89%純度，100% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 5.70 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.60 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.91 (quint, J = 6.0 Hz, 1H), 4.02 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.46 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 340.1 $[M+H]^+$。

步驟 8：2-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氯-苯基]-2,2-二氟乙醇的合成

【0259】將(S)-N-[(1R)-1-[2-氯-3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(1.4 g，4.12 mmol)及 4 N HCl/二噁烷(10 mL)於二噁烷(10 mL)中之混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**中間物 A-4** (1.2 g，88.77%產率，82.93%純度，HCl 鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (br s, 3H), 7.96 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.03 (br t, J = 14.0 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 236.1 $[M+H]^+$。

製備實例 5：(R)-1-(2-氟-3-(1,1,2-三氟乙基)苯基)乙-1-胺(A-5)



步驟 1：(R)-(1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基)乙基)胺基甲酸酯的合成

【0260】在 0°C下向 2-{3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氟苯基}-2,2-二氟甲-1-醇鹽酸鹽(500 mg，1.96 mmol)於 DCM (3.99 mL)中之溶液中添加二碳酸二三級丁酯(854 mg，3.91 mmol)及 DIPEA (0.68 mL，3.91 mmol)，且隨後將混合物在室溫下攪拌 3 小時。向混合物中添加 DCM 且用水洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(Hex:EtOAc= 20:1 至 10:1)純化，得到呈無色油狀之(R)-(1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基)乙基)胺基甲酸酯(456 mg，73%產率)。MS (ESI) m/z = 264.04 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-(1-(2-氟-3-(1,1,2-三氟乙基)苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯的合成

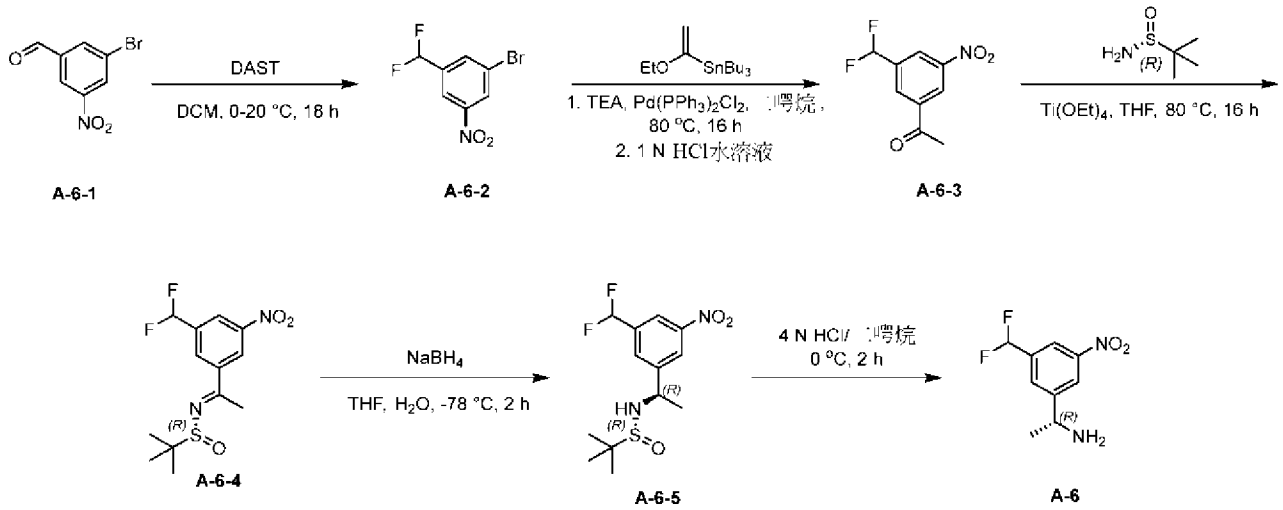
【0261】在 0°C下在 N_2 氛圍下向(R)-(1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基)乙基)胺基甲酸酯(221 mg，0.692 mmol)於 DCM (6.92 mL)中之溶液中添加 DAST (0.37 mL，2.77 mmol)，且隨後使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。將混合物用飽和 $NaHCO_3$ 淬滅且用 DCM 萃取。將有機層用飽和 NH_4Cl 萃取且用鹽水洗滌。將

有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將其藉由矽膠管柱層析(己烷:EtOAc = 20:1 至 10:1)純化，得到呈無色油狀之(R)-(1-(2-氟-3-(1,1,2-三氟乙基)苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(26 mg，12%產率)。MS (ESI) m/z = 265.99 $[M+H]^+$。

步驟 3：(R)-1-(2-氟-3-(1,1,2-三氟乙基)苯基)乙-1-胺的合成

【0262】將 TFA (0.15 mL)逐滴添加至(R)-(1-(2-氟-3-(1,1,2-三氟乙基)苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(56 mg，0.174 mmol)於 DCM (0.7 mL)中之溶液中，且隨後將混合物在 0°C下攪拌 1 小時。使混合物升溫至室溫且用飽和 $NaHCO_3$ 淬滅。藉由在減壓下過濾移除有機溶劑，且用 DCM 萃取水層。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之**中間物 A-5** (34.5 mg，89%產率)。MS (ESI) m/z = 222.06 $[M+H]^+$。

製備實例 6：(1R)-1-[3-(二氟甲基)-5-硝基-苯基]乙胺(A-6)



步驟 1：1-溴-3-(二氟甲基)-5-硝基苯的合成

【0263】將 3-溴-5-硝基-苯甲醛(13.7 g，59.56 mmol)及 DAST (48.00 g，297.81 mmol，39.35 mL)於 DCM (140 mL)中之混合溶液脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 0°C下攪拌 1 小時。將混合物升溫至 20°C且在 N_2 氛圍下攪拌 17 小時。將反應混合物傾入冰冷水中且用 DCM (300 mL)及 EtOAc (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下過濾，

得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(0~10% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 1-溴-3-(二氟甲基)-5-硝基苯(14.27 g，95.07%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 - 7.05 (m, 1H)。

步驟 2：1-[3-(二氟甲基)-5-硝基苯基]乙酮的合成

【0264】 將 1-溴-3-(二氟甲基)-5-硝基苯(12.27 g，48.69 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(19.5 g，53.99 mmol，18.22 mL)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.42 g，4.87 mmol)及 TEA (9.85 g，97.38 mmol，13.55 mL)於二噁烷(120 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80°C下攪拌 12 小時。將混合物用 4 N HCl (24.34 mL)淬滅，且隨後在 20°C下攪拌 1 小時。將混合物傾入水(500 mL)中且用 EtOAc (300 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。攪拌水層，同時逐滴緩慢添加 KF (2.5 g)。將粗產物藉由矽膠管柱層析(0~10% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-[3-(二氟甲基)-5-硝基苯基]乙酮(8.74 g，83.43%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.44 - 7.14 (m, 1H), 2.73 (s, 3H)。

步驟 3：(NE,R)-N-[1-[3-(二氟甲基)-5-硝基-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0265】 將 1-[3-(二氟甲基)-5-硝基苯基]乙酮(10 g，46.48 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(8.45 g，69.72 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (31.81 g，139.44 mmol，28.91 mL)於 THF (100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80°C下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(200 mL×3)中，過濾且用 EtOAc (500 mL×6)萃取。將有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(0~30% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NE,R)-N-[1-[3-(二氟甲基)-5-硝基-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(12.83 g，82.31%產率，94.92%純度)。MS (ESI) m/z = 319.1 $[M+H]^+$。

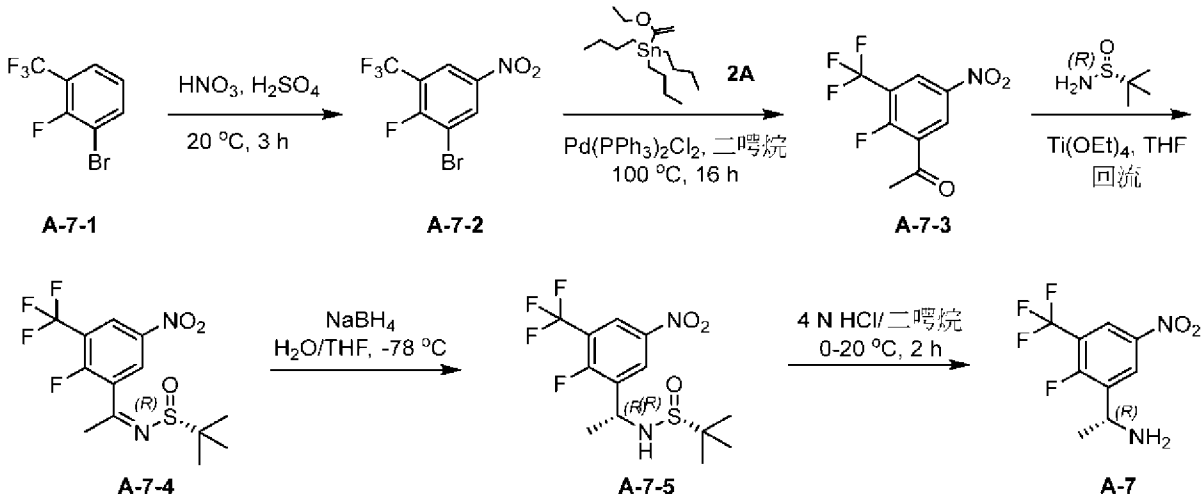
步驟 4：(R)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-5-硝基-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0266】 在-78°C下分 3 批向(NE,R)-N-[1-[3-(二氟甲基)-5-硝基-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(4 g，12.57 mmol)於 THF (40 mL)及 H_2O (0.75 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (332.76 mg，8.80 mmol)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在-78°C下攪拌 2 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl (150 mL)淬滅，用 EtOAc (100 mL×3)稀釋，且隨後用 EtOAc (100 mL×3)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(0~25% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(R)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-5-硝基-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(3.21 g，79.26%產率，99.39%純度，99.00% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.37 - 7.07 (m, 1H), 6.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 321.1 $[M+H]^+$。

步驟 5：(1R)-1-[3-(二氟甲基)-5-硝基-苯基]乙胺的合成

【0267】 將(R)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-5-硝基-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(532 mg，1.66 mmol)於 4 N HCl/二噁烷(30 mL)中之混合物在 0°C下攪拌 2 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之**中間物 A-6** (400 mg，98.29%產率，88.22%純度，HCl)。MS (ESI) m/z = 217.0 $[M+H]^+$。

製備實例 7：(1R)-1-[2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙胺(A-7)



步驟 1：1-溴-2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯的合成

【0268】 在 0°C下向 1-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯(10 g，41.15 mmol)於 H_2SO_4 (40 mL)中之溶液中逐滴緩慢添加 HNO_3 (25.71 g，408.01 mmol，18.36 mL)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物升溫至 20°C且攪拌 3 小時。將混合物用冰冷水(100 mL)淬滅且用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(silica column chromatography) (2% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 1-溴-2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯(5.9 g，49.78%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (dd, J = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 8.55 - 8.51 (m, 1H)。

步驟 2：1-[2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮的合成

【0269】 將 1-溴-2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯(5.9 g，20.49 mmol)、1-三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(8.41 g，23.29 mmol，7.86 mL)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.44 g，2.05 mmol)於二噁烷(50 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 100°C下攪拌 16 小時。添加 HCl 溶液(4 N，50 mL)之後將混合物冷卻至 0°C且攪拌 1 小時。添加水(100 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 1-[2-氟-5-硝基-3-

(三氟甲基)苯基]乙酮(1.6 g，31.10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H)。

步驟 3：(NZ,R)-N-[1-[2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0270】 將 1-[2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(2.75 g，10.95 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.46 g，12.05 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (7.49 g，32.85 mmol，6.81 mL)於 THF (30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80℃下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(50 mL)中且用 EtOAc (50 mL×6)萃取。將有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(7% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NZ,R)-N-[1-[2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-2-甲基-l-丙烷-2-亞磺醯胺(3.43 g，86.21%產率，97.51%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 1H), 2.78 - 2.54 (m, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.21 - 1.11 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 354.9 $[M+H]^+$。

步驟 4：(R)-N-[(1R)-1-[2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

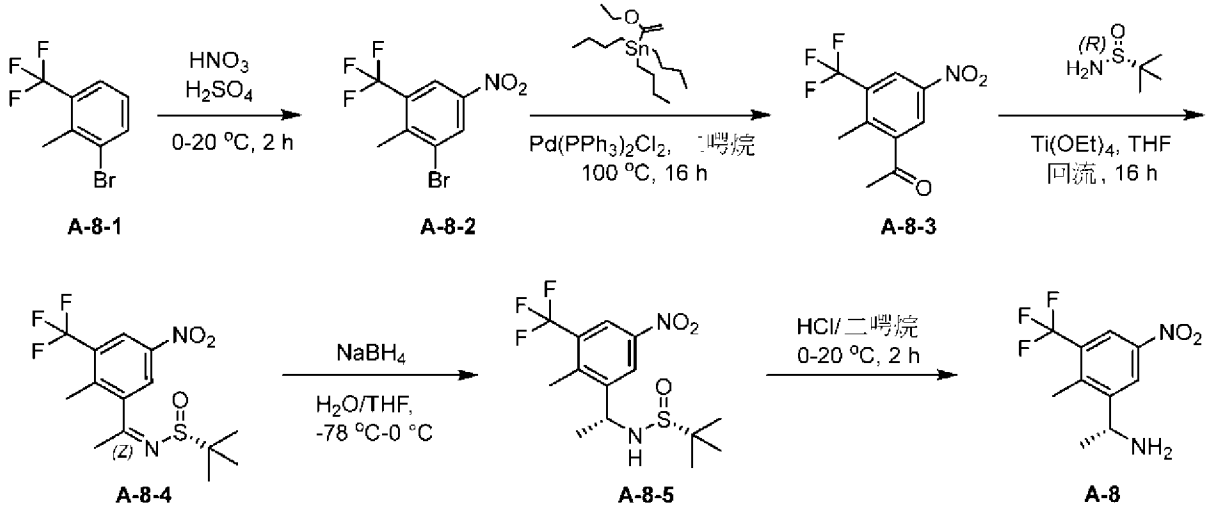
【0271】 將(NZ,R)-N-[1-[2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-2-甲基-l-丙烷-2-亞磺醯胺(3.43 g，9.68 mmol)於 THF (35 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。隨後，在-70℃下添加 $NaBH_4$ (230 mg，6.08 mmol)，且在 N_2 氛圍下將混合物在-70℃下攪拌 2 小時。在 20℃下將混合物用飽和 NH_4Cl (50 mL)淬滅，用 EtOAc (50 mL)稀釋，且隨後用 EtOAc (50 mL×3)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(R)-N-[(1R)-1-[2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(1.72 g，49.32%產率，99.20%純度，100% ee)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 6.14 (d, J =8.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 356.9 [M+H]+。

步驟 5：(1R)-1-[2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙胺的合成

【0272】 向(R)-N-[(1R)-1-[2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(1.5 g，4.21 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 4 N HCl/二噁烷(10 mL)，且隨後將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**中間物 A-7** (1.2 g，88.77%產率，82.93%純度，HCl)。MS (ESI) m/z = 252.9 $[M+H]^+$。

製備實例 8：(1R)-1-[2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙胺(A-8)



步驟 1：1-溴-2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯的合成

【0273】 在 0°C下將 HNO_3 (46.45 g，737.15 mmol，33.18 mL)緩慢逐滴添加至 1-溴-2-甲基-3-(三氟甲基)苯(10 g，41.84 mmol)於 H_2SO_4 (75 mL)中之溶液中，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物加熱至 20°C且攪拌 2 小時。將混合物用冰冷水(250 mL)淬滅且用 EtOAc (100 mL × 3)萃取。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(100%石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-溴-2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯(12 g，粗產

物)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 1.2 Hz, 3H)

步驟 2：1-[2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮的合成

【0274】將 1-溴-2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯(12 g，42.25 mmol)、1-三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(15.1 g，41.81 mmol，14.11 mL)及 Pd(dppf)Cl_2 (2.97 g，4.22 mmol)於二噁烷(100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 100℃下攪拌 16 小時。添加 HCl 溶液(2 N，100 mL)之後將混合物冷卻至 0℃且攪拌 1 小時。添加水(100 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠管柱層析(10% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-[2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(5.3 g，50.75%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

步驟 3：(NZ,R)-2-甲基-N-[1-[2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0275】將 1-[2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(5.3 g，21.44 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.86 g，23.58 mmol)及 Ti(OEt)$_4$ (14.67 g，64.32 mmol，13.34 mL)於 THF (55 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80℃下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(100 mL)及 EtOAc (100 mL)中且過濾，且隨後用 EtOAc (50 mL×3)萃取濾液。將有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(8% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NZ,R)-2-甲基-N-[1-[2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(6.7 g，88.90%產率，99.67%純度)。MS (ESI) m/z = 351.0 $[M+H]^+$。

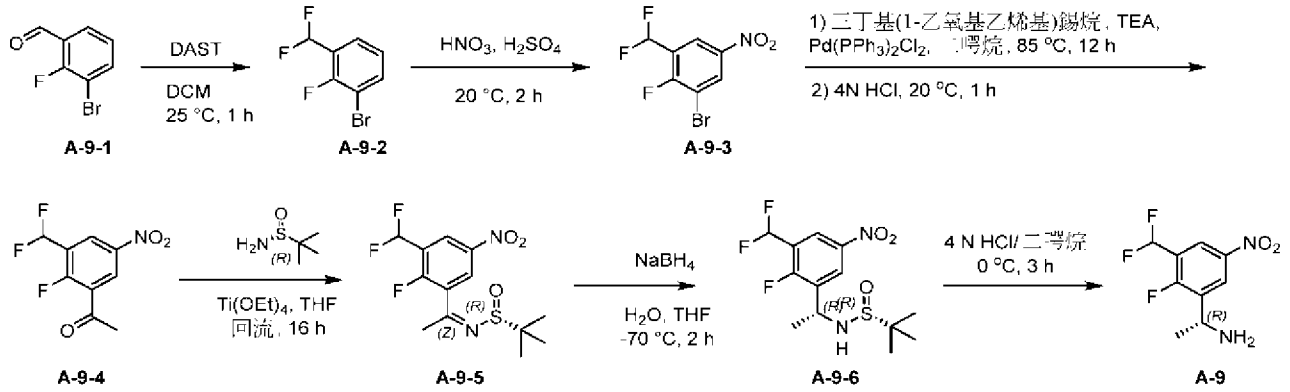
步驟 4：(R)-2-甲基-N-[(1R)-1-[2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0276】 在-78°C下分 3 批向(NZ,R)-2-甲基-N-[1-[2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(6.70 g，19.12 mmol)於 THF (80 mL)及 H_2O (2 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (230 mg，6.08 mmol)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物自-78°C緩慢加熱至 0°C且攪拌 3 小時。在 20°C下將混合物用飽和 NH_4Cl (50 mL)淬滅，用 EtOAc (50 mL)稀釋且用 EtOAc (50 mL×3)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(R)-2-甲基-N-[(1R)- 1-[2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(1.4 g，19.99%產率，96.23%純度，99.44% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.85 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 353.0 $[M+H]^+$。

步驟 5：(1R)-1-[2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙胺的合成

【0277】 在 0°C下向(R)-2-甲基-N-[(1R)-1-[2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(1.40 g，3.97 mmol)於二噁烷(5 L)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(5 mL)，且隨後將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物。在添加 MTBE (20 mL)下，在 20°C下攪拌殘餘物 12 小時。過濾混合物，得到呈白色固體狀之**中間物 A-8** (1 g，86.11%產率，97.39%純度，HCl)。MS (ESI) m/z = 248.9 $[M+H]^+$。

製備實例 9：(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基-苯基]乙胺(A-9)



步驟 1：1-溴-3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基苯的合成

【0278】 在 0°C下將 HNO_3 (14.51 g，230.22 mmol，10.36 mL)緩慢逐滴添加至 1-溴-3-(三氟甲基)-2-氟苯(3.7 g，16.44 mmol)於 H_2SO_4 (30 mL)中之溶液中，且隨後將混合物加熱至 20°C且攪拌 2 小時。將混合物用冰冷水(120 mL)淬滅且用 EtOAc (40 mL × 3)萃取。將有機層用鹽水(120 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(100%石油醚)純化，得到呈無色油狀之 1-溴-3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基苯(1.8 g，40.54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (br s, 1H), 8.47 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 4.0, 53.4 Hz, 1H)。

步驟 2：1-[3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基-苯基]乙酮的合成

【0279】 將 1-溴-3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基苯(1.8 g，6.67 mmol)、1-三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烯(stanene) (2.65 g，7.33 mmol，2.48 mL)及 Pd(dppf)Cl_2 (233.96 mg，333.33 μmol)於二噁烷(30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 100°C下攪拌 16。將 HCl 溶液(4 N，30 mL)添加至混合物中，隨後在 20°C下攪拌 1 小時。在添加水(50 mL)之後，用 EtOAc (50 mL×3)萃取反應混合物。將合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠管柱層析(2% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-[3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基-苯基]乙酮(1.42 g，91.23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 - 8.68 (m, 1H), 8.68 - 8.64 (m, 1H), 7.39 (t, J =

53.2 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 4.0 Hz, 3H)。

步驟 3：(NZ,R)-N-[1-[3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0280】 將 1-[3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基-苯基]乙酮(1.4 g，6.00 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(727.80 mg，6.00 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (4.11 g，18.01 mmol，3.74 mL)於 THF (8 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80°C下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(50 mL)中且用 EtOAc (50 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(35% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NZ,R)-N-[1-[3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(1.42 g，70.29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 - 8.64 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.51 - 7.24 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.24 (s, 9H)。

步驟 4：(R)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

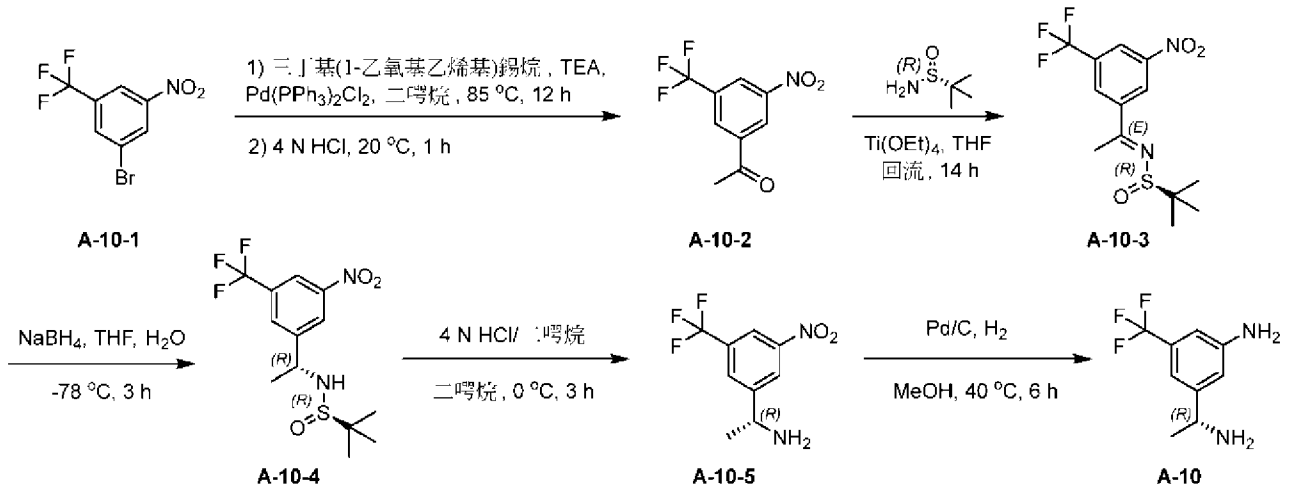
【0281】 將 $NaBH_4$ (127.78 mg，3.38 mmol)添加至(NZ,R)-N-[1-[3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(1.42 g，4.22 mmol)於 THF (20 mL)及 H_2O (0.75 mL)中之溶液中，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在-70°C下攪拌 2 小時。在 20°C下將混合物用飽和 NH_4Cl (30 mL)淬滅，用 EtOAc (30 mL)稀釋且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(100%石油醚)純化，得到呈無色油狀之(R)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(902 mg，62.04%產率，98.25%純度，100% ee)。MS (ESI) m/z = 339.1 $[M+H]^+$。

步驟 5：(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基-苯基]乙胺的合成

【0282】 將(R)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基-苯基]乙基]-2-甲基-丙

烷-2-亞磺醯胺(900 mg，2.66 mmol)於 4 N HCl/二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 25°C下攪拌 2 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**中間物 A-9** (700 mg，96.58%產率，99.33%純度，HCl)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (br s, 4H), 8.52 (br d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (br t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 235.1 $[M+H]^+$。

製備實例 10：3-[(1R)-1-胺基乙基]-5-(三氟甲基)胺(A-10)



步驟 1：1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙酮的合成

【0283】將 1-溴-3-硝基-5-(三氟甲基)苯(50 g，185.18 mmol)、1-三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(70.2 g，194.38 mmol，65.61 mL)、$Pd(dppf)Cl_2$ (13.00 g，18.52 mmol)及 TEA (37.48 g，370.37 mmol，51.55 mL)於二噁烷(500 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80°C下攪拌 16 小時。將 HCl 溶液(4 N，200 mL)添加至混合物中，隨後在 20°C下攪拌 1 小時。在添加水(200 mL)之後，用 EtOAc (150 mL×3)萃取反應混合物。將合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙酮(66 g，76.43%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s,

1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 2.76 (s, 3H)。

步驟 2：(NE,R)-2-甲基-N-[1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]亞乙基]丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0284】 將 1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙酮(66 g，283.09 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(44.60 g，368.01 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (161.44 g，707.72 mmol，146.76 mL)於 THF (650 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 85°C下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(200 mL)及 EtOAc (200 mL)中且過濾且用 EtOAc (200 mL×3)萃取濾液。將有機層用鹽水(200 mL×2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(12% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NE,R)-2-甲基-N-[1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]亞乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(77 g，71.07%產率，87.88%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 336.9 $[M+H]^+$)。

步驟 3：(R)-2-甲基-N-[(1R)-1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0285】 在-78°C下分 3 批向(NE,R)-2-甲基-N-[1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]亞乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(38.5 g，114.47 mmol)於 THF (350 mL)及 H_2O (7 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (3.27 g，86.43 mmol)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在-78°C下攪拌 3 小時。在 20°C下將混合物用飽和 NH_4Cl (150 mL)淬滅，且隨後將其傾入水(200 mL)中且用 EtOAc (200 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(15% EtOAc/石油醚)純化，得到呈綠色固體狀之(R)-2-甲基-N-[(1R)-1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(30 g，32.01%產率，82.663%純度，100% ee)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.07 (d,

J = 8.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 338.9 $[M+H]^+$。

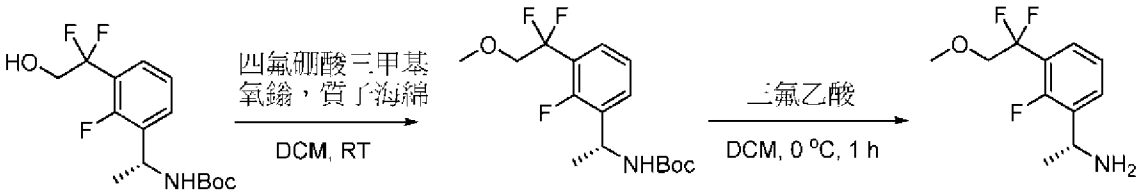
步驟 4：(1R)-1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙胺的合成

【0286】 向所得產物(R)-2-甲基-N-[(1R)-1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(30 g，88.67 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中添加 4 N HCl/二噁烷(60 mL)，且隨後將混合物在 20°C下攪拌 3 小時。將混合物在減壓下濃縮且在添加 MTBE (100 mL)下，在 20°C下攪拌 12 小時。將其過濾，得到呈白色固體狀之(1R)-1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙胺(23 g，91.02%產率，94.96%純度，HCl)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.61 (m, 4H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 4.74 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 234.9 $[M+H]^+$。

步驟 5：3-[(1R)-1-胺基乙基]-5-(三氟甲基)胺的合成

【0287】 將(1R)-1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙胺(10 g，42.70 mmol)及 Pd/C (2 g，10%純度)之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 H_2 氛圍下將混合物在 40°C下攪拌 6 小時。過濾混合物，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**中間物 A-10** (8.5 g，93.87%產率，96.29%純度)。未經進一步純化即將其用於下一反應中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (br s, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 204.9 $[M+H]^+$。

製備實例 11：*(R)*-1-(3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-2-氟苯基)乙烷-1-胺(A-11)



A-5-1 **A-11-1** **A-11**

步驟 1：(R)-(1-(3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-2-氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁

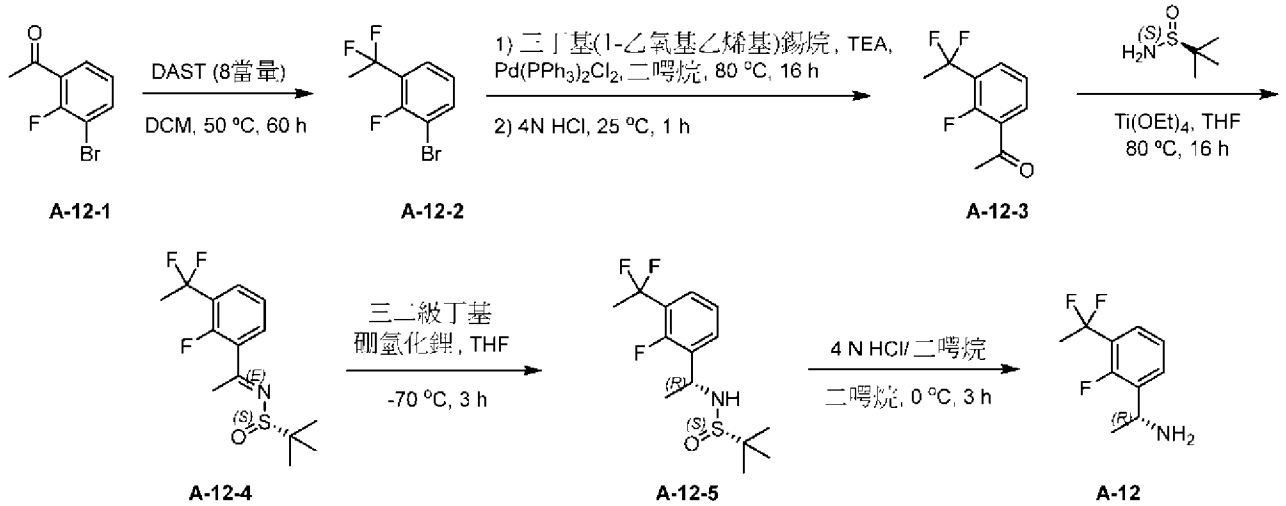
酯的合成

【0288】 在氮氣氛圍下向*(R)*-(1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(87 mg，0.272 mmol)於 DCM (2.72 mL)中之溶液中添加質子海綿(117 mg，0.545 mmol)、四氟硼酸三甲基氧鎓(80.6 mg，0.545 mmol)及 4Å 分子篩，且隨後將混合物在 25°C下攪拌 16 小時。將反應混合物用 1 M HCl 水溶液淬滅且用 DCM 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(25% EtOAc/己烷)純化，得到呈無色油狀之*(R)*-(1-(3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-2-氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(61 mg，67%產率)。MS (ESI) m/z = 278.02 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-1-(3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-2-氟苯基)乙-1-胺的合成

【0289】 在 0°C下向*(R)*-(1-(3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-2-氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(61 mg，0.183 mmol)於 DCM (0.73 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.16 mL)。此後，在室溫下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物用 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅且用 DCM 萃取。將合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之**中間物 A-11** (41 mg，96%產率)。MS (ESI) m/z = 234.08 $[M+H]^+$。

製備實例 12：(1R)-1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]乙胺(A-12)



步驟 1：1-溴-3-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯的合成

【0290】將 1-(3-溴-2-氟-苯基)乙酮(4 g，18.43 mmol)及 DAST (23.77 g，147.44 mmol，19.48 mL)於 DCM (60 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 50°C下攪拌 60 小時。將反應混合物緩慢用冰冷水(40 mL)淬滅，且用飽和 $NaHCO_3$ 鹼化(pH = 7-8)。將水層用 DCM (50 mL × 3)萃取且將有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下過濾，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(0% EA/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 1-溴-3-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯(3.5 g，79.45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.02 (t, J = 19.2 Hz, 3H)。

步驟 2：1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]乙酮的合成

【0291】將 1-溴-3-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯(3.5 g，14.64 mmol)、1-三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(5.66 g，15.67 mmol，5.29 mL)、TEA (2.96 g，29.28 mmol，4.08 mL)及 Pd(dppf)Cl_2 (1.03 g，1.46 mmol)於二噁烷(40 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80°C下攪拌 16 小時。將 HCl 溶液(4 N，60 mL)添加至混合物中，隨後在 25°C下攪拌 1 小時。在添加水(30 mL)之後，用 EtOAc (50 mL×3)萃取反應混合物。將有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠管柱層析(3% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]乙酮(2.5 g，84.45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.05 (t, J = 19.2 Hz, 3H)。

步驟 3：(NE,S)-N-[1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0292】將 1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]乙酮(2.7 g，13.35 mmol)、(S)-2-

甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.43 g，20.03 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (9.14 g，40.06 mmol，8.31 mL)於 THF (40 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80°C下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(50 mL)中且過濾，且隨後用 EtOAc (60 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(40 mL×2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NE,S)-N-[1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(3.4 g，76.29%產率，91.5%純度)。MS (ESI) m/z = 306.2 $[M+H]^+$。

步驟 4：(S)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成

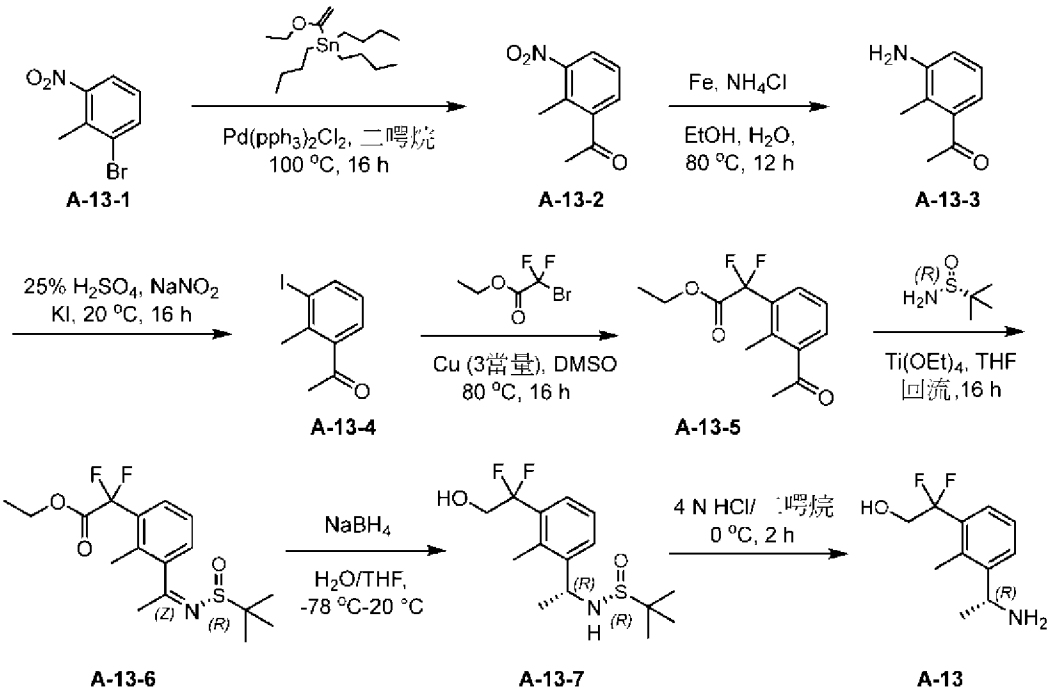
【0293】 在-70°C下向(NE,S)-N-[1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(3.4 g，11.13 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液中添加三二級丁基硼氫化鋰(1 M，27.84 mL)，且隨後將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。此後，在 N_2 氛圍下在-70°C下攪拌混合物 3 小時。在-70°C下將反應混合物用逐滴緩慢添加之飽和 NH_4Cl 水溶液(80 mL)淬滅，且隨後其用 EtOAc (50 mL)稀釋且用 EtOAc (40 mL×5)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(25% EtOAc/石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀之主要產物(S)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.3 g，65.86%產率，98%純度，99.3% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 5.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.72 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.00 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 308.0 $[M+H]^+$。

步驟 5：(1R)-1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]乙胺的合成

【0294】 將(S)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(500 mg，1.63 mmol)及 HCl/二噁烷(4 N，25 mL)於二噁烷(2 mL)中之混

合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 25℃下攪拌 0.5 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**中間物 A-12** (350 mg，89.78%產率，HCl)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (br s, 3H), 7.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.02 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 1.56 - 1.53 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 204.1 $[M+H]^+$。

製備實例 13：2-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-甲基-苯基]-2,2-二氟-乙醇(A-13)



A-13-1　A-13-2　A-13-3　A-13-4　A-13-5　A-13-6　A-13-7　A-13

步驟 1：1-(2-甲基-3-硝基-苯基)乙酮的合成

【0295】將 1-溴-甲基-3-硝基-苯(10 g，46.29 mmol)、1-三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(19.85 g，54.96 mmol，18.55 mL)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.25 g，4.63 mmol)於二噁烷(50 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 100℃下攪拌 12 小時。添加水(100 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-(2-甲基-3-硝基-苯基)乙酮(8.0 g，96.46%產率)。用 NaOH 水溶液將水層調節至 pH=9，且在攪拌下緩慢添加 NaClO (100 mL)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.89

(m, 2H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

步驟 2：1-(3-胺基-2-甲基-苯基)乙酮的合成

【0296】向 1-(2-甲基-3-硝基-苯基)乙酮(9.2 g，51.35 mmol)於 EtOH (100 mL)及 H_2O (20 mL)中之溶液中添加 Fe (28.67 g，513.47 mmol)及 NH_4Cl (27.47 g，513.47 mmol)。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在氮氣氛圍下將其在 80°C下攪拌 12 小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液。將水(100 mL)傾入反應混合物中，其隨後用 EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物 1-(3-胺基-2-甲基-苯基)乙酮(6.8 g，88.77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J =1.2, 8.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

步驟 3：1-(3-碘-2-甲基-苯基)乙酮的合成

【0297】在 0°C下向 1-(3-胺基-2-甲基-苯基)乙酮(6.5 g，43.57 mmol)於 H_2SO_4 (95.68 g，975.55 mmol，21.6 mL)中之懸浮液中添加 $NaNO_2$ (3.01 g，43.57 mmol)水性溶液(220 mL)，且隨後攪拌混合物 1 小時。將混合物添加至 KI (21.70 g，130.71 mmol)水性溶液(220 mL)中且在 20°C下攪拌 18 小時。將水(100 mL)傾入反應混合物中，其隨後用 EtOAc (100 mL × 3)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(6% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-(3-碘-2-甲基-苯基)乙酮(8.2 g，72.37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

步驟 4：2-(3-乙醯基-2-甲基-苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯的合成

【0298】將 1-(3-碘-2-甲基-苯基)乙酮(4 g，15.38 mmol)、乙基-2-溴-2,2-二氟乙酸酯(3.43 g，16.92 mmol，2.17 mL)及 Cu (2.93 g，46.14 mmol，327.24 μL)

於 DMSO (40 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80℃下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(100 mL)中且用 EtOAc (100 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(1-2% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 2-(3-乙醯基-2-甲基-苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(3.4 g，74.11%產率，85.91%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 257.0 $[M+H]^+$。

步驟 5：2-[3-[(Z)-N-[(R)-三級丁亞磺醯基]-C-甲基-碳亞胺醯基]-2-甲基-苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯的合成

【0299】將 2-(3-乙醯基-2-甲基-苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(3.4 g，13.27 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.77 g，14.60 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (9.08 g，39.81 mmol，8.25 mL)於 THF (40 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80℃下攪拌 12 小時。將混合物傾入水(50 mL)及 EtOAc (50 mL)中且用 EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(12% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 2-[3-[(Z)-N-[(R)-三級丁亞磺醯基]-C-甲基-碳亞胺醯基]-2-甲基-苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯((2.6 g，48.82%產率，89.56%純度)。MS (ESI) m/z = 360.0 $[M+H]^+$。

步驟 6：(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-甲基-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

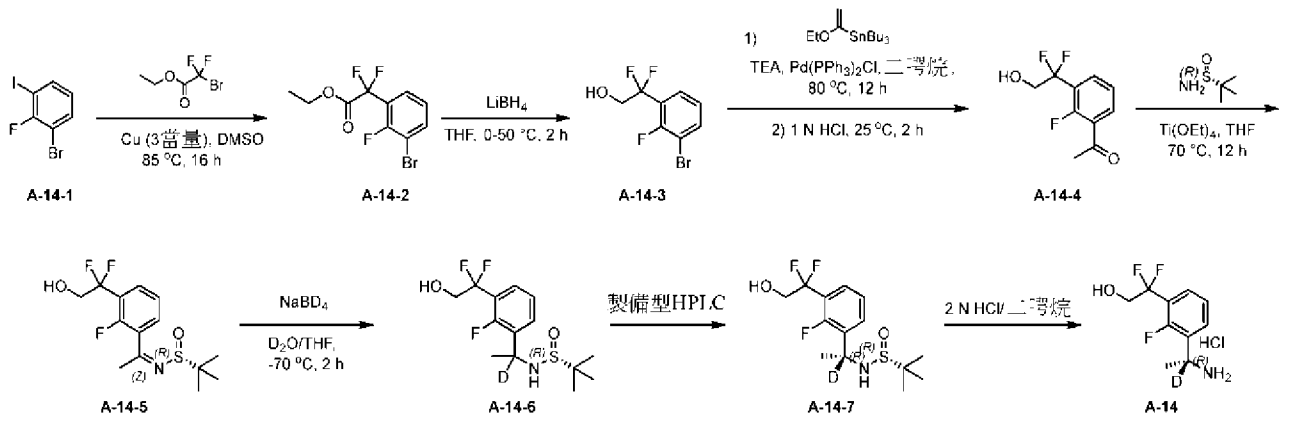
【0300】將乙基-2-[3-[(Z)-N-[(R)-三級丁亞磺醯基]-C-甲基-碳亞胺醯基]-2-甲基-苯基)-2,2-二氟乙酸酯(2.6 g，7.23 mmol)及 $NaBH_4$ (830 mg，21.94 mmol)於 THF (30 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍

下將混合物在-70℃下攪拌 2 小時。在 20℃下將混合物用飽和 NH_4Cl (50 mL)淬滅，用 EtOAc (50 mL)稀釋，且隨後用 EtOAc (50 mL×3)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由製備型 HPLC (YMC-Triart Prep C18 250*50 mm*10 μm，移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-MeCN]；B%：20%-50%，20 分鐘)分離且純化粗產物。在減壓下移除 MeCN，且藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之主要產物(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-甲基-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(900 mg，38.08%產率，97.77%純度，100% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.73 - 5.60 (m, 2H), 4.69 (quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (dt, *J* = 6.4, 14.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11 - 1.06 (m, 9H); MS (ESI) m/z = 320.0 $[M+H]^+$。

步驟 7：2-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-甲基-苯基]-2,2-二氟乙醇的合成

【0301】 在 0℃下向於二噁烷(2 mL)中之(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-甲基-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(150 mg，469.62 μmol)中逐滴添加 HCl/二噁烷(4 N，4 mL)，且隨後將混合物在 0℃下攪拌 2 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**中間物 A-13** (115 mg，57.48%產率，50.52%純度)。MS (ESI) m/z = 216.0 $[M+H]^+$。

製備實例 14：2-[3-[(1R)-1-胺基-1-氘代-乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙醇(A-14)



步驟 1：2-(3-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯的合成

【0302】 向 1-溴-2-氟-3-碘-苯(11 g，36.56 mmol，1 當量)於 DMSO (200 mL)中之溶液中添加固體銅(6.97 g，109.67 mmol，777.82 μL)及 2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(22.26 g，109.67 mmol，14.13 mL)。在 N_2 氛圍下將反應混合物在 85°C下攪拌 16 小時。過濾反應混合物，且隨後向濾液中添加水(80 mL)且用 EtOAc (80 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(10 % EtOAc/石油醚)純化，得到呈白色油狀之 2-(3-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯(9.3 g，77.07%產率，90%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02-7.95 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40-4.31 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 2：2-(3-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙醇的合成

【0303】 在 0°C下在 N_2 氛圍下向 2-(3-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯(8.8 g，29.62 mmol)於 THF (140 mL)中之溶液中緩慢添加 $LiBH_4$ (2 M，20.74 mL)。此後，在 N_2 氛圍下在 50°C下攪拌反應混合物 2 小時。將 NH_4Cl 水溶液(80 mL)緩慢傾入混合物中，其隨後用 EtOAc (60 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(6% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 2-(3-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙醇(7.3 g，96.63%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H),

7.61-7.52 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H)。

步驟 3：1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙酮的合成

【0304】 將三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(8.24 g，22.82 mmol，7.71 mL)、TEA (3.17 g，31.37 mmol，4.37 mL)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.10 g，1.57 mmol)之混合物與 2-(3-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙醇(4 g，15.68 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液混合，脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 80°C下攪拌 12 小時。在 25°C下攪拌下向混合物中添加 HCl 溶液(50 ml，1 M)，且隨後在 25°C下攪拌 1 小時。添加水(30 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠管柱層析(12% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之 1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙酮(3.33 g，90.43%產率，92.93%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99-7.91 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 6.8, 14.3 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 4.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 218.9 $[M+H]^+$。

步驟 4：(NZ,R)-N-[1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0305】 向 1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙酮(3.33 g，15.26 mmol)於 THF (35 mL)中之溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.77 g，22.89 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (10.44 g，45.79 mmol，9.50 mL)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 70°C下攪拌 12 小時。將混合物傾入水(50 mL)中且用 EtOAc (50 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NZ,R)-N-[1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(4.3 g，85.90%產率，97.99%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (br t, J = 7.2

Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 6.4, 14.0 Hz, 2H), 2.69 (br d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 322.1 $[M+H]^+$。

步驟 5：(R)-N-[(1R)-1-氘代-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0306】 在-70°C下向(NZ,R)-N-[1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(4.3 g，13.38 mmol)於 THF (80 mL)及 D_2O (1.6 mL)中之溶液中添加 $NaBD_4$ (506.23 mg)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在-70°C下攪拌 2 小時。TLC (PE:EA = 1/1)指示反應完成。將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)淬滅且用 EtOAc (50 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(R)-N-[(1R)-1-氘代-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(4.2 g，81.28%產率，84%純度)。MS (ESI) m/z = 325.0 $[M+H]^+$。

步驟 6：(R)-N-[(1S)-1-氘代-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

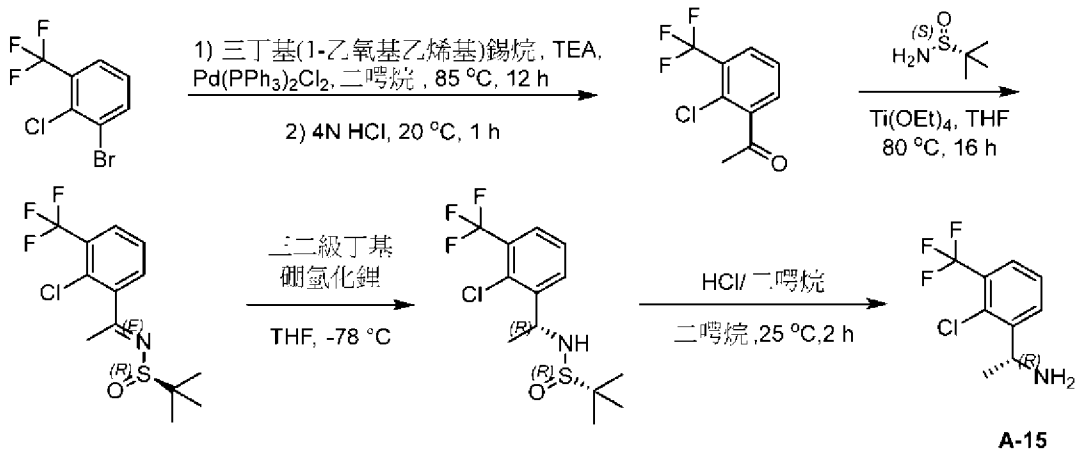
【0307】 將(R)-N-[(1R)-1-氘代-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 250*50mm*10μm；移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]；5%-55% B，20 分鐘)純化。將溶劑在減壓下濃縮，且隨後凍乾殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-N-[(1S)-1-氘代-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(700 mg，16.28%產率，100%純度，峰 1)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 5.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.90 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.09 (s, 9H); MS (ESI) m/z =

325.2 $[M+H]^+$。

步驟 7：2-[3-[(1R)-1-胺基-1-氘代-乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙醇的合成

【0308】 在 0°C下向於二噁烷(5 mL)中之(R)-N-[(1S)-1-氘代-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(1.14 g，3.51 mmol)中添加 HCl/二噁烷(20 mL)，且隨後將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**中間物 A-14** (900 mg，94.78%產率，95%純度，鹽酸鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (br s, 2H), 7.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 3.92 (br t, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.10 (s, 1H)。

製備實例 15：(1R)-1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙胺(A-15)



步驟 1：1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酮的合成

【0309】 將三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(12.520 g，34.67 mmol，11.71 mL)、TEA (6.24 g，61.67 mmol，8.58 mL)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.10 g，1.57 mmol)之混合物與 1-溴-2-氯-3-(三氟甲基)苯(4 g，15.68 mmol)於二噁烷(140 mL)中之溶液混合，脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 80°C下攪拌 16 小時。TLC (PE:EA = 10/1)指示反應完成。在 25°C下攪拌下向混合物中添加 HCl 溶液(80 ml，1 M)，且隨後將混合物在 25°C下攪拌 1 小時。添加水(120 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (150 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4

乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。攪拌水層，同時緩慢添加飽和 KF 水溶液(200 mL)，接著在 25℃下攪拌 1 小時。將其藉由管柱層析(6% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(4.2 g，58.13%產率，95%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)。

步驟 2：(NE,R)-N-[1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0310】 向 1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(4.2 g，18.87 mmol)於 THF (60 mL)中之溶液中添加(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3.43 g，28.30 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (12.91 g，56.61 mmol，11.74 mL)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 80℃下攪拌 16 小時。TLC (PE:EA = 10/1)指示反應完成。將混合物傾入水(40 mL)中且過濾，且隨後用 EtOAc (60 mL×3)萃取濾液。將有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(6% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NE,R)-N-[1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(5.15 g，75.40%產率，90%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 326.0 $[M+H]^+$。

步驟 3：N-[(1R)-1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

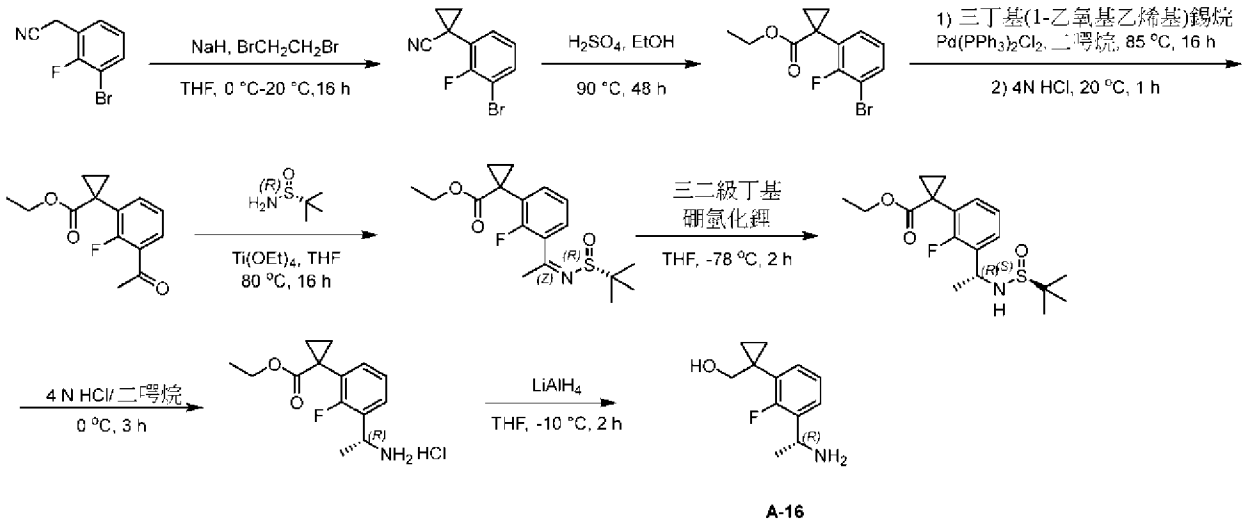
【0311】 在-70℃下將三二級丁基硼氫化鋰(1 M，31.62 mL)緩慢逐滴添加至(NE,R)-N-[1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(5.15 g，15.81 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液中持續 0.5 小時，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在-70℃下攪拌 2 小時。在 20℃下在 N_2 氛圍下將反應混合物用逐滴緩慢添加之飽和 NH_4Cl 水溶液(60 mL)淬滅，且隨後用 EtOAc (80 mL)稀釋且用 EtOAc

(80 mL×3)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(13% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之所要峰 2 洗提份 N-[(1R)-1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(2 g，78.17%產率，89.89%純度，ee = 95.96%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 5.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H)。

步驟 4：(1R)-1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙胺的合成

【0312】 向 N-[(1R)-1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(200 mg，610.14 μmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中逐滴添加 HCl/二噁烷(1 mL)，且隨後將混合物在 25°C下攪拌 2 小時。TLC (PE:EtOAC = 1:1)指示所有起始材料耗盡且形成一個新點。將混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**中間物 A-15** (136 mg，99.68%產率)。MS (ESI) m/z = 224.1 $[M+H]^+$。

製備實例 16：[1-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氟苯基]環丙基]甲醇(A-16)



A-16

步驟 1：1-(3-溴-2-氟-苯基)環丙烷甲腈的合成

【0313】 將 2-(3-溴-2-氟-苯基)乙腈(4.4 g，20.56 mmol)及 1,2-二溴乙烷(5.02 g，26.72 mmol，2.02 mL)於 THF (80 mL)中之溶液用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 0°C 下添加 NaH (1.07 g，26.72 mmol，60%純度)。此後，在 N_2 氛圍下將混合物在 20°C

下攪拌 16 小時。將飽和 NH_4Cl 水溶液傾入混合物中，其隨後用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(9% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-(3-溴-2-氟-苯基)環丙烷甲腈(4.6 g，75.50%產率，81%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (ddd, *J* = 1.6, 6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 1H), 7.18 (dt, *J* = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 1.86 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H)。

步驟 2：1-(3-溴-2-氟-苯基)環丙烷甲酸酯的合成

【0314】將 1-(3-溴-2-氟-苯基)環丙烷甲腈(4.69 g，19.54 mmol)於乙醇(80 mL)及硫酸(10 mL)中之溶液用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 90℃下攪拌 48 小時。TLC (PE:EA = 10:1)指示反應完成。將混合物傾入水(20 mL)中且用 EtOAc (20 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之 1-(3-溴-2-氟-苯基)環丙烷甲酸酯(3.74 g，66.68%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (ddd, *J* = 1.6, 6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 3：1-(3-乙醯基-2-氟-苯基)環丙烷甲酸乙酯的合成

【0315】將三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(9.82 g，27.20 mmol，9.19 mL)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.78 g，2.54 mmol)之混合物與 1-(3-溴-2-氟-苯基)環丙烷甲酸酯(7.3 g，25.42 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液混合，脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 80℃下攪拌 16 小時。TLC (PE:EA = 3:1)指示反應完成。藉由添加 4 N HCl 溶液(30 mL)淬滅混合物，且在 20℃下攪拌 1 小時。TLC (PE:EA = 5:1)指示所有中間物耗盡且反應完成。添加水(100 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，

且在減壓下濃縮，得到殘餘物。攪拌水層，同時緩慢添加飽和 KF 水溶液(150 mL)，且隨後在 25℃下攪拌 1 小時。將其藉由管柱層析(3% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之 1-(3-乙醯基-2-氟-苯基)環丙烷甲酸乙酯(4.6 g，72.29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.26 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 4.04 (dq, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 2H), 2.58 (dd, *J* = 1.2, 4.4 Hz, 3H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 2H), 1.09 (dt, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 3H)。

步驟 4：1-[3-[(Z)-N-[(R)-三級丁亞磺醯基]-C-甲基碳亞胺醯基]-2-氟-苯基]環丙烷甲酸乙酯的合成

【0316】 向乙基-1-(3-乙醯基-2-氟-苯基)環丙烷甲酸酯(2 g，7.99 mmol)之溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(968.58 mg，7.99 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (5.47 g，23.97 mmol，4.97 mL)，且隨後將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。此後，在 N_2 氛圍下將混合物在 80℃下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(50 mL)中且過濾，且用 EtOAc (50 mL×3)萃取濾液。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(6% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-[3-[(Z)-N-[(R)-三級丁亞磺醯基]-C-甲基碳亞胺醯基]-2-氟-苯基]環丙烷甲酸乙酯(2.3 g，73.28%產率，90%純度)。MS (ESI) m/z = 354.3 $[M+H]^+$。

步驟 5：1-[3-[(1R)-1-[[(S)-三級丁亞磺醯基]胺基]乙基]-2-氟苯基]環丙烷甲酸乙酯的合成

【0317】 在-78℃下在 N_2 氛圍下將三二級丁基硼氫化鋰(1 M，5.91 mL)緩慢逐滴添加至 1-[3-[(Z)-N-[(R)-三級丁亞磺醯基]-C-甲基碳亞胺醯基]-2-氟-苯基]環丙烷-甲酸乙酯(1.1 g，3.11 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在-78℃下攪拌 2 小時。在 20℃下在 N_2 氛圍下將反應混合物用逐滴緩慢添加之飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)淬滅，且隨後傾入水(20 mL)中且用 EtOAc

(20 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(19% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀之乙基-1-[3-[(1R)-1-[[(S)-三級丁亞磺醯基]胺基]乙基]-2-氟苯基]環丙烷甲酸酯(440 mg，36.99%產率，93%純度，ee = 95.12%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 1H), 4.01 (dq, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22 - 1.16 (m, 2H), 1.11 - 1.09 (m, 9H), 1.08 - 1.04 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 356.1 $[M+H]^+$。

步驟 6：乙基-1-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]環丙烷甲酸酯的合成

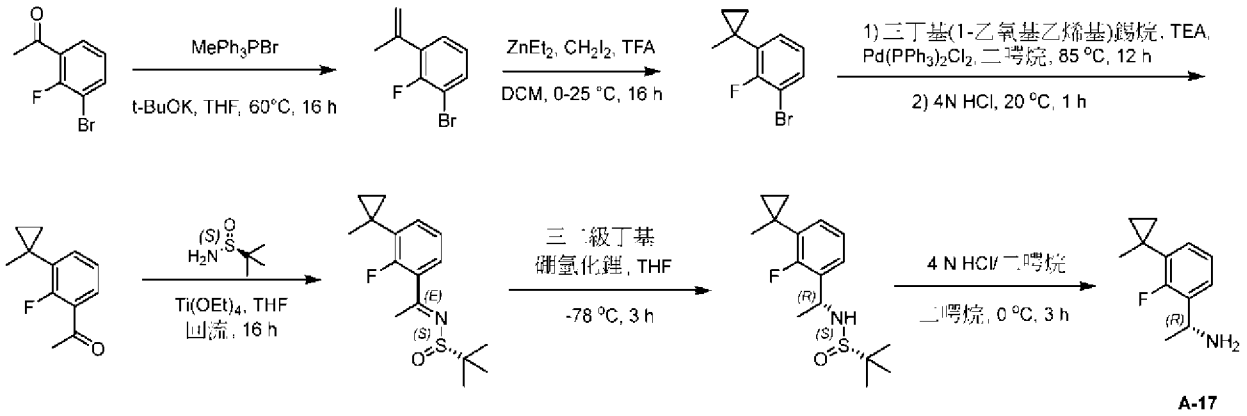
【0318】 向於二噁烷(1 mL)中之 1-[3-[(1R)-1-[[(S)-三級丁亞磺醯基]胺基]乙基]-2-氟苯基]環丙烷甲酸乙酯(250 mg，703.30 μmol)中逐滴添加 HCl/二噁烷(1 mL)，且將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。此後，在 N_2 氛圍下將混合物在 0℃下攪拌 1 小時。透過 LCMS 確認起始材料完全耗盡。將混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之粗產物乙基-1-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]環丙烷甲酸酯(200 mg，96.75%產率，97.9%純度，鹽酸鹽)，不經進一步純化即將其用於下一反應。MS (ESI) m/z = 252.2 $[M+H]^+$。

步驟 7：[1-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氟苯基]環丙基]甲醇的合成

【0319】 在-10℃下向 1-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]環丙烷甲酸乙酯(200 mg，795.87 μmol)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (90.62 mg，2.39 mmol)，且隨後將混合物在-10℃下攪拌 2 小時。在 20℃下將混合物用 NaOH 水溶液(15%，0.6 mL)淬滅且過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之**中間物 A-16** (165 mg，74.30%產率，75%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (dt, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.21 (dt, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 4.68 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.50 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.29 (d, *J*

= 6.4 Hz, 3H), 0.91 - 0.85 (m, 2H), 0.73 - 0.68 (m, 2H)。

製備實例 17：(1R)-1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]乙胺(A-17)



步驟 1：1-溴-2-氟-3-異丙烯基-苯的合成

【0320】將 t-BuOK (5.17 g，46.08 mmol，1 當量)及溴化甲基(三苯基)鏻(16.46 g，46.08 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液在 20°C下攪拌 1 小時。添加 1-(3-溴-2-氟-苯基)乙酮(10 g，46.08 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液之後，在 N_2 氛圍下將反應混合物在 60°C下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(80 mL)中且用 EtOAc (80 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(石油醚)純化，得到呈白色油狀之 1-溴-2-氟-3-異丙烯基-苯(7.5 g，68.12%產率，90%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.49 (m, 1H), 7.36 (dt, *J* = 1.6, 7.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H)。

步驟 2：1-溴-2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯的合成

【0321】在 0°C下將 TFA (7.95 g，69.75 mmol，5.18 mL)緩慢逐滴添加至二乙基鋅(1 M，69.75 mL)溶液中持續 20 分鐘。此後，將混合物在 0°C下攪拌 20 分鐘，且隨後在 0°C下逐滴添加於 DCM (45 mL)中之 CH_2I_2 (18.68 g，69.75 mmol，5.63 mL)溶液。將混合物在 0°C下攪拌 20 分鐘，且隨後在 0°C下緩慢逐滴添加 1-溴-2-氟-3-異丙烯基-苯(3 g，13.95 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。TLC

(PE:EA = 10:1)指示反應完成。將混合物傾入水(30 mL)中且用 DCM (30 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(石油醚)純化，得到呈無色液體狀之 1-溴-2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯(2.7 g，76.04%產率，90%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (ddd, *J* = 1.6, 6.4, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dt, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 0.8, 7.8 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.78 - 0.75 (m, 2H), 0.73 - 0.70 (m, 2H)。

步驟 3：1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]乙酮的合成

【0322】 將三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(6.62 g，18.33 mmol，6.19 mL)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (612.77 mg，873.03 μmol)之混合物與 1-溴-2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯(4 g，17.46 mmol)於二噁烷(60 mL)中之溶液混合，脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 100°C下攪拌 16 小時。在添加 4 N HCl 溶液(10 mL)之後，在 20°C下攪拌混合物 1 小時。添加水(50 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析(石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]乙酮(2.1 g，60.69%產率，97%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (dt, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dt, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.79 - 0.76 (m, 2H), 0.74 - 0.71 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 193.0 $[M+H]^+$。

步驟 4：(NE,S)-N-[1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0323】 向 1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]乙酮(2 g，10.40 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中添加(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.51 g，12.49 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (4.75 g，20.81 mmol，4.32 mL)，且隨後將混合物用 N_2 吹掃 3 次。此後，在 N_2 氛圍下將混合物在 80°C下攪拌 5 小時。將混合物傾入水(20 mL)中，且將反應混

合物過濾且用 EtOAc (20 mL×3)萃取濾液。將有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NE,S)-N-[1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(2.5 g，77.44%產率，95.209%純度)。MS (ESI) m/z = 296.2 $[M+H]^+$。

步驟 5：(S)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

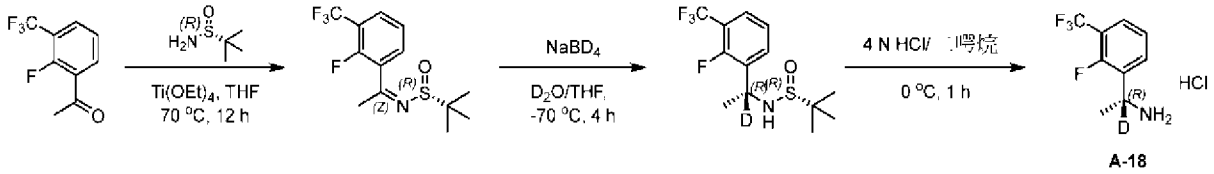
【0324】 在-78°C下在 N_2 氛圍下將三二級丁基硼氫化鋰(1 M，12.69 mL)緩慢逐滴添加至於 THF (40 mL)中之(NE,S)-N-[1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(2.5 g，8.46 mmol)中持續 0.5 小時，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在-78°C下攪拌 3 小時。在-78°C下在 N_2 氛圍下將反應混合物用逐滴緩慢添加之飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)淬滅，且隨後用 EtOAc (60 mL)稀釋且用 EtOAc (60 mL×3)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(6% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(S)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(2.3 g，76.19%產率，83.38%純度，ee = 98.7%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 5.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.74 - 0.70 (m, 2H), 0.68 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 298.2 $[M+H]^+$。

步驟 6：(1R)-1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]乙胺的合成

【0325】 向於二噁烷(2 mL)中之(S)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(200 mg，672.43 μmol)中逐滴添加 HCl/二噁烷(2 mL)，且隨後將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。此後，在 N_2 氛圍下在 25°C下攪拌混合物 2 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到粗產物，其在 25°C下用 MTBE (2

mL)處理 20 分鐘，得到呈白色固體狀之**中間物 A-17** (120 mg，73.02%產率，94%純度，鹽酸鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (br s, 3H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.35 (dt, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.61 (br s, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.74 (br d, *J* = 10.0 Hz, 4H); MS (ESI) m/z = 194.0 $[M+H]^+$。

製備實例 18：(1R)-1-氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙胺(A-18)



A-18

步驟 1：(NZ,R)-N-[1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0326】 向 1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(3 g，14.55 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液中添加 $Ti(OEt)_4$ (9.96 g，43.66 mmol，9.05 mL)及(R)-2-丙烷-2-亞磺醯胺(2.65 g，21.83 mmol)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 70°C下攪拌 12 小時。將混合物傾入水(60 mL)中，且將反應混合物過濾且用 EtOAc (60 mL×3)萃取濾液。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(8% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(NZ,R)-N-[1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(4.36 g，90.10%產率，93.03%純度)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (br t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.72 (br d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 310.1$[M+H]^+$

步驟 2：(R)-N-[(1R)-1-氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

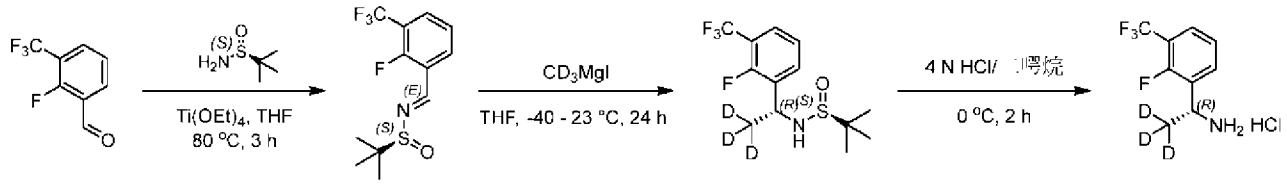
【0327】 在-70°C下向(NZ,R)-N-[1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(500 mg，1.62 mmol)於 THF (10 mL)及 D_2O (0.2 mL)中之溶液中

添加 $NaBD_4$ (61.15 mg，1.62 mmol)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在-70℃下攪拌 4 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl (50 mL)淬滅且傾入水(30 mL)中。將其用 EtOAc (40 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(18% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(R)-N-[(1R)-1-氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(330 mg，48.42%產率，74.08%純度，98.06% ee)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.10 (s, 9H)。MS (ESI) m/z = 312.9$[M+H]^+$。

步驟 3：(1R)-1-氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙胺的合成

【0328】 在 0℃下向(R)-N-[(1R)-1-氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(330 mg，1.06 mmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加 4N HCl/二噁烷(4 mL)，且隨後將混合物在 0℃下攪拌 1 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**中間物 A-18** (200 mg，90.93%產率，90%純度)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (br s, 3H), 8.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 209.1 $[M+H]^+$。

製備實例 19：(1R)-2,2,2-三氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙胺(A-19)



A-19

步驟 1：(NE,S)-N-[[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]亞甲基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0329】 向 2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛(5 g，26.03 mmol，3.59 mL)於 THF (60 mL)中之溶液中添加(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.73 g，39.04 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (17.81 g，78.08 mmol，16.19 mL)，且隨後將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。此後，

在 N_2 氛圍下將混合物在 80°C下攪拌 3 小時。將混合物傾入水(40 mL)中，且將反應混合物過濾且用 EtOAc (100 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(40 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/石油醚)純化，得到呈白色固體狀之(NE,S)-N-[[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]亞甲基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(7.3 g，93.75%產率，98.7%純度)。MS (ESI) m/z = 295.9 $[M+H]^+$。

步驟 2：(S)-2-甲基-N-[(1R)-2,2,2-三氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙烷-2-亞磺醯胺的合成

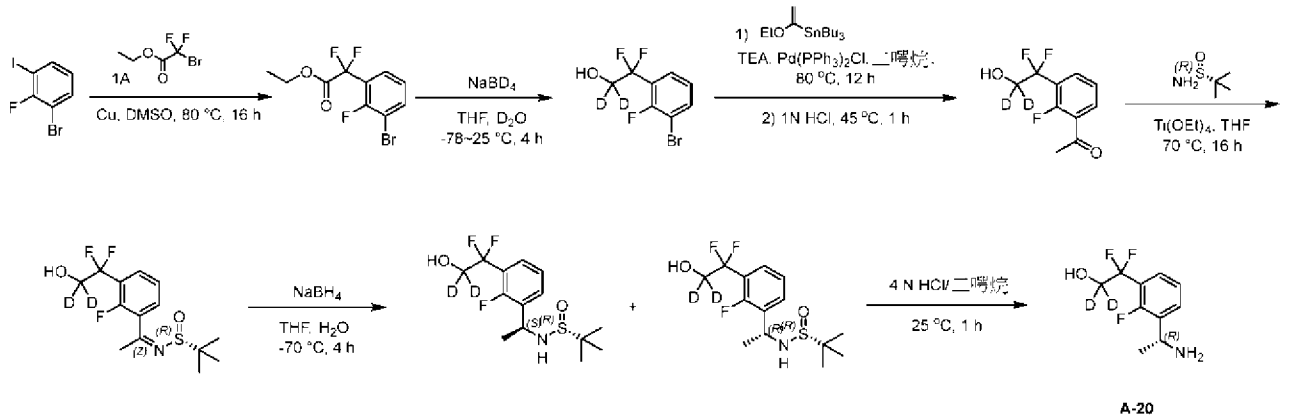
【0330】 在-40°C下向(NE,S)-N-[[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]亞甲基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(1.00 g，3.39 mmol)於 THF (15 mL)中之溶液中逐滴緩慢添加碘(三氘代甲基)鎂(1 M，5.08 mL)。此後，將混合物在-40°C下攪拌 6 小時，且隨後將其升溫至 23°C且攪拌 12 小時。在 0°C下將混合物用逐滴緩慢添加之飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)淬滅且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(9% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(S)-2-甲基-N-[(1R)-2,2,2-三氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(65 mg，3.69%產率，60.5%純度，ee = 98.26%)。MS (ESI) m/z = 314.9 $[M+H]^+$。

步驟 3：(1R)-2,2,2-三氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙胺的合成

【0331】 在 0°C下向(S)-2-甲基-N-[(1R)-2,2,2-三氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(65 mg，206.77 μmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，1 mL)，且隨後將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。此後，在 N_2 氛圍下在 25°C下攪拌混合物 1 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**中間物 A-19** (50 mg，78.43%產率，80%純度，鹽酸鹽)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (br s, 3H), 7.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (t,

J = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 314.3 $[M+H]^+$。

製備實例 20：2-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]-1,1-二氘代-2,2-二氟-乙醇 (A-20)



步驟 1：2-(3-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯的合成

【0332】向 2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(14.17 g，69.79 mmol，8.99 mL，3 當量)於 DMSO (200 mL)中之溶液中添加銅(4.43 g，69.79 mmol，494.98 μL，3 當量)及 1-溴-2-氟-3-碘-苯(7 g，23.26 mmol，1 當量)。在 N_2 氛圍下將反應混合物在 85°C 下攪拌 16 小時。TLC (PE:EA = 1:0)指示反應物完全耗盡且形成一個主要點。過濾反應混合物，且隨後向濾液中添加水(80 mL)且用 EtOAc (80 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(0~10%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈無色油狀之 2-(3-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯(5.68 g，78.08%產率，95%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 2：2-(3-溴-2-氟-苯基)-1,1-二氘代-2,2-二氟-乙醇的合成

【0333】在-78°C下向 2-(3-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯(3 g，10.10 mmol)於 THF (40 mL)/D_2O (0.8 mL)中之溶液中添加 $NaBD_4$ (496.68 mg，13.13 mmol)，且隨後在 N_2 氛圍下將反應混合物在 25°C下攪拌 4 小時。在 20°C下將混

合物用逐滴緩慢添加之飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)淬滅，且添加水(30mL)之後用 EtOAc (40 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(0~11% EtOAc/PE)純化，得到呈淺灰色油狀之 2-(3-溴-2-氟-苯基)-1,1-二氘代-2,2-二氟-乙醇(2.27 g，87.45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H)。

步驟 3：1-[3-(2,2-二氘代-1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙酮的合成

【0334】將三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(4.33 g，11.99 mmol，4.05 mL)、TEA (1.63 g，16.11 mmol，2.24 mL)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (565.24 mg，805.31 μmol)之混合物與 2-(3-溴-2-氟-苯基)-1,1-二氘代-2,2-二氟-乙醇(2.07 g，8.05 mmol)於二噁烷(40 mL)中之溶液混合，脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 80℃下攪拌 16 小時。在 25℃下攪拌下向混合物中添加 HCl 水溶液(80 ml，1 M)，且隨後在 25℃下攪拌 1 小時。添加水(40 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。緩慢添加飽和 KF 水溶液(60 mL)，且隨後在 25℃下攪拌混合物 1 小時。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(0~14% EtOAc/PE)純化，得到呈白色固體狀之 1-[3-(2,2-二氘代-1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙酮(1.6 g，90.23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.60 (d, J = 4.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 221.1 $[M+H]^+$。

步驟 4：(NZ,R)-N-[1-[3-(2,2-二氘代-1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0335】向 1-[3-(2,2-二氘代-1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙酮(230 mg，1.04 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(189.91

mg，1.57 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (714.83 mg，3.13 mmol，649.85 μL)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 70℃下攪拌 16 小時。將混合物傾入水(20 mL)中且用 EtOAc (20 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈黃色油狀之(NZ,R)-N-[1-[3-(2,2-二氘代-1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(250 mg，72.31%產率，97.7%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.69 (br d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 324.0 $[M+H]^+$。

步驟 5：(R)-N-[(1R)-1-[3-(2,2-二氘代-1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

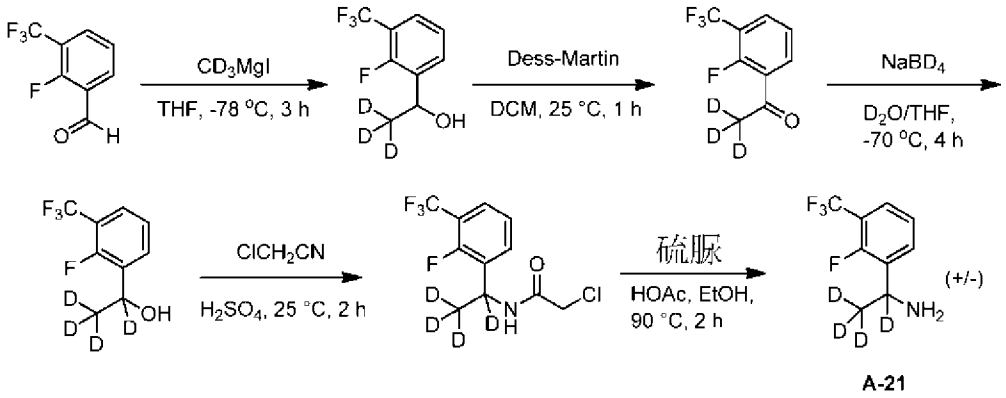
【0336】 在-70℃下向(NZ,R)-N-[1-[3-(2,2-二氘代-1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(250 mg，773.11 μmol)於 THF (5 mL)及 H_2O (0.1 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (29.25 mg，773.11 μmol)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在-70℃下攪拌 4 小時。在 20℃下將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)淬滅，添加水(20 mL)，且隨後用 EtOAc (20 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(0~45% EtOAc/PE)及製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 40*200mm 7μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：歷經 25 分鐘 16%-56% B)純化。將溶劑在減壓下濃縮，且隨後凍乾殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-N-[(1S)-1-[3-(2,2-二氘代-1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(30 mg，11.93%產率，100%純度，ee = 100 %)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 1H), 6.04 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (br t, J = 6.4 Hz, 1H),

2.54 (s, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 326.2 $[M+H]^+$。另外，獲得呈白色固體狀之所要產物(R)-N-[(1R)-1-[3-(2,2-二氘代-1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(90 mg，276.59 μmol，35.78%產率，100%純度，ee = 99.96 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 5.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 326.2 $[M+H]^+$。

步驟 6：2-[3-[(1R)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]-1,1-二氘代-2,2-二氟-乙醇的合成

【0337】將 HCl/二噁烷(4 mL)添加至於二噁烷(1 mL)中之(R)-N-[(1R)-1-[3-(2,2-二氘代-1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(90 mg，276.59 μmol)中。此後，將混合物在 25°C下攪拌 2 小時。LCMS 確認起始材料完全耗盡且形成所要化合物。將混合物在減壓下濃縮，得到呈淺灰色油狀之**中間物 A-20** (60 mg，94.14%產率，96%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (br s, 2H), 7.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

製備實例 21：(+/-)-1,2,2,2-四氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙胺(A-21)



步驟 1：2,2,2-三氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醇的合成

【0338】在-78°C下在 N_2 氛圍下向(2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛(1 g，5.21 mmol，717.88 μL)於 THF (20 mL)中之溶液中逐滴緩慢添加碘(三氘代甲基)鎂(1

M，10.41 mL)，且隨後將混合物在-78°C下攪拌 3 小時。將混合物藉由逐滴緩慢添加飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)淬滅且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 2,2,2-三氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醇(900 mg，81.88%產率，95%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.03 (br d, J = 4.4 Hz, 1H)。

步驟 2：2,2,2-三氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮的合成

【0339】 在 0°C下向 2,2,2-三氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醇(900 mg，4.26 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加(1,1-二乙醯氧基-3-側氧基-1,2-苯并碘氧雜環戊-1-基)乙酸酯(2.17 g，5.11 mmol，1.58 mL)。此後，將混合物升溫至 25°C且在 25°C下攪拌 1 小時。向混合物中添加飽和 Na_2CO_3 水溶液(20 mL)且用 DCM (20 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(1% EtOAc/石油醚)純化，得到呈白色油狀之 2,2,2-三氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(630 mg，70.67%產率，90%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13-8.05 (m, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。

步驟 3：1,2,2,2-四氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醇的合成

【0340】 在-70°C下在 N_2 氛圍下向 2,2,2-三氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(530 mg，2.53 mmol)於 THF (8 mL)及 D_2O (0.16 mL)中之溶液中添加 $NaBD_4$ (95.87 mg，2.53 mmol)，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在-70°C下攪拌 4 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(10 mL)淬滅且用 EtOAc (10 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/石油醚)純化，得到呈白色油狀之 1,2,2,2-四氘

代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醇(430 mg，79.98%產率，95%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H)。

步驟 4：2-氯-N-[1,2,2,2-四氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]乙醯胺的合成

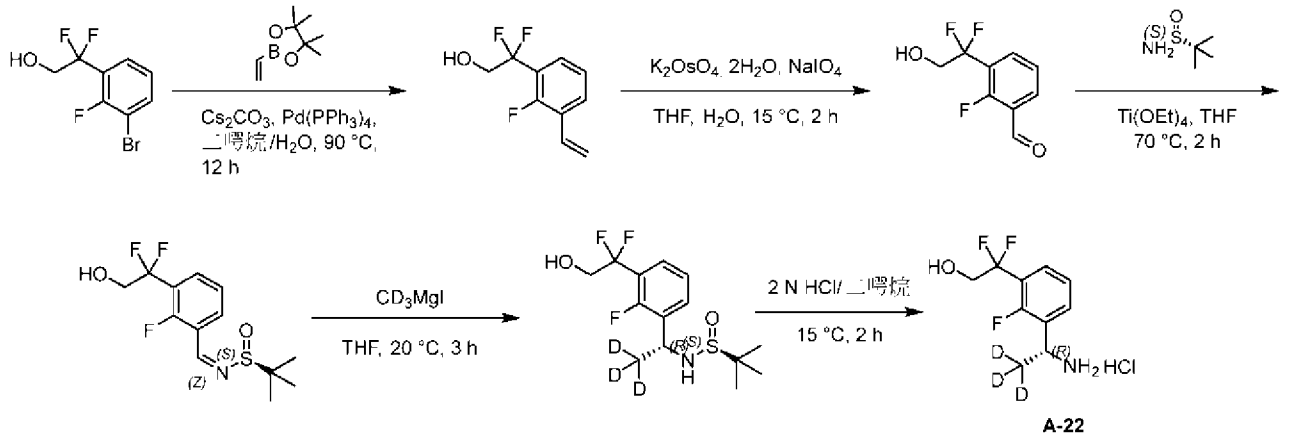
【0341】在 0℃下向 1,2,2,2-四氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醇(400 mg，1.89 mmol)於 2-氯乙腈(2.92 g，38.65 mmol，2.45 mL)中之溶液中緩慢添加硫酸(2.22 g，22.62 mmol，1.21 mL)。此後，在 N_2 氛圍下在 25℃下攪拌混合物 2 小時。將混合物用冷水(10 mL)淬滅，用飽和 NaOH 水溶液調節至 pH=10 至 13，且隨後用 DCM (10 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(8% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 2-氯-N-[1,2,2,2-四氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]乙醯胺(510 mg，71.05%產率，75.55%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.6, 15.2 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 287.9 $[M+H]^+$。

步驟 5：(+/-)-1,2,2,2-四氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙胺的合成

【0342】向 2-氯-N-[1,2,2,2-四氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]乙醯胺(250 mg，869.04 μmol)於乙酸(0.6 mL)中之溶液中添加硫脲(72.77 mg，955.94 μmol)及乙醇(3 mL)，且隨後將混合物在 90℃下攪拌 2 小時。將混合物用水(5 mL)稀釋，用飽和 NaOH 水溶液調節至 pH=9 至 10，且隨後用 EtOAc (5 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(58% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之**中間物 A-21** (180 mg，73.38%產率，74.82%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (br s, 1H), 8.05 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* =

8.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 212.0 $[M+H]^+$。

製備實例 22：2-[3-[(1R)-1-胺基-2,2,2-三氘代-乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙醇(A-22)



步驟 1：2,2-二氟-2-(2-氟-3-乙烯基-苯基)乙醇的合成

【0343】向 2-(3-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙醇(3 g，11.76 mmol)於二噁烷(40 mL)及 H_2O (5 mL)中之溶液中添加 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二側氧基環戊硼烷(4.53 g，29.41 mmol)、Cs_2CO_3 (15.33 g，47.05 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (2.04 g，1.76 mmol)。將混合物脫氣且用氮氣換氣(substituted with nitrogen) 3 次，且隨後在氮氣氛圍下將其在 90℃下攪拌 3 小時。將反應混合物過濾，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(4% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 2,2-二氟-2-(2-氟-3-乙烯基-苯基)乙醇(1.44 g，57.52%產率，95%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.97-3.87 (m, 2H)。

步驟 2：3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯甲醛的合成

【0344】在 0℃下向 2,2-二氟-2-(2-氟-3-乙烯基-苯基)乙醇(1.44 g，7.12 mmol)於 THF (16 mL)及 H_2O (4 mL)中之溶液中添加二水合二鉀二氧代(二側氧基)鋨(dipotassium;dioxido(dioxo)osmium;dihydrate) (262.44 mg，712.26 μmol)及

$NaIO_4$ (5.94 g，27.78 mmol)。此後，將反應混合物脫氣、用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 15℃下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾，且將濾液傾入 H_2O (4 mL)中且用 DCM (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(7% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯甲醛(990 mg，64.68%產率，95%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.88 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.83-5.71 (m, 1H), 4.09-3.81 (m, 2H)。

步驟 3：(NZ,S)-N-[[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]亞甲基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成

【0345】 以與製備實例 19 之步驟 1 中相同的方式使用市售(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺，得到呈黃色油狀之(NZ,S)-N-[[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]亞甲基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(850 mg，93.01%產率，97.19%純度)。MS (ESI) m/z = 308.0 $[M+H]^+$。

步驟 4：(S)-2-甲基-N-[(1R)-2,2,2-三氘代-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]丙烷-2-亞磺醯胺的合成

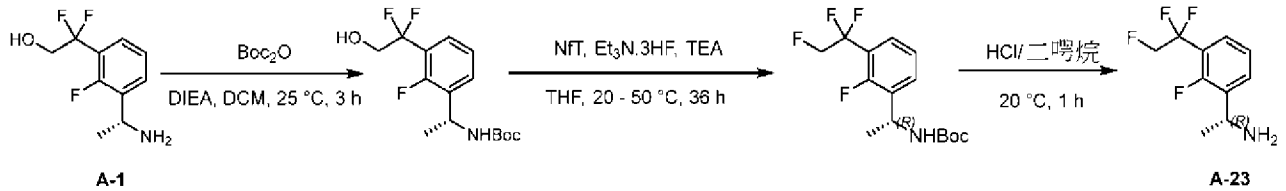
【0346】 以與製備實例 19 之步驟 2 中相同的方式使用市售碘(三氘代甲基)鎂(於 THF 中 1 M)，得到呈黃色油狀之(S)-2-甲基-N-[(1R)-2,2,2-三氘代-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(250 mg，30.79%產率，98.53%純度)。MS (ESI) m/z = 327.0 $[M+H]^+$。

步驟 5：2-[3-[(1R)-1-胺基-2,2,2-三氘代-乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙醇的合成

【0347】 以與製備實例 19 之步驟 3 中相同的方式獲得呈黃色油狀之**中間物 A-22** (160 mg，64.60%產率，80%純度，鹽酸鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 8.75 (br s, 3H), 7.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.99-5.44 (m, 1H), 4.63 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.93 (br t, *J* = 14.4 Hz, 2H); MS (ESI) m/z = 223.1 $[M+H]^+$。

製備實例 22-1：(1R)-1-[2-氟-3-(1,1,2-三氟乙基)苯基]乙胺(A-23)



步驟 1：*N*-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯的合成

【0348】 將**中間物 A-1** (1 g，3.91 mmol，HCl)、Boc_2O (1.71 g，7.82 mmol，1.80 mL)及 DIEA (1.01 g，7.82 mmol，1.36 mL)於 DCM (11 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次。此後，在氮氣氛圍下在 25℃下攪拌混合物 3 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(15% EA/PE)純化，得到呈無色油狀之 N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(848 mg，59.75%產率，88%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 5.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.92 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 264.0 $[M+H-56]^+$。

步驟 2：*N*-[(1R)-1-[2-氟-3-(1,1,2-三氟乙基)苯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯的合成

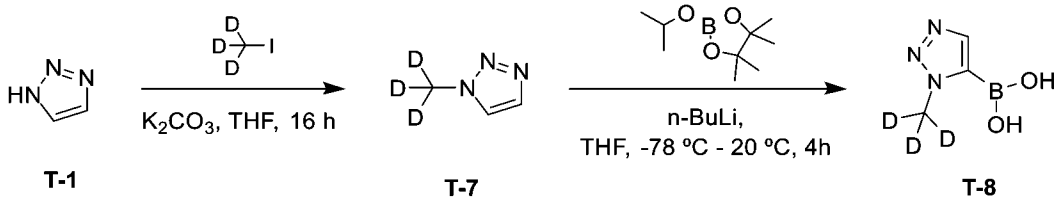
【0349】 在 20℃下向 N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(400 mg，1.25 mmol)、*N,N*-二乙基乙胺三氫氟酸鹽(605.82 mg，3.76 mmol，612.56 μL)及 *N,N*-二乙基乙胺(760.54 mg，7.52 mmol，1.05 mL)於無水 THF (10 mL)中之溶液中逐滴緩慢添加 NfT (1.14 g，3.76 mmol，661.57 μL)。

此後，在 50°C下攪拌混合物 36 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/PE)純化，得到呈白色固體狀之 *N*-[(1R)-1-[2-氟-3-(1,1,2-三氟乙基)苯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(346 mg，82.84%產率，96.37%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 5.03 (t, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 266.0 $[M+H-56]^+$。

步驟 3：(1R)-1-[2-氟-3-(1,1,2-三氟乙基)苯基]乙胺的合成

【0350】 將 *N*-[(1R)-1-[2-氟-3-(1,1,2-三氟乙基)苯基]乙基]胺基甲酸酯(346 mg，1.08 mmol)於 HCl/二噁烷(4 N，2 mL)及二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次。此後，在氮氣氛圍下在 20°C下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之中間物 **A-23** (248 mg，78.66%產率，88%純度，HCl)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (br s, 3H), 7.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 5.11 - 4.89 (m, 2H), 4.68 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 221.9 $[M+H]^+$。

製備實例 23：1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)三唑(T-8)



T-1　　T-7　　T-8

步驟 1：1-(三氘代甲基)三唑的合成

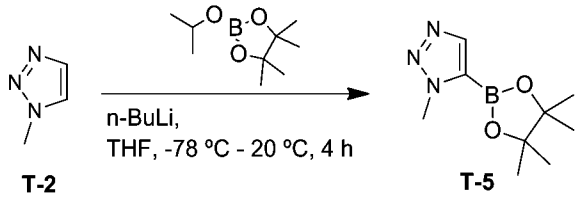
【0351】 向 1H-三唑(1.99 g，28.74 mmol，1.67 mL)於 THF (25 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (7.95 g，57.49 mmol)及三氘代(碘)甲烷(5 g，34.49 mmol，2.15 mL)，且隨後將混合物在 25°C下攪拌 12 小時。將反應混合物傾入水(20 mL)中且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾

燥，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之粗產物**中間物 T-7** (1.18 g，47.56%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H)。

步驟 2：[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]硼酸的合成

【0352】 在 0℃下在氮氣氛圍下向中間物 T-7 (600 mg，6.97 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中緩慢添加 n-BuLi (2.5 M，3.07 mL)。將反應混合物在-20℃下攪拌 1 小時，且隨後冷卻至-78℃。在-78℃下向反應混合物中緩慢添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(1.56 g，8.36 mmol，1.71 mL)。在 15 分鐘之後，使反應混合物升溫至 0℃持續 1 小時。用銨鹽水溶液淬滅反應混合物。將反應混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之粗產物**中間物 T-8** (2.2 g)。MS (ESI) m/z = 131.2 $[M+H]^+$。

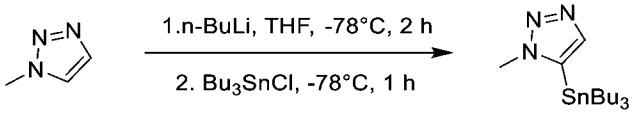
製備實例 24：1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)三唑(T-5)



T-2　　T-5

【0353】 在 0℃下在氮氣氛圍下向 1-甲基三唑(2 g，24.07 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中緩慢添加 n-BuLi (2.5 M，10.59 mL)。將反應混合物在-20℃下攪拌 1 小時，且隨後冷卻至-78℃。在-78℃下向反應混合物中緩慢添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(15.37 g，28.88 mmol，5.89 mL)。在 15 分鐘之後，使反應混合物升溫至 0℃持續 1 小時。用銨鹽水溶液(100 mg，6 mL)淬滅反應混合物。將反應混合物在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之粗產物**中間物 T-5** (7.9 g)，不經進一步純化即將其用於下一反應。MS (ESI) m/z = 210.2 $[M+H]^+$。

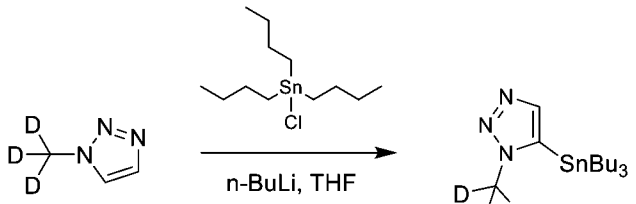
製備實例 25：三丁基-(3-甲基三唑-4-基)錫烷(T-3)



T-2 T-3

【0354】將 1-甲基三唑(3 g，36.10 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液冷卻至-78℃，且隨後緩慢添加 n-BuLi (2.5 M，16.17 mL)且將反應混合物在-78℃下攪拌 2 小時。此後，緩慢添加三丁基(氯)錫烷(16.94 g，52.04 mmol，14mL)且在氮氣氛圍下將反應混合物在-78℃下攪拌 1 小時。在 0℃下將反應混合物用緩慢添加之水淬滅且用 EtOAc (70 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色油狀之粗產物**中間物 T-3** (17.35 g，34.97 mmol，96.85%產率，75%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (br s, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 4H), 1.28 (br d, J = 7.2 Hz, 8H), 1.19 - 1.12 (m, 6H), 0.87 - 0.82 (m, 9H)。

製備實例 26：三丁基-[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]錫烷(T-9)

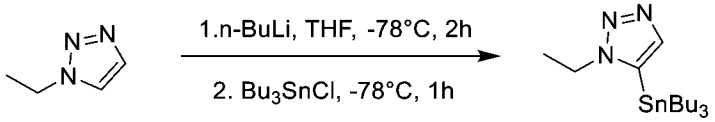


T-7 T-9

【0355】將 1-(三氘代甲基)三唑(1 g，11.61 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液冷卻至-78℃，且隨後緩慢添加 n-BuLi (2.5 M，5.20 mL)且將反應混合物在-78℃下攪拌 1 小時。此後，緩慢添加三丁基(氯)錫烷(5.22 g，16.03 mmol，4.31 mL)且在氮氣氛圍下將反應混合物在-78℃下攪拌 1 小時。在 0℃下將反應混合物藉由逐滴緩慢添加 NH_4Cl 水溶液(20 mL)淬滅且用 EtOAc (40 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之粗產物**中間物 T-9** (4 g，10.66 mmol)。未經進一步純化即將其用於下一反應

中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 1H), 1.49 (m, 4H), 1.35 - 1.21 (m, 8H), 1.19 - 1.09 (m, 6H), 0.88 - 0.83 (m, 9H)。

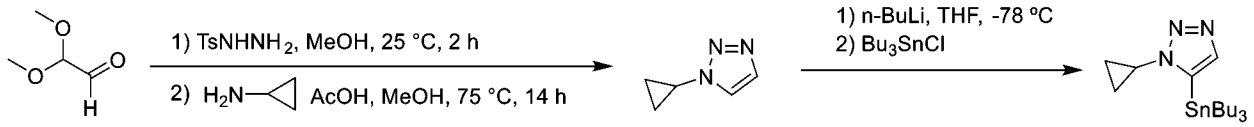
製備實例 27：三丁基-(3-乙基三唑-4-基)錫烷(T-11)



T-10 **T-11**

【0356】 將 1-乙基三唑(500 mg，5.15 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液冷卻至-78℃，且隨後緩慢添加 n-BuLi (2.5 M，2.31 mL)且將反應混合物在-78℃下攪拌 2 小時。此後，緩慢添加三丁基(氯)錫烷(2.14 g，6.57 mmol，1.77 mL)且在氮氣氛圍下將反應混合物在-78℃下攪拌 1 小時。在 0℃下將反應混合物用緩慢添加之銨鹽水溶液(20 mL)淬滅，且用 EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色油狀之**中間物 T-11** (2.4 g，90.54%產率，75%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37-1.21 (m, 12H), 1.20-1.13 (m, 6H), 0.86 (d, J = 8.0 Hz, 12H)。

製備實例 27-1：三丁基-(3-環丙基-4-基)錫烷(T-14)



T-14

步驟 1：1-環丙基三唑的合成

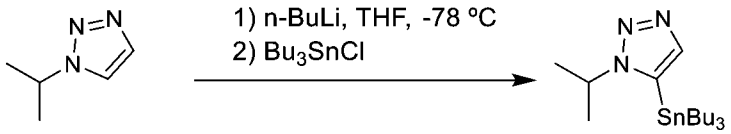
【0357】 向 4-甲基苯磺醯肼(5 g，26.85 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加 2,2-二甲氧基乙醛(4.89 g，28.19 mmol，4.25 mL)。在 25℃下攪拌反應混合物 2 小時。此後，將乙酸(1.61 g，26.85 mmol，1.54 mL)及環丙胺(1.53 g，26.85 mmol，1.86 mL)添加至反應混合物中，其隨後在 75℃下攪拌 14 小時。將反應混合物在

減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(10% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 1-環丙基三唑(6 g，49.15%產率，90%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 4H)。

步驟 2：三丁基-(3-環丙基三唑-4-基)錫烷的合成

【0358】 將 1-環丙基三唑(200 mg，1.83 mmol)於 THF (4 mL)中之溶液冷卻至-78°C，且隨後緩慢添加 n-BuLi (2.5 M，1.10 mL)且將反應混合物在-78°C下攪拌 2 小時。此後，將三丁基(氯)錫烷(1.14 g，3.50 mmol，942.15 μL)緩慢添加至反應混合物中，其隨後在氮氣氛圍下在-78°C下攪拌 1 小時。在 0°C下將反應混合物用緩慢添加之銨鹽水溶液(10 mL)淬滅，且用 EtOAc (15 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈白色油狀之**中間物 T-14** (1 g，95.93%產率，70%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 (s, 1H), 3.71 (tt, *J* = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 6H), 1.29 - 1.27 (m, 6H), 1.10 - 1.05 (m, 10H), 0.87 (s, 9H)。

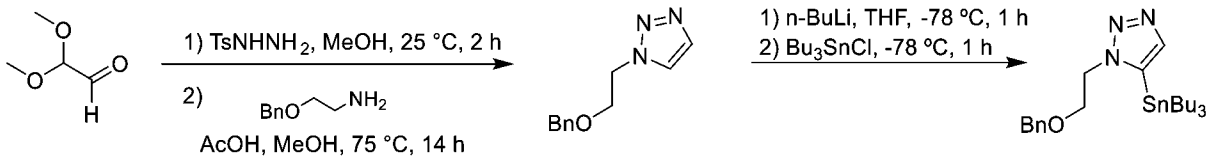
製備實例 27-2：三丁基-(3-異丙基三唑-4-基)錫烷(T-15)



T-15

【0359】 以與製備實例 27-1 之步驟 2 中相同的方式使用市售 2,2-二甲氧基乙醛及苯甲氧基乙胺，得到呈白色油狀之**中間物 T-15** (1 g，97.21%產率，70%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 4.52 (td, *J* = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 12H), 1.29 (br d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.14 - 1.09 (m, 6H), 0.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 9H)。

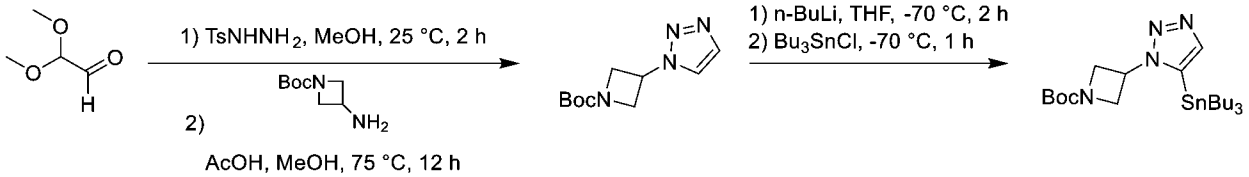
製備實例 27-3：[3-(2-苯甲氧基乙基)三唑-4-基]-三丁基-錫烷(T-16)



T-16

【0360】 以與製備實例 27-1 中相同的方式使用市售 2,2-二甲氧基乙醛及苯甲氧基乙胺，得到呈黃色油狀之**中間物 T-16** (720 mg，粗產物)。未經進一步純化即將其用於下一反應中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 3H), 7.33 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.71 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.94 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.59 - 1.55 (m, 6H), 1.37 (m, 6H), 1.19 (m, 6H), 0.96 - 0.95 (m, 6H)。

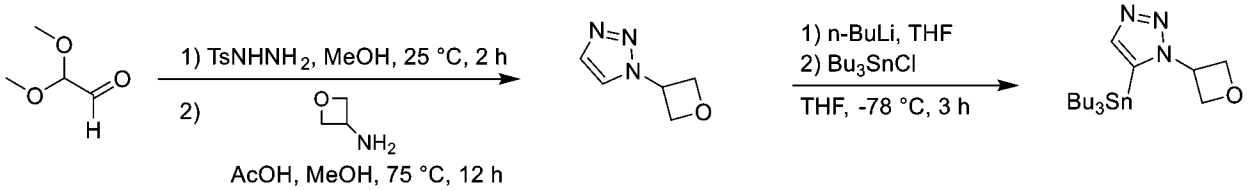
製備實例 27-4：3-(5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯(T-17)



T-17

【0361】 以與製備實例 27-1 中相同的方式使用市售 2,2-二甲氧基乙醛及 3-胺基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯，得到呈黃色油狀之**中間物 T-17** (720 mg，粗產物)。未經進一步純化即將其用於下一反應中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.50 (tt, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 4.39 (br t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.17 (br s, 2H), 1.41 (s, 9H)。

製備實例 27-5：1-(氧咀-3-基)-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(T-18)

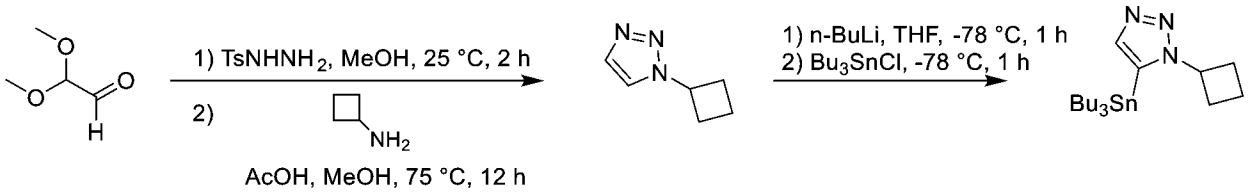


T-18

【0362】 以與製備實例 27-1 中相同的方式使用市售 2,2-二甲氧基乙醛及 3-胺基氧咀，得到呈黃色油狀之**中間物 T-18** (600 mg，1.45 mmol，90.64%產率)。

未經進一步純化即將其用於下一反應中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (s, 1H), 5.64 - 5.53 (m, 1H), 5.00 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.48 - 1.42 (m, 6H), 1.28 (br d, J = 7.6 Hz, 6H), 1.17 - 1.11 (m, 6H), 0.87 - 0.84 (m, 9H)。

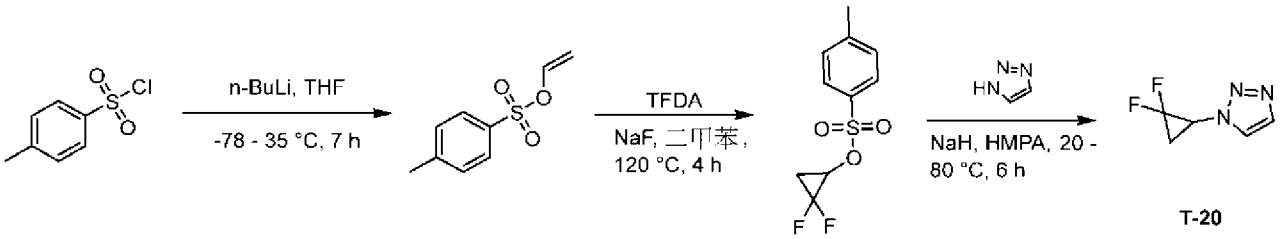
製備實例 27-6：三丁基-(3-環丁基三唑-4-基)錫烷(T-19)



T-19

【0363】 以與製備實例 27-1 中相同的方式使用市售 2,2-二甲氧基乙醛及環丁胺，得到呈黃色油狀之**中間物 T-19** (1.06 g，79.18%產率)。未經進一步純化即將其用於下一反應中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (s, 1H), 4.81 (quin, J = 8.2 Hz, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 1.91 (td, J = 4.8, 10.0 Hz, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 7H), 1.30 - 1.26 (m, 6H), 1.18 - 1.13 (m, 6H), 0.87 - 0.84 (m, 9H)。

製備實例 27-7：1-(2,2-二氟環丙基)三唑(T-20)



T-20

步驟 1：4-甲基苯磺酸乙烯酯的合成

【0364】 在氮氣氛圍下將 n-BuLi (2.5 M 於己烷中，18.46 mL)添加於無水 THF (70 mL)中，且將混合物在 35°C下攪拌 4 小時。冷卻至-78°C後，逐滴添加 4-甲基苯磺醯氯(8 g，41.96 mmol)於無水 THF (20 mL)中之溶液持續 0.5 小時。將所得混合物在-78°C下攪拌 1 小時，加熱至 25°C，且隨後攪拌 1 小時。將反應混合物傾入 H_2O (50 mL)中且用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水 (50 mL × 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產

物藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/石油醚)純化，得到呈透明油狀之 4-甲基苯磺酸乙烯酯(4.3 g，51.69%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

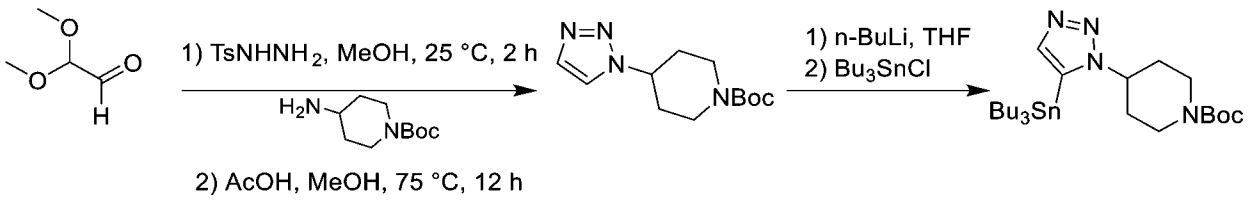
步驟 2：4-甲基苯磺酸(2,2-二氟環丙基)酯的合成

【0365】 在 120℃下向 4-甲基苯磺酸乙烯酯(3.5 g，7.66 mmol)及 NaF (74.13 μL，1.77 mmol)於鄰二甲苯(2 mL)中之混合物中逐滴添加三甲基矽基-2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙酸酯(3.5 g，17.66 mmol)持續 2 小時。在 120℃下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之 4-甲基苯磺酸(2,2-二氟環丙基)酯(3.77 g，82.49%產率，95.9%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.63 (ddt, J = 2.4, 4.8, 9.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 1H), 1.83 (tdd, J = 5.2, 10.4, 16.8 Hz, 1H)。

步驟 3：1-(2,2-二氟環丙基)三唑的合成

【0366】 在氮氣氛圍下向 1H-三唑(1.63 mL，28.20 mmol)於 DMF (40 mL)中之溶液中添加 NaH (1.13 g，28.20 mmol，60%純度) 3 次。在 20℃下，在氮氣氛圍下，攪拌反應混合物 1 小時。然後，逐滴添加於 DMF (10 mL)中之 4-甲基苯磺酸(2,2-二氟環丙基)酯(3.5 g，14.10 mmol) 15 分鐘，且在氮氣條件下將混合物在 80℃下攪拌 5 小時。在 20℃下將混合物用 H_2O (30 mL)淬滅，且隨後用 EtOAc (50 mL × 4)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL × 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(50% DCM/PE)純化，得到呈黃色油狀之**中間物 T-20** (400 mg，16.8%產率，86.02%純度)。MS (ESI) m/z = 146.1 $[M+H]^+$。

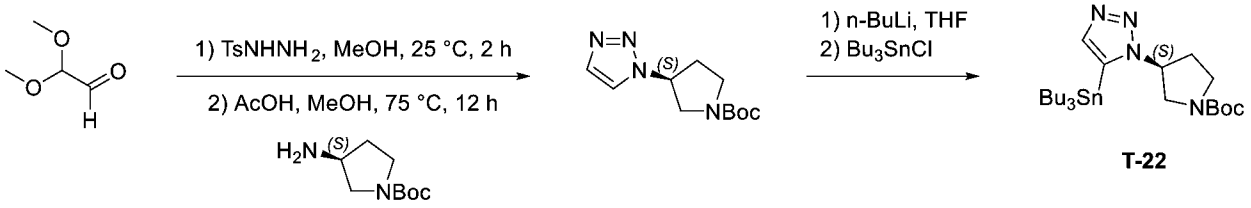
製備實例 27-8：4-(5-三丁基錫烷基三唑-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(T-21)



T-21

【0367】 以與製備實例 27-1 中相同的方式使用市售 2,2-二甲氧基乙醛及 4-甲基苯磺醯肼，得到呈黃色油狀之**中間物 T-21** (3 g，95.08%產率，85%純度)。未經進一步純化即將其用於下一反應中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (s, 1H), 4.34 (br t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 2.94 (br s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.31 - 1.26 (m, 6H), 1.20 - 1.15 (m, 6H), 0.87 - 0.83 (m, 9H)。

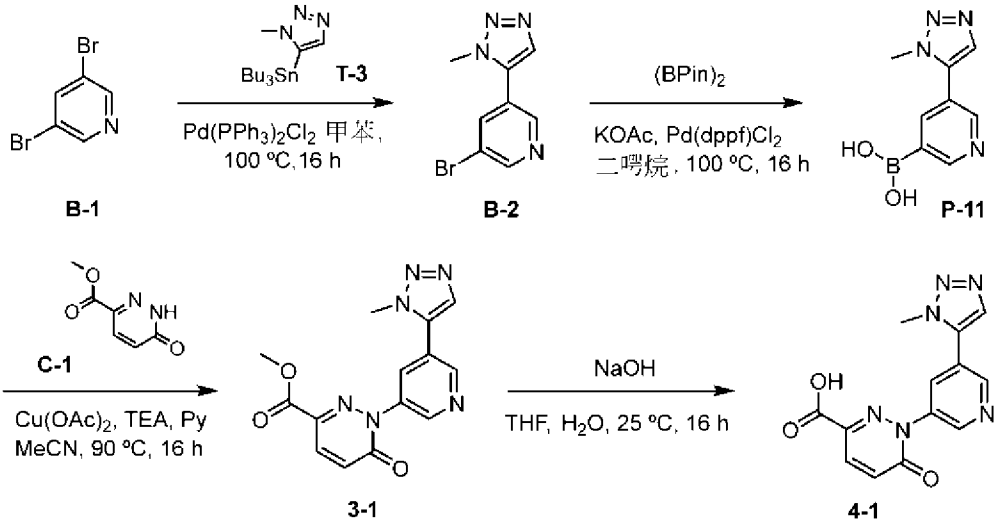
製備實例 27-9：(S)-3-(5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(T-22)



T-22

【0368】 以與製備實例 27-1 中相同的方式使用市售 2,2-二甲氧基乙醛及(3S)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯，得到呈黃色油狀之**中間物 T-22** (890 mg，12.35%產率，71%純度)。未經進一步純化即將其用於下一反應中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 3.91 (dd, J = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.59 (br s, 2H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 239.1 $[M+H]^+$。

製備實例 28：1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸(4-1)



步驟 1：3-溴-5-(3-甲基三唑-4-基)吡啶的合成

【0369】將 3,5-二溴吡啶(10.92 g，46.10 mmol)、三丁基-(3-甲基三唑-4-基)錫烷(22.3 g，59.92 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.24 g，4.61 mmol)於甲苯(200 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下將混合物在 90°C下攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水(150 mL)中且用 EtOAc (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL×3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(80% EA/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之 3-溴-5-(3-甲基三唑-4-基)吡啶(4.4 g，39.93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83-8.83 (m, 1H), 8.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66-7.49 (m, 1H), 4.13 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 153.0 $[M+H]^+$。

步驟 2：[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]硼酸的合成

【0370】將 3-溴-5-(3-甲基三唑-4-基)吡啶(6.76 g，28.28 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二側氧基環戊硼烷-2-基)-1,3,2-二側氧基環戊硼烷(14.36 g，56.55 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (2.31 g，2.83 mmol)及 KOAc (5.55 g，56.55 mmol)於二噁烷(120 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下將混合物在 100°C下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化，得到呈深棕色固體狀之[5-(3-

甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]硼酸(**中間物 P-11**，6.76 g，78.52%產率，67%純度)。MS (ESI) m/z = 205.1 $[M+H]^+$。

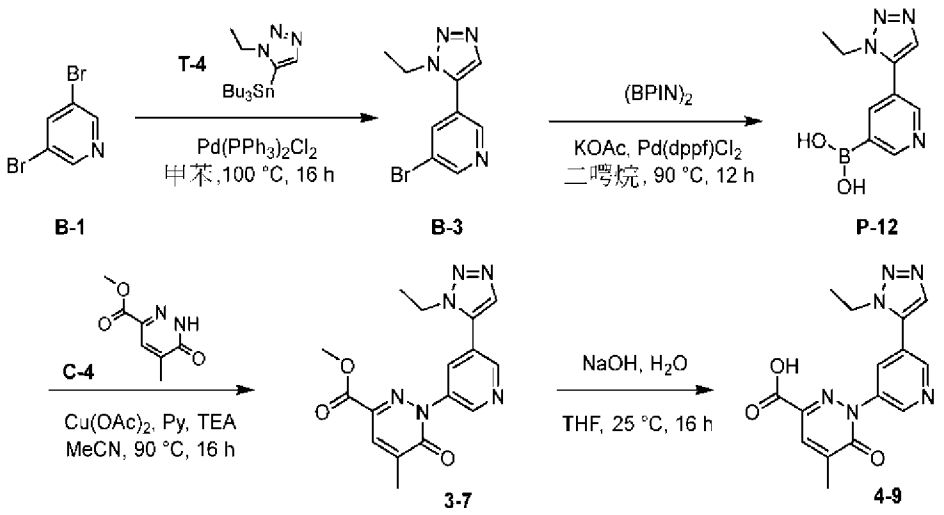
步驟 3：甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸酯的合成

【0371】 將甲基-6-側氧基-1H-嗒吩-3-甲酸酯(3.78 g，24.51 mmol)、[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]硼酸(5 g，24.51 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (4.45 g，24.51 mmol)、TEA (4.96 g，49.02 mmol，6.82 mL)及吡啶(3.88 g，49.02 mmol，3.96 mL)於 MeCN (100 mL)中之溶液用氧氣換氣 3 次，且隨後在氧氣氛圍下將混合物在 90°C下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化，得到呈深棕色固體狀之甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸酯(1.83 g，5.27 mmol，21.51%產率，89.98%純度)。MS (ESI) m/z = 312.9 $[M+H]^+$。

步驟 4：1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸的合成

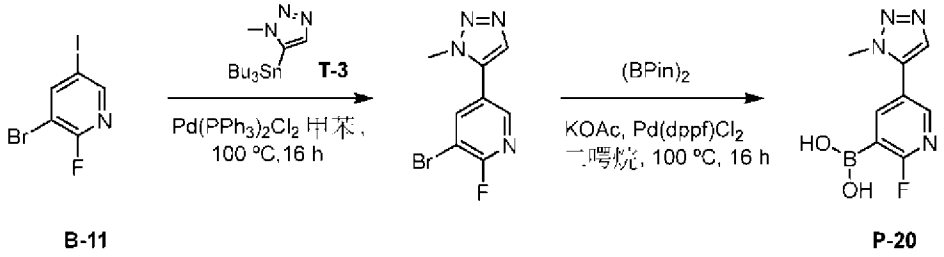
【0372】 向甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸酯(1.0 g，3.20 mmol)於 THF (4 mL)、H_2O (2 mL)中之溶液中添加 NaOH (256.16 mg，6.40 mmol)。將混合物用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 25°C下攪拌 16 小時。將混合物用 1 N HCl 水溶液調節至 pH = 2-3，且隨後藉由固體過濾獲得呈黃色固體狀之**中間物 4-1** (725 mg，74.01%產率，97.5%純度)。MS (ESI) m/z = 299.0 $[M+H]^+$。

製備實例 28-1：1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-5-甲基-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-9)



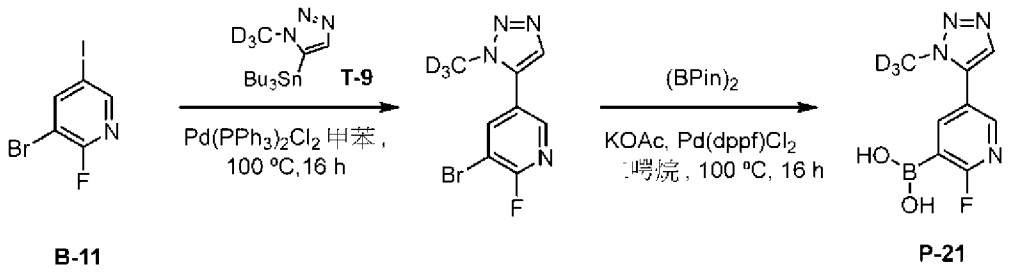
【0373】 以與製備實例 28 中相同的方式使用 3,5-二溴吡啶及中間物 T-4，得到呈淺黃色固體狀之**中間物 4-9** (86 mg，粗產物)。MS (ESI) m/z = 327.1 $[M+H]^+$。

製備實例 28-2：(2-氟-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)硼酸(P-20)



【0374】 以與製備實例 28 之步驟 1 及 2 中相同的方式使用 3-溴-2-氟-5-碘吡啶及中間物 T-3，得到呈淺黃色固體狀之**中間物 P-20**。MS (ESI) m/z = 223.1 $[M+H]^+$。

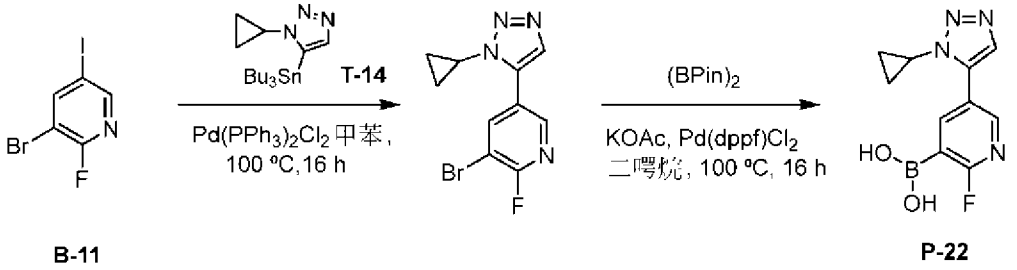
製備實例 28-3：(2-氟-5-(1-三氘代甲基三唑-5-基)吡啶-3-基]硼酸(P-21)



【0375】 以與製備實例 28 之步驟 1 及步驟 2 中相同的方式使用 3-溴-2-氟-5-碘吡啶及中間物 T-9，得到呈淺黃色固體狀之**中間物 P-21**。MS (ESI) m/z = 226.1

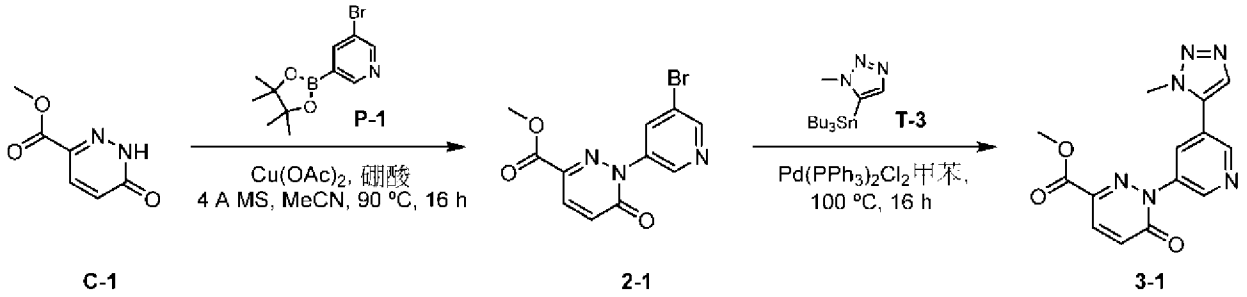
$[M+H]^+$。

製備實例 28-4：(2-氟-5-(1-環丙基三唑-5-基)吡啶-3-基]硼酸(P-22)



【0376】 以與製備實例 28 之步驟 1 及步驟 2 中相同的方式使用 3-溴-2-氟-5-碘吡啶及中間物 T-14，得到呈淺黃色固體狀之**中間物 P-22**。MS (ESI) m/z = 249.1 $[M+H]^+$。

製備實例 29：甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸酯(3-1)：替代方法



步驟 1：1-(5-溴-3-吡啶基)-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯的合成

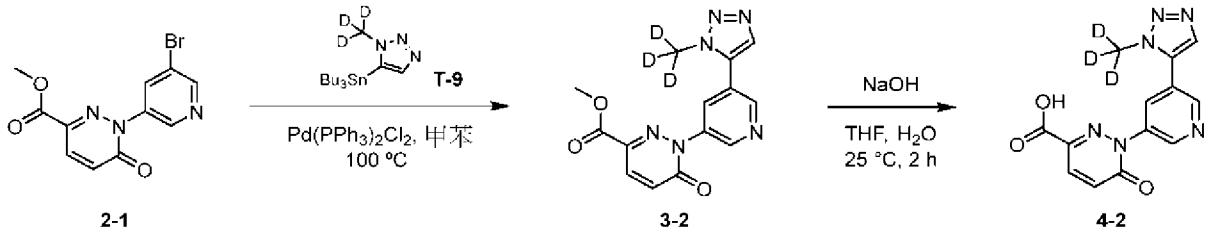
【0377】 將 6-側氧基-1H-嗒吩-3-甲酸甲酯(5 g，32.44 mmol)、3-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶(9.21 g，32.44 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (2.95 g，16.22 mmol)、硼酸(boric acid) (4.01 g，64.88 mmol)及 4A MS (1 g)於 MeCN (120 mL)中之溶液用氧氣換氣 3 次，且隨後在氧氣氛圍下在 90°C下攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水(30 mL)中且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(58% DCM/石油醚)純化，得到呈白色固體狀之 1-(5-溴-3-吡啶基)-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯(2.2 g，21.54%產率，98.49%純度)。MS (ESI) m/z = 312.0

$[M+H]^+$。

步驟 2：甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸酯的合成

【0378】將甲基-1-(5-溴-3-吡啶基)-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸酯(2.2 g，7.09 mmol)、三丁基-(3-甲基三唑-4-基)錫烷(7.92 g，21.28 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (497.95 mg，709.44 μmol)於甲苯(20 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 100°C下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且隨後添加水(20 mL)之後，用 EtOAc (50 mL×3)萃取濾液。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**中間物 3-1** (1.0 g，32.50%產率，72%純度)。MS (ESI) m/z = 327.1 $[M+H]^+$。

製備實例 30：6-側氧基-1-[5-[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒吩-3-甲酸(4-2)



步驟 1：6-側氧基-1-[5-[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒吩-3-甲酸甲酯的合成

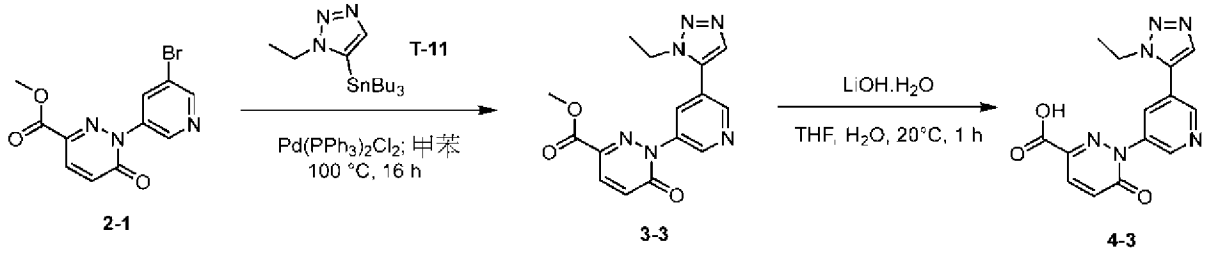
【0379】將 1-(5-溴-3-吡啶基)-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸酯(1 g，3.22 mmol)、三丁基-[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]錫烷(3.63 g，9.67 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (226.34 mg，322.47 μmol)於甲苯(10 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且在氮氣氛圍下在 100°C下攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水(20 mL)中且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，

得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之 6-側氧基-1-[5-[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒呯-3-甲酸甲酯(420 mg，30.57%產率，74%純度)。MS (ESI) m/z = 316.1 $[M + H]^+$。

步驟 2：6-側氧基-1-[5-[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒呯-3-甲酸的合成

【0380】 向 6-側氧基-1-[5-[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒呯-3-甲酸甲酯(420 mg，1.33 mmol)於 THF (8 mL)及 H_2O (2 mL)中之溶液中添加 NaOH (79.92 mg，2.00 mmol)。在氮氣換氣 3 次之後，在氮氣氛圍下在 25°C下攪拌混合物 2 小時。將混合物用 1 N HCl 水溶液調節至 pH = 6-7，且隨後在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-2** (420 mg，65.93%產率，63%純度)。MS (ESI) m/z = 302.1 $[M + H]^+$。

製備實例 31：1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸(4-3)



步驟 1：1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸酯的合成

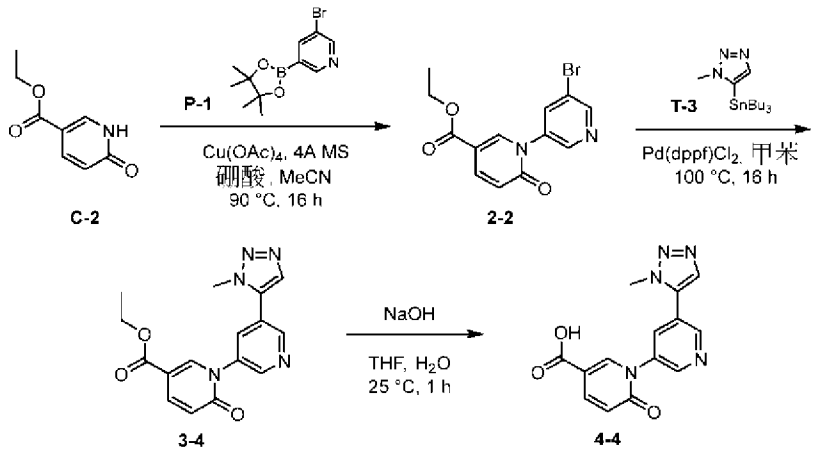
【0381】 將 1-(5-溴-3-吡啶基)-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸酯(260 mg，838.43 μmol)、三丁基-(3-乙基三唑-4-基)錫烷(485.66 mg，1.26 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (58.85 mg，83.84 μmol)於甲苯(5 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 100°C下攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水(30 mL)中且用 EtOAc (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×5)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色油狀之 1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸酯(110

mg，13.67%產率，34%純度)。MS (ESI) m/z = 327.1 $[M + H]^+$。

步驟 2：1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸的合成

【0382】向 1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸酯(110 mg，337.10 μmol)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 $LiOH·H_2O$ (28.29 mg，674.21 μmol)及 H_2O (1 mL)，且隨後將混合物在 20°C下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。將粗產物藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*30 mm*5 μm；移動相：[水(HCl)-MeCN]；B%：0%-26%，25 分鐘)純化。在減壓下濃縮大部分 MeCN，且藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之**中間物 4-3** (47 mg，44.65%產率，100%純度)。MS (ESI) m/z = 313.0 $[M + H]^+$。

製備實例 32：1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-吡啶-3-甲酸(4-4)



步驟 1：1-(5-溴-3-吡啶基)-6-側氧基-吡啶-3-甲酸乙酯的合成

【0383】將 6-側氧基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(535.17 mg，3.20 mmol)、3-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶(1 g，3.52 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (290.75 mg，1.60 mmol)、4A MS (500 mg，3.20 mmol)及硼酸(395.92 mg，6.40 mmol)於 MeCN (15 mL)中之溶液用氧氣換氣 3 次，且隨後在氧氣氛圍下在 90°C 下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(30% EtOAc/石油醚)純化，得到呈白色固體狀之 1-(5-溴-3-吡啶基)-6-側氧基-吡啶-3-甲酸乙酯(87 mg，7.65%產率，90.95%純度)。MS

(ESI) m/z = 322.9 $[M + H]^+$。

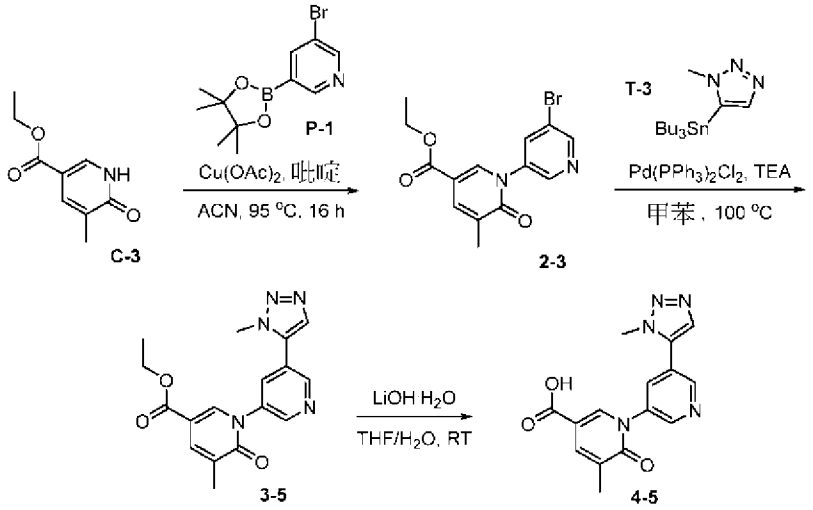
步驟 2：1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-吡啶-3-甲酸乙酯的合成

【0384】 將乙基-1-(5-溴-3-吡啶基)-6-側氧基-吡啶-3-甲酸酯(87 mg，269.23 μmol)、三丁基-(3-甲基三唑-4-基)錫烷(250.48 mg，673.08 μmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (19.70 mg，26.92 μmol)於甲苯(2 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 100°C下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之 1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-吡啶-3-甲酸乙酯(30 mg，32.07%產率，93.62%純度)。MS (ESI) m/z = 326.1 $[M + H]^+$。

步驟 3：1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-吡啶-3-甲酸的合成

【0385】 向 1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-吡啶-3-甲酸乙酯(30 mg，92.22 μmol)於 THF (1 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加 NaOH (7.38 mg，184.43 μmol)。在氮氣換氣 3 次之後，在氮氣氛圍下在 25°C下攪拌混合物 1 小時。將混合物用 1 N HCl 水溶液調節至 pH = 5-6，且隨後將有機層在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之**中間物 4-4** (25 mg，粗產物)。MS (ESI) m/z = 298.0 $[M + H]^+$。

製備實例 33：3-甲基-5'-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸(4-5)



步驟 1：5'-溴-3-甲基-2-側氧基-2*H*-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸乙酯的合成

【0386】向 5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫菸鹼酸乙酯(500 mg，2.76 mmol)於 MeCN (21.2 mL)中之溶液中添加 5-溴-3-吡啶硼酸酯(1.18 mg，4.14 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (501 mg，2.76 mmol)及吡啶(0.89 mL，11 mmol)，且隨後將混合物在 90°C下攪拌 16 小時。在添加水之後，將反應混合物用 EtOAc 萃取。將合併之有機層用五水合硫酸銅(II)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之 5'-溴-3-甲基-2-側氧基-2*H*-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸乙酯(460 mg，49%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 336.95, 338.95 $[M+H]^+$。

步驟 2：3-甲基-5'-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-2-側氧基-2*H*-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸乙酯的合成

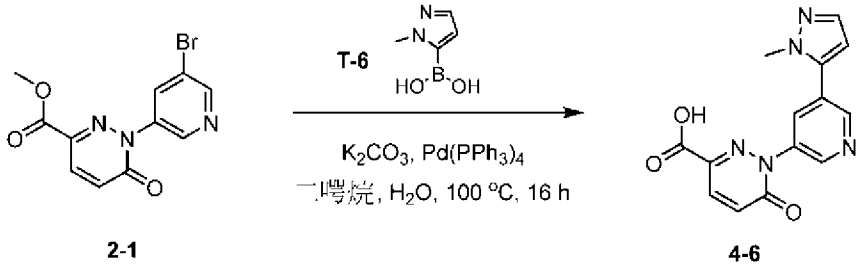
【0387】將 5'-溴-3-甲基-2-側氧基-2*H*-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸乙酯(300 mg，0.890 mmol)、三丁基(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)錫烷(993 mg，2.67 mmol)、TEA (124 μL，0.890 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (62.6 mg，0.089 mmol)於甲苯(8.9 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 100°C下攪拌 17 小時。將反應混

合物傾入水(30 mL)中且用 EtOAc (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×5)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(17% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之 3-甲基-5'-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸乙酯(81 mg，27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.87-7.86 (m, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 340.07 $[M+H]^+$。

步驟 3：3-甲基-5'-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-2-側氧基-2*H*-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸的合成

【0388】 向 3-甲基-5'-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸乙酯(81 mg，0.239 mmol)於 THF (2.39 mL)中之溶液中添加 $LiOH·H_2O$ (30 mg，0.716 mmol)及 H_2O (1.19 mL)，且隨後將混合物在 25℃下攪拌 1 小時。將反應混合物傾入水中，且用 1 N HCl 水溶液調節至 pH = 1，且隨後藉由固體過濾獲得呈白色固體狀之**中間物 4-5** (73 mg，98%產率)。MS (ESI) m/z = 312.04 $[M+H]^+$。

製備實例 34：1-[5-(2-甲基吡唑-3-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-6)

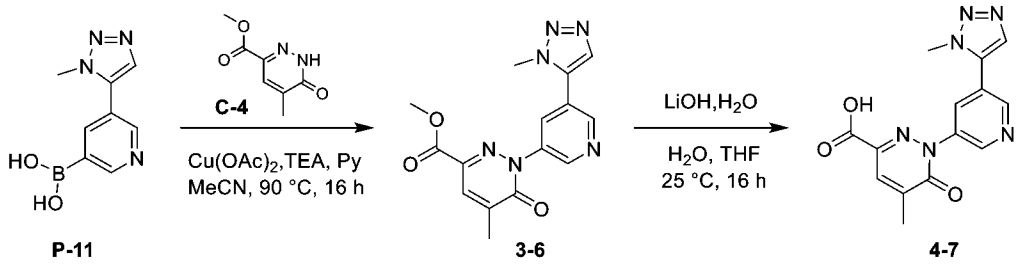


2-1　　4-6

【0389】 將甲基-1-(5-溴-3-吡啶基)-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸酯(500 mg，1.61 mmol)、(2-甲基吡唑-3-基)硼酸(406.06 mg，3.22 mmol)、K_2CO_3 (557.09 mg，4.03 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (186.32 mg，161.24 μmol)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 100℃下攪拌 16 小時。在減壓下

濃縮反應混合物以移除溶劑，且隨後用水(10 mL)稀釋。藉由添加 1 N HCl 水溶液，將反應混合物調節至 pH = 3-4，且隨後用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之粗產物**中間物 4-6** (835 mg，粗產物)。MS (ESI) m/z = 298.1 $[M+H]^+$。

製備實例 35：5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-7)



步驟 1：5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯的合成

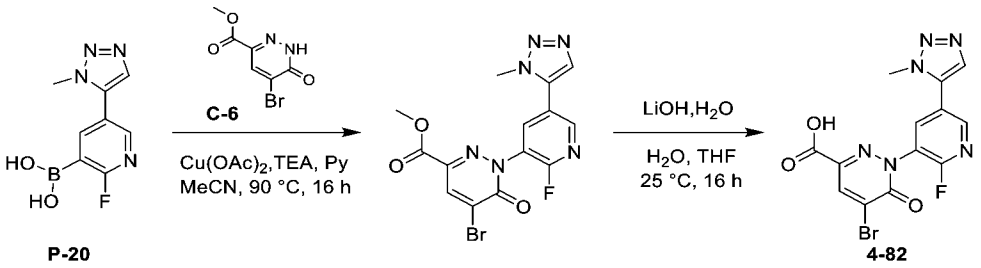
【0390】 將 5-甲基-6-側氧基-1H-嗒吩-3-甲酸甲酯(200 mg，1.19 mmol)、[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]硼酸(242.63 mg，1.19 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (216.03 mg，1.19 mmol)、TEA (240.71 mg，2.38 mmol，331.11 μL)及吡啶(188.17 mg，2.38 mmol，192.01 μL)於 MeCN (5 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 90°C下攪拌 16 小時。添加水(30 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(1% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之 5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯(305 mg，69.15%產率，88%純度)。MS (ESI) m/z = 327.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸的合成

【0391】 將 $LiOH·H_2O$ (117.67 mg，2.80 mmol)及 H_2O (2 mL)添加至 5-甲基

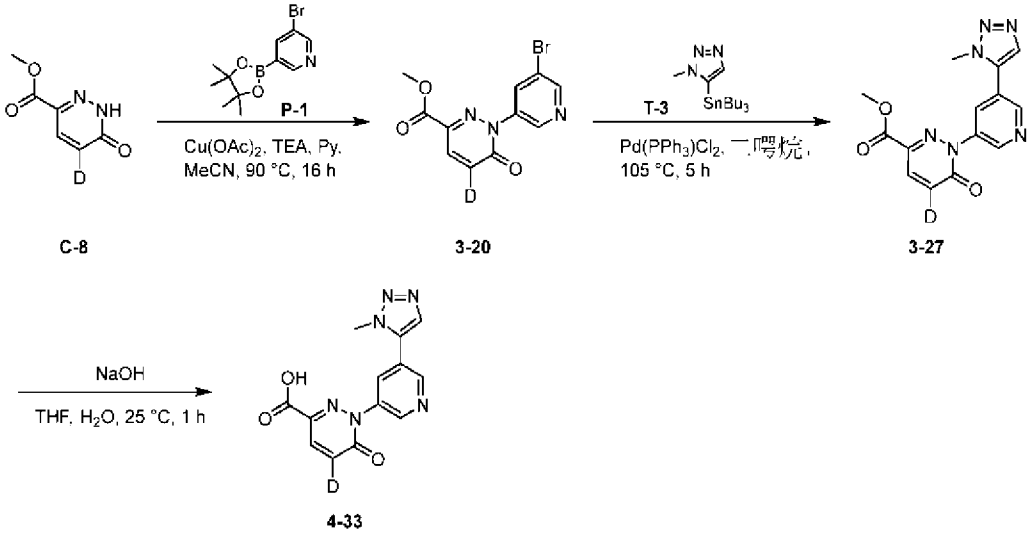
-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯(305 mg，934.70 μmol)於 THF (4 mL)中之溶液中，且隨後在 25°C下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，且隨後用水(10 mL)稀釋。用 1 N HCl 水溶液將反應混合物調節至 pH = 3-4，且隨後用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**中間物 4-7** (63 mg，20.29%產率，94%純度)。MS (ESI) m/z = 313.1 $[M+H]^+$。

製備實例 35-1：5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-2-氟-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-82)



【0392】 以與製備實例 35 中相同的方式使用中間物 P-20 及 5-溴-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲酸甲酯(**C-6**)，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-82**。MS (ESI) m/z = 395.1 $[M+H]^+$。

製備實例 36：5-氘代-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸酯(4-33)



步驟 1：1-(5-溴-3-吡啶基)-5-氘代-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯的合成

【0393】 將 5-氘代-6-側氧基-1H-嗒吩-3-甲酸甲酯(95 mg，612.39 μmol)、3-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶(**P-1**，521.68 mg，1.84 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (111.23 mg，612.39 μmol)、TEA (185.90 mg，1.84 mmol，255.71 μL)及吡啶(145.32 mg，1.84 mmol，148.29 μL)於 MeCN (4 mL)中之溶液用氧氣換氣 3 次，且隨後在氧氣氛圍下在 90°C下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(30% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之 1-(5-溴-3-吡啶基)-5-氘代-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯(105 mg，43.54%產率，79%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.39 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (s, 1H), 3.88 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 312.8 $[M+H]^+$。

步驟 2：5-氘代-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯的合成

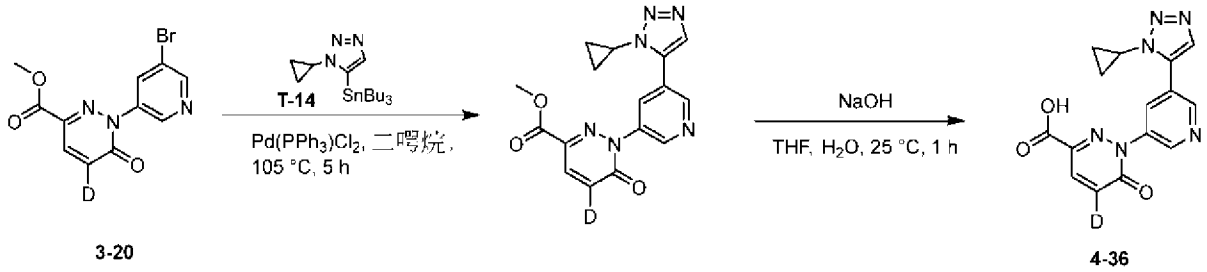
【0394】 將 1-(5-溴-3-吡啶基)-5-氘代-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯(105 mg，337.50 μmol)、三丁基-(3-甲基三唑-4-基)錫烷(220.00 mg，591.18 μmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (23.69 mg，33.75 μmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 105°C下攪拌 5 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/PE)純化，得到呈黃色固體狀之 5-氘代-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯(100 mg，53.62%產率，56.7%純度)。MS (ESI) m/z = 314.3 $[M+H]^+$。

步驟 3：5-氘代-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸的合成

【0395】 將5-氘代-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯(50 mg，159.60 μmol，1 當量)及 NaOH (12.77 mg，319.19 μmol，2 當量)於

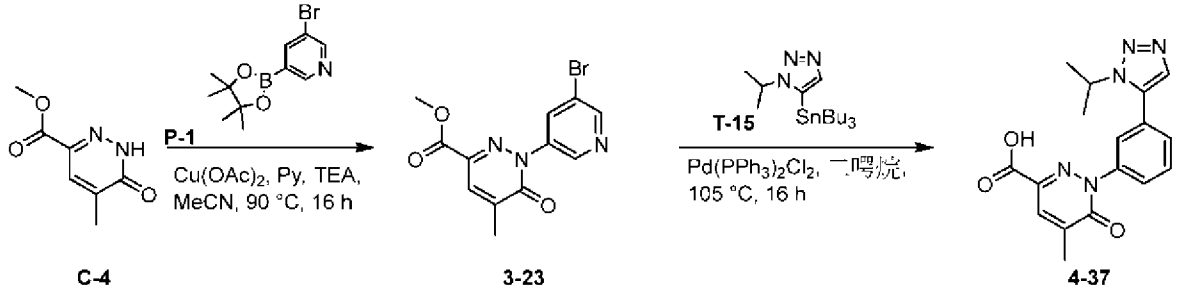
THF (1 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在25℃下攪拌 1 小時。將反應混合物用 1 N HCl 水溶液調節至 pH = 5-6，且隨後在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-33** (40 mg，57.45%產率，68.6%純度)。未經進一步純化即將其用於下一反應中。MS (ESI) m/z = 299.9 $[M+H]^+$。

製備實例 36-1：1-[5-(3-環丙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-5-氘代-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸(4-36)



【0396】 以與製備實例 36 之步驟 2 及 3 中相同的方式使用中間物 3-20 及中間物 T-14，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-36** (20 mg，79.12%產率，98.6%純度)。MS (ESI) m/z = 326.1 $[M+H]^+$。

製備實例 36-2：1-[3-(3-異丙基三唑-4-基)苯基]-5-甲基-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸(4-37)



步驟 1：1-(5-溴-3-吡啶基)-5-甲基-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯的合成

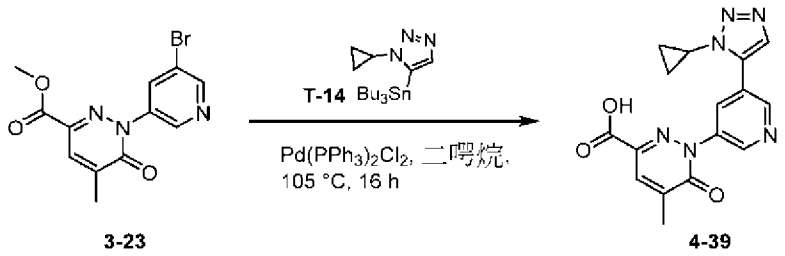
【0397】 將 5-甲基-6-側氧基-1H-嗒吡-3-甲酸甲酯(600 mg，3.57 mmol)、3-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶(1.01 g，3.57 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (1.30 g，7.14 mmol)、TEA (722.14 mg，7.14 mmol，993.31 μL)及吡啶(564.50 mg，7.14 mmol，576.02 μL)於 MeCN (15 mL)中之溶液用氧氣換氣 3 次，

且隨後在氧氣氛圍下在 90℃下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(80% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之 1-(5-溴-3-吡啶基)-5-甲基-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯(中間物 3-23，200 mg，13.83%產率，80%純度)。MS (ESI) m/z = 325.9 $[M+H]^+$。

步驟 2：1-[3-(3-異丙基三唑-4-基)苯基]-5-甲基-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸的合成

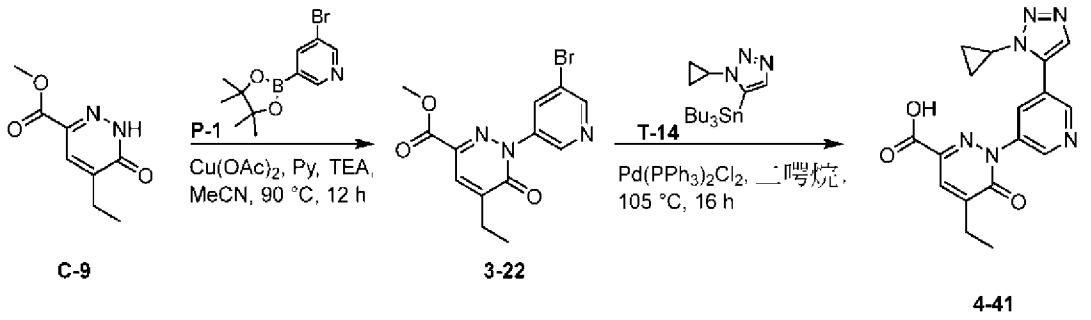
【0398】 將 1-(5-溴-3-吡啶基)-5-甲基-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯(200 mg，617.04 μmol)、三丁基-(3-異丙基三唑-4-基)錫烷(600 mg，1.50 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (86.62 mg，123.41 μmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 105℃下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 40*200 mm 7 μm；移動相：[水(鹽酸鹽)-ACN]；0%-38% B，20.5 分鐘)純化。在減壓下濃縮乙腈，且藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-37** (30 mg，13.63%產率，95.15%純度)。MS (ESI) m/z = 341.0 $[M+H]^+$。

製備實例 36-3：1-[5-(3-環丙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-5-甲基-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸(4-39)



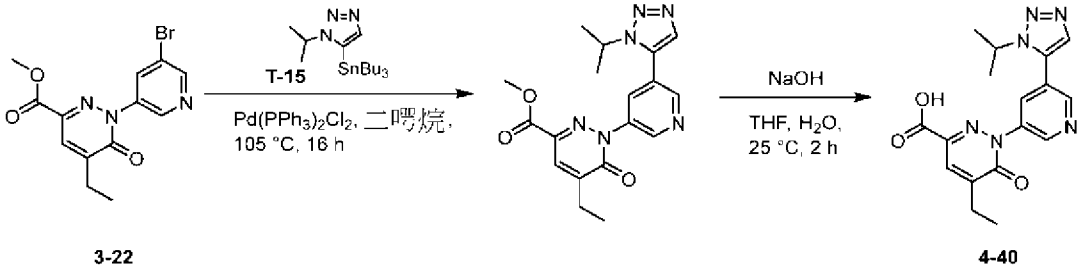
【0399】 以與製備實例 36-2 之步驟 2 中相同的方式使用中間物 3-23 及 T-14，得到呈深棕色固體狀之**中間物 4-39** (40 mg，25.04%產率，98%純度)。MS (ESI) m/z = 339.1 $[M+H]^+$。

製備實例 36-4：1-[5-(3-環丙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-5-乙基-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸(4-41)



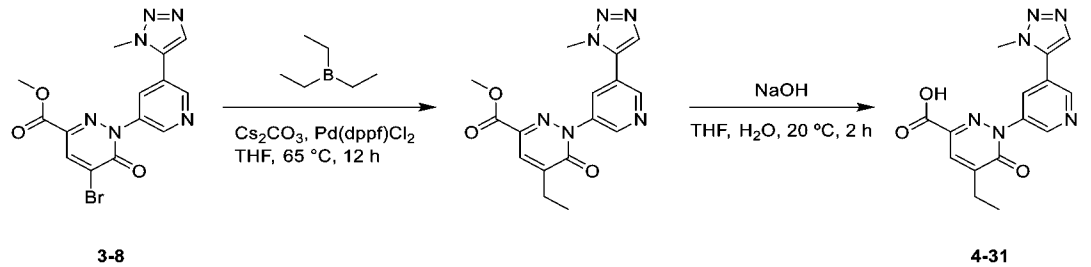
【0400】 以與製備實例 36-2 中相同的方式使用中間物 C-9 及 P-1，得到呈黃色油狀之**中間物 4-41** (90 mg，38.44%產率，89%純度)。MS (ESI) m/z = 353.0 $[M+H]^+$。

製備實例 36-5：1-[5-(3-異丙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-5-乙基-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸(4-40)



【0401】 以與製備實例 36-1 中相同的方式使用中間物 3-22 (製備實例 36-5 之步驟 1 中獲得之產物)及中間物 T-15，得到呈黃色油狀之**中間物 4-40** (90 mg，74.48%產率，79.6%純度)。MS (ESI) m/z = 355.1 $[M+H]^+$。

製備實例 36-6：5-乙基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸(4-31)



步驟 1：5-乙基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯

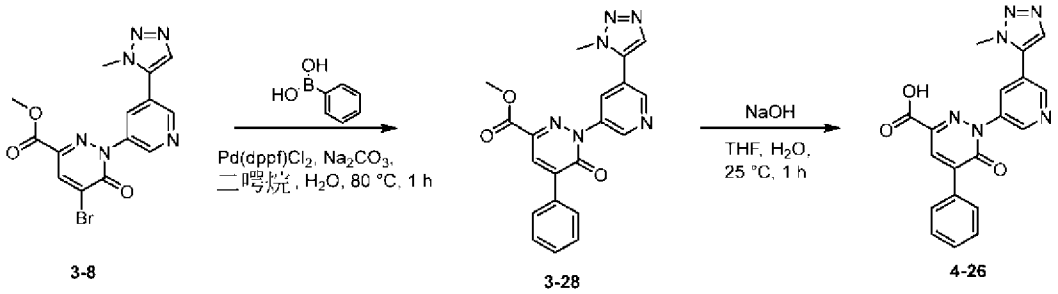
的合成

【0402】 將5-溴-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸酯(46 mg，117.59 μmol)、Cs_2CO_3 (76.63 mg，235.19 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (3.44 mg，4.70 μmol)及硼酸三乙酯(1 M 於 THF 中，470.37 μL)於 THF (3 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 70°C下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(3% DCM 於 MeOH 中)純化，得到呈白色固體狀之 5-乙基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯(26 mg，32.48%產率，50%純度)。MS (ESI) m/z = 340.6 $[M+H]^+$。

步驟 2：5-乙基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸的合成

【0403】 以與製備實例 36 之步驟 3 中相同的方式使用中間物 5-乙基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-31** (20 mg，48.14%產率，60%純度)。MS (ESI) m/z = 326.9 $[M+H]^+$。

製備實例 36-7：1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-5-苯基-嗒吡-3-甲酸(4-26)



3-8　　3-28　　4-26

步驟 1：1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-5-苯基-嗒吡-3-甲酸甲酯的合成

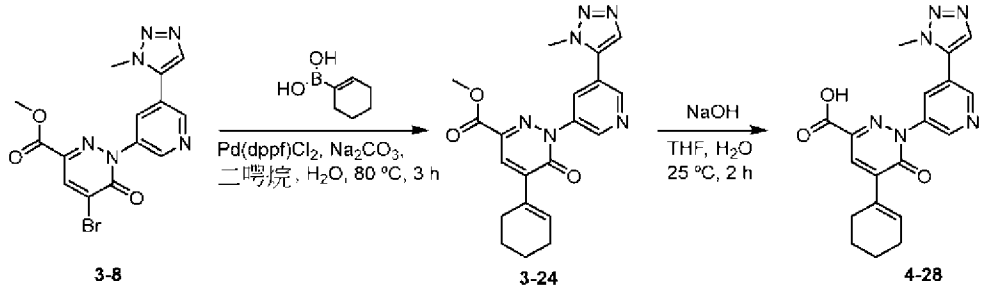
【0404】 將5-溴-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸酯(**中間物 3-8**，30 mg，76.69 μmol)、苯基硼酸(28.05 mg，230.07 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$

(5.61 mg，7.67 μmol)、Na_2CO_3 (16.26 mg，153.38 μmol)及 H_2O (0.4 mL)於二噁烷(4 mL)中之溶液脫氣且用氮氣吹掃 3 次。隨後在氮氣氛圍下將混合物在 80℃下攪拌 1 小時。將混合物藉由矽膠管柱層析(7% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-5-苯基-嗒吩-3-甲酸酯(**中間物 3-28**，58 mg，97.36%產率，100%純度)。MS (ESI) m/z = 389.1$[M+H]^+$。

步驟 2：1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-5-苯基-嗒吩-3-甲酸的合成

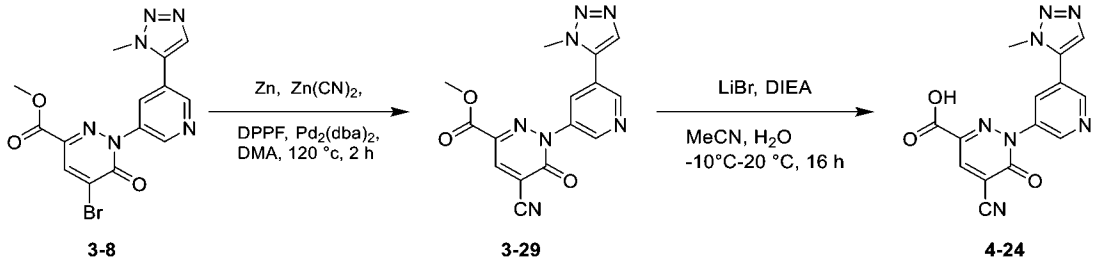
【0405】 以與製備實例 36-1 之步驟 2 中相同的方式使用中間物 3-28，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-26** (55 mg，98.38%產率，62%純度)。MS (ESI) m/z = 375.1 $[M+H]^+$。

製備實例 36-8：5-(環己烯-1-基)-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-28)



【0406】 以與製備實例 36-7 中相同的方式使用中間物 3-8 及(環己烯-1-基)硼酸(其可商購)，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-28** (56 mg，75.46%產率，76.66%純度)。MS (ESI) m/z = 379.2 $[M+H]^+$。

製備實例 36-9：5-氰基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-24)



步驟 1：5-氰基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯的合成

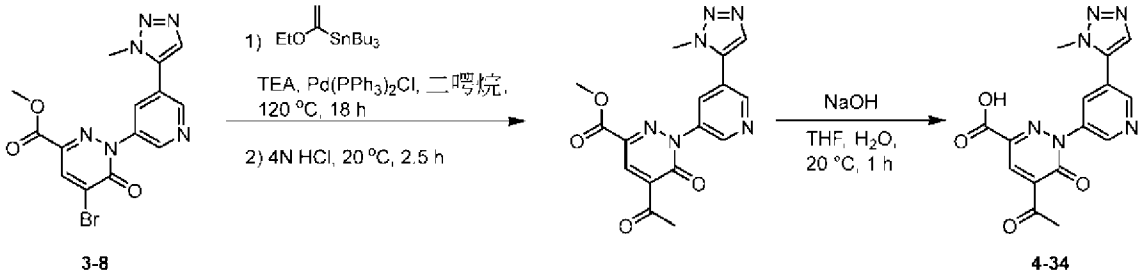
【0407】 將 $Zn(CN)_2$ (70 mg，596 μmol)及 Zn (40 mg，611 μmol)添加至 5-溴-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯(200 mg，511 μmol)、DPPF (56.69 mg，102 μmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (46.82 mg，51.1 μmol)於 DMA (3 mL)中之溶液中。隨後將混合物用氮氣換氣 3 次，且在氮氣氛圍下在 120°C下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾，將濾液傾入水(20 mL)中，且隨後用 EtOAc (15 mL×4)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將水層用 1 N HCl 水溶液(5 mL)淬滅且攪拌隔夜。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(0~100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈深棕色油狀之 5-氰基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯(73 mg，25.23%產率，59.6%純度)。MS (ESI) m/z = 338.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：5-氰基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸的合成

【0408】 在-10°C下將 LiBr (29.89 mg，344 μmol)添加至 H_2O (1 mL)於 MeCN (1 mL)中之溶液中持續多於 1 分鐘。隨後將混合物在-10°C下攪拌 1 小時，得到溶液 A。在-10°C下將 5-氰基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯(43 mg，127 μmol)及 DIEA (39.97 μL，229 μmol)逐滴添加至溶液 A 中，且隨後將其在 20°C下攪拌 1 小時。將反應混合物傾入水(5 mL)中，用 1 N HCl 水溶液調節至 pH = 4，且隨後用 EtOAc (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(5

mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之**中間物 4-24** (25 mg，60.06%產率，99%純度)。MS (ESI) m/z = 323.9 $[M+H]^+$。

製備實例 36-10：5-乙醯基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲酸(4-34)



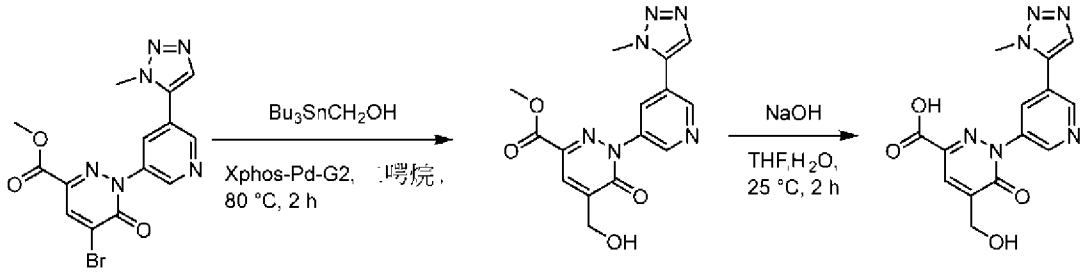
步驟 1：5-乙醯基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲酸甲酯的合成

【0409】將三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(454.23 mg，1.26 mmol，424.91 μL)、TEA (212.12 mg，2.10 mmol，291.77 μL)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (73.57 mg，104.81 μmol)添加至 5-溴-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲酸甲酯(410 mg，1.05 mmol)於二噁烷(6 mL)中之溶液中。隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 120°C下攪拌 18 小時。在 20°C下攪拌下向混合物中添加 HCl 溶液(50 ml，1 M)，且隨後將混合物在 20°C下攪拌 2.5 小時。添加水(10 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到殘餘物。在攪拌下將飽和 KF 水溶液(15 mL)緩慢添加至水層中，且隨後將混合物在 25°C下攪拌 1 小時。將產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之 5-乙醯基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲酸甲酯(200 mg，21.54%產率，40%純度)。MS (ESI) m/z = 355.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：5-乙醯基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲酸的合成

【0410】 以與製備實例 36 之步驟 3 中相同的方式使用 5-乙醯基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸甲酯，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-34** (80 mg，41.57%產率，99.8%純度)。MS (ESI) m/z = 340.9 $[M+H]^+$。

製備實例 36-11：5-(羥基甲基)-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸(4-25)



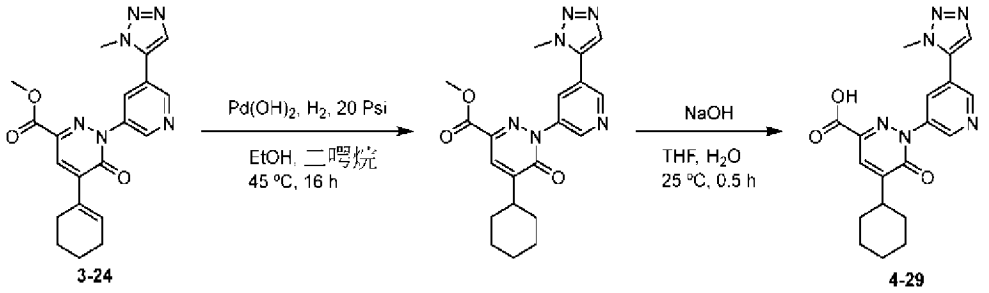
步驟 1：5-(羥基甲基)-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸甲酯的合成

【0411】 將 Xphos-Pd-G2 (10.06 mg，12.78 μmol)、三丁基錫烷基甲醇(123.12 mg，383.46 μmol)添加至 5-溴-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸甲酯(50 mg，127.82 μmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中。隨後在 80°C下攪拌混合物 2 小時。將混合物藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色油狀之 5-(羥基甲基)-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸甲酯(21 mg，44.03%產率，91.74%純度)。MS (ESI) m/z = 343.0 $[M+H]^+$。

步驟 2：5-(羥基甲基)-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸的合成

【0412】 以與製備實例 36 之步驟 3 中相同的方式使用甲基-5-(羥基甲基)-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸酯，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-25** (20 mg，99.31%產率，96%純度)。MS (ESI) m/z = 329.0 $[M+H]^+$。

製備實例 36-12：5-環已基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸(4-29)



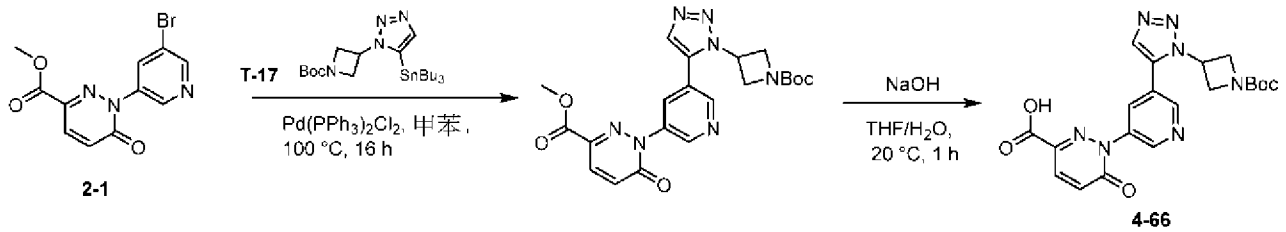
步驟 1：5-環己基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯的合成

【0413】 在氮氣氛圍下將 $Pd(OH)_2$ (13.96 mg，19.88 μmol，20%純度)添加至中間物 3-24 (26 mg，66.26 μmol)於二噁烷(4 mL)及乙醇(4 mL)中之溶液中。在減壓下吹掃氫氣若干次。隨後在氫氣氛圍(20 Psi)下將混合物在 45°C下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(3% DCM/MeOH)純化，得到呈白色固體狀之 5-環己基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯(30 mg，98.56%產率，85.860%純度)。MS (ESI) m/z = 395.0 $[M+H]^+$。

步驟 2：5-環己基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸的合成

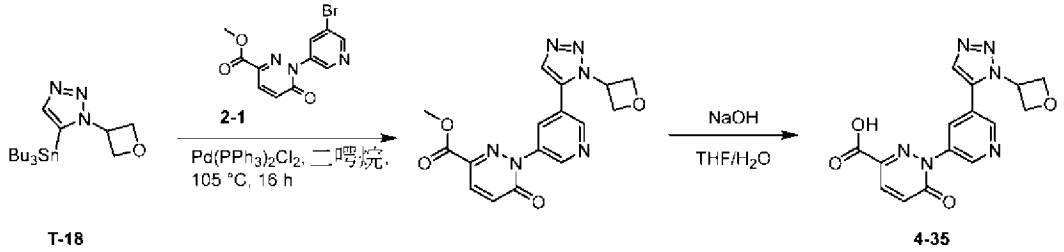
【0414】 以與製備實例 36 之步驟 3 中相同的方式使用 5-環己基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-29** (30 mg，93.19%產率，89.880%純度)。MS (ESI) m/z = 380.7 $[M+H]^+$。

製備實例 36-13：1-[5-[3-(1-三級丁氧基羰基四氫吖唉-3-基)三唑-4-基]-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-66)



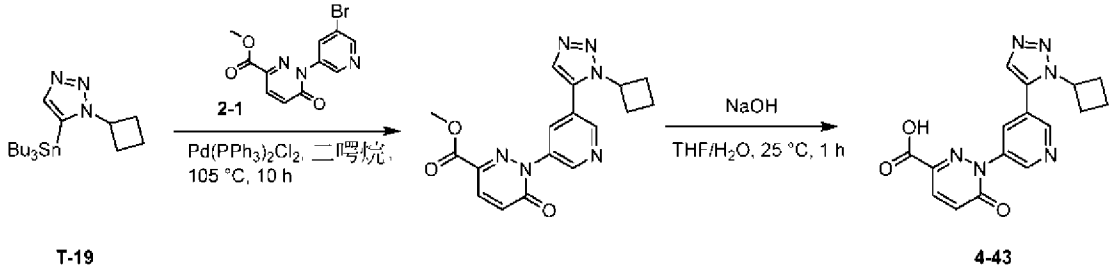
【0415】 以與製備實例 36-1 中相同的方式使用 1-(5-溴吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲酸甲酯(**2-1**)及中間物 T-17，得到呈黃色油狀之**中間物 4-66** (380 mg，69.96%純度，71.36%產率)。MS (ESI) m/z = 340.0 $[M+H]^+$。

製備實例 36-14：1-[5-[3-(氧呾-3-基)三唑-4-基]-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-35)



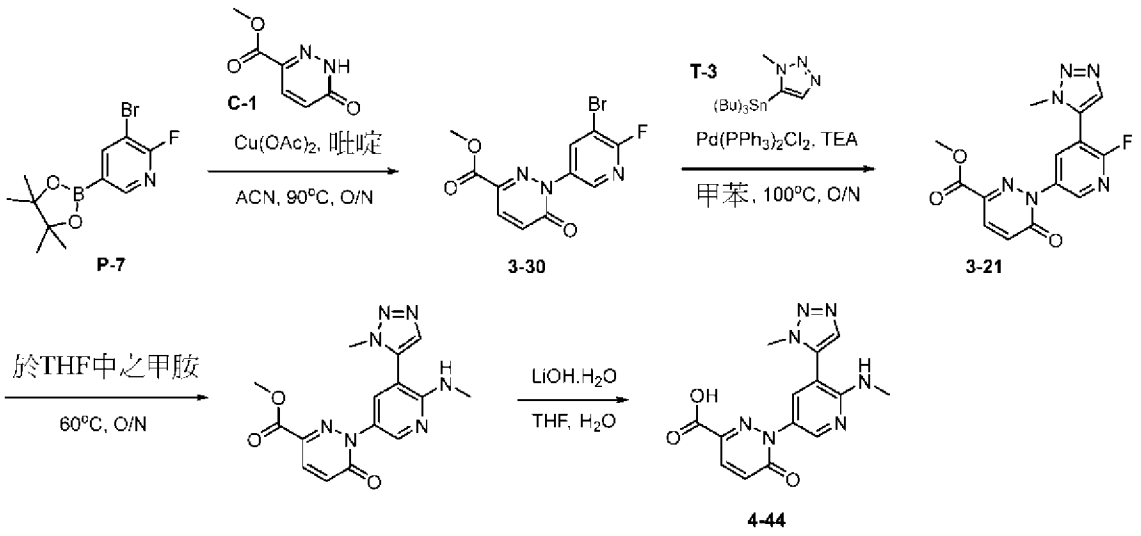
【0416】 以與製備實例 36-1 中相同的方式使用中間物 2-1 及 T-18，得到呈淺黃色固體狀之**中間物 4-35** (27 mg，32.53 μmol，38.42 產率，41%純度)。MS (ESI) m/z = 341.0 $[M+H]^+$。

製備實例 36-15：1-[5-(3-環丁基-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-43)



【0417】 以與製備實例 36-1 中相同的方式使用中間物 2-1 及 T-19，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-43** (50 mg，81.13%產率，93.48%純度)。MS (ESI) m/z = 339.0 $[M+H]^+$。

製備實例 37：1-[6-(甲基胺基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲酸(4-44)



步驟 1：1-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲酸甲酯的合成

【0418】 以與製備實例 33 之步驟 1 中相同的方式使用 6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲酸甲酯(**C-1**)及中間物 P-7，得到呈白色固體狀之**中間物 3-30** (213 mg，100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 327.9 $[M+H]^+$, 329.9 $[M+3H]^+$。

步驟 2：1-[6-氟-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲酸甲酯的合成

【0419】 以與製備實例 33 之步驟 2 中相同的方式使用中間物 3-30 及 T-3，得到呈白色固體狀之**中間物 3-21** (145 mg，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 4.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 331.0 $[M+H]^+$。

步驟 3：1-[6-(甲基胺基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲酸甲酯的合成

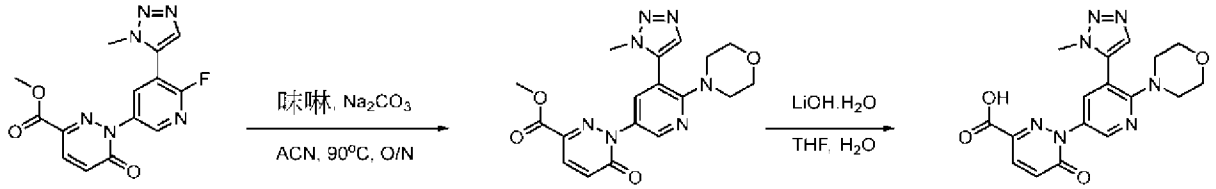
【0420】 在 N_2 氛圍下將中間物 3-21 (70 mg，0.212 mmol)於甲胺(1M 於 THF 中，1.1 mL)中之溶液在 60°C下攪拌 16 小時。將甲胺(1M 於 THF 中，1.1 mL)進

一步添加至反應混合物且在 60℃下攪拌 2 小時。隨後將反應混合物在減壓下濃縮，藉由 DCM 及己烷結晶，得到呈黃色固體狀之 1-[6-(甲基胺基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲酸甲酯(63 mg，87%)。未經進一步純化即將其用於下一反應中。MS (ESI) m/z = 342.0 $[M+H]^+$。

步驟 4：1-[6-(甲基胺基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲酸的合成

【0421】 以與製備實例 33 之步驟 3 中相同的方式使用中間物 1-[6-(甲基胺基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲酸甲酯，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-44** (25 mg，41%)。MS (ESI) m/z = 328.0 $[M+H]^+$。

製備實例 38：1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-味啉**-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲酸(4-45)**



步驟 1：1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-(N-味啉基) (morpholino)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲酸甲酯的合成

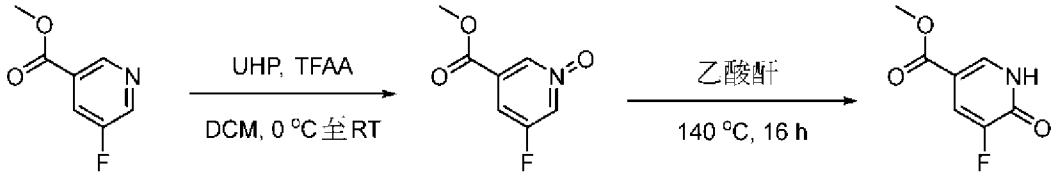
【0422】 將於 MeCN (0.5 mL)中之中間物 3-21 (65 mg，0.197 mmol)、味啉 (25.5 μL，0.295 mmol)及 Na_2CO_3 (42 mg，0.394 mmol)置於微波小瓶中且在 90°C 下攪拌 17.5 小時。隨後，使混合物冷卻至室溫且用 EtOAc 稀釋。將固體用矽藻土墊過濾，用 EtOAc 洗滌。在減壓下濃縮濾液。將產物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之 1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-(N-味啉基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲酸甲酯(54 mg，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.14

(t, J = 4.8 Hz, 4H); MS (ESI) m/z = 398.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-(N-味啉基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒咿-3-甲酸的合成

【0423】 以與製備實例 33 之步驟 3 中相同的方式使用中間物 1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-(N-味啉基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫-嗒咿-3-甲酸甲酯，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-45** (33 mg，63%)。MS (ESI) m/z = 384.1 $[M+H]^+$。

製備實例 39：5-氟-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(C-5)



C-5

步驟 1：3-氟-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-氧化物的合成

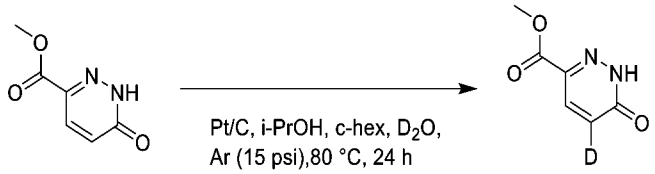
【0424】 在氮氣氛圍下在 0°C下將過氧化脲(1.27 g，13.5 mmol)及三氟乙酸酐(4.66 mL，33.5 mmol)添加至甲基-5-氟菸鹼酸酯(1 g，6.45 mmol)於 DCM (14.3 mL)中之溶液中。隨後將反應混合物在 25°C下攪拌 17 小時。將反應混合物冷卻至 0°C，添加 $NaHCO_3$ 水溶液，且隨後用 DCM 萃取。將合併之有機層用硫酸氫鈉水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化，得到呈淺黃色固體狀之 3-氟-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-氧化物(245 mg，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.01 (ddd, J = 8.6, 2.8,1.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 171.95 $[M+H]^+$。

步驟 2：5-氟-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯的合成

【0425】 在氮氣氛圍下將 3-氟-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-氧化物(394 mg，2.30 mmol)於乙酸酐(11.3 mL)中之溶液在 140°C下攪拌 17 小時。將反應混合物用 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅且用 EtOAc 萃取。將合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後

在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**中間物 C-5** (129 mg，33%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.81 (brs, 1H), 8.07-8.08 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

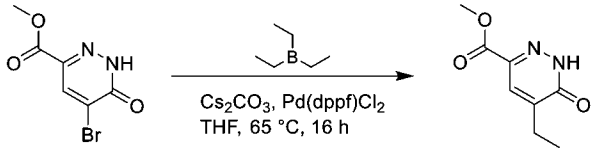
製備實例 40：5-氘代-6-側氧基-1H-嗒咿-3-甲酸甲酯(C-8)



C-1　　C-8

【0426】將 6-側氧基-1H-嗒咿-3-甲酸甲酯(200 mg，1.30 mmol)、Pt/C (163.59 mg，38.93 μmol，5%純度)於 D_2O (4 mL)、異丙醇(0.2 mL)及環己烷(1.8 mL)中之溶液脫氣且用氬氣吹掃 3 次。隨後在 50 mL 高壓釜中在氬氣氛圍下在 90°C下攪拌混合物 24 小時。將反應混合物用 DCM (20 mL)稀釋，過濾，且將濾餅用 DCM (20 mL×2)洗滌，在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之**中間物 C-8** (100 mg，49.68%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (s, 1H), 3.91 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 155.9 $[M+H]^+$。

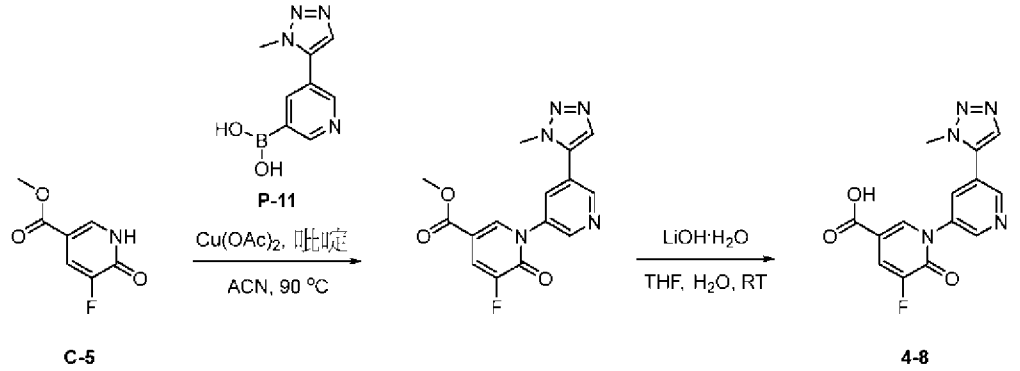
製備實例 41：5-乙基-6-側氧基-1H-嗒咿-3-甲酸甲酯(C-9)



C-6　　C-9

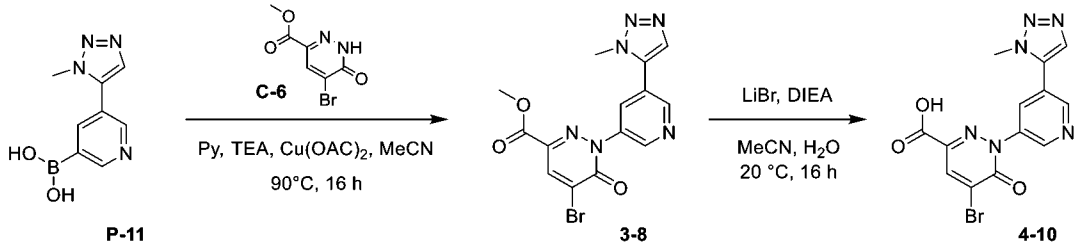
【0427】將 5-溴-6-側氧基-1H-嗒咿-3-甲酸甲酯(46 mg，117.59 μmol)、Cs_2CO_3 (6.99 g，21.46 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (3.14 g，4.29 mmol)及硼酸三乙酯(1 M，107.29 mL)於 THF (60 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 65°C下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(1% DCM/MeOH)純化，得到呈深棕色固體狀之**中間物 C-9** (930 mg，42.82%產率，90%純度)。MS (ESI) m/z = 183.1 $[M+H]^+$。

製備實例 42：3-氟-5'-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸(4-8)



【0428】 以與製備實例 33 之步驟 1 及 3 中相同的方式使用製備實例 39 之中間物 C-5，得到**中間物 4-8** (12.8 mg，58%產率)。MS (ESI) m/z = 316.06 $[M+H]^+$。

製備實例 42-1：5-溴-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-10)



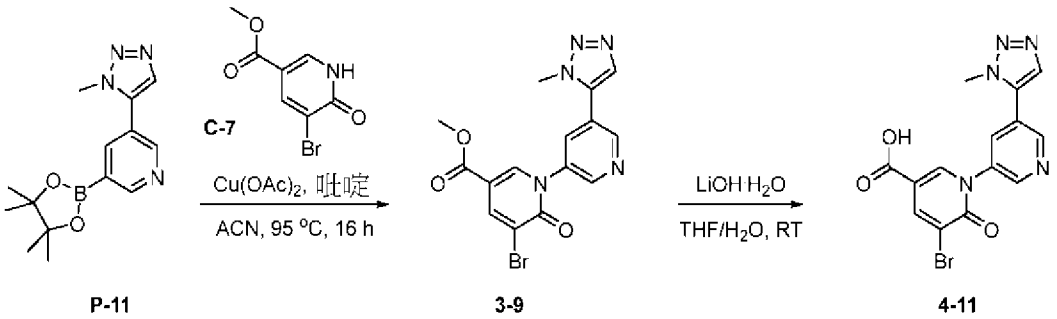
步驟 1：5-溴-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸甲酯的合成

【0429】 以與製備實例 36-2 之步驟 1 中相同的方式使用中間物 C-6 及 P-11，得到呈黃色固體狀之**中間物 3-8** (137 mg，13.78%產率，93%純度)。MS (ESI) m/z = 391.0, 392.9 $[M+H]^+$。

步驟 2：5-溴-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸的合成

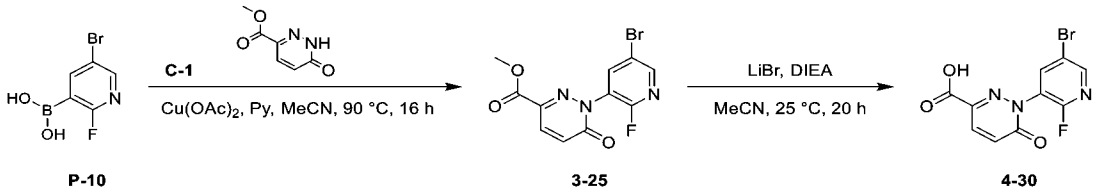
【0430】 以與製備實例 36-9 之步驟 2 中相同的方式使用中間物 3-8，得到呈棕色固體狀之**中間物 4-10** (90 mg，粗產物)。MS (ESI) m/z = 376.9, 379.0 $[M+H]^+$。

製備實例 42-2：3-溴-5'-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸(4-11)



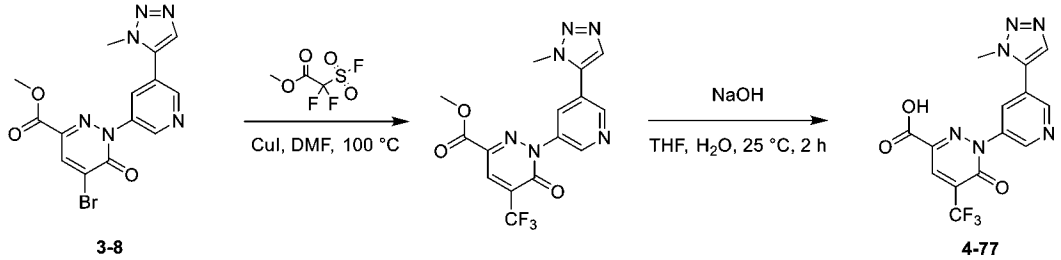
【0431】 以與製備實例 35 中相同的方式使用中間物 P-11 及 C-7，得到呈淺黃色固體狀之**中間物 4-11** (52 mg，71%產率)。MS (ESI) m/z = 375.98, 377.97 $[M+H]^+$。

製備實例 42-3：1-(5-溴-2-氟-3-吡啶基)-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-30)



【0432】 以與製備實例 42-1 中相同的方式使用市售(5-溴-2-氟吡啶-3-基)硼酸(**P-10**)及中間物 C-1，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-30** (45 mg，78.85%產率，93.6%純度，鹽酸鹽)。MS (ESI) m/z = 313.8 $[M+H]^+$。

製備實例 42-4：1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒吩-3-甲酸(4-77)



步驟 1：1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒吩-3-甲

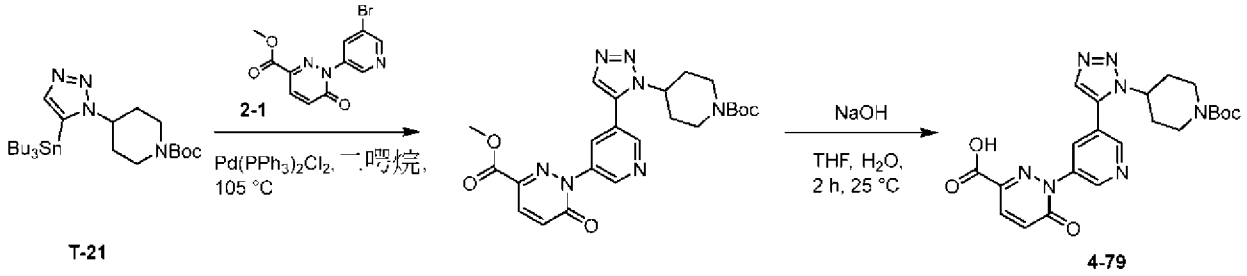
酸甲酯的合成

【0433】將 CuI (14.61 mg，76.69 μmol)及 2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙酸甲酯(736.67 mg，3.83 mmol，487.86 μL)添加至中間物 3-8 (300 mg，766.91 μmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中。在 80°C下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。將粗產物用 EtOAc (30 mL)稀釋且用鹽水(15 mL × 3)洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(1% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色油狀之 1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒咿-3-甲酸甲酯(40 mg，9.59%產率，69.9%純度)。MS (ESI) m/z = 380.9 $[M+H]^+$。

步驟 2：1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒咿-3-甲酸的合成

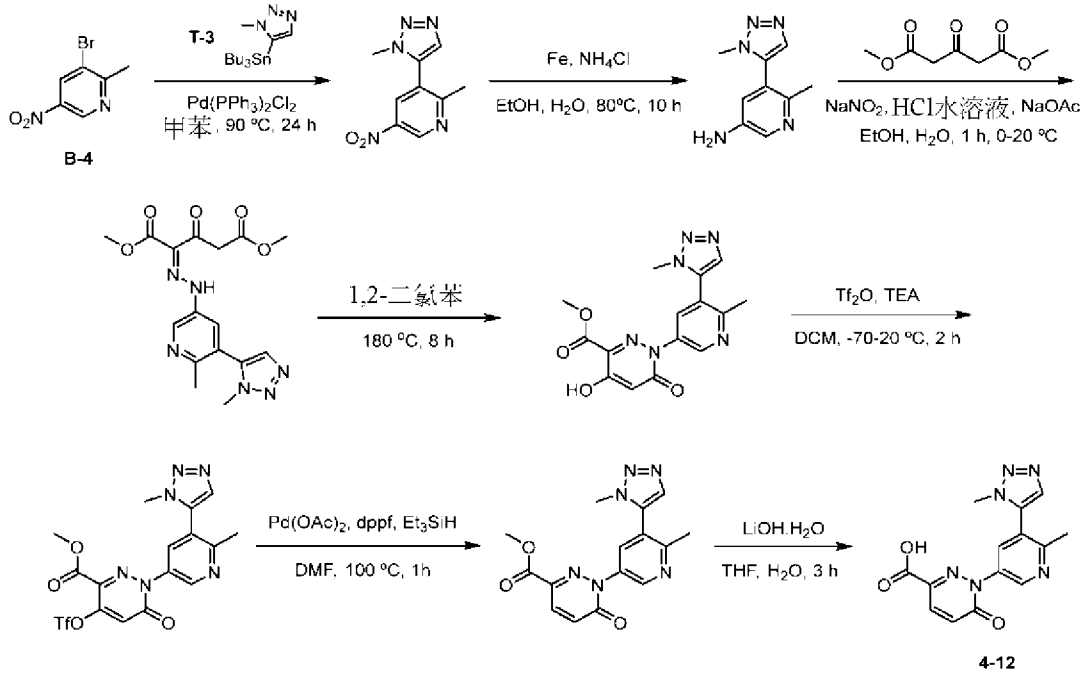
【0434】以與製備實例 35 之步驟 2 中相同的方式使用中間物 1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒咿-3-甲酸甲酯，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-77** (30 mg，27.26%產率，35%純度)。MS (ESI) m/z = 366.9 $[M+H]^+$。

製備實例 42-5：1-[5-[3-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸(4-79)



【0435】以與製備實例 31 中類似的方式使用中間物 T-21 及 2-1，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-79** (450 mg，81.58%產率，88%純度)。MS (ESI) m/z = 468.1 $[M+H]^+$。

製備實例 43：1-(6-甲基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲酸(4-12)



步驟 1：2-甲基-3-(3-甲基三唑-4-基)-5-硝基-吡啶的合成

【0436】將 3-溴-2-甲基-5-硝基-吡啶(10 g，46.08 mmol)、三丁基-(3-甲基三唑-4-基)錫烷(17.15 g，46.08 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.62 g，2.30 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 100℃下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之 2-甲基-3-(3-甲基三唑-4-基)-5-硝基-吡啶(7.7 g，58.00%產率，76.08%純度)。MS (ESI) m/z = 220.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)吡啶-3-胺的合成

【0437】將 Fe (9.81 g，175.64 mmol)及 NH_4Cl (18.79 g，351.28 mmol)添加至 2-甲基-3-(3-甲基三唑-4-基)-5-硝基-吡啶(7.7 g，35.13 mmol)於 EtOH (150 mL)及 H_2O (50 mL)中之溶液中，且隨後在氮氣氛圍下將混合物在 80℃下攪拌 3 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液。添加水(15 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (60 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經

Na_2SO_4乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物 6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)吡啶-3-胺(5.86 g，84.62%產率，95.98%純度)。MS (ESI) m/z = 190.1 $[M+H]^+$。

步驟 3：(2E)-2-[[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]亞肼基]-3-側氧基-戊二酸二甲酯的合成

【0438】 在 0°C下將 $NaNO_2$ (1.38 g，19.98 mmol)於 H_2O (15 mL)中之溶液添加至於 H_2O (20 mL)中之 HCl (12 M，8.39 mL)及 6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)吡啶-3-胺(3.78 g，19.98 mmol)中。隨後將於 EtOH (12 mL)中之 3-側氧基戊二酸二甲酯(3.48 g，19.98 mmol，2.88 mL)及於 H_2O (40 mL)中之 NaOAc (12.00 g，146.27 mmol)添加至反應混合物中。在 20°C下攪拌反應混合物 1 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，隨後用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色油狀之(2E)-2-[[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]亞肼基]-3-側氧基-戊二酸二甲酯(6.1 g，70.10%產率，85.96%純度)。MS (ESI) m/z = 375.1 $[M+H]^+$。

步驟 4：4-羥基-1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯的合成

【0439】 將(2E)-2-[[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]亞肼基]-3-側氧基-戊二酸二甲酯(6.1 g)於 1,2-二氯苯(80 mL)中之混合物在 180°C下攪拌 8 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(4% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之 4-羥基-1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯(1.18 g，15.65%產率，74%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (br s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.42 (s, 3H);

MS (ESI) m/z = 343.0 $[M+H]^+$。

步驟 5：1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-4-(三氟甲基磺醯基氧基)嗒咿-3-甲酸甲酯的合成

【0440】 在-70℃下將於 DCM (5 mL)中之 TEA (869.09 mg，8.59 mmol，1.20 mL)及三氟甲磺酸三氟甲基磺醯酯(1.62 g，5.73 mmol，944.72 μL)緩慢添加至 4-羥基-1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯(0.98 g，2.86 mmol)於 DCM (15 mL)中之混合物中，且隨後將混合物在 20℃下攪拌 2 小時。添加水(15 mL)之後，將反應混合物用 DCM (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(50% EtOH/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之 1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-4-(三氟甲基磺醯基氧基)嗒咿-3-甲酸甲酯(939 mg，47.85%產率，69.21%純度)。MS (ESI) m/z = 475.1 $[M+H]^+$。

步驟 6：1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基嗒咿-3-甲酸甲酯的合成

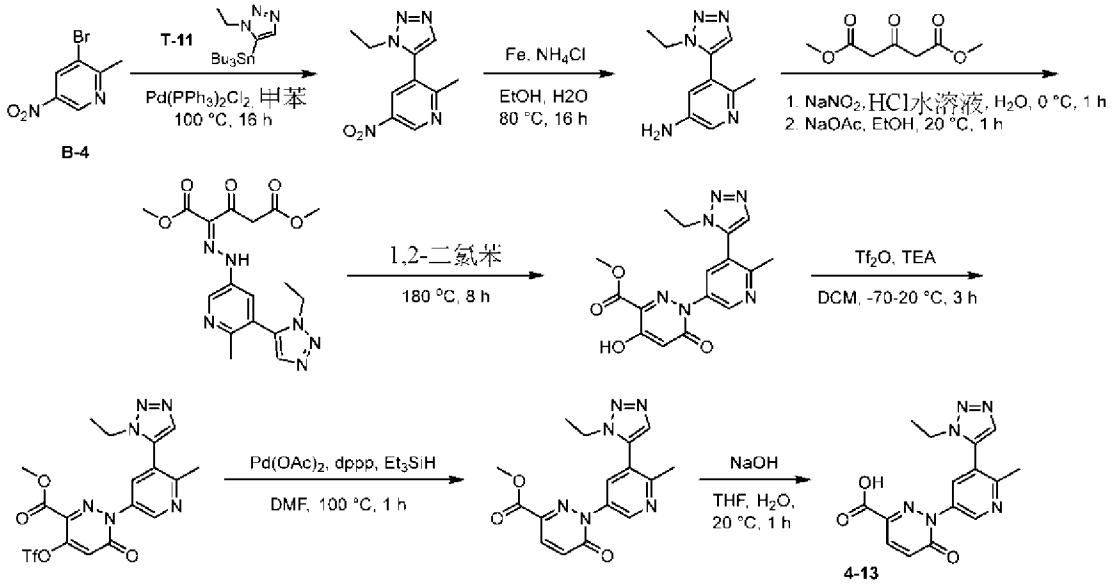
【0441】 將 1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-4-(三氟甲基磺醯基氧基)嗒咿-3-甲酸甲酯(939 mg，1.98 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (66.66 mg，296.92 μmol)、Dppp (244.92 mg，593.84 μmol)及 Et_3SiH (299.22 mg，2.57 mmol，411.01 μL)於 DMF (10 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 100℃下攪拌 1 小時。添加水(15 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (40 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之 1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基嗒咿-3-甲酸甲酯(850 mg，1.56 mmol，78.96%產率，60%純度)。MS (ESI) m/z = 327.1 $[M+H]^+$。

步驟 7：1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸的合

成

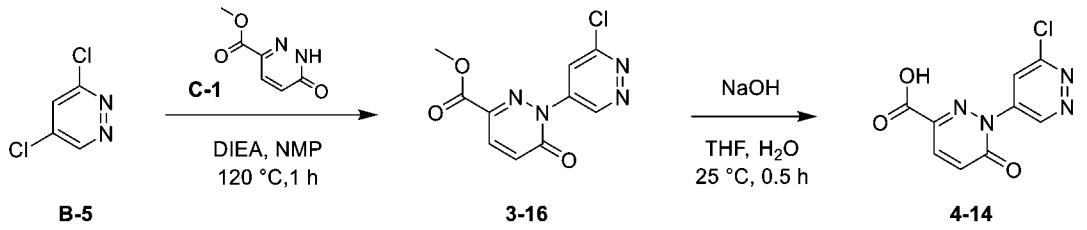
【0442】將 $LiOH{\cdot}H_2O$ (173.61 mg，4.14 mmol)添加至 1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基嗒吩-3-甲酸甲酯(450 mg，1.38 mmol)於 THF (4 mL)及 H_2O (2 mL)中之溶液中。隨後在 25℃下攪拌混合物 1 小時。在添加水(10 mL)之後，用 EtOAc (20 mL×3)萃取反應混合物，且隨後移除有機層。將混合物用 1 N HCl 水溶液調節至 pH = 2-3，且隨後用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-12** (287 mg，48.83%產率，73.27%純度)。MS (ESI) m/z = 313.0 $[M+H]^+$。

製備實例 43-1：1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-6-甲基-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-13)



【0443】以與製備實例 43 相同之方式濃縮中間物 T-11，得到呈白色固體狀之**中間物 4-13** (55 mg，55.45%產率，67.66%純度)。MS (ESI) m/z = 327.0 $[M+H]^+$。

製備實例 44：1-(6-氯嗒吩-4-基)-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-14)



B-5　　3-16　　4-14

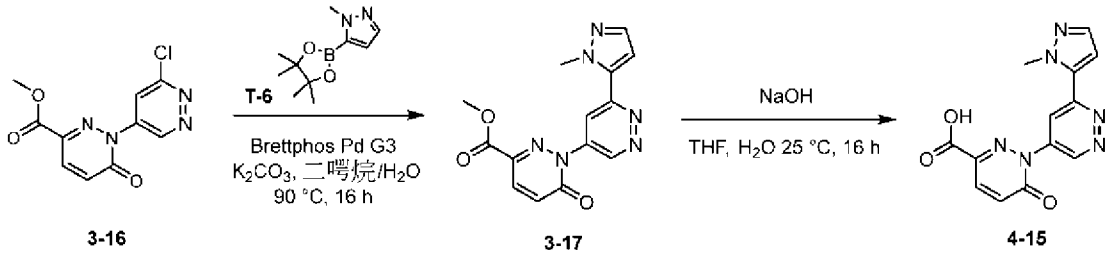
步驟 1：1-(6-氯嗒呲-4-基)-6-側氧基-嗒呲-3-甲酸甲酯的合成

【0444】 在微波中在 120°C下將 3,5-二氯嗒呲(5 g，33.56 mmol)、6-側氧基-1H-嗒呲-3-甲酸甲酯(5.17 g，33.56 mmol)及 DIEA (21.69 g，167.81 mmol，29.23 mL)於 NMP (5 mL)中之溶液攪拌 1 小時。添加水(100 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(30% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之 1-(6-氯嗒呲-4-基)-6-側氧基-嗒呲-3-甲酸甲酯(**中間物 3-16**；1.92 g，19.95%產率，93%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.0Hz, 1H), 7.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 266.9 $[M+H]^+$。

步驟 2：1-(6-氯嗒呲-4-基)-6-側氧基-嗒呲-3-甲酸的合成

【0445】 將 NaOH (174.00 mg，4.35 mmol)添加至 1-(6-氯嗒呲-4-基)-6-側氧基-嗒呲-3-甲酸甲酯(580 mg，2.18 mmol)於 THF (6 mL)、H_2O (2 mL)中之溶液中。隨後在 20°C下攪拌混合物 0.5 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-14** (540 mg，84.42%產率，85.90%純度)。MS (ESI) m/z = 253.1 $[M+H]^+$。

製備實例 45：1-[6-(2-甲基吡唑-3-基)嗒呲-4-基]-6-側氧基-嗒呲-3-甲酸(4-15)



3-16　　3-17　　4-15

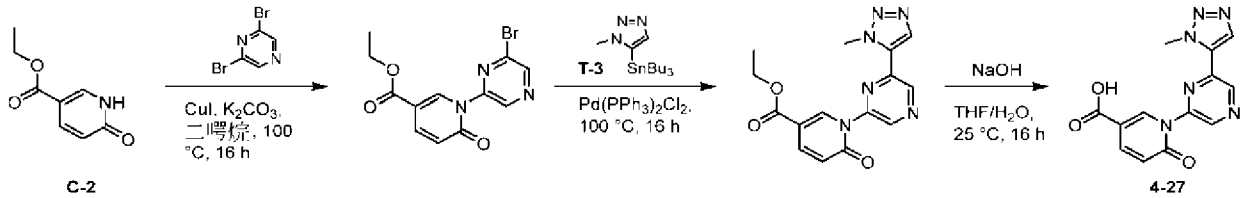
步驟 1：1-[6-(2-甲基吡唑-3-基)嗒呯-4-基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸甲酯的合成

【0446】將中間物 3-16 (300 mg，1.13 mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑(351.14 mg，1.69 mmol)、BrettPhos Pd G3 (101.99 mg，112.51 μmol)及 K_2CO_3 (310.99 mg，2.25 mmol)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下將其在 90℃下攪拌 3 小時。添加水(30 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(30% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之 1-[6-(2-甲基吡唑-3-基)嗒呯-4-基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸甲酯(67 mg，17.77%產率，93.2%純度)。MS (ESI) m/z = 313.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：1-[6-(2-甲基吡唑-3-基)嗒呯-4-基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸的合成

【0447】將 NaOH (17.16 mg，429.10 μmol)及 H_2O (1 mL)添加至 1-[6-(2-甲基吡唑-3-基)嗒呯-4-基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸甲酯(67 mg，214.55 μmol)於 THF (2 mL)中之溶液中。隨後在 25℃下攪拌混合物 2 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**中間物 4-15** (60 mg，45.76%產率，48.8%純度)。MS (ESI) m/z = 299.0 $[M+H]^+$。

製備實例 46：1-[6-(3-甲基三唑-4-基)吡呯-2-基]-6-側氧基-吡啶-3-甲酸(4-27)



步驟 1：1-(6-溴吡呯-2-基)-6-側氧基-吡啶-3-甲酸乙酯的合成

【0448】將 6-側氧基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(5.46 g，32.65 mmol)、2,6-二溴吡呯(9.32 g，39.18 mmol)、CuI (1.24 g，6.53 mmol)、Cs_2CO_3 (10.64 g，32.65 mmol)及 2-(二甲基胺基)乙酸(3.37 g，32.65 mmol)於二噁烷(80 mL)中之溶液脫氣且用

N_2吹掃 3 次。在 N_2氛圍下將混合物在 100℃下攪拌 16 小時。將反應混合物用水稀釋且用 EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/PE)純化，得到呈黃色固體狀之 1-(6-溴吡啉-2-基)-6-側氧基-吡啶-3-甲酸乙酯(237 mg，2.13%產率，95.32%純度)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 323.9 $[M+H]^+$。

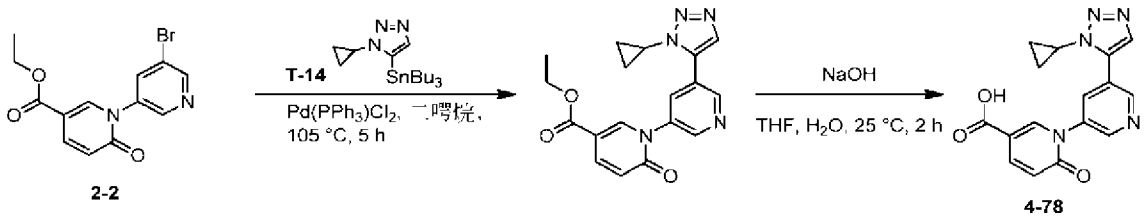
步驟 2：1-[6-(3-甲基三唑-4-基)吡啉-2-基]-6-側氧基-吡啶-3-甲酸乙酯的合成

【0449】 將 1-(6-溴吡啉-2-基)-6-側氧基-吡啶-3-甲酸乙酯(150 mg，462.78 μmol)、三丁基-3-甲基三唑-4-基)錫烷(223.88 mg，601.61 μmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (32.48 mg，46.28 μmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液脫氣且經氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下將其在 100℃下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之 1-[6-(3-甲基三唑-4-基)吡啉-2-基]-6-側氧基-吡啶-3-甲酸乙酯(104 mg，68.87%產率，100%純度)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.6, 9.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 327.0 $[M+H]^+$。

步驟 3：1-[6-(3-甲基三唑-4-基)吡啉-2-基]-6-側氧基-吡啶-3-甲酸的合成

【0450】 以與製備實例 36 之步驟 3 中相同的方式使用 1-[6-(3-甲基三唑-4-基)吡啉-2-基]-6-側氧基-吡啶-3-甲酸乙酯，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-27** (45 mg，96.55%產率，98.06%純度)。MS (ESI) m/z = 299.1 $[M+H]^+$。

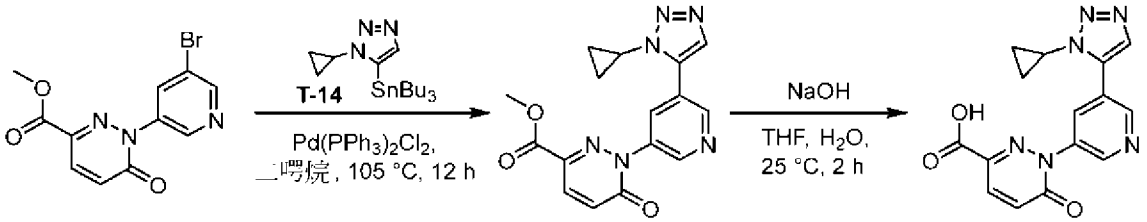
製備實例 46-1：1-[5-(3-環丙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-吡啶-3-甲酸 (4-78)



2-2 4-78

【0451】 以與製備實例 36 之步驟 2 及 3 中相同的方式使用中間物 2-2 及 T-14，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-78** (120 mg，93.23%產率，96.8%純度)。MS (ESI) m/z = 323.9 $[M+H]^+$。

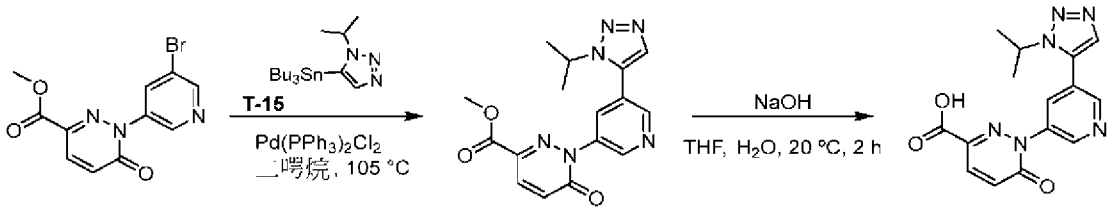
製備實例 47：1-[5-(3-環丙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-47)



2-1 4-47

【0452】 以與製備實例 36 之步驟 2 及 3 中相同的方式使用中間物 2-1 及 T-14，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-47** (35 mg，88.82%產率，97.3%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.01 (td, J = 3.6, 7.3 Hz, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 2H), 1.12 (br d, J = 2.8 Hz, 2H); MS (ESI) m/z = 324.9 $[M+H]^+$。

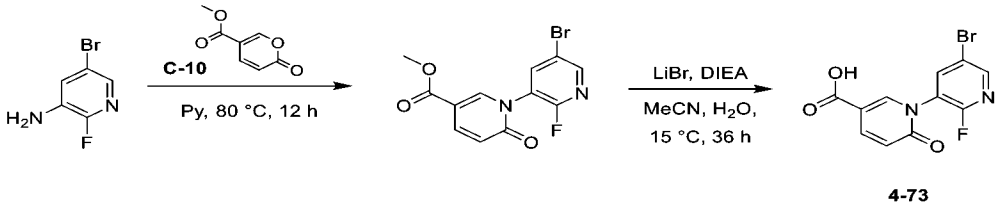
製備實例 47-1：1-[5-(3-異丙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲酸(4-32)



2-1 4-32

【0453】 以與製備實例 36 之步驟 2 及 3 中相同的方式使用中間物 2-1 及 T-15，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-32** (55 mg，93.99%產率，98.31%純度)。MS (ESI) m/z = 326.6 $[M+H]^+$。

製備實例 48：1-(5-溴-2-氟-3-吡啶基)-6-側氧基-吡啶-3-甲酸(4-73)



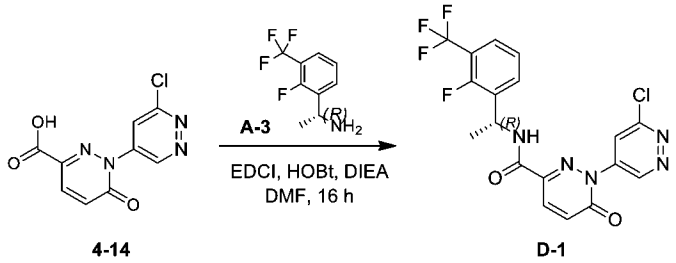
步驟 1：1-(5-溴-2-氟-3-吡啶基)-6-側氧基-吡啶-3-甲酸甲酯的合成

【0454】 將 5-溴-2-氟-吡啶-3-胺(5 g，26.18 mmol)添加至 6-側氧基哌喃-3-甲酸甲酯(**C-10**；8.07 g，52.36 mmol)於吡啶(100 mL)中之溶液中。在氮氣氛圍下將混合物在 80℃下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(12% EtOAc/PE)純化，得到殘餘物。將殘餘物溶解於 MeOH (5 mL)中且藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 250*50mm*10μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-MeCN]；5%-55% B，20 分鐘)純化。在減壓下移除大部分 MeCN，且藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈黃白色固體狀之 1-(5-溴-2-氟-3-吡啶基)-6-側氧基-吡啶-3-甲酸甲酯(360 mg，4.12%產率，98.08%純度)。MS (ESI) m/z = 326.8 $[M+H]^+$。

步驟 2：1-(5-溴-2-氟-3-吡啶基)-6-側氧基-吡啶-3-甲酸的合成

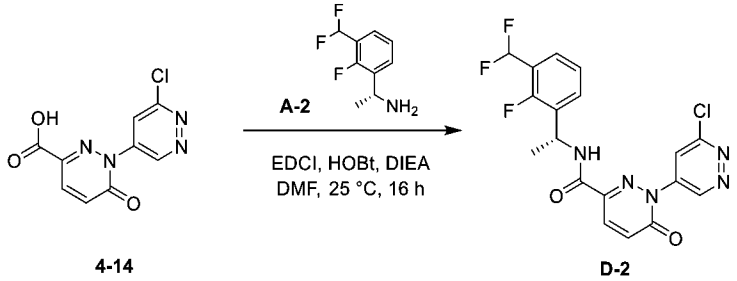
【0455】 以與製備實例 36-9 之步驟 2 中相同的方式使用中間物 1-(5-溴-2-氟-3-吡啶基)-6-側氧基-吡啶-3-甲酸甲酯，得到呈白色固體狀之**中間物 4-73** (60 mg，60.43%產率，96.39%純度)。MS (ESI) m/z =313.0 $[M+H]^+$。

製備實例 49：1-(6-氯嗒咿-4-基)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺(D-1)



【0456】將 DIEA (752.07 mg，5.82 mmol，1.01 mL)、HOBt (393.14 mg，2.91 mmol)及 EDCI (557.77 mg，2.91 mmol)添加至 1-(6-氯嗒呯-4-基)-6-側氧基-嗒呯-3-甲酸(490 mg，1.94 mmol)及中間物 A-3 (378.06 mg，1.55 mmol，HCl 鹽)於 DMF (6 mL)中之溶液中。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 25℃下攪拌 5 小時。添加水(8 mL)之後，將反應混合物用 EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化，得到呈棕色油狀之**中間物 D-1** (140 mg，11.33%產率，69.37%純度)。MS (ESI) m/z = 442.1 $[M+H]^+$。

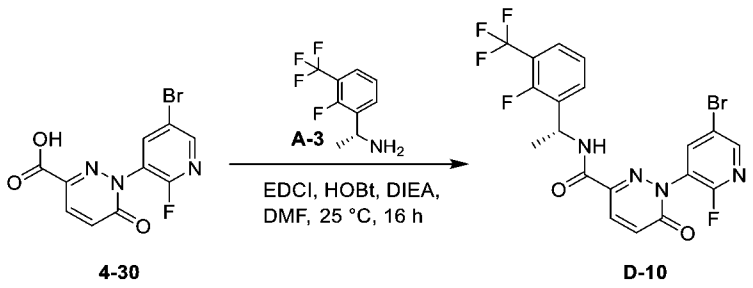
製備實例 49-1：1-(6-氯嗒呯-4-基)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(二氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒呯-3-甲醯胺(D-2)



【0457】以與製備實例 49 中相同的方式使用中間物 A-2，得到呈白色固體狀之**中間物 D-2** (37.0 mg，30.83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H),8.46 (s, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.72 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 -7.51 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.44 (quint, J = 7.2 Hz,

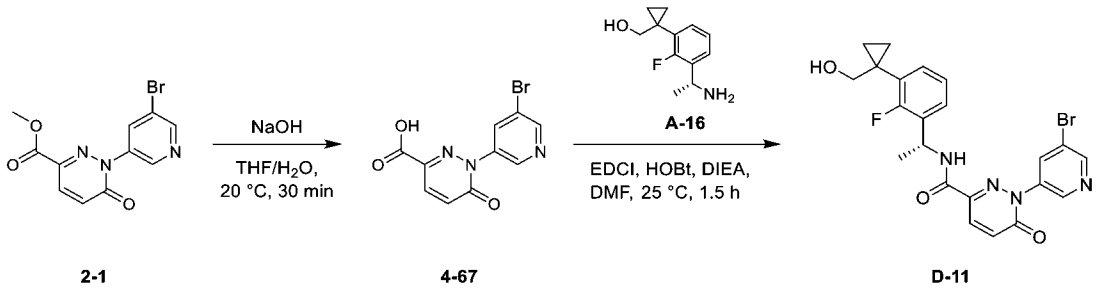
1H), 4.43 (s, 3H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 471.2 $[M+H]^+$。

製備實例 49-2：1-(5-溴-2-氟-3-吡啶基)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺(D-10)



【0458】 以與製備實例 49 中相同的方式使用中間物 A-3 及 4-30，得到呈黃色固體狀之**中間物 D-10** (30 mg，55.80%產率，93.46%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 1.2, 9.6 Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 504.9 $[M+H]^+$。

製備實例 49-3：1-(5-溴-3-吡啶基)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-[1-(羥基甲基)環丙基]苯基]乙基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺(D-11)



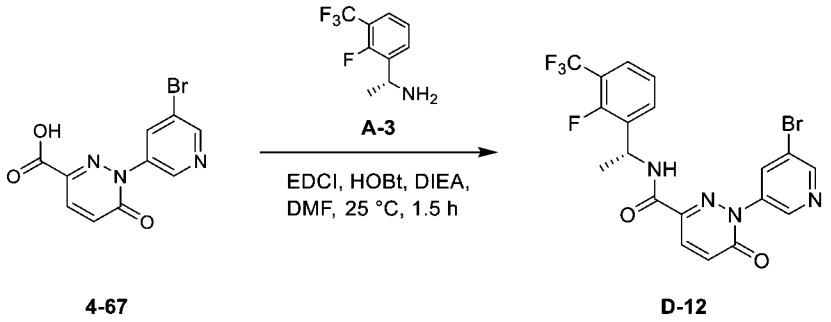
步驟 1：1-(5-溴-3-吡啶基)-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸的合成

【0459】 以與製備實例 30 之步驟 2 中相同的方式使用中間物 2-1，得到呈淺黃色固體狀之**中間物 4-67** (1.85 g，92.04%產率，95%純度)。MS (ESI) m/z = 295.9 $[M+H]^+$。

步驟 2：1-(5-溴-3-吡啶基)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-[1-(羥基甲基)環丙基]苯基]乙基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺的合成

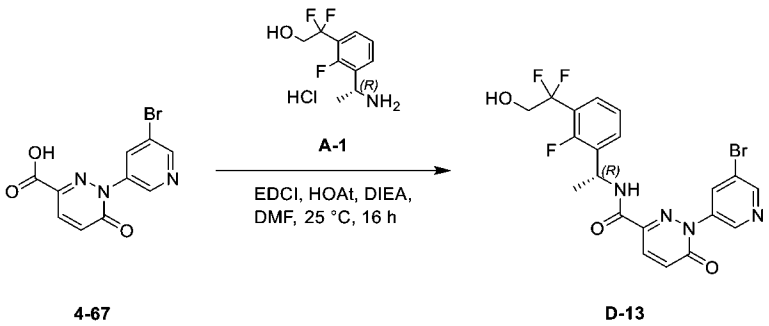
【0460】 以與製備實例 49 中相同的方式使用中間物 4-67 及 A-16，得到呈黃色固體狀之**中間物 D-11** (240 mg，30.80%產率，89.82%純度)。MS (ESI) m/z = 489.0 $[M+H]^+$。

製備實例 49-4：1-(5-溴-3-吡啶基)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺(D-12)



【0461】 以與製備實例 49 中相同的方式使用中間物 4-67 及 A-3，得到呈淺黃色固體狀之**中間物 D-12** (34.3 g，71.01%產率，95%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 486.8 $[M+H]^+$。

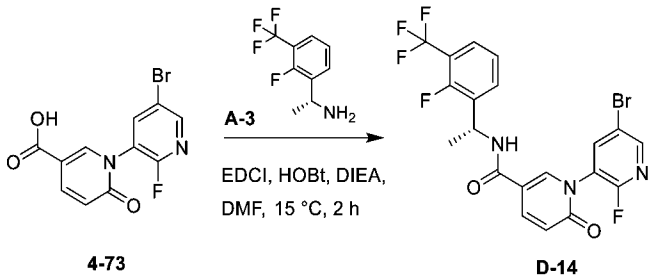
製備實例 49-5：1-(5-溴-3-吡啶基)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺(D-13)



【0462】 以與製備實例 49 中相同的方式使用中間物 A-1 及 4-67，得到呈白

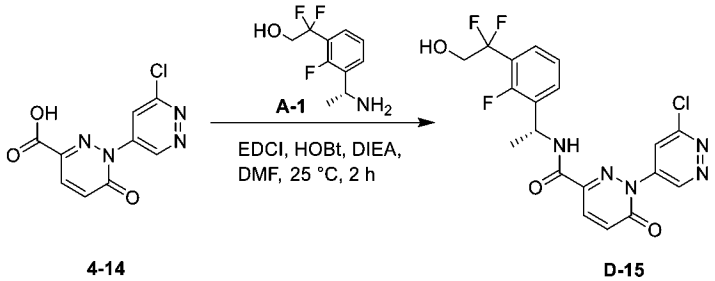
色固體狀之**中間物 D-13** (280 mg，49.57%產率，89.2%純度)。MS (ESI) m/z = 498.8 $[M+H]^+$。

製備實例 49-6：1-(5-溴-2-氟-3-吡啶基)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-吡啶-3-甲醯胺(D-14)



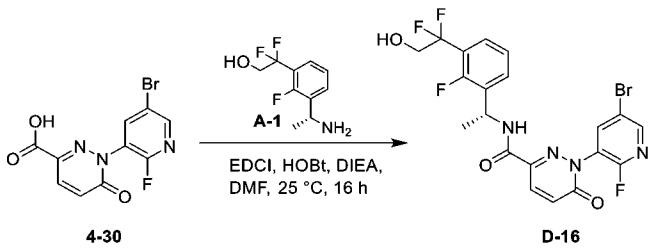
【0463】 以與製備實例 49 中相同的方式使用中間物 A-3 及 4-73，得到呈黃色固體狀之**中間物 D-14** (30 mg，55.80%產率，93.46%純度)。

製備實例 49-7：1-(6-氯嗒呋-4-基)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-嗒呋-3-甲醯胺(D-15)



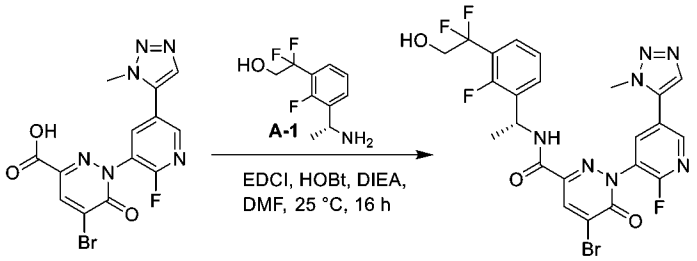
【0464】 以與製備實例 49 中相同的方式使用中間物 A-1 及 4-14，得到呈黃色固體狀之**中間物 D-15** (66 mg，13.65%產率，26%純度)。

製備實例 49-8：1-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-嗒呋-3-甲醯胺(D-16)



【0465】 以與製備實例 49 中相同的方式使用中間物 A-1 及 4-30，得到呈無色油狀之**中間物 D-16** (10 mg，21.30%產率，90.84%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.55 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 516.8 $[M+H+1]^+$。

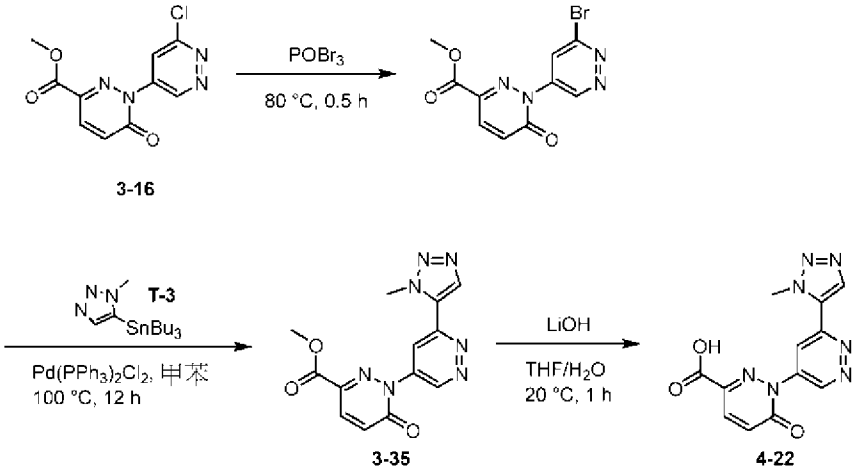
製備實例 49-9：N-{(R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基]乙基}-5-溴-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-氟吡啶-3-基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺(D-17)



4-82　　D-17

【0466】 以與製備實例 49 中相同的方式使用中間物 A-1 及 4-82，得到呈黃色固體狀之**中間物 D-17** (45 mg，55.80%產率，93.46%純度)。MS (ESI) m/z = 596.1 $[M+H]^+$。

製備實例 50：1-[6-(3-甲基三唑-4-基)嗒吡-4-基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸(4-22)



步驟 1：1-(6-溴嗒吡-4-基)-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯的合成

【0467】將甲基 1-(6-氯嗒咿-4-基)-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸(250 mg，937.59 μmol)於磷醯溴(709.22 μL，6.98 mmol)中之溶液在 80℃下攪拌 0.5 小時。在緩慢添加水(10 mL)之後，用 EtOAc (20 mL×3)萃取反應混合物。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到呈黑色油狀之 1-[6-(3-甲基三唑-4-基)嗒咿-4-基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯(145 mg，42.75%產率，86%純度)。MS (ESI) m/z = 311.0 $[M+H]^+$。

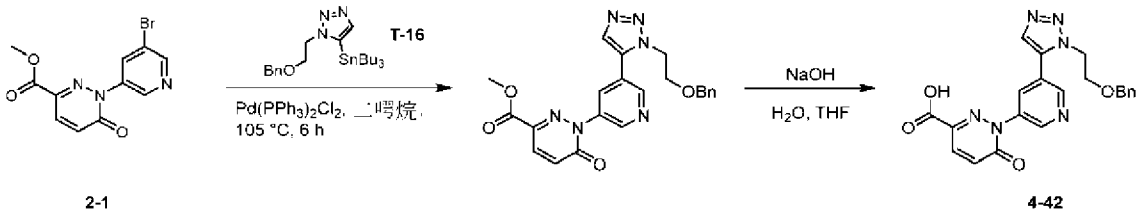
步驟 2：1-[6-(3-甲基三唑-4-基)嗒咿-4-基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯的合成

將 1-(6-溴嗒咿-4-基)-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯(145 mg，466.10 μmol)、三丁基-3-甲基三唑-4-基)錫烷(346.91 mg，932.20 μmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (65.43 mg，93.22 μmol)於甲苯(4 mL)中之溶液脫氣且經氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 100℃下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色油狀之 1-[6-(3-甲基三唑-4-基)嗒咿-4-基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯(146 mg，粗產物)。MS (ESI) m/z = 314.1 $[M+H]^+$

步驟 3：1-[6-(3-甲基三唑-4-基)嗒咿-4-基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸的合成

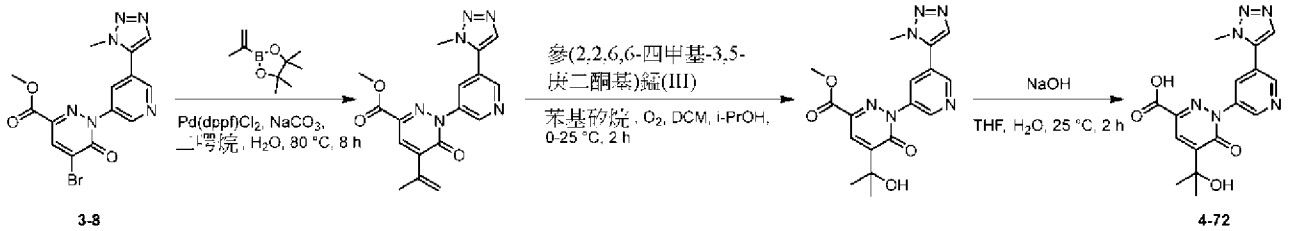
【0468】將 $LiOH·H_2O$ (19.56 mg，466.05 μmol)及 H_2O (1 mL)添加至 1-[6-(3-甲基三唑-4-基)嗒咿-4-基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯(146 mg，466.05 μmol)於 THF (2 mL)中之溶液中，且隨後將混合物在 20℃下攪拌 1 小時。用 1 N HCl 水溶液將反應混合物調節至 pH = 3-4 且用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用 H_2O (20 mL)及鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到呈黑色油狀之**中間物 4-22** (130 mg，57.79%產率，62%純度)。MS (ESI) m/z = 300.1 $[M+H]^+$。

製備實例 51：1-[5-[3-(2-苯甲氧基乙基)三唑-4-基]-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸(4-42)



【0469】 以與製備實例 30 中相同的方式使用中間物 2-1 及 T-16，得到呈棕色固體狀之**中間物 4-42** (70 mg，34.36%產率，38%純度)。MS (ESI) m/z = 419.2 $[M+H]^+$。

製備實例 52：5-異丙烯基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯(4-72)



步驟 1：5-異丙烯基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯的合成

【0470】 將 $Pd(dppf)Cl_2$ (18.71 mg，25.56 μmol)、Na_2CO_3 (54.19 mg，511.27 μmol)及 2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(128.87 mg，766.91 μmol)添加至 5-溴-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸酯(100 mg，255.64 μmol)於二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中。在氮氣氛圍下將混合物在 80°C下攪拌 3 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(1% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之 5-異丙烯基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯(90 mg，71.40%產率，71.46%純度)。MS (ESI) m/z = 353.0 $[M+H]^+$。

步驟 2：5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲酸甲酯的合成

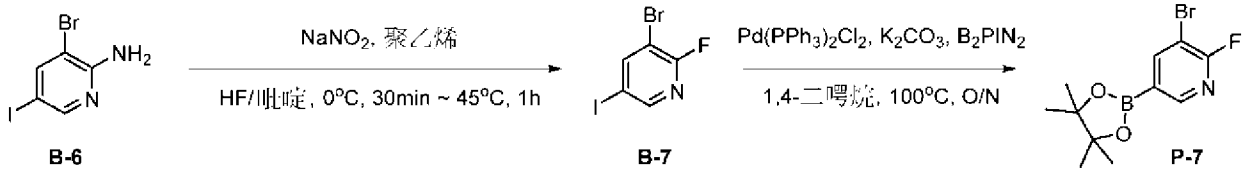
【0471】 將苯基矽烷(55.28 mg，510.86 μmol，63.04 μL)及參[(Z)-1-三級丁-

4,4-二甲基-3-側氧基-戊-1-烯氧基]錳(15.45 mg，25.54 μmol)添加至甲基-5-異丙烯基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸酯(90 mg，255.43 μmol)於 DCM (1 mL)及 *i*-PrOH (4 mL)中之溶液中。在氧氣氛圍下，在 0°C下攪拌混合物 5 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(1% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之 5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯(60 mg，55.26%產率，87.14%純度)。MS (ESI) m/z = 370.9 $[M+H]^+$。

步驟 3：5-異丙烯基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯的合成

【0472】 以與製備實例 28 之步驟 4 中相同的方式使用中間物 5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-72** (50 mg，81.01%產率，93.528%純度)。MS (ESI) m/z = 356.9 $[M+H]^+$。

製備實例 53：3-溴-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶(P-7)



步驟 1：3-溴-2-氟-5-碘吡啶的合成

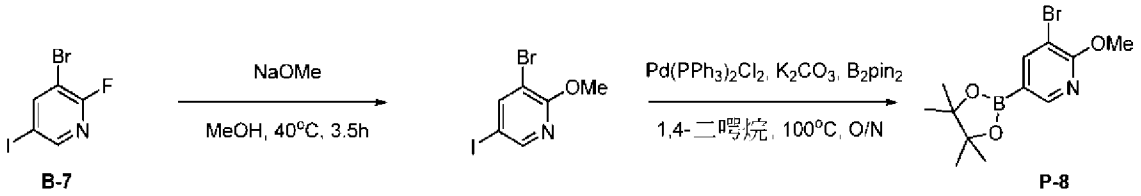
【0473】 在 0°C下，在聚乙烯反應容器中將亞硝酸鈉(402 mg，5.82 mmol)逐滴添加至於 HF/吡啶混合物(21 mL)中之 3-溴-5-碘吡啶-2-胺(1.5 g，5.02 mmol)中。將反應混合物在 0°C下攪拌 0.5 小時，且隨後將其升溫至 45°C且攪拌 1 小時。在添加冰之後，將反應混合物用 $NaHCO_3$ 水溶液調節至 pH = 5，且隨後用乙醚萃取。將合併之有機層用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得

到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈白色固體狀之 3-溴-2-氟-5-碘吡啶(1.32 g，87%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34-8.33 (m, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H)。

步驟 2：3-溴-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶的合成

【0474】 將雙(頻哪醇根基)二硼(1.22 g，4.82 mmol)及 K_2CO_3 (1.21 g，8.76 mmol)添加至 3-溴-2-氟-5-碘吡啶(1.32 g，4.38 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中，且隨後將混合物用氮氣換氣 3 次。添加雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (154 mg，0.219 mmol)，且在氮氣氛圍下在 100℃下攪拌 18 小時。將反應混合物用 EtOAc 稀釋，且隨後將合併之有機層用 NH_4Cl 水溶液、水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈白色固體狀之**中間物 P-7** (1.04 g，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.35 (s, 12H)。MS (ESI) m/z = 302.0, 304.0 $[M+H]^+$。

製備實例 53-1：3-溴-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶(P-8)



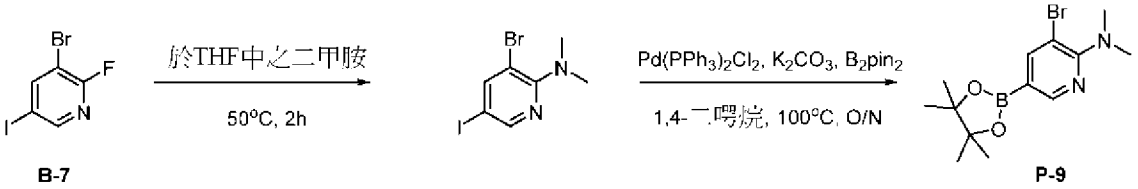
步驟 1：3-溴-5-碘-2-甲氧基吡啶的合成

【0475】 將 NaOMe (43 mg)逐份添加至 3-溴-2-氟-5-碘吡啶(200 mg，0.663 mmol)於甲醇(2.2 mL)中之溶液中。隨後在室溫下攪拌混合物 3.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物。將粗產物用水稀釋且用 EtOAc 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到呈灰色固體狀之 3-溴-5-碘-2-甲氧基吡啶(200 mg，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

步驟 2：3-溴-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶的合成

【0476】 將雙(頻哪醇根基)二硼(178 mg，0.701 mmol)及碳酸鉀(176 mg，1.27 mmol)添加至 3-溴-5-碘-2-甲氧基吡啶(200 mg，0.637 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中。使混合物脫氣且用氮氣吹掃。向混合物中添加雙(三苯基膦)二氯化鈀(ll) (22 mg，0.0319 mmol)，且在氮氣氛圍下在 100°C下攪拌 16.5 小時。使混合物冷卻至室溫且用 EtOAc 稀釋。用飽和 NH_4Cl 水溶液、水及鹽水洗滌混合物。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮。將其藉由矽膠管柱層析純化，得到呈白色固體狀之**中間物 P-8** (90 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.33 (s, 12H); MS (ESI) m/z = 314.0 $[M+H]^+$。

製備實例 53-2：*N,N*-二甲基-[3-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2-吡啶基]胺(P-9)



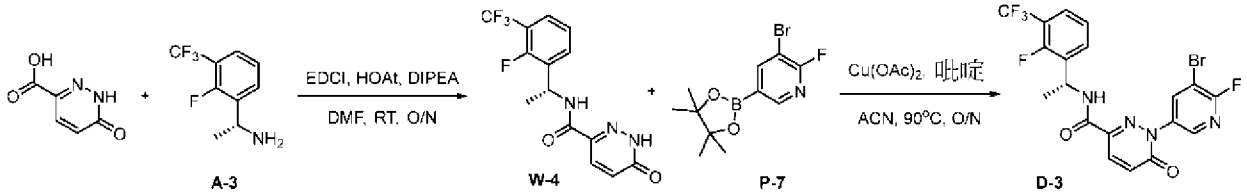
步驟 1：*N,N*-二甲基(3-溴-5-碘-2-吡啶基)胺的合成

【0477】 將 3-溴-2-氟-5-碘吡啶(100 mg，0.331 mmol)添加至二甲胺之溶液(2M 於 THF 中，0.83 mL)中，且在氮氣氛圍下將混合物在 50°C下攪拌 2 小時。將所得物冷卻至室溫，且隨後用 EtOAc 及水萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 *N,N*-二甲基-(3-溴-5-碘-2-吡啶基)胺(108 mg，100%)。未經進一步純化即將其用於下一反應中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.98 (s, 6H); MS (ESI) m/z =326.7 $[M+H]^+$, 328.7 $[M+3H]^+$。

步驟 2：*N*,*N*-二甲基-[3-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2-吡啶基]胺的合成

【0478】 以與製備實例 53 之步驟 2 中相同的方式使用中間物 N,N-二甲基-(3-溴-5-碘-2-吡啶基)胺(108 mg，0.330 mmol)，得到呈棕色固體狀之**中間物 P-9** (57 mg，53%)。MS (ESI) m/z = 327.0 $[M+H]^+$, 329.0 $[M+3H]^+$。

製備實例 54：(R)-1-(5-溴-6-氟吡啶-3-基)-*N*-(1-(2-氟-3-三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲醯胺(D-3)



步驟 1：(R)-N-(1-(2-氟-3-三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲醯胺的合成

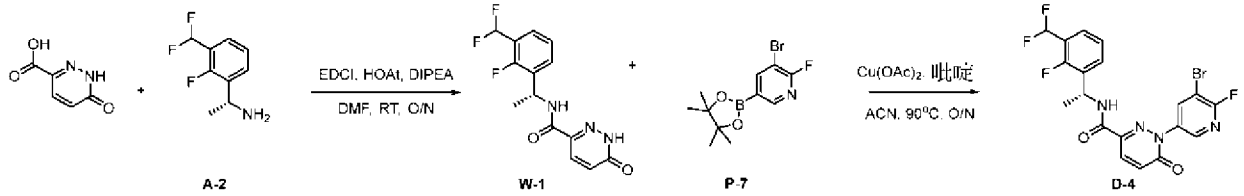
【0479】 將 EDCI (205 mg，1.07 mmol)、HOAt (146 mg，1.07 mmol)及 DIEA (0.37 mL，2.14 mmol)添加至 6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲酸(100 mg，0.714 mmol)及中間物 A-3 (174 mg，0.714 mmol，HCl)於 DMF (3 mL)中之溶液中。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 25°C下攪拌 18 小時。將反應混合物傾入水中且用 EtOAc 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌 5 次，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈白色固體狀之主要產物(R)-N-(1-(2-氟-3-三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲醯胺(164 mg，70%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.39 (br, 1H), 8.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.44 (quint, *J* = 7.3, 14.7 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 330.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-1-(5-溴-6-氟吡啶-3-基)-*N*-(1-(2-氟-3-三氟甲基)苯基)乙基)-6-側

氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺的合成

【0480】 向(R)-N-(1-(2-氟-3-三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺(164 mg，0.498 mmol)於 MeCN (8 mL)中之溶液中添加 3-溴-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-l-1,3,2-二側氧基硼-2-基)吡啶(301 mg，0.996 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (91 mg，0.498 mmol)及吡啶(0.16 mL，1.99 mmol)，且將混合物在 90℃下攪拌 19 小時。在添加水之後，將反應混合物用 EtOAc 萃取。將合併之有機層用五水合硫酸銅(II)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈白色固體狀之**中間物 D-3** (219 mg，87%產率，99.3%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46-8.45 (m, 1H), 8.37 (dd, *J* = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (quint, *J* = 7.3, 14.7 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 503.0 $[M+H]^+$, 505.0 $[M+3H]^+$。

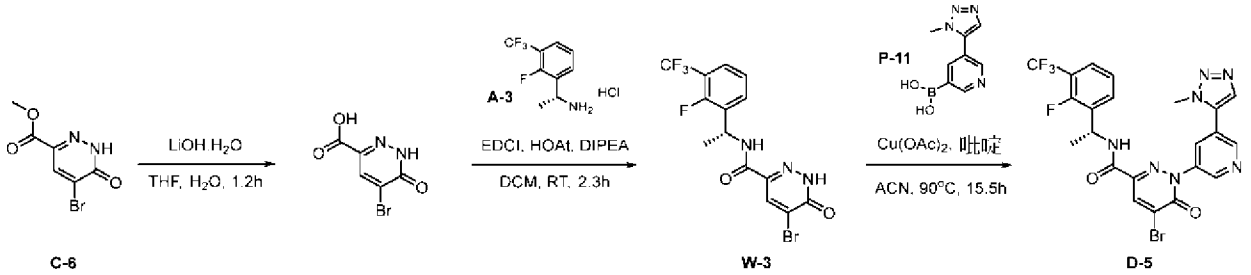
製備實例 54-1：(R)-1-(5-溴-6-氟吡啶-3-基)-*N*-(1-(3-二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺(D-4)



【0481】 以與製備實例 54 中相同的方式使用市售 6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲酸及中間物 A-2，得到呈白色固體狀之**中間物 D-4** (87 mg，37% 2 步產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46-8.45 (m, 1H), 8.37 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.43 (quint, *J* = 7.4, 15.1 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 484.9 $[M+H]^+$, 487.0 $[M+3H]^+$。

製備實例 54-2：*N*-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-溴-1-[5-(1-甲基-

1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺(D-5)



步驟 1：5-溴-6-側氧基-1,6-二氫-3-嗒吡甲酸的合成

【0482】 將 LiOH·H_2O (94 mg，2.23 mmol)添加至 5-溴-6-側氧基-1,6-二氫-3-嗒吡甲酸甲酯(**C-6**，260 mg，1.12 mmol)於 THF (11.2 mL)及 H_2O (5.6 mL)中之溶液中，且將混合物在 25°C下攪拌 1.2 小時。將反應混合物傾入水中，且用 1N-HCl 將水層調節至 pH=4，且隨後用 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 5-溴-6-側氧基-1,6-二氫-3-嗒吡甲酸(215 mg，88%)。MS (ESI) m/z = 218.9 $[M+H]^+$, 220.9 $[M+3H]^+$。

步驟 2：*N*-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-溴-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺的合成

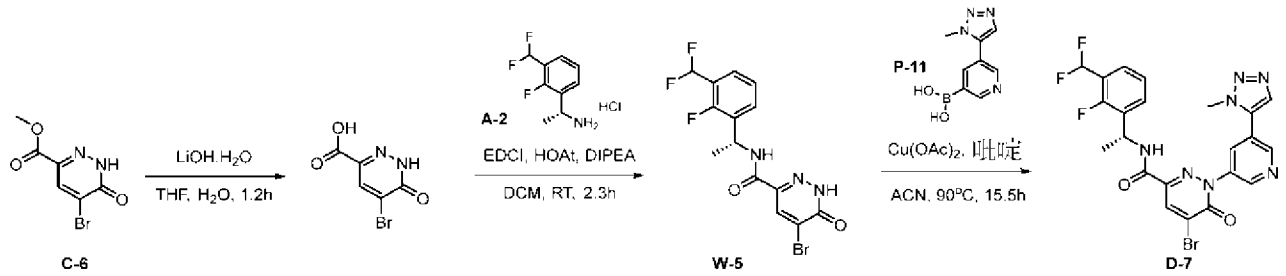
【0483】 以與製備實例 54 之步驟 1 中相同的方式使用中間物 A-3，得到呈黃色固體狀之**中間物 W-3** (120 mg，30%)。MS (ESI) m/z = 408.0 $[M+H]^+$, 409.9 $[M+3H]^+$。

步驟 3：*N*-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-溴-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺

【0484】 以與製備實例 54 之步驟 2 中相同的方式使用中間物 W-3 及 P-11，得到呈淺粉色固體狀之**中間物 D-5** (101 mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 5.43 (quin, *J* = 7.4, 14.9 Hz, 1H),

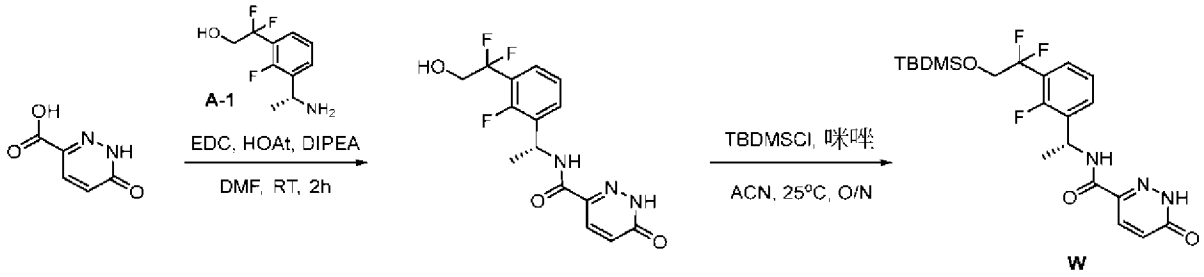
4.19 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 566.2 $[M+H]^+$, 569.2 $[M+3H]^+$。

製備實例 54-3：*N*-{(R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基}-5-溴-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺(D-7)



【0485】 以與製備實例 54-2 中相同的方式使用中間物 C-6，得到呈棕色固體狀之**中間物 D-7** (80 mg，36%)。MS (ESI) m/z = 548.1 $[M+H]^+$, 550.1 $[M+3H]^+$。

製備實例 54-4：(R)-N-(1-(3-(2-((三級丁二甲基矽基)氧基)-1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二羥基嗒吡-3-甲醯胺(W)



步驟 1：N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基]乙基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺的合成

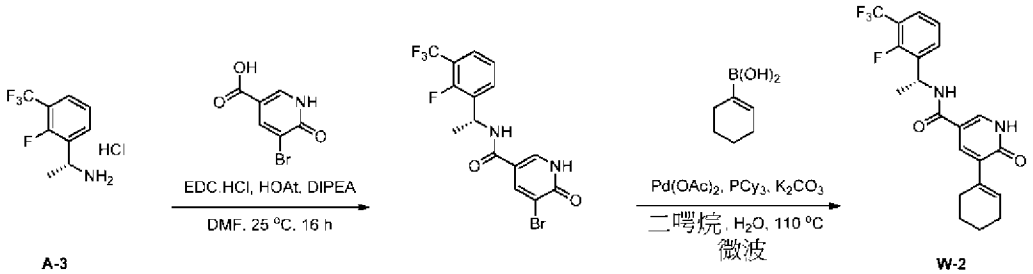
【0486】 以與製備實例 54 之步驟 1 中相同的方式使用市售 6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲酸及中間物 A-1，得到呈白色固體狀之中間物 N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基]乙基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺(281 mg，58%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.44 (br, 1H), 8.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 10.0 Hz,1H), 7.65 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.38 (quin, J = 7.1, 14.5 Hz, 1H), 3.91 (td, J = 14.4, 6.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3); MS (ESI) m/z = 342.01

$[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-N-(1-(3-(2-((三級丁二甲基矽基)氧基)-1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二羥基嗒吩-3-甲醯胺的合成

【0487】 在室溫下將 TBDMSCl (149 mg，0.988 mmol)及咪唑(84 mg，1.24 mmol)添加至 N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基]乙基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲醯胺(281 mg，0.823 mmol)於 MeCN (9 mL)中之溶液中，且攪拌混合物 14 小時。將混合物用 EtOAc 稀釋，用 10% $NaHCO_3$ 水溶液淬滅，且隨後萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且隨後在減壓下濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈黃白色固體狀之**中間物 W** (300 mg，80%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.41 (br, 1H), 8.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.37 (quin, *J* = 7.2, 16.9 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z = 456.07 $[M+H]^+$。

製備實例 54-5：*(R)*-5-(環己-1-烯-1-基)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺(W-2)



步驟 1：(R)-5-溴-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺的合成

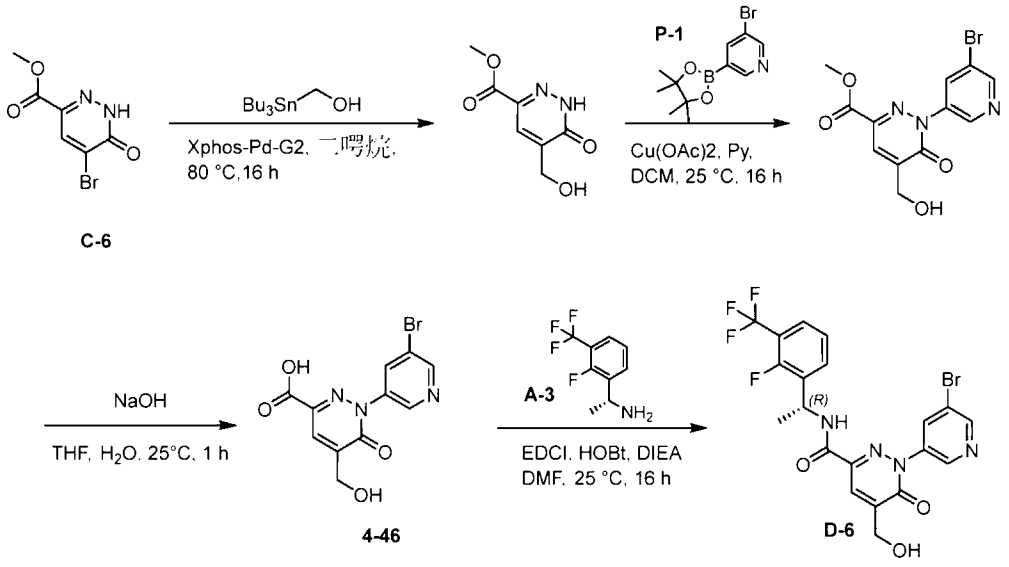
【0488】 以與製備實例 54 之步驟 1 中相同的方式使用市售 5-溴-6-側氧基-1,6-二氫菸鹼酸及中間物 A-3，得到呈黃白色固體狀之中間物(R)-5-溴-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺(250 mg，75 %產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.33 (quin, J = 7.0 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 407.01 $[M+H]^+$, 4.8.99 $[M+3H]^+$。

步驟 2：*(R)*-5-(環已-1-烯-1-基)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺的合成

【0489】將 K_2CO_3 (64.1 mg，0.463 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (5.3 mg，0.0232 mmol)及 PCy_3 (13 mg，0.00463 mmol)添加至(R)-5-溴-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺及(1-環已烯-1-基)硼酸(88 mg，0.695 mmol)於二噁烷(1.2 mL)及 H_2O (0.23 mL)中之溶液中，且使用微波將混合物在 110°C下攪拌 1 小時。將反應混合物傾入水中且用 EtOAc 萃取。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 20:1 至 10:1)過濾，得到呈象牙白色固體狀之**中間物 W-2** (64 mg，49%產率)。MS (ESI) m/z = 567.32 $[M+H]^+$。

製備實例 54-6：*N*-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-溴-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺(D-6)



步驟 1：5-(羥基甲基)-6-側氧基-1*H*-嗒咿-3-甲酸甲酯的合成

【0490】將 5-溴-6-側氧基-1*H*-嗒咿-3-甲酸甲酯(10 g，42.91 mmol)、三丁基錫烷基甲醇(27.56 g，85.83 mmol)、二環已基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀([2-(2-aminophenyl)phenyl]-chloro-palladium;dicyclohexyl-[3-(2,4,6-triisopropylphenyl)phenyl]phosphan) (3.38 g，4.29 mmol)於二噁烷(150 mL)中之溶液用氮氣換氣 3 次，且隨後在氮氣氛圍下在 80°C 下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈棕色固體狀之 5-(羥基甲基)-6-側氧基-1*H*-嗒咿-3-甲酸甲酯(3.4 g，40.44%產率，94%純度)。MS (ESI) m/z = 184.9 $[M+H]^+$。

步驟 2：1-(5-溴-3-吡啶基)-5-(羥基甲基)-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯的合成

【0491】在氧氣氛圍下將 5-(羥基甲基)-6-側氧基-1*H*-嗒咿-3-甲酸甲酯(1.2 g，6.52 mmol)、3-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶(2.22 g，7.82 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (1.18 g，6.52 mmol)及吡啶(1.58 mL，19.55 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之 1-(5-溴-3-吡啶基)-5-(羥基甲基)-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯(220 mg，8.39%產率，84.5%純度)。MS (ESI) m/z = 341.8 $[M+H]^+$。

步驟 3：1-(5-溴-3-吡啶基)-5-(羥基甲基)-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸的合成

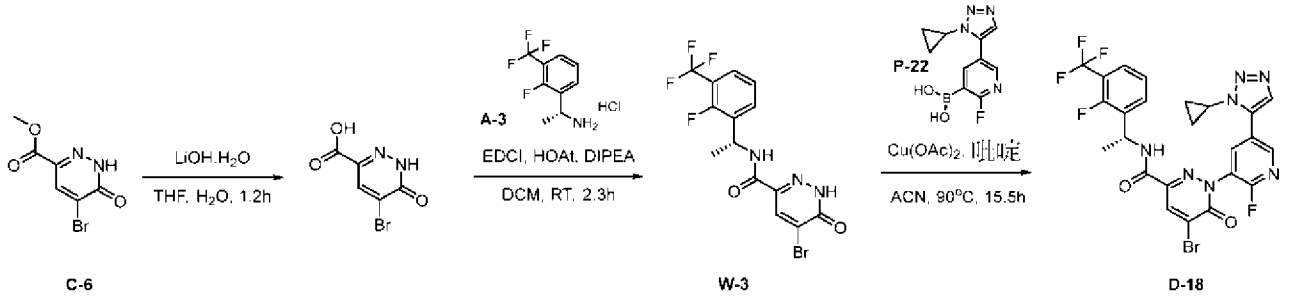
【0492】將 NaOH (38.81 mg，970.22 μmol)添加至 1-(5-溴-3-吡啶基)-5-(羥基甲基)-6-側氧基-嗒咿-3-甲酸甲酯(220 mg，646.81 μmol)於 THF (4 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中。在 20°C下攪拌反應混合物 1 小時。將混合物用 1 N HCl 水溶液調節至 pH = 6-7，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**中間物 4-46** (200 mg，65.90%產率，69.5%純度)。MS (ESI) m/z = 327.9 $[M+H]^+$。

步驟 4：1-(5-溴-3-吡啶基)-5-(羥基甲基)-6-側氧基-N-[rac-(1R)-1-[2-氟-3-(三

氟甲基)苯基]乙基]嗒吡-3-甲醯胺的合成

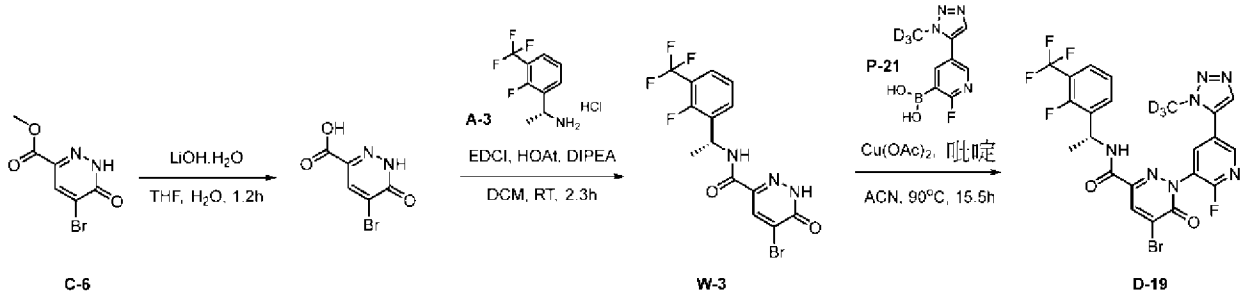
【0493】 以與製備實例 36 中相同的方式使用中間物 4-46 及 A-3，得到呈黃色固體狀之**中間物 D-6** (200 mg，349.26 μmol，56.95%產率，89.98%純度)。MS (ESI) m/z = 516.9 $[M+H]^+$。

製備實例 54-7：*N*-{(R)-1-[3-(三氟甲基)-2-氟苯基]乙基}-5-溴-1-[5-(1-環丙基三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺(D-18)



【0494】 以與製備實例 54-2 中相同的方式使用中間物 C-6 及 P-22，得到呈棕色固體狀之**中間物 D-18** (80 mg，36%)。MS (ESI) m/z = 584.1 $[M+H]^+$, 586.3 $[M+3H]^+$。

製備實例 54-8：*N*-{(R)-1-[3-(三氟甲基)-2-氟苯基]乙基}-5-溴-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺(D-19)

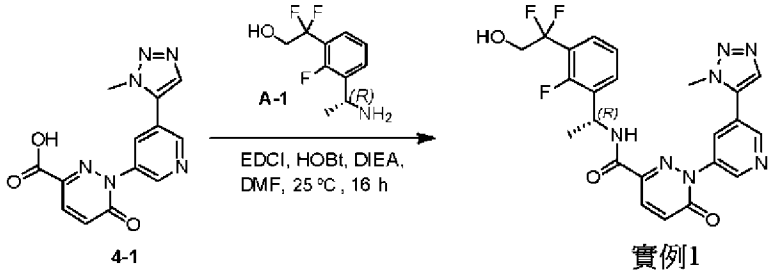


【0495】 以與製備實例 54-2 中相同的方式使用中間物 C-6 及 P-21，得到呈棕色固體狀之**中間物 D-19** (80 mg，36%)。MS (ESI) m/z = 584.1 $[M+H]^+$, 586.3 $[M+3H]^+$。

[實例]

實例 1：N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三

唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺



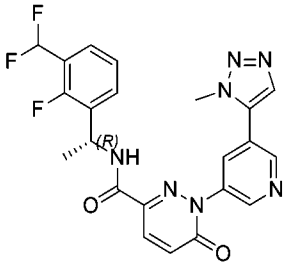
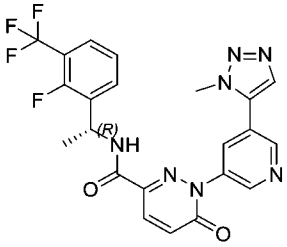
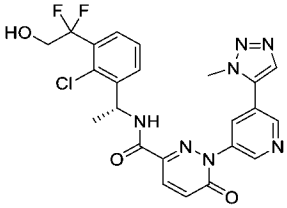
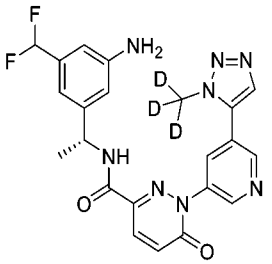
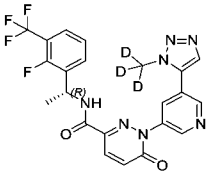
【0496】 向中間物 4-1 (725 mg，2.43 mmol)及中間物 A-1 (497.17 mg，1.94 mmol，HCl 鹽)於 DMF (8 mL)中之溶液中添加 HOBt (492.69 mg，3.65 mmol)、DIEA (942.49 mg，7.29 mmol，1.27 mL)及 EDCI (698.98 mg，3.65 mmol)。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 25℃下攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水(10 mL)中且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**實例 1 之化合物** (1074.1 mg，89.30%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.91 (dt, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 500.1 $[M+H]^+$。

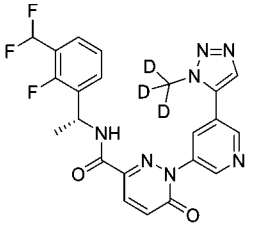
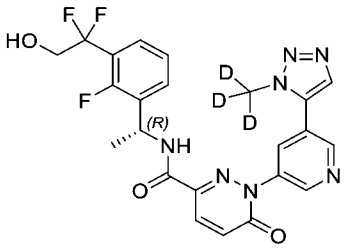
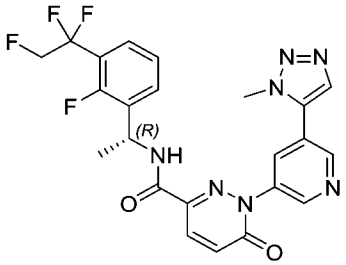
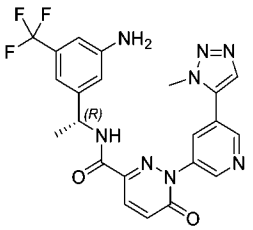
實例 1-1 至 1-72

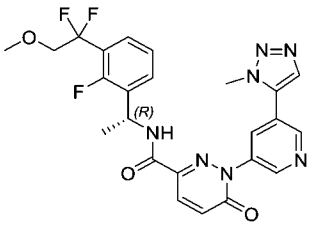
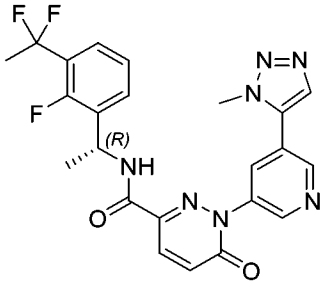
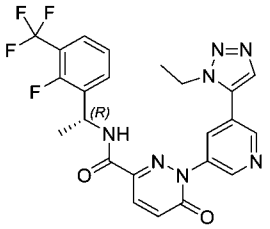
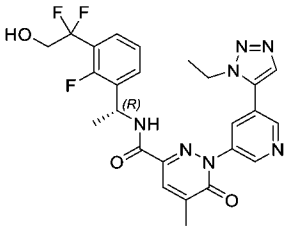
【0497】 以與實例 1 中相同之方式，使用製備實例中所述之對應中間物，透過一步醯胺偶合製備以下表 1 中之化合物。

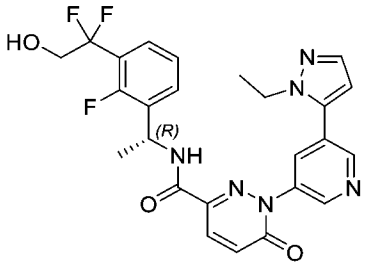
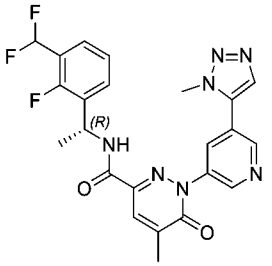
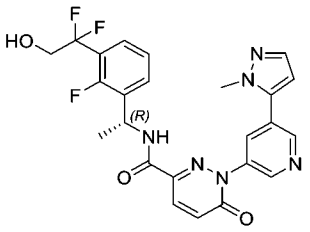
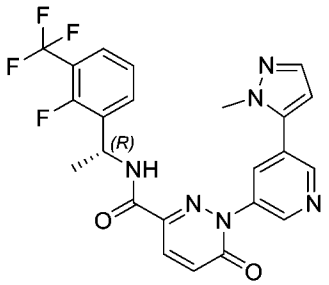
[表 1]

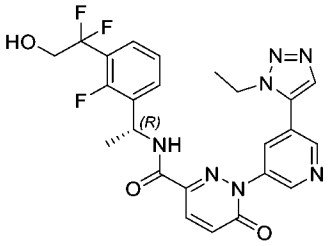
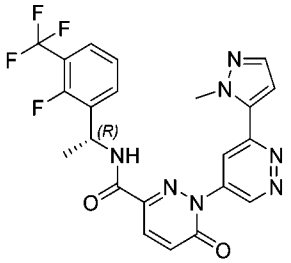
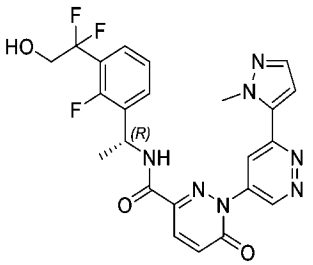
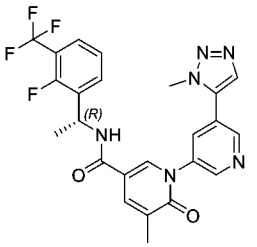
編號	化學名稱/結構	光譜(LCMS / ^{1}H NMR)
1-1	N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒	**LCMS**: t_R = 0.540 min, MS (ESI) m/z = 470.2 $[M+H]^+$。

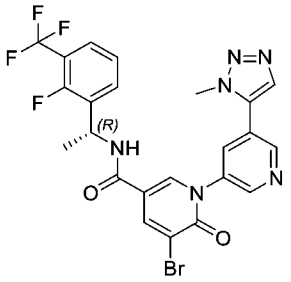
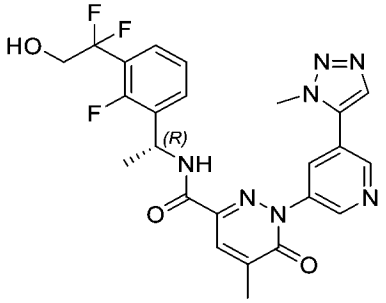
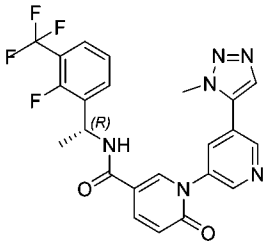
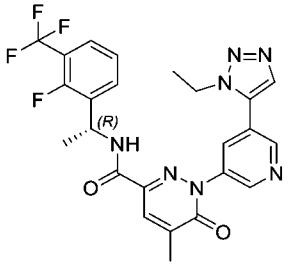
	咔-3-甲醯胺 	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 2H), 5.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
1-2	N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咔-3-甲醯胺 	**LCMS**: t_R = 2.105 min, MS (ESI) m/z = 488.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16-9.10 (m, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
1-3	N-[(1R)-1-[2-氯-3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咔-3-甲醯胺 	**LCMS**: t_R = 0.515 min, MS (ESI) m/z = 516.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6)) δ = 9.19 - 9.13 (m, 2H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.58 - 5.51 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.03 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
1-4	N-[(1R)-1-[3-胺基-5-(二氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-1-[5-[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒咔-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.433 min, MS (ESI) m/z = 470.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94-8.90 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.07-5.02 (m, 1H), 1.45 (br d, J = 7.2 Hz, 3H)。
1-5	N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-1-[5-[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒咔-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.560 min, MS (ESI) m/z = 491.3 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.72 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz,

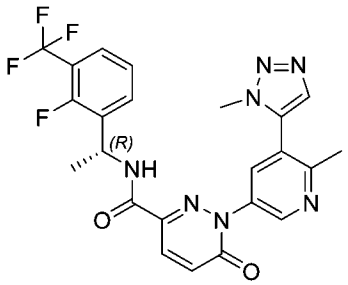
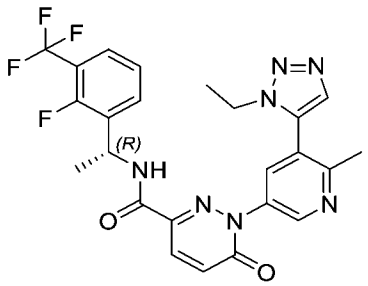
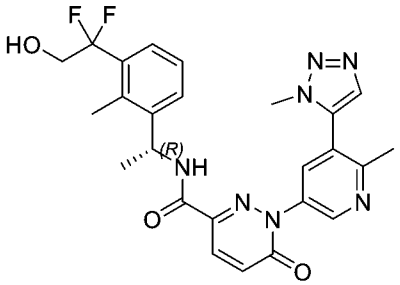
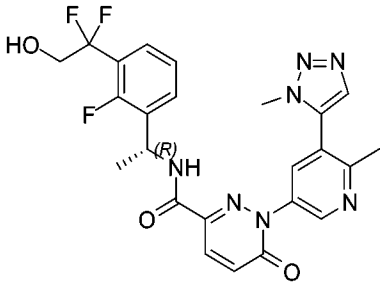
		1H), 5.53 - 5.48 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-6	N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-1-[5-[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒吩-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.531 min, MS (ESI) m/z = 473.3 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14-9.08 (m, 2H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (br t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (br t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 5.42 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-7	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-1-[5-[3-(三氘代甲基)三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒吩-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.512 min, MS (ESI) m/z = 503.3 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.86Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-8	(R)-N-(1-(2-氟-3-(1,1,2-三氟乙基)苯基)乙基)-1-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲醯胺 	LCMS : t_R = 2.542 min, MS (ESI) m/z = 502.18 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13-9.11 (m, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.42 (quint, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-9	N-[(1R)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.375 min, MS (ESI) m/z = 485.4 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR (**400 MHz, 甲醇-d_4**):** δ = 9.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-10	(R)-N-(1-(3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-2-氟苯基)乙基)-1-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲醯胺	LCMS : t_R = 2.543 min, MS (ESI) m/z = 514.19 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ =

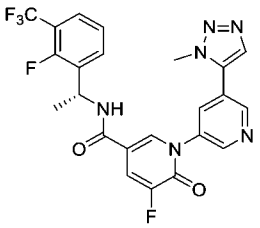
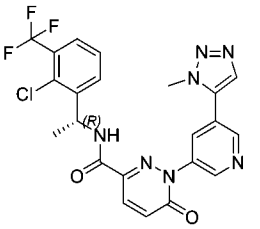
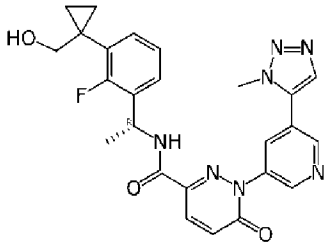
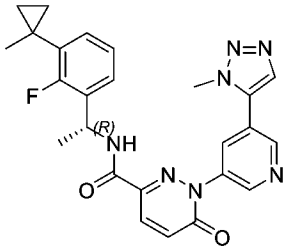
		9.13-9.11 (m, 2H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.96 (t, *J* = 14 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。
1-11	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.471 min, MS (ESI) m/z = 484.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.43 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.01 (t, *J* = 19.2 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-12	N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.651 min, MS (ESI) m/z = 502.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.19-9.11 (m, 2H), 8.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-13	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-5-甲基-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.844 min, MS (ESI) m/z = 528.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.96-3.87 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-14	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(2-乙基吡唑-3-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 1.830 min, MS (ESI) m/z = 513.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 9.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.0 Hz,

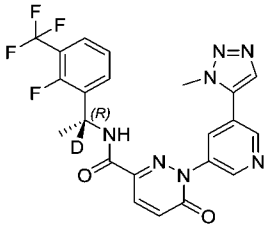
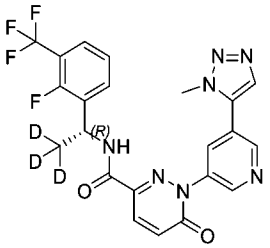
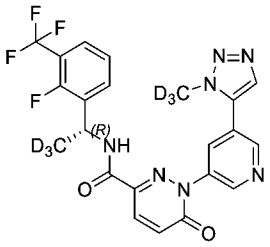
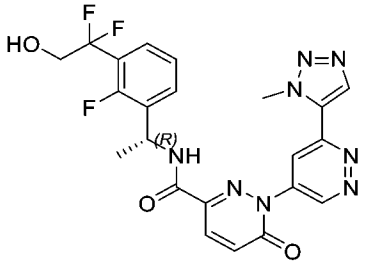
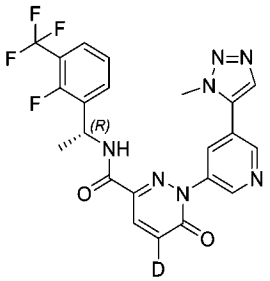
		1H), 8.38 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.50 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-15	N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]-5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.279 min, MS (ESI) m/z = 484.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.41 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)
1-16	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(2-甲基吡唑-3-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.514 min, MS (ESI) m/z = 341.0 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14-9.03 (m, 2H), 8.86 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* =2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* =9.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* =6.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.22 (d, *J* =9.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* =6.4 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* =7.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94-3.83 (m, 2H), 1.49 (d, *J* =7.2 Hz, 3H)。
1-17	N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(2-甲基吡唑-3-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.270 min, MS (ESI) m/z = 487.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* =2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* =9.6 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* =7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* =9.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.51 (d, *J* =7.2 Hz, 3H)。
1-18	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 1.617 min , MS (ESI) m/z = 514.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.17-9.06 (m, 2H), 8.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J*

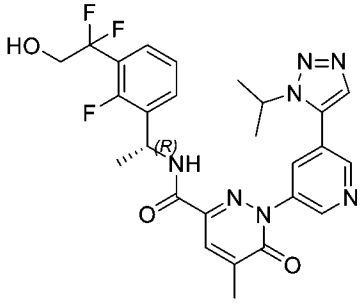
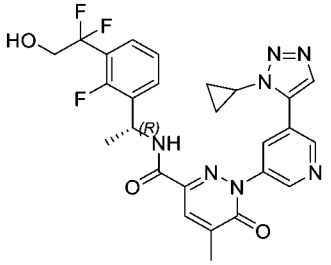
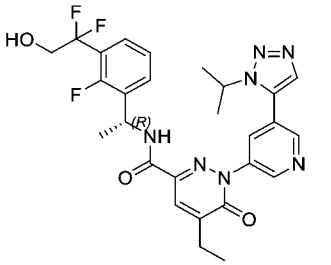
		= 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 5.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.95-3.83 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-19	N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[6-(2-甲基吡唑-3-基)嗒咔-4-基]-6-側氧基-嗒咔-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.350 min, MS (ESI) m/z = 488.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-20	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[6-(2-甲基吡唑-3-基)嗒咔-4-基]-6-側氧基-嗒咔-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.705 min, MS (ESI) m/z = 500.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.51 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.00 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)
1-21	(R)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-3-甲基-5'-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲醯胺 	**LCMS** : t_R = 2.696 min, MS (ESI) m/z = 501.14 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.36 (quint, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-22	(R)-3-溴-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-5'-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲醯胺	**LCMS** : t_R = 2.542 min, MS (ESI) m/z = 502.18 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13-9.11 (m, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.42 (quint, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* =

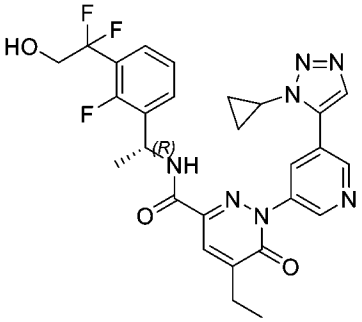
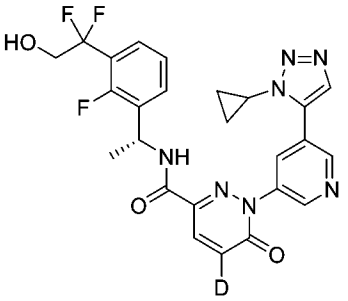
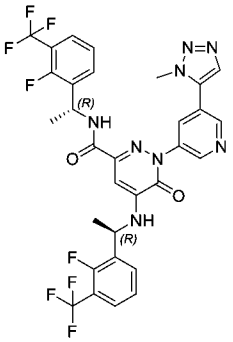
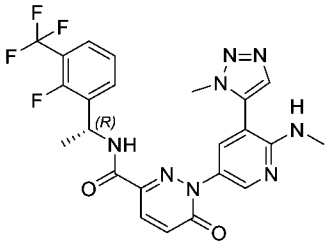
		13.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-23	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.701 min, MS (ESI) m/z = 514.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.91 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-24	N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-吡啶-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.748 min, MS (ESI) m/z = 487.1 $[M+H]^+$)。 **^{1}H NMR (**400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.40-5.32 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-25	1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-5-甲基-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.373 min, MS (ESI) m/z = 516.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* = 9.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-26	N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 2.207 min, MS (ESI) m/z = 502.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.82 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.91 (s, 1H),

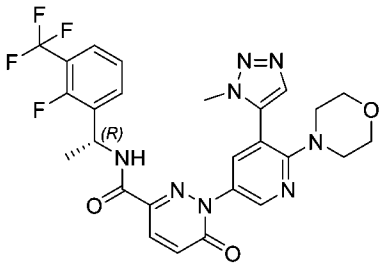
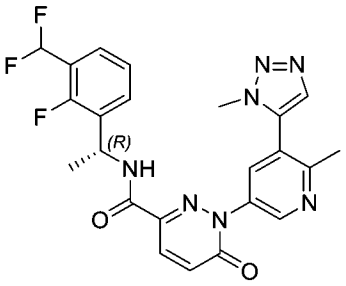
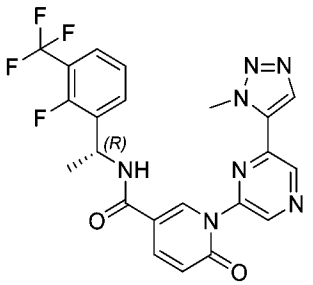
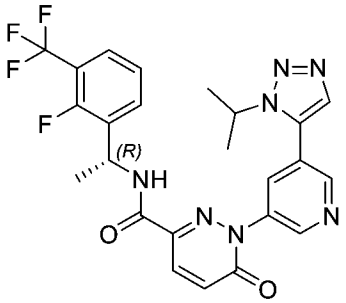
		7.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-27	1-[5-(3-乙基三唑-4-基)-6-甲基-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒咔-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.237 min, MS (ESI) m/z = 516.2 $[M+H]^+$)。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-28	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-甲基-苯基]乙基]-1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咔-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.617 min , MS (ESI) m/z = 510.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.06-8.97 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43-2.43 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 1.43 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
1-29	(N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[6-甲基-5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咔-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.519 min, MS (ESI) m/z = 514.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.23-9.12 (m, 2H), 8.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.44 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (br t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.50 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
1-30	(R)-3-氟-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-5'-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 2.937 min, MS (ESI) m/z = 505.16 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H),

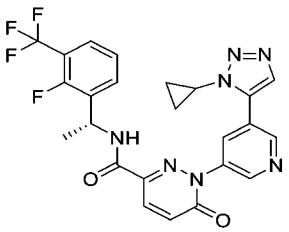
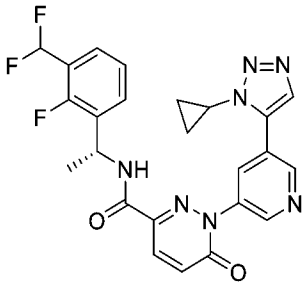
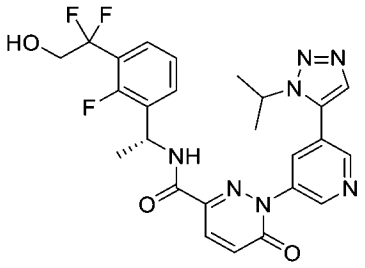
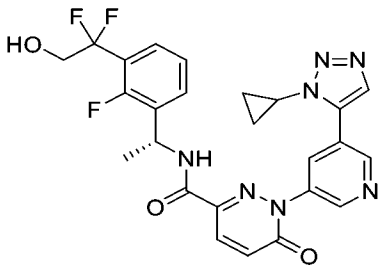
		8.10 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.20 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H)。
1-31	N-[(1R)-1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.062 min, MS (ESI) m/z = 504.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.57 (dd, *J* = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
1-32	N-[(1R)-1-[2-氟-3-[1-(羥基甲基)環丙基]苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.643 min, MS (ESI) m/z = 488.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.34 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.40 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.43 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.46 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (m, 2H), 0.65 (m, 2H)。
1-33	N-[(1R)-1-[2-氟-3-(1-甲基環丙基)苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.072 min, MS (ESI) m/z = 474.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 0.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H)。
1-34	N-[(1R)-1-氘代-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 2.018 min, MS (ESI) m/z = 489.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15-9.10 (m, 2H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.84 (br

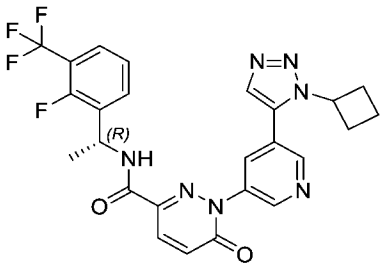
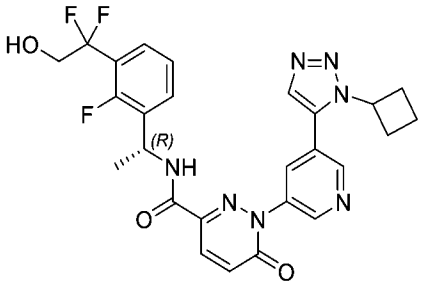
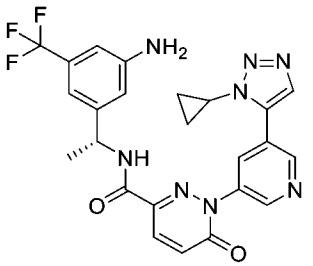
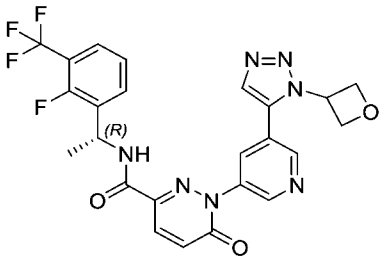
		t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)。
1-35	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-乙基-(2,2,2-三氘代)}-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.278 min, MS (ESI) m/z = 491.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.17 - 9.09 (m, 2H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H)。
1-36	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-乙基-(2,2,2-三氘代)}-1-(5-{1-[三氘代甲基]-1H-1,2,3-三唑-5-基}-3-吡啶基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.621 min, MS (ESI) m/z = 494.3 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 - 9.09 (m, 2H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H)。
1-37	N-{(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基}-6'-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-側氧基-6H-[1,4'-聯嗒吡]-1,6-二氫-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.556 min, MS (ESI) m/z = 501.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 5.72 (br s, 1H), 5.44 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.92 (br t, *J* =1 4.2 Hz, 2H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-38	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-5-氘代-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.871 min, MS (ESI) m/z = 489.0 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 - 9.11 (m, 2H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

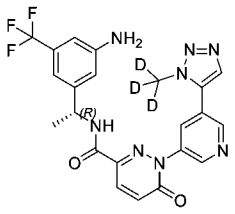
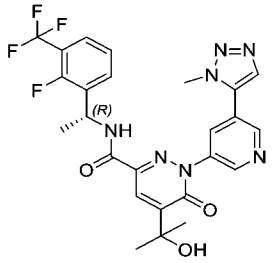
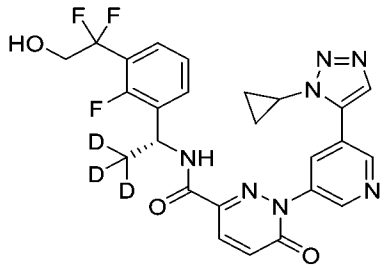
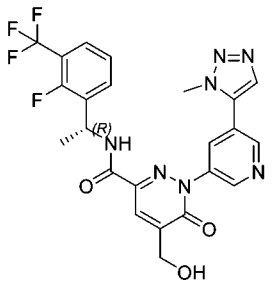
1-39	N-{(R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基]乙基}-1-[5-(1-異丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.258 min, MS (ESI) m/z = 542.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.12 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.42 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.18 - 3.98 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.68 (ddd, *J* = 2.0, 6.8, 11.2 Hz, 6H), 1.63 - 1.60 (m, 3H)。
1-40	N-{(R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基]乙基}-1-[5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.225 min, MS (ESI) m/z = 540.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.03 - 8.98 (m, 2H), 8.63 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.63 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.41 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.91 (dt, *J* = 6.4, 14.3 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 4H)。
1-41	N-{(R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基]乙基}-5-乙基-1-[5-(1-異丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.225 min, MS (ESI) m/z = 556.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.05 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.42 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (td, *J* = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 3.91 (br t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.49 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。
1-42	N-{(R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基]乙基}-1-[5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-5-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 1.185 min, MS (ESI) m/z = 554.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.04 - 8.99 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.92 (dt, *J* = 6.0, 14.4 Hz, 2H), 2.60 (q, *J* =

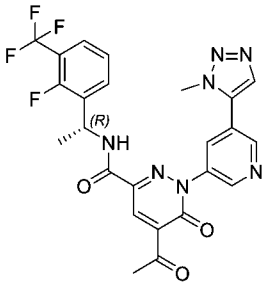
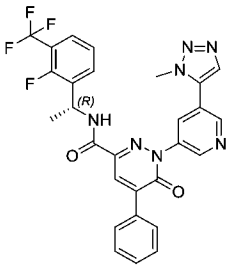
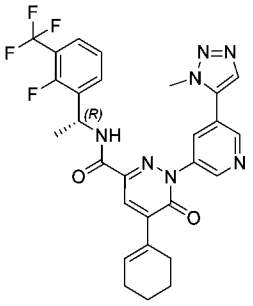
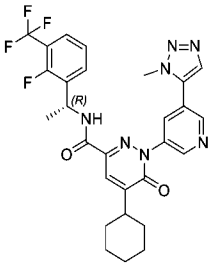
		7.2 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 7H)。
1-43	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-5-氘代-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.144 min, MS (ESI) m/z = 527.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.49 - 5.35 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 - 1.13 (m, 4H)。
1-44	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基胺基}-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.780 min, MS (ESI) m/z = 693.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 2H), 5.48 (quin, *J* = 7.3, 14.7 Hz, 1H), 5.26 (quin, *J* = 7.0, 14.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-45	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[6-(甲基胺基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.710 min, MS (ESI) m/z = 517.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 5.41 (quin, *J* = 7.4, 14.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
1-46	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-(N-味啉基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯	**LCMS :** t_R = 2.874 min, MS (ESI) m/z = 572.3 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.4

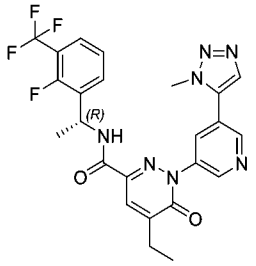
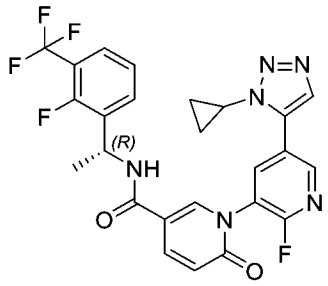
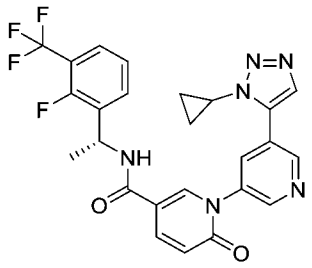
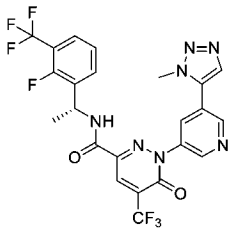
	胺 	Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.42 (quin, *J* = 7.1, 14.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.03 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
1-47	N-{(R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基}-1-[6-甲基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.531 min, MS (ESI) m/z = 484.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 54.4 Hz 1H), 7.19 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.40 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-48	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啉-2-基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.632 min, MS (ESI) m/z = 488.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, MeOD) δ = 9.18 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-49	N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(3-異丙基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.261 min, MS (ESI) m/z = 514.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.54 - 1.51 (m, 9H)。
1-50	N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 2.179 min, MS (ESI) m/z = 514.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 - 9.09 (m, 2H), 9.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (t, *J*

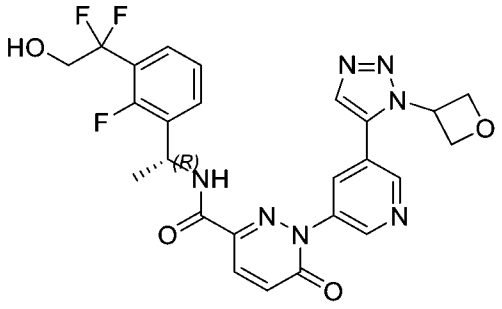
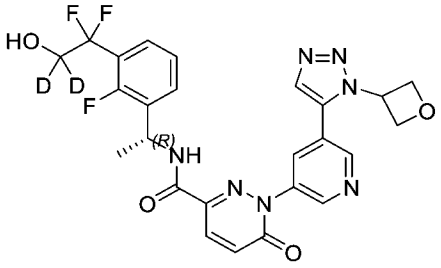
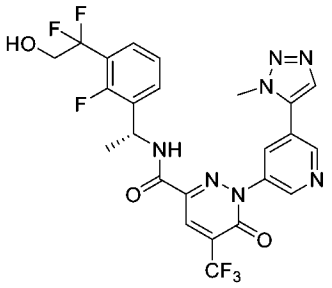
		= 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 4H)。
1-51	N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.959 min, MS (ESI) m/z = 496.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.42 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 4H)。
1-52	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(1-異丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.683 min, MS (ESI) m/z = 528.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.64 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.46 - 5.37 (m, 1H), 4.78 (quin, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-53	N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.614 min, MS (ESI) m/z = 526.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.64 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.47 - 5.37 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.91 (dt, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 - 1.13 (m, 4H)。
1-54	N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(1-環丁基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 2.334 min, MS (ESI) m/z = 528.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07

		(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.47 - 5.41 (m, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-55	1-[5-(1-環丁基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.769 min, MS (ESI) m/z = 540.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.47 - 5.39 (m, 1H), 4.92 (quin, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 2H), 3.59 (br t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.94 (quin, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-56	1-[5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-N-[(1R)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]嗒吩-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.735 min, MS (ESI) m/z = 511.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.64 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.06 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 4H)。
1-57	1-[5-[1-(氧呾-3-基)三唑-5-基]-3-吡啶基]-6-側氧基-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]嗒吩-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.019 min, MS (ESI) m/z = 530.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.18 - 9.10 (m, 2H), 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.93 - 5.82 (m, 1H), 5.48 - 5.40 (m, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 2H), 5.01 - 4.97 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-58	N-[(1R)-1-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-1-[5-[1-(三氘代甲基)三唑-5-基]-3-吡啶基]嗒吩-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 1.695 min, MS (ESI) m/z = 488.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.17 - 9.08 (m, 2H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz,

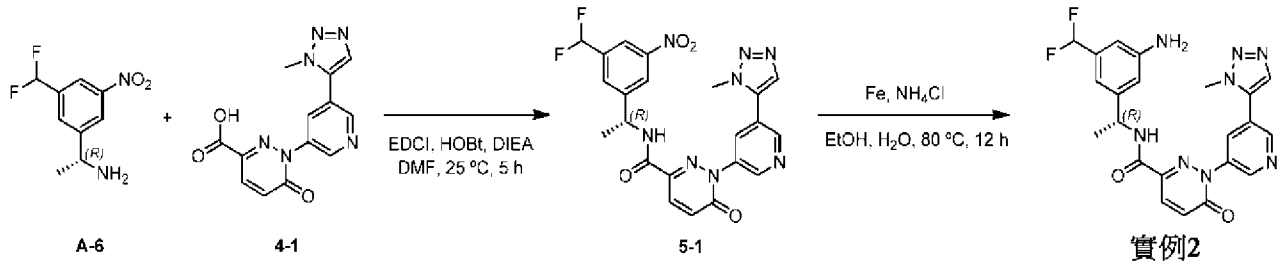
		1H), 8.54 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 5.21 - 5.11 (m, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-59	(R)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-(2-羥基丙烷-2-基)-1-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.833 min, MS (ESI) m/z = 546.0 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 - 9.04 (m, 2H), 8.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 2H), 7.82 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.43 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.53 - 1.47 (m, 9H)。
1-60	1-[5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-N-[(1R)-2,2,2-三氘代-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.588 min, MS (ESI) m/z = 529.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.91 (dt, *J* = 3.5, 14.0 Hz, 2H), 1.19 - 1.13 (m, 4H)。
1-61	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-(羥基甲基)-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS**: MS (ESI) m/z = 518.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15-9.09 (m, 2H), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.47 (br d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-62	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-乙醯基-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 1.295 min, MS (ESI) m/z = 530.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.20 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.82 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J*

		= 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.52 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-63	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-5-苯基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.722 min, MS (ESI) m/z = 564.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.21-9.12 (m, 2H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 3H), 7.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.46 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-64	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-(1-環己烯-1-基)-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.732 min, MS (ESI) m/z = 568.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 - 9.03 (m, 2H), 8.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 5.43 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.34 (br s, 2H), 2.23 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.69 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.59 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.51 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-65	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-環己基-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.859 min, MS (ESI) m/z = 569.9 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 1.92 - 1.59 (m, 6H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.39 - 1.30 (m, 4H)。
1-66	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-乙基-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 0.720 min, MS (ESI) m/z = 516.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 -

		7.22 (m, 1H), 5.45 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.71 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。
1-67	(R)-5'-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2'-氟-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.563 min, MS (ESI) m/z = 531.3 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78-8.74 (m, 2H), 8.68 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.36 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16-1.08 (m, 4H)。
1-68	1-[5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-*N*-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.357 min, MS (ESI) m/z = 513.0 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.77 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.36 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.05 (tt, *J* = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 4H)。
1-69	*N*-[(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(1-甲基-1 H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)-嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.919 min, MS (ESI) m/z = 555.9 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.29 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.41 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.53 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
1-70	*(R)*-N-(1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基)乙基)-1-(5-(1-(氧呾-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 0.788 min, MS (ESI) m/z = 542.0 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 9.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H),

		7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.90 - 5.83 (m, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (dt, *J* = 3.6, 6.4 Hz, 2H), 5.01 - 4.97 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
1-71	*(R)*-N-(1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基-2,2-二氘代)-2-氟苯基)乙基)-1-(5-(1-(氧呾-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒咿-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.444 min, MS (ESI) m/z = 544.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 9.15 (s, 1H), 9.08 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.91 - 5.82 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.48 - 5.38 (m, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 2H), 5.01 - 4.96 (m, 2H), 1.50 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。 **氘化比率：**98.85%。
1-72	(R)-N-(1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基)乙基)-1-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咿-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.940 min, MS (ESI) m/z = 567.9 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 9.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.45 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.44 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.91 (dt, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 2：N-[(1R)-1-[3-胺基-5-(二氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺



A-6　4-1　5-1　實例2

步驟 1：N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-5-硝基-苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺的合成

【0498】 向**中間物 4-1** (88 mg，295.05 μmol)及**中間物 A-6** (52.18 mg，206.53 μmol，HCl)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HOBt (59.80 mg，442.57 μmol)、EDCI (84.84 mg，442.57 μmol)及 DIEA (114.40 mg，885.14 μmol，154.18 μL)。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 30°C下攪拌 5 小時。將反應混合物傾入水(10 mL)中且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈棕色油狀之 N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-5-硝基-苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺(66 mg，33.34%產率，74%純度)。MS (ESI) m/z = 497.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：N-[(1R)-1-[3-胺基-5-(二氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺的合成

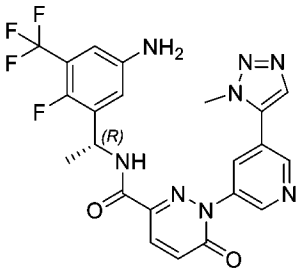
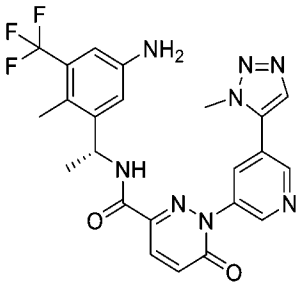
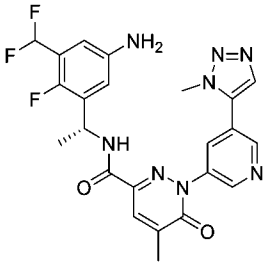
【0499】 向 N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-5-硝基-苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺(62 mg，124.89 μmol)於 EtOH (3 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 Fe (34.87 mg，624.46 μmol)及 NH_4Cl (66.81 mg，1.25 mmol)。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 80°C下攪拌 12 小時。將反應混合物藉由在減壓下過濾濃縮，且隨後傾入水(10 mL)中且用 EtOAc (10 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由製備型 HPLC (Welch Xtimate C18 150*30 mm*5 μm；移動相：[水(NH_3H_2O+ NH_4HCO_3)-MeCN]；B%：8%-48%，28 分鐘)純化。藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 2 之化合物** (11.9 mg，20.24%產率，99.08%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.95 - 8.90 (m, 2H), 8.51 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2

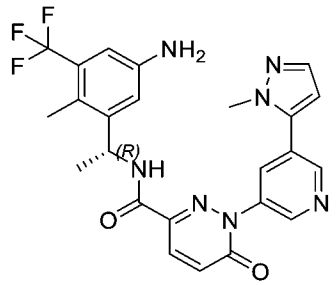
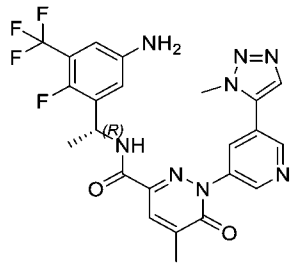
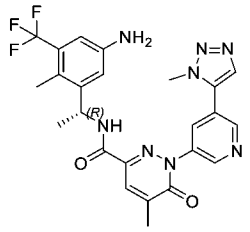
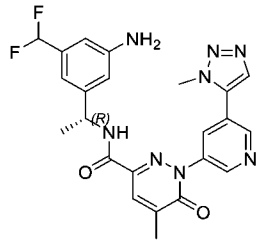
Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 467.2 $[M+H]^+$。

實例 2-1 至 2-7

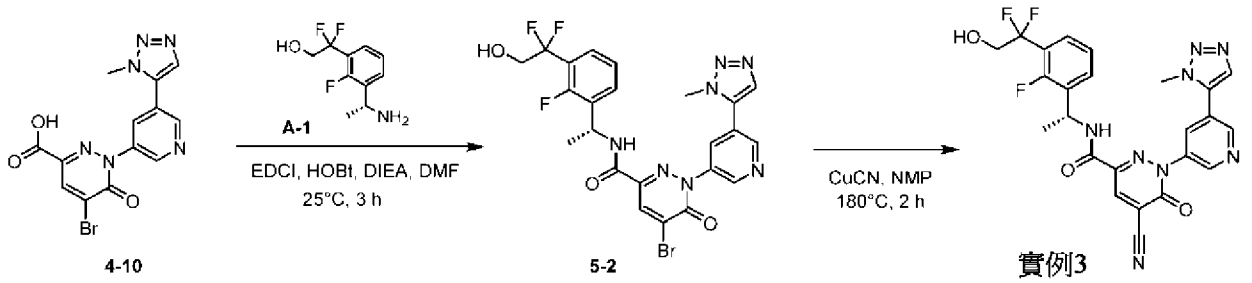
【0500】 以與實例 2 中相同的方式，使用製備實例中所述的對應中間物，透過醯胺偶合的雙步方法，接著還原硝基，製備以下表 2 中的化合物。

[表 2]

編號	化學名稱/結構	光譜(LCMS / ^{1}H NMR)
2-1	N-[(1R)-1-[5-胺基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.724 min, MS (ESI) m/z = 503.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
2-2	N-[(1R)-1-[5-胺基-2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.691 min, MS (ESI) m/z = 499.4 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.39-5.23 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 2.51-2.49 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
2-3	N-[(1R)-1-[5-胺基-3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]-5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.242 min, MS (ESI) m/z = 467.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.93-8.89 (m, 2H), 8.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 5.27-5.21 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 2.22 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
2-4	N-[(1R)-1-[5-胺基-2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[5-(2-甲基吡唑-3-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 1.876 min, MS (ESI) m/z = 498.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J =

		2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.33 - 5.22 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
2-5	N-[(1R)-1-[5-胺基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.929 min, MS (ESI) m/z = 517.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
2-6	N-[(1R)-1-[5-胺基-2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.929 min, MS (ESI) m/z = 513.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.91-8.86 (m, 2H), 8.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.25 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
2-7	N-[(1R)-1-[3-胺基-5-(二氟甲基)苯基]乙基]-5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.463 min, MS (ESI) m/z = 481.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 - 8.86 (m, 2H), 8.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)

實例 3：5-氰基-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒哄-3-甲醯胺



步驟 1：5-溴-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺的合成

【0501】 向中間物 4-10 (80 mg，212.12 μmol)及中間物 A-1 (54.23 mg，212.12 μmol，HCl)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 EDCI (81.33 mg，424.23 μmol)、HOBt (57.32 mg，424.23 μmol)及 DIEA (82.24 mg，636.35 μmol，110.84 μL)。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 30°C下攪拌 5 小時。將反應混合物傾入水(10 mL)中且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之 5-溴-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺(85 mg，69.29%產率)。MS (ESI) m/z = 580.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：5-氰基-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺的合成

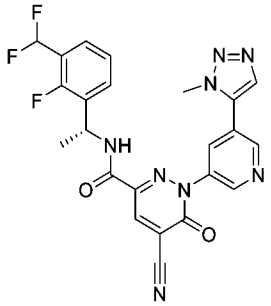
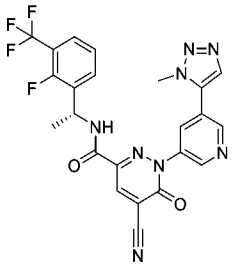
【0502】 向 5-溴-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺(85 mg，146.97 μmol)於 NMP (3 mL)中之溶液中添加 CuCN (131.63 mg，1.47 mmol，321.06 μL)。在微波中在 180°C下加熱反應混合物 2 小時。將反應混合物傾入水(30 mL)中且用 EtOAc (10 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL × 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由製備型 HPLC (管柱：Xtimate C18 150*40 mm*10 μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-MeCN]；梯度：歷經 36 分鐘 12%-

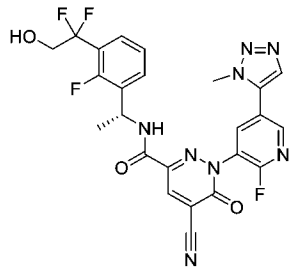
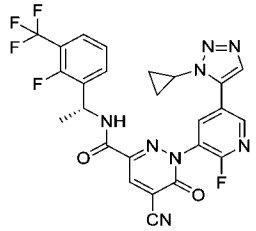
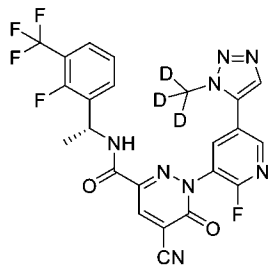
52% B)純化。在減壓下移除 MeCN，且藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 3 之化合物**(2.4 mg，2.69%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 9.09 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.49 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.98 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 525.3 $[M+H]^+$。

實例 3-1 至 3-5

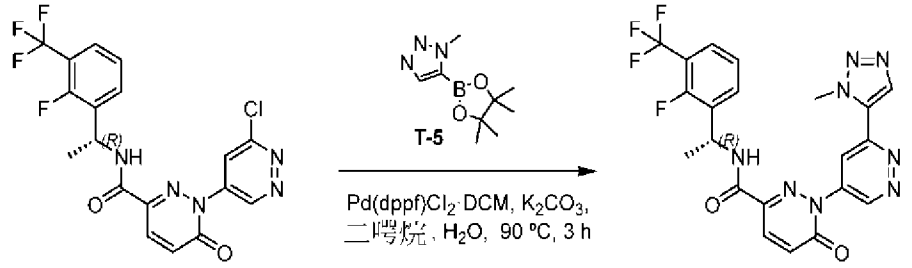
【0503】 以與實例 3 中相同之方式，使用製備實例中所述之對應中間物，透過醯胺偶合之雙步方法，接著經氰基取代，製備以下表 3 中之化合物。

[表 3]

編號	化學名稱/結構	光譜(LCMS / ^{1}H NMR)
3-1	5-氰基-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS:** t_R = 1.850 min, MS (ESI) m/z = 495.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 9.09 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 5.49 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
3-2	5-氰基-N-{(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.565 min, MS (ESI) m/z = 513.0 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
3-3	5-氰基-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]-1-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-氟吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 0.545 min, MS (ESI) m/z = 543.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.82 - 8.73 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (br t, J =

		6.8 Hz, 1H), 7.42 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.40 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.91 (br t, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
3-4	5-氰基-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-(5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-氟吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.555 min, MS (ESI) m/z = 557.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.76 - 8.63 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H) , 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 4H)。
3-5	5-氰基-N-[(1R)-1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基]-1-[2-氟-5-(1-(甲基-三氘代)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.560 min, MS (ESI) m/z = 534.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.76 - 8.63 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 4：N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-[6-(3-甲基三唑-4-基)嗒吡-4-基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺

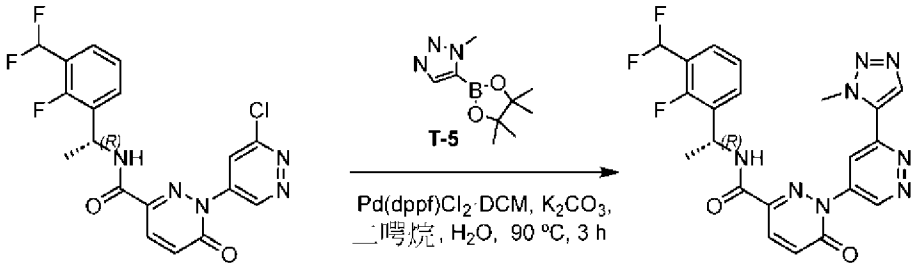


D-1　　實例4

【0504】 將**中間物 D-1** (65 mg，147.14 μmol)、**中間物 T-5** (461.39 mg，2.21 mmol)、K_2CO_3 (40.67 mg，294.27 μmol)及 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (12.02 mg，14.71 μmol)於二噁烷(3 mL)及 H_2O (0.3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 90°C下攪拌 3 小時。將反應混合物傾入水(8 mL)中且用 EtOAc (20

mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化，得到粗產物。將粗產物藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*30 mm*5 μm；移動相：[水(HCl)-MeCN]；梯度：歷經 25 分鐘 20%-60% B)純化。在減壓下移除 MeCN，且藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 4 之化合物**(4.1 mg，5.31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.99-9.91 (m, 1H), 8.86-8.75 (m, 1H), 8.51-8.42 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.77 (br t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 489.1 $[M+H]^+$。

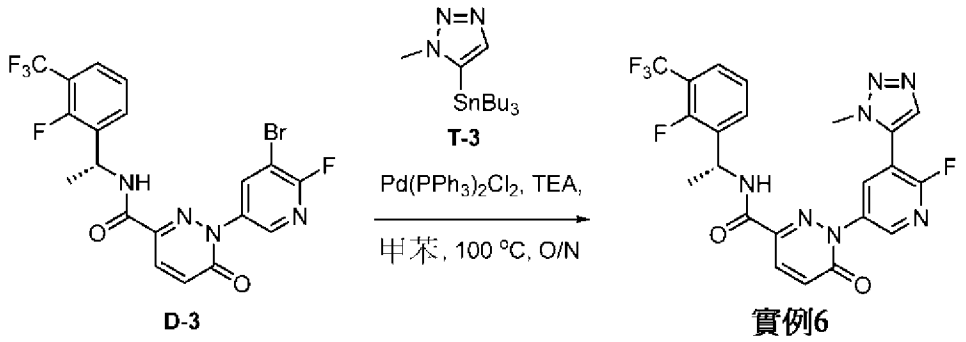
實例 5：N-[(1R)-1-[2-氟-3-(二氟甲基)苯基]乙基]-1-[6-(3-甲基三唑-4-基)嗒吡-4-基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺



D-2　　實例5

【0505】 以與實例 4 相同之方式使用**中間物 D-2** 獲得呈白色固體狀之**實例 5 之化合物**(37.0 mg，30.83%產率，100%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H),8.46 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.72 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 5.44 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 471.0 $[M+H]^+$。

實例 6：(R)-*N*-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基-1-(6-氟-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺

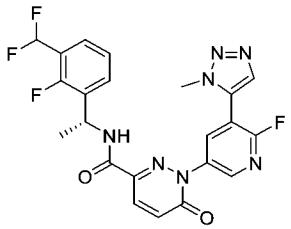


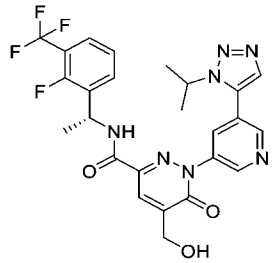
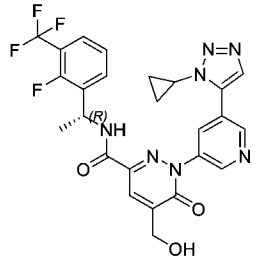
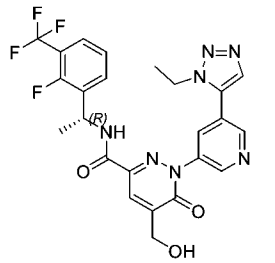
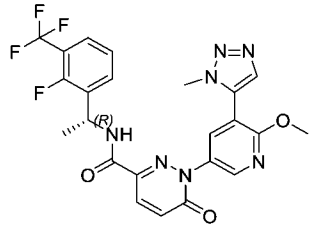
【0506】 以與製備實例 33 之步驟 2 中相同之方式使用呈白色固體狀之**中間物 D-3** 及**中間物 T-3** 獲得呈白色固體狀之**實例 6 之化合物**(34 mg，28%產率，97.5%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2, 14.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 506.1 $[M+H]^+$。

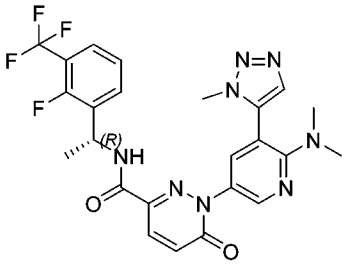
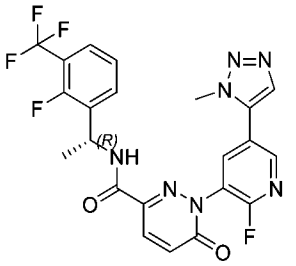
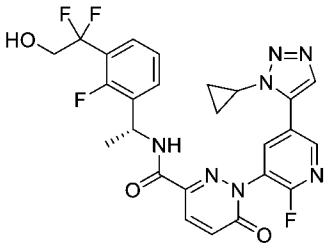
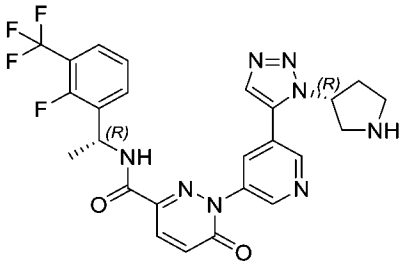
實例 6-1 至 6-9

【0507】 以與實例 6 中相同之方式，使用製備實例中所述之對應中間物，透過一步施蒂勒(stille)偶合製備以下表 4 中之化合物。

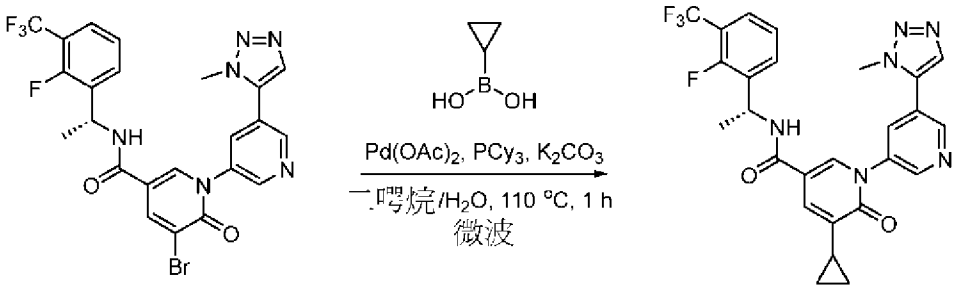
[表 4]

編號	化學名稱/結構	光譜(LCMS / ^{1}H NMR)
6-1	*N*-{(1R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基}-1-(6-氟-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.663 min, MS (ESI) m/z = 488.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.87-8.86 (m, 1H), 8.69 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.3, 14.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H)。
6-2	N-{(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[5-(1-異丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-5-(羥基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 1.928 min, MS (ESI) m/z = 546.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 9.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41

		(t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.77 (td, *J* = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 4.46 (br d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 9H)。
6-3	N-{(R)-1-[2-氟-3-(氟甲基)苯基]乙基}-1-[5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-5-(羥基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.372 min, MS (ESI) m/z = 544.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 9.11 (br s, 2H), 9.01 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.82 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.44 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.47 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.02 (br s, 1H), 1.51 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (br d, *J* = 8.4 Hz, 4H)。
6-4	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-5-(羥基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.344 min, MS (ESI) m/z = 532.1 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 9.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.11 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.68 - 5.59 (m, 1H), 5.44 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 4H), 1.52 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
6-5	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[6-甲氧基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.850 min, MS (ESI) m/z = 518.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 9.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (quin, *J* = 7.2, 14.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
6-6	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[6-(二甲基胺基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 1.615 min, MS (ESI) m/z = 531.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 3H), 7.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.42 (quin, *J* = 7.3, 14.8

		Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.72 (s, 6H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
6-7	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[2-氟-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 2.018 min, MS (ESI) m/z = 506.0 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.76 - 8.63 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.41 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
6-8	N-{(R)-1-[2-氟-3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基}-1-[2-氟-5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.880 min, MS (ESI) m/z = 544.0 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.83 - 8.74 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.60 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 5.70 (br s, 1H), 5.40 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.91 (br t, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 - 1.10 (m, 4H)。
6-9	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-6-側氧基-1-(5-(1-((R)-吡咯啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 0.451 min, MS (ESI) m/z = 543.3 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.14 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.45 - 8.40 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.09 - 4.93 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.13 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.10 (br s, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 5.6, 7.6, 11.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 7：(R)-3-環丙基-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-5'-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲醯胺



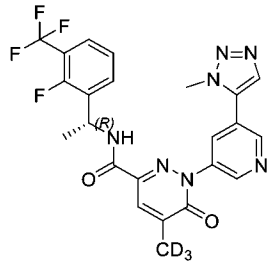
實例1-22 **實例7**

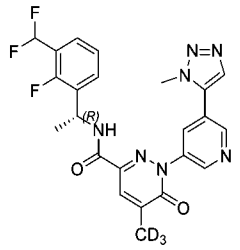
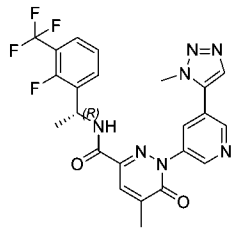
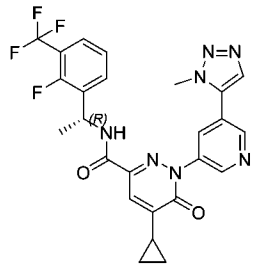
【0508】 藉由以類似於實例 4 之方式使**實例 1-22 之化合物**反應，獲得呈白色固體狀之**實例 7 之化合物**(4.0 mg，21%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 0.75-0.72 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 527.21 $[M+H]^+$。

實例 7-1 至 7-4

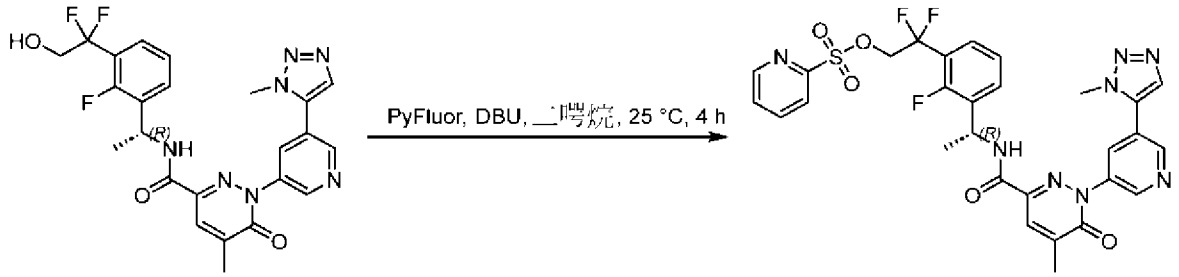
【0509】 以與實例 7 中相同之方式，使用製備實例中所述之對應中間物，透過一步鈴木(Suzuki)偶合製備以下表 5 中之化合物。

[表 5]

編號	化學名稱/結構	光譜(LCMS / ^{1}H NMR)
7-1	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[甲基-三氘代]-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.771 min, MS (ESI) m/z = 505.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
7-2	N-{(R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基}-5-[甲基-三氘代]-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺	**LCMS :** t_R = 1.698 min, MS (ESI) m/z = 487.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.06 (d, J =

		8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 54.2 Hz, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
7-3	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-甲基-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 1.797 min, MS (ESI) m/z = 502.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12-9.09 (m, 2H), 8.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
7-4	N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-環丙基-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺 	**LCMS :** t_R = 3.022 min, MS (ESI) m/z = 528.2 $[M+H]^+$。 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.41 (quin, *J* = 7.3, 14.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 2H), 0.97-0.95 (m, 2H)。

實例 8：N-[(R)-1-{3-[1,1-二氟-2-(2-吡啶基磺醯基氧基)乙基]-2-氟苯基}乙基]-5-甲基-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺

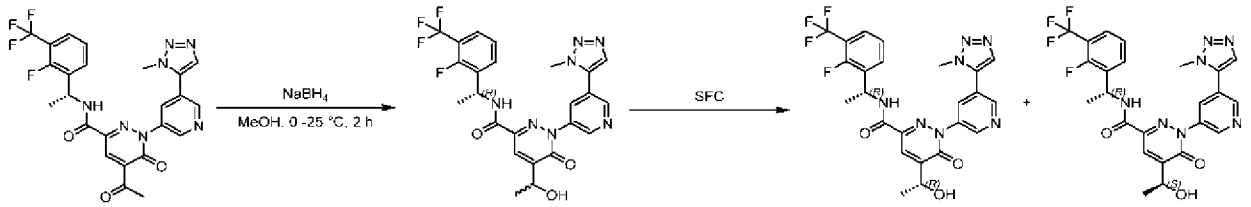


實例1-23 **實例8**

【0510】將 N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-5-甲基-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺(20 mg，38.95 μmol)、吡

啶-2-磺醯氟(18.83 mg，116.85 μmol)、DBU (35.58 mg，233.70 μmol，35.23 μL)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 25℃下攪拌 4 小時。將反應混合物在減壓下濃縮且用 EtOAc (5 mL)稀釋。隨後將其用鹽水(5 mL × 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將粗產物藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 40 * 200 mm 7μm；移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-MeCN]；歷經 25 分鐘 22%-62% B)純化，且在減壓下移除大部分 MeCN。藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 8 之化合物**(6.3 mg，24.68%產率，99.88%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (br s, 1H), 9.03 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.79 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 2H), 8.07 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.42 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 5.39 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.94 (br t, J = 13.2 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.47 (br d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 654.9 $[M+H]^+$。

實例 9 及 10：N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[(R)-1-羥基乙基]-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺及 N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[(S)-1-羥基乙基]-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺



實例1-62　　實例9　　實例10

步驟 1：N-((R)-1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-(1-羥基乙基)-1-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺的合成

【0511】 將於 MeOH (3 mL)中之**實例 1-62 之化合物**(80 mg，151.10 μmol)

冷卻至 0°C，在 N_2 氛圍下逐滴添加 $NaBH_4$ (11.43 mg，302.20 μmol)，隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 0°C下攪拌 2 小時。在 0°C下將反應混合物用逐滴緩慢添加之 NH_4Cl 水溶液(4 mL)淬滅且用 DCM (10 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL × 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之粗產物。將粗產物溶解於 DMF (5 mL)中，且隨後藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 40*200mm 7μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-MeOH]；歷經 25 分鐘 38%-78% B)純化。在減壓下移除大部分 MeCN，且藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之 N-((R)-1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-(1-羥基乙基)-1-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺(15 mg，15.84% 產率，84.8%純度，0.8% ee)。MS (ESI) m/z = 532.1 $[M+H]^+$。

步驟 2：N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[(R)-1-羥基乙基]-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺及 N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[(S)-1-羥基乙基]-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺的合成

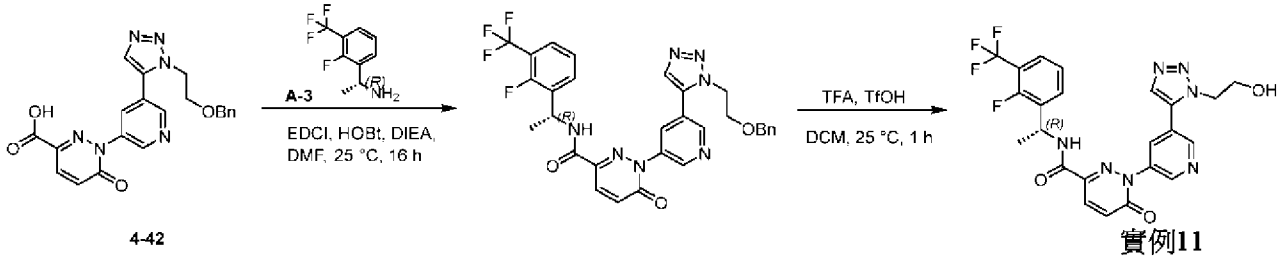
【0512】 將 N-((R)-1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-(1-羥基乙基)-1-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺(10 mg，18.82 μmol)藉由 SFC 分離(管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*30mm，10μm)；移動相：[CO_2- EtOH (0.1% NH_3H_2O)]；B%：40%，等度洗提模式)進一步純化。藉由 SFC 分析確認了二個峰。在減壓下濃縮第一峰(Rt=1.339 min)中確認之化合物。隨後添加 MeCN (5 mL)及 H_2O (25 mL)，且藉由凍乾移除溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 9 之化合物**(4 mg，31.17%產率，77.92%純度，99.84% ee)。在減壓下濃縮第二峰(Rt=1.558 min)中確認之化合物。隨後添加 MeCN (5 mL)及 H_2O (25 mL)，且藉由凍乾移除溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 10 之化合物**(4.2

mg，39.07%產率，93.03%純度，99.42 ee)。

【0513】 **實例 9 之化合物**：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.59 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 532.1 $[M+H]^+$。

【0514】 **實例 10 之化合物**：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.51 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 530.2 $[M+H]^+$。

實例 11：N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-{5-[1-(2-羥基乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3-吡啶基}-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲醯胺



步驟 1：1-[5-[3-(2-苯甲氧基乙基)三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺的合成

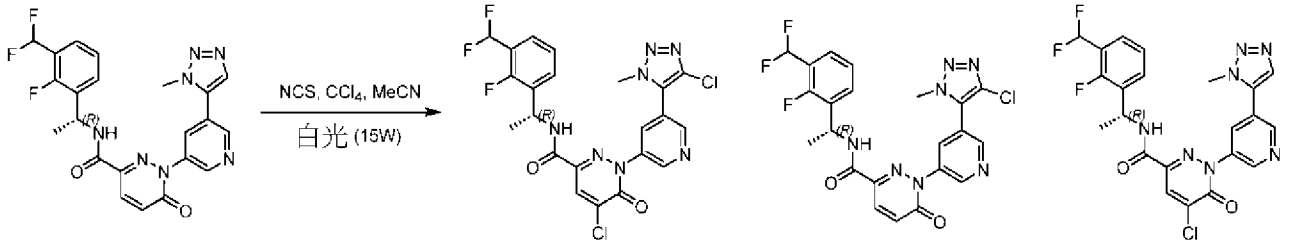
【0515】 向中間物 4-42 (70 mg，167.30 μmol)及中間物 A-3 (40.76 mg，167.30 μmol，HCl)於 DMF (4mL)中之混合物中添加 EDCI (64.14 mg，334.60 μmol)、HOBt (45.21 mg，334.60 μmol)及 DIEA (64.87 mg，501.91 μmol，87.42 μL)，且將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且在 N_2 氛圍下在 25℃下攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水(10 mL)中且用 EtOAc (15 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(5

mL × 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(1% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之 1-[5-[3-(2-苯甲氧基乙基)三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺(20 mg，16.33%產率，83%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.97 - 7.96 (m, 1H), 7.71 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 4H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 608.3 $[M+H]^+$。

步驟 2：N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-{5-[1-(2-羥基乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3-吡啶基}-6-側氧基-1,6-二氫嗒咿-3-甲醯胺的合成

【0516】將 1-[5-[3-(2-苯甲氧基乙基)三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺(19 mg，31.27 μmol)、三氟甲磺酸(211.20 mg，1.41 mmol，124.53 μL)及 TFA (42.79 mg，375.27 μmol，27.88 μL)於 DCM (1.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且在 N_2 氛圍下在 20°C下攪拌 1 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物溶解於 DMF (5 mL)中且藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 40*200mm 7μm；移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-MeCN]；16%-56% B，25 分鐘)純化，得到呈白色固體狀之**實例 11 之化合物**(6.8 mg，41.80%產率，99.47%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.17 - 9.07 (m, 2H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 518.1 $[M+H]^+$。

實例 12、13 及 14：N-{(R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基}-5-氯-1-[5-(4-氯-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺、N-{(R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基}-1-[5-(4-氯-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺，及 N-{(R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基}-5-氯-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺



實例1-1　　實例12　　實例13　　實例14

【0517】將實例 1-1 之化合物(100 mg，213.03 μmol)及 NCS (42.67 mg，319.54 μmol)於 CCl_4 (1 mL)及 MeCN (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 25°C下在白光(15 W)下攪拌混合物 24 小時。過濾混合物，且將濾液傾入水(10 mL)中且用 EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用 H_2O 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物溶解於 DMF (5 mL)中，且藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 40*200mm 7μm；移動相：[水(NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]；歷經 25 分鐘 22%-62% B)純化，分別得到三種產物。第一種：呈白色固體狀之**實例 12 之化合物**(6.2 mg，5.41%產率，100%純度)。第二種：呈白色固體狀之**實例 13 之化合物**(10.8 mg，9.89%產率，98.3%純度)。第三種：呈白色固體狀之**實例 14 之化合物**(5.6 mg，4.38%產率，83.95%純度)。

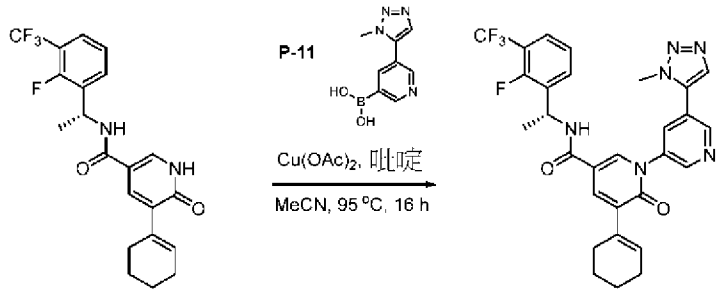
【0518】**實例 12 之化合物：**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 9.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H),

7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.41 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 537.9 $[M+H]^+$。

【0519】 **實例 13 之化合物：**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 9.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.46 - 5.37 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 504.0 $[M+H]^+$。

【0520】 **實例 14 之化合物：**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 9.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 504.0 $[M+H]^+$。

實例 15：N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-(1-環己烯-1-基)-5'-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-側氧基-1H-[1,3'-聯吡啶基]-3-甲醯胺

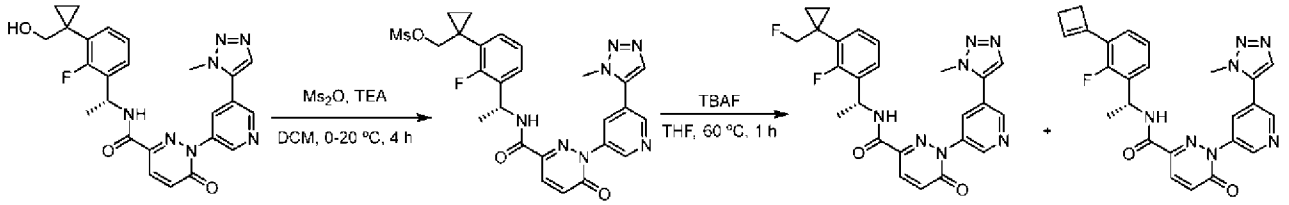


W-2　　實例15

【0521】 使中間物 W-2 與中間物 P-11 以與製備實例 28 之步驟 3 相同之方式反應，得到呈白色固體狀之**實例 15 之化合物**(27.3 mg，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6

Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.37 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.34-2.33 (m, 2H), 2.16-2.15 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 567.31 $(M + H)^+$。

實例 16 及 17：N-[(R)-1-{2-氟-3-[1-(氟甲基)環丙基]苯基}乙基]-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺及 N-{(R)-1-[3-(1-環丁烯-1-基)-2-氟苯基]乙基}-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺



實例1-32　　實例16　　實例17

步驟 1：甲磺酸[1-[2-氟-3-[(1R)-1-[[1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-羰基]胺基]乙基]苯基]環丙基]甲酯的合成

【0522】將實例 1-32 之化合物(100 mg，204.29 μmol)及 TEA (26.87 mg，265.58 μmol，36.96 μL)於 DCM (5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 0°C下將甲磺酸甲基磺醯酯(71.17 mg，408.58 μmol)逐滴添加至混合物中，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 0°C下攪拌 1 小時。此後，使混合物升溫至 20°C，且隨後在 20°C下攪拌 2 小時。將反應混合物傾入水(10 mL)中且用 DCM (15 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL × 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(1% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之產物甲磺酸[1-[2-氟-3-[(1R)-1-[[1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-羰基]胺基]乙基]苯基]環丙基]-甲酯(60 mg，27.94%產率，54%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz,

1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 5.40 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 1.47 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.92 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 568.2 $[M+H]^+$。

步驟 2：N-[(R)-1-{2-氟-3-[1-(氟甲基)環丙基]苯基}乙基]-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺、N-{(R)-1-[3-(1-環丁烯-1-基)-2-氟苯基]乙基}-1-[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺的合成

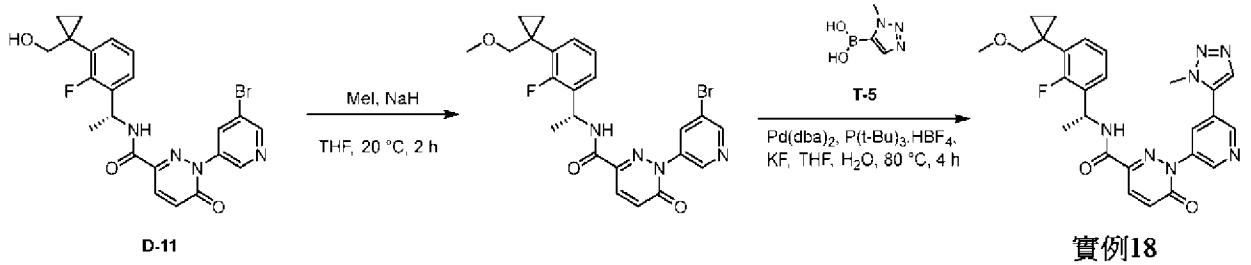
【0523】 將甲磺酸[1-[2-氟-3-[(1R)-1-[[1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-羰基]胺基]乙基]苯基]環丙基]甲酯(60 mg，105.71 μmol)及 TBAF (1 M 於 THF 中，158.56 μL)於 THF (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 60°C下攪拌 1 小時。將反應混合物傾入水(10 mL)中且用 EtOAc (10 mL ×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL × 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(1% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之粗產物。其後，將粗產物藉由製備型 HPLC (管柱：Xtimate C18 150*40mm*10μm；移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-MeCN]；歷經 32 分鐘 18%-58% B)進一步純化，得到二個峰。將在峰 1 中獲得之化合物在減壓下濃縮以移除大部分 MeCN。藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 16 之化合物**(7.1 mg，13.67%產率，100%純度)。將在峰 2 中獲得之化合物在減壓下濃縮以移除大部分 MeCN。藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 17 之化合物**(3.6 mg，7.20%產率，99.7%純度)。

【0524】 **實例 16 之化合物**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.27 (m, 2H), 4.17 (s, 3H),

1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.90 - 0.85 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 490.0 $[M+H]^+$。

【0525】 **實例 17 之化合物**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.41 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 472.2 $[M+H]^+$。

實例 18：N-[(1R)-1-[2-氟-3-[1-(甲氧基甲基)環丙基]苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺



D-11　　實例18

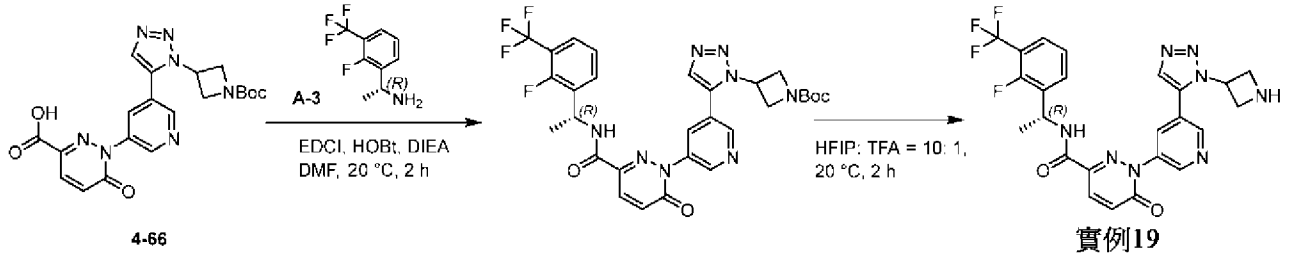
步驟 1：1-(5-溴-3-吡啶基)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-[1-(甲氧基甲基)環丙基]苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺的合成

【0526】 在 50°C下向中間物 D-11 (100 mg，205.20 μmol)於 THF (3 mL)中之混合物中添加 NaH (24.62 mg，615.61 μmol，60%純度)。在 20°C下攪拌所得混合物 15 分鐘。將碘甲烷(58.25 mg，410.41 μmol，25.55 μL)添加至反應混合物中，且將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將反應混合物用冰冷水(10 mL)淬滅且用 EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(32% EtOAc/PE)純化，得到呈黃色油狀之 1-(5-溴-3-吡啶基)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-[1-(甲氧基甲基)環丙基]苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺(46 mg，29.27%產率，65.47%純度)。MS (ESI) m/z = 502.9 $[M+H]^+$。

步驟 2：N-[(1R)-1-[2-氟-3-[1-(甲氧基甲基)環丙基]苯基]乙基]-1-[5-(3-甲基三唑-4-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺的合成

【0527】 將 1-(5-溴-3-吡啶基)-N-[(1R)-1-[2-氟-3-[1-(甲氧基甲基)環丙基]苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺(46 mg，91.75 μmol)、(3-甲基三唑-4-基)硼酸(34.93 mg，275.26 μmol)、KF (10.66 mg，183.51 μmol，4.30 μL)、$Pd(dba)_2$ (5.28 mg，9.18 μmol)及四氟硼酸三-三級丁鏻(2.66 mg，9.18 μmol)於 THF (2 mL)/H_2O (0.4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 80℃下攪拌 4 小時。添加濃 $NH_3·H_2O$ (51.45 mg，367.04 μmol，56.54 μL，25%純度)，且在 N_2 氛圍下在 20℃下攪拌混合物 24 小時。將反應混合物過濾，且在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由製備型 HPLC (管柱：Xtimate C18 150*40mm*10μm；移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]；歷經 32 分鐘 18%-58% B)純化，且藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 18 之化合物**(6.5 mg，13.44%產率，95.53%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 5.40 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 504.2 $[M+H]^+$。

實例 19：N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-{5-[1-(1-甲基-3-四氫吖唉基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3-吡啶基}-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺



4-66　　實例19

步驟 1：3-[5-[5-[3-[[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺甲醯基]-6-側氧基

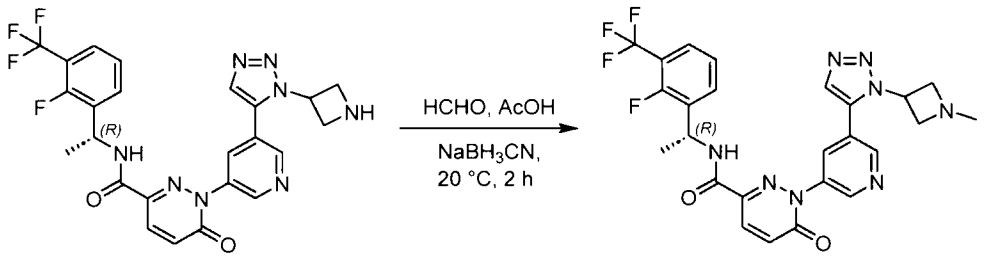
-嗒咿-1-基]-3-吡啶基]三唑-1-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯的合成

【0528】 以與實例 1 相同之方式，使用中間物 4-66 及中間物 A-3 進行合成，得到呈黃色固體狀之 3-[5-[5-[3-[[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺甲醯基]-6-側氧基-嗒咿-1-基]-3-吡啶基]三唑-1-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯(270 mg，45.46%產率，91.53%純度)。MS (ESI) m/z = 629.4 $[M+H]^+$。

步驟 2：N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-{5-[1-(1-甲基-3-四氫吖唉基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3-吡啶基}-6-側氧基-1,6-二氫嗒咿-3-甲醯胺的合成

【0529】 向 3-[5-[5-[3-[[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺甲醯基]-6-側氧基-嗒咿-1-基]-3-吡啶基]三唑-1-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯(250 mg，397.72 μmol)於 HFIP (2 mL)中之混合物中添加 TFA (0.2 mL)，且將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 5:1)純化，得到呈白色油狀之化合物。將其進一步藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 40*200mm 7μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-MeCN]；歷經 25 分鐘 12%-52% B)純化，得到呈白色固體狀之**實例 19 之化合物**(7.4 mg，24.49%產率，99.27%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.17-9.09 (m, 2H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.84 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.45 (quind, J = 7.6, 15.2 Hz, 2H), 4.06 (dt, J = 4.0, 7.6 Hz, 2H), 3.79 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 529.2 $[M+H]^+$。

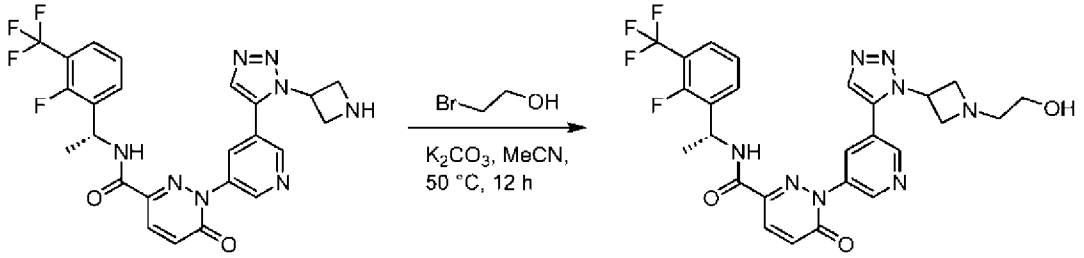
實例 20：N-{(R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-{5-[1-(1-甲基-3-四氫吖唉基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3-吡啶基}-6-側氧基-1,6-二氫嗒咿-3-甲醯胺



實例19 **實例20**

【0530】向於 MeOH (1 mL)中之實例 19 之化合物(50 mg，94.61 μmol)中添加於 MeOH (1 mL)中之 AcOH (11.36 mg，189.23 μmol，10.83 μL)、$NaBH_3CN$ (23.78 mg，378.46 μmol)及 HCHO (15.36 mg，189.23 μmol，14.09 μL)。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 20℃下攪拌 2 小時。將混合物在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物溶解於 MeOH (5 mL)中且藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 40*200mm 7μm；移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-MeCN]；歷經 25 分鐘 20%-60% B)純化，得到呈白色固體狀之**實例 20 之化合物** (9.5 mg，18.51%產率，100%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16-9.08 (m, 2H), 8.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.43 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 543.2 $[M+H]^+$。

實例 20-1：(R)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(5-(1-(1-(2-羥基乙基)四氫吖唉-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒咿-3-甲醯胺

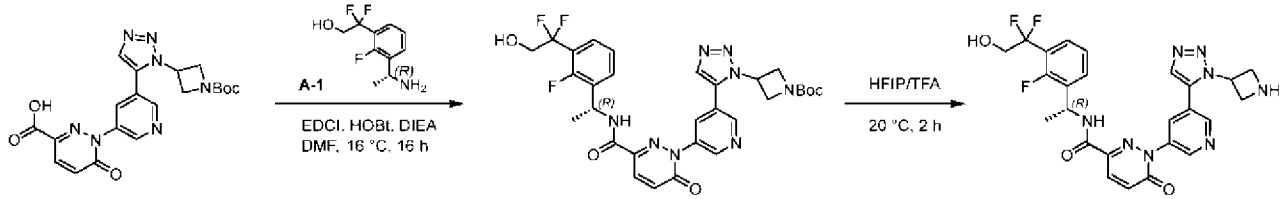


實例19 **實例20-1**

【0531】將實例 19 之化合物(60 mg，113.54 μmol)、2-溴乙醇(14.19 mg，

113.54 μmol，8.05 μL)及 K_2CO_3 (47.07 mg，340.61 μmol)於 MeCN (2 mL)中之混合物在 50℃下攪拌 12 小時，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化，得到殘餘物。將所得產物溶解於 MeOH (5 mL)中且藉由製備型 HPLC (管柱：F-Prepulite XP tC 18 40*200mm*7μm；移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]；梯度：歷經 20 分鐘 16%-56% B)純化。在減壓下濃縮大部分 CH_3CN，且藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 20-1 之化合物**(10.4 mg，15.94%產率，99.64%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16-9.09 (m, 2H), 8.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.43 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.28 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.82 (br t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.52 (br t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.37 (br s, 2H), 2.54 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.52 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 573.2 $[M+H]^+$。

實例 20-2：(R)-1-(5-(1-(四氫吖唉-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-N-(1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-氟苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒咿-3-甲醯胺

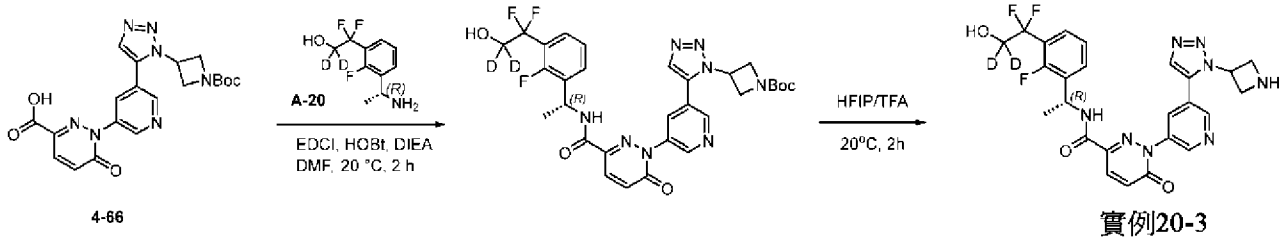


4-66　　實例20-2

【0532】 以與實例 19 中相同之方式使用中間物 4-66 及中間物 A-1 進行合成，得到呈白色固體狀之**實例 20-2 之化合物**(13 mg，34.15%產率，99.73%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.65 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H),

7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.73 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.51 - 5.37 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.79 (br t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 541.2 $[M+H]^+$。

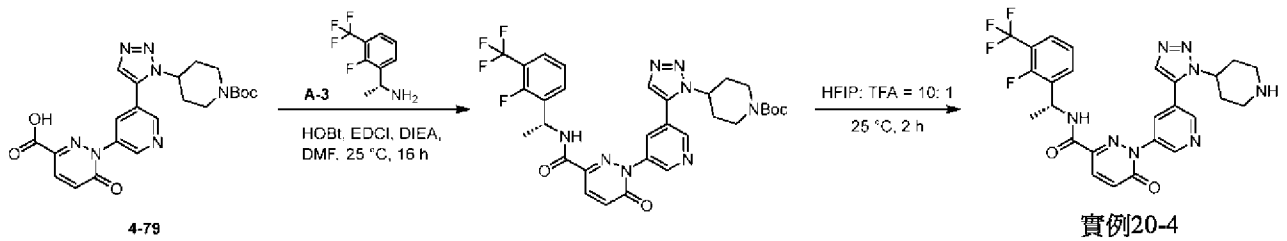
實例 20-3：(R)-1-(5-(1-(四氫吖唉-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-N-(1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基-2,2-二氘代)-2-氟苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒咿-3-甲醯胺



4-66　　實例20-3

【0533】 以與實例 19 中相同之方式使用中間物 4-66 及中間物 A-20 進行合成，得到呈白色固體狀之**實例 20-3 之化合物**(15.2 mg，36.01%產率，100%純度，氘化比率：98.97%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.65 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.45 (td, *J* = 7.6, 20.0 Hz, 2H), 4.46-4.26 (m, 1H), 4.09 (br d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.85 (br s, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 543.2 $[M+H]^+$。

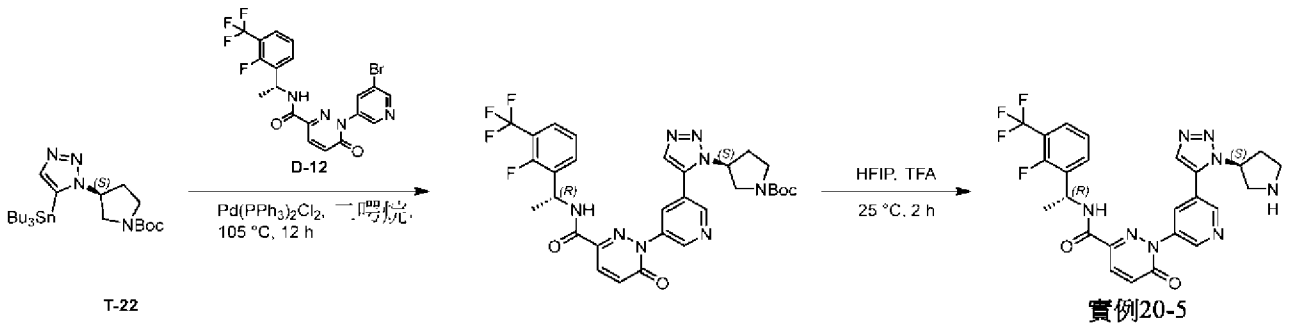
實例 20-4：N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-1-[5-[3-(4-哌啶基)三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒咿-3-甲醯胺



4-79　　實例20-4

【0534】以與實例 19 中相同之方式使用中間物 4-79 及中間物 A-3 進行合成，得到呈白色固體狀之**實例 20-4 之化合物**(14.2 mg，23.70%產率，99.037%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.17 - 9.12 (m, 2H), 8.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.43 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 3.02 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 4H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 557.2 $[M+H]^+$。

實例 20-5：N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-1-[5-[3-[(3S)-吡咯啶-3-基]三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒呯-3-甲醯胺



步驟 1：(3S)-3-[5-[5-[3-[[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺甲醯基]-6-側氧基-嗒呯-1-基]-3-吡啶基]三唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯的合成

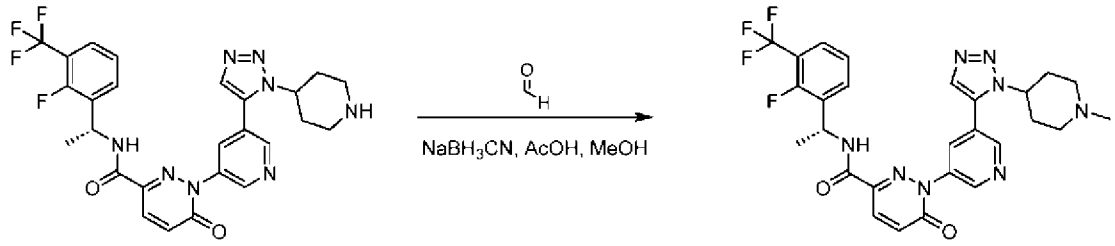
【0535】將中間物 T-22 (330 mg，625.79 μmol)、中間物 D-12 (151.83 mg，312.90 μmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21.96 mg，31.29 μmol)於二噁烷(4 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 105°C下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，且在減壓下濃縮濾液且藉由管柱層析(0~2% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之(3S)-3-[5-[5-[3-[[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺甲醯基]-6-側氧基-嗒呯-1-基]-3-吡啶基]三唑-1-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(170 mg，76.94%產率，91%純度)。MS (ESI) m/z = 643.2 $[M+H]^+$。

步驟 2：N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-1-[5-[3-[(3S)-吡咯

啶-3-基]三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒咿-3-甲醯胺的合成

【0536】 以與實例 19 之步驟 2 中相同之方式，獲得呈白色固體狀之**實例 20-5 之化合物**(23.9 mg，16.65%產率，100%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16 (s, 1H), 9.15 - 9.11 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.21 (br dd, J = 6.8, 11.6 Hz, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.52 (br d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 543.2 $[M+H]^+$。

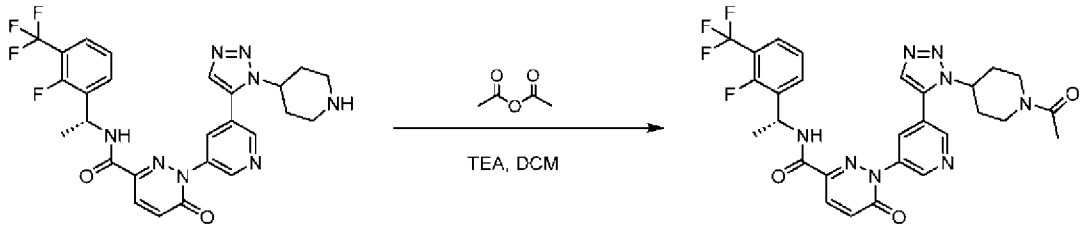
實例 20-6：(R)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒咿-3-甲醯胺



實例20-4 **實例20-6**

【0537】 以與實例 30 相同之方式使實例 20-4 反應，獲得呈白色固體狀之**實例 20-6 之化合物**(23.9 mg，38.85%產率，100%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.43 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 4.0, 7.2, 11.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.20 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 4H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 571.0 $[M+H]^+$。

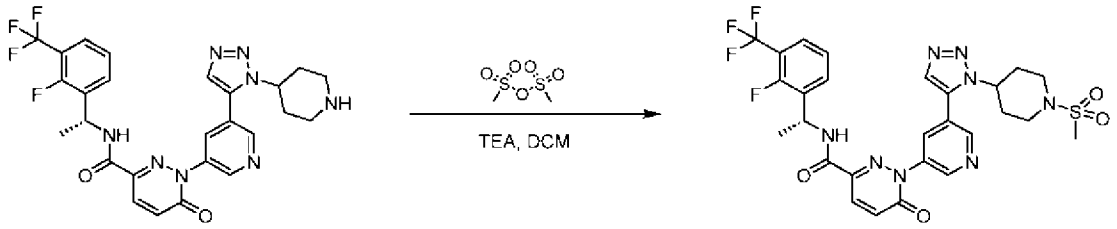
實例 20-7：(R)-1-(5-(1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒咿-3-甲醯胺



實例20-4 **實例20-7**

【0538】 向 N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-1-[5-[3-(4-哌啶基)三唑-4-基]-3-吡啶基]嗒吩-3-甲醯胺(**實例 20-4**，50.00 mg，89.85 μmol)於 DCM (2 mL)中之混合物中添加 TEA (13.64 mg，134.77 μmol，18.76 μL)及乙酸酐(11.01 mg，107.81 μmol，10.13 μL)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。將反應混合物過濾，且在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物藉由製備型 HPLC (管柱：F-Prepulite XP tC 18 40*200mm*7μm；移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]；22%-62% B，20 分鐘)純化，且隨後在減壓下移除大部分 ACN。藉由凍乾移除剩餘溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 20-7 之化合物**(27.9 mg，51.88%產率，100%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 2H), 4.72 - 4.48 (m, 2H), 4.08 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.73 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.19 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.15 (s, 4H), 1.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.52 - 5.34 (m, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 4.46 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.93 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.11 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 599.2 $[M+H]^+$。

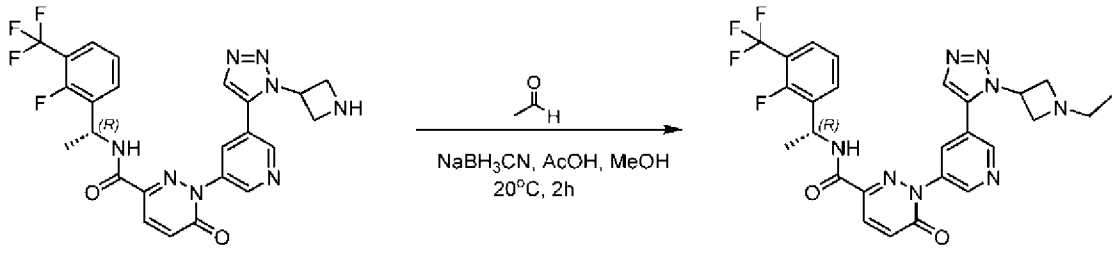
實例 20-8：(R)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(5-(1-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺



實例20-4　　實例20-8

【0539】 以與實例 20-7 中相同之方式使用實例 20-4 之化合物及市售甲磺酸酐進行合成，得到呈白色固體狀之**實例 20-8 之化合物**(41.8 mg，73.31%產率，100%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.43 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 3.68 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.19 (br s, 4H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 635.5 $[M+H]^+$。

實例 20-9：(R)-1-(5-(1-(1-乙基四氫吖唉-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺

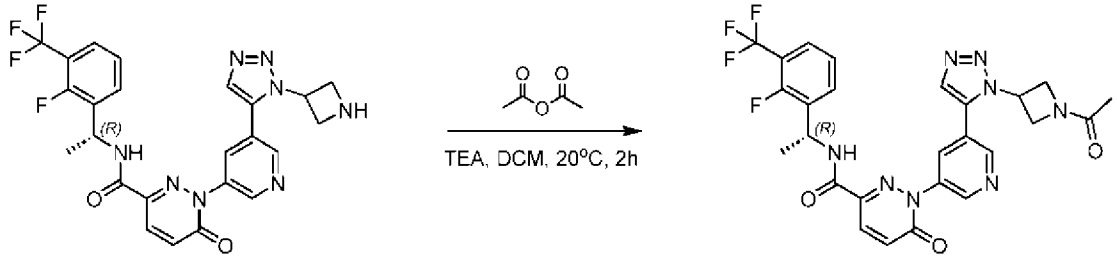


實例19　　實例20-9

【0540】 以與實例 30 相同之方式使實例 19 之化合物反應，獲得呈白色固體狀之**實例 20-9 之化合物**(35.3 mg，55.87%產率，100%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.2

Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.42 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 557.4 $[M+H]^+$。

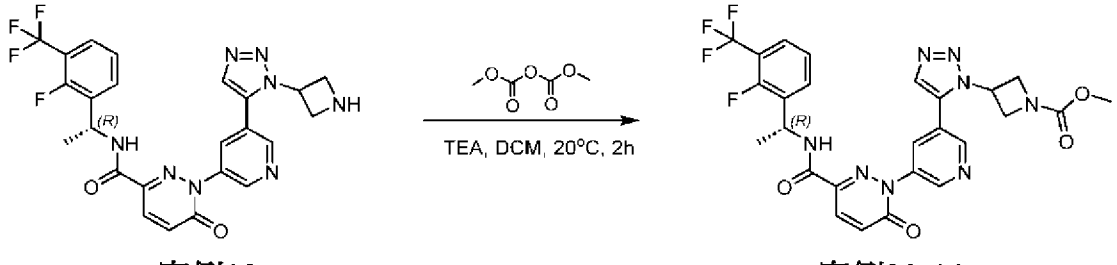
實例 20-10：(R)-1-(5-(1-(1-乙醯基四氫吖唉-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒咿-3-甲醯胺



實例19 **實例20-10**

【0541】以與實例 20-7 中相同之方式使實例 19 之化合物反應，獲得呈白色固體狀之**實例 20-10 之化合物**(24.1 mg，44.65%產率，100%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.20-9.07 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 2H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.52 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 571.2 $[M+H]^+$。

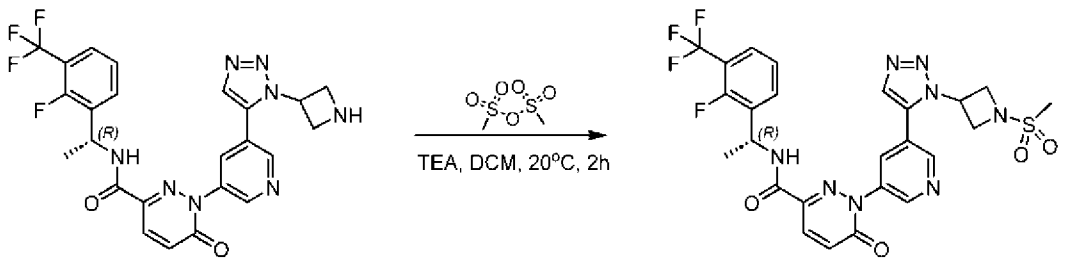
實例 20-11：(R)-3-(5-(5-(3-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)胺甲醯基)-6-側氧基嗒咿-1(6H)-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫吖唉-1-甲酸甲酯



實例19 **實例20-11**

【0542】以與實例 20-7 中相同之方式使實例 19 之化合物及市售二碳酸二甲酯反應，獲得呈白色固體狀之**實例 20-11 之化合物**(30.3 mg，54.54%產率，99.88%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.13 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.55-5.47 (m, 1H), 5.43 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 1.52 (br d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 587.0 $[M+H]^+$。

實例 20-12：(R)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(5-(1-(1-(甲基磺醯基)四氫吖唉-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒哄-3-甲醯胺

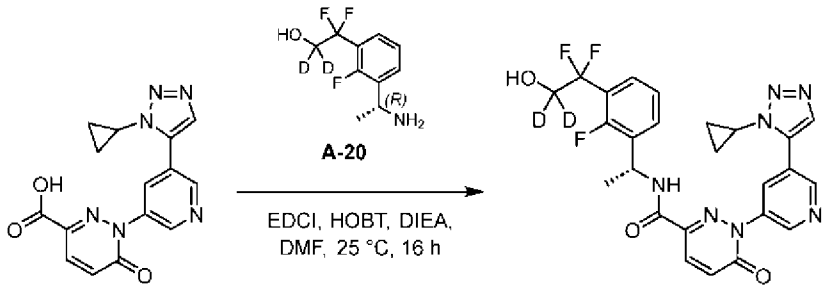


實例19 **實例20-12**

【0543】以與實例 20-7 中相同之方式使實例 19 之化合物及市售甲磺酸酐反應，得到呈白色固體狀之**實例 20-12 之化合物**(10.9 mg，18.97%產率，99.86%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.22-9.06 (m, 2H), 8.82 (br s, 1H), 8.45-8.32 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.24 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.43 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.42-4.35 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.53 (br d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 606.9 $[M+H]^+$。

實例 21：N-[(R)-1-{3-[1,1-二氟-2-羥基乙基-2,2-二氘代]-2-氟苯基}乙基]-1-[5-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-6-側氧基-1,6-二氫嗒哄-3-甲醯胺(N-[(R)-1-{3-[1,1-difluoro-2-hydroxy(²H₂)ethyl]-2-fluorophenyl}ethyl]-1-[5-(1-

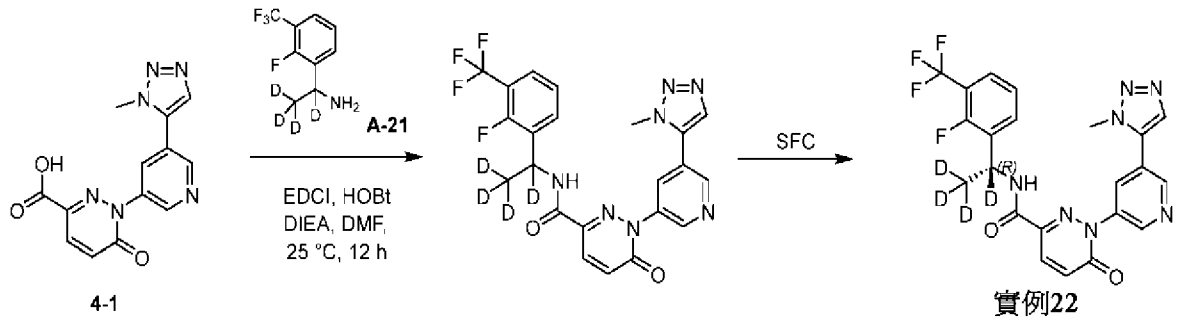
cyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3-pyridyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxamide)



4-47　　實例21

【0544】以與實例 1 中相同之方式使用中間物 4-47 及中間物 A-20 進行合成，得到呈白色固體狀之**實例 21 之化合物**(40.6 mg，28.38%產率，100%純度，氘化比率：99.00%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 - 1.13 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 528.3 $[M+H]^+$。

實例 22：(R)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基-1,2,2,2-四氘代)-1-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-甲醯胺

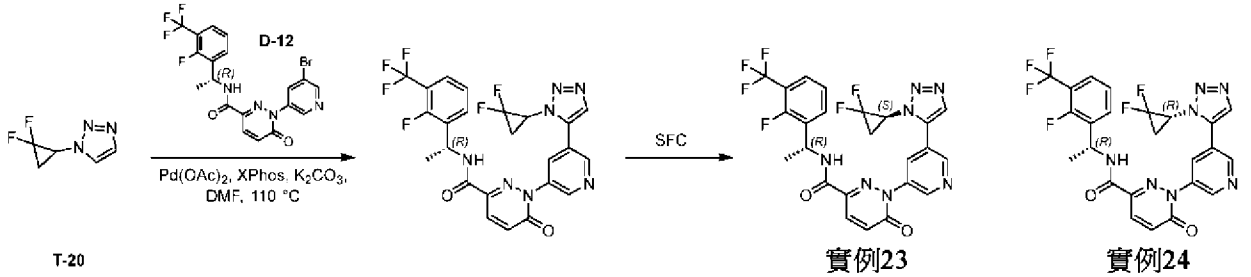


4-1　　實例22

【0545】以與實例 1 中相同之方式使用中間物 4-1 及中間物 A-21 進行合成，得到呈黃色油狀之(+/-) N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基-1,2,2,2-四氘代)-1-

(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吩-3-甲醯胺(50 mg，40.47%產率，94.18%純度)。將其藉由 SFC 分離(管柱：REGIS (s,s) WHELK-O1 (250mm*30mm，5μm)；移動相：[CO_2-MeOH(0.1%NH_3H_2O)]；B%：50%，等度洗提模式)進一步純化。向所得化合物中添加 MeCN (5 mL)及 H_2O (25 mL)且藉由凍乾乾燥，獲得白色固體。將其溶解於 MeOH (5 mL)中且藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 40*200mm 7μm；移動相：[水(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-MeCN]；歷經 25 分鐘 18%-58% B)純化，得到呈白色固體狀之**實例 22 之化合物** (7.3 mg，14.48%產率，99.18%純度，100 % ee，氘化比率：99.609 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 492.1 $[M+H]^+$。

實例 23 及 24：1-[5-[3-[(1S)-2,2-二氟環丙基]三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺及 1-[5-[3-[(1R)-2,2-二氟環丙基]三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺



步驟 1：1-[5-[3-(2,2-二氟環丙基)-三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吩-3-甲醯胺的合成

【0546】將中間物 D-12 (100 mg，206.09 μmol)及中間物 T-20 (89.72 mg，618.26 μmol)、$Pd(OAc)_2$ (9.25 mg，41.22 μmol)、K_2CO_3 (56.97 mg，412.18 μmol)

及 XPhos (39.30 mg，82.44 μmol)於 DMF (4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次，且隨後在 N_2 氛圍下在 110°C下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且將濾液用水(5 mL)稀釋，且隨後用 EtOAc (15 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL × 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之 1-[5-[3-(2,2-二氟環丙基)-三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺(35 mg，27.72%產率，89.69%純度)。MS (ESI) m/z = 550.0 $[M+H]^+$。

步驟 2：1-[5-[3-[(1S)-2,2-二氟環丙基]三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺、1-[5-[3-[(1R)-2,2-二氟環丙基]三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺的合成

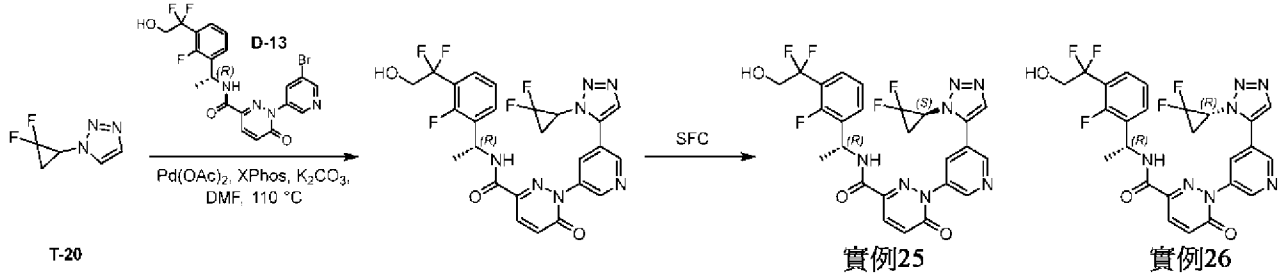
【0547】 將 1-[5-[3-(2,2-二氟環丙基)-三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-側氧基-嗒咿-3-甲醯胺(35 mg，63.70 μmol)藉由 SFC 分離(管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*30mm，10μm)；移動相：[CO_2-EtOH (0.1% NH_3H_2O)]；B%：40%，等度洗提模式)進一步純化。藉由 SFC 分析確認了二個峰。在減壓下濃縮第一峰(Rt=0.838 min)中所確認之化合物，添加 MeCN (5 mL)及 H_2O (10 mL)，且藉由凍乾移除溶劑，得到呈淺黃色固體狀之**實例 23 之化合物**(10.4 mg，28.81%產率，96.96%純度)。在減壓下濃縮第二峰(Rt=1.146 min)中確認之化合物，添加 MeCN (5 mL)及 H_2O (10 mL)，且藉由凍乾移除溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 24 之化合物**(14 mg，39.80%產率，99.50%純度)。

【0548】 **實例 23 之化合物：**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 9.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H),

7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 1.51 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 550.2 $[M+H]^+$。

【0549】 **實例 24 之化合物：**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 9.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 1.51 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 550.2 $[M+H]^+$。

實例 25 及 26：1-[5-[3-[(1S)-2,2-二氟環丙基]三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺及 1-[5-[3-[(1R)-2,2-二氟環丙基]三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺



步驟 1：1-[5-[3-(2,2-二氟環丙基)三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺的合成

【0550】 以與實例 33 之步驟 1 中相同之方式使用中間物 T-20 及 D-13 進行合成，得到呈白色固體狀之 1-[5-[3-(2,2-二氟環丙基)三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺(32 mg，12.32%產率，100%純度)。MS (ESI) m/z = 562.2 $[M+H]^+$。

步驟 2：1-[5-[3-[(1S)-2,2-二氟環丙基]三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-

二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺及 1-[5-[3-[(1R)-2,2-二氟環丙基]三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺的合成

【0551】將 1-[5-[3-(2,2-二氟環丙基)三唑-4-基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)-2-氟-苯基]乙基]-6-側氧基-嗒吡-3-甲醯胺(32 mg，56.99 μmol)藉由 SFC 分離(管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*30mm，10μm)；移動相：[CO_2- EtOH (0.1% NH_3H_2O)]；B%：40%，等度洗提模式)進一步純化。藉由 SFC 分析確認了二個峰。在減壓下濃縮第一峰(Rt=1.545 min)中所確認之化合物，添加 MeCN (5 mL)及 H_2O (10 mL)，且藉由凍乾移除溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 25 之化合物**(9.9 mg，30.94%產率，100%純度)。在減壓下濃縮第二峰(Rt=1.717 min)中確認之化合物，添加 MeCN (5 mL)及 H_2O (10 mL)，且藉由凍乾移除溶劑，得到呈白色固體狀之**實例 26 之化合物**(11.2 mg，35.00%產率，100%純度)。任意指示實例 25 及 26 之化合物之二氟環丙基三唑的 S 及 R 絕對立體化學組態。

【0552】**實例 25 之化合物：**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 3.98 (dt, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 562.2 $[M+H]^+$。

【0553】**實例 26 之化合物：**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.42

(quin, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16 - 5.05 (m, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (dt, J = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 562.2 $[M+H]^+$。

[實驗實例]

實驗實例 1：SOS 催化之核苷酸交換分析

【0554】 藉由 SOS1 介導之 $KRAS^{G12D}$的 GTP 負載定量來量測 SOS1 活性。藉由均相時間解析螢光(HTRF)，使用抗 GST 鈦(法國 Cisbio)作為供體及螢光 GTP 類似物(EDA-GTP-DY-647P1，[經 DY-647P1 標記之 2'/3'-O-(2-胺基乙基-胺甲醯基)鳥苷-5'-三磷酸酯(德國 Jena bioscience)])作為接受體來偵測 GTP 負載之 $KRAS^{G12D}$。

【0555】 分析緩衝液由 10 mM HEPES pH 7.4，150 mM NaCl，5 mM $MgCl_2$，1 mM DTT，0.05% BSA 級分 V pH 7.0 (Sigma)及 0.0025% (v/v) Igepal (Sigma)構成。藉由將等量之 GST-$KRAS^{G12D}$ (100 nM)及抗 GST 鈦(2 nM；法國 Cisbio)添加至分析緩衝液中且在冰上培養 10 分鐘來製備 $KRAS^{G12D}$ 工作溶液。藉由將等量之 HIS-$SOS1_{cat}$ (160 nM；美國 Cytoskeleton)及 EDA-GTP-DY-647P1 (200 nM；德國 Jena bioscience)添加至分析緩衝液中來製備 $SOS1_{cat}$ 工作溶液。藉由添加等體積之 EDA-GTP-DY-647P1 及分析緩衝液來製備對照溶液，以用於正規化對照以排除非 GEF 依賴性 GTP 負載及背景信號。為了誘導反應，將 5 μL $SOS1_{cat}$ 工作溶液或對照溶液注射至各孔中。將 5 μL 具有 128 pM 至 10 μM 之各種濃度的化合物添加至含有 $SOS1_{cat}$ 工作溶液之孔中且在室溫下培育 10 分鐘以與 SOS1 結合。

【0556】 將 10 μL $KRAS^{G12D}$ 溶液添加至各孔中且在振盪的同時在室溫下培育 30 分鐘。使用 Thermo Varioskan (激勵 334 nm，發射 665 nm)量測 HTRF。使用 Graphad Prism 分析各抑制劑之 IC_{50}。

【0557】基於以下準則評估藉由以上方法量測之實例化合物之 SOS1 抑制活性，且結果展示於表 6 中。

IC_{50} 範圍	< 50 nM	50 nM ≤ IC_{50} < 150 nM	≥ 150 nM
類別	A	B	C

NA = 不適用

【0558】如下表 6 中所展示，本文中之實例化合物展現極佳 SOS1 抑制活性。

[表 6]

實例編號	**SOS 催化之核苷酸交換分析**	**實例編號**	**SOS 催化之核苷酸交換分析**
1	A	1-68	A
1-1	B	1-69	B
1-2	B	1-70	A
1-3	B	1-71	A
1-4	B	1-72	A
1-5	B	2	B
1-6	B	2-1	A
1-7	A	2-2	A
1-8	A	2-3	A
1-9	A	2-4	A
1-10	A	2-5	A
1-11	B	2-6	A
1-12	A	2-7	A
1-13	A	3	C
1-14	C	3-1	B
1-15	A	3-2	B
1-16	B	3-3	A
1-17	B	3-4	B
1-18	A	3-5	B
1-19	C	4	C
1-20	B	5	C
1-21	A	6	B
1-22	C	6-1	B
1-23	A	6-2	A
1-24	A	6-3	A
1-25	A	6-4	A
1-26	B	6-5	NA
1-27	B	6-6	NA
1-28	NA	6-7	A
1-29	B	6-8	A
1-30	C	6-9	A
1-31	NA	7	A
1-32	NA	7-1	B
1-33	NA	7-2	B
1-34	B	7-3	B

1-35	B	7-4	A
1-36	A	8	A
1-37	B	9	A
1-38	B	10	B
1-39	A	11	A
1-40	A	12	B
1-41	A	13	B
1-42	A	14	A
1-43	A	15	A
1-44	NA	16	NA
1-45	NA	17	NA
1-46	B	18	NA
1-47	NA	19	A
1-48	C	20	A
1-49	B	20-1	A
1-50	A	20-2	A
1-51	A	20-3	A
1-52	A	20-4	A
1-53	A	20-5	B
1-54	A	20-6	A
1-55	A	20-7	A
1-56	A	20-8	A
1-57	A	20-9	A
1-58	A	20-10	A
1-59	A	20-11	A
1-60	A	20-12	A
1-61	B	21	A
1-62	B	22	A
1-63	B	23	B
1-64	C	24	B
1-65	C	25	A
1-66	B	26	A
1-67	A		

實驗實例 2：KRAS ^{G12C}::SOS1 蛋白質-蛋白質相互作用(PPI)抑制分析

【0559】使用來自 CISBIO 之 KRAS G12C/SOS1 結合套組(64KRASG12PEH，法國 CISBIO)，根據製造商分析方法偵測 SOS1 與 KRAS^{G12C} 之間的蛋白質-蛋白質相互作用。簡言之，將抑制劑樣品之最大濃度設定成 3 μM，且抑制劑樣品以 1/3 稀釋 7 次，且製備具有總計 8 種濃度之樣品。在均相時間解析螢光(HTRF)專用 96 孔小容積白色盤(66PL96005，法國 CISBIO)中，將 2 μL 針對各濃度製備之抑制劑樣品、5 μL 經標籤 1 標記之 KRAS^{G12C} 蛋白與經製造商提供之稀釋溶液稀釋之 GTP 的混合溶液，及 5 μL 經標籤 2 標記之 SOS1 蛋白進行

混合，且添加 8 μL 其中抗標籤 1 $KRAS^{G12C}$ XL665 (HTRF 接受體)標記之抗體及抗標籤 2 SOS1 鋮穴狀化合物(HTRF 供體)標記之抗體以相等比率混合的經稀釋溶液，且在室溫下培養 2 小時。其後，使用 Thermo Varioskan 多用途盤信號偵測器量測由抗體產生之 HTRF 信號，且將結果值計算為如下文所示在 665 nm 及 620 nm 下發射之信號的比率。

結果值=10^4×665 nm 信號/620 nm 信號

【0560】使用 Graphad Prism 9.0 軟體用三個重複實驗之結果值分析各抑制劑之 IC_{50} 值。

【0561】基於以下準則評估藉由以上方法量測之實例化合物對 SOS1 與 $KRAS^{G12C}$ 相互作用之抑製程度，且結果展示於表 7 中。

IC_{50} 範圍	< 50 nM	50 nM ≤ IC_{50} < 150 nM	≥ 150 nM
類別	A	B	C

NA = 不適用

[表 7]

實例編號	**KRAS G12C::SOS1 PPI**	**實例編號**	**KRAS G12C::SOS1 PPI**
1	A	1-68	A
1-1	A	1-69	A
1-2	B	1-70	NA
1-3	B	1-71	NA
1-4	A	1-72	NA
1-5	B	2	B
1-6	A	2-1	A
1-7	A	2-2	A
1-8	B	2-3	A
1-9	A	2-4	A
1-10	B	2-5	A
1-11	B	2-6	A
1-12	B	2-7	A
1-13	A	3	C
1-14	C	3-1	C
1-15	A	3-2	B
1-16	B	3-3	A
1-17	C	3-4	B
1-18	A	3-5	B
1-19	C	4	C
1-20	C	5	C
1-21	A	6	B
1-22	B	6-1	C

1-23	A	6-2	B
1-24	A	6-3	A
1-25	B	6-4	B
1-26	B	6-5	B
1-27	B	6-6	B
1-28	C	6-7	A
1-29	A	6-8	A
1-30	C	6-9	A
1-31	B	7	A
1-32	C	7-1	B
1-33	C	7-2	A
1-34	A	7-3	A
1-35	B	7-4	A
1-36	B	8	A
1-37	B	9	B
1-38	A	10	B
1-39	A	11	B
1-40	A	12	C
1-41	A	13	C
1-42	A	14	B
1-43	A	15	A
1-44	C	16	C
1-45	B	17	C
1-46	B	18	C
1-47	C	19	A
1-48	C	20	A
1-49	A	20-1	B
1-50	A	20-2	A
1-51	B	20-3	A
1-52	B	20-4	B
1-53	A	20-5	B
1-54	B	20-6	A
1-55	A	20-7	A
1-56	A	20-8	A
1-57	B	20-9	A
1-58	A	20-10	A
1-59	B	20-11	A
1-60	A	20-12	A
1-61	A	21	A
1-62	A	22	A
1-63	B	23	B
1-64	C	24	C
1-65	B	25	A
1-66	A	26	A
1-67	B		

實驗實例 3：癌細胞生長抑制之評估

【0562】將具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 NCI-H358 分配於 96 孔細胞培養盤(U 形透明底盤，SPL 34896)之每孔中 100 μl 之細胞培養溶液(具有 L-

麩醯胺酸(300 mg/L)、10%胎牛血清(FBS)、1% P/S 之 RPMI1640)中，以容納大約2000 個細胞，在 1300 RPM 下離心 3 分鐘，且隨後在 37°C及 5%二氧化碳之條件下培養 72 小時。當形成三維細胞球狀體時，用各化合物處理細胞，達到每孔 0.002 μM、0.005 μM、0.014 μM、0.041 μM、0.12 μM、0.37 μM、1.11 μM、3.33 μM 及 10 μM 之最終濃度，且在 37°C及 5%二氧化碳之條件下培養 5 天。其後，使具有所培養細胞之盤適於室溫 10 分鐘，且隨後施配 50 μL CellTiter-Glo® 3D 細胞生存力分析(PROMEGA，G9683)溶液，且在水平攪拌器上以 300 RPM 之速度反應 30 分鐘以誘導細胞溶解。取得 150 μL 各經攪拌溶液且轉移至新的白色 96 孔細胞培養盤(Nunc™ MicroWell™ 96 孔經 Nunclon δ 處理之平底微量盤，136101)中，且使用 Varioskan™ LUX 微量盤讀取器量測冷光強度。其後，基於量測值，計算當將未經測試物質處理之孔之最終細胞密度值設定為 100%時，經各化合物處理之孔中之細胞生長程度。

【0563】 基於以下準則評估藉由以上方法量測之實例化合物之癌細胞生長抑制能力，且結果展示於表 8 中。

IC_{50} 範圍	≤ 1 μM	1 μM < IC_{50} ≤ 3 μM	> 3 μM
類別	A	B	C

NA = 不適用

[表 8]

實例編號	**H358 細胞生存力**	**實例編號**	**H358 細胞生存力**
1	A	1-68	NA
1-1	A	1-69	NA
1-2	A	1-70	NA
1-3	NA	1-71	NA
1-4	C	1-72	NA
1-5	A	2	A
1-6	C	2-1	A
1-7	A	2-2	NA
1-8	NA	2-3	A
1-9	A	2-4	A
1-10	NA	2-5	A
1-11	A	2-6	A
1-12	A	2-7	C
1-13	NA	3	NA

1-14	NA	3-1	NA
1-15	A	3-2	A
1-16	A	3-3	NA
1-17	A	3-4	NA
1-18	NA	3-5	NA
1-19	NA	4	C
1-20	C	5	NA
1-21	NA	6	A
1-22	A	6-1	NA
1-23	A	6-2	A
1-24	A	6-3	A
1-25	A	6-4	A
1-26	A	6-5	NA
1-27	NA	6-6	NA
1-28	NA	6-7	A
1-29	A	6-8	NA
1-30	NA	6-9	NA
1-31	NA	7	A
1-32	NA	7-1	A
1-33	C	7-2	A
1-34	NA	7-3	A
1-35	NA	7-4	A
1-36	NA	8	NA
1-37	C	9	NA
1-38	NA	10	NA
1-39	A	11	NA
1-40	A	12	NA
1-41	NA	13	NA
1-42	A	14	B
1-43	NA	15	A
1-44	NA	16	NA
1-45	NA	17	NA
1-46	A	18	NA
1-47	NA	19	NA
1-48	NA	20	NA
1-49	NA	20-1	NA
1-50	A	20-2	NA
1-51	NA	20-3	NA
1-52	A	20-4	NA
1-53	A	20-5	NA
1-54	A	20-6	NA
1-55	NA	20-7	NA
1-56	NA	20-8	NA
1-57	NA	20-9	NA
1-58	A	20-10	NA
1-59	NA	20-11	NA
1-60	NA	20-12	NA
1-61	A	21	NA
1-62	A	22	A
1-63	A	23	NA

1-64	B	24	NA
1-65	NA	25	NA
1-66	NA	26	NA
1-67	A		

實驗實例 4：根據組合投予之癌細胞生長抑制的評估

【0564】確認了當實例化合物與抗癌劑組合使用時，對表現 KRAS 變異體或 EGFR 變異體之癌細胞之生長能力的影響。為了確認實例化合物與 MEK 抑制劑或 KRAS G12C 抑制劑之組合在具有 KRAS 變異體之細胞株中的作用，在具有 KRAS G12D 變異體之胃癌細胞株 SNU-1 及胰臟癌細胞株 KP4、具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 NCI-H358 及胰臟癌細胞株 MIA PaCa-2、具有 KRAS G12V 變異體之結腸直腸癌細胞株 SW480、具有 KRAS G12S 變異體之肺癌細胞株 A549、具有 KRAS G13D 變異體之結腸直腸癌細胞株 LoVo 中確認由實例化合物與 MEK 抑制劑或 KRAS G12C 抑制劑之組合進行之處理的細胞生長抑制作用。另外，為了確認實例化合物與 EGFR 抑制劑之組合在具有 EGFR 變異體之細胞株中的作用，在具有 EGFR L858R/T790M 變異體之肺癌細胞株 H1975 及具有 EGFR Del19 變異體之肺癌細胞株 HCC827 中確認由實例化合物與 EGFR 抑制劑之組合進行之處理的細胞生長抑制作用。

實驗實例 4.1：細胞分配孔盤及測試溶液製備

【0565】取出儲存於液氮罐中之細胞株，在37°C下快速解凍，隨後用10倍體積之細胞培養基稀釋，且離心以移除冷凍儲存介質。將經回收之細胞集結粒與培養基充分混合，置於培養燒瓶中，且在37°C及5%二氧化碳之條件下培養以使細胞穩定化。在含有10% (v/v) FBS及1% (v/v)青黴素/鏈黴素之RPMI 1640培養基(1×)或杜爾貝科氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco Modified Eagle Medium，DMEM，1×)中培養各細胞。其後，自燒瓶獲得細胞且離心以移除培養基，且用磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)洗滌，且隨後再次離心以移除PBS。將細胞用培養基稀釋至1.25×10^4個細胞/mL且以每孔40 μL分配於384孔盤中。另外，將細胞用

培養基稀釋至5×10^{4}個細胞/mL且以每孔100 μL分配於96孔盤中。其後，將上面分配有細胞之盤在37℃及5%二氧化碳之條件下培養24小時。

【0566】 將實例 1-2、實例 1-1、實例 2-5、實例 2-4、實例 2-7、實例 1-24、實例 1-8、實例 1-21、實例 1-5、實例 20、實例 21、實例 1-51、實例 6-3、實例 9、實例 1-69 及實例 1-68 以及 MEK 抑制劑、KRAS G12C 抑制劑及 EGFR 抑制劑(INK-128、索妥昔布、達格昔布、曲美替尼、奧希替尼、拉澤替尼等)各自溶解於 99.5% (v/v)二甲亞碸(下文 DMSO)中，直至 10 mM 之濃度。

實驗實例 4.2：根據與索妥昔布組合投予之肺癌細胞 NCI-H358 之細胞生存力之評估

【0567】 將分配有具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 NCI-H358 的孔盤用索妥昔布及實例化合物之測試溶液處理。

【0568】 藉由將10 μL之分別單獨的索妥昔布、實例1-2、實例1-1及實例2-5，或索妥昔布組合實例1-2、實例1-1及實例2-5中之一者(組合)之測試溶液添加至384孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔50 μL溶液中100 nM至97.7 pM來處理細胞。在96孔盤中，藉由將各物質以3倍處理濃度稀釋於培養基中，且每孔添加50 μL，使得各物質之最終濃度為150 μL溶液中120 nM至2 nM來處理細胞。

【0569】 以與實驗實例 4.1 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 1 中的圖式。

【0570】 參見圖 1，確認了與分別單獨用索妥昔布及實例化合物處理時相比，當用索妥昔布及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 NCI-H358 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.3：根據與索妥昔布組合投予之胰臟癌細胞 MIA PaCa-2 之細胞生存力之評估

【0571】 將分配有具有 KRAS G12C 變異體之胰臟癌細胞株 MIA PaCa-2 的

孔盤用索妥昔布及實例化合物之測試溶液處理。

【0572】 藉由將10 μL之分別單獨的索妥昔布、實例1-2、實例1-1及實例2-5，或索妥昔布組合實例1-2、實例1-1及實例2-5中之一者(組合)之測試溶液添加至384孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔50 μL溶液中100 nM至97.7 pM來處理細胞。在96孔盤中，藉由將各物質以3倍處理濃度稀釋於培養基中，且每孔添加50 μL，使得各物質之最終濃度為150 μL溶液中120 nM至2 nM來處理細胞。

【0573】 以與實驗實例 4.1 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 2 中的圖式。

【0574】 參見圖 2，確認了與分別單獨用索妥昔布及實例化合物處理時相比，當用索妥昔布及實例化合物之組合處理時，胰臟癌細胞 MIA PaCa-2 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.4：根據與達格昔布組合投予之肺癌細胞 NCI-H358 之細胞生存力之評估

【0575】 將分配有具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 NCI-H358 的孔盤用達格昔布及實例化合物之測試溶液處理。

【0576】 藉由將10 μL之分別單獨的達格昔布、實例1-2、實例1-1及實例2-5，或達格昔布組合實例1-2、實例1-1及實例2-5中之一者(組合)之測試溶液添加至384孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔50 μL溶液中100 nM至97.7 pM來處理細胞。在96孔盤中，藉由將各物質以3倍處理濃度稀釋於培養基中，且每孔添加50 μL，使得各物質之最終濃度為150 μL溶液中120 nM至2 nM來處理細胞。

【0577】 以與實驗實例 4.1 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 3 中的圖式。

【0578】 參見圖 3，確認了與分別單獨用達格昔布及實例化合物處理時相比，當用達格昔布及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 NCI-H358 的細胞生存

力降低。

實驗實例 4.5：根據與達格昔布組合投予之胰臟癌細胞 MIA PaCa-2 之細胞生存力之評估

【0579】 將分配有具有 KRAS G12C 變異體之胰臟癌細胞株 MIA PaCa-2 的孔盤用達格昔布與實例化合物之測試溶液處理。

【0580】 藉由將10 μL之分別單獨的達格昔布、實例1-2、實例1-1及實例2-5，或達格昔布組合實例1-2、實例1-1及實例2-5中之一者(組合)之測試溶液添加至384孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔50 μL溶液中100 nM至97.7 pM來處理細胞。在96孔盤中，藉由將各物質以3倍處理濃度稀釋於培養基中，且每孔添加50 μL，使得各物質之最終濃度為150 μL溶液中120 nM至2 nM來處理細胞。

【0581】 以與實驗實例 4.1 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 4 中的圖式。

【0582】 參見圖 4，確認了與分別單獨用達格昔布及實例化合物處理時相比，當用達格昔布及實例化合物之組合處理時，胰臟癌細胞 MIA PaCa-2 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.6：根據與曲美替尼組合投予之肺癌細胞 NCI-H358 之細胞生存力之評估

【0583】 將分配有具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 NCI-H358 的孔盤用曲美替尼與實例化合物之測試溶液處理。

【0584】 藉由將10 μL之分別單獨的曲美替尼、實例1-2、實例1-1、實例2-5、實例2-4及實例2-7，或曲美替尼組合實例1-2、實例1-1、實例2-5、實例2-4及實例2-7中之一者(組合)之測試溶液添加至384孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔50 μL溶液中100 nM至97.7 pM來處理細胞。在96孔盤中，藉由將各物質以3倍處理濃度稀釋於培養基中，且每孔添加50 μL，使得各物質之最終濃度為150

μL溶液中120 nM至2 nM來處理細胞。

【0585】 以與實驗實例 4.1 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 5a 及圖 5b 中的圖式。

【0586】 參見圖 5a 及圖 5b，確認了與分別單獨用曲美替尼及實例化合物處理時相比，當用曲美替尼及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 NCI-H358 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.7：根據與曲美替尼組合投予之胃癌細胞 SNU-1 之細胞生存力之評估

【0587】 將分配有具有 KRAS G12D 變異體之胃癌細胞株 SNU-1 的孔盤用曲美替尼及實例化合物之測試溶液處理。

【0588】 藉由將10 μL之分別單獨的曲美替尼、實例1-2、實例1-1、實例2-5、實例2-4及實例2-7，或曲美替尼組合實例1-2、實例1-1、實例2-5、實例2-4及實例2-7中之一者(組合)之測試溶液添加至384孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔50 μL溶液中100 nM至97.7 pM來處理細胞。在96孔盤中，藉由將各物質以3倍處理濃度稀釋於培養基中，且每孔添加50 μL，使得各物質之最終濃度為150 μL溶液中120 nM至2 nM來處理細胞。

【0589】 以與實驗實例 4.1 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 6a 及圖 6b 中的圖式。

【0590】 參見圖 6a 及圖 6b，確認了與分別單獨用曲美替尼及實例化合物處理時相比，當用曲美替尼及實例化合物之組合處理時，胃癌細胞 SNU-1 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.8：根據與曲美替尼組合投予之結腸直腸癌細胞 SW480 之細胞生存力之評估

【0591】 將分配有具有 KRAS G12V 變異體之結腸直腸癌細胞株 SW480 的

孔盤用曲美替尼及實例化合物之測試溶液處理。

【0592】 藉由將10 μL之分別單獨的曲美替尼、實例1-2、實例1-1、實例2-5、實例2-4及實例2-7，或曲美替尼組合實例1-2、實例1-1、實例2-5、實例2-4及實例2-7中之一者(組合)之測試溶液添加至384孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔50 μL溶液中100 nM至97.7 pM來處理細胞。在96孔盤中，藉由將各物質以3倍處理濃度稀釋於培養基中，且每孔添加50 μL，使得各物質之最終濃度為150 μL溶液中120 nM至2 nM來處理細胞。

【0593】 以與實驗實例 4.1 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 7a 及圖 7b 中的圖式。

【0594】 參見圖 7a 及圖 7b，確認了與分別單獨用曲美替尼及實例化合物處理時相比，當用曲美替尼及實例化合物之組合處理時，結腸直腸癌細胞 SW480 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.9：根據與奧希替尼組合投予之肺癌細胞 H1975 之細胞生存力之評估

【0595】 將分配有具有 EGFR L858R/T790M 變異體之肺癌細胞株 H1975 的孔盤用奧希替尼及實例化合物之測試溶液處理。

【0596】 藉由將10 μL之分別單獨的奧希替尼、實例1-2、實例1-1及實例2-5，或奧希替尼組合實例1-2、實例1-1及實例2-5中之一者(組合)之測試溶液添加至384孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔50 μL溶液中100 nM至97.7 pM來處理細胞。在96孔盤中，藉由將各物質以3倍處理濃度稀釋於培養基中，且每孔添加50 μL，使得各物質之最終濃度為150 μL溶液中120 nM至2 nM來處理細胞。

【0597】 以與實驗實例 4.1 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 8 中的圖式。

【0598】 參見圖 8，確認了與分別單獨用奧希替尼及實例化合物處理時相

比，當用奧希替尼及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 H1975 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.10：根據與奧希替尼組合投予之肺癌細胞 HCC827 之細胞生存力之評估

【0599】將分配有具有 EGFR Del19 變異體之肺癌細胞株 HCC827 的孔盤用奧希替尼及實例化合物之測試溶液處理。

【0600】藉由將10 μL之分別單獨的奧希替尼、實例1-2、實例1-1及實例2-5，或奧希替尼組合實例1-2、實例1-1及實例2-5中之一者(組合)之測試溶液添加至384孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔50 μL溶液中100 nM至97.7 pM來處理細胞。在96孔盤中，藉由將各物質以3倍處理濃度稀釋於培養基中，且每孔添加50 μL，使得各物質之最終濃度為150 μL溶液中120 nM至2 nM來處理細胞。

【0601】以與實驗實例 4.1 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 9 中的圖式。

【0602】參見圖 9，確認了與分別單獨用奧希替尼及實例化合物處理時相比，當用奧希替尼及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 HCC827 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.11：根據與拉澤替尼組合投予之肺癌細胞 H1975 之細胞生存力之評估

【0603】將分配有具有EGFR L858R/T790M變異體之肺癌細胞株H1975的孔盤用拉澤替尼及實例化合物之測試溶液處理。

【0604】藉由將10 μL之分別單獨的拉澤替尼、實例1-2、實例1-1及實例2-5，或拉澤替尼組合實例1-2、實例1-1及實例2-5中之一者(組合)之測試溶液添加至384孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔50 μL溶液中100 nM至97.7 pM來處理細胞。在96孔盤中，藉由將各物質以3倍處理濃度稀釋於培養基中，且每孔

添加50 μL，使得各物質之最終濃度為150 μL溶液中120 nM至2 nM來處理細胞。

【0605】 以與實驗實例 4.1 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 10 中的圖式。

【0606】 參見圖 10，確認了與分別單獨用拉澤替尼及實例化合物處理時相比，當用拉澤替尼及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 H1975 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.12：根據與拉澤替尼組合投予之肺癌細胞 HCC827 之細胞生存力之評估

【0607】 將分配有具有 EGFR Del19 變異體之肺癌細胞株 HCC827 的孔盤用拉澤替尼及實例化合物之測試溶液處理。

【0608】 藉由將10 μL之分別單獨的拉澤替尼、實例1-2、實例1-1及實例2-5，或拉澤替尼組合實例1-2、實例1-1及實例2-5中之一者(組合)之測試溶液添加至384孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔50 μL溶液中100 nM至97.7 pM來處理細胞。在96孔盤中，藉由將各物質以3倍處理濃度稀釋於培養基中，且每孔添加50 μL，使得各物質之最終濃度為150 μL溶液中120 nM至2 nM來處理細胞。

【0609】 以與實驗實例 4.1 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 11 中的圖式。

【0610】 參見圖 11，確認了與分別單獨用拉澤替尼及實例化合物處理時相比，當用拉澤替尼及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 HCC827 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.13：根據與艾培昔布組合投予之乳癌細胞 MCF7 之細胞生存力之評估

【0611】 將分配有 PIK3CA 突變乳癌細胞株 MCF7 的孔盤用艾培昔布及實例化合物之測試溶液處理。

【0612】藉由將 10 μL 之分別單獨的艾培昔布、實例 1-2、實例 2-5、實例 1-24、實例 1-8 及實例 1-21，或艾培昔布組合實例 1-2、實例 2-5、實例 1-24、實例 1-8 及實例 1-21 中之一者(組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 100 nM 至 97.7 pM 來處理細胞。

【0613】在 37°C及 5%二氧化碳之條件下培養經測試溶液處理之細胞 72 小時。其後，使具有所培養細胞之盤適於室溫 30 分鐘。隨後，為定量細胞毒性，每孔將 50 μL Cell Titer-Glo 試劑(CTG，Promega) (其量測 ATP 之量)分配至 384 孔盤中。藉由混合內含物 2 分鐘誘導細胞溶解，使冷光信號穩定化 10 分鐘，且隨後使用 Varioskan™ LUX 微量盤讀取器量測冷光強度。計算當將未經測試物質處理之孔之最終值設定為 100%時，經各化合物處理之孔中之細胞生存力。

【0614】參見圖 12，確認了與分別單獨用艾培昔布及實例化合物處理時相比，當用艾培昔布及實例化合物之組合處理時，乳癌細胞 MCF7 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.14：根據與 JDQ443 組合投予之肺癌細胞 H358 之細胞生存力之評估

【0615】將分配有具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 H358 的孔盤用 JDQ443 及實例化合物之測試溶液處理。

【0616】藉由將 10 μL 之分別單獨的 JDQ443 及實例 1-2，或 JDQ443 組合實例 1-2 (組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得每孔 50 μL 溶液中 JDQ443 之最終濃度為 100 nM 至 6.1 pM 且實例 1-2 之最終濃度為 30 μM 至 13.7 nM，來處理細胞。

【0617】以與實驗實例 4.13 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 13 中的圖式。

【0618】參見圖 13，確認了與分別單獨用 JDQ443 及實例化合物處理時相

比，當用 JDQ443 及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 H358 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.15：根據與 TNO155 組合投予之肺癌細胞 H358 之細胞生存力之評估

【0619】將分配有具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 H358 的孔盤用 TNO155 及實例化合物之測試溶液處理。

【0620】藉由將 10 μL 之分別單獨的 TNO155、實例 1-2 及實例 1-5，或 TNO155 組合實例 1-2 及實例 1-5 中之一者(組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 10 μM 至 41.1 nM 來處理細胞。

【0621】以與實驗實例 4.13 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 14 中的圖式。

【0622】參見圖 14，確認了與分別單獨用 TNO155 及實例化合物處理時相比，當用 TNO155 及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 H358 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.16：根據與順鉑組合投予之肺癌細胞 H358 之細胞生存力之評估

【0623】將分配有具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 H358 的孔盤用順鉑及實例化合物之測試溶液處理。

【0624】藉由將 10 μL 之分別單獨的順鉑、實例 1-2 及實例 1-5，或順鉑組合實例 1-2 及實例 1-5 中之一者(組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 5 μM 至 156 nM 來處理細胞。

【0625】以與實驗實例 4.13 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 15 中的圖式。

【0626】參見圖 15，確認了與分別單獨用順鉑及實例化合物處理時相比，當用順鉑及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 H358 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.17：根據與賴特基布組合投予之肺癌細胞 H358 之細胞生存力之評估

【0627】 將分配有具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 H358 的孔盤用賴特基布及實例化合物之測試溶液處理。

【0628】 藉由將 10 μL 之分別單獨的賴特基布、實例 1-2 及實例 1-5，或賴特基布組合實例 1-2 及實例 1-5 中之一者(組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 1 μM 至 31.3 nM 來處理細胞。

【0629】 以與實驗實例 4.13 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 16 中的圖式。

【0630】 參見圖 16，確認了與分別單獨用賴特基布及實例化合物處理時相比，當用賴特基布及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 H358 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.18：根據與優立替尼組合投予之肺癌細胞 H358 之細胞生存力之評估

【0631】 將分配有具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 H358 的孔盤用優立替尼及實例化合物之測試溶液處理。

【0632】 藉由將 10 μL 之分別單獨的優立替尼、實例 1-2 及實例 1-5，或優立替尼組合實例 1-2 及實例 1-5 中之一者(組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 1 μM 至 31.3 nM 來處理細胞。

【0633】 以與實驗實例 4.13 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 17 中的圖式。

【0634】 參見圖 17，確認了與分別單獨用優立替尼及實例化合物處理時相比，當用優立替尼及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 H358 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.19：根據與普拉替尼組合投予之肺癌細胞 H358 之細胞生存力之評估

【0635】 將分配有具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 H358 的孔盤用普拉替尼及實例化合物之測試溶液處理。

【0636】 藉由將 10 μL 之分別單獨的普拉替尼、實例 1-2 及實例 1-5，或普拉替尼組合實例 1-2 及實例 1-5 中之一者(組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 1 μM 至 31.3 nM 來處理細胞。

【0637】 以與實驗實例 4.13 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 18 中的圖式。

【0638】 參見圖 18，確認了與分別單獨用普拉替尼及實例化合物處理時相比，當用普拉替尼及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 H358 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.20：根據與瑞普替尼組合投予之肺癌細胞 H358 之細胞生存力之評估

【0639】 將分配有具有 KRAS G12C 變異體之肺癌細胞株 H358 的孔盤用瑞普替尼及實例化合物之測試溶液處理。

【0640】 藉由將 10 μL 之分別單獨的瑞普替尼、實例 1-2 及實例 1-5，或瑞普替尼組合實例 1-2 及實例 1-5 中之一者(組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 1 μM 至 31.3 nM 來處理細胞。

【0641】 以與實驗實例 4.13 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 19 中的圖式。

【0642】 參見圖 19，確認了與分別單獨用瑞普替尼及實例化合物處理時相比，當用瑞普替尼及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 H358 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.21：根據與特潑替尼組合投予之胃癌細胞 SNU-5 之細胞生存力之評估

【0643】 將分配有 c-Met 過度表現胃癌細胞株 SNU-5 的孔盤用特潑替尼及實例化合物之測試溶液處理。

【0644】 藉由將 10 μL 之分別單獨的特潑替尼及實例 1-2，或特潑替尼組合實例 1-2 (組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 10 μM 至 9.77 nM 來處理細胞。

【0645】 以與實驗實例 4.13 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 20 中的圖式。

【0646】 參見圖 20，確認了與分別單獨用特潑替尼及實例化合物處理時相比，當用特潑替尼及實例化合物之組合處理時，胃癌細胞 SNU-5 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.22：根據與貝西替尼組合投予之肺癌細胞 PC-9 之細胞生存力之評估

【0647】 將分配有具有高 AXL 表現之肺癌細胞株 PC-9 的孔盤用貝西替尼及實例化合物之測試溶液處理。

【0648】 藉由將 10 μL 之分別單獨的貝西替尼及實例 1-2，或貝西替尼組合實例 1-2 (組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 10 μM 至 9.77 nM 來處理細胞。

【0649】 以與實驗實例 4.13 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 21 中的圖式。

【0650】 參見圖 21，確認了與分別單獨用貝西替尼及實例化合物處理時相比，當用貝西替尼及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 PC-9 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.23：根據與阿佐馬林組合投予之肺癌細胞 A549 之細胞生存力之評估

【0651】 將分配有具有 KRAS G12S 變異體之肺癌細胞株 A549 的孔盤用阿佐馬林及實例化合物之測試溶液處理。

【0652】 藉由將 10 μL 之分別單獨的阿佐馬林及實例 1-2，或阿佐馬林組合實例 1-2 (組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 10 μM 至 9.77 nM 來處理細胞。

【0653】 以與實驗實例 4.13 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 22 中的圖式。

【0654】 參見圖 22，確認了與分別單獨用阿佐馬林及實例化合物處理時相比，當用阿佐馬林及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 A549 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.24：根據與依維莫司組合投予之結腸直腸癌細胞 LoVo 之細胞生存力之評估

【0655】 將分配有具有 KRAS G13D 變異體之結腸直腸癌細胞株 LoVo 的孔盤用依維莫司及實例化合物之測試溶液處理。

【0656】 藉由將 10 μL 之分別單獨的依維莫司及實例 1-2，或依維莫司組合實例 1-2 (組合)之測試溶液添加至 384 孔盤中，以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 10 μM 至 9.77 nM 來處理細胞。

【0657】 以與實驗實例 4.13 中相同的方式評估經測試溶液處理的細胞，以獲得圖 23 中的圖式。

【0658】 參見圖 23，確認了與分別單獨用依維莫司及實例化合物處理時相比，當用依維莫司及實例化合物之組合處理時，結腸直腸癌細胞 LoVo 的細胞生存力降低。

實驗實例 4.25：根據與 MRTX1133 組合投予之肺癌細胞 AsPC-1 之細胞生存力之評估

【0659】 將分配有具有 KRAS G12D 變異體之肺癌細胞株 AsPC-1 的孔盤用 MRTX1133 及實例化合物之測試溶液處理。

【0660】 藉由將 50 μL 之分別單獨的 MRTX1133、實例 1-2 及實例 1-5，或 MRTX1133 組合實例 1-2 及實例 1-5 中之一者(組合)之測試溶液添加至 96 孔盤中，以使得每孔 150 μL 溶液中 MRTX1133 之最終濃度為 100 nM 至 20 nM 且實例化合物之最終濃度為 5 μM，來處理細胞。

【0661】 以與實驗實例 4.1 中相同之方式，評估用測試溶液處理之細胞，且評估單獨或以組合形式用測試溶液處理之孔的細胞生存力，以獲得圖 24 中之圖式。

【0662】 參見圖 24，確認了與分別單獨用 MRTX1133 及實例化合物處理時相比，當用 MRTX1133 及實例化合物之組合處理時，肺癌細胞 AsPC-1 的細胞生存力降低。

實驗實例 5.1：藉由 SynergyScreen™確定組合濃度

【0663】 藉由將實例 1-2 之測試溶液以每孔 5 μL 添加至盤中分配有具有 KRAS G12S 變異體之肺癌細胞株 H358 的 384 孔盤中，以使得物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 31.6 μM 至 0.00316 μM 來處理細胞。在 37°C及 5%二氧化碳之條件下培養經實例 1-2 處理之細胞 72 小時或 120 小時。為量測細胞生存力，將各孔用 24 μL ATPlite 1Step™ (PerkinElmer)溶液處理，隨後混合 2 分鐘，且藉由擋光反應 5 分鐘，且隨後使用 Envision 多標記讀取器(PerkinElmer)量測冷光信號。根據下式確定細胞生存力，且使用 IDBS XLfit 5 計算誘導 20%細胞死亡之實例 1-2 之濃度($EFFECT_{20}$)。將透過實驗確定的實例 1-2 之 $EFFECT_{20}$ 濃度應用為在組合作用實驗期間之實例 1-2 之最終處理濃度。

【0664】 生長% = 100%×(經處理孔之冷光，t=結束/未經處理孔之冷光，t=結束)。

實驗實例 5.2：藉由 SynergyScreen™評估組合功效

【0665】 為了確認實例 1-2 與各種抗癌劑組合之作用，使用總共 42 種抗癌劑，包括細胞毒性抗癌劑及靶向抗癌劑進行評估(表 9)。將分配有具有 KRAS G12S 變異體之肺癌細胞株 H358 的 384 孔盤分別用 1854 nM 之最終濃度之實例 1-2 處理(當培養時間為 72 小時)，且用 652 nM 之最終濃度之實例 1-2 處理(當培養時間為 120 小時)。在實例 1-2 之處理之後，將盤用組合之抗癌劑處理以使得各物質之最終濃度為每孔 50 μL 溶液中 31.6 μM 至 0.00316 μM。將用測試溶液處理之細胞在 37°C及 5%二氧化碳之條件下培養表 9 中所指示之培養時間。為量測細胞生存力，將各孔用 24 μL ATPlite 1Step™ (PerkinElmer)溶液處理，隨後混合 2 分鐘，且藉由擋光反應 5 分鐘，且隨後使用 Envision 多標記讀取器(PerkinElmer)量測冷光信號。以與實驗實例 4.1 中相同的方式確定細胞生存力，且藉由比較單獨的組合之抗癌劑或實例 1-2 處理之組的細胞生存力與組合治療之細胞生存力，來評估組合治療之作用。

【0666】 根據與實例 1-2 組合使用時的細胞生存力(%)相較於單獨使用組合之抗癌劑時的細胞生存力(%)之降低(細胞死亡增加)來確定協同作用 1 (方程式 1)，且將協同作用 2 (方程式 2)確定為協同作用 1 與當單獨使用實例 1-2 時之細胞死亡率(%)之間的差異。

[方程式 1]

協同作用 1 (%) = 當單獨使用組合之抗癌劑時之細胞生存力(%) - 當與實例化合物組合使用時之細胞生存力(%)

[方程式 2]

協同作用 2 (%) = 協同作用 1 (%) - 當單獨使用實例化合物時之細胞死亡率

(%)

【0667】若用實例 1-2 組合處理相較於單獨的組合之抗癌劑的協同作用為 50%或更大，則其指示為「++++」，若其小於 50%且大於 30%，則其指示為「+++」，若其小於 30%且大於 10%，則其指示為「++」，且若其小於 10%，則其指示為「+」。結果展示於圖 25a 至圖 26c 中。

[表 9]

編號	抗癌劑	目標/機制	培養時間(h)	濃度(log M)		協同作用 1	協同作用 2
				抗癌劑	實例 1-2		
1	太平洋紫杉醇	紫杉烷衍生物	72	-9.0	-5.9	++	++
2	阿糖胞苷	抗代謝物	72	-8.5	-5.9	++	-
3	帕泊昔布	CDK4/6 抑制	72	-8.5	-5.9	++	-
4	尼達尼布	血管生成抑制或 FGFR1/FGFR2/FGFR3 抑制	72	-6.0	-5.9	++	++
5	瑞戈非尼 (Regorafenib)	血管生成抑制	72	-8.5	-5.9	++	+
6	SN-38	TOP1 抑制	72	-10.5	-5.9	++	-
7	阿黴素	TOP2 抑制	72	-9.0	-5.9	++++	++
8	尼拉帕尼	PARP 抑制	72	-8.5	-5.9	++	-
9	JQ1	BET 抑制	120	-8.5	-6.3	++	-
10	NVP-ADW742	IGF1/2 或 IGF1-R 抑制	72	-8.5	-5.9	++	-
11	杜維昔布	PIK 抑制	72	-7.0	-5.9	++	+
12	吉非替尼	EGFR 抑制	72	-7.0	-5.9	+++	++
13	伊比替尼 (圖卡替尼)	ErbB2 (HER2)抑制	72	-6.5	-5.9	++	++
14	來那替尼	HER2、EGFR 抑制	72	-9.0	-5.9	+++	++
15	艾樂替尼	ALK 抑制	72	-6.0	-5.9	++	-
16	考比替尼	MEK 抑制	72	-8.0	-5.9	+++	++
17	伊馬替尼	BCR-ABL 抑制	72	-8.5	-5.9	++	+
18	達沙替尼		72	-8.0	-5.9	+++	++
19	達拉非尼	mutBRAF 抑制	72	-8.5	-5.9	++	+
20	索拉非尼	泛 RAF	72	-8.5	-5.9	++	+
21	AT-7519	CDK9 抑制	72	-8.5	-5.9	++	-
22	達魯舍替	泛 Aurora	72	-7.0	-5.9	+++	+
23	依魯替尼	BTK	72	-8.0	-5.9	+++	+
24	MK-1775	WEE1	72	-7.0	-5.9	++	++
25	胺甲喋呤	DHFR	72	-7.5	-5.9	++	+++
26	AMG-900	泛 Aurora	72	-8.0	-5.9	+++	++

27	BIIB021	HSP90	72	-9.5	-5.9	+++	+
28	6-硫鳥嘌呤	嘌呤抗代謝物	72	-7.0	-5.9	+++	+
29	瑞維新	A3AR 拮抗，泛 Aurora 抑制	120	-8.0	-6.3	++	+
30	MLN-7243	泛素 E1 酶	120	-7.5	-6.3	++	+
31	ABT-737	Bcl-2	72	-7.0	-5.9	+++	++
32	MK-5108	Aurora A	72	-7.5	-5.9	++	++
33	GSK-343	EZH2/ARID1A	120	-8.5	-6.3	++	-
34	2-D08	SUMO 化	120	-6.0	-6.3	+++	+
35	SCH-900776	CHK1	72	-7.5	-5.9	++	+
36	恩替司他	HDAC1，HDAC3	72	-7.5	-5.9	++	-
37	蘆可替尼	JAK1/2	72	-6.0	-5.9	++	+
38	卡非佐米	蛋白酶體	72	-9.0	-5.9	++	-
39	阿托昔布	PI3Kα/ß/δ/γ	72	-8.5	-5.9	+++	+
40	伊巴替布	AKT	72	-8.0	-5.9	++	+
41	普賴蘇穠	GR	72	無濃度-相依性變化	-5.9	NA	NA
42	伏拉塞替	PLK1	72	-8.0	-5.9	++	-

【0668】 參見表 9 及圖 25a 至圖 26c，當組合使用習知抗癌劑及實例化合物時，細胞死亡率高於單獨使用習知抗癌劑及實例化合物時的細胞死亡率之簡單求和結果。亦即，實例化合物在與抗癌劑組合使用時可展現協同抗癌活性。

【0669】 應理解，結合本發明之特定態樣、實施例或實例所描述之任何特徵、特性、化合物、化合物部分或數值視需要適用於本文所描述之任何其他態樣、實施例或實例。本文所揭示之方法或過程之所有特徵或個別步驟可任意組合，除非該等特徵及/或步驟構成互斥的組合。

【0670】 儘管已在本文中描述本發明之特定實施例，但本發明不限於所描述之實施例，且應理解，意欲涵蓋基於本文中之揭露內容的熟習此項技術者已知或慣用技術的任何等同物、修改或使用。

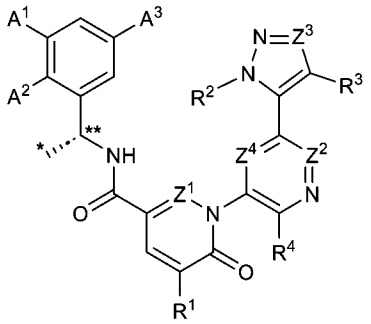
【符號說明】

(無)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種由下式 I 表示之化合物，或其一溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽：

[式 I]



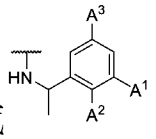
在式 I 中，

Z^1 及 Z^3 各自獨立地為 N 或 CH；

Z^2 為 N 或 CR^a，且 Z^4 為 CH；或

Z^2 為 CR^a，且 Z^4 為 N；以及

R^a 為 H、鹵素、OH、CN；經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷氧基；胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基胺基、經取代或未經取代之二(C_1-C_6 烷基)胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 硫代烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之部分不飽和或飽和 C_3-C_7 環烷基；或含有 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子之一 4 員至 7 員雜環基；

R^1 為 H；D；鹵素；OH；CN；任擇地經氘、OH、側氧基(=O)或鹵素中之一或多者取代之 C_1-C_6 烷基；-NR^AR^B；-OR^A；部分不飽和或飽和 C_3-C_7 環烷基；任擇地經取代之 C_6-C_{10} 芳基；任擇地經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或  ；

R^A 及 R^B 各自獨立地為 H 或任擇地經 R^a 取代之 C_1-C_6 烷基；

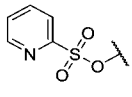
R^2 為 H；任擇地經氘、OH、C_1-C_6 烷氧基或鹵素中之一或多者取代之 C_1-C_6

烷基；含有 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子、任擇地經一或多個 R^{21a} 取代之一 4 員至 7 員雜環基；或任擇地經一或多個 R^{21b} 取代之部分不飽和或飽和 C_3-C_7 環烷基；

R^{21a} 及 R^{21b} 各自獨立地為任擇地經鹵素、CN、OH、C_1-C_6 烷氧基、羧基或側氧基中之一或多者取代之 C_1-C_6 烷基；C_1-C_6 醯基；羧基；C_1-C_6 烷氧基羰基；或 C_1-C_6 烷基磺醯基；

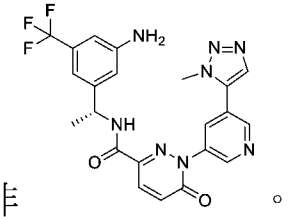
R^3 為 H、鹵素、OH、C_1-C_6 烷氧基、NH_2、C_1-C_6 烷基胺基、二(C_1-C_6 烷基)胺基、NO_2 或 CN；

R^4 為 H、鹵素、OH、C_1-C_6 烷氧基、NH_2、C_1-C_6 烷基胺基、二(C_1-C_6 烷基)胺基、NO_2 或 CN；

A^1 為經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_1-C_6 烷基：氘、鹵素、OH、C_1-C_3 烷氧基、及 C_1-C_3 烷基；或部分不飽和或飽和 C_3-C_7 環烷基；其中該一或多個取代基可鍵結至同一個或不同的碳，且二個鍵結至同一碳原子之 C_1-C_3 烷基可任擇地與其所連接之該碳原子一起形成一 C_3-C_4 環狀環；

A^2 為 H、鹵素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基；

A^3 為 H、胺基、C_1-C_6 烷基胺基或二(C_1-C_6 烷基)胺基；以及

用*及**標記之碳原子任擇地經一或多個氘原子取代；其限制條件為由式 I 表示之該化合物並非。

【請求項2】 如請求項 1 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1、R^2及A^1中之一或多者包含氘；及/或

用*及**標記之碳原子中之一或多者經氘取代。

【請求項3】 如請求項 1 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中 Z^4 為 CH。

【請求項4】 如請求項 3 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

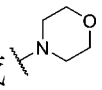
Z^2 為 CR^a，以及

R^a及R^4均為 H；或

R^a為鹵素、OH、CN、C_1-C_6烷氧基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、二(C_1-C_6烷基)胺基、C_1-C_6烷基、部分不飽和或飽和 C_3-C_7環烷基或含有 1 或 2 個選自 N 及 O 之雜原子之一 4 員至 6 員雜環基，且R^4為 H 或鹵素；或

R^a為 H，且R^4為鹵素。

【請求項5】 如請求項 4 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

R^a為 H、F、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-OCH_3、-CH_3或，以及

R^4為 H 或 F。

【請求項6】 如請求項 1 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

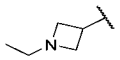
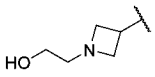
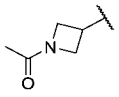
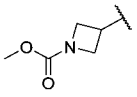
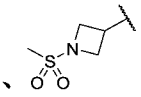
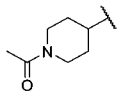
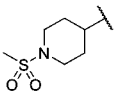
R^2為含有 1 或 2 個選自 N 及 O 之雜原子、任擇地經一或多個R^{21a}取代之一 4 員至 6 員雜環基；或任擇地經一或多個R^{21b}取代之部分不飽和或飽和 C_3-C_7環烷基；及/或

R^3為鹵素，以及

R^{21a}為任擇地經 OH、C_1-C_4烷氧基或側氧基中之一或多者取代之 C_1-C_4烷

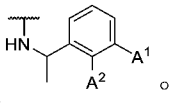
基；C_1-C_4醯基；C_1-C_4烷氧基羰基；或 C_1-C_4烷基磺醯基，且 R^{21b} 為鹵素。

【請求項7】 如請求項 1 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

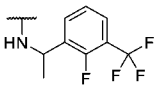
R^2 為-CH_3、-CD_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CH_2CH_2OH、環丙基、、環丁基、、、、、、、、、、、、或，以及

R^3 為 H 或 Cl。

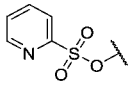
【請求項8】 如請求項 1 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為 H；D；鹵素；CN；任擇地經氘、OH、側氧基(=O)或鹵素中之一或多者取代之 C_1-C_6 烷基；部分不飽和或飽和 C_3-C_7 環烷基；C_6-C_{10} 芳基；或。

【請求項9】 如請求項 8 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為 H、D、F、Br、Cl、CN、甲基、乙基、CD_3、CF_3、-CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$、-$C(OH)(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、環丙基、環己基、環己烯基、苯基或。

【請求項10】如請求項 1 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

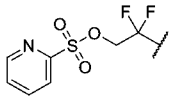
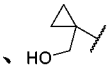
A^1 為經二個或更多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_1-C_6 烷基：氘、鹵素、OH、C_1-C_3烷氧基、及 C_1-C_3烷基；或部分不飽和或飽和

C_3-C_7 環烷基；其中該等二個 C_1-C_3 烷基在鍵結至同一碳原子時與其所連接之該碳原子一起形成一 C_3-C_4 環狀環，

A^2 為 H、鹵素或 C_1-C_4 烷基，以及

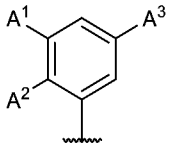
A^3 為 H 或胺基。

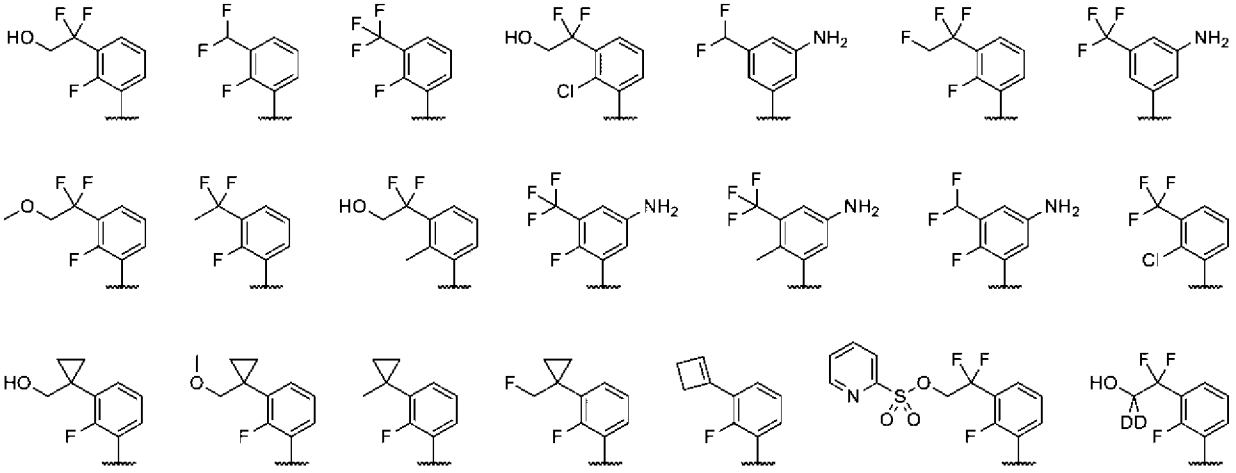
【請求項11】如請求項 10 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

A^1 係選自由以下組成之群：$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-CF_2CH_2F$、$-CF_2CH_2OH$、$-CF_2CD_2OH$、$-CF_2CH_2OCH_3$、、、、、及環丁烯基；以及

A^2 為 H、F、Cl 或 $-CH_3$。

【請求項12】如請求項 1 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

式 I 之  係選自以下結構：

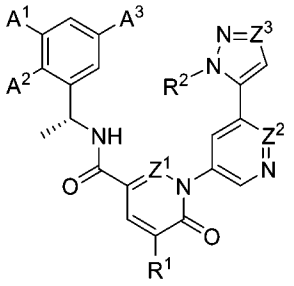


。

【請求項13】如請求項 1 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上

可接受之鹽，其中該化合物為由下式 I-1 表示的一化合物：

[式 I-1]



在式 I-1 中，

Z^1 及 Z^3 各自獨立地為 N 或 CH；

Z^2 為 N 或 CR^a；

R^a 為 H、鹵素、OH、CN、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 硫代烷氧基或經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

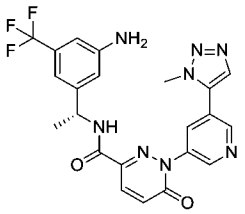
R^1 為 H、鹵素、OH、CN；任擇地經一或多個氘或鹵素取代之 C_1-C_6 烷基；-NR^AR^B、-OR^A、C_3-C_6 環烷基、任擇地經取代之 C_6-C_{10} 芳基或任擇地經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

R^A 及 R^B 各自獨立地為任擇地經 R^a 取代之 C_1-C_6 烷基；

R^2 為 H 或任擇地經氘或鹵素中之一或多者取代之 C_1-C_6 烷基；

A^1 為經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_1-C_6 烷基：鹵素、OH、C_1-C_3 烷氧基及 C_1-C_3 烷基，其中該一或多個取代基可鍵結至同一個或不同的碳，且二個鍵結至同一碳原子之 C_1-C_3 烷基可任擇地與其所連接之該碳原子一起形成一 C_3-C_4 環狀環；

A^2 為 H、鹵素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基；以及



A^3 為 H 或胺基，其限制條件為由式 I-1 表示之該化合物並非 。

【請求項14】如請求項 13 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

Z^1 為 N，且 Z^2 為 CH，且 Z^3 為 N 或 CH；或

Z^1 及 Z^2 均為 CH，且 Z^3 為 N；或

Z^1 及 Z^2 均為 N，且 Z^3 為 N 或 CH。

【請求項15】如請求項 13 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為 H、鹵素、CN、C_1-C_3 烷基或 C_3-C_5 環烷基；以及

R^2 為任擇地經一或多個氘取代之 C_1-C_3 烷基。

【請求項16】如請求項 13 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

A^1 為經二個或更多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_1-C_3 烷基：F、OH 及甲氧基；

A^2 為 H、鹵素或 C_1-C_3 烷基，以及

A^3 為 H。

【請求項17】如請求項 13 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

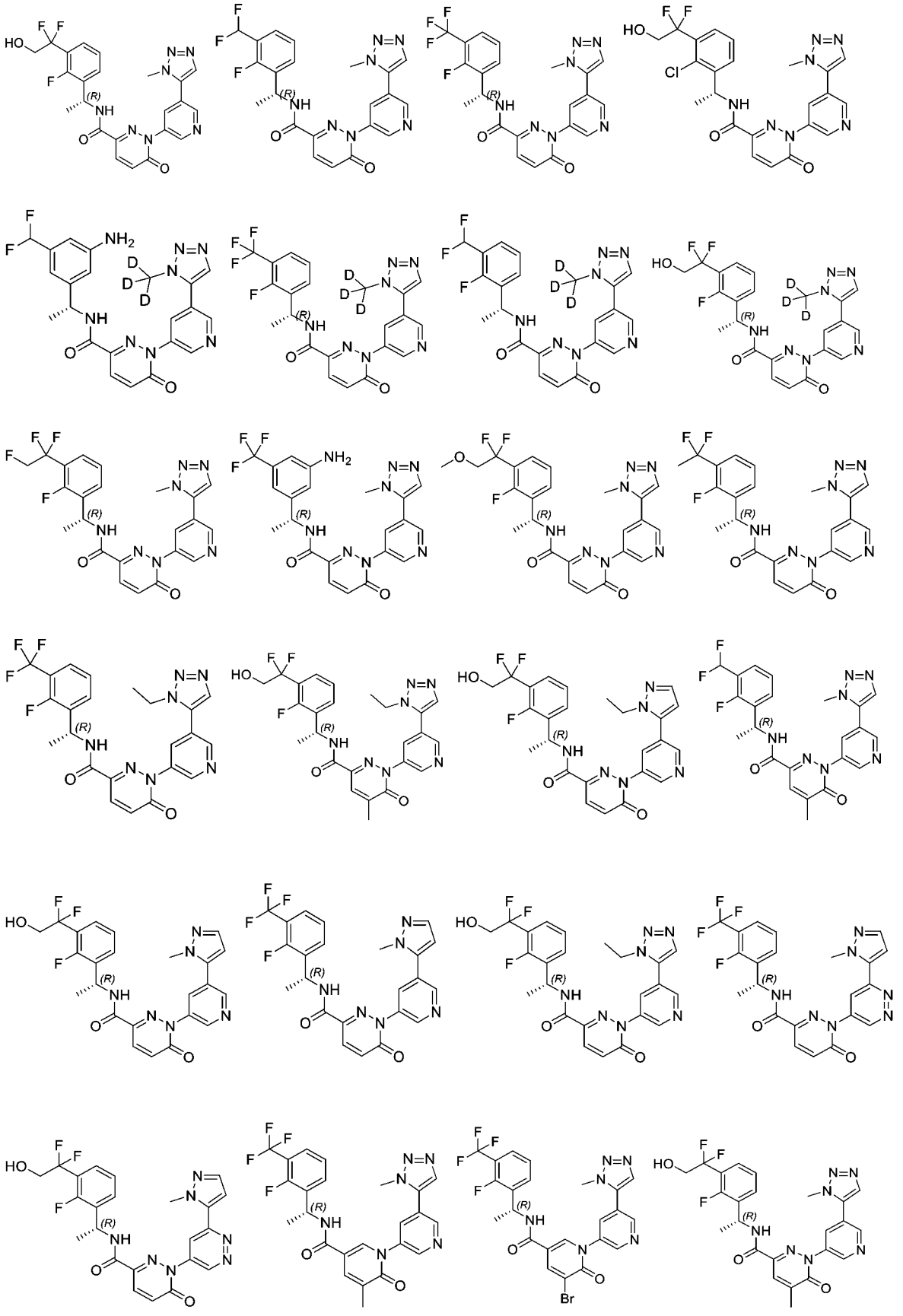
A^1 為經二個或更多個 F 取代之 C_1-C_3 烷基，

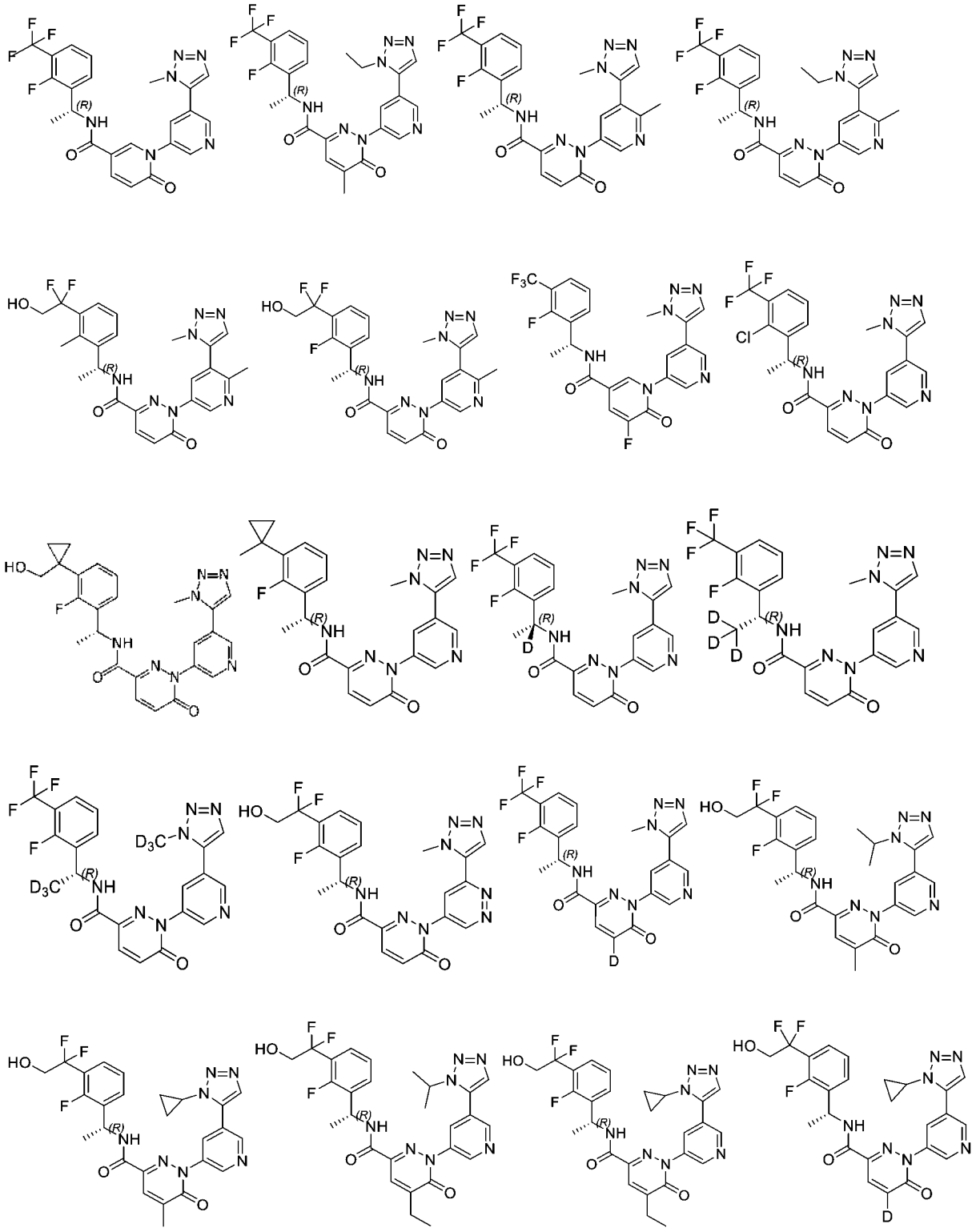
A^2 為 H、鹵素或 C_1-C_3 烷基，以及

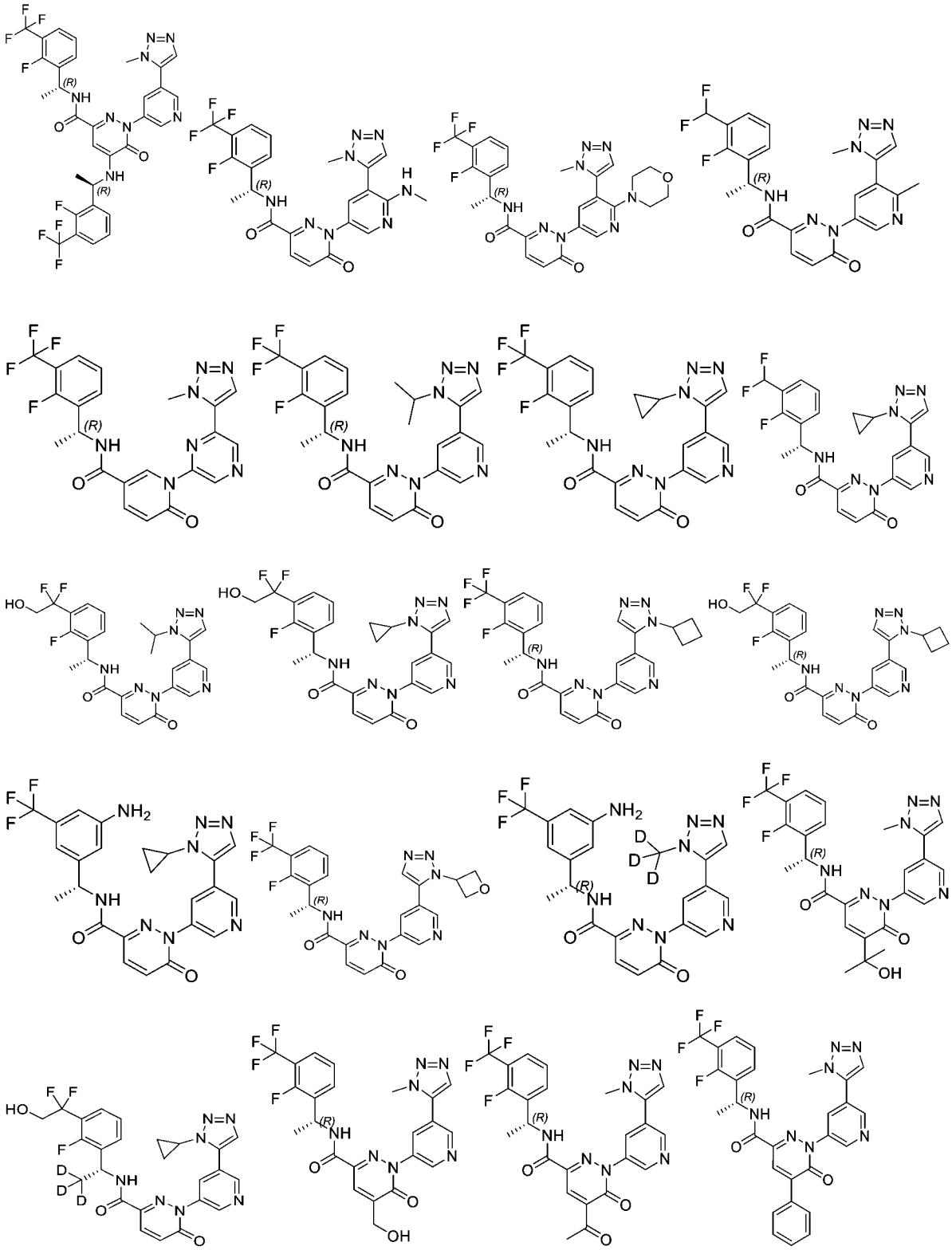
A^3 為胺基。

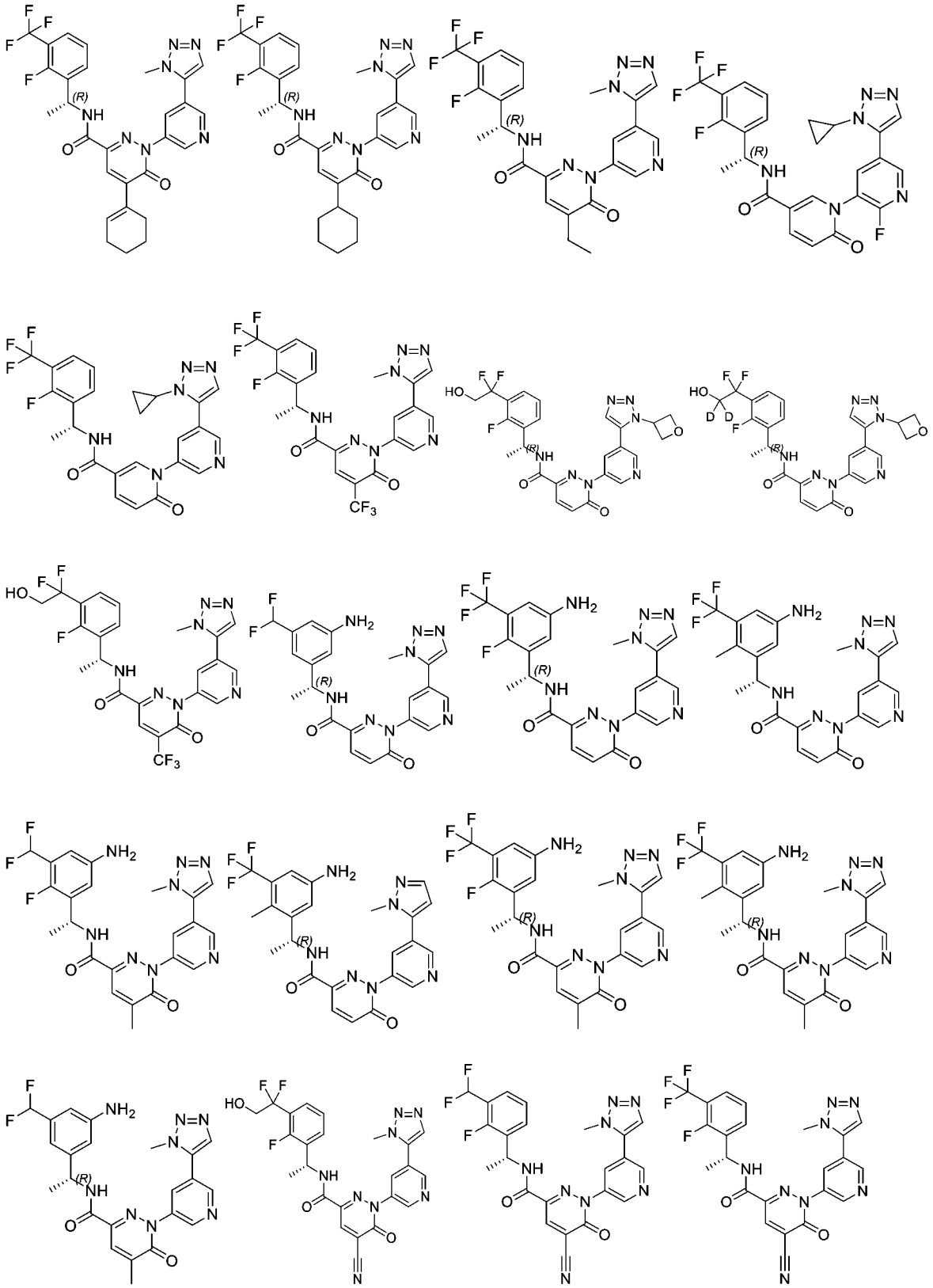
【請求項18】如請求項 1 之化合物或其溶劑合物、立體異構體或醫藥學上

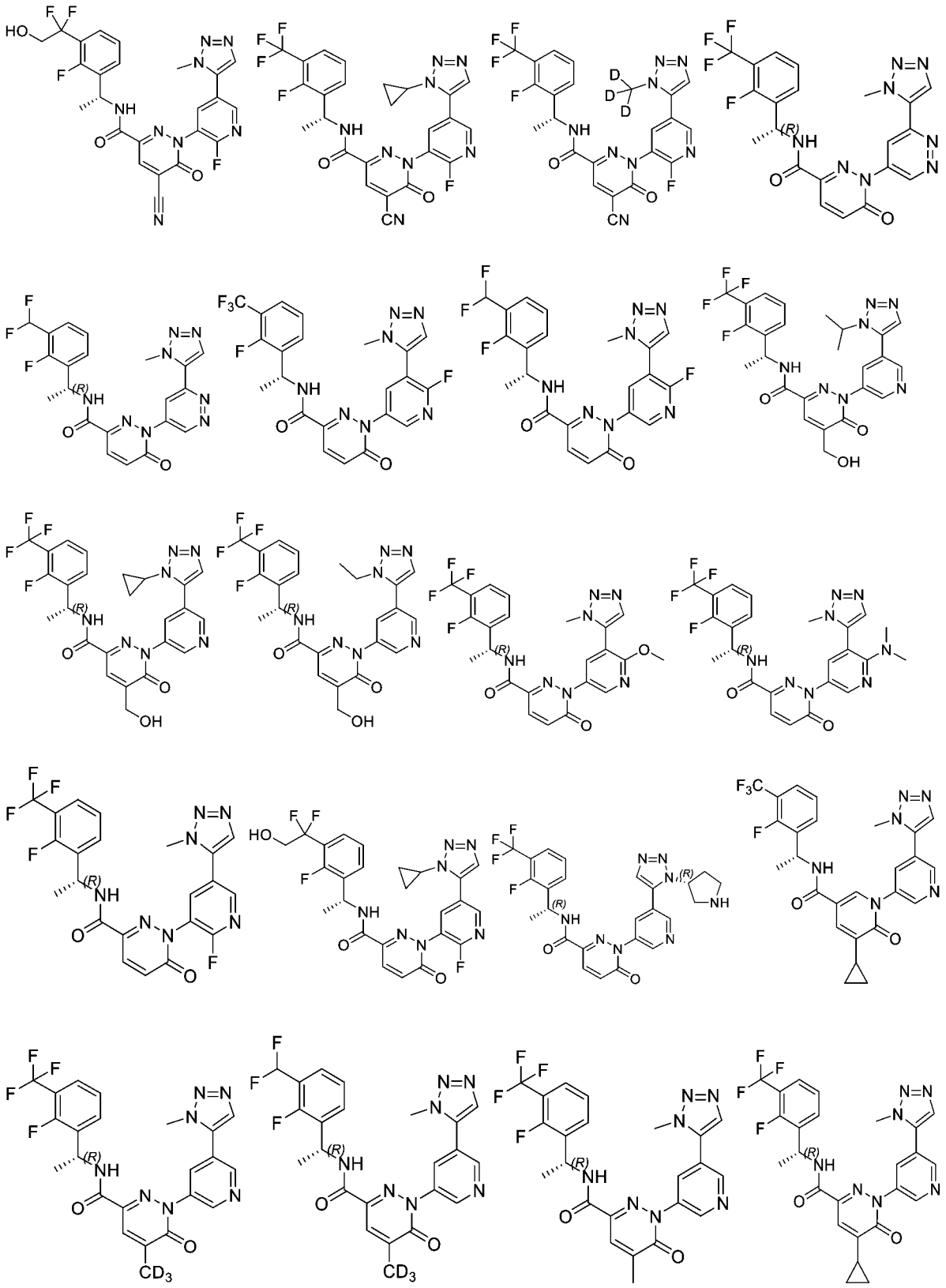
可接受之鹽，其特徵在於該化合物係選自：

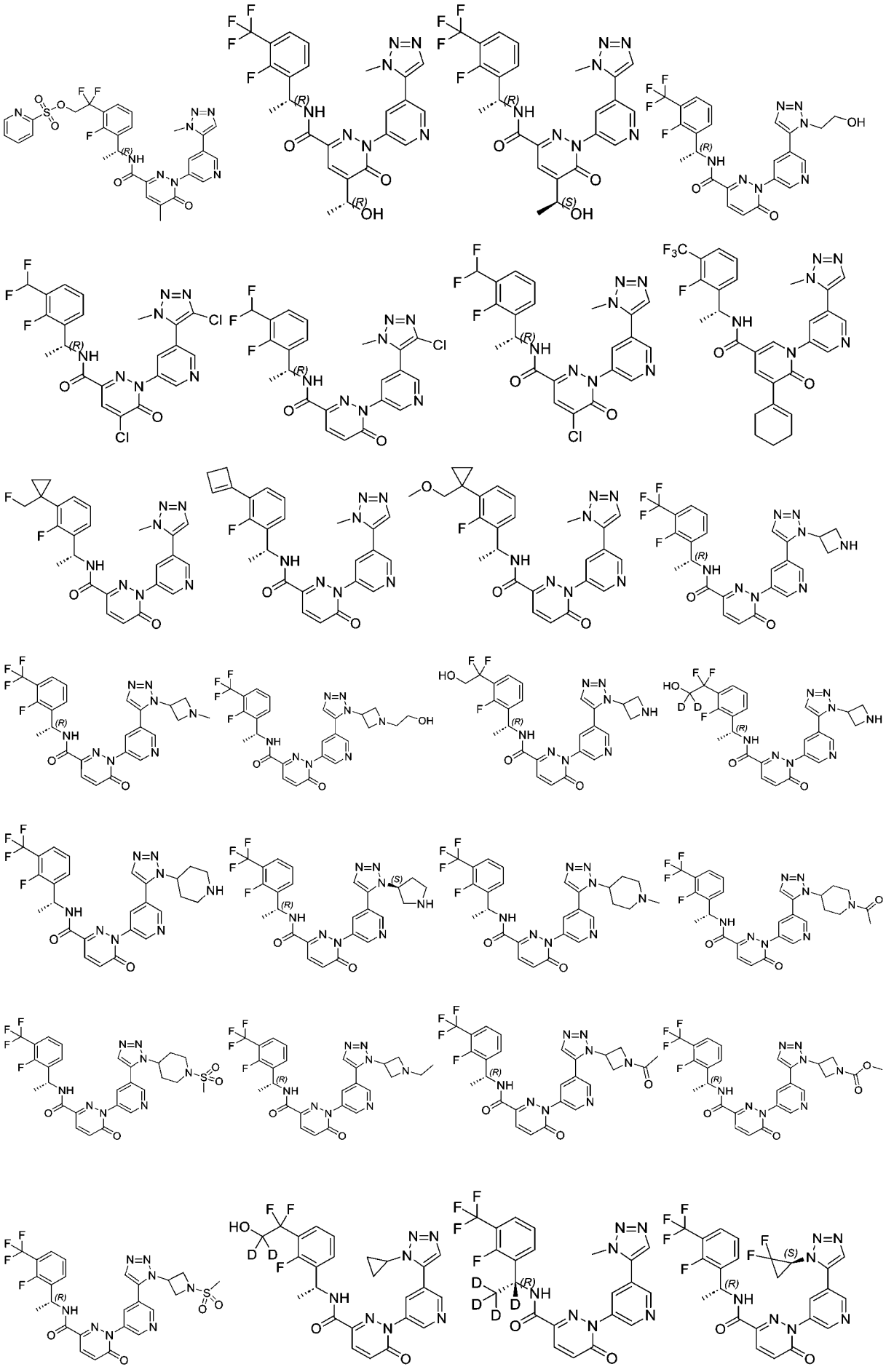


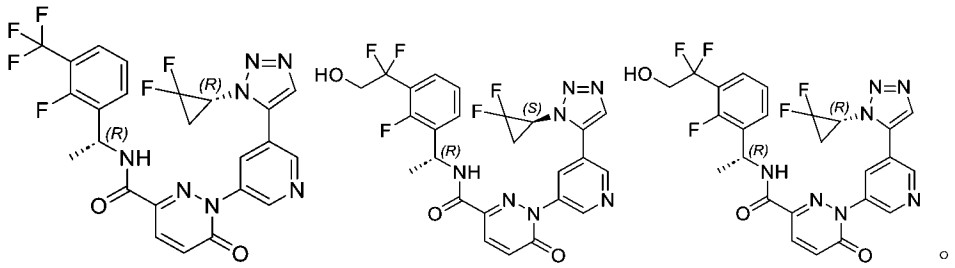












【請求項19】一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽作為一活性成分。

【請求項20】如請求項 19 之醫藥組成物，其特徵在於該醫藥組成物係用於預防或治療一 SOS1 介導之疾病。

【請求項21】如請求項 20 之醫藥組成物，其特徵在於該 SOS1 介導之疾病為癌症或 RAS 蛋白家族病變(RASopathy)。

【請求項22】如請求項 21 之醫藥組成物，其特徵在於該癌症係選自由以下組成之群：胰臟癌、肺癌、結腸直腸癌、膽道癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、子宮癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、膀胱癌、尿道上皮癌、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食道癌、肝細胞癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、腎癌及肉瘤。

【請求項23】如請求項 21 之醫藥組成物，其特徵在於該 RAS 蛋白家族病變係選自由以下組成之群：1 型神經纖維瘤病、努南氏症候群(Noonan syndrome)、豹皮症候群(Leopard syndrome)、毛細管畸形-動靜脈畸形症候群、科斯特洛氏症候群(Costello syndrome)、心-顏面-皮膚症候群(CFC 症候群)、利吉斯氏症候群(Legius syndrome)及遺傳性齒齦纖維瘤病。

【請求項24】一種用於預防或治療一 SOS1 介導之疾病之方法，其包含向一個體投予如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽。

【請求項25】一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於預防或治療一 SOS1 介導之疾病。

【請求項26】一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其溶劑合物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以預防或治療一 SOS1 介導之疾病之一藥劑。

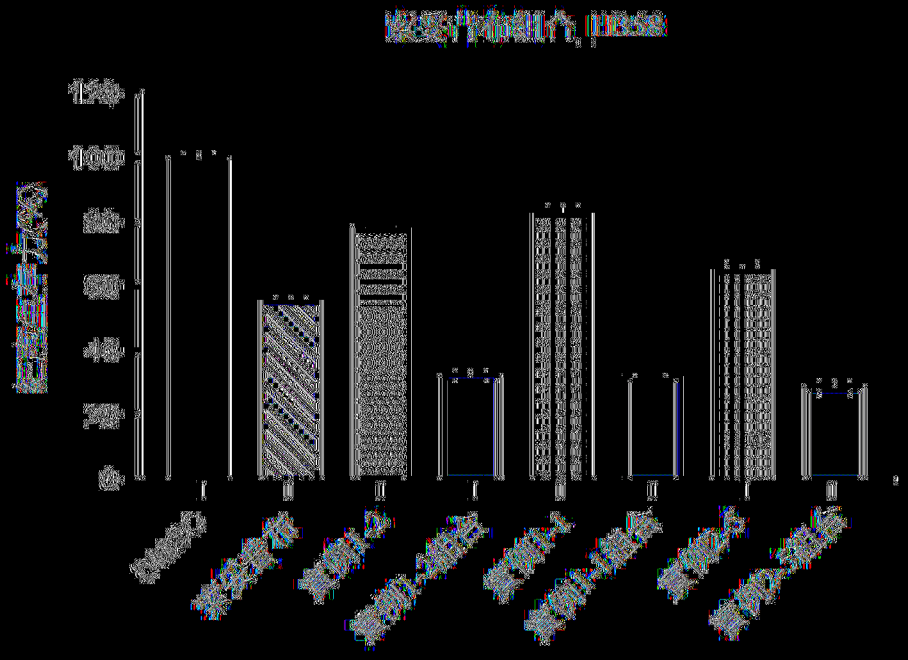


圖 1

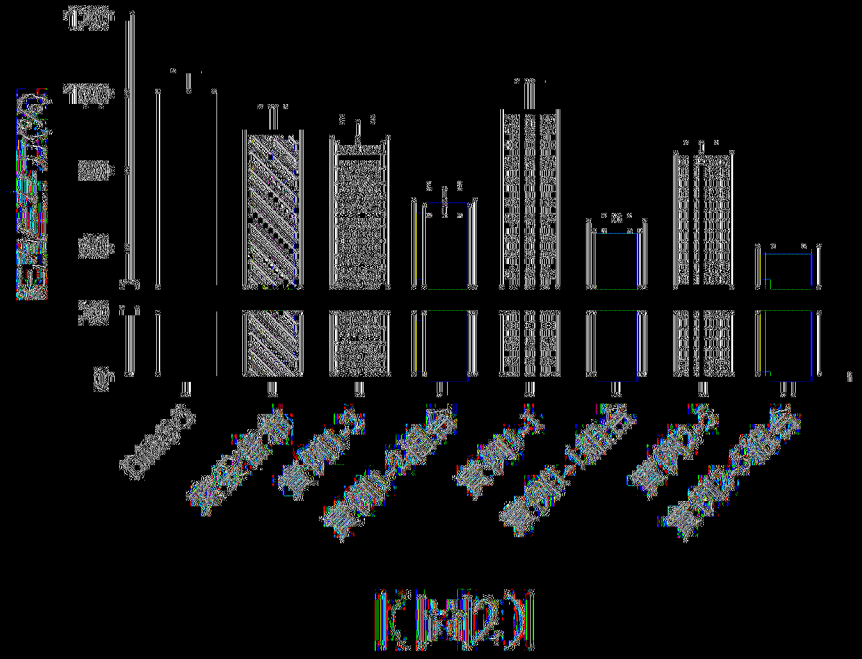


圖 2

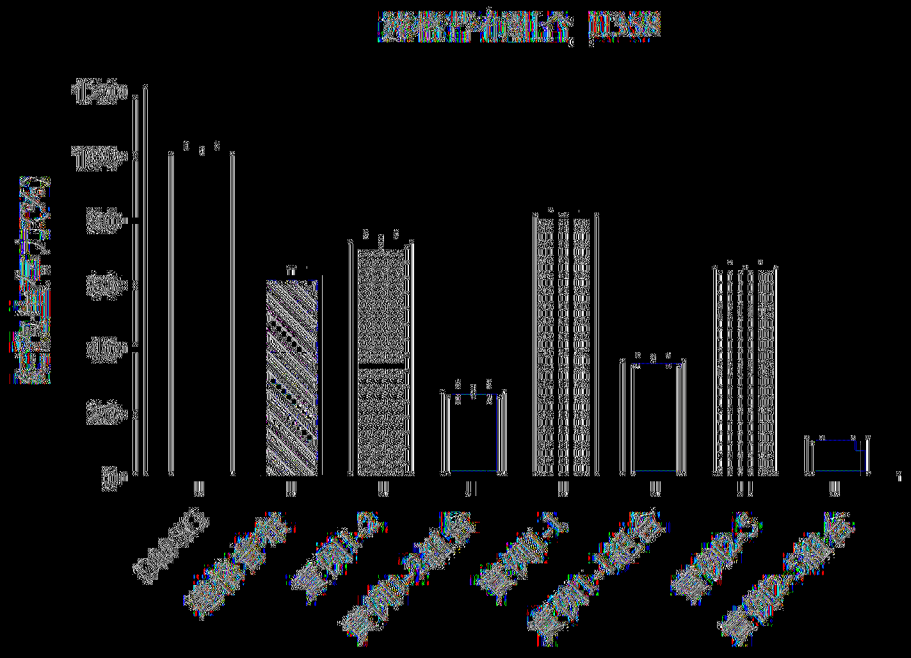


圖3

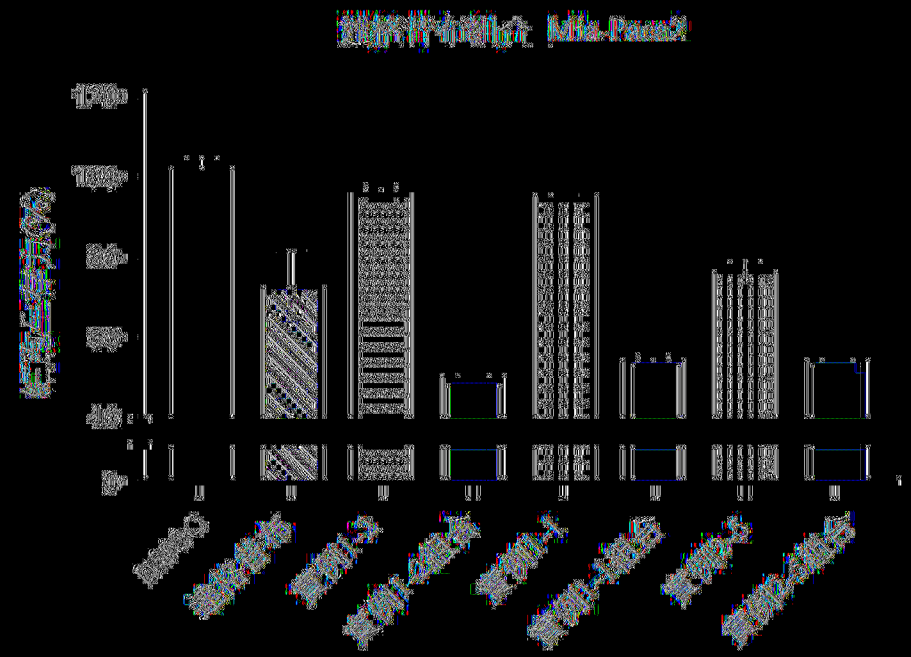
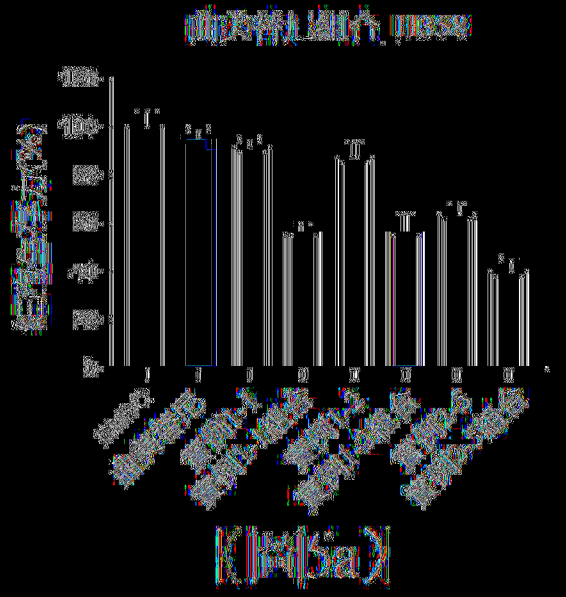
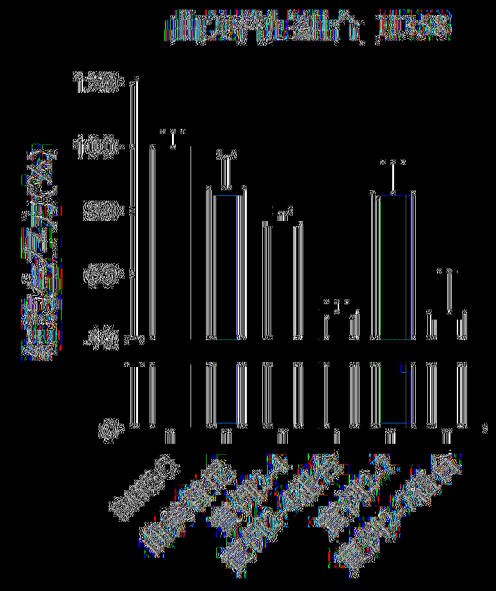


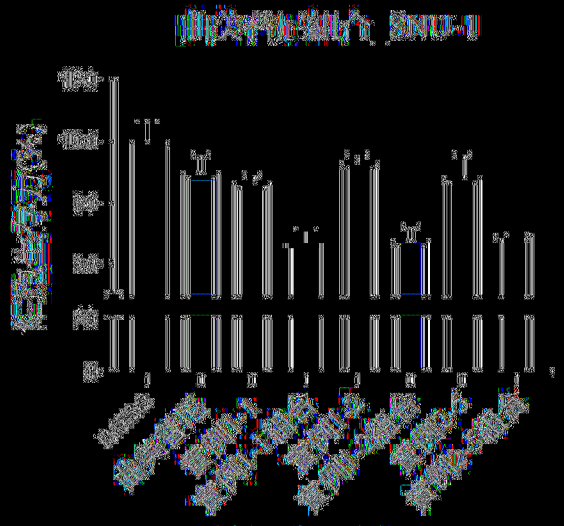
圖4



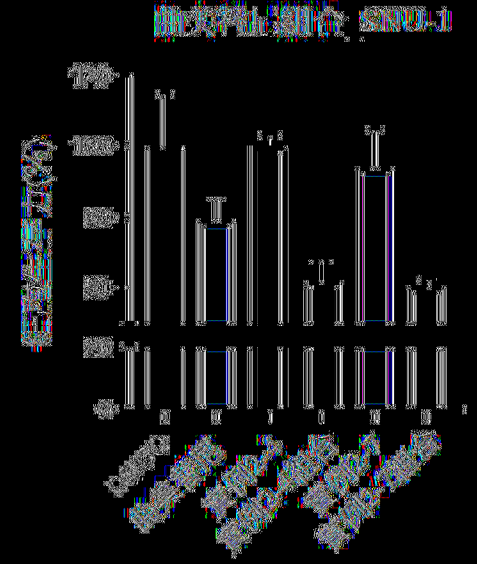
【圖5a】



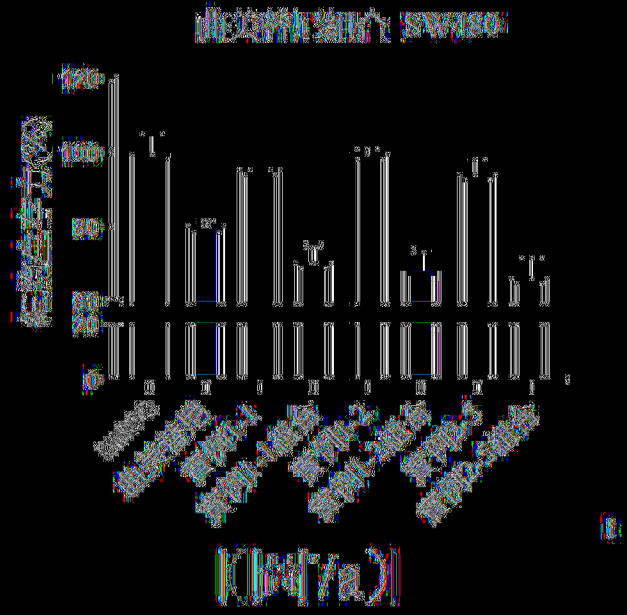
【圖5b】


SNU-1
Cell Viability (%)
Control
0.5
1
5
10
50
100
Concentration (μM)

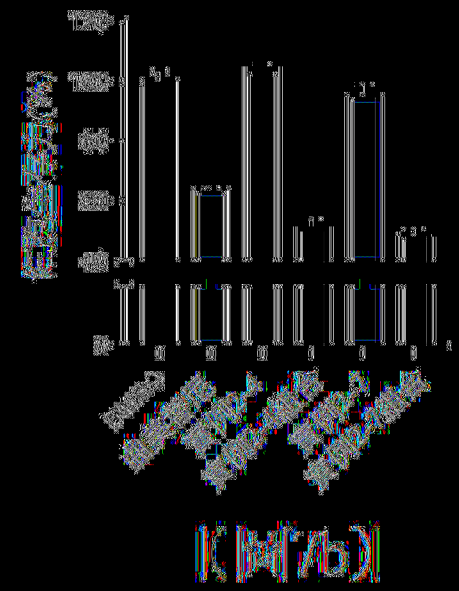
【圖6a】


SNU-1
Cell Viability (%)
Control
0.5
1
5
10
50
100
Concentration (μM)

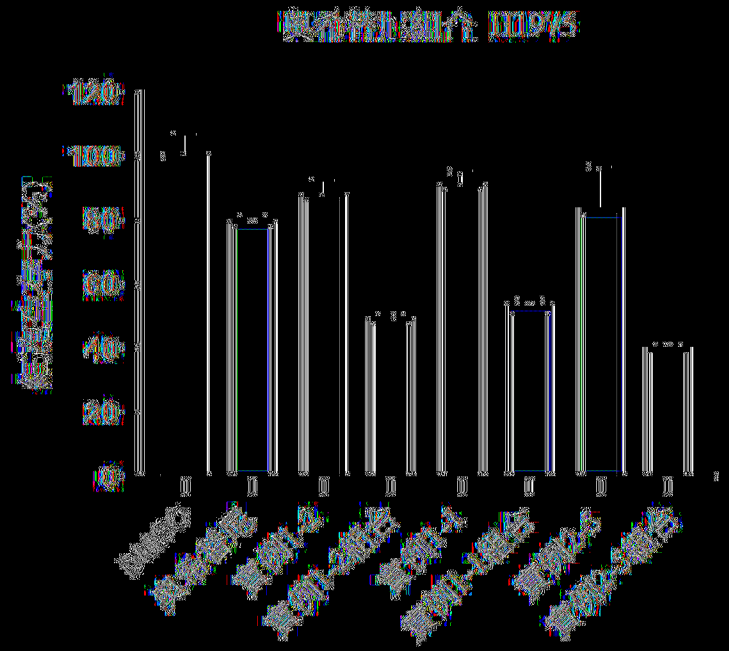
【圖6b】



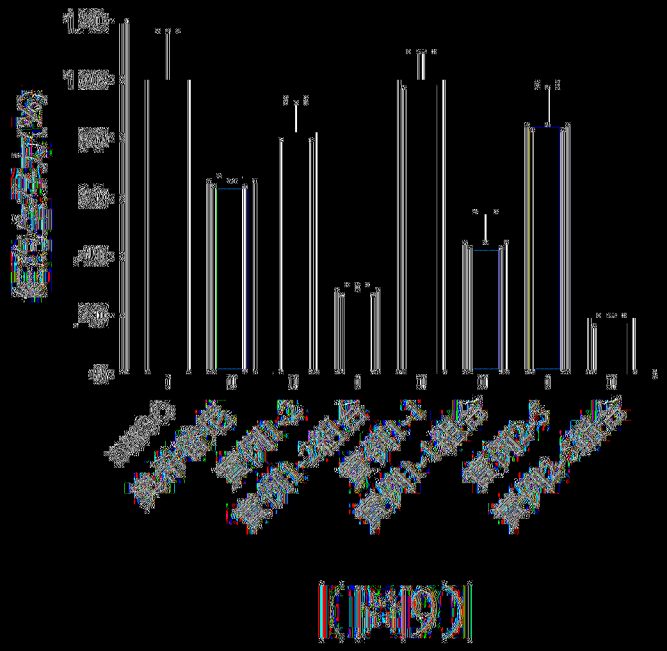
圖(四)(a)



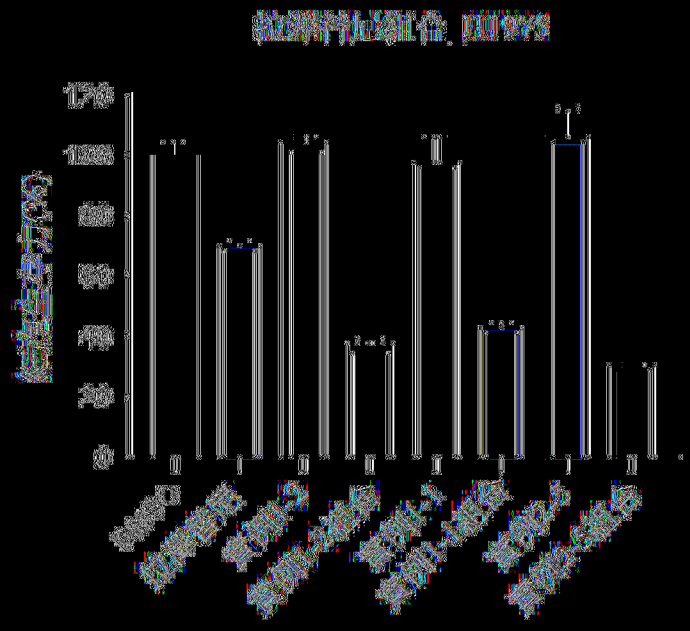
圖(四)(b)



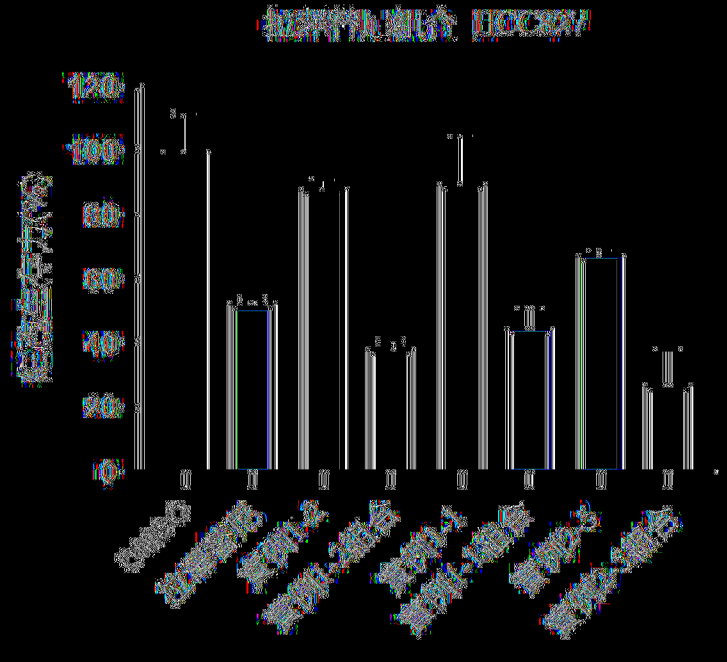
【圖18】



【圖19】



【圖10】



【圖11】

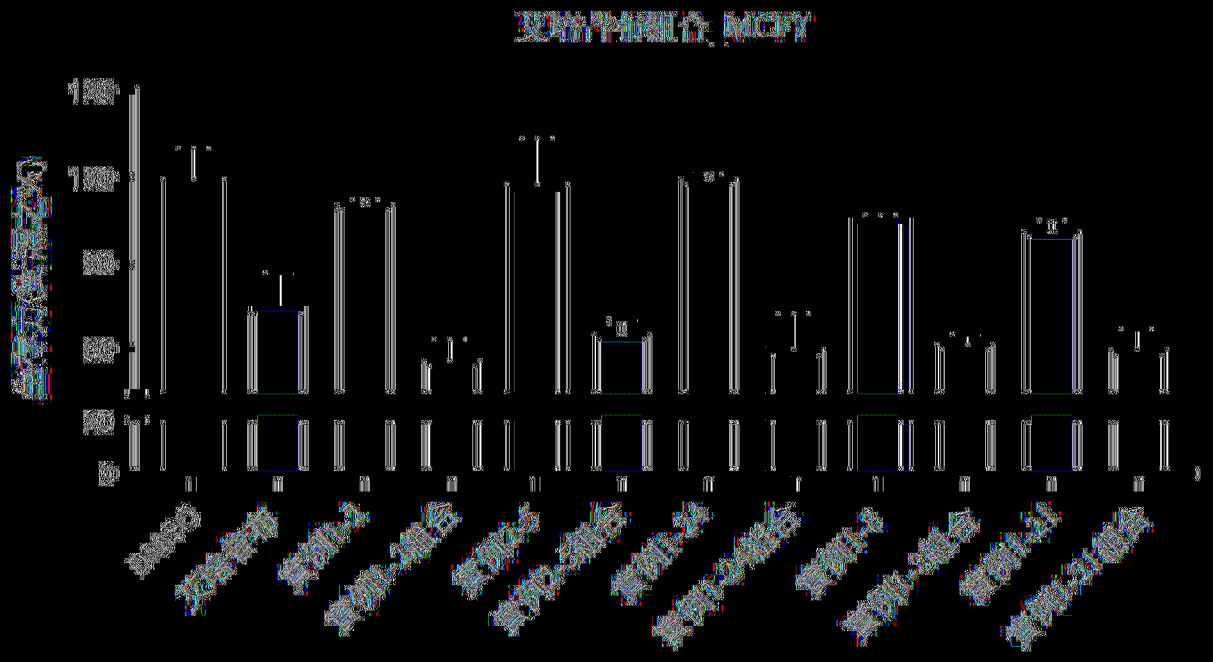


圖12

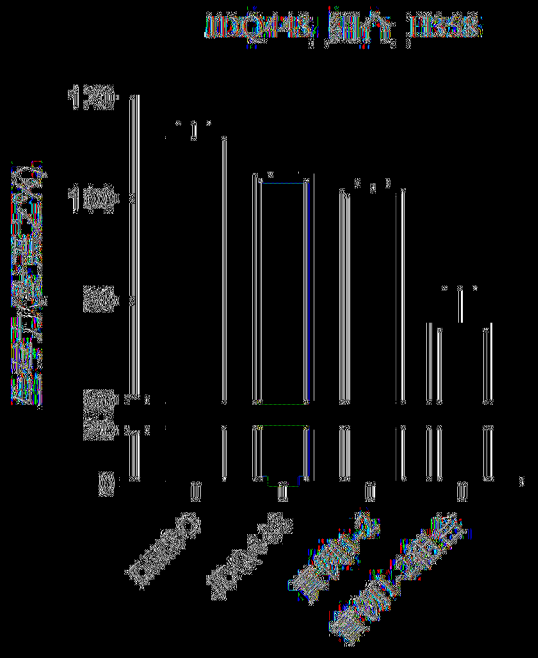


圖13

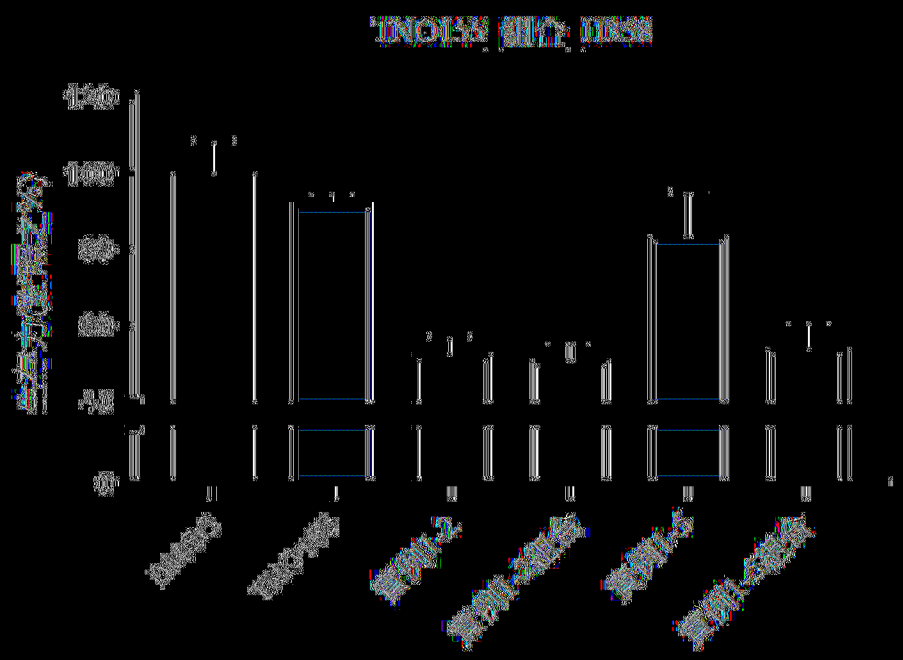


圖14

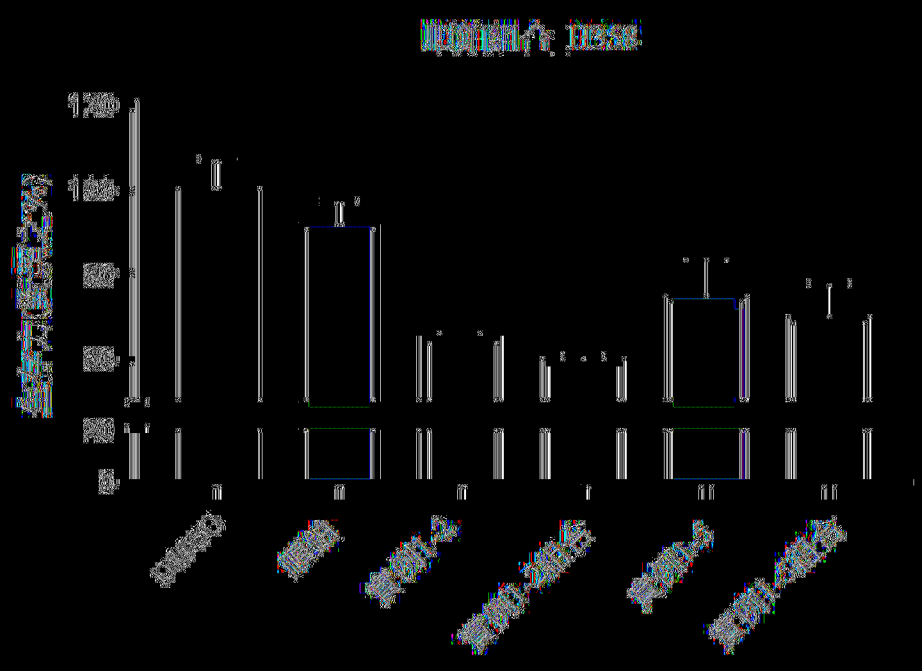
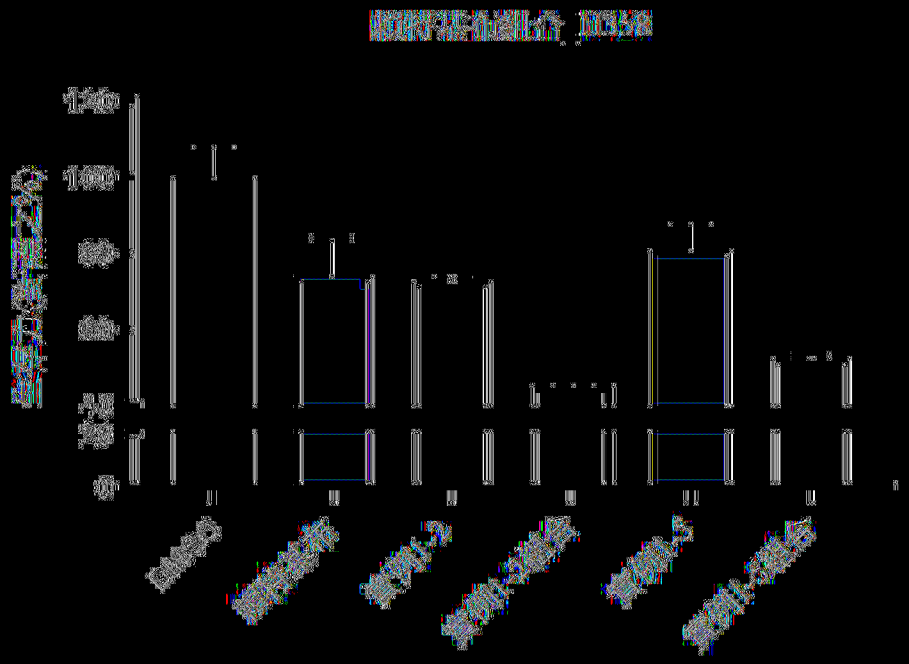
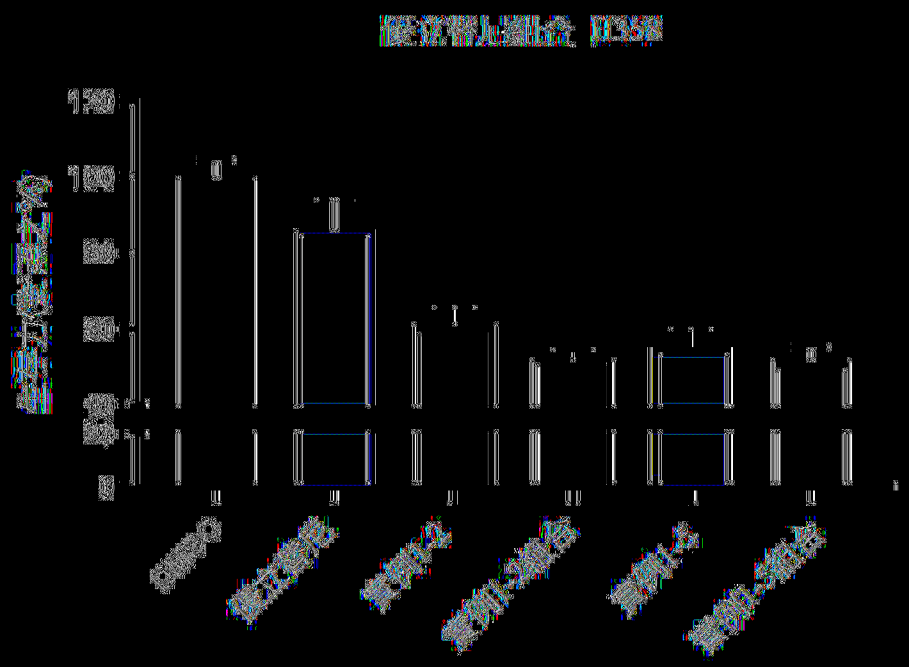


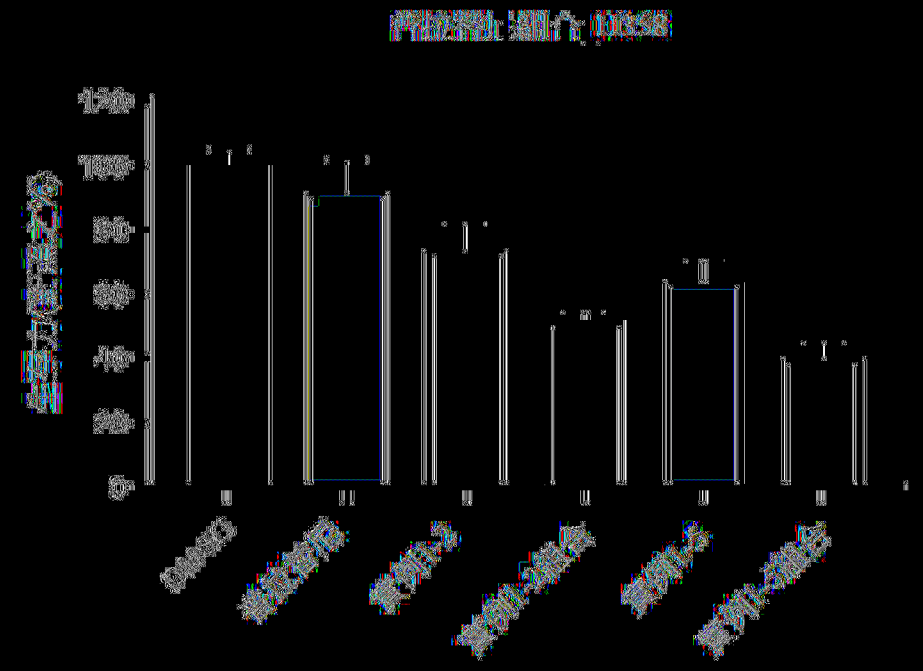
圖15



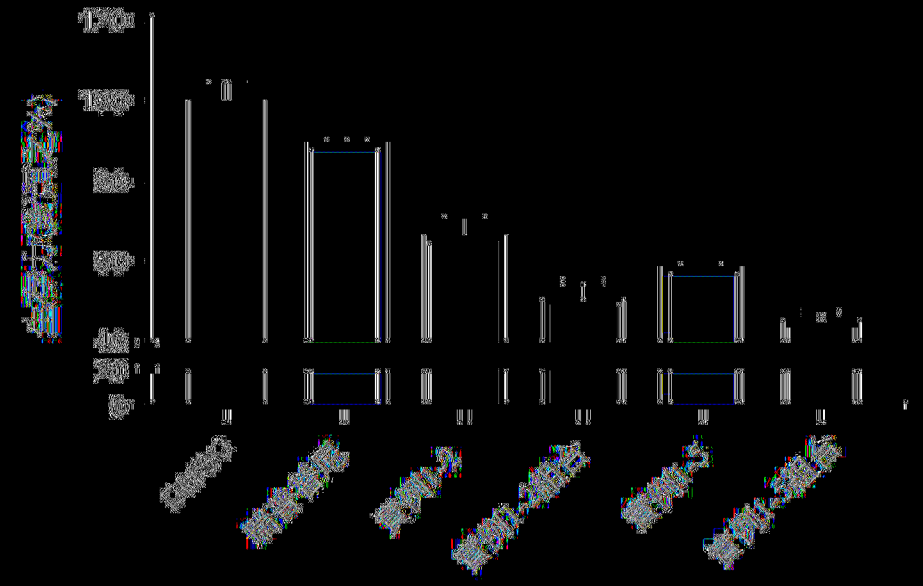
【圖16】



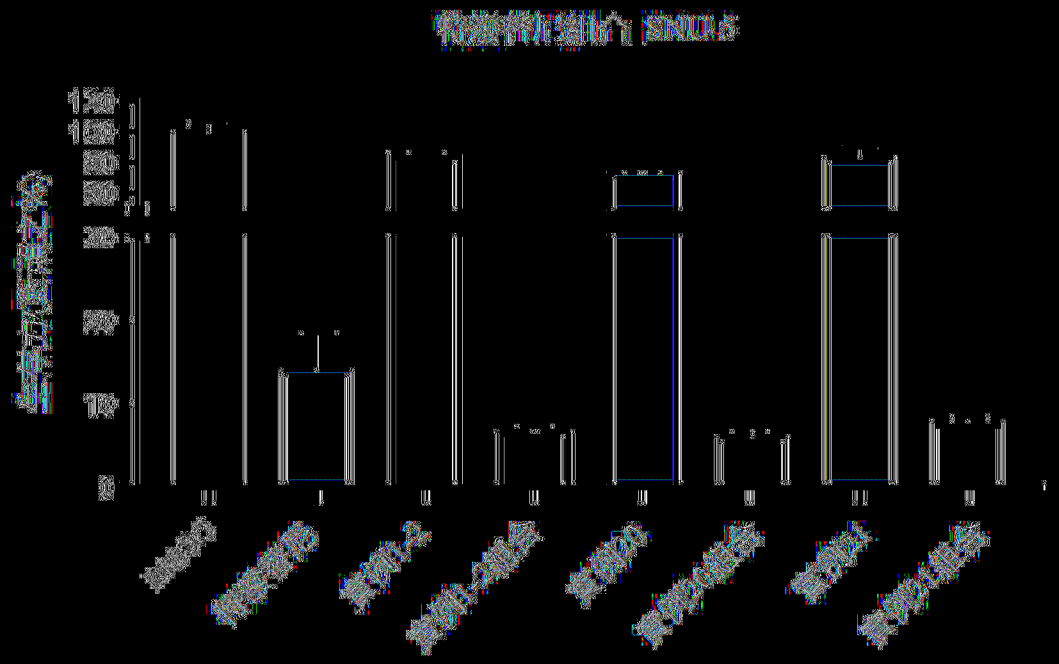
【圖17】



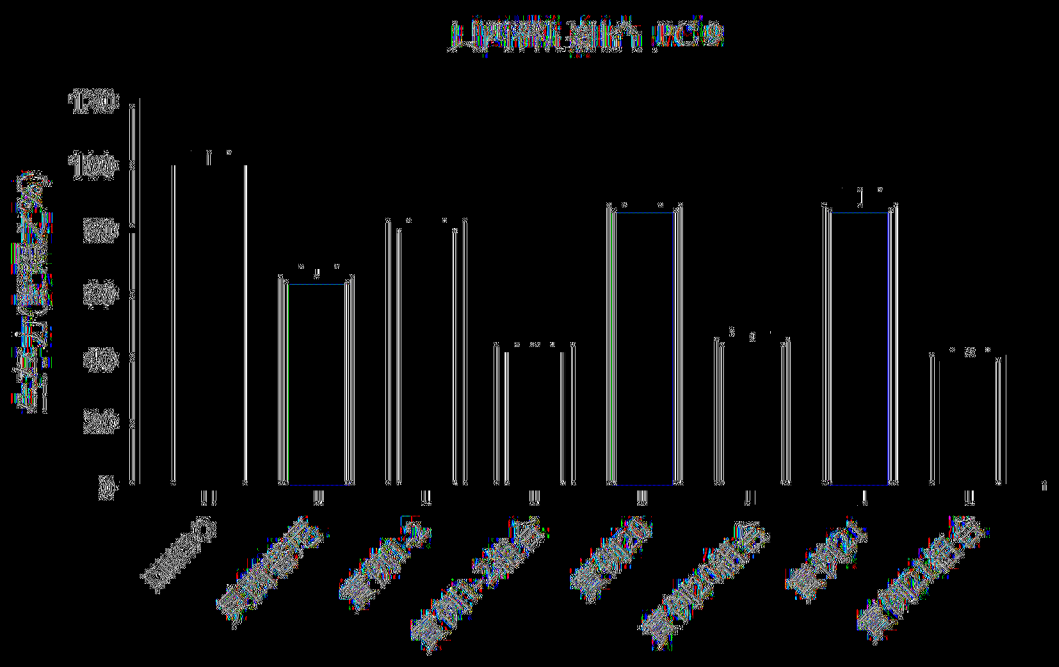
【圖18】



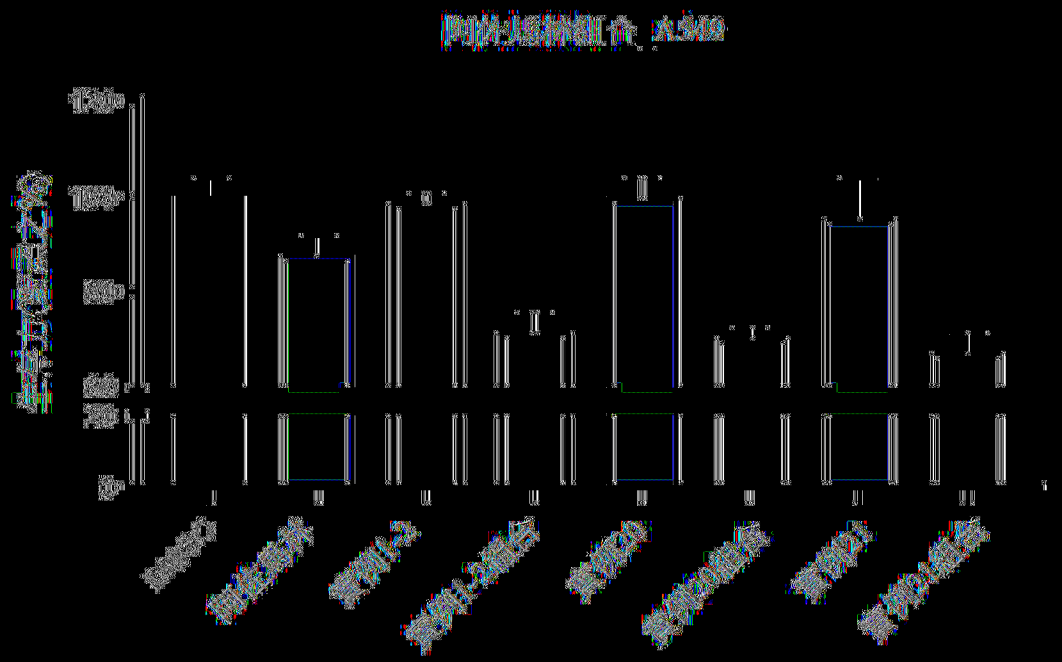
【圖19】



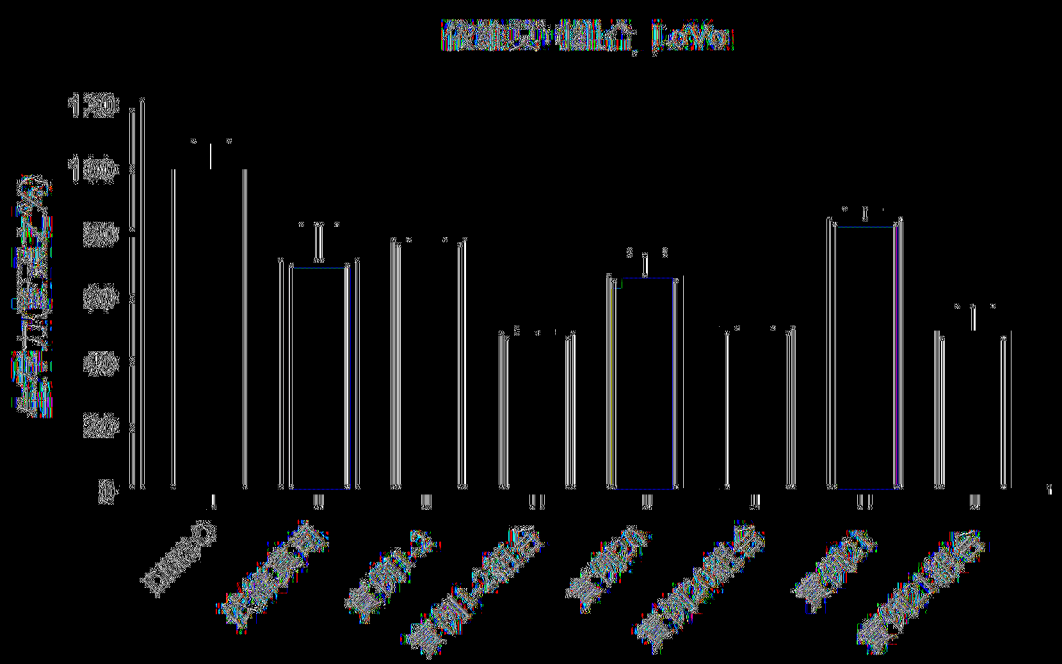
【圖20】



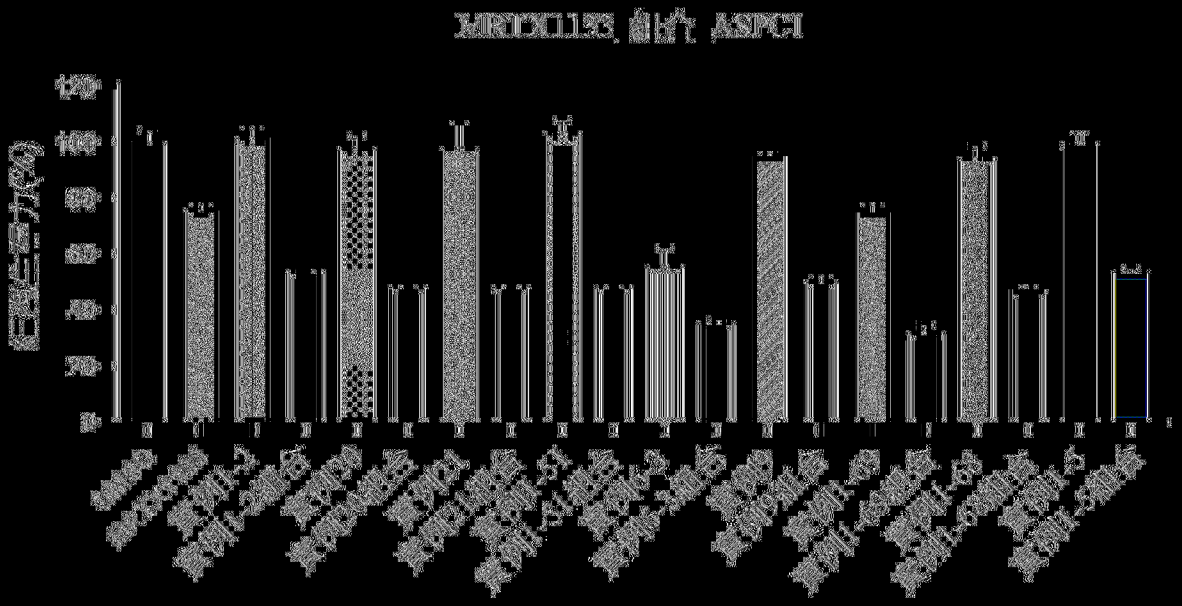
【圖21】



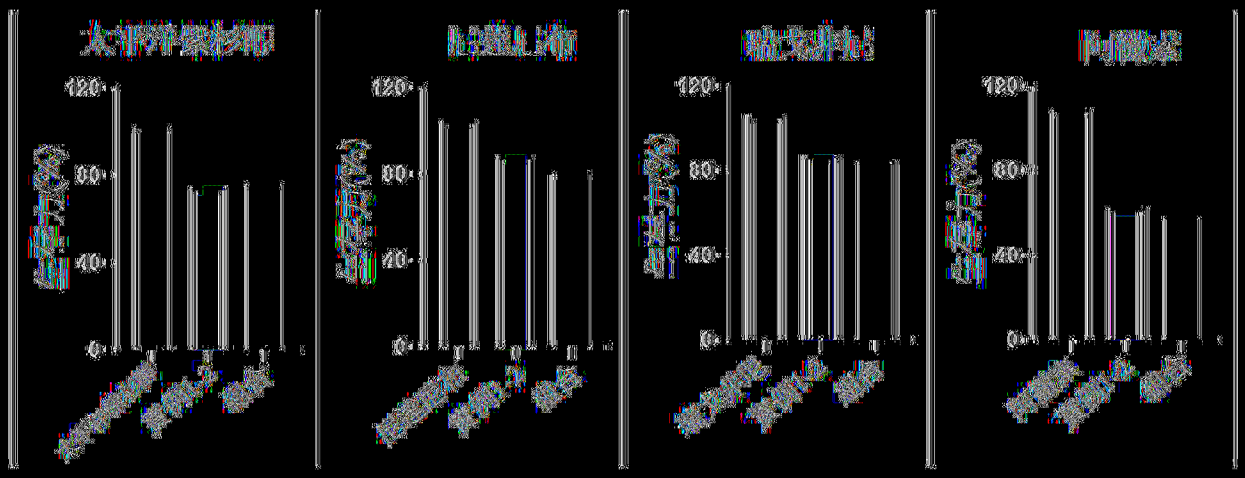
【圖22】



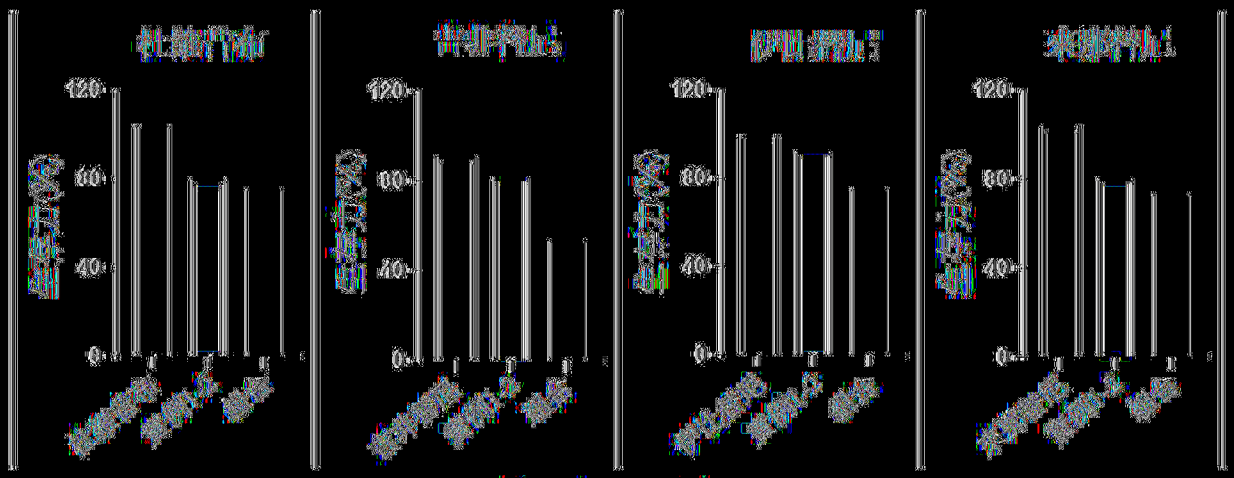
【圖23】


MRCD133 細胞 ASPC1
細胞存活率(%)
0
20
40
60
80
100
120
對照組
實施例1
實施例2
實施例3
實施例4
實施例5
實施例6
實施例7
實施例8
實施例9
實施例10
實施例11
實施例12
實施例13
實施例14
實施例15
實施例16
實施例17
實施例18
實施例19
實施例20
實施例21
實施例22
實施例23
實施例24

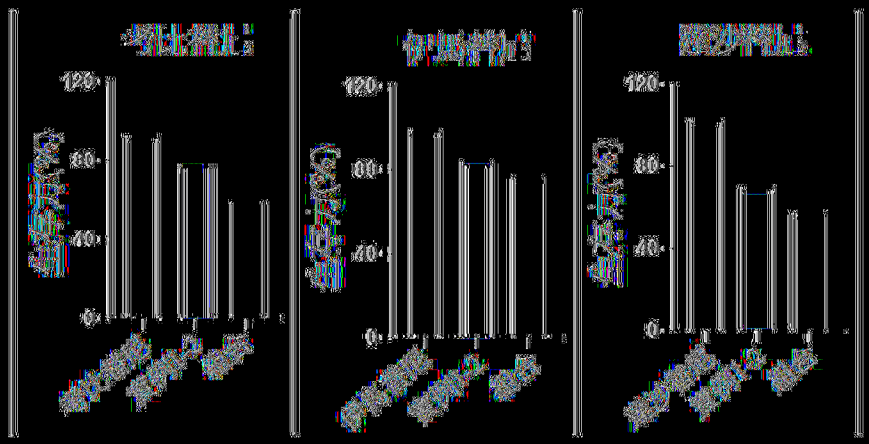
[圖24]



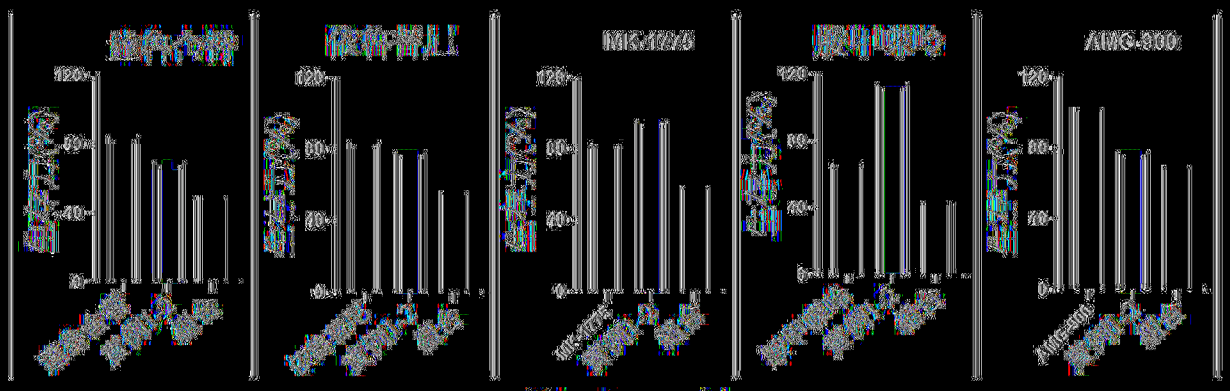
【圖25a】



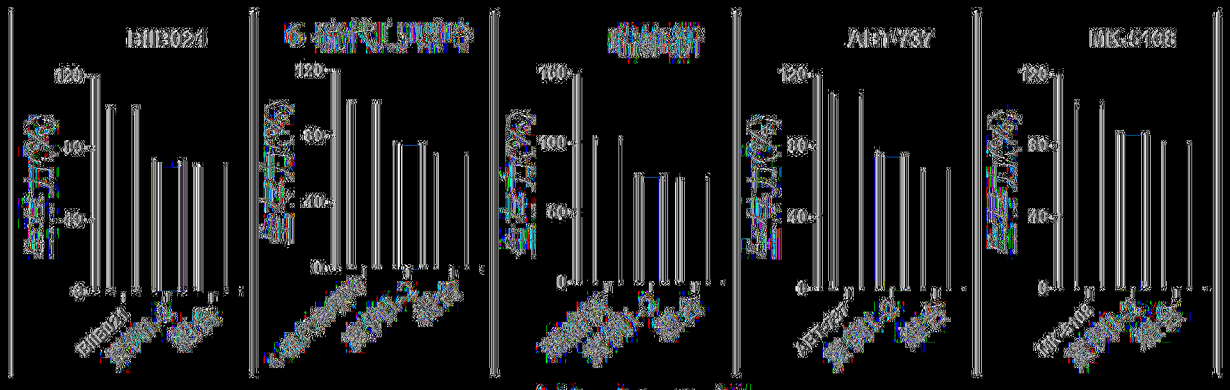
【圖25b】



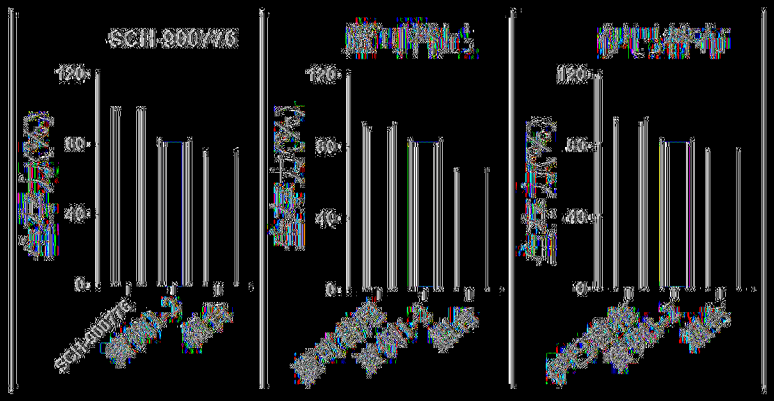
【圖25c】



【圖26a】



【圖26b】



【圖26c】