



(21)申請案號：109103217

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 03 日

(51)Int. Cl.：

*C07D417/14 (2006.01)**C07D487/04 (2006.01)**C07D495/04 (2006.01)**A61K31/427 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)*

(30)優先權：2019/02/04

美國

62/800,827

(71)申請人：美商百健MA公司(美國) BIOGEN MA INC. (US)

美國

(72)發明人：根南 納森 GENUNG, NATHAN (US)；庫其安 凱文 M GUCKIAN, KEVIN M.

(US)；凡索斯 傑佛瑞 VESSELS, JEFFREY (US)；張 磊 ZHANG, LEI (US)；

加恩踏西歐 萊恩 GIANATASSIO, RYAN (US)；林 盈翔 LIN, EDWARD YIN

SHIANG (US)；忻 芷莉 XIN, ZHILI (US)

(74)代理人：陳長文

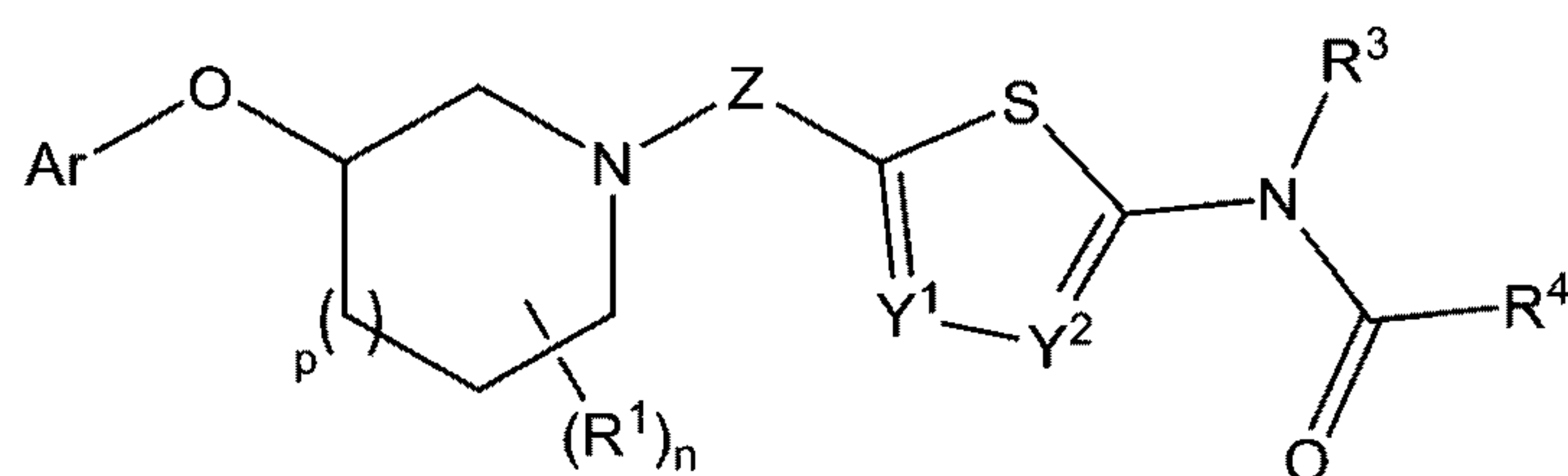
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 193 頁

(54)名稱

雙環醚 O-糖蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-呋喃葡萄糖苷酶抑制劑

(57)摘要

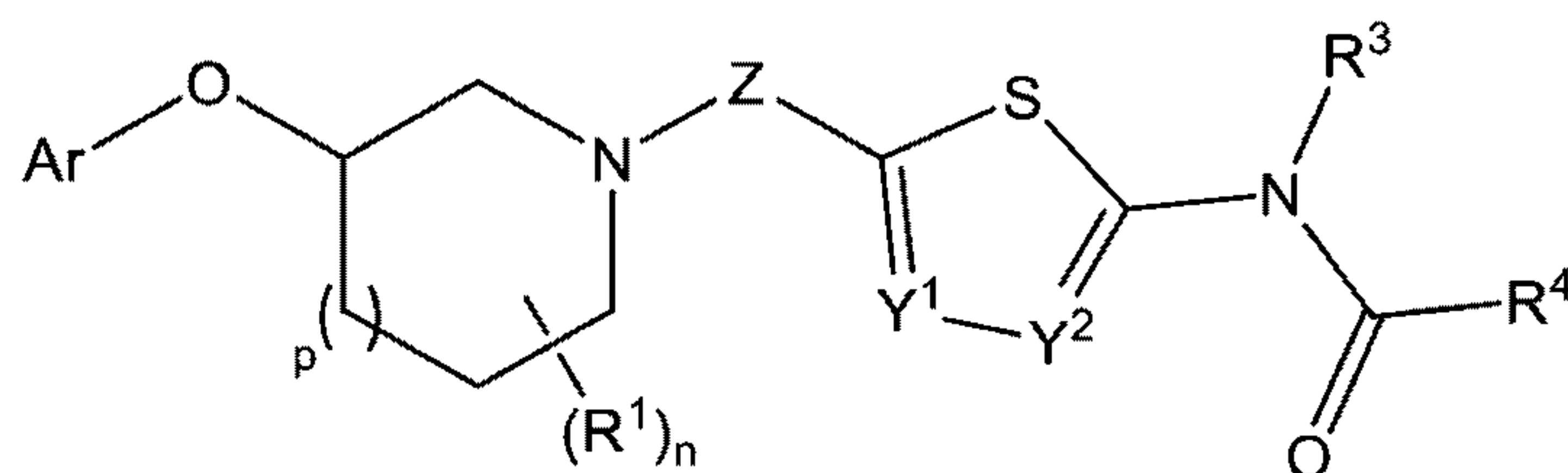
本文描述由式(I)表示之化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、包含該等物質之醫藥組合物以及其製備及使用方法。變數 Ar、X、R¹、R³、R⁴、Y¹、Y²、n 及 p 如本文所定義。

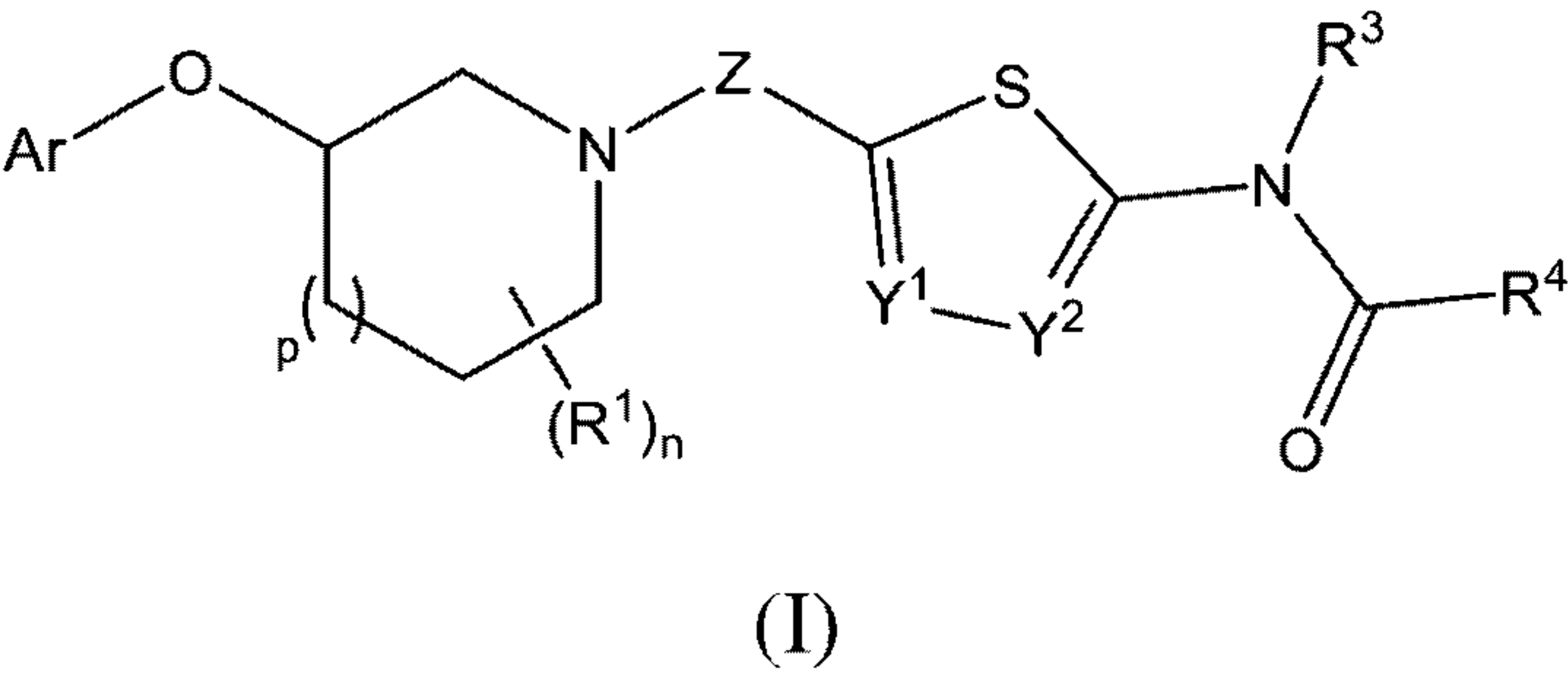
Described herein are compounds represented by formula (I)



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, pharmaceutical compositions comprising the same and methods of preparing and using the same. The variables Ar, X, R¹, R³, R⁴, Y¹, Y², n and p are as defined herein.

特徵化學式：



202045501

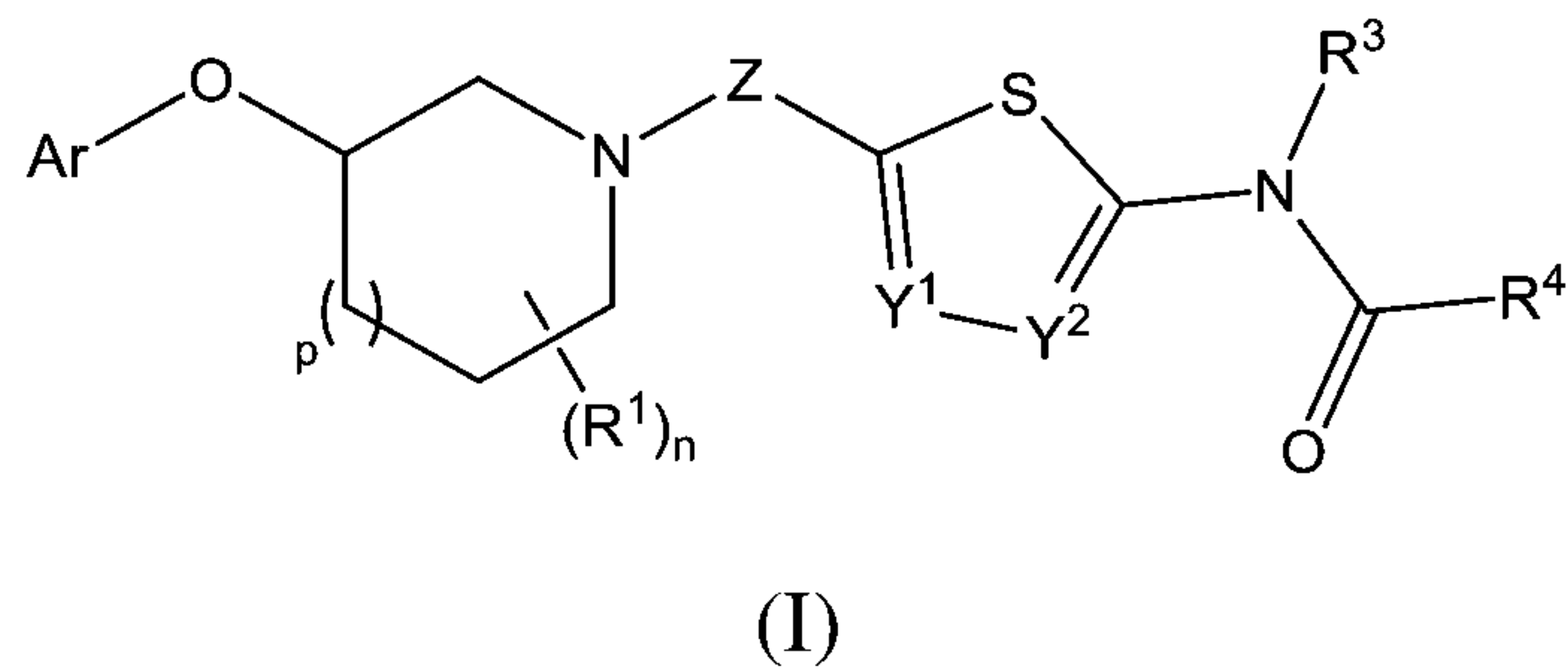
【發明摘要】

【中文發明名稱】雙環醚 O-糖蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-哌喃葡萄糖苷酶抑制劑

【英文發明名稱】BICYCLIC ETHER O-GLYCOPROTEIN-2-ACETAMIDO-2-DE OXY-3-D-GLUCOPYRANOSIDASE INHIBITORS

【中文】

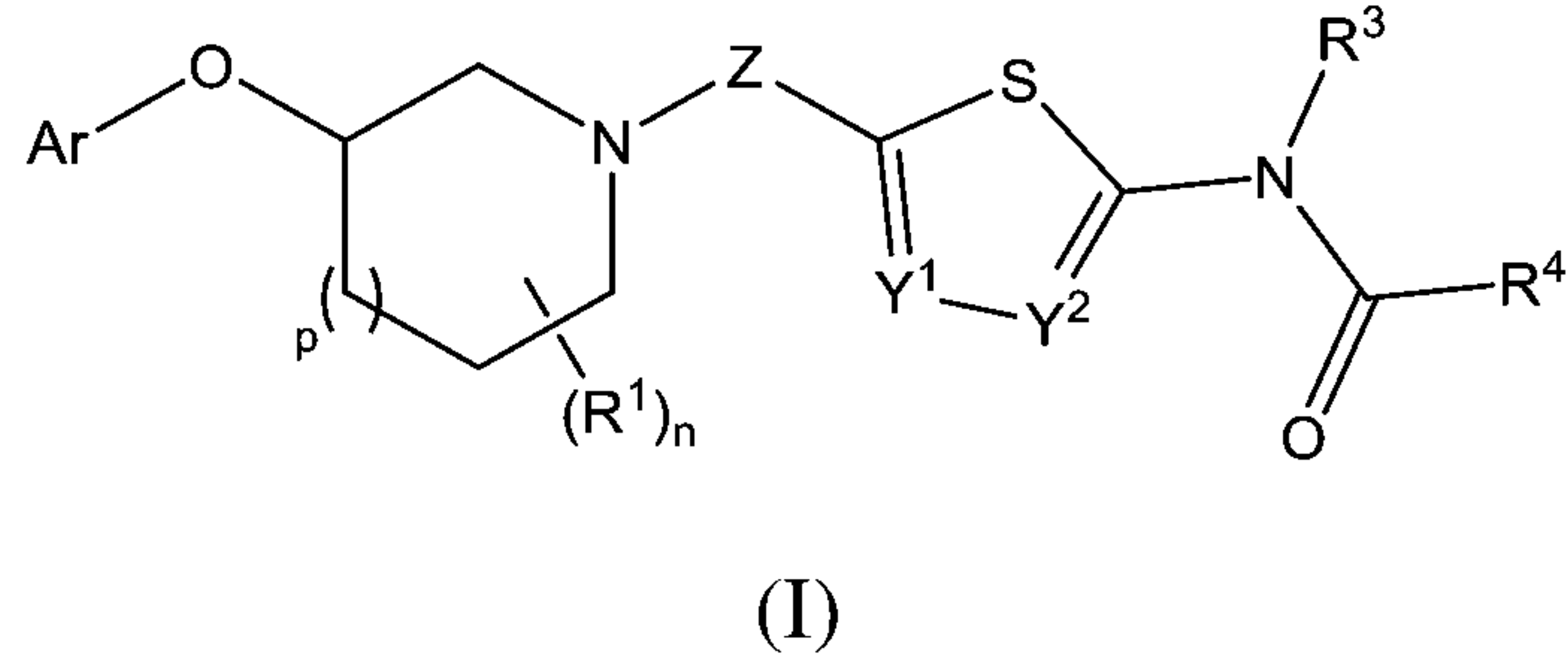
本文描述由式(I)表示之化合物



或其醫藥學上可接受之鹽、包含該等物質之醫藥組合物以及其製備及使用方法。變數 Ar、X、R¹、R³、R⁴、Y¹、Y²、n 及 p 如本文所定義。

【英文】

Described herein are compounds represented by formula (I)



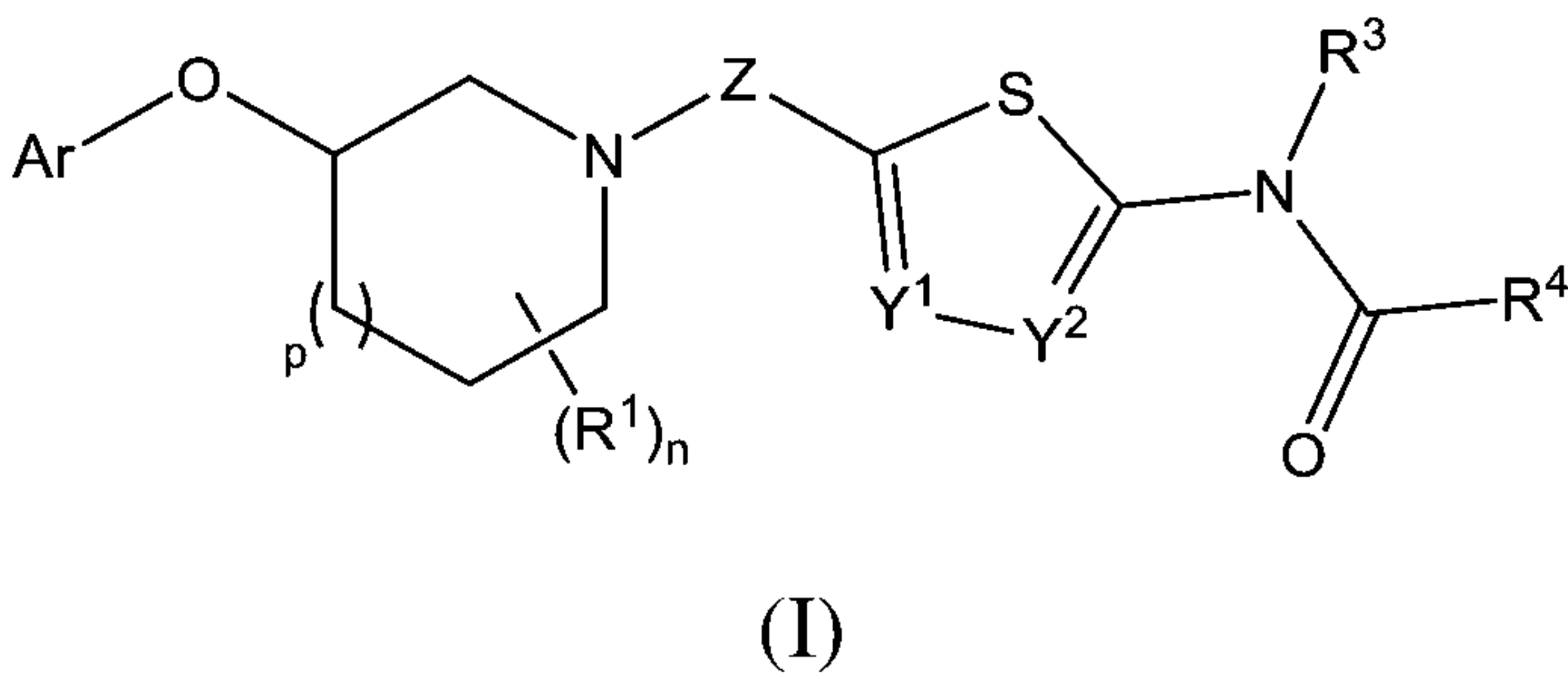
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, pharmaceutical compositions comprising the same and methods of preparing and using the same. The variables Ar, X, R¹, R³, R⁴, Y¹, Y², n and p are as defined herein.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】雙環醚 O-糖蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-呋喃葡萄糖苷酶抑制劑

【英文發明名稱】BICYCLIC ETHER O-GLYCOPROTEIN-2-ACETAMIDO-2-DE OXY-3-D-GLUCOPYRANOSIDASE INHIBITORS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 廣泛範圍之細胞蛋白質(核蛋白與胞質蛋白兩者)藉由添加經由 O-糖苷鍵連接之單醣 2-乙醯胺基-2-去氧-β-D-呋喃葡萄糖苷(β-N-乙醯基葡萄糖胺)進行轉譯後修飾。此單醣統稱為 O-鍵聯之 N-乙醯葡萄糖胺或 O-GlcNAc。負責將 β-N-乙醯葡萄糖胺(GlcNAc)轉譯後鍵聯至許多核質蛋白質之特定絲胺酸及蘇胺酸殘基之酶為 O-GlcNAc 轉移酶(OGT 酶)。第二酶稱為 O-糖蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-呋喃葡萄糖苷酶或 O-GlcNAc 酶或 OGA，其移除此轉譯後修飾以釋放蛋白質，從而使得 O-GlcNAc-修飾為在蛋白質壽命期間發生若干次之動態循環。

【0002】 O-GlcNAc-修飾之蛋白質調控廣泛範圍之重要細胞功能，包括例如轉錄、蛋白酶體降解及細胞信號傳導。O-GlcNAc 亦存在於許多結構蛋白上，包括細胞骨架蛋白「τ 蛋白」，其負責使分配神經元內之蛋白質及營養物所必需的微管之主要細胞網路穩定。重要的是，若干疾病之病原學中已清楚地涉及 τ 蛋白，包括 τ 蛋白病、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、癡呆及癌症。

【0003】 已充分確定阿茲海默氏症及許多相關 τ 蛋白病(包括進行性核上性麻痺(PSP)及肌萎縮性側索硬化(ALS))部分地以產生神經纖維纏結(NFT)為特徵。此等 NFT 為成對螺旋細絲(PHF)之聚集物且由異常形式之 τ 蛋白組成。在 AD 患者

中， τ 蛋白變為過度磷酸化的，由此破壞其正常功能，形成 PHF 且最終聚集形成 NFT。

【0004】 人腦中發現 τ 蛋白之六種同種型。在 AD 患者中，在 NFT 中發現 τ 蛋白之所有六種同種型，且全部明顯過度磷酸化。健康腦組織中之 τ 蛋白僅帶有 2 或 3 個磷酸酯基，而 AD 患者腦中發現之 τ 蛋白平均帶有 8 個磷酸酯基。

【0005】 近來發現，磷酸化水準增加使得 O-GlcNAc 水準降低，且相反地，O-GlcNAc 水準增加與磷酸化水準降低有關。已證實腦中之葡萄糖可獲得性降低導致 τ 蛋白過度磷酸化。葡萄糖轉運及代謝逐步受損導致 O-GlcNAc 減少及 τ 蛋白(及其他蛋白質)之過度磷酸化。因此，抑制 O-GlcNAc 酶藉由阻止 O-GlcNAc 自 τ 蛋白移除而阻止 τ 蛋白過度磷酸化，此將補償健康個體以及罹患阿茲海默氏症或相關神經退行性疾病之患者腦內的年齡相關之葡萄糖代謝受損。

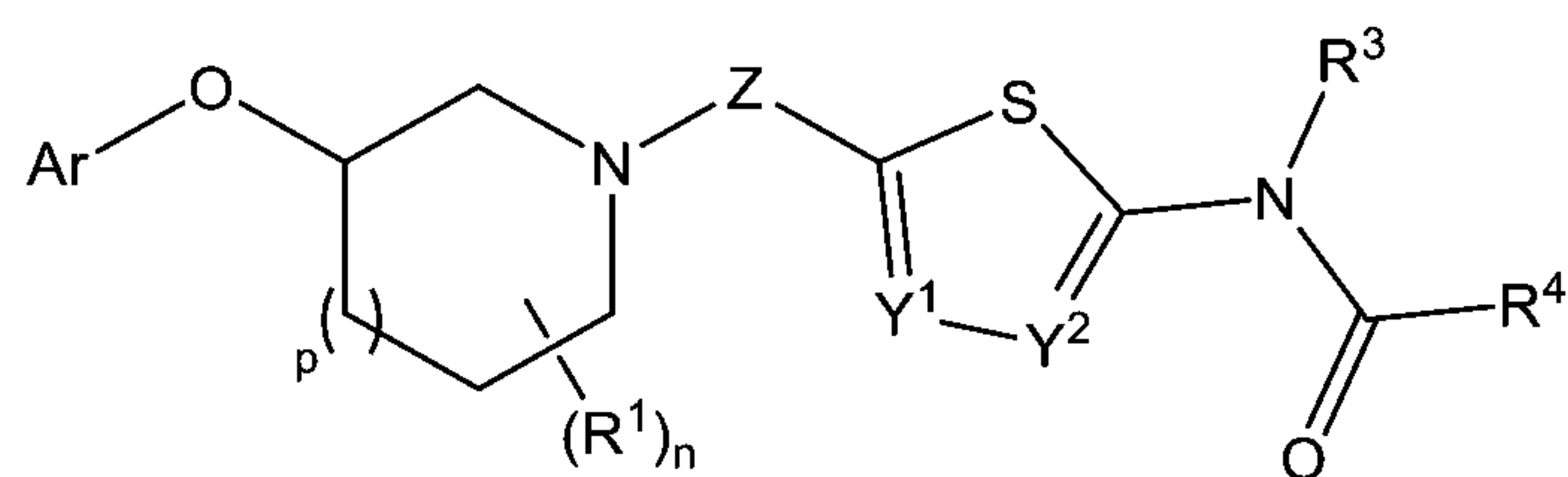
【0006】 然而，開發用於阻斷哺乳動物糖苷酶(包括 O-GlcNAc 酶)之功能的抑制劑之主要挑戰為存在於高等真核生物之組織中之大量功能上相關的酶。因此，在研究一種特定酶之細胞及有機體生理作用時使用非選擇性抑制劑為複雜的，因為由此類功能上相關之酶的伴隨抑制產生複雜的表型。在 β -N-乙醯葡萄糖胺酶之情況下，起阻斷 O-GlcNAc 酶功能之作用的現有化合物為非特異性的且有效地起到抑制溶酶體 β -己糖胺酶的作用。

【0007】 由於前述技術挑戰，且鑒於調控 O-GlcNAc 酶以治療 AD、 τ 蛋白病及其他神經疾病之可能性，仍需要開發有效且具選擇性之 O-GlcNAc 酶抑制劑。

【發明內容】

【0008】 本文描述適用於治療各種疾病、病症及醫學病狀，包括但不限於與由 O-GlcNAc 酶修飾之蛋白質相關的彼等疾病、病症及醫學病狀之化合物。

【0009】 本發明化合物之第一實施例由以下結構式表示：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Ar 為視情況經取代之雙環芳基、視情況經取代之雙環雜芳基、視情況經取代之雙環環脂族基團或視情況經取代之雙環雜環基；

Y^1 及 Y^2 各自為 CR^c 或 N ，其中 Y^1 或 Y^2 中之至少一者為 N ；

Z 為 CR^2R^2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $(\text{CR}^2\text{R}^2)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ ；

R^c 為 -H、鹵基、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 鹵烷基；

p 為 0 或 1 ；

n 為 0 或 1 至 8 之整數；

當 n 不為 0 時， R^1 在每次出現時獨立地為鹵基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基或 C_1 - C_4 烷氧基；

R^2 在每次出現時獨立地為-H、鹵基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基或 C_3 - C_{10} 鹵環烷基；或者兩個 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3 - C_{10} 環烷基；

R³ 為-H 或 C₁-C₄ 烷基；且

R^4 為-H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基或 C_3 - C_6 環烷基；或者 R^3 及 R^4 與其中間原子一起形成視情況經取代之 5 員至 7 員雜環基。

【0010】 提供一種醫藥組合物，其包含至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0011】亦提供一種治療患有選自神經退行性疾病、 τ 蛋白病、糖尿病、癌症及應激之疾病或病狀之個體的方法，該方法包括向個體投與有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或有效量之包含至少一種本文所描述之

化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

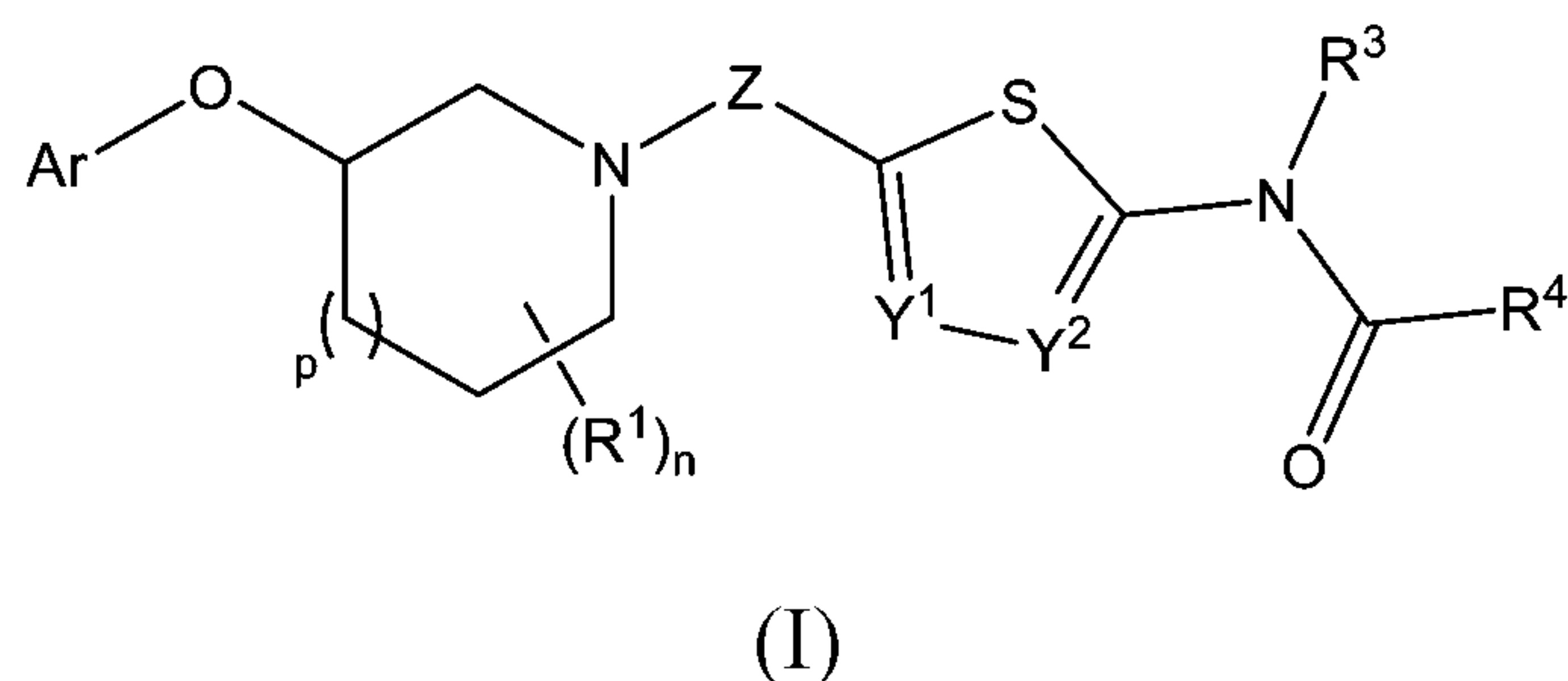
【0012】 亦提供一種抑制有需要之個體中的 O-GlcNAc 酶之方法，該方法包括向個體投與有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或有效量之包含至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0013】 亦提供一種治療以腦中 τ 蛋白之過度磷酸化為特徵之疾病或病狀的方法，該方法包括向個體投與有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或有效量之包含至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在一個實施例中，以腦中 τ 蛋白之過度磷酸化為特徵的疾病或病狀為阿茲海默氏症。

【實施方式】

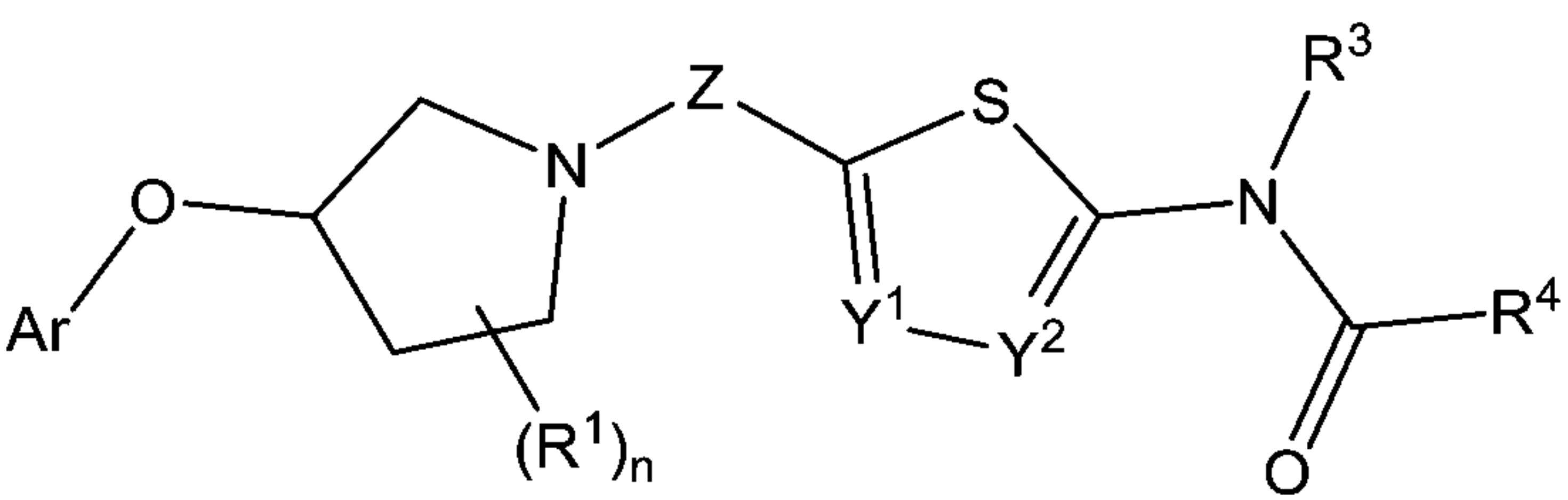
【0014】 本文描述適用於治療各種疾病、病症及醫學病狀，包括但不限於與由 O-GlcNAc 酶修飾之蛋白質相關的彼等疾病、病症及醫學病狀之化合物。

【0015】 在第一實施例中，本發明之化合物由以下結構式(I)表示：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數如上文在發明內容中關於由式(I)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽所定義。

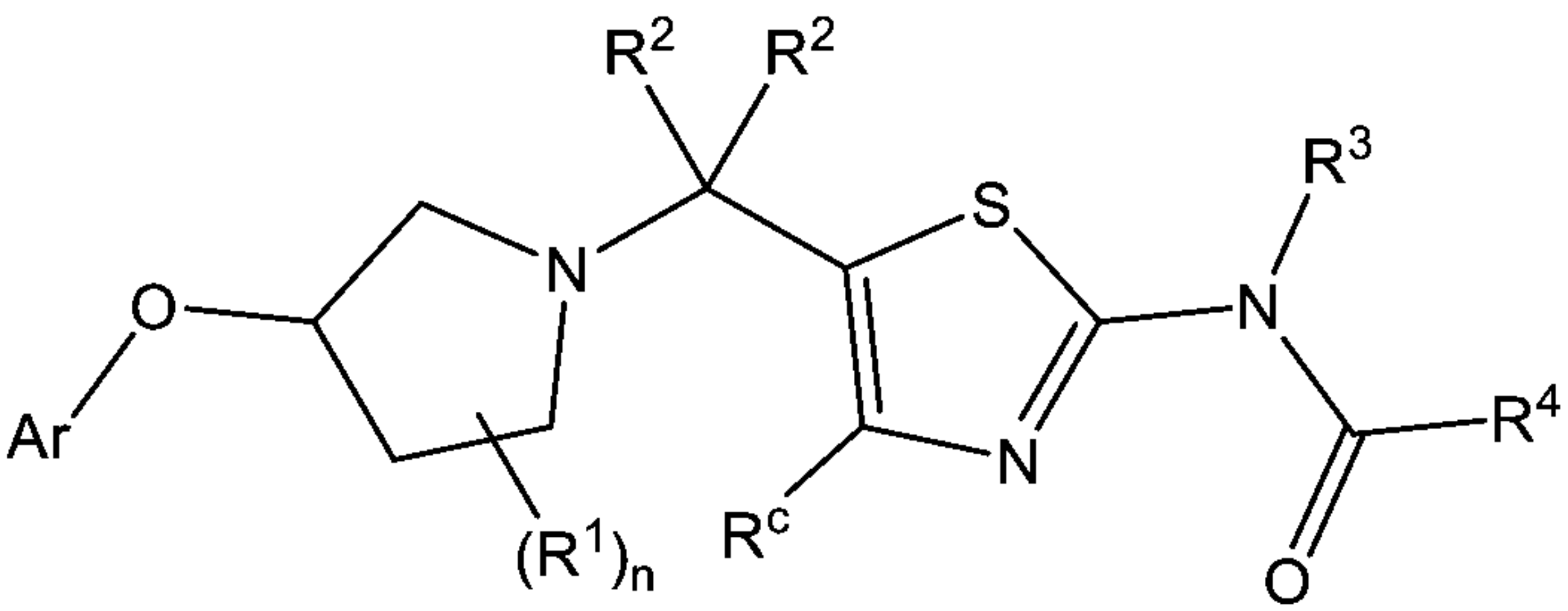
【0016】 在第二實施例中，本發明之化合物由以下結構式(II)中之一者表示：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中其餘變數如上文關於第一實施例所定義。

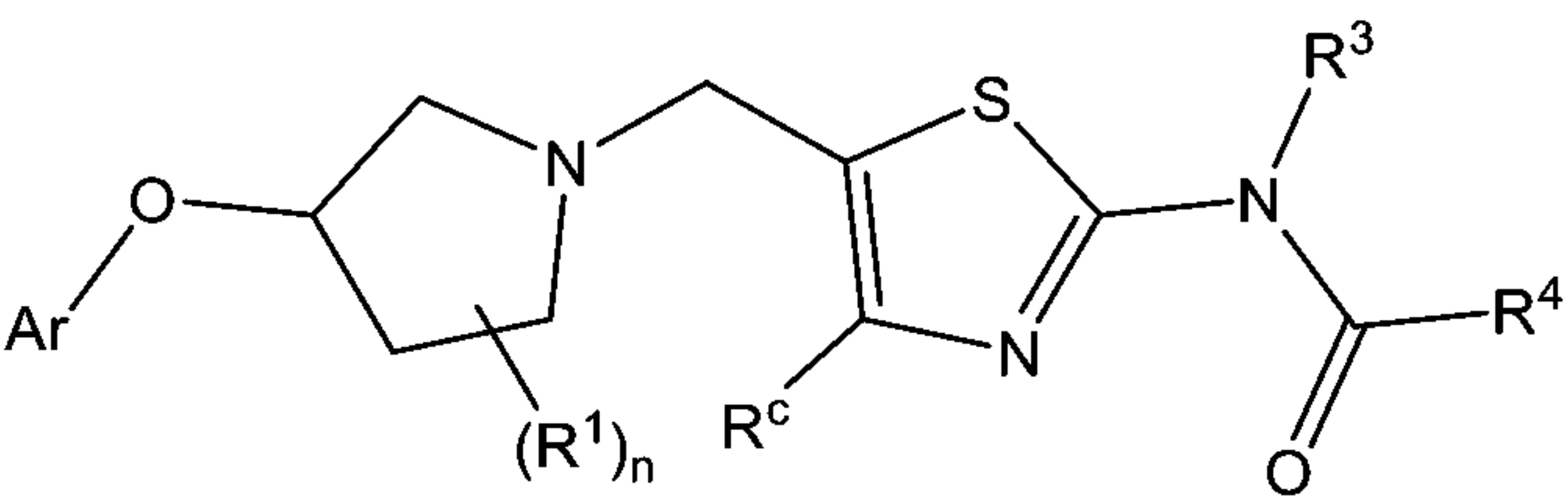
【0017】 在第三實施例中，本發明之化合物由以下結構式(III)表示：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中其餘變數如上文關於第一或第二實施例所定義。

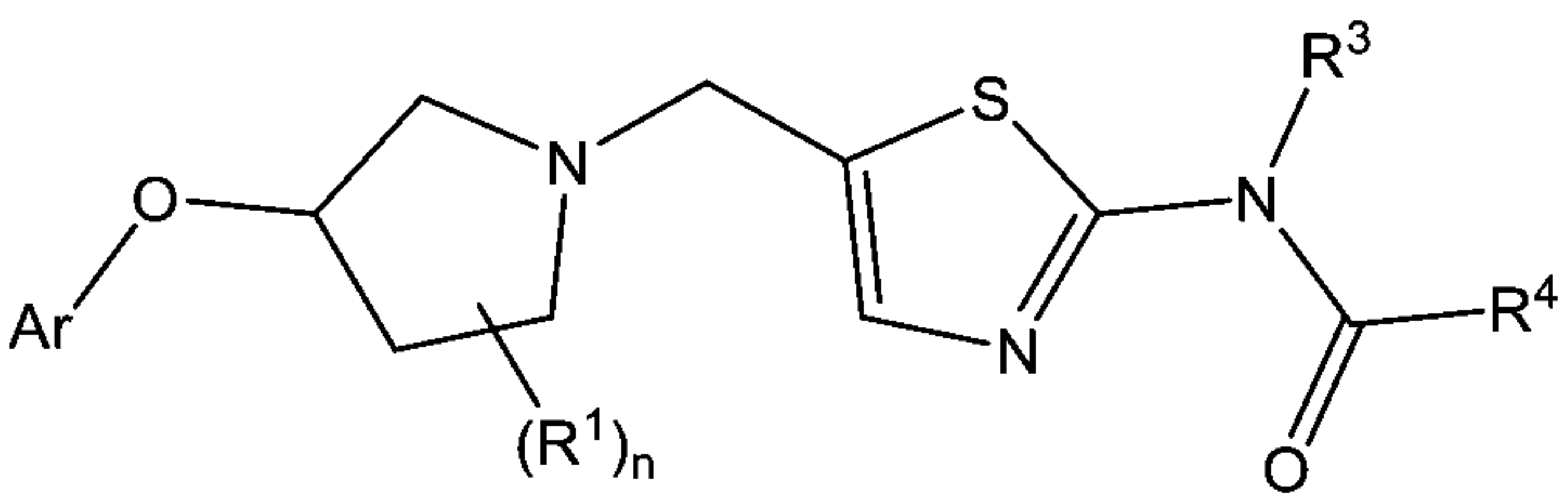
【0018】 在第四實施例中，本發明之化合物由以下結構式(IV)表示：



(IV)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中其餘變數如第一、第二或第三實施例中所定義。

【0019】 在第五實施例中，本發明之化合物由以下結構式(IVA)表示：

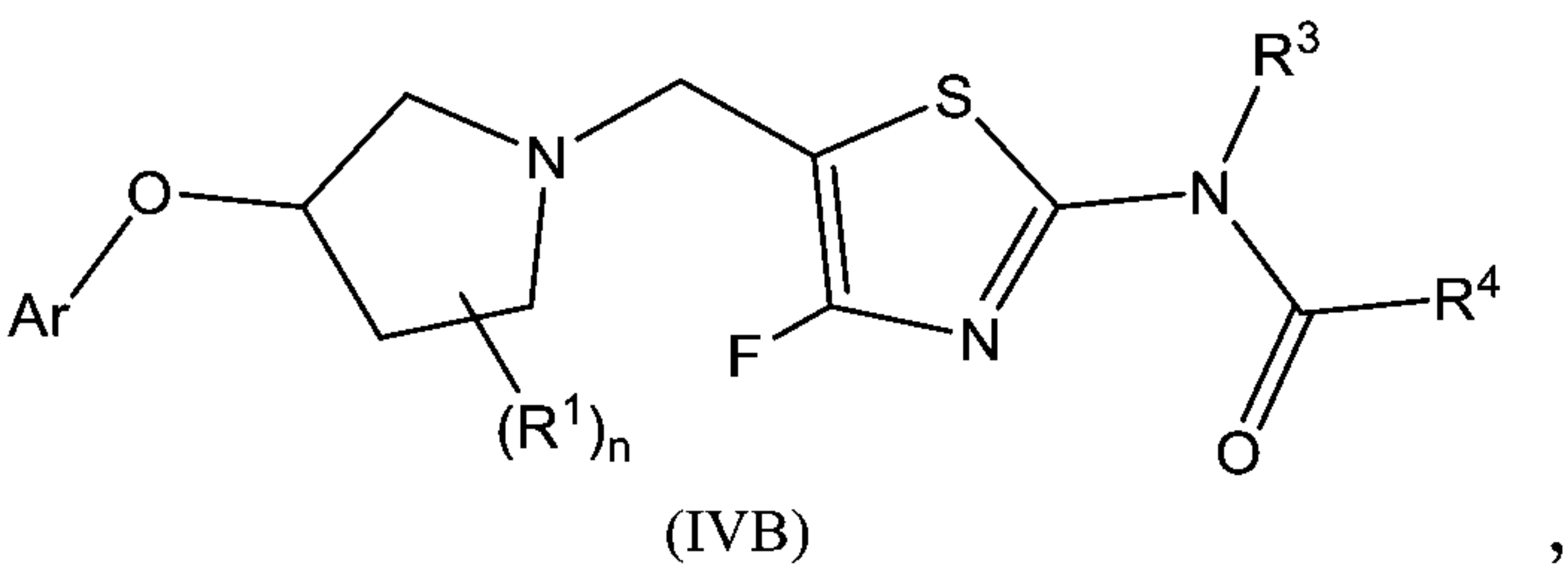


(IVA)

；

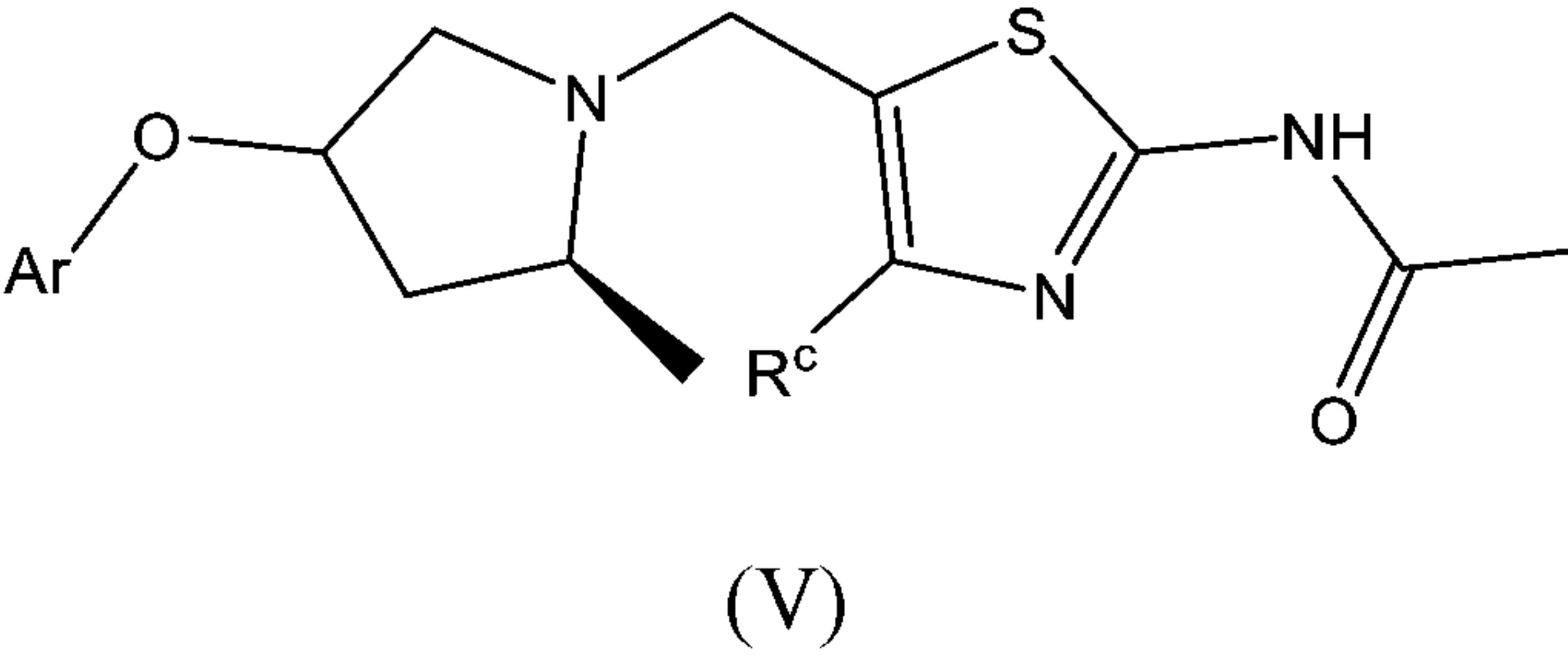
或其醫藥學上可接受之鹽，其中其餘變數如第四實施例中所定義。

【0020】 在第六實施例中，本發明之化合物由以下結構式(IVB)表示：



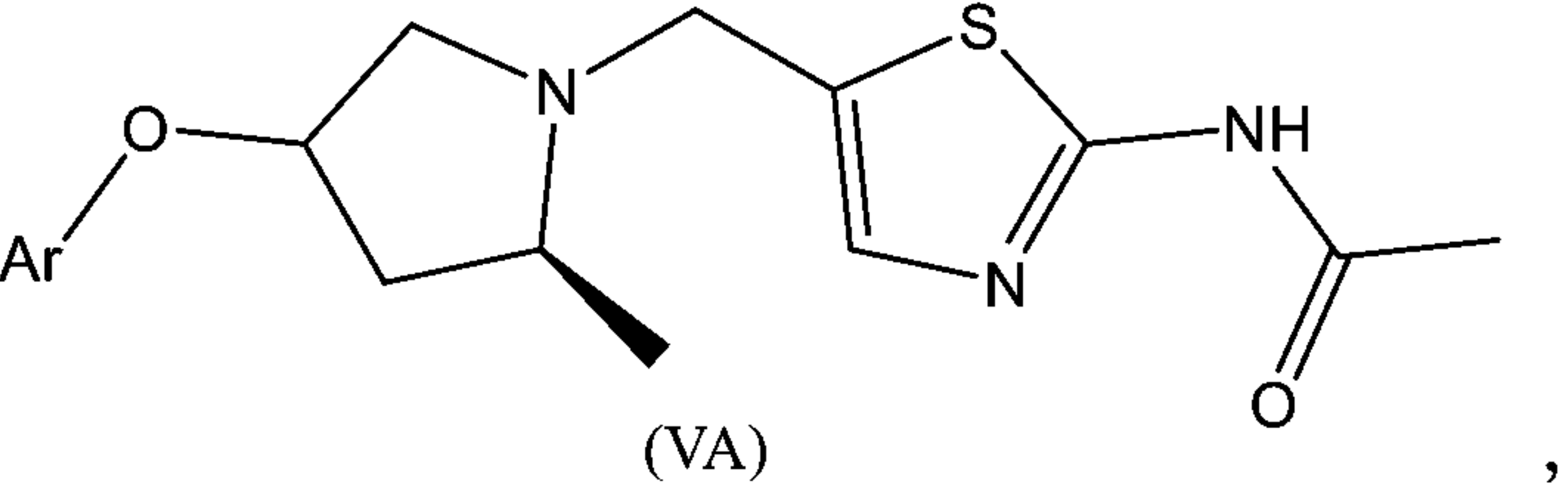
或其醫藥學上可接受之鹽，其中其餘變數如第四實施例中所定義。

【0021】 在第七實施例中，本發明之化合物由以下結構式(V)表示：



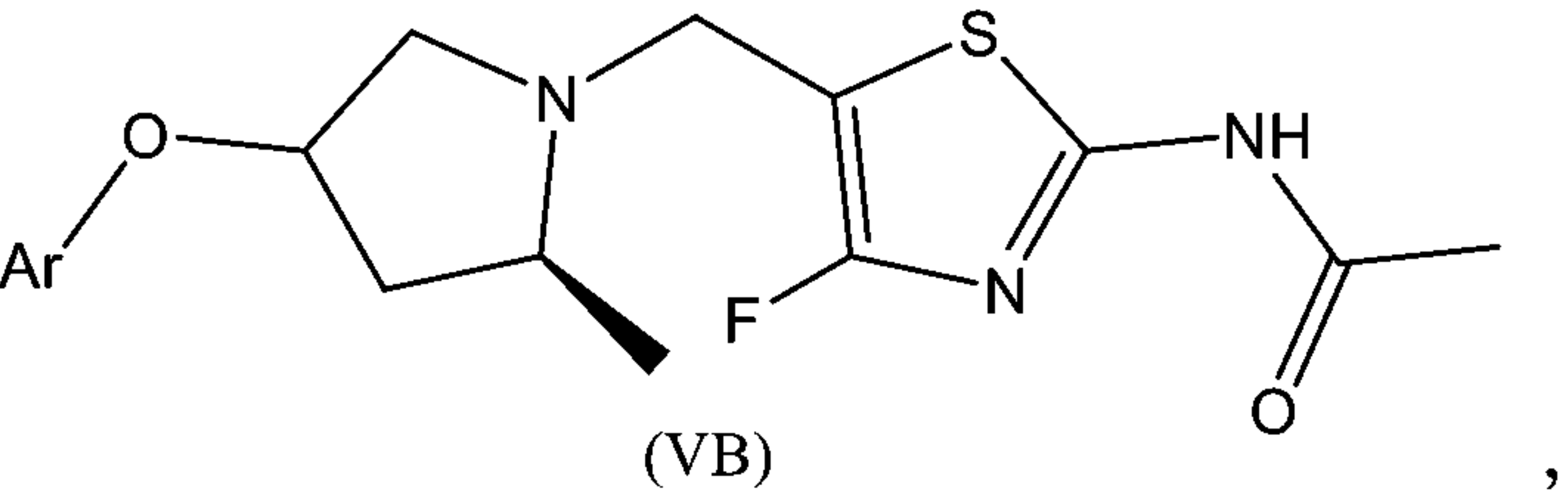
或其醫藥學上可接受之鹽；其中其餘變數如第一、第二、第三或第四實施例中所定義。

【0022】 在第八實施例中，本發明之化合物由以下結構式(VA)表示：



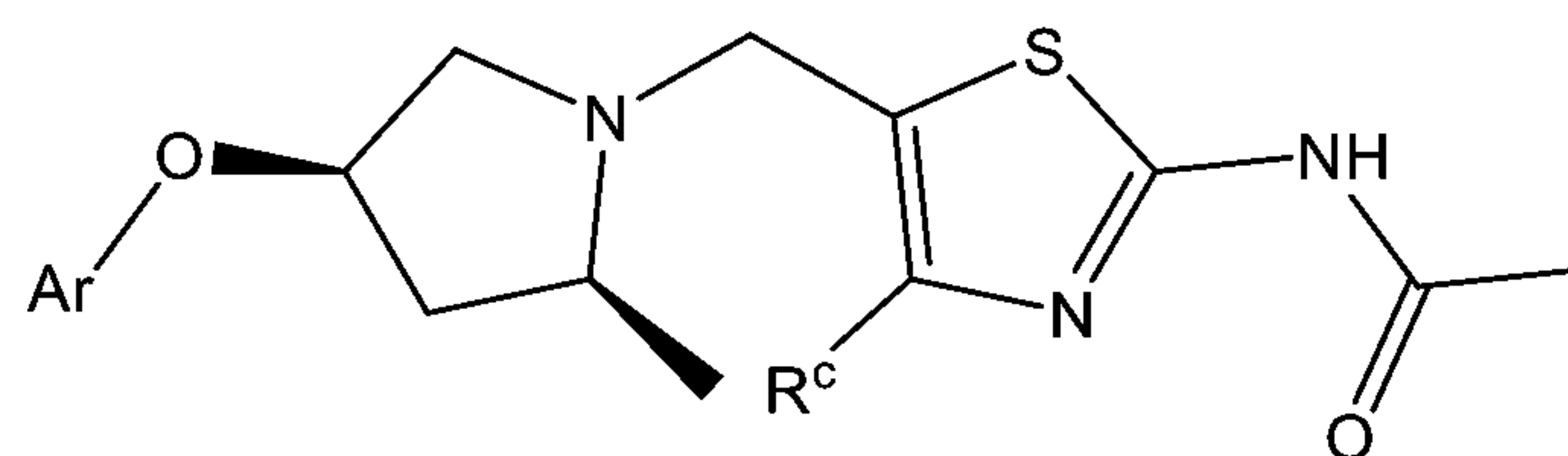
或其醫藥學上可接受之鹽，其中其餘變數如第七實施例中所定義。

【0023】 在第九實施例中，本發明之化合物由以下結構式(VB)表示：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中其餘變數如第七實施例中所定義。

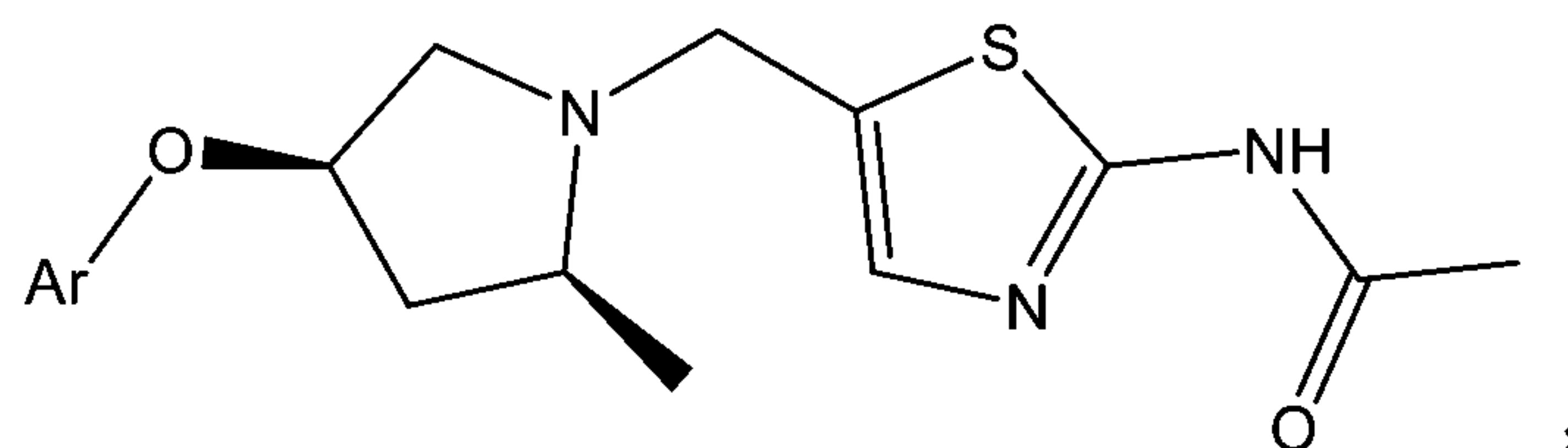
【0024】 在第十實施例中，本發明之化合物由以下結構式(VI)表示：



(VI)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中其餘變數如第一、第二、第三、第四或第七實施例中所定義。

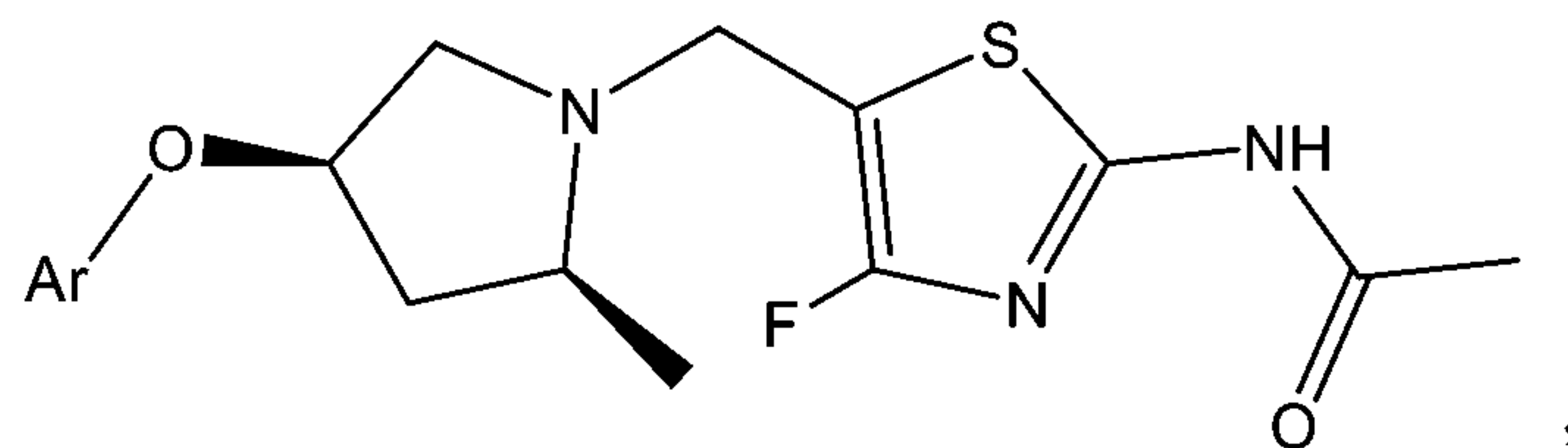
【0025】 在第十一實施例中，本發明之化合物由以下結構式(VIA)表示：



(VIA)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中其餘變數如第十實施例中所定義。

【0026】 在第十二實施例中，本發明之化合物由以下結構式(VIB)表示：



(VIB)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中其餘變數如第十實施例中所定義。

【0027】 在第十三實施例中，在根據第一、第二或第三實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中， R^2 在每次出現時獨立地為-H 或 C_1 - C_4 烷基；其中其餘變數如第一、第二或第三實施例中所定義。

【0028】 在第十四實施例中，在根據第十三實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中， R^2 在每次出現時獨立地為-H；其中其餘變數如第十三實施例中所定義。

【0029】 在第十五實施例中，在根據第一、第二、第三、第四、第十三或第十四實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中， R^1 為鹵基或 C_1-C_4 烷基； R^c 為-H 或鹵基； R^4 為-H 或 C_1-C_4 烷基；其中其餘變數如第一、第二、第三、第四、第十三或第十四實施例中所定義。

【0030】 在第十六實施例中，在根據第一、第二、第三、第四、第十三、第十四或第十五實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中， R^c 較佳為-H 或氟；其中其餘變數如第一、第二、第三、第四、第十三、第十四或第十五實施例中所定義。

【0031】 在第十七實施例中，在根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五或第十六實施例之本發明化合物或醫藥學上可接受之鹽中，Ar 為視情況經取代之雙環雜芳基；其中其餘變數如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五或第十六實施例中所定義。

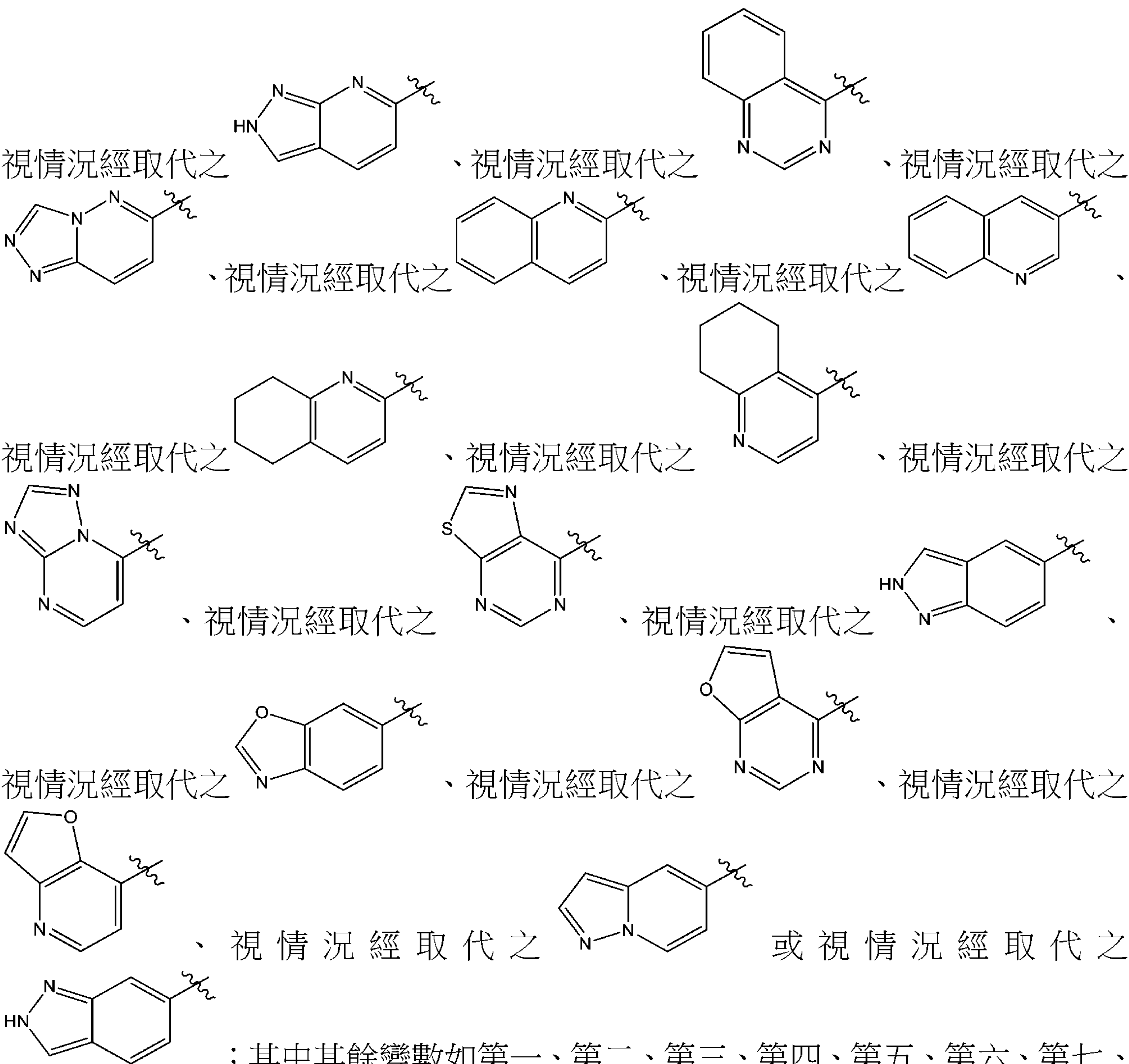
【0032】 在第十八實施例中，在根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六或第十七實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，雙環雜芳基為單環雜芳基稠合至另一單環雜芳基；單環雜芳基稠合至苯基；或單環雜芳基稠合至環烷基；其中其餘變數如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六或第十七實施例中所定義。

【0033】 在第十九實施例中，在根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十

六、第十七或第十八實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar 為視情況經取代之噻吩并吡啶基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之咪唑并吡啶基、視情況經取代之咪唑并嘧啶基、視情況經取代之呋喃并吡啶基、視情況經取代之吡唑并吡嗪基、視情況經取代之異喹啉基、視情況經取代之噻吩并嘧啶基、視情況經取代之喹喏啉基、視情況經取代之四氫喹唑啉基、視情況經取代之吡唑并吡啶基、三唑并噻嗪基、四氫喹啉基、三唑并嘧啶基、視情況經取代之喹唑啉基、視情況經取代之吲唑基、視情況經取代之苯并[d]噁唑基、視情況經取代之呋喃并嘧啶基、視情況經取代之吡唑并嘧啶基、視情況經取代之三唑并吡啶基、視情況經取代之三唑并吡嗪基、視情況經取代之萘啶基、視情況經取代之四唑并吡啶基、視情況經取代之酞嗪基、視情況經取代之苯并[d]異噁唑、視情況經取代之噁唑并吡啶基、視情況經取代之咪唑并噻二唑基、視情況經取代之咪唑并吡嗪基、視情況經取代之咪唑并噻嗪基、視情況經取代之吡啶并嘧啶基、視情況經取代之吡啶并吡嗪基、視情況經取代之吡咯并嘧啶基、視情況經取代之吡咯并吡啶基、視情況經取代之吡咯并三嗪基、視情況經取代之嘌呤基、視情況經取代之呋喃并嘧啶基、視情況經取代之喹啉基或視情況經取代之噻唑并嘧啶基；其中其餘變數如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七或第十八實施例中所定義。

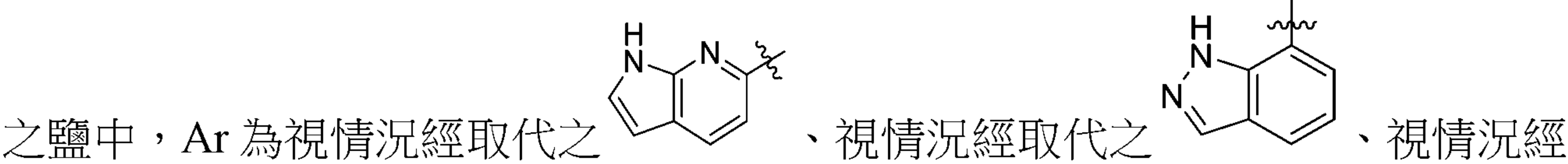
【0034】 在第二十實施例中，在根據第十九實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar 為視情況經取代之噻吩并吡啶基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之咪唑并吡啶基、視情況經取代之咪唑并嘧啶基、視情況經取代之呋喃并吡啶基、視情況經取代之吡唑并吡嗪基、視情況經取代之異喹啉基、視情況經取代之噻吩并嘧啶基、視情況經取代之喹喔啉基、視情況經取代

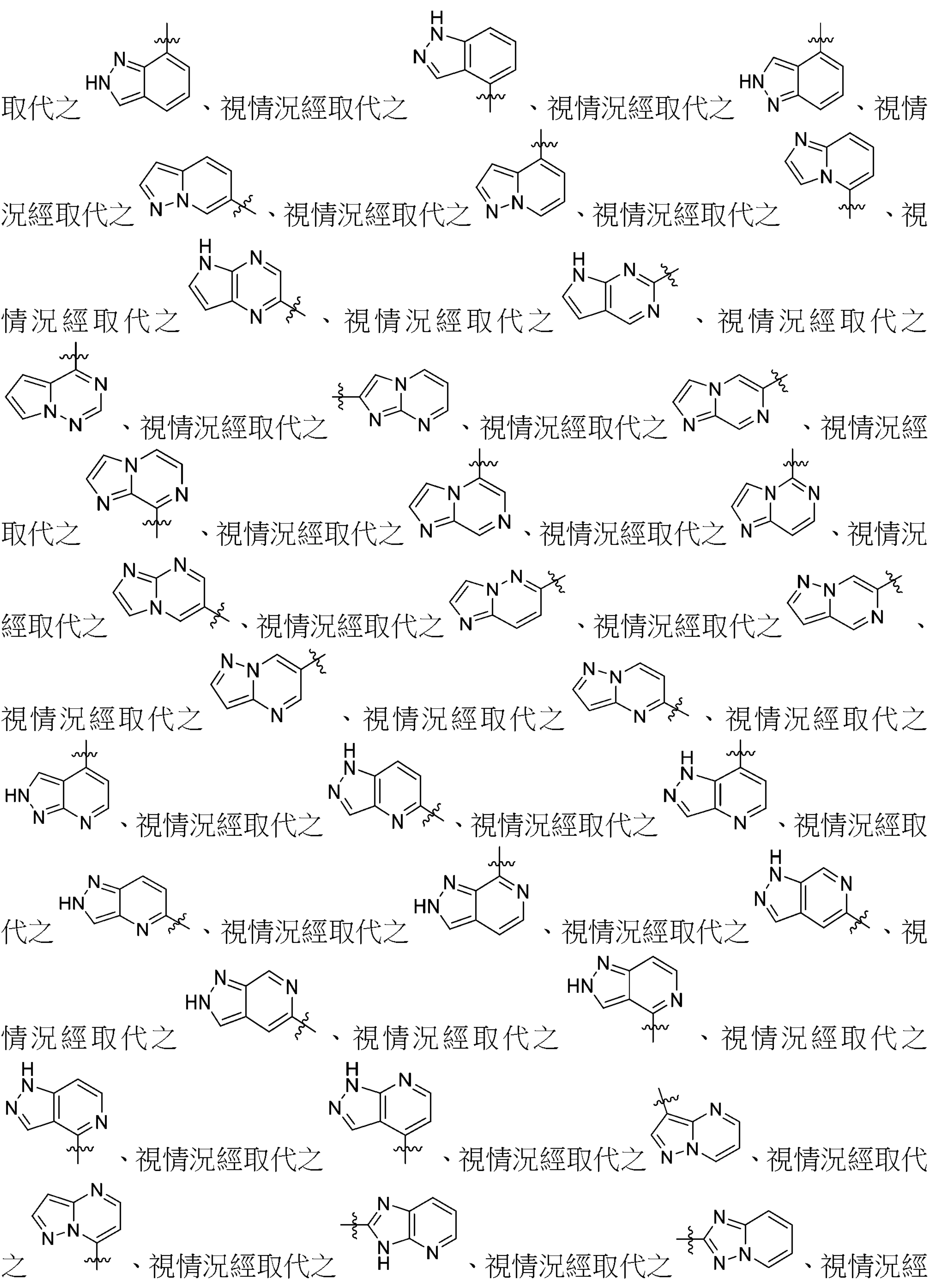
[illegible]

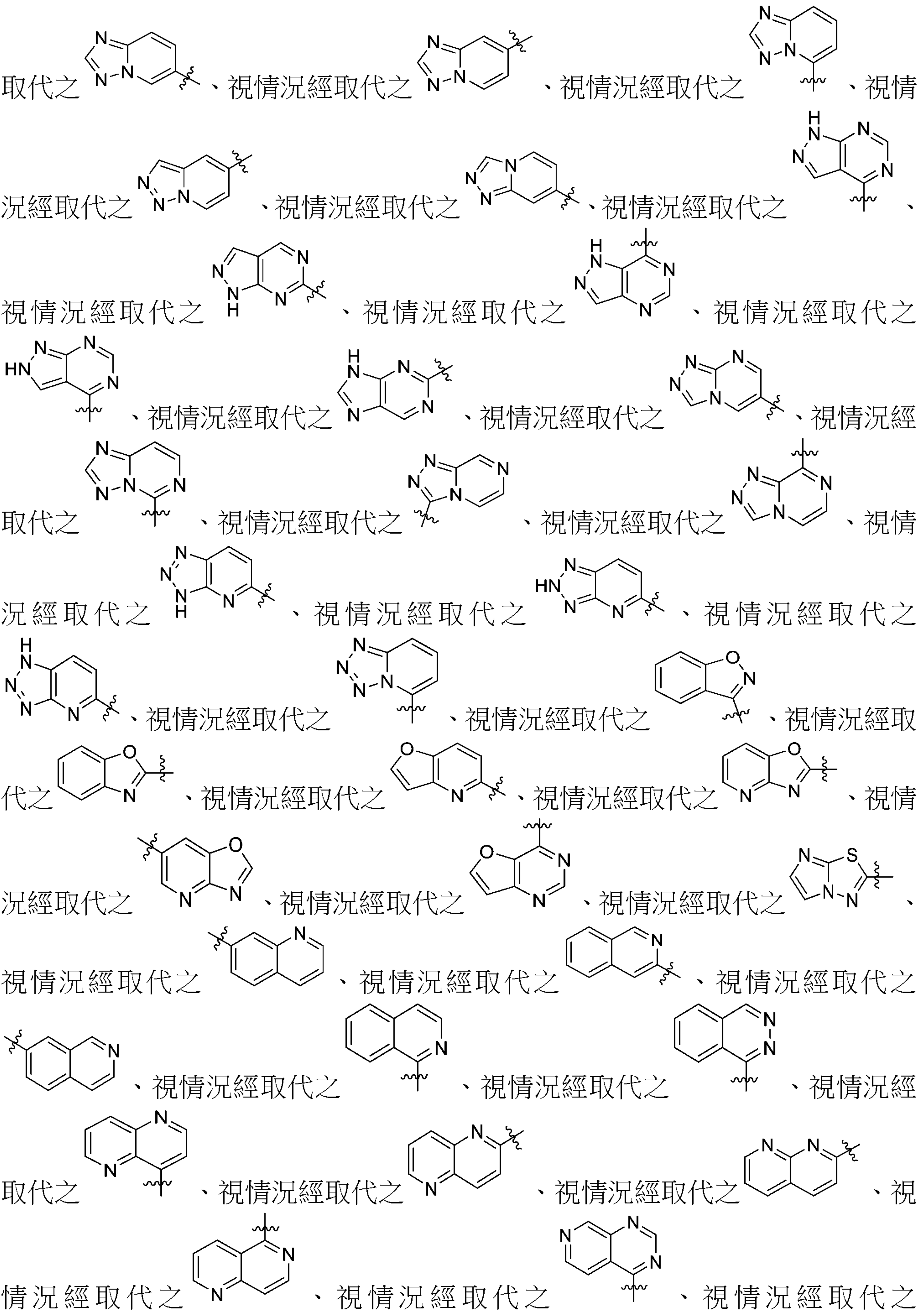


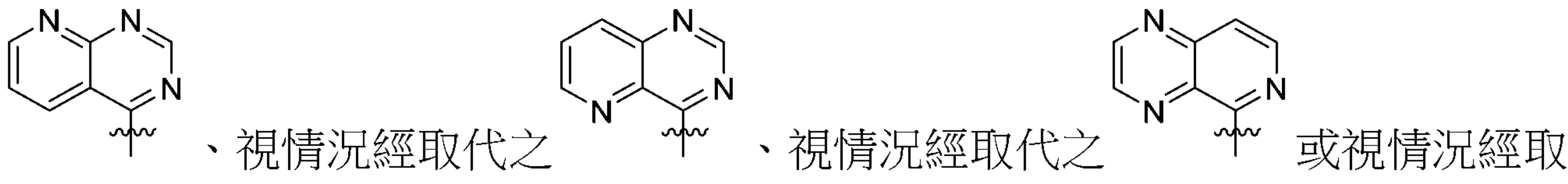
第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八或第十九實施例中所定義。

【0036】 在第二十二實施例中，在根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八或第十九實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受



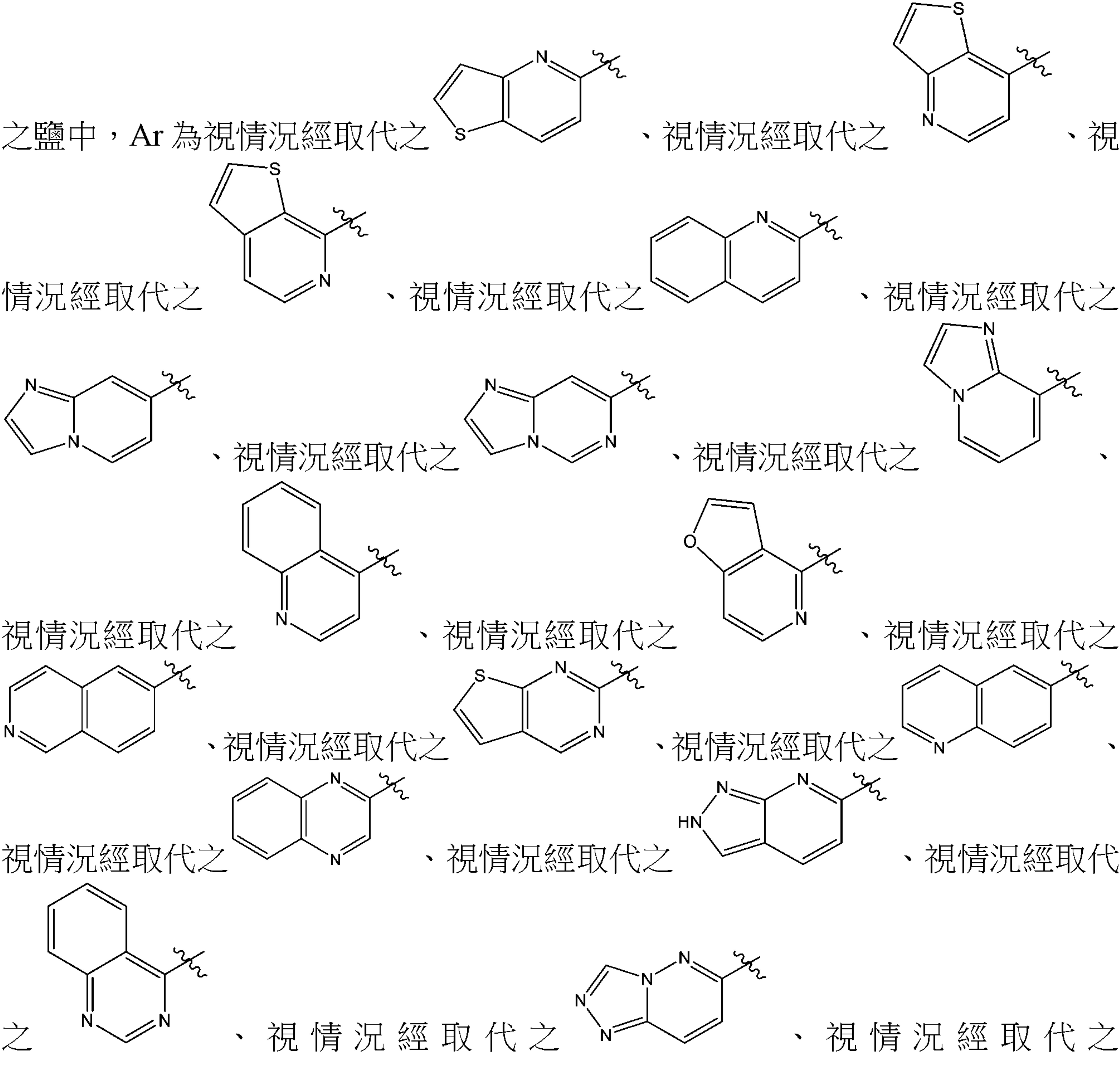


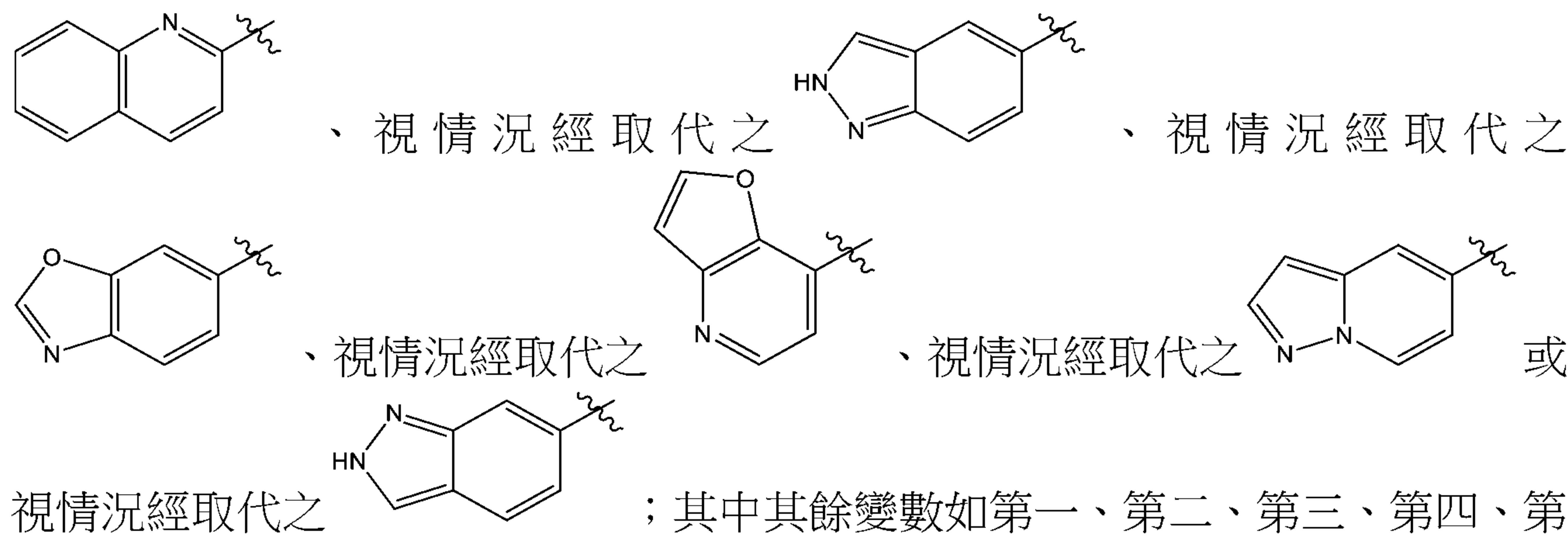




代之 c1ccc2nc3ccccc3nc2c1 ；其中其餘變數如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八或第十九實施例中所定義。

【0037】 在第二十三實施例中，在根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八或第十九實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受





五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八或第十九實施例中所定義。

【0038】 在第二十四實施例中，在根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二或第二十三實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar 視情況經選自以下之一或多者取代：C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₃-C₆ 環烷基、C₃-C₆ 雜環基、鹵基、-CN、-NO₂、-OR^z、-SR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、-C(=O)R^x、苯基及單環雜芳基；

其中：

Ar 上之 C₁-C₄ 烷基取代基視情況經以下基團取代：-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x 及 -C(=O)R^y、C₃-C₆ 環烷基(視情

況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)、單環雜芳基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)及苯基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)；

Ar 上之 C₃-C₆環烷基、C₃-C₆雜環基、苯基或單環雜芳基取代基視情況且獨立地經以下基團取代：C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、鹵基、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^y、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x及-C(=O)R^x；

各 R^x及各 R^y獨立地為-H、C₁-C₄烷基或 C₃-C₈環烷基；其中由 R^x或 R^y表示之 C₁-C₄烷基或 C₃-C₈環烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₃-C₆環烷基及苯基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)；

R^z為-H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₈環烷基或 C₃-C₈雜環基；其中由 R^z表示之 C₁-C₄烷基或 C₃-C₈環烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-CN、鹵基、羥基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₆環烷基及苯基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)；且

i 為 0、1 或 2；

其中其餘變數如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二或第二十三實施例中所定義。

【0039】 在第二十五實施例中，在根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三或第二十四實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar 視情況經選自以下之一或多者取代：C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、鹵基、-CN、-NO₂、-OR^z、-SR^z、-NR^xS(O)_iR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x及-C(=O)R^x；其中各 R^x、各 R^y 及 R^z 各自獨立地為-H 或 C₁-C₄ 烷基；其中各 R^x、各 R^y 及 R^z 各自獨立地為-H 或 C₁-C₄ 烷基；且其中其餘變數如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三或第二十四實施例中所定義。

【0040】 在第二十六實施例中，在根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四或第二十五實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar 視情況經選自以下之一或多者取代：C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、鹵基、-OR^z、-C(=O)NR^xR^y 及-CN；其中其餘變數如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四或第二十五實施例中所定義。

【0041】 在第二十七實施例中，在根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五或第二十六實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar 視情況經選自以下之一或多者取代： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 及 OCH_3 ；其中其餘變數如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五或第二十六實施例中所定義。

【0042】 在第二十八實施例中，在根據第二十七實施例之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar 視情況經選自以下之一或多者取代： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 及 $-\text{OCH}_3$ ；其中其餘變數如第二十七實施例中所定義。

【0043】 在第二十九實施例中，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自：

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((1-氯異喹啉-6-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

2-(((3*R*,5*S*)-1-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)喹啉-6-甲醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((5-甲基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*b*]吡啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((7-氟喹啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-氯-7-氟喹啉-6-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(喹啉-2-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6,7-二氟喹喔啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-4-(三氟甲基)-2*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基喹啉-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((7-(二氟甲氧基)喹唑啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2-乙基呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((7-氟喹啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]噻嗪-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(喹啉-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((7,8-二甲基-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]噻嗪-6-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

4-(((3*R*,5*S*)-1-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)喹啉-2-甲醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((6-甲基喹啉-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*c*]吡啶-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

4-(((3*R*,5*S*)-1-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)呋喃并[3,2-*c*]吡啶-2-甲醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(異喹啉-1-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-氟異喹啉-1-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((3-甲基喹啉-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((7-甲基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2-氰基喹啉-3-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((3-氰基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((5,6,7,8-四氫喹啉-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6,7-二氟噻唑啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2-(二氟甲基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((3-氰基喹啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((7-氯咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(苯并[*d*]噁唑-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-4-(呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(吡啶并[1,5-*a*]吡啶-6-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(吡啶并[1,5-*a*]吡啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(吡啶并[1,5-*a*]吡啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(喹啉-2-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(喹啉-2-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-((7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((9-甲基-9H-嘌呤-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-((1,6-萘啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-6-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-((1,6-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((8-氟喹唑啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-氟喹唑啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((5-氟喹唑啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((7-氟-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-氟苯并[d]異噁唑-3-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((4-氟苯并[d]噁唑-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((7-氟-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((7-氟-1,5-萘啶-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-氟-7-甲氧基異喹啉-3-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-氟-1-甲氧基異喹啉-3-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-((1-氯-6-甲氧基異喹啉-7-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-氟酞嗪-1-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(四唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-((2-(二氟甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-((7-甲氧基-1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((7-甲氧基-1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺，

N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)吡咯啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及

N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基氧基)-2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺。

【0044】 在第三十實施例中，本發明之化合物係選自呈中性形式之實施例二十九。

【0045】 如本文所用，術語「烷基」係指完全飽和之支鏈或直鏈烴部分。除非另外指明，否則烷基包含 1 至 12 個碳原子，較佳 1 至 8 個碳原子，更佳 1 至 6 個碳原子或最佳 1 至 4 個碳原子。烷基之代表性實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基及正己基。

【0046】 如本文所用，術語「烷氧基」係指基團-OR，其中 R 為烷基或環烷基，如該術語在上文中所定義一般。烷氧基之非限制性實例包括：-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH(CH₂)₂、-O-環丙基、-O-環丁基、-O-環戊基及-O-環己基。

【0047】 如本文所用，術語「芳基」、「芳基基團」、「芳環」、「芳族基」及「芳族環」可互換地用於指芳族 5 員至 12 員單環或雙環碳環系統(例如稠環、螺環或橋環)。單環芳族環系統之實例包括但不限於苯基及類似基團。雙環芳族環系統之實例包括但不限於萘基及類似基團。如本文所用，雙環芳基或雙環芳族環系統包括單環芳基稠合至另一單環芳基之雙環系統及單環芳基稠合至單環脂族環之雙環系統。

【0048】 基團中之碳原子數目在本文中藉由字首「C_{x-xx}」來指定，其中 x 及 xx 為整數。舉例而言，「C₁₋₄烷基」為具有 1 至 4 個碳原子之烷基基團。

【0049】 如本文所用，術語「鹵素」或「鹵基」可為氟、氯、溴或碘。

【0050】 如本文所用，術語「鹵烷基」係指經一或多個如本文所定義之鹵基取代的如本文所定義之烷基。

【0051】 如本文所用，術語「環脂族」、「環脂族基團」或「環脂族環」可互換地用於指具有 3 環至 12 環成員之飽和(亦即，亦定義如下之環烷基)、不飽和非芳族單環或雙環(例如稠環、螺環或橋環)碳環系統。單環環脂族環系統之實例包括但不限於環丙基、環戊烯基及類似基團。雙環環脂族環系統之實例包括但不限於八氫萘基、十氫萘基及類似基團。

【0052】 如本文所用，術語「雜環基」、「雜環基基團」、「雜環」及「雜環環」可互換地用於指具有 3 環至 12 環成員或特定而言具有 3 環至 6 環成員或 5 環至 7 環成員之飽和、不飽和非芳族單環或雙環(例如稠環、螺環或橋環)環系統，該等環成員中之至少一者為雜原子，且其中至多 4 (例如 1、2、3 或 4)者可為雜原子，其中雜原子獨立地選自 O、S 及 N，且其中 C 可經氧化(例如 C(=O))，N 可經氧化(例如 N(O))或四級銨化(例如 N⁺)，且 S 可視情況氧化為亞砷及砷。單環雜環系統之實例包括氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、硫雜環戊烷基、咪唑啶基、吡唑啶基、異噁唑啶基、異噻唑啶基、哌啶基、四氫哌喃基、硫雜環己烷基(thianyl)、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、二氧雜環己烷基、二硫雜環己烷基、氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、二氫呋喃基、咪唑啉基、二氫哌喃基、乙內醯脲基、吡咯啶酮基、四氫噻喃基、四氫吡啶基及硫代哌喃基及類似基團。雙環雜環系統之實例包括苯并[1,3]二氧雜環戊烯基、四氫吡啶基及 2-氮雜螺[3.3]庚基及類似基團。如本文所用，雙環雜環基或雙環雜環系統包括單環雜環基稠合至另一單

環雜環基之雙環系統；單環雜環基稠合至環脂族環之雙環系統及單環雜環基稠合至苯基環之雙環系統。

【0053】 如本文所用，術語「雜芳基」、「雜芳基基團」、「雜芳族」及「雜芳族環」可互換地用於指具有 1 至 4 個獨立地選自 O、S 及 N 之雜原子的芳族 5 員至 12 員單環或雙環系統(例如稠環、螺環或橋環)，且其中 N 可經氧化(例如 N(O))或四級銨化，且 S 可視情況氧化為亞磺及磺。「雜芳基」包括稠合至另一雜芳族環之雜芳族環、稠合至苯基環之雜芳族環、稠合至環脂族環之雜芳族環或稠合至諸如四氫呋喃、哌喃、吡咯啉、哌啉及類似基團之非芳族雜環的雜芳族環。如本文所用，雜芳基基團 Ar 可在具有開放價(open valency)之任何環處連接至本發明化合物之其餘部分。單環雜原子環系統之非限制性實例包括吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、三嗪基、四嗪基、1-側氧基-吡啶基、噻吩基等。雙環雜原子環系統之非限制性實例包括氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、環戊咪唑基(cyclopentaimidazolyl)、環戊三唑基(cyclopentatriazolyl)、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑基、吡嗪基、吡啶基、異喹啉基、噁唑并吡啶基、噁吩基、吡唑并嘧啶基、吡唑并吡嗪基、吡啶并吡嗪基、吡啶并嘧啶基、吡咯并[2,3]嘧啶基、吡咯并吡唑基、吡咯并咪唑基、吡咯并三唑基、噻唑基、噻吩基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡嗪基、萘啶基(naphthyridyl)及類似基團。

【0054】 如本文所用，術語「環烷基」係指具有 3-12 個碳原子、3-6 個碳原子或 5-7 個碳原子之完全飽和之單環或雙環(例如稠環、螺環或橋環)環脂族基團。

【0055】 如本文所用，術語「鹵環烷基」係指經一或多個如本文所定義之鹵基取代的如本文所定義之環烷基。

【0056】 關於如本文所用之雙環系統的術語「稠」環為具有環之兩個相鄰原子藉由一或多個(較佳為一至三個)選自 C、N、O 或 S 之原子連接(橋接)的碳環基或雜環基環的雙環系統。稠環系統可具有 4-10 個環成員。

【0057】 關於如本文所用之雙環系統的術語「螺」環為具有各自獨立地選自碳環基或雜環基之兩個環的雙環系統，其中兩個環結構具有一個共同的環原子。螺環系統具有 5 至 7 個環成員。示例性螺環碳環基基團包括螺[2.2]戊基及螺[3.3]庚基。

【0058】 關於如本文所用之雙環系統的術語「橋」環為具有環之兩個非相鄰原子藉由一或多個(較佳為一至三個)選自 C、N、O 或 S 之原子連接(橋接)的碳環基或雜環基環的雙環系統。橋環系統可具有 6-12 個環成員。示例性橋接碳環基基團包括十氫-2,7-亞甲基萘基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚烯基、三環[2.2.1.0^{2,6}]庚基、6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚基及 2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚基。示例性橋接雜環基基團包括雜雙環[2.2.1]庚烯基及雜雙環[3.2.1]辛烯基。橋接雜環基基團之特定實例包括(1S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯基、(4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯基及(1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯基。

【0059】 經取代之烷基、苯基、雜芳基、非芳族雜環基或雜環基基團為具有一或多個取代基之烷基、苯基、雜芳基、非芳族雜環基或雜環基基團。適合之取代基為不顯著降低式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(IVA)、(IVB)、(V)、(VA)、(VB)、(VI)、(VIA)或(VIB)之化合物(下文中統稱為式(I)至(VIB)中之任一者的化合物)或其醫藥學上可接受之鹽的 O-GlcNAc 酶抑制活性之彼等取代基。適合用於烷基、苯基、雜芳基、非芳族雜環基或雜環基基團之取代基的實例包括但不限於

C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 C_3-C_6 環烷基、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-S(O)_iR^x$ 、 $-NR^xS(O)_iR^y$ 、 $-S(O)_iNR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-OC(=O)OR^x$ 、 $-C(=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)R^x$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=S)R^y$ 、 $-NR^x(C=O)OR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)R^x$ 、 $-C(=O)R^x$ 、苯基及單環雜芳基。 C_1-C_4 烷基取代基視情況經以下基團取代： $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-S(O)_iR^x$ 、 $-NR^xS(O)_iR^y$ 、 $-S(O)_iNR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-OC(=O)OR^x$ 、 $-C(=S)OR^x$ 、 $-O(C=S)R^x$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=S)R^y$ 、 $-NR^x(C=O)OR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)R^x$ 及 $-C(=O)R^y$ 、 C_3-C_6 環烷基(視情況經一或多個選自 $-CH_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)、單環雜芳基(視情況經一或多個選自 $-CH_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)及苯基(視情況經一或多個選自 $-CH_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)。 C_3-C_6 環烷基、苯基及單環雜芳基基團取代基視情況且獨立地經以下基團取代： C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-S(O)_iR^x$ 、 $-NR^xS(O)_iR^y$ 、 $-S(O)_iNR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-OC(=O)OR^x$ 、 $-C(=S)OR^x$ 、 $-O(C=S)R^y$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=S)R^y$ 、 $-NR^x(C=O)OR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)R^x$ 及 $-C(=O)R^x$ 。在此等取代基中，各 R^x 及各 R^y 獨立地為 $-H$ 、 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_8 環烷基，其中由 R^x 或 R^y 表示之 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_8 環烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_3-C_6 環烷基及苯基(視情況經一或多個選自 $-CH_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)。在此等取代基中， R^Z 為 $-H$ 、 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_8 環烷基，其中由 R^Z 表示之 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_8 環烷基視情

況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₃-C₆環烷基及苯基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)。在此等取代基中，i 為 0、1 或 2。

【0060】 本發明中亦包括本文所揭示之化合物的醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之化合物具足夠鹼性或酸性以形成穩定無毒酸或鹼鹽之情況下，以醫藥學上可接受之鹽的形式製備及投與化合物可為適當的。醫藥學上可接受之鹽的實例為使用形成生理學可接受之陰離子的酸形成之有機酸加成鹽，例如甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、丙二酸鹽、酒石酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、 α -酮戊二酸鹽及 α -甘油磷酸鹽。亦可形成無機鹽，包括鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽。

【0061】 醫藥學上可接受之鹽可使用此項技術中熟知之標準程序來獲得，例如藉由使諸如胺之足夠鹼性之化合物與適合之酸反應；提供生理學上可接受之陰離子。亦可製備羧酸之鹼金屬(例如鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬(例如鈣)鹽。

【0062】 醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機及有機鹼製備。適合之鹼包括但不限於鹼金屬氫氧化物、鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽及類似物。

【0063】 所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中的一些在分子中含有一或多個不對稱中心。根據本發明，未指定立體化學之任何結構應理解為涵蓋呈純或實質上純形式之所有各種立體異構體(例如非對映異構體及對映異構體)，以及其混合物(諸如外消旋混合物或對映異構富集混合物)。此項技術中熟知如何製備此類光學活性形式(例如藉由再結晶技術解析外消旋形式、自光學活性起始物質合成、藉由對掌性合成或使用對掌性固定相進行層析分離)。所揭示之化合物可以互變異構體形式及混合物存在且涵蓋單獨的個別互變異構體。此外，一些化合物可展現多晶型。

【0064】 當藉由名稱或結構描繪用於所揭示之方法中之化合物的特定立體異構體(例如對映異構體、非對映異構體等)時，化合物之立體化學純度為至少 60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%或 99.9%。「立體化學純度」意謂所需立體異構體相對於所有立體異構體之組合重量的重量百分比。

【0065】 當藉由結構命名或描繪所揭示之化合物之立體化學，且命名或描繪之結構涵蓋超過一種立體異構體(例如如呈非對映異構體對形式)時，應瞭解包括所涵蓋之立體異構體中之一者或所涵蓋之立體異構體的任何混合物。應進一步瞭解，所命名或描繪之立體異構體的立體異構體純度為至少 60 重量%、70 重量%、80 重量%、90 重量%、99 重量%或 99.9 重量%。在此情況下，藉由用名稱或結構所涵蓋之立體異構體之混合物的總重量除以所有立體異構體之混合物的總重量來確定立體異構體純度。

【0066】 在一個實施例中，由氫佔據之任何位置意在同樣包括相較於天然豐度之氘富集氘。舉例而言，一或多個氫原子以比氘之天然豐度(氘之天然豐度為 0.015%)大至少 3340 倍(亦即，至少 50.1%氘併入)、至少 3500 倍(在各指定氘原子處氘併入為 52.5%)、至少 4000 倍(60%氘併入)、至少 4500 倍(67.5%氘併入)、至少 5000 倍(75%氘)、至少 5500 倍(82.5%氘併入)、至少 6000 倍(90%氘併入)、至少 6333.3 倍(95%氘併入)、至少 6466.7 倍(97%氘併入)、至少 6600 倍(99%氘併入)或至少 6633.3 倍(99.5%氘併入)的豐度經氘置換。在一個實施例中，氫以其天然豐度存在於所有位置。如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以互變異構體形式及混合物形式存在且涵蓋單獨的個別互變異構體。

【0067】 本發明之一個態樣包括一種抑制細胞中之糖苷酶及/或糖苷酶信號傳導路徑的方法，該方法包括使細胞與有效量之式(I)至(VIB)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。糖苷酶較佳為糖苷水解酶，更佳為糖苷水解酶

家族 84，甚至更佳為 O-糖蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-哌喃葡萄糖苷酶 (O-GlcNAc 酶或 OGA)，最佳為哺乳動物 O-GlcNAc 酶。在一個實施例中，在活體外或活體內接觸細胞。在一個實施例中，接觸細胞包括向個體投與化合物。

【0068】 本發明之一個態樣包括一種抑制有需要之個體中之糖苷酶及/或糖苷酶信號傳導路徑的方法，該方法包括向個體投與治療有效量之式(I)至(VIB)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，由此活化個體中之糖苷酶。糖苷酶較佳為糖苷水解酶，更佳為糖苷水解酶家族 84，甚至更佳為 O-糖蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-哌喃葡萄糖苷酶(O-GlcNAc 酶或 OGA)，最佳為哺乳動物 O-GlcNAc 酶。

【0069】 本發明之一個態樣包括一種促進真核細胞(例如哺乳動物細胞)存活或增加該細胞之壽命的方法，該方法包括向個體投與治療有效量之式(I)至(VIB)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，由此促進真核細胞存活或增加該細胞之壽命。

【0070】 本發明之一個態樣包括一種治療由個體中之 O-GlcNAc 酶活性引起、介導及/或傳播之疾病或病狀的方法，該方法包括向個體投與治療有效量之式(I)至(VIB)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。較佳地，疾病或病狀為神經病症、糖尿病、癌症或應激。更佳地，疾病或病狀為神經病症。在一個實施例中，神經病症為一或多種選自以下之 τ 蛋白病：急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏症、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒癡呆、布魯伊特病(Bluit disease)、皮質基底核退化症(CBP)、拳擊手型失智症、彌漫性神經纖維纏結伴鈣化、唐氏症候群(Down's syndrome)、癲癇症、家族性英國型癡呆、家族性丹麥型癡呆、與 17 號染色體連鎖之伴帕金森症的額顳癡呆(FTDP-17)、格斯特曼-施特勞斯-史茵克病

(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、瓜德羅普帕金森症(Guadeloupean parkinsonism)、哈勒沃登-施帕茨病(Hallevorden-Spatz disease) (神經變性伴腦鐵累積 1 型)、缺血性中風、輕度認知障礙(MCI)、多系統萎縮症、肌強直性營養不良、尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease) (C 型)、蒼白球-橋腦-黑質變性、關島帕金森症-癡呆複合症(Parkinsonism -dementia complex of Guam)、皮克氏病(Pick's disease) (PiD)、腦炎後帕金森症(PEP)、普里昂病(Prion disease) (包括庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease) (GJD)、變異型庫賈氏病(vCJD)、致死性家族性失眠、庫魯症(Kuru)、進行性皮質上神經膠質增生、進行性核上性麻痺(PSP)、斯蒂爾-理查森-歐斯祖斯基症候群(Steele-Richardson-Olszewski syndrome)、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結型癡呆、亨廷頓氏病(Huntington's disease)及帕金森氏病。在另一實施例中，神經病症為一或多種選自以下之 τ 蛋白病：急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏症、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒癡呆、癲癇症、輕度認知障礙(MCI)、亨廷頓氏病及帕金森氏病。在另一實施例中，神經病症為阿茲海默氏症。

【0071】 本發明之一個態樣包括一種治療個體之以 τ 蛋白之過度磷酸化(例如腦中 τ 蛋白之過度磷酸化)為特徵的疾病或病狀之方法，該方法包括向個體投與治療有效量之式(I)至(VIB)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，疾病或病狀係選自急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏症、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒癡呆、布魯伊特病、皮質基底核退化症(CBP)、拳擊手型失智症、彌漫性神經纖維纏結伴鈣化、唐氏症候群、癲癇症、家族性英國型癡呆、家族性丹麥型癡呆、與 17 號染色體連鎖之伴帕金森症的額顳癡呆(FTDP-17)、格斯特曼-施特勞斯-史茵克病、瓜德羅普帕金森症、哈勒沃登-施帕茨病(神經變性伴腦鐵累積 1 型)、

缺血性中風、輕度認知障礙(MCI)、多系統萎縮症、肌強直性營養不良、尼曼-皮克病(C 型)、蒼白球-橋腦-黑質變性、關島帕金森症-癡呆複合症、皮克氏病(PiD)、腦炎後帕金森症(PEP)、普里昂病(包括庫賈氏病(GJD)、變異型庫賈氏病(vCJD)、致死性家族性失眠、庫魯症、進行性皮質上神經膠質增生、進行性核上性麻痺(PSP)、斯蒂爾-理查森-歐斯祖斯基症候群、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結型癡呆、亨廷頓氏病及帕金森氏病。在另一實施例中，疾病或病狀係選自急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏症、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒癡呆、癲癇症、缺血性中風、輕度認知障礙(MCI)、亨廷頓氏病及帕金森氏病。在另一實施例中，疾病或病狀為阿茲海默氏症。

【0072】 如本文所用，術語「個體」及「患者」可互換使用，且意謂需要治療之哺乳動物，例如伴侶動物(例如狗、貓及類似動物)、農場動物(例如牛、豬、馬、綿羊、山羊及類似動物)及實驗室動物(例如大鼠、小鼠、豚鼠及類似動物)。典型地，個體為需要治療之人類。

【0073】 如本文所用，術語「治療(treating/treatment)」係指獲得所需藥理學及/或生理作用。作用可為治療性的，其包括部分或實質上達成以下結果中之一或多者：降低疾病、病症或症候群之程度；改善或改良與病症相關之臨床症狀或指標；及抑制或降低疾病、病症或症候群進展之可能性。

【0074】 術語「有效量」意謂當向個體投與時，式(I)至(VIB)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽產生有益或所需結果之量，例如每公斤體重 0.1 mg 至 1000 mg，該等有益或所需結果包括臨床結果，亦即逆轉、緩解、抑制、減輕可藉由式(I)至(VIB)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療的疾病或病狀或減慢其進展，降低可藉由式(I)至(VIB)中之任一者的化合物或其醫藥

學上可接受之鹽治療的疾病或病狀之復發可能性，或例如如藉由臨床症狀所確定與對照相比減輕其一或多種症狀。表述「有效量」亦涵蓋有效增加正常生理機能之量，例如在每天 0.01 mg/kg 至每天 500 mg/kg 之間。

【0075】 本發明之另一實施例為一種醫藥組合物，其包含至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0076】 亦包括式(I)至(VIB)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療本文所描述之一或多種疾病或病狀之藥劑中的用途。本文亦包括用於治療本文所描述之一或多種疾病或病狀之藥劑的製造中之醫藥組合物，其包含式(I)至(VIB)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽視情況加上醫藥學上可接受之載劑。亦包括一種式(I)至(VIB)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療患有本文所描述之一或多種疾病或病狀的個體。進一步包括用於治療本文所描述之一或多種疾病或病狀之醫藥組合物，其包含式(I)至(VIB)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽視情況加上醫藥學上可接受之載劑。

【0077】 術語「醫藥學上可接受之載劑」係指無毒載劑、稀釋劑、佐劑、媒劑或賦形劑，其不會不利地影響與其一起調配之化合物的藥理學活性，且其亦對人類使用而言為安全的。可用於本發明之組合物中的醫藥學上可接受之載劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、硬脂酸鎂、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白)、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、基於纖維素之物質(例如微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、單水合乳糖、月桂基

硫酸鈉及交聯羧甲基纖維素鈉)、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0078】 亦可包括其他賦形劑，諸如調味劑；甜味劑；及防腐劑，諸如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯及對羥基苯甲酸丁酯。適合之賦形劑的更完整列表可見於醫藥賦形劑手冊(Handbook of Pharmaceutical Excipients)(第 5 版，Pharmaceutical Press (2005))中。熟習此項技術者將知道如何製備適合於各種類型之投藥途徑的調配物。用於選擇及製備適合之調配物的習知程序及成分描述於例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 第 20 版)中及 1999 年出版之美國藥典(The United States Pharmacopeia)：國定配方集(The National Formulary) (USP 24 NF19)中。

【0079】 式(I)至(VIB)中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明教示之組合物可例如藉由經口、非經腸、經舌下、經表面、經直腸、經鼻、經頰、經陰道、經真皮、經貼片、經泵投與或經由植入之儲集器來投與，且將相應地調配醫藥組合物。非經腸投與包括靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內、經上皮、經鼻、肺內、鞘內、直腸及表面投與模式。非經腸投與可藉由歷經所選時間段連續輸注來進行。

【0080】 本發明中包括之其他投與形式如 WO 2013/075083、WO 2013/075084、WO 2013/078320、WO 2013/120104、WO 2014/124418、WO 2014/151142 及 WO 2015/023915 中所描述，該等專利之內容以引用之方式併入本文中。

【0081】 如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的適用劑量可藉由比較其活體外活性及在動物模型中之活體內活性來確定。將在小鼠及其他動物

中之有效劑量外推至人類之方法為此項技術中已知的；例如參見美國專利第 4,938,949 號，其以全文引用之方式併入本文中。

例示

【0082】 一般方法

使用 Teledyne ISCO Combiflash RF 或具有 ELSD 純化系統之 Grace Reveleris X2 使用 20-40 μ M (粒度)，250-400 目或 400-632 目矽膠進行矽膠層析。

【0083】 分析型 HPLC

酸性 HPLC：在具有 Ultimate C18 3.0×50 mm，3 μ m 管柱之 Shimadzu 20A 儀器上進行，用 2.75mL/4L TFA/水(溶劑 A)及 2.5mL/4L TFA/乙腈(溶劑 B)溶離，藉由以下方法進行：

方法 A：使用以下溶離梯度：0%-60% (溶劑 B)歷時 6 分鐘且在 60%下保持 2 分鐘，流速為 1.2 ml/分鐘。波長：UV 220 nm、215 nm 及 254 nm。

方法 B：使用以下溶離梯度：10%-80% (溶劑 B)歷時 6 分鐘且在 60%下保持 2 分鐘，流速為 1.2 ml/分鐘。波長：UV 220 nm、215 nm 及 254 nm。

方法 C：使用以下溶離梯度：30%-90% (溶劑 B)歷時 6 分鐘且在 60%下保持 2 分鐘，流速為 1.2 ml/分鐘。波長：UV 220 nm、215 nm 及 254 nm。

鹼性 HPLC：使用 Xbrige Shield RP-18，5 μ m，2.1 $\times$ 50mm 管柱在 Shimadzu 20A 儀器上進行，用 2mL/4L $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ /水(溶劑 A)及乙腈(溶劑 B)溶離，藉由以下方法進行：

方法 D：使用以下溶離梯度：0%-60% (溶劑 B)歷時 4.0 分鐘且在 60%下保持 2 分鐘，流速為 1.2 ml/分鐘。

方法 E：使用以下溶離梯度：10%-80% (溶劑 B)歷時 4.0 分鐘且在 60%下保持 2 分鐘，流速為 1.2 ml/分鐘。

方法 F：使用以下溶離梯度：30%-90% (溶劑 B)歷時 4.0 分鐘且在 60%下保持 2 分鐘，流速為 1.2 ml/分鐘。

【0084】 分析型 LCMS

酸性 LCMS：在配備有 C18 管柱(2.1 mm x 30 mm，3.0 mm 或 2.1 mm x 50 mm，C18，1.7 um)的 Shimadzu 2010 系列、Shimadzu 020 系列或 Waters Acquity UPLC BEH. (MS 電離：ESI)儀器上進行，用 1.5mL/4L TFA/水(溶劑 A)及 0.75mL/4LTFA/乙腈(溶劑 B)溶離，使用以下方法來進行：

【0085】 1.5 分鐘方法：

一般方法：使用以下溶離梯度：5%-95% (溶劑 B)歷時 0.7 分鐘且在 95%下保持 0.4 分鐘，流速為 1.5 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

【0086】 2 分鐘方法：

方法 A：使用以下溶離梯度：0%-60% (溶劑 B)歷時 0.9 分鐘且在 60%下保持 0.6 分鐘，流速為 1.2 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

方法 B：使用以下溶離梯度：10%-80% (溶劑 B)歷時 0.9 分鐘且在 60%下保持 0.6 分鐘，流速為 1.2 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

方法 C：使用以下溶離梯度：30%-90% (溶劑 B)歷時 0.9 分鐘且在 60%下保持 0.6 分鐘，流速為 1.2 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

【0087】 3.5 分鐘方法：

初始條件，溶劑 A-95%:溶劑 B-5%；0.0-0.1 min 保持在初始條件下；在 0.1-3.25 min 之間線性漸升至溶劑 A-5%:溶劑 B-95%；在 3.25-3.5 min 之間保持在溶劑 A-5%:溶劑 B-95%下。二極體陣列/MS 偵測。

【0088】 4 分鐘方法：

方法 A：使用以下溶離梯度：0%-60% (溶劑 B)歷時 3 分鐘且在 60%下保持 0.5 分鐘，流速為 0.8 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

方法 B：使用以下溶離梯度：10%-80% (溶劑 B)歷時 3 分鐘且在 60%下保持 0.5 分鐘，流速為 0.8 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

方法 C：使用以下溶離梯度：30%-90% (溶劑 B)歷時 3 分鐘且在 60%下保持 0.5 分鐘，流速為 0.8 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

【0089】 7 分鐘方法：

方法 A：使用以下溶離梯度：0%-60% (溶劑 B)歷時 6 分鐘且在 60%下保持 0.5 分鐘，流速為 0.8 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

方法 B：使用以下溶離梯度：10%-80% (溶劑 B)歷時 6 分鐘且在 60%下保持 0.5 分鐘，流速為 0.8 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

方法 C：使用以下溶離梯度：30%-900% (溶劑 B)歷時 6 分鐘且在 60%下保持 0.5 分鐘，流速為 0.8 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

【0090】 鹼性 LCMS：

在配備有 XBridge Shield RP18, 5um 管柱(2.1 mm x30 mm, 3.0 mm 內徑)或 2.1 mm x 50 mm, C18, 1.7 um 管柱之 Shimadzu 2020 系列或 Waters Acquity UPLC BEH (MS 電離：ESI)儀器上進行，用 2mL/4L $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /水(溶劑 A)及乙腈(溶劑 B)溶離，使用以下方法進行：

【0091】 3 分鐘方法：

方法 A：使用以下溶離梯度：0%-60% (溶劑 B)歷時 2 分鐘且在 60%下保持 0.48 分鐘，流速為 1 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

方法 B：使用以下溶離梯度：10%-80% (溶劑 B)歷時 2 分鐘且在 60%下保持 0.48 分鐘，流速為 1 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

方法 C：使用以下溶離梯度：30%-90% (溶劑 B) 歷時 2 分鐘且在 60% 下保持 0.48 分鐘，流速為 1 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

【0092】 3.5 分鐘方法：

初始條件，溶劑 A-95%:溶劑 B-5%; 0.0-0.1 min 保持在初始條件下; 在 0.1-3.25 min 之間線性漸升至溶劑 A-5%:溶劑 B-95%; 在 3.25-3.5 min 之間保持在溶劑 A-5%:溶劑 B-95% 下。二極體陣列/MS 偵測。

【0093】 7 分鐘方法：

方法 A：使用以下溶離梯度：0%-60% (溶劑 B) 歷時 6 分鐘且在 60% 下保持 0.5 分鐘，流速為 0.8 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

方法 B：使用以下溶離梯度：10%-80% (溶劑 B) 歷時 6 分鐘且在 60% 下保持 0.5 分鐘，流速為 0.8 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

方法 C：使用以下溶離梯度：30%-90% (溶劑 B) 歷時 6 分鐘且在 60% 下保持 0.5 分鐘，流速為 0.8 ml/分鐘。波長：UV 220 nm 及 254 nm。

【0094】 SFC 分析分離

儀器：Waters UPC2 分析型 SFC (SFC-H)。管柱：ChiralCel OJ，150×4.6mm 內徑，3μm。移動相：A，CO₂ 且 B，乙醇(0.05%DEA)。梯度：B 40%。流速：2.5 mL/min。

反壓力：100 巴。管柱溫度：35°C。波長：220nm

【0095】 製備型 HPLC 純化

一般方法：在 Gilson UV/VIS-156 上進行製備型 HPLC，在 220/254 nm 下進行 UV 偵測，Gilson 281 自動收集。

酸性條件：所用之兩個酸分級系統：鹽酸及甲酸。

方法 A：鹽酸：YMC-Actus Triart C18 150 x 30mm x 5um，所用梯度：0-100% 乙腈加上水及對應酸(0.05% HCl)。

方法 B：甲酸：Phenomenex Synergi C18 150 x 30mm x 4um，所用梯度：0-100% 乙腈加上水及對應酸(0.225%甲酸)，針對個別分離對梯度形狀進行優化。

中性條件：Xtimate C18 150 x 25mm x 5um，所用梯度：0-100% (水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN)，針對個別分離對梯度形狀進行優化。

鹼性條件：Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 10um，所用梯度：0-100%水 (0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-乙腈，針對個別分離對梯度形狀進行優化。

【0096】 製備型 HPLC-MS 純化

所用管柱：

酸性：Waters SunFire Prep，C18 5um，OBD 19x100mm

鹼性：Waters XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19x100mm

梯度型態：12 min 操作：初始條件：A-95%:B-5%；0.0-0.5 min 保持在初始條件下；在 0.5-7.5 min 之間自 A-5%線性漸升至可變 B-% (典型範圍為 B-40%至 B-75%)；7.5-8.0 min 自 B-%線性漸升至 B-95%；在 8.0-10.0min 之間保持在 A-5%:B-95%下；DAD/MS 偵測結束；在 10.0-10.5 min 之間線性漸降至初始條件且在初始條件下保持 1.5 min。

移動相：酸：A:0.1%三氟乙酸/水(v/v)；移動相 B：0.1%三氟乙酸/乙腈(v/v)。鹼：A:0.1%氨水/水(v/v)；移動相 B：0.1%氨水/乙腈(v/v)

【0097】 製備型 SFC 純化

儀器：MG III 製備型 SFC (SFC-1)。管柱：ChiralCel OJ，250×30mm 內徑，5μm。

移動相：A，CO₂ 且 B，乙醇(0.1%NH₃H₂O)。梯度：B 50%。流速：40 mL/min。

反壓力：100 巴。管柱溫度：38°C。波長：220nm。循環時間：約 8min。

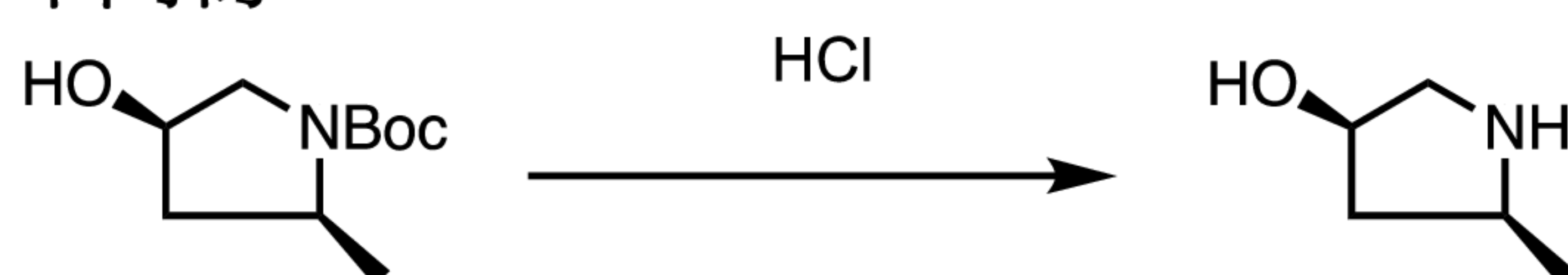
【0098】 ¹H-NMR

在 Bruker Avance III HD 500 MHz、Bruker Avance III 500 MHz、Bruker Avance III 400 MHz、Varian UNITYplus 400、Varian-400 VNMRS 或 Varian-400 MR 上記錄 NMR 譜。化學位移以百萬分率(ppm)單位表示。耦合常數(J)之單位為赫茲(Hz)。分離模式描述表觀多重性且指定為 s (單峰)、d (雙峰)、t (三峰)、dd (雙重雙峰)、dt (雙重三峰)、dq (雙重四峰)、m (多重峰)、br (寬峰)。

【0099】 以下一般反應流程 1、2、3 及 4 提供適用於製備本發明化合物之細節。必需中間物在一些情況下為可商購獲得的或可根據文獻程序來製備。說明性反應流程不受所列舉之化合物或受所採用之任何特定取代基限制，出於說明性目的，如反應流程中所示之取代基標記(亦即 R 基團)不一定與用於申請專利範圍中之取代基標記相關聯，且常常，為清楚起見，在根據上文中式(I)之定義允許多個取代基之情況下顯示單一取代基連接至化合物。

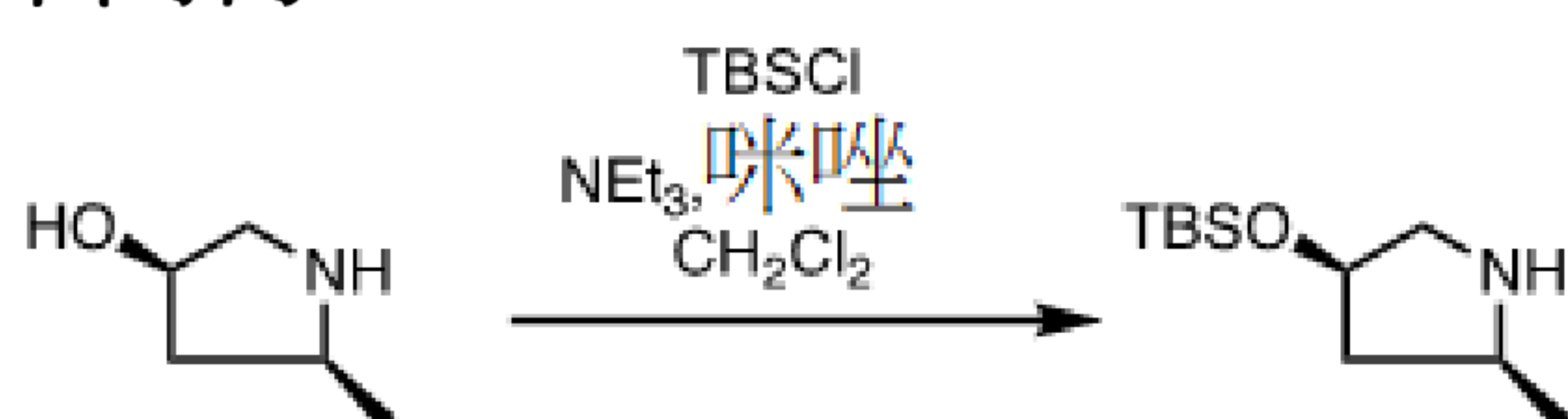
一般程序

中間物 1



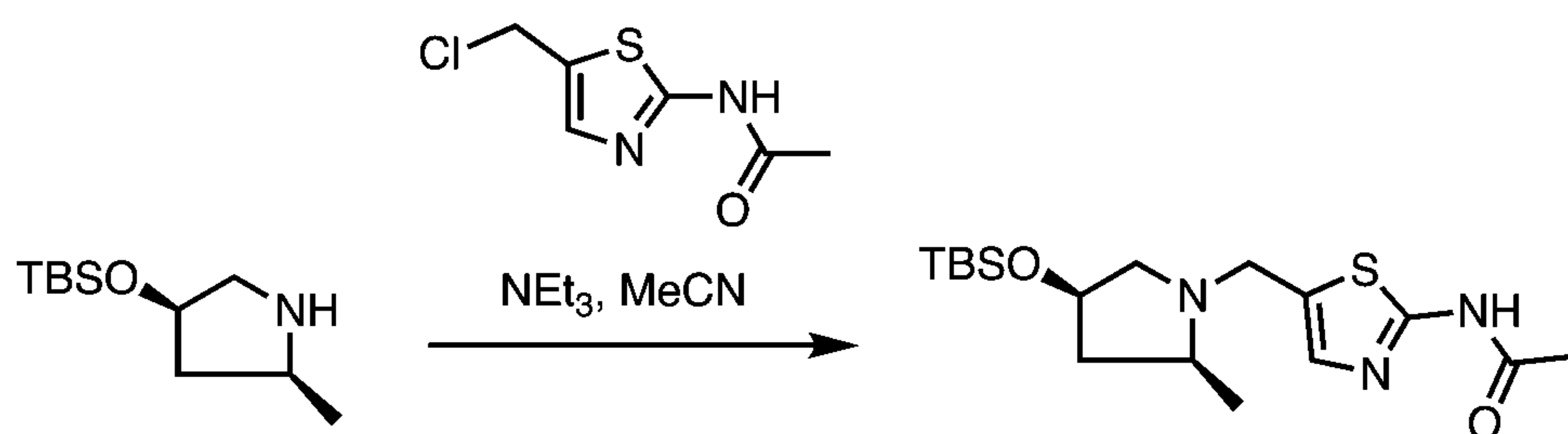
【0100】 **(3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-醇鹽酸鹽**：將(2S,4R)-4-羥基-2-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(5.00 g，24.8 mmol)用 HCl (4 M 二噁烷溶液，48.0 mL)處理且在室溫下攪拌 16 h。將反應物濃縮以提供標題化合物(4.24 g)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 366。¹H NMR: (500 MHz, D₂O) δ 4.61 (ddt, J=4.9, 3.7, 2.4 Hz, 1H), 3.74-3.92 (m, 1H), 3.26-3.37 (m, 2H), 2.52 (ddd, J=14.3, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.42-1.48 ppm (m, 3H)。

中間物 2



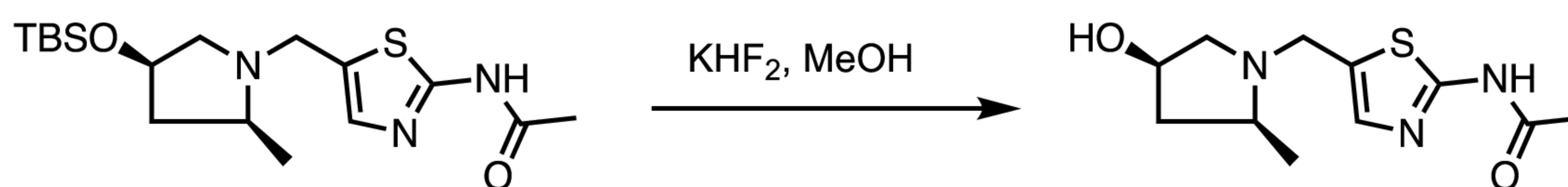
【0101】 **(2*S*,4*R*)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基吡咯啉**：將(3*R*,5*S*)-5-甲基吡咯啉-3-醇(4.24 g, 30.8 mmol, 鹽酸鹽)溶解於 CH₂Cl₂ (100 mL)及三乙胺(3.12 g, 30.8 mmol)中且攪拌 10 min。添加咪唑(503.4 mg, 7.39 mmol)及第三丁基氯二甲基矽烷(5.57 g, 37.0 mmol)且將反應物在室溫下攪拌 16 h。將反應物用 CH₂Cl₂ 稀釋且添加飽和 NaHCO₃。將各層分離，且將水層用 CH₂Cl₂ 萃取。將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以獲得標題化合物(6.64 g)。不純化即將材料直接帶至下一步驟。LCMS (ESI): [M+H] 216。

中間物 3



【0102】 **N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：在室溫下將(2*S*,4*R*)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基吡咯啉(7.0 g, 27.8 mmol)溶解於乙腈(100 mL)及三乙胺(11.25 g, 111.2 mmol)中。添加 *N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺(5.30 g, 27.8 mmol)且將反應物在室溫下攪拌 16 h。將反應物經矽藻土過濾且濃縮。將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析[EtOAc/EtOH (3:1):庚烷(0 至 50%)]純化，以獲得標題化合物(7.2 g)。LCMS (ESI): [M+H] 370。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 4.25 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.61 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J*=10.1, 2.1 Hz, 1H), 2.45-2.59 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (dd, *J*=7.0, 5.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 1H), 1.24-1.33 (m, 2H), 1.20 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 0.90 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.00-0.03 ppm (m, 6H)。

中間物 4



【0103】 *N*-[5-[[*(2S,4R)*-4-羥基-2-甲基-吡咯啉-1-基]甲基]噻唑-2-基]乙醯胺：

將 *N*-[5-[[*(2S,4R)*-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-2-甲基-吡咯啉-1-基]甲基]噻唑-2-基]乙醯胺(11.05 g，29.9 mmol)溶解於 MeOH (119.6 mL)中且添加 KHF₂ (5.84 g，74.7 mmol)。將反應物在 60°C下攪拌 16 h。將反應物經矽藻土過濾且濃縮。將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析[EtOAc/EtOH (3:1):庚烷(0 至 100%)]純化，以獲得標題化合物(5.30 g，69%產率)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 256。¹H NMR: (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.24 (s, 1H), 4.20 (dddd, *J*=7.6, 6.0, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H), 3.48 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 2.89 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.34-2.49 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.39-1.46 (m, 1H), 1.21 (d, *J*=6.1 Hz, 3H)。

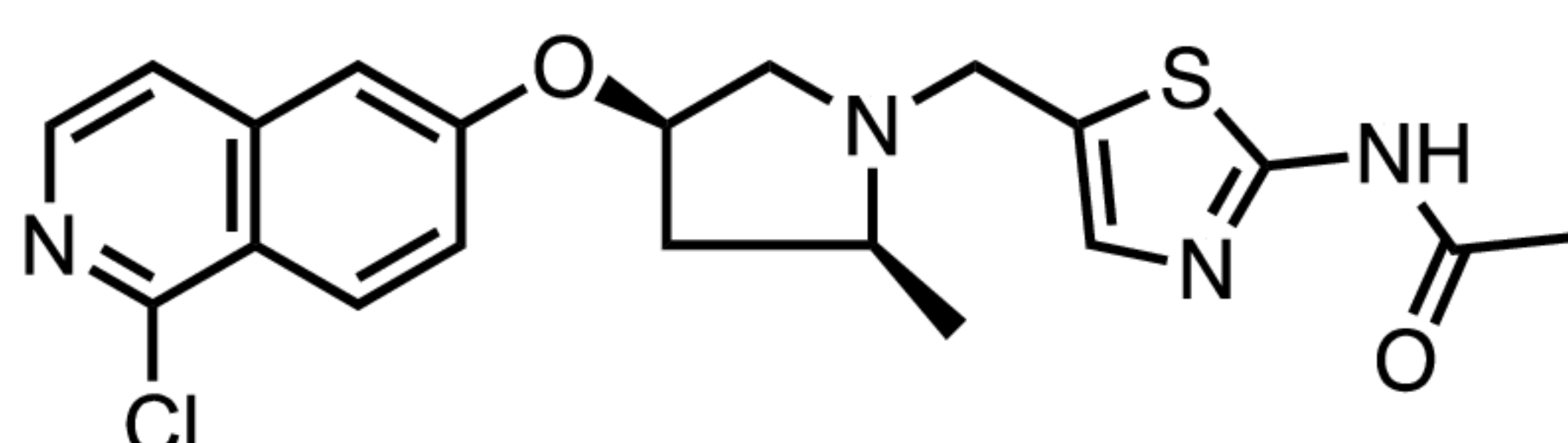
流程 1



一般程序 1

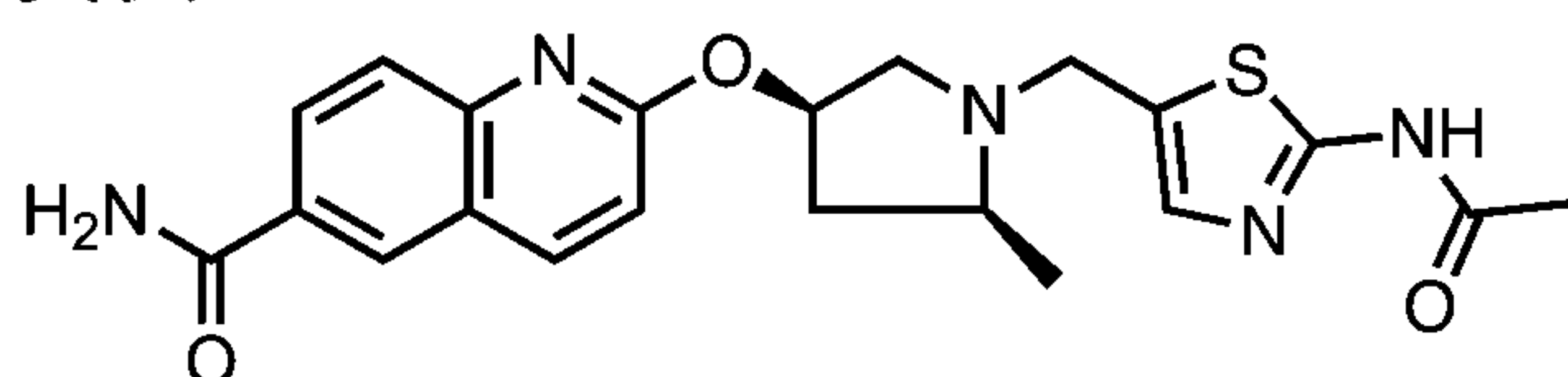
【0104】 將*(2S,4R)*-4-羥基-2-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1 當量)溶解於 DMSO (0.5 ml)中，且接著添加 tBuOK (1.2 當量)且將混合物在室溫下攪拌 30-40 分鐘。添加對應雙環 Het-X (1.2 當量)且將混合物在 60°C下攪拌 16-72 小時。通過添加 AcOH (1.5 當量)中和混合物且將產物藉由 C18 製備型-HPLC (梯度混合物 MeOH/H₂O)純化，以提供所需化合物。

實例 1



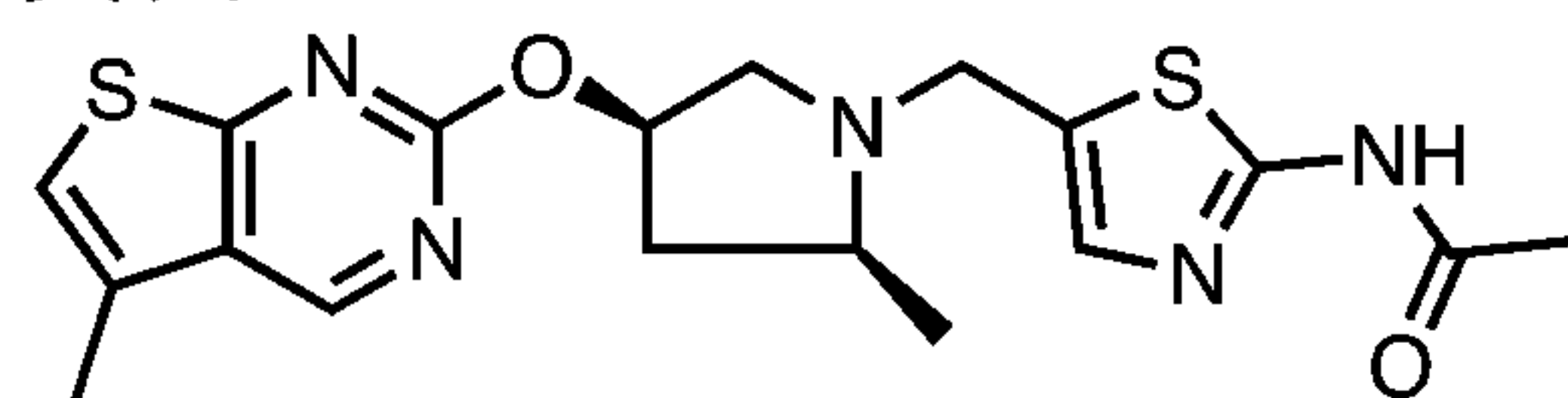
【0105】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((1-氯異噻啉-6-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 1-氯-6-氟異噻啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 417。 ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 11.60 - 11.35 (m, 1H), 8.16 (dd, J=14.6, 7.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.14 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.62 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.24 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.26 (d, J=5.4 Hz, 3H)。

實例 2



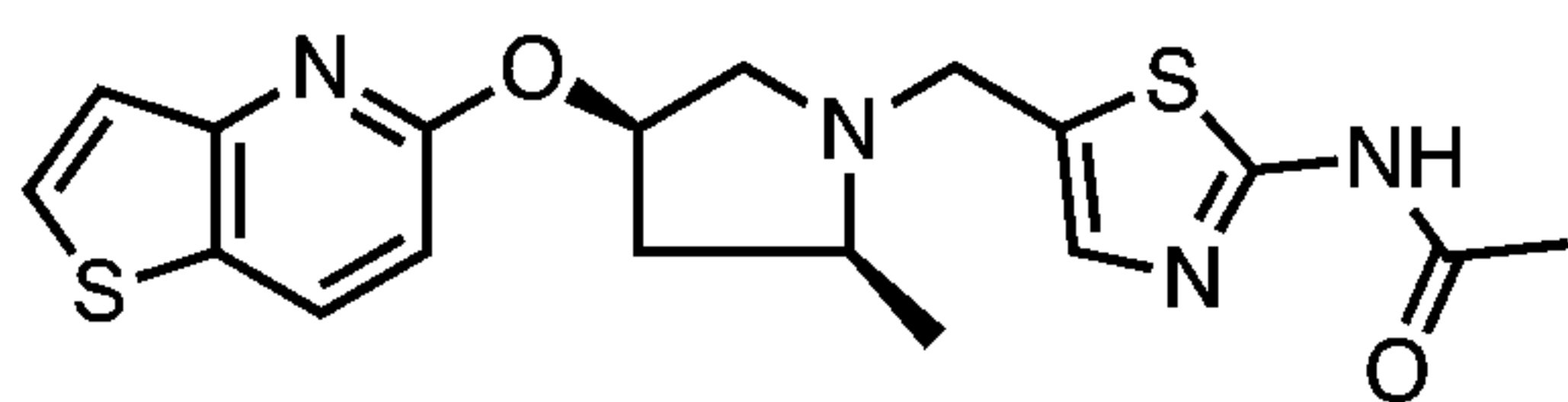
【0106】 2-(((3*R*,5*S*)-1-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)喹啉-6-甲醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 2-氯喹啉-6-甲腈及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 426。

實例 3



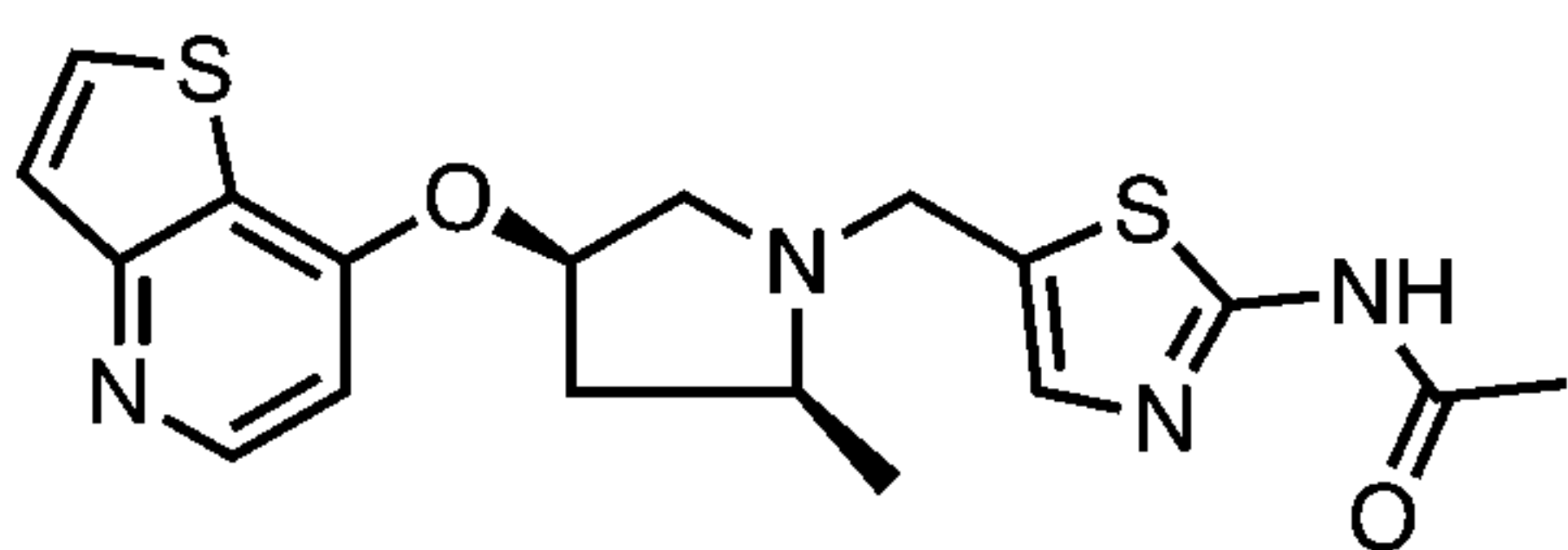
【0107】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((5-甲基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 2-氯-5-甲基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 404。

實例 4



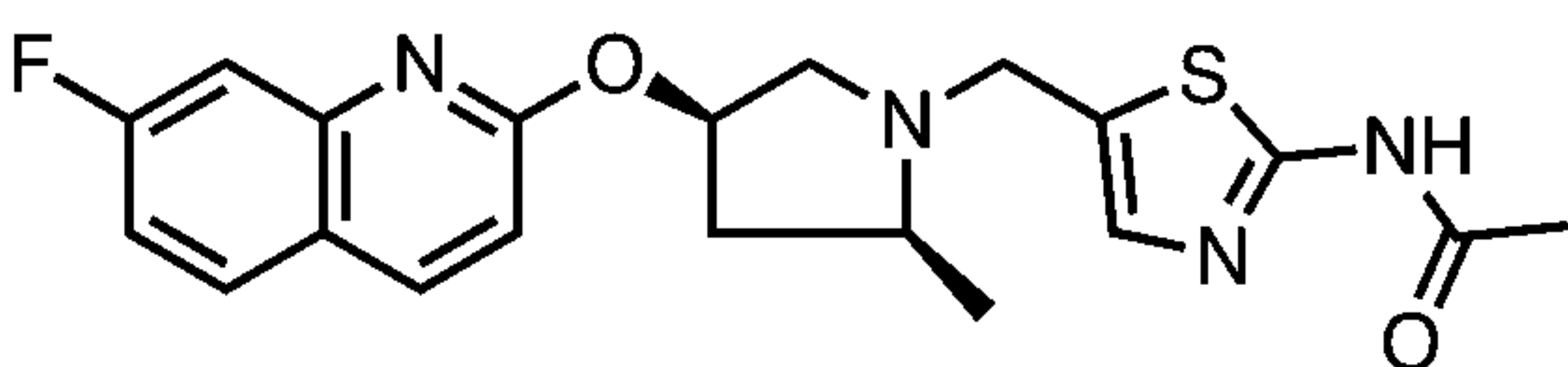
【0108】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*b*]吡啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 5-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 389。¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.80 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 1H), 4.04 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.46 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.66 - 2.50 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.23 (d, *J*=5.5 Hz, 3H)。

實例 5



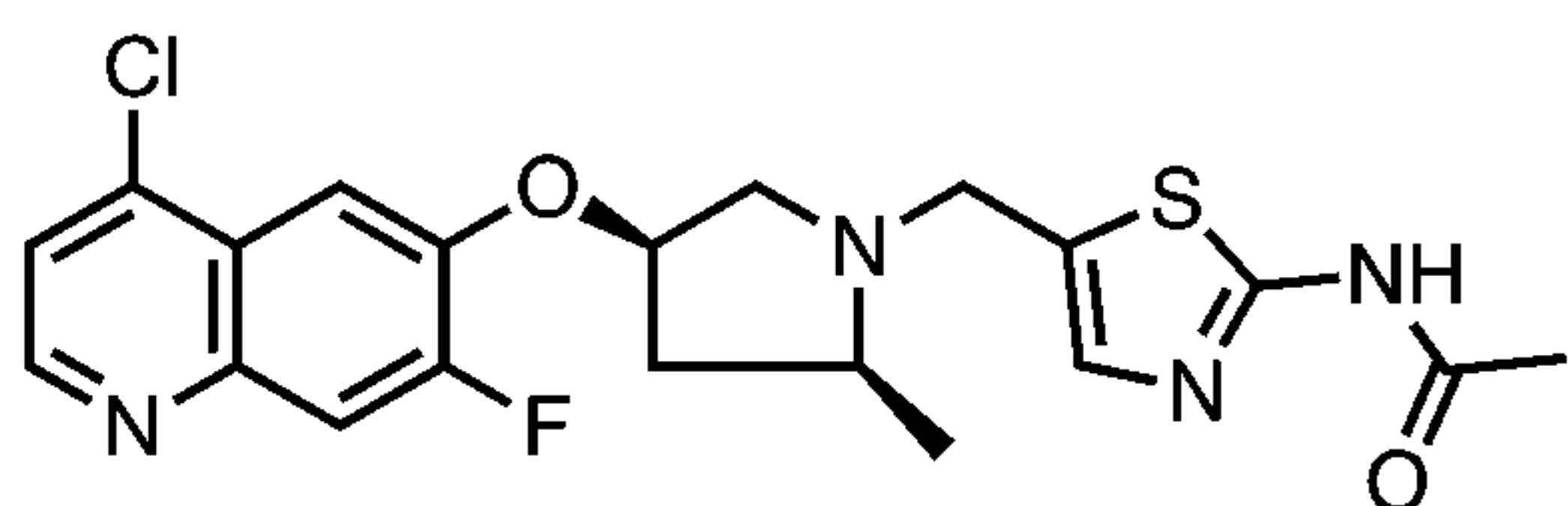
【0109】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 7-溴噻吩并[3,2-*b*]吡啶及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 389。¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.83 (s, 1H), 8.40 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.71 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 1H), 4.05 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.58 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.12 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J*=11.2, 6.3 Hz, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 1H), 1.24 (d, *J*=5.2 Hz, 3H)。

實例 6



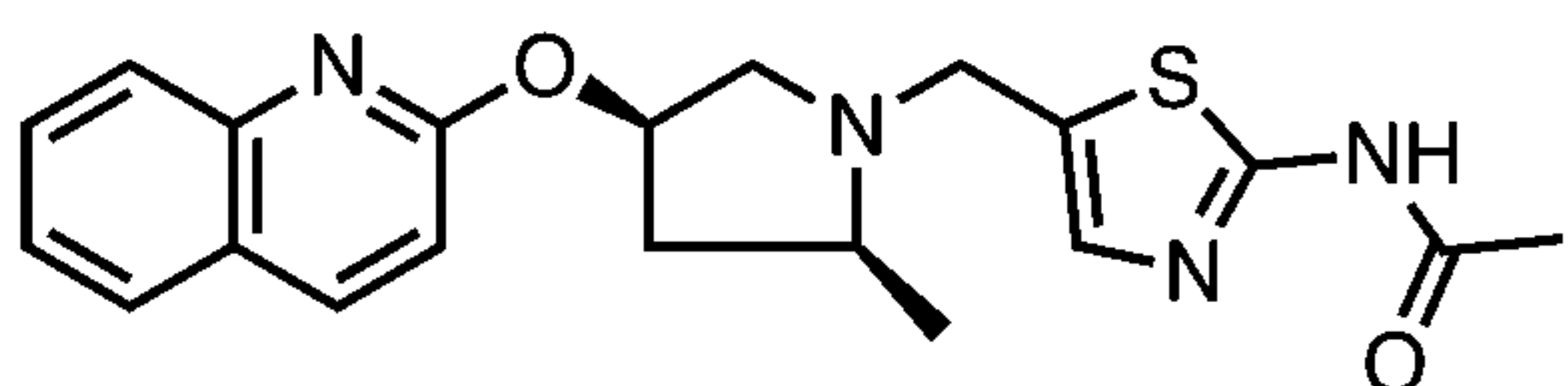
【0110】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((7-氟喹啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 2-氯-7-氟喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 401。 ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 12.34 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.37 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (td, J=8.8, 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.56 - 5.45 (m, 1H), 4.13 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.58 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.68 - 2.49 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.25 (d, J=5.8 Hz, 3H)

實例 7



【0111】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-氯-7-氟喹啉-6-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 4-氯-6,7-二氟喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 435。

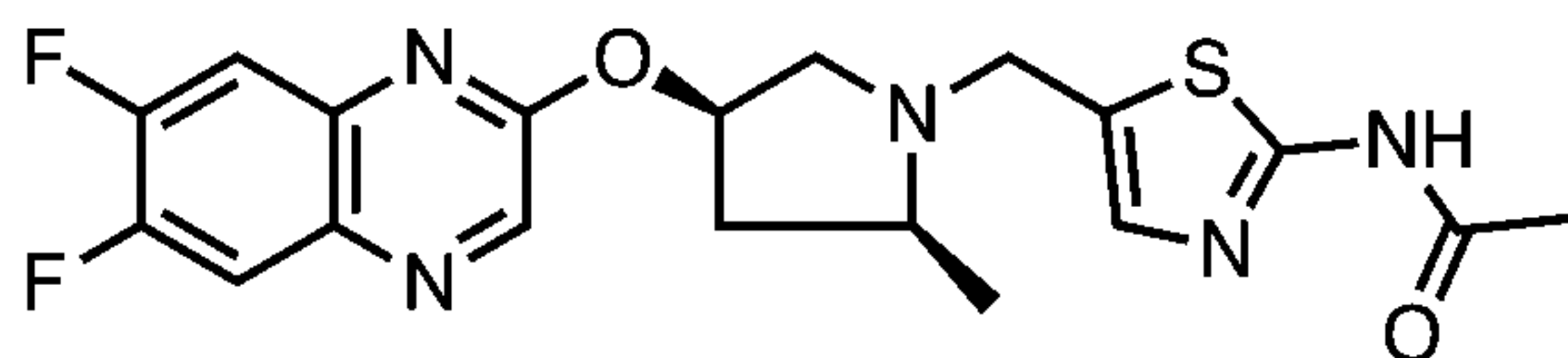
實例 8



【0112】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(喹啉-2-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 2-氯喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 383。 ¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.79 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.55 - 5.49 (m, 1H), 4.05 (d,

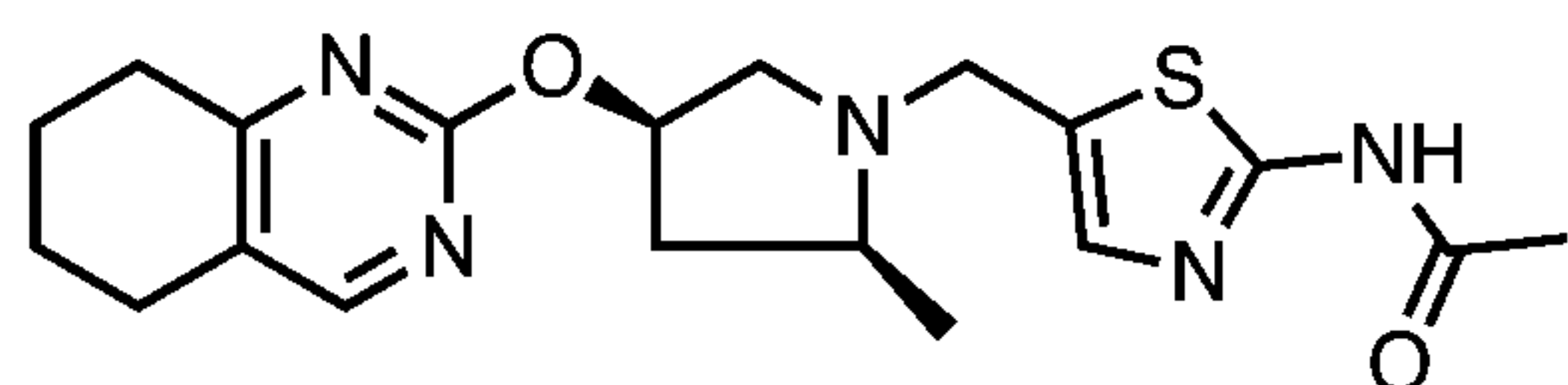
J=14.0 Hz, 1H), 3.47 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.07 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.7 Hz, 3H)。

實例 9



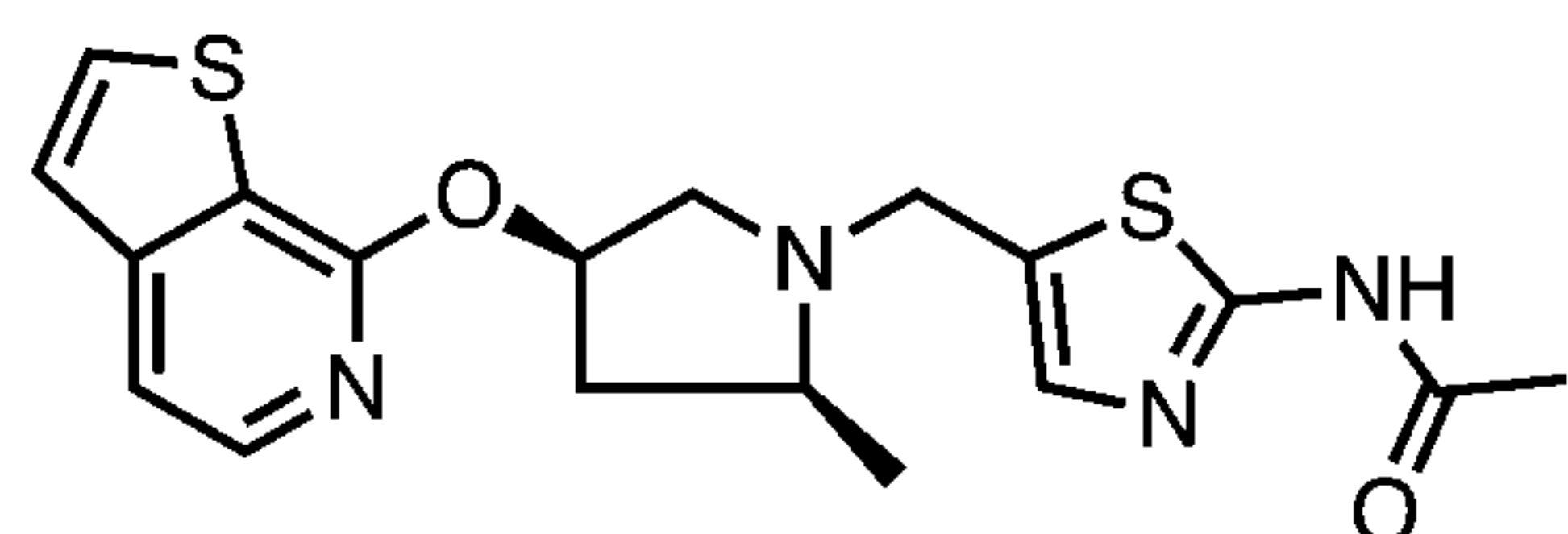
【0113】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6,7-二氟喹啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 2-氯-6,7-二氟喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 420。 ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 12.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.49 - 5.44 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.55 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.24 (d, J=5.9 Hz, 3H)。

實例 10



【0114】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 2-氯-5,6,7,8-四氫喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 388。

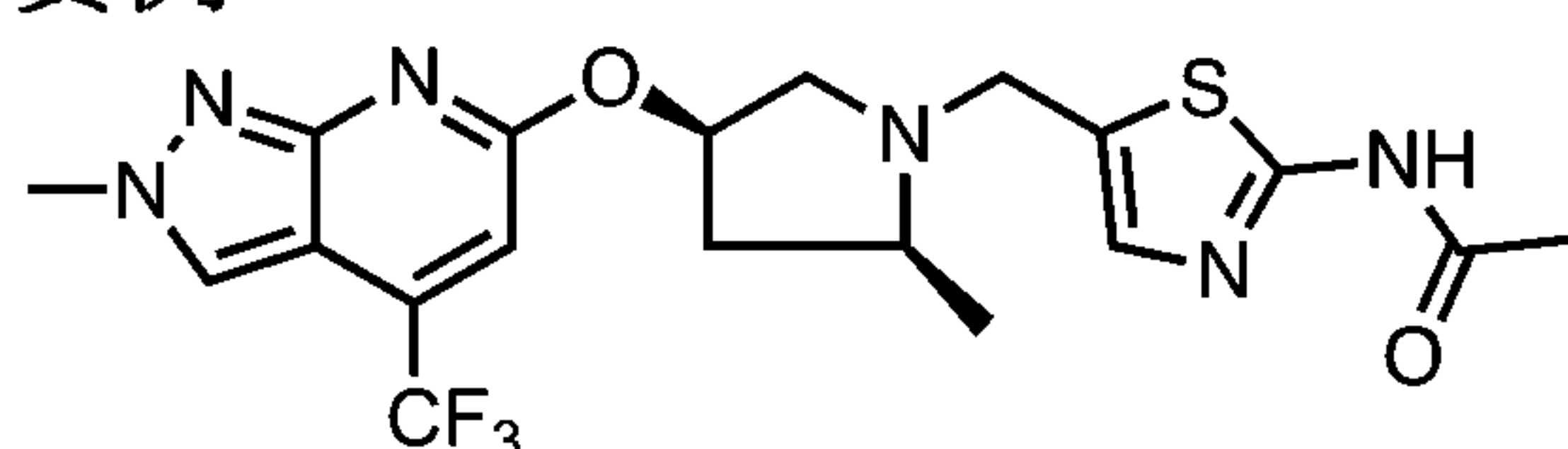
實例 11



【0115】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 7-溴噻吩并

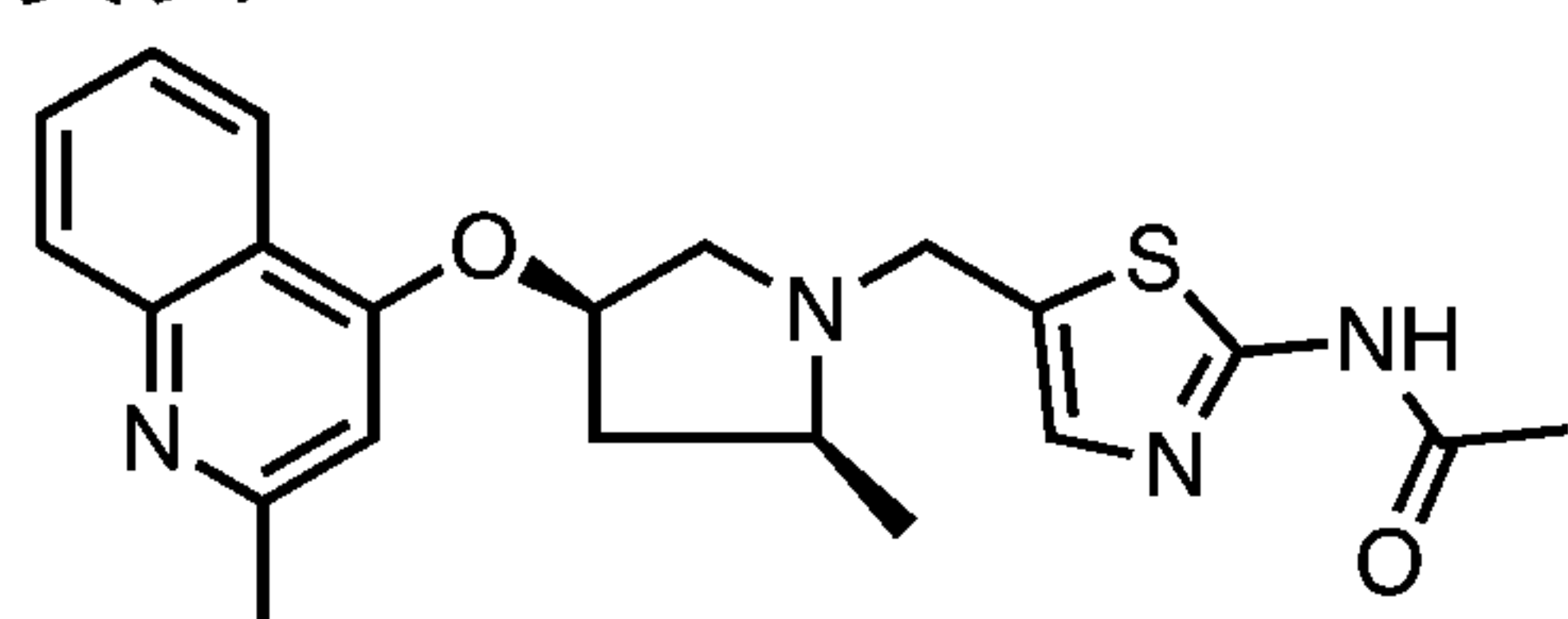
[2,3-*c*]吡啶及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 389。¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.80 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 1H), 4.04 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.09 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.25 (d, *J*=5.4 Hz, 3H)。

實例 12



【0116】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-4-(三氟甲基)-2*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 6-氯-2-甲基-4-(三氟甲基)-2*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 455。¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 12.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.49 - 5.44 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.55 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.19 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.24 (d, *J*=5.9 Hz, 3H)。

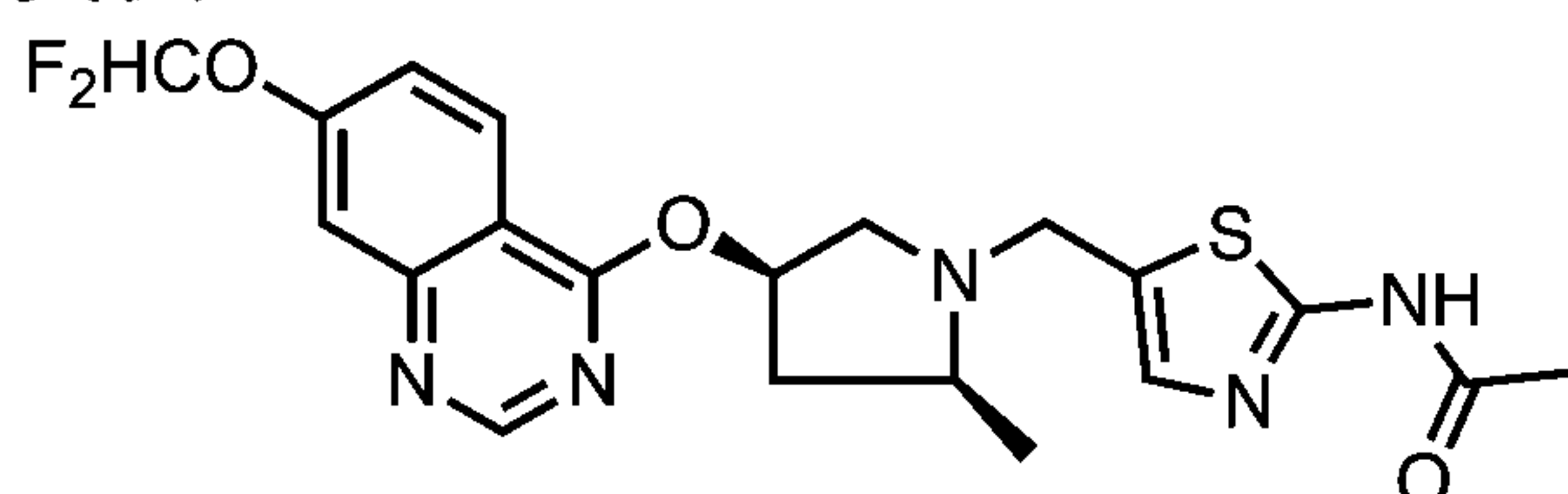
實例 13



【0117】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基喹啉-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 4-氯-2-甲基喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化

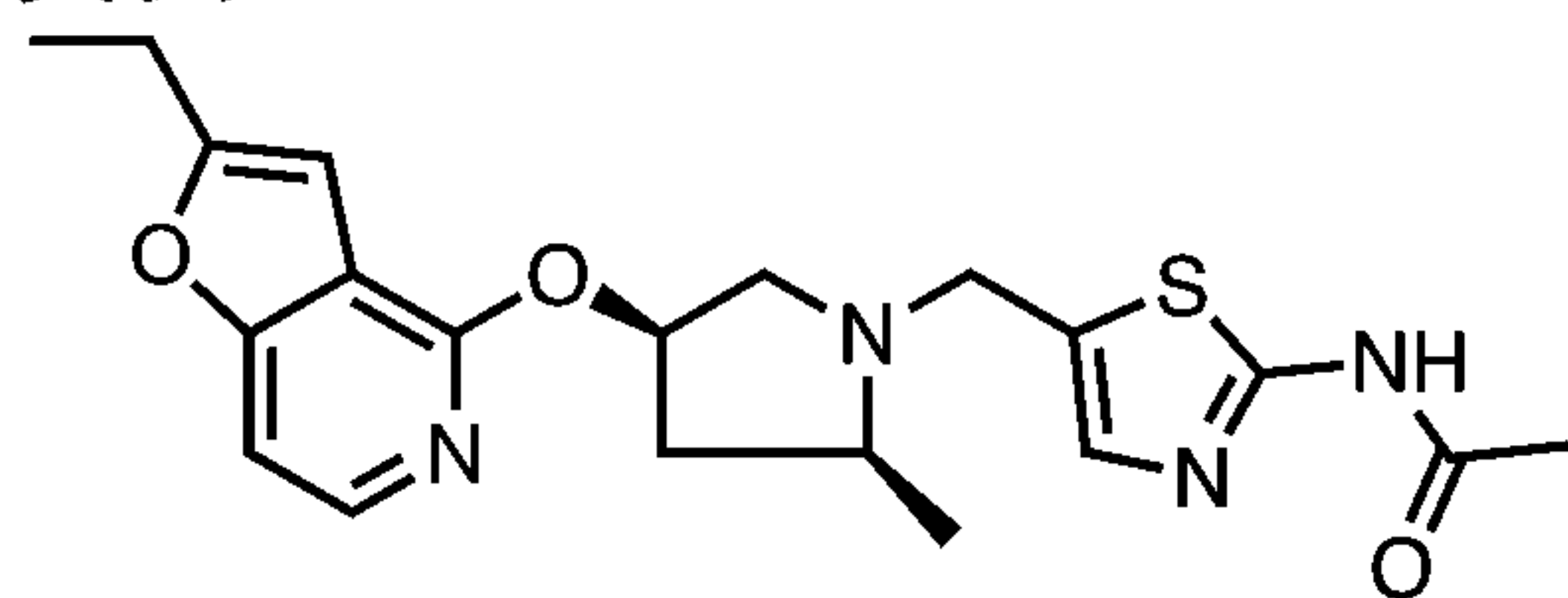
物。LCMS (APCI): [M+H] 397。¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 12.20 (br s, 1H), 8.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J*=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.12 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.60 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.28 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J*=11.0, 6.2 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=5.4 Hz, 3H)。

實例 14



【0118】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((7-(二氟甲氧基)喹啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 4-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 450。¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.81 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.60 - 5.55 (m, 1H), 4.06 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.14 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J*=11.4, 6.2 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=5.6 Hz, 3H)。

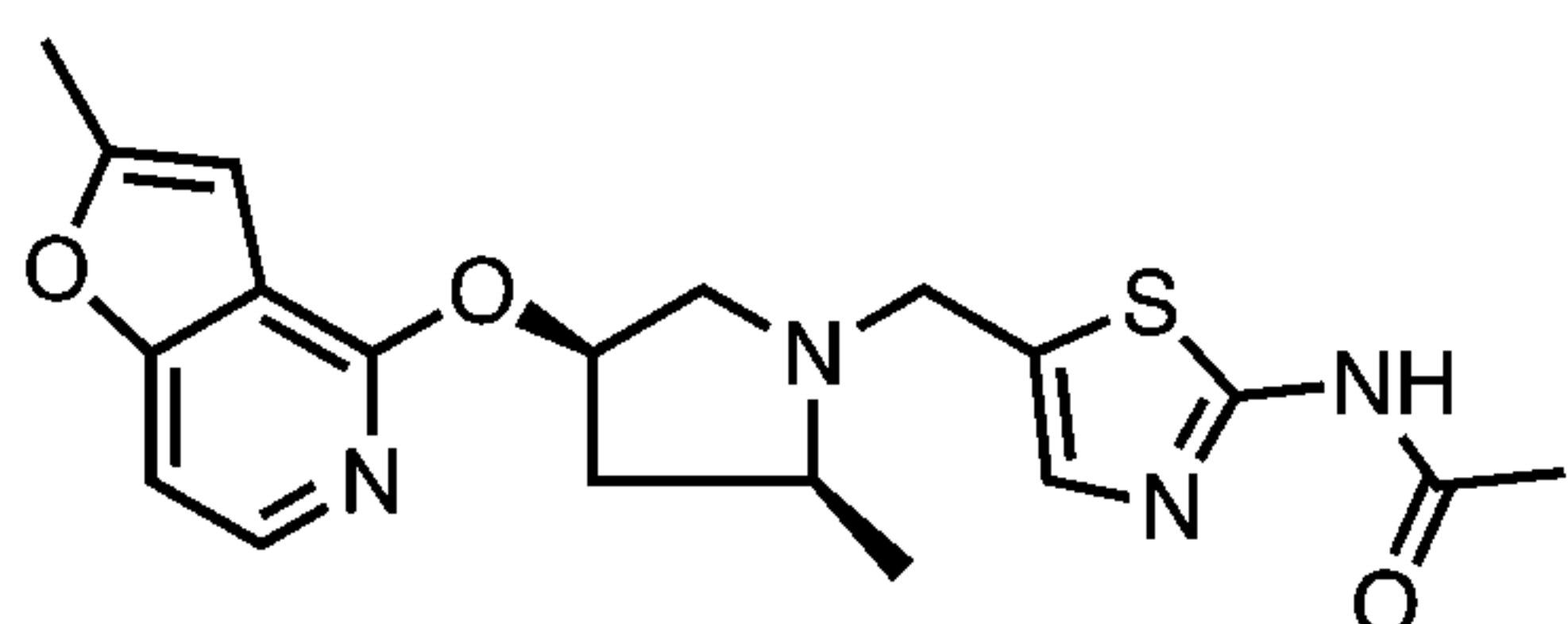
實例 15



【0119】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2-乙基呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 4-氯-2-乙基呋喃并[3,2-*c*]吡啶及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 401。¹HNMR: (400 MHz,

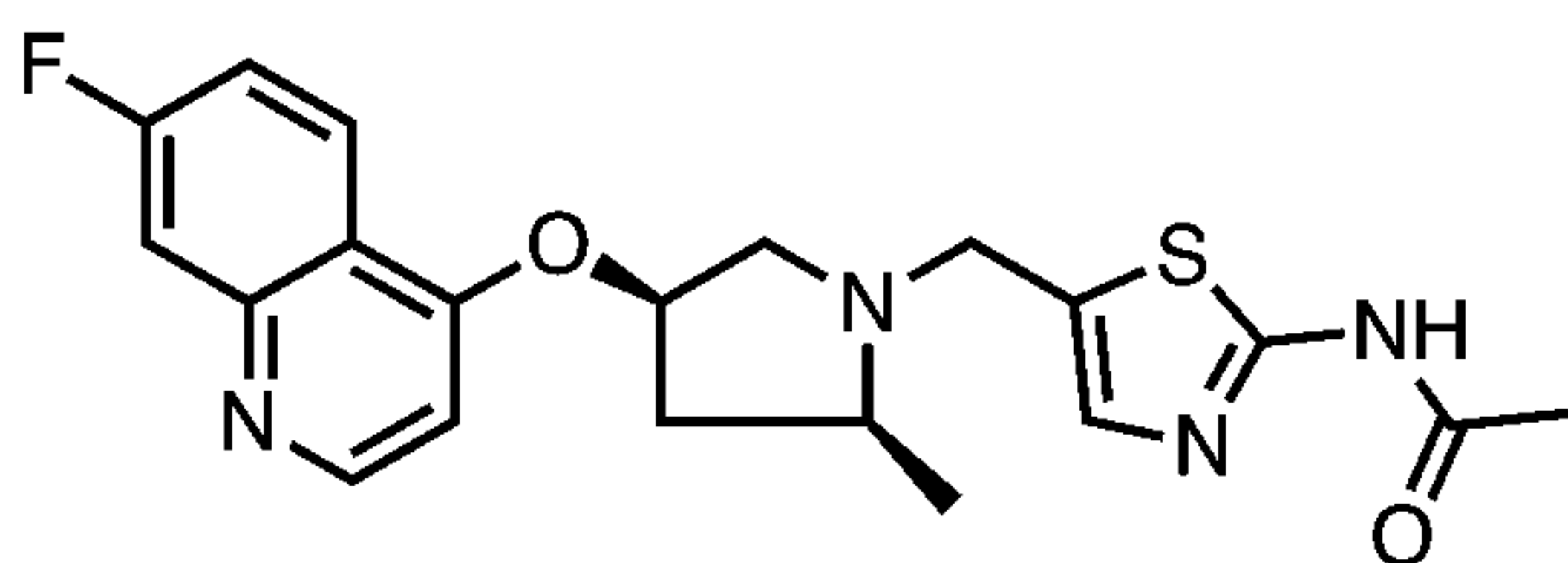
CDCl₃) δ 12.25 (s, 1H), 7.82 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.50 - 5.42 (m, 1H), 4.11 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.75 (q, $J=7.6, 7.6, 7.5$ Hz, 2H), 2.67 (dd, $J=11.2, 6.7$ Hz, 1H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.78 - 1.73 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.5, 7.5$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J=5.4$ Hz, 3H)。

實例 16



【0120】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基咪喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 4-氯-2-甲基咪喃并[3,2-*c*]吡啶及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 387。¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.79 (s, 1H), 7.78 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.03 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.23 (d, $J=5.3$ Hz, 3H)。

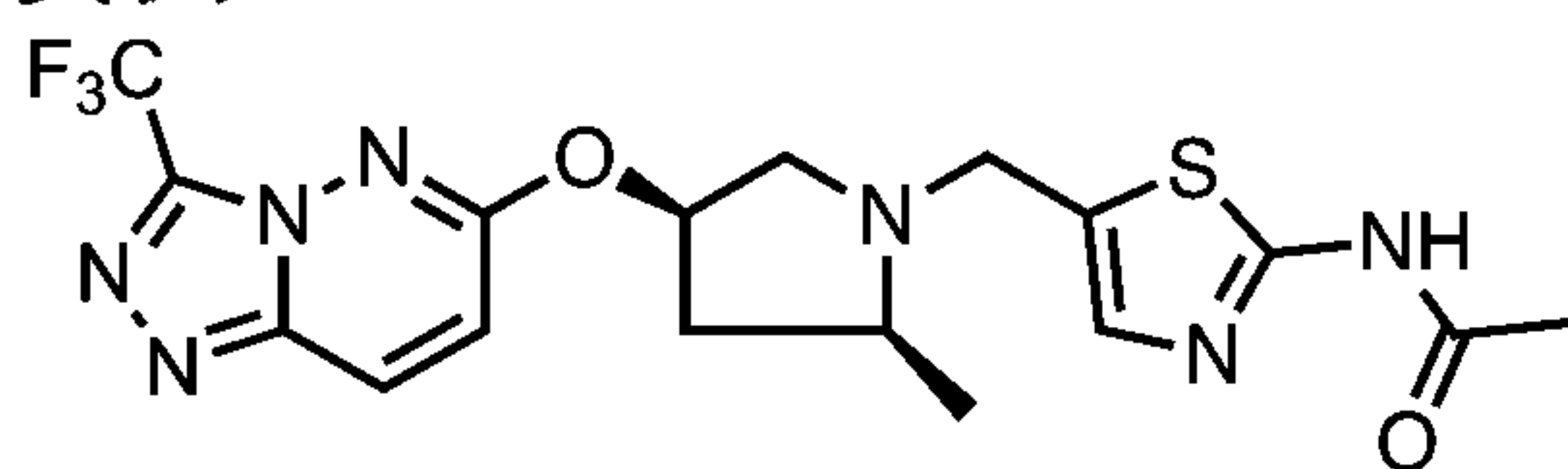
實例 17



【0121】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((7-氟喹啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 4-氯-7-氟喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 401。¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.83 (s, 1H),

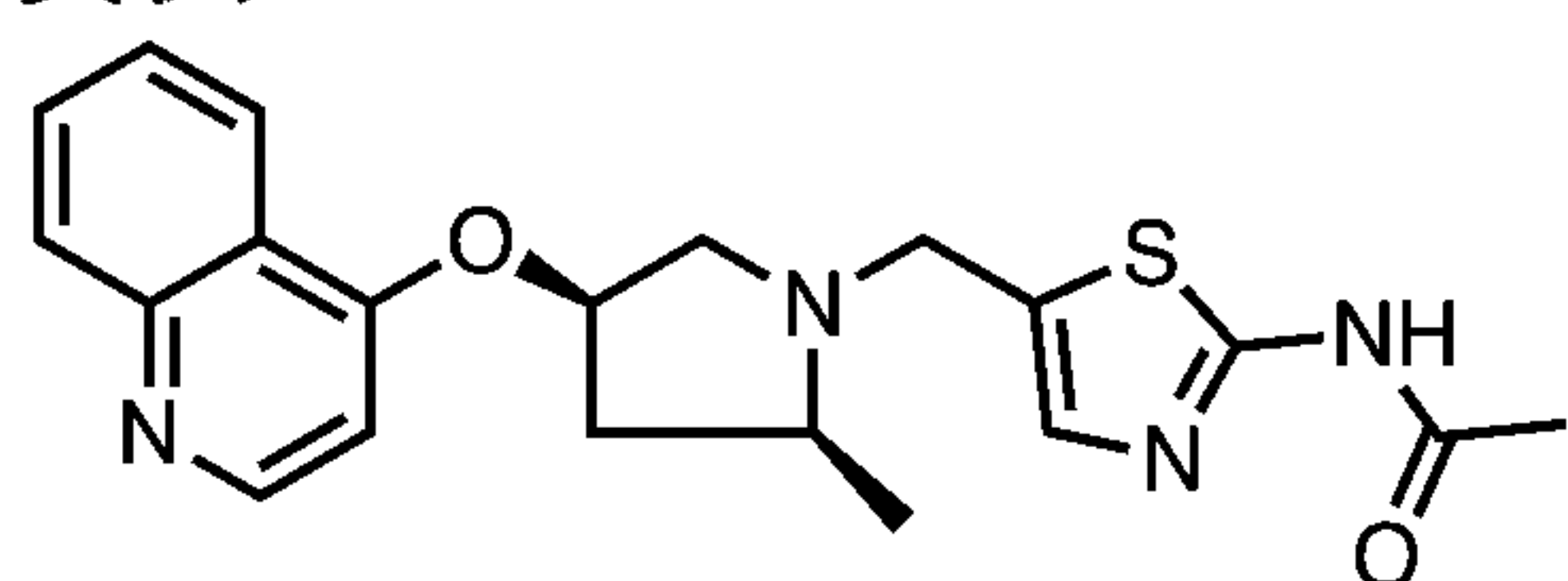
8.60 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=9.2, 6.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=10.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.30 (td, $J=8.8, 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.73 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.06 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.25 (d, $J=5.3$ Hz, 3H)。

實例 18



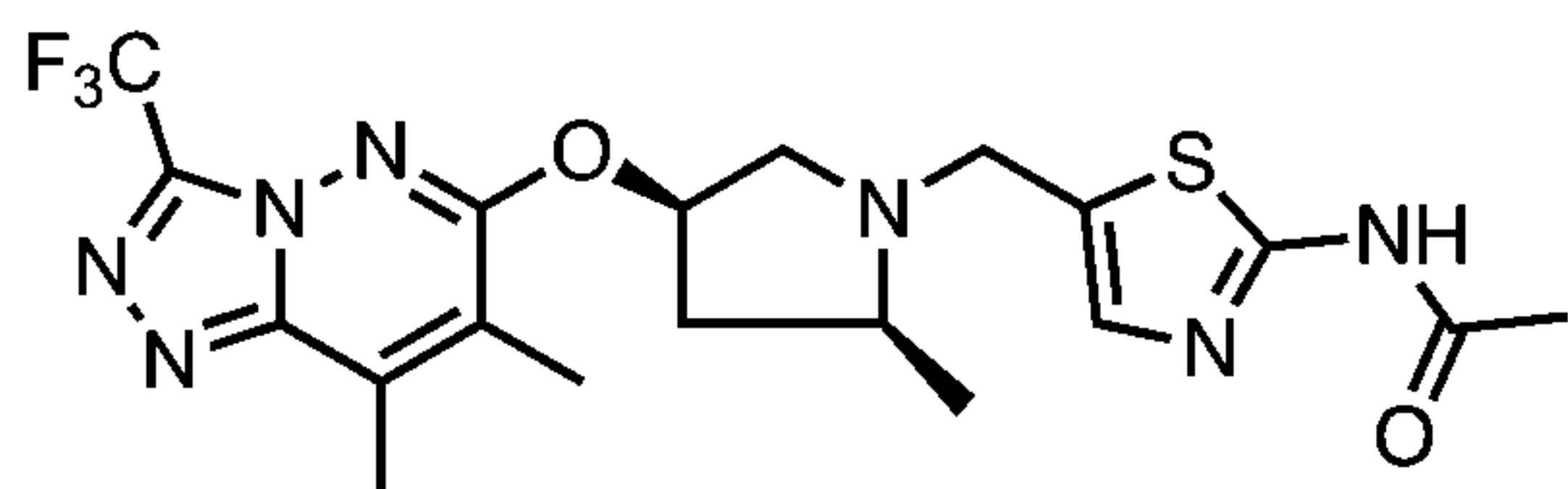
【0122】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]噻嗪-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]噻嗪及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 442。

實例 19



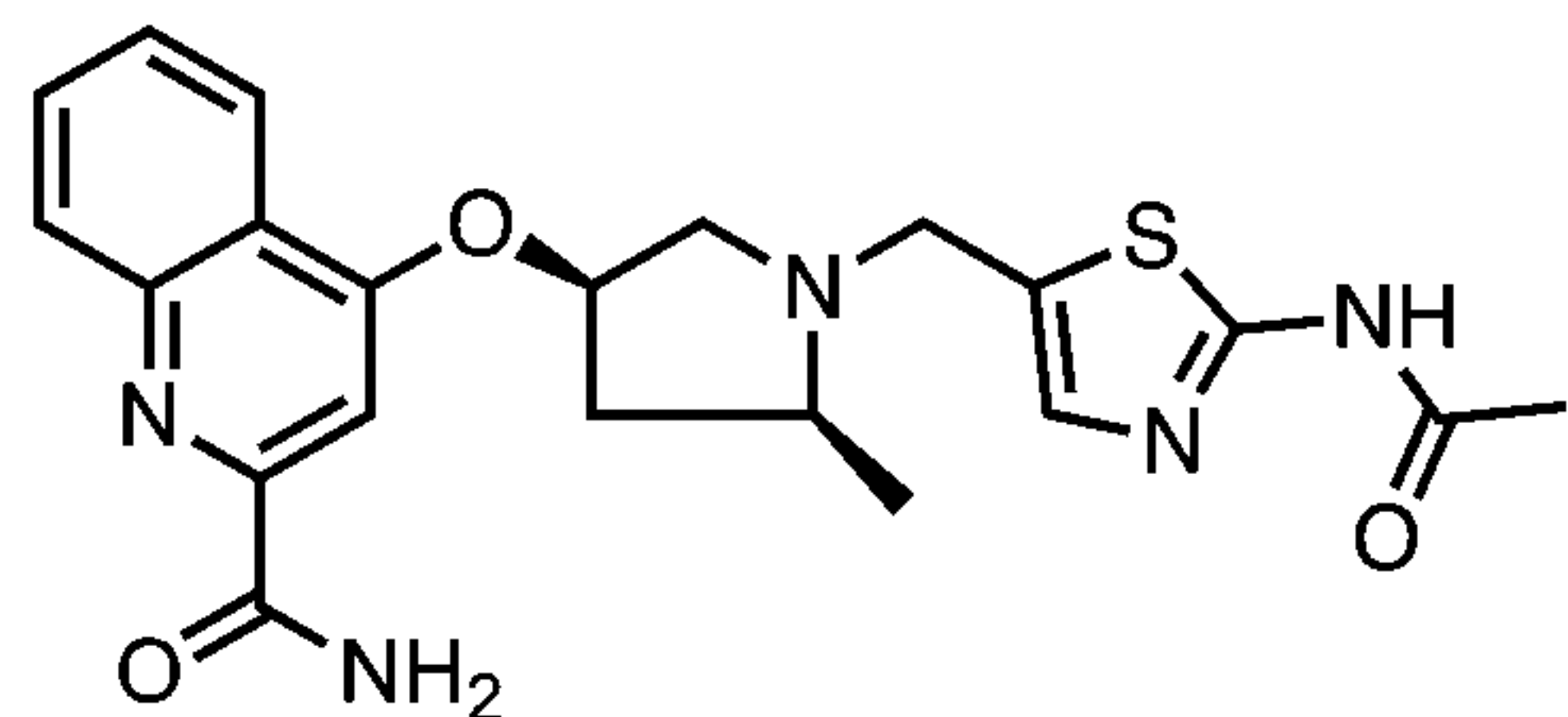
【0123】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(喹啉-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 4-氟喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 383。¹H NMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.83 (s, 1H), 8.59 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.73 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.07 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.19 - 3.16 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.26 (d, $J=5.2$ Hz, 3H)。

實例 20



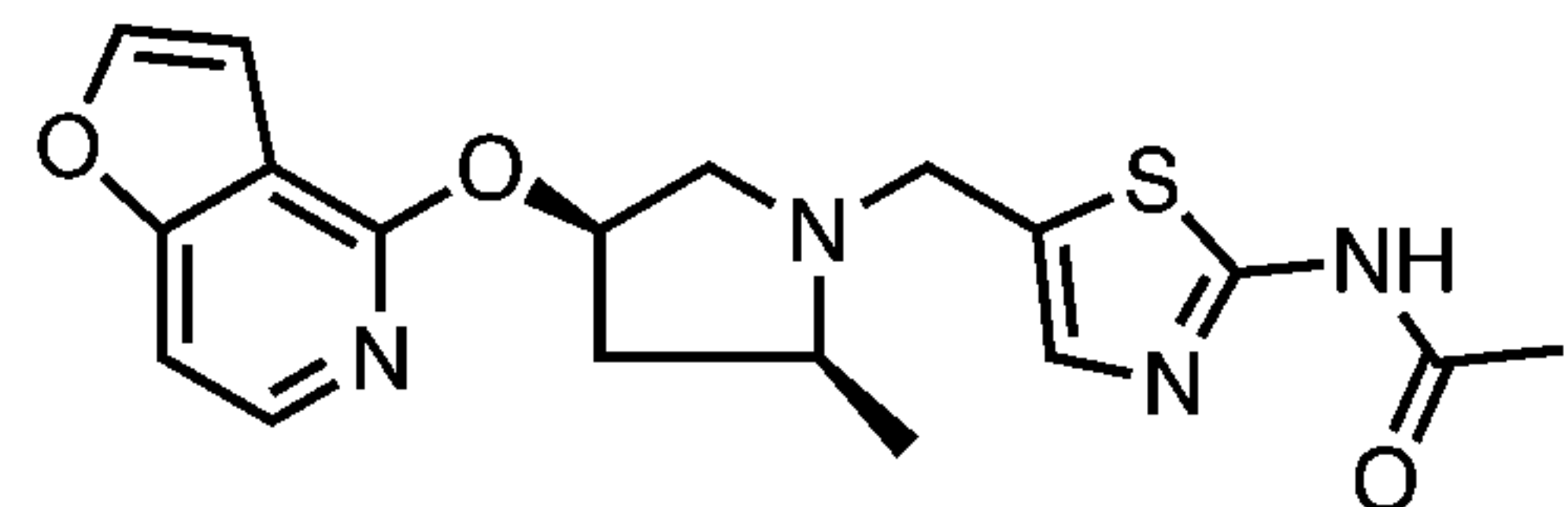
【0124】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((7,8-二甲基-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]噻嗪-6-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 6-氯-7,8-二甲基-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]噻嗪及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 470。

實例 21



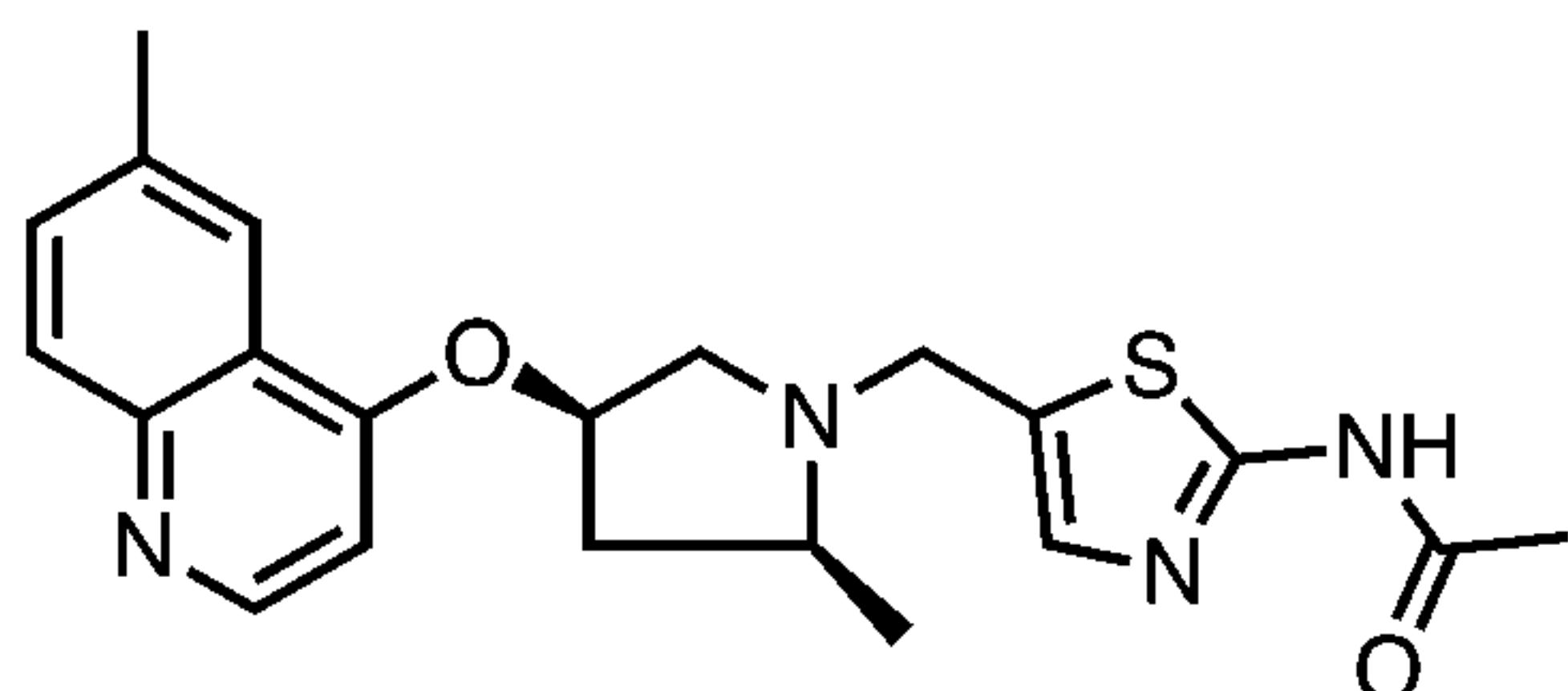
【0125】 4-(((3*R*,5*S*)-1-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)喹啉-2-甲醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 4-氯喹啉-2-甲腈及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 426。¹H NMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.82 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.73 (t, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 1H), 4.08 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.26 (d, J=5.9 Hz, 3H)。

實例 22



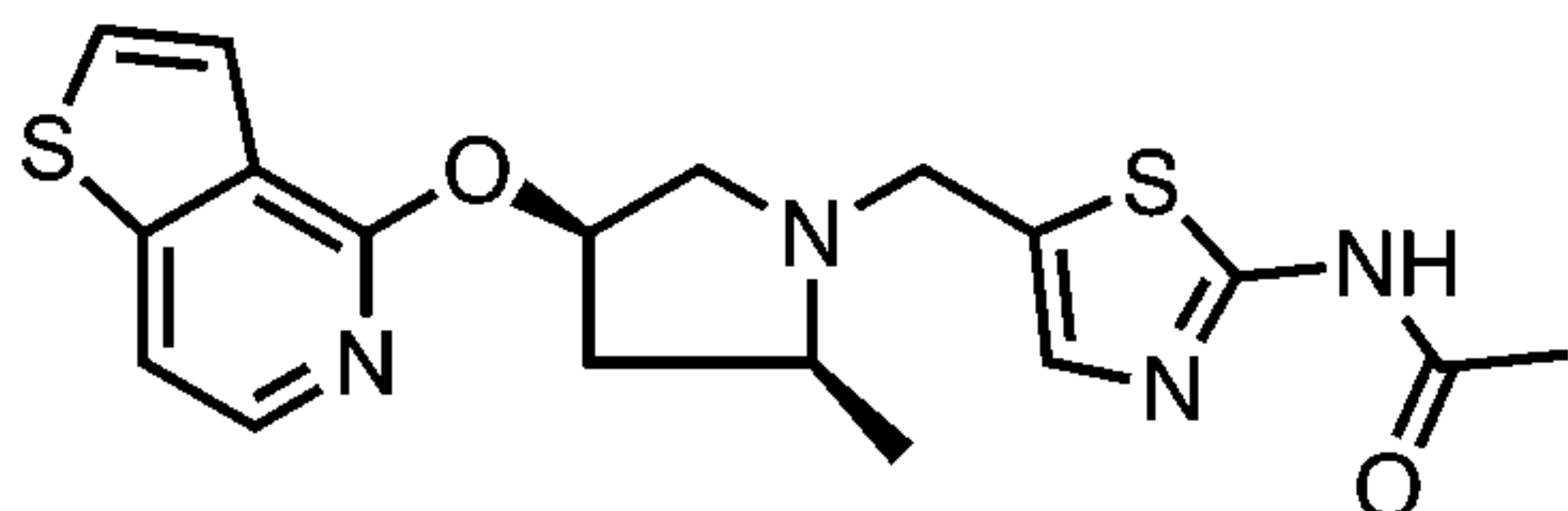
【0126】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 4-氟呋喃并[3,2-*c*]吡啶及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 373。 ¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.80 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.48 - 5.43 (m, 1H), 4.04 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.50 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.07 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.4 Hz, 3H)。

實例 23



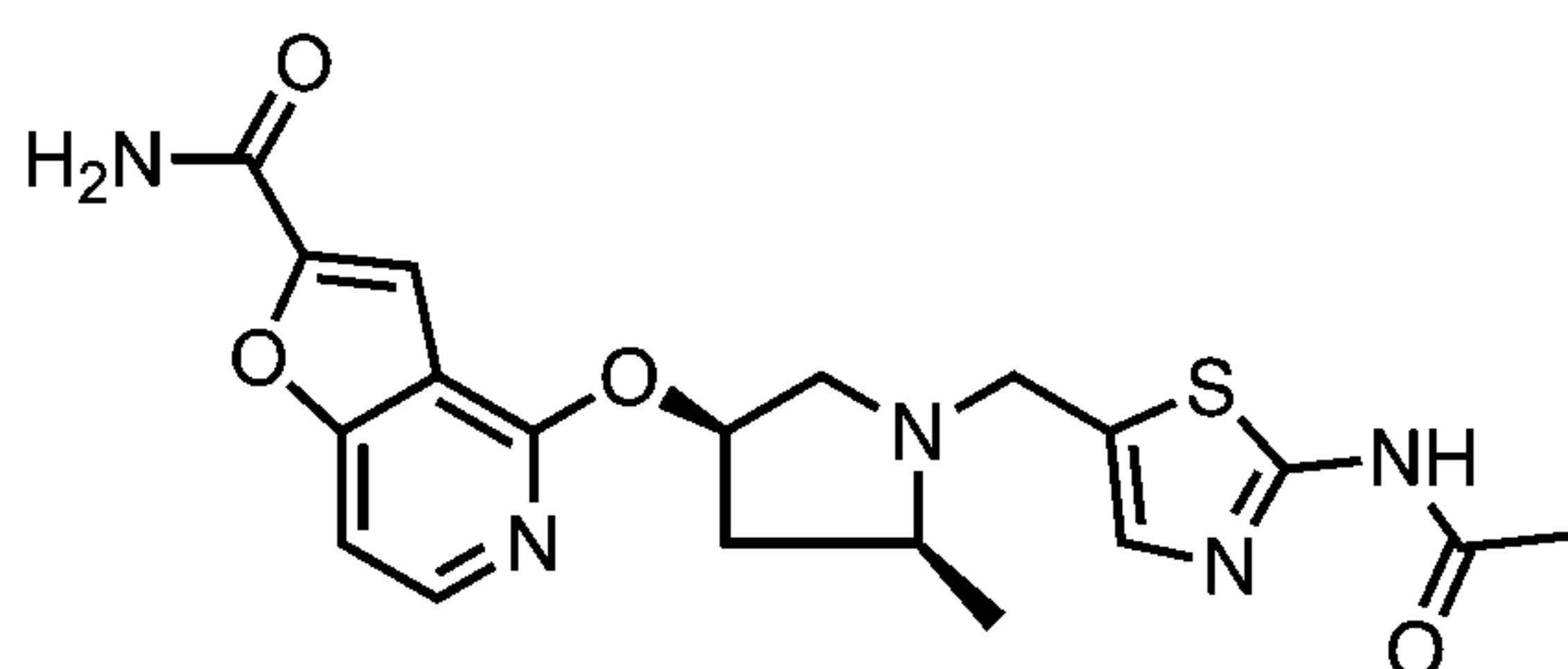
【0127】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((6-甲基喹啉-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 4-氯-6-甲基喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 397。 ¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.82 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.66 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.07 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=11.1, 6.3 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (d, J=5.4 Hz, 3H)。

實例 24



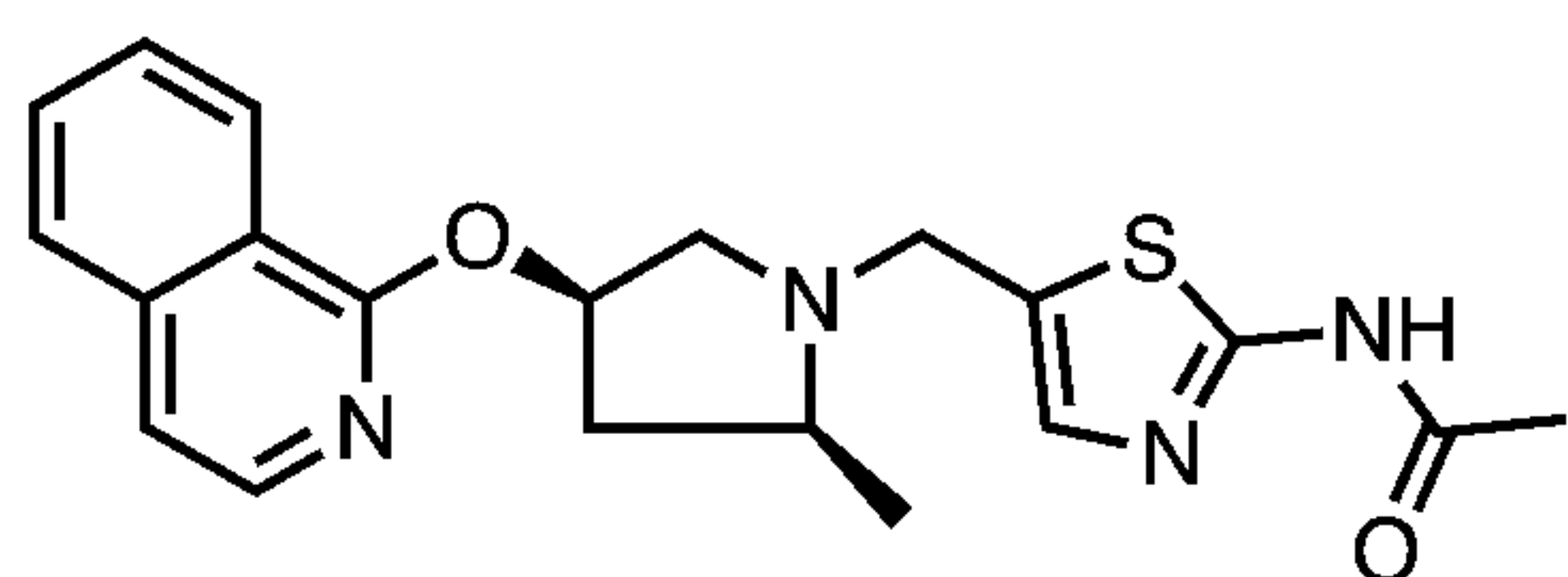
【0128】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*c*]吡啶-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 4-氯噻吩并[3,2-*c*]吡啶及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 389。 ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 12.27 (s, 1H), 7.88 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.52 - 5.43 (m, 1H), 4.11 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.71 (dd, J=11.2, 6.7 Hz, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.26 (d, J=5.3 Hz, 3H)。

實例 25



【0129】 4-(((3*R*,5*S*)-1-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)呋喃并[3,2-*c*]吡啶-2-甲醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 4-氯呋喃并[3,2-*c*]吡啶-2-甲腈及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 416。

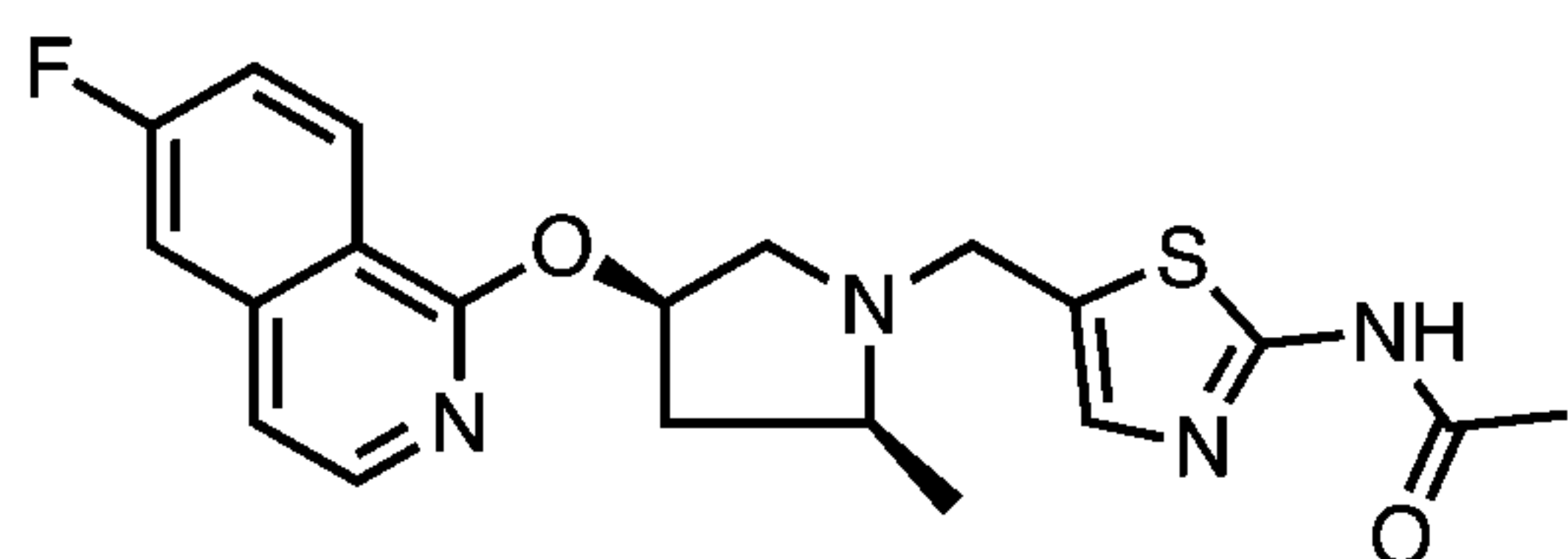
實例 26



【0130】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(異喹啉-1-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 1-溴異喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 383。 ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 12.38 (s, 1H), 8.26 (d,

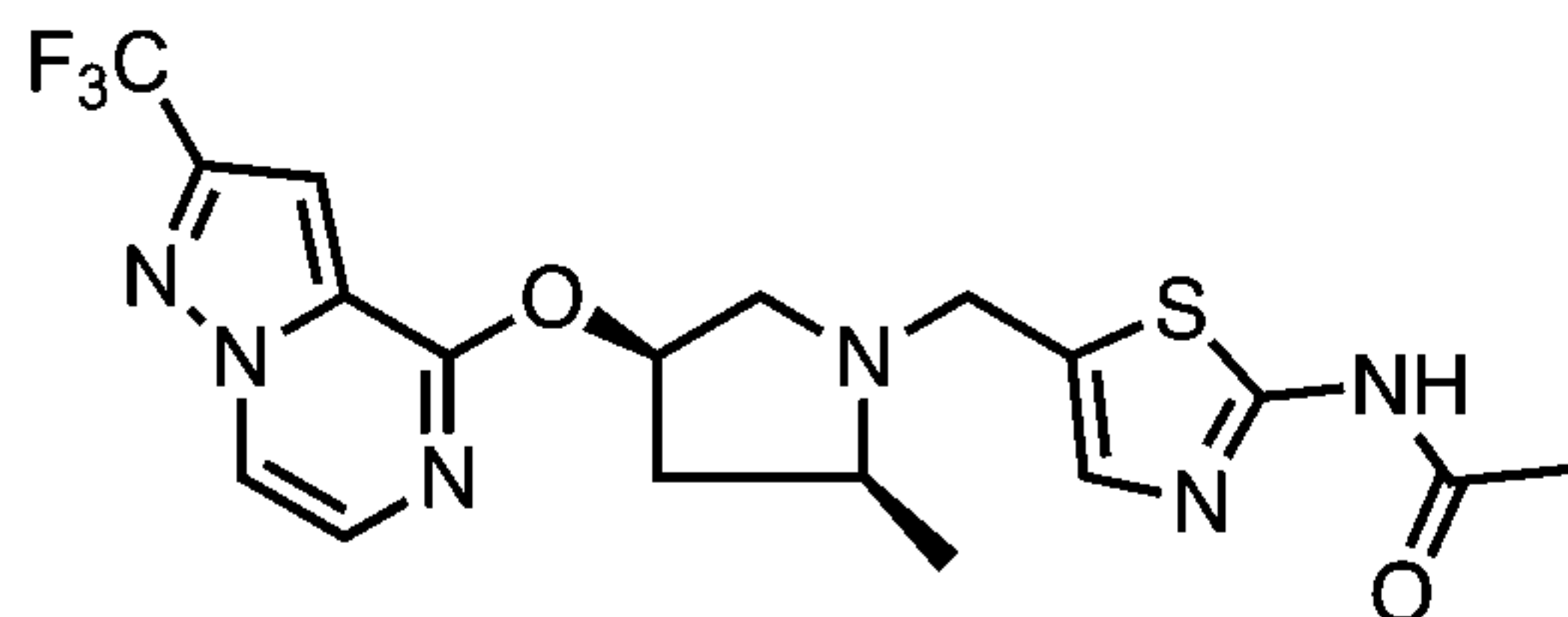
$J=8.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.4$, 7.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.56 - 5.48 (m, 1H), 4.12 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=11.2$, 6.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.27 (d, $J=5.4$ Hz, 3H)。

實例 27



【0131】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-氟異喹啉-1-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 1-氯-6-氟異喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): $[M+H]$ 401。 ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6 + CCl_4) δ 11.80 (s, 1H), 8.29 (dd, $J=9.2$, 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=9.6$, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (td, $J=8.7$, 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.54 - 5.45 (m, 1H), 4.05 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.26 (d, $J=5.3$ Hz, 3H)。

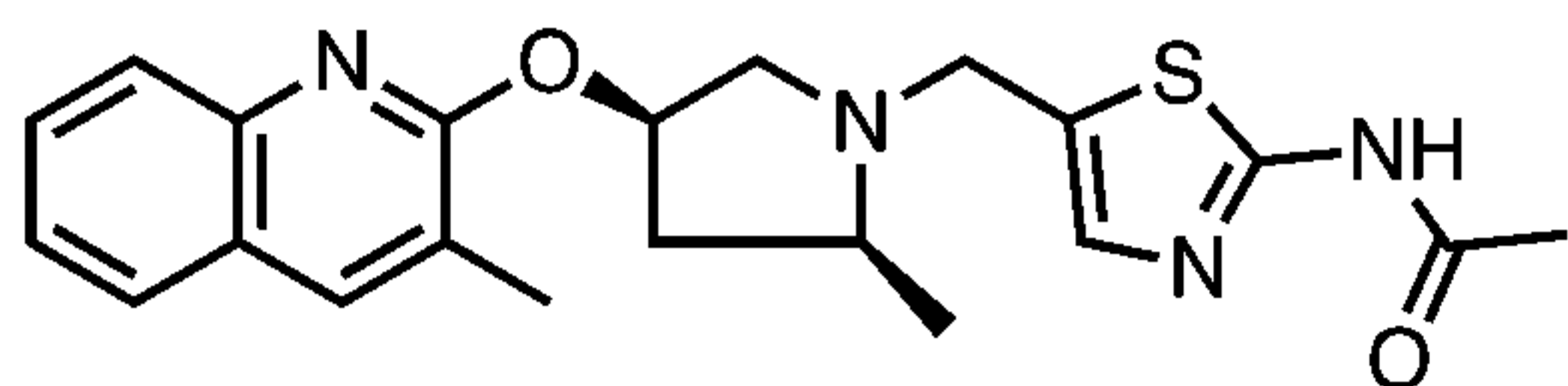
實例 28



【0132】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 4-

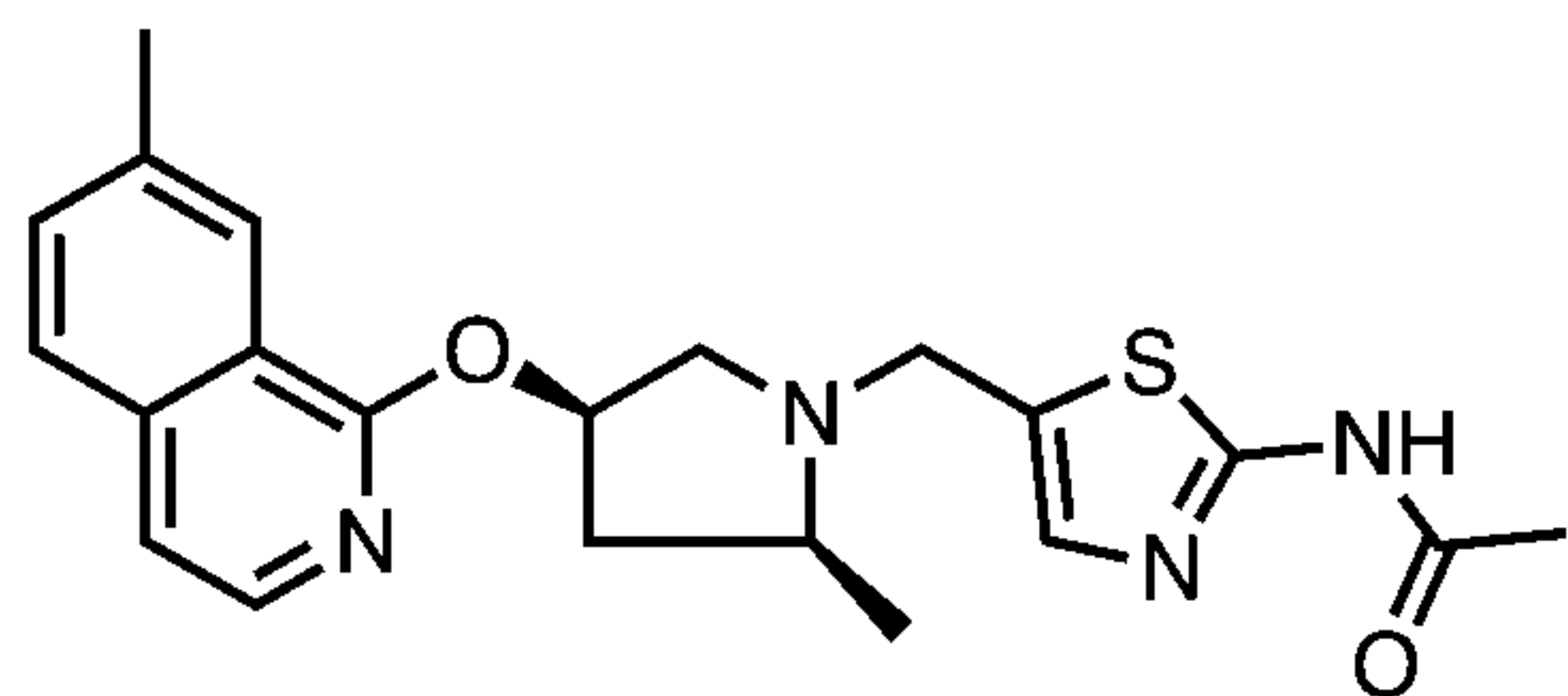
氯-2-(三氟甲基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 441。

實例 29



【0133】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((3-甲基喹啉-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 2-氯-3-甲基喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 397。 ¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.78 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 (t, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.56 - 5.50 (m, 1H), 4.04 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.07 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=11.2, 6.8 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.3 Hz, 3H)。

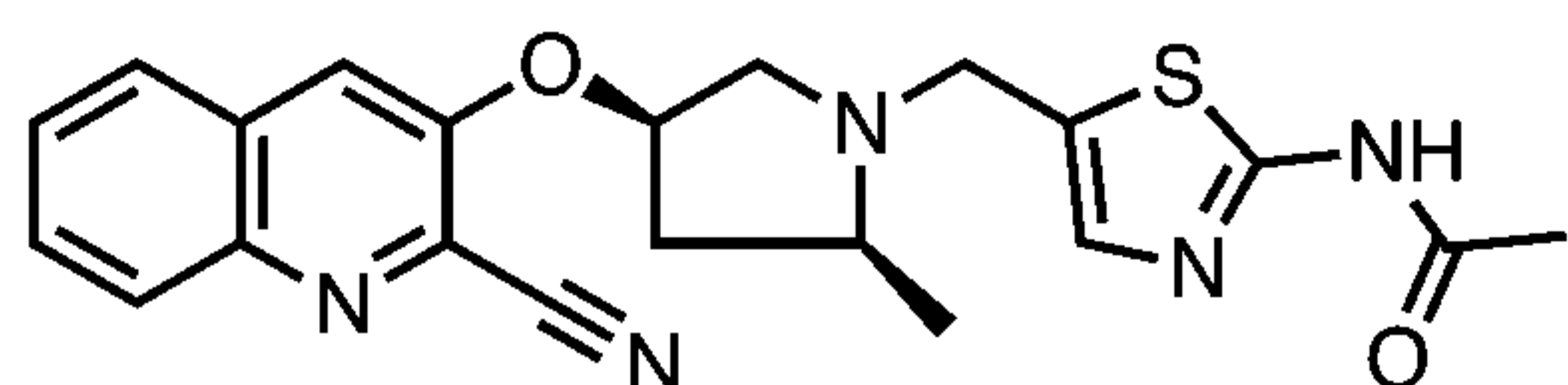
實例 30



【0134】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((7-甲基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 1-氯-7-甲基異喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 397。 ¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.79 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 5.51 - 5.44 (m, 1H), 4.05 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J=14.1

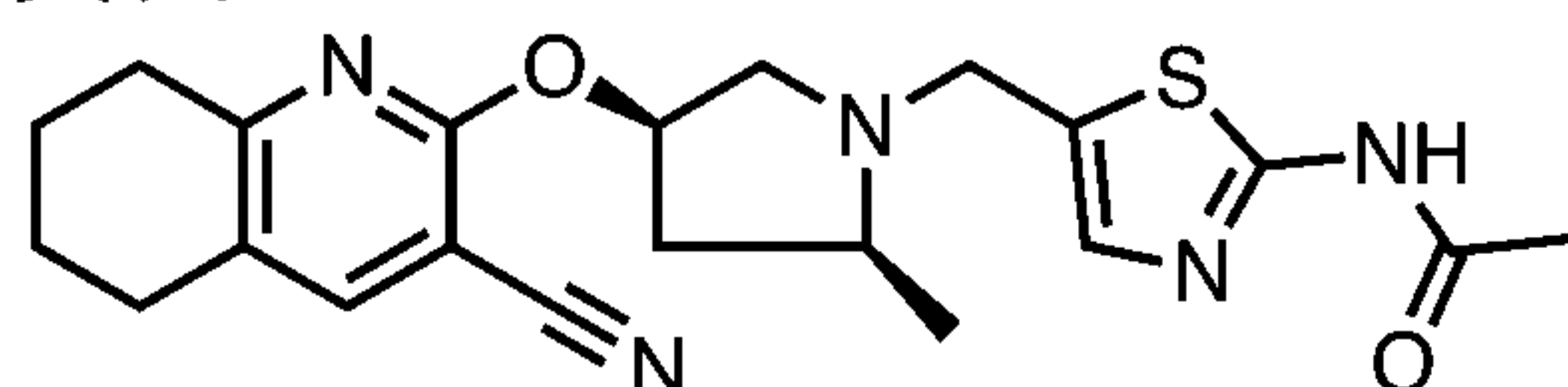
Hz, 1H), 3.11 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, J=11.0, 6.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.27 (d, J=5.3 Hz, 3H)。

實例 31



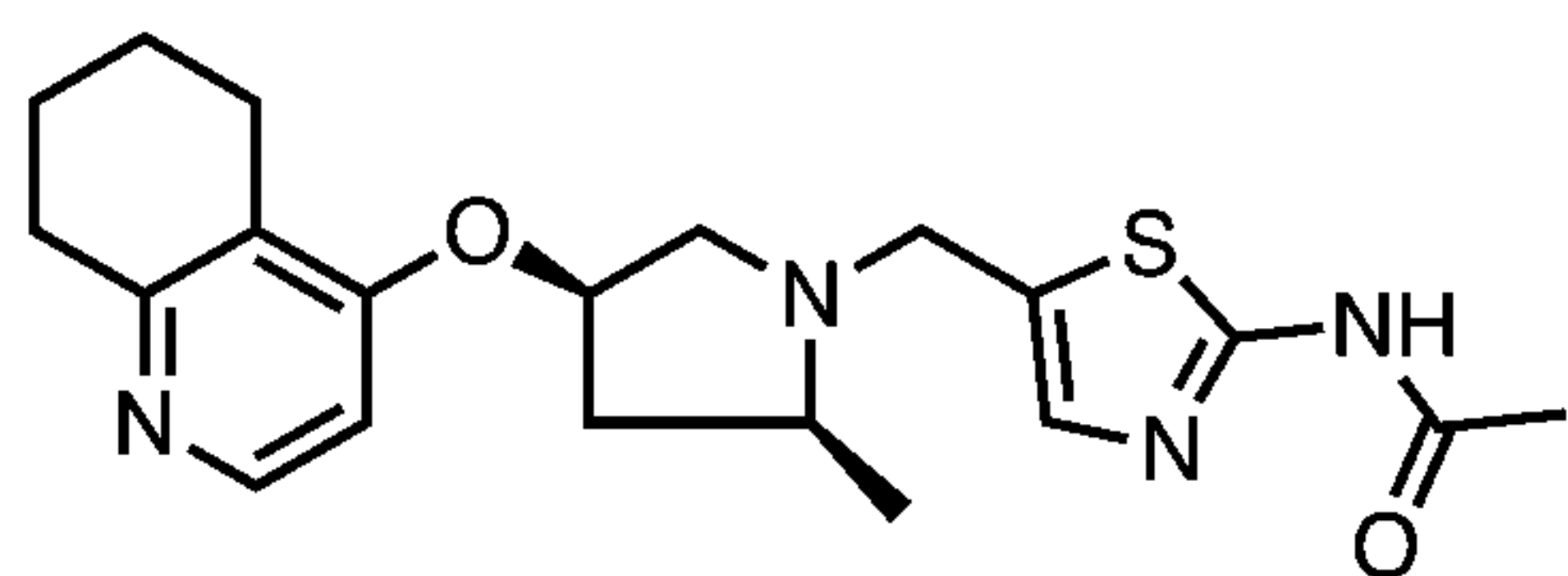
【0135】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2-氰基喹啉-3-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 3-溴喹啉-2-甲腈及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 408。

實例 32



【0136】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((3-氰基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 2-氯-5,6,7,8-四氫喹啉-3-甲腈及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 412。

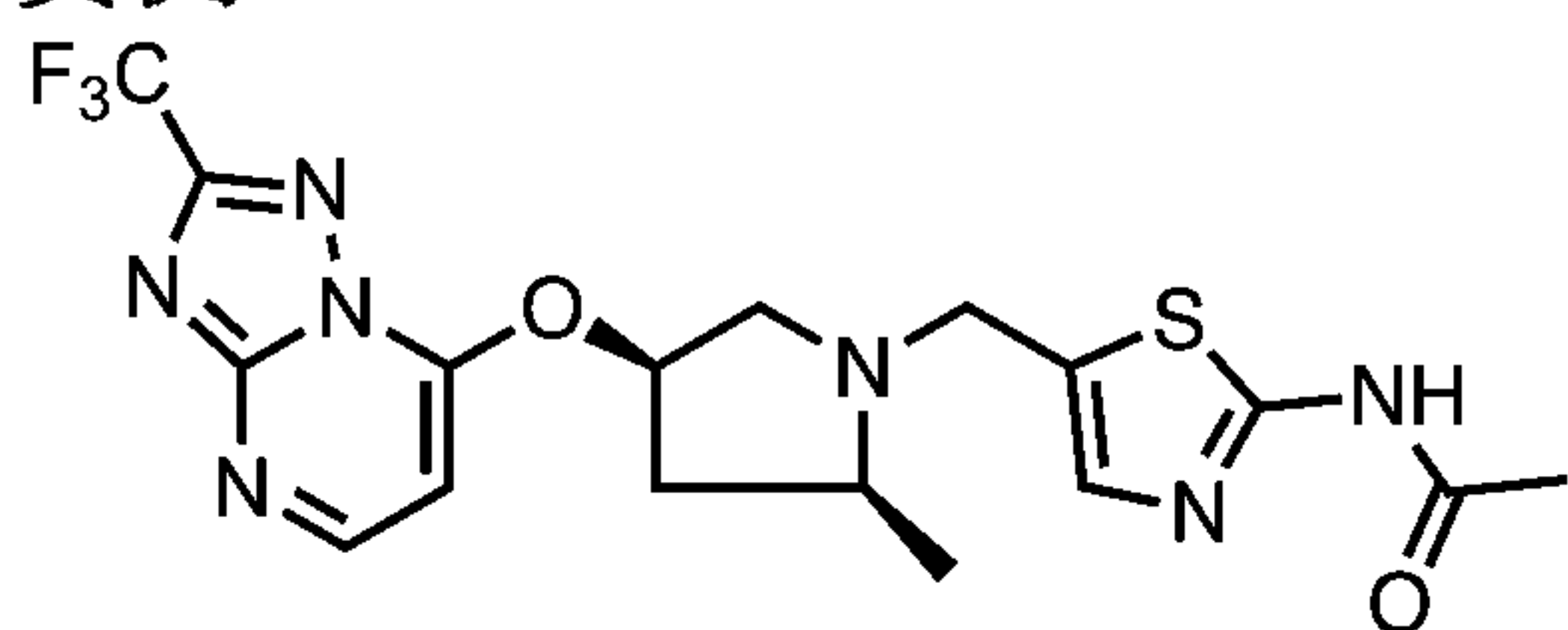
實例 33



【0137】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((5,6,7,8-四氫喹啉-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 4-氯-5,6,7,8-四氫喹啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 387。¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.81 (s, 1H), 8.03 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.47 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.72

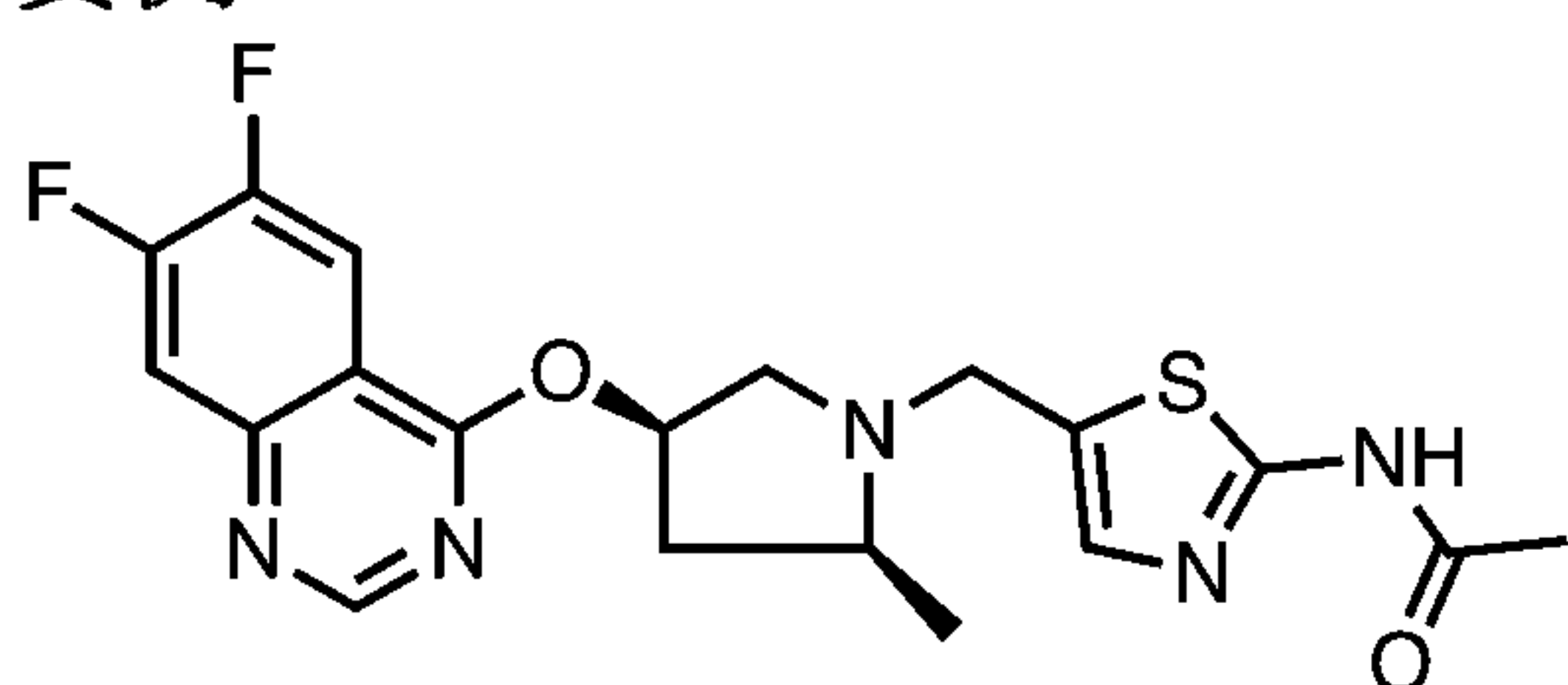
(m, 1H), 4.00 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.54 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.75 - 2.70 (m, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.21 (d, J=5.5 Hz, 3H)。

實例 34



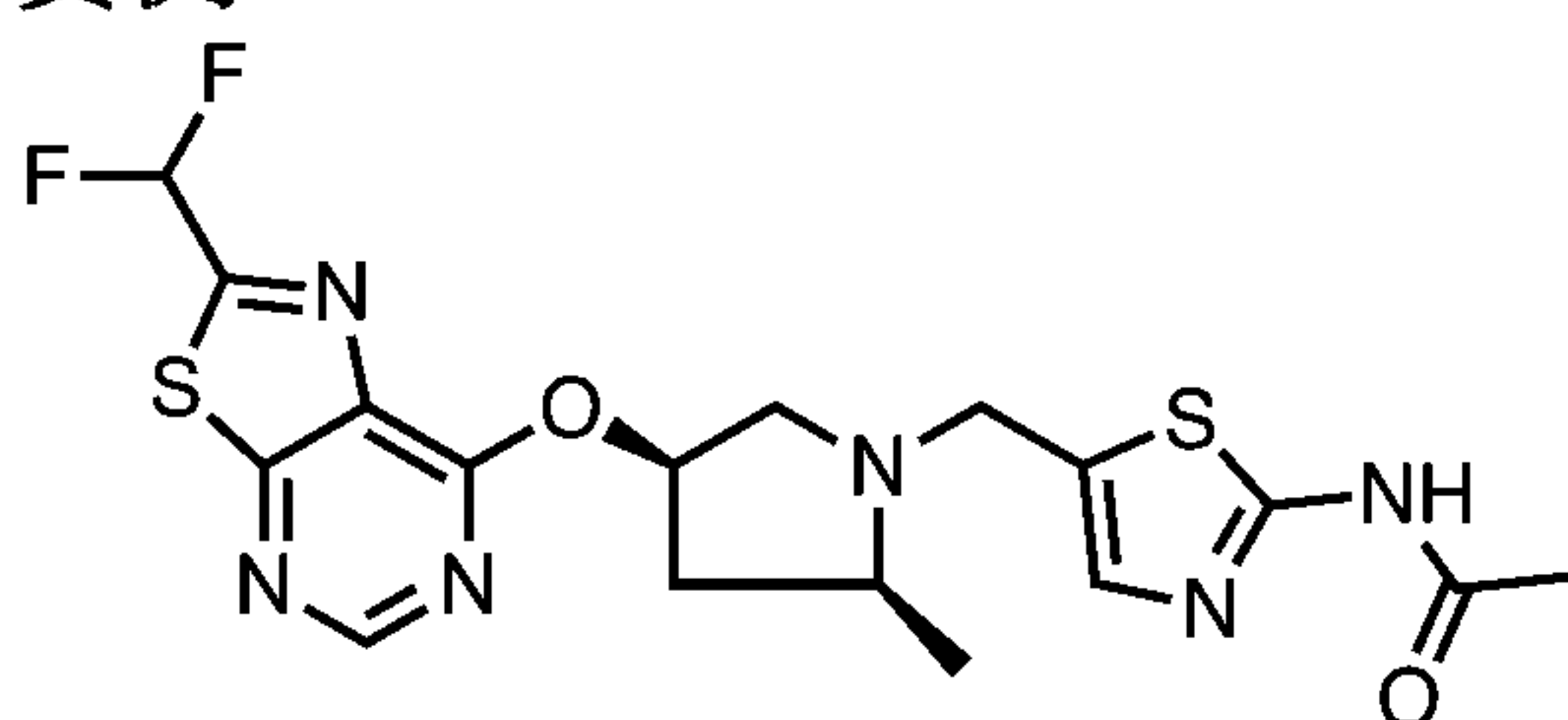
【0138】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 7-氯-2-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 442。

實例 35



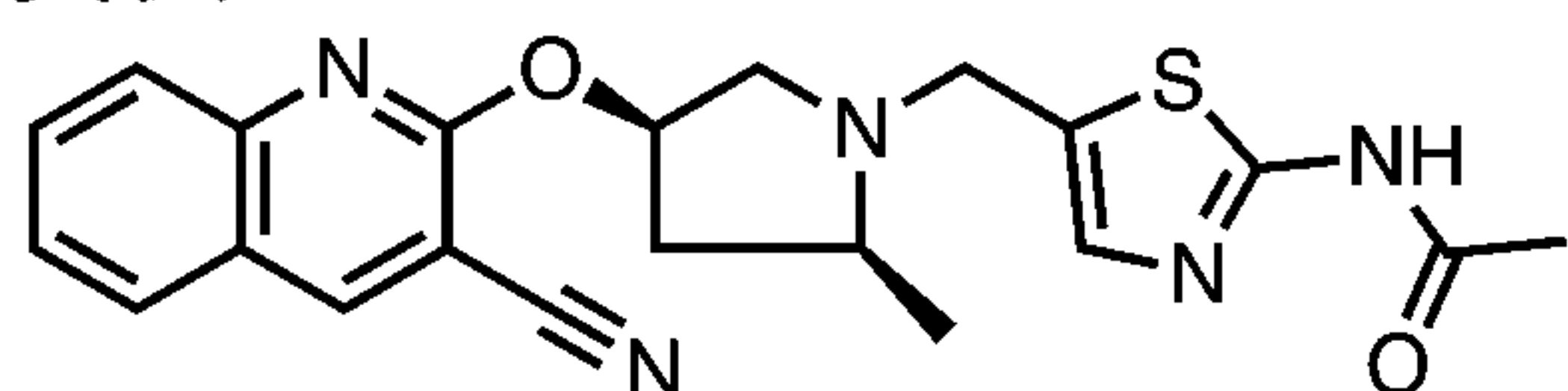
【0139】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6,7-二氟喹唑啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1)中類似之方式由 4-氯-6,7-二氟喹唑啉及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 420。

實例 36



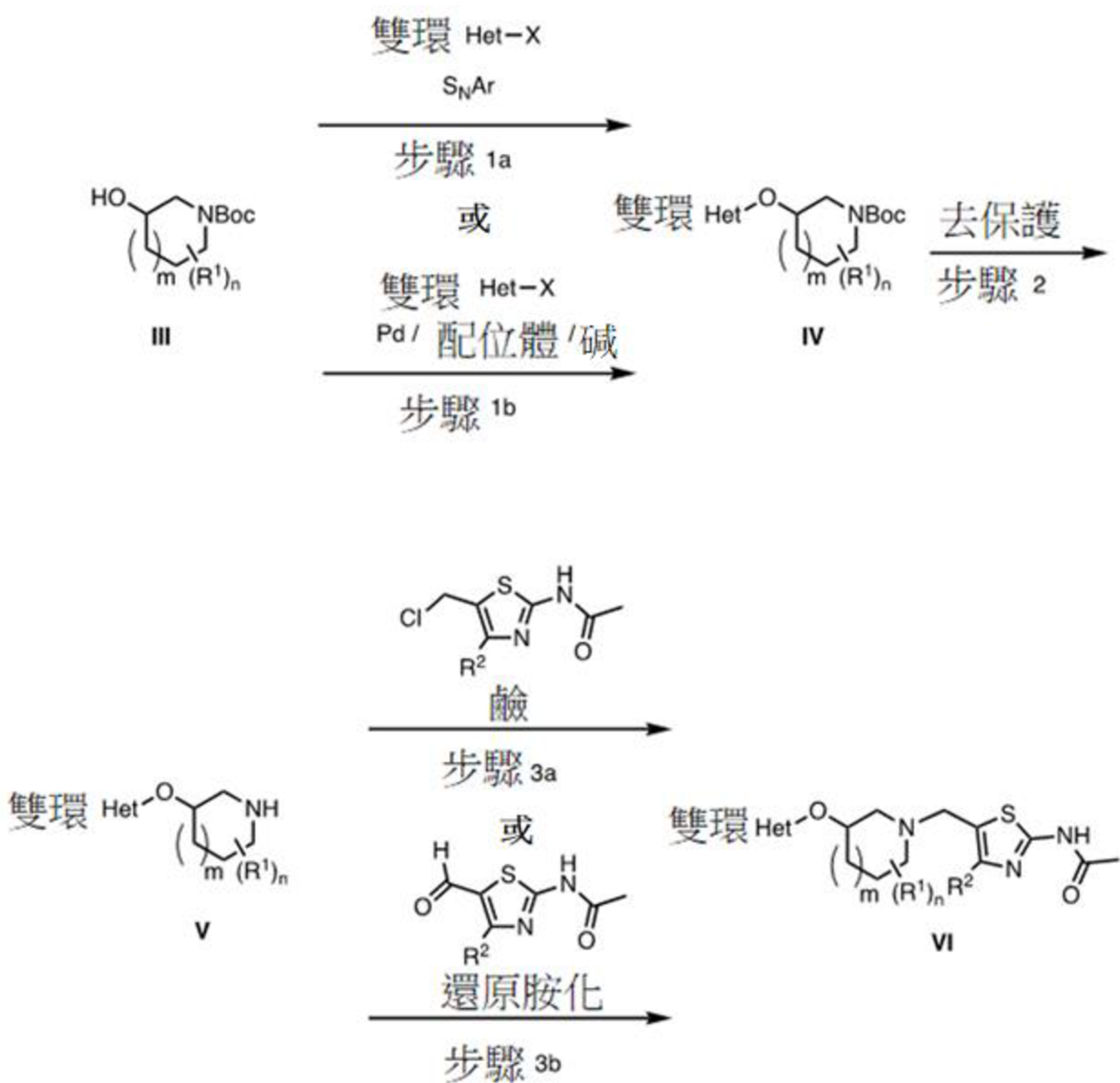
【0140】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2-(二氟甲基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 7-氯-2-(二氟甲基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] xxx。 ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 441。

實例 37

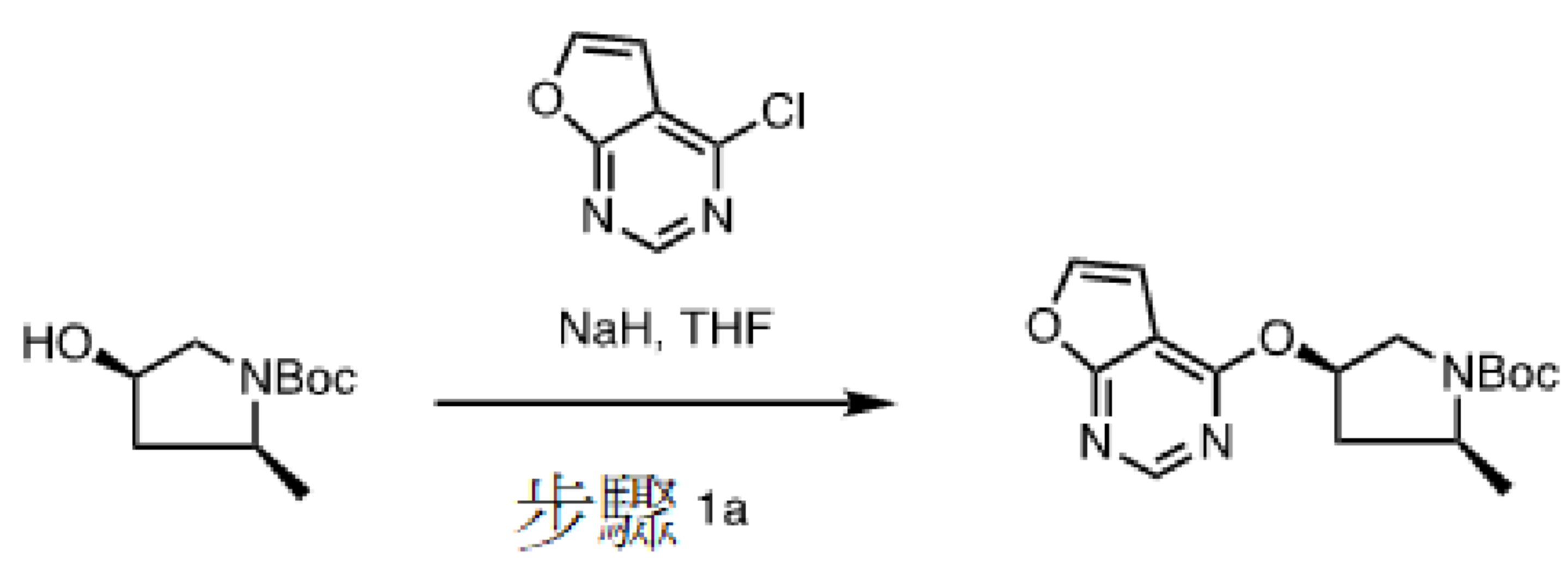


【0141】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((3-氰基喹啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 1 (一般程序 1) 中類似之方式由 2-氯喹啉-3-甲腈及 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (APCI): [M+H] 408。 ¹HNMR: (400 MHz, DMSO+CCl₄) δ 11.81 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.61 - 5.52 (m, 1H), 4.06 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.58 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.27 (d, J=5.4 Hz, 3H)。

流程 2



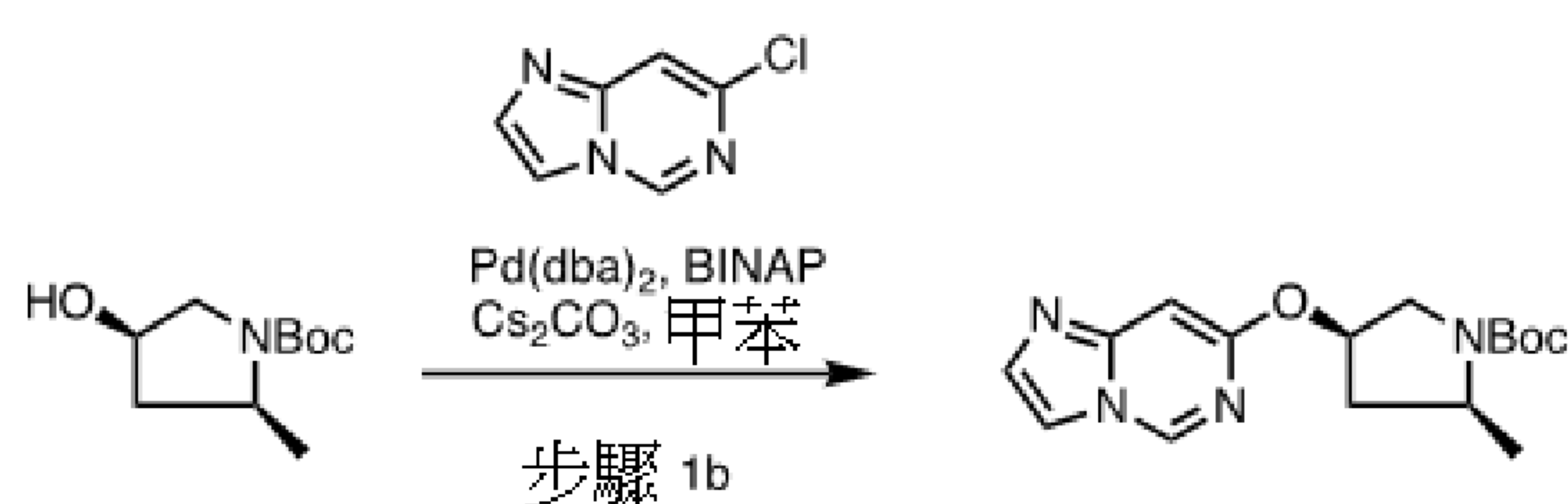
中間物 5



【0142】 (2*S*,4*R*)-4-(呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：在 0℃下向(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.2 g，0.99 mmol)於 THF (5.0 mL)中之溶液中添加氫化鈉(79.5 mg，1.99 mmol，60%分散體)。將反應物在 20℃下攪拌 0.5 小時。添加 4-氯呋喃并[2,3-*d*]嘧啶(0.153 g，0.99 mmol)

且將反應物在 20°C下攪拌 2 小時。用飽和 NH_4Cl 水溶液(2 mL)中止反應且用 EtOAc 萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且真空濃縮。將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/EtOAc：3:1)純化以提供標題化合物(0.201 g，63%產率)。 ^1H NMR: (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.81-5.83 (m, 1H), 4.07-4.08 (m, 1H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 1H), 2.52-2.53 (m, 1H), 2.05-2.08 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

中間物 6



【0143】 **(2*S*,4*R*)-4-(咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯**：向 7-氯咪唑并[1,2-*c*]嘧啶(0.2 g，1.30 mmol)及(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸鹽(0.341 mg，1.69 mmol)於甲苯(6.0 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.120 mg，0.13 mmol)、BINAP (55.3 mg，0.13 mmol)及 Cs_2CO_3 (0.848 g，2.60 mmol)。在 N_2 下將混合物在 110°C下攪拌 15 小時。將反應混合物過濾，且將濾液真空濃縮。將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/EtOAc：10:1 至 1:2)純化以提供標題化合物(86.00 mg，21%產率)。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 391。

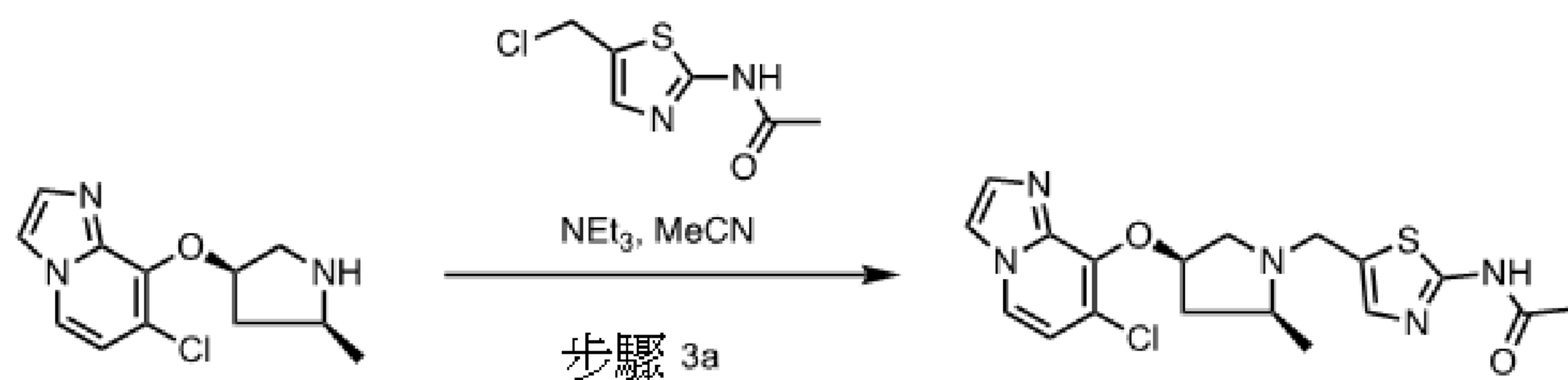
中間物 7



【0144】 **7-(((3*R*,5*S*)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶**：向 (2*S*,4*R*)-4-(咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(86.0 mg，0.270 mmol)於 CH_2Cl_2 (5.0 mL)中之溶液中添加 TFA (1.0 mL)。將混合物在

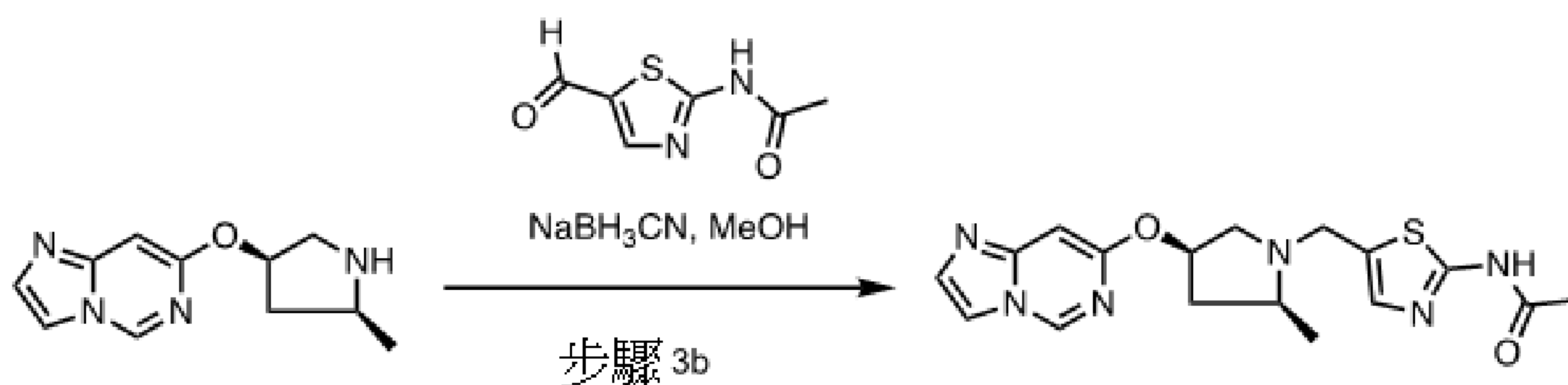
20°C下攪拌 15 小時。用 NH_4OH (水溶液)將混合物調節至 pH 8，接著用 H_2O (4.0 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮以提供標題化合物(53.0 mg，90%產率)。

實例 38



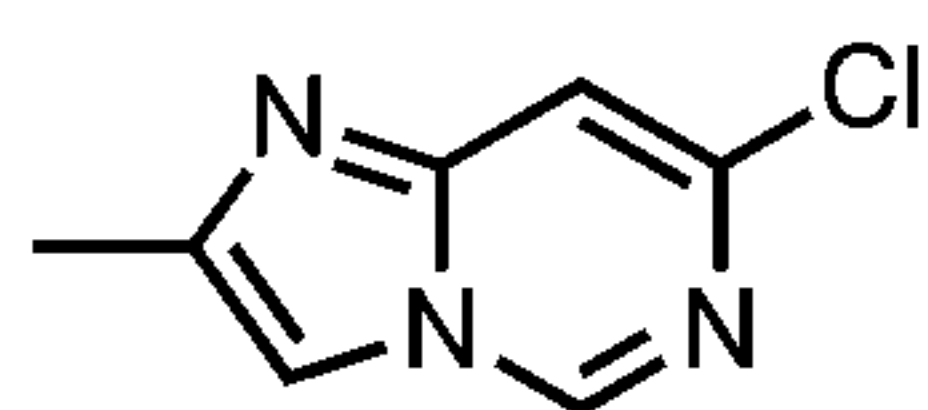
【0145】 ***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((7-氯咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：向 7-氯-8-[(3*R*,5*S*)-5-甲基吡咯啉-3-基]氧基-咪唑并[1,2-*a*]吡啶(0.190 g，0.66 mmol，鹽酸鹽)及 *N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺(0.132 g，0.69 mmol)於乙腈(3.30 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.20 g，1.98 mmol)；隨後將其升溫至 55°C隔夜。將混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，且用 NH_4Cl 水溶液洗滌。將有機物經 MgSO_4 乾燥，過濾，且真空濃縮。將殘餘物在矽膠上純化(12g，0-100% EtOAc:*i*PrOH (3:1 v/v)-庚烷)以提供標題化合物(16.00 mg，6%產率)。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 407。 ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ 11.67 (br s, 1H), 7.78 (d, $J=6.71$ Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.76 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 5.86-5.94 (m, 1H), 4.11 (d, $J=14.65$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=14.04$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J=10.99$ Hz, 1H), 2.55-2.67 (m, 2H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.10$ Hz, 3H)。

實例 39



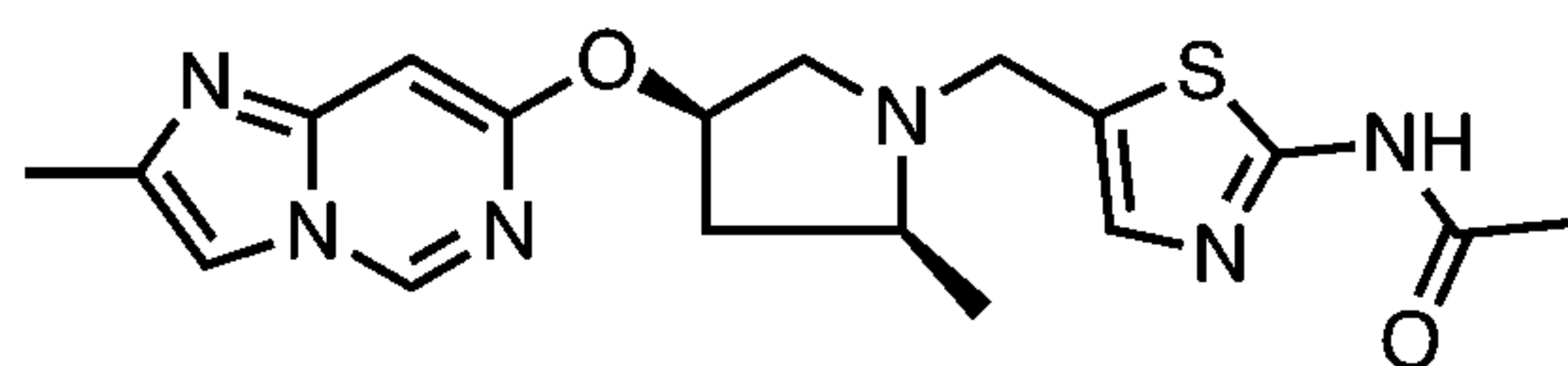
【0146】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：向 7-(((3*R*,5*S*)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶(53.0 mg, 0.243 mmol)於 MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加 *N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺(74.4 mg, 0.437 mmol)。將混合物在 30°C下攪拌 0.5 小時。添加氰基硼氫化鈉(30.5 mg, 0.487 mmol)且將混合物在 30°C下攪拌 3 小時。將反應混合物經由 HPLC 純化(管柱：Agela Durashell C18 150 * 30 5u；條件：水-ACN；開始 B:19；結束 B:49；梯度時間(min):10；100%B 保持時間(min):2；流速(ml/min):25)，以提供標題化合物(3.2 mg, 3.5%產率)。LCMS (ESI): [M+H] 373。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.64 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.10-5.13 (m, 1H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.18-3.20 (m, 1H), 2.64-2.66 (m, 1H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.83-1.85 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

中間物 8



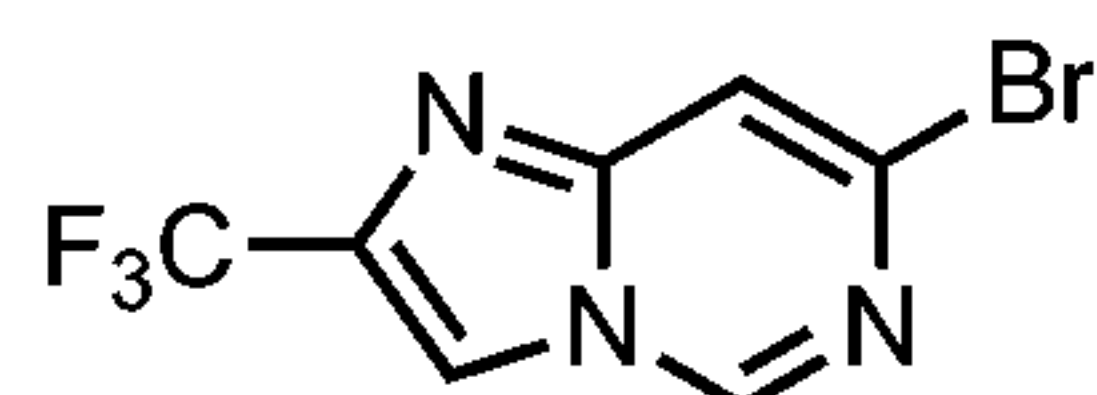
【0147】 7-氯-2-甲基咪唑并[1,2-*c*]嘧啶：將 6-氯嘧啶-4-胺(2.0 g, 15.4 mmol)及 1-氯丙-2-酮(18.0 g, 194.5 mmol, 15.5 mL)於乙腈(35.0 mL)中之溶液在 120°C下攪拌 6 h。將反應混合物真空濃縮且將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/EtOAc:5:1 至 1:1)純化以提供標題化合物(0.410 g, 16%產率)。¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.46 (s, 3H)。

實例 40



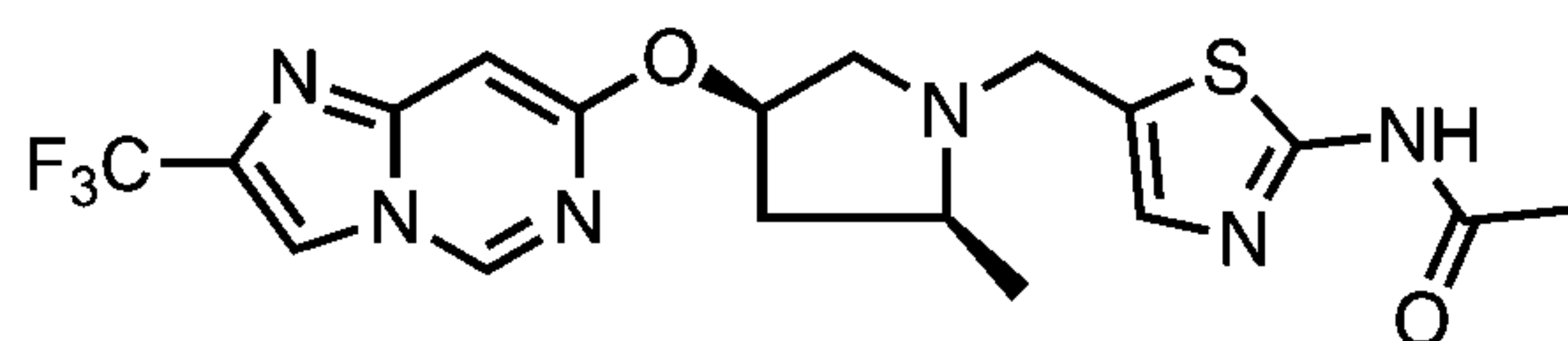
【0148】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-氯-2-甲基咪唑并[1,2-*c*]嘧啶、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 387.1。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.12 (br.s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.16-3.19 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.72-1.76 (m, 1H), 1.25 (d, J = 5.5 Hz, 3H)。

中間物 9



【0149】 7-溴-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶：向 6-氯嘧啶-4-胺(1.0 g, 7.72 mmol)於二噁烷(50.0 mL)中之溶液中添加 4Å 分子篩(1.0 g)、3-溴-1,1,1-三氟丙-2-酮(10.3 g, 54.0 mmol)，且將混合物在 90°C 下攪拌 2 h。將混合物過濾，且將濾液用飽和 Na₂CO₃ 水溶液(10 mL)洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且真空濃縮。將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/EtOAc：10:1)純化以提供標題化合物(0.420 g)。¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (s, 1H)。

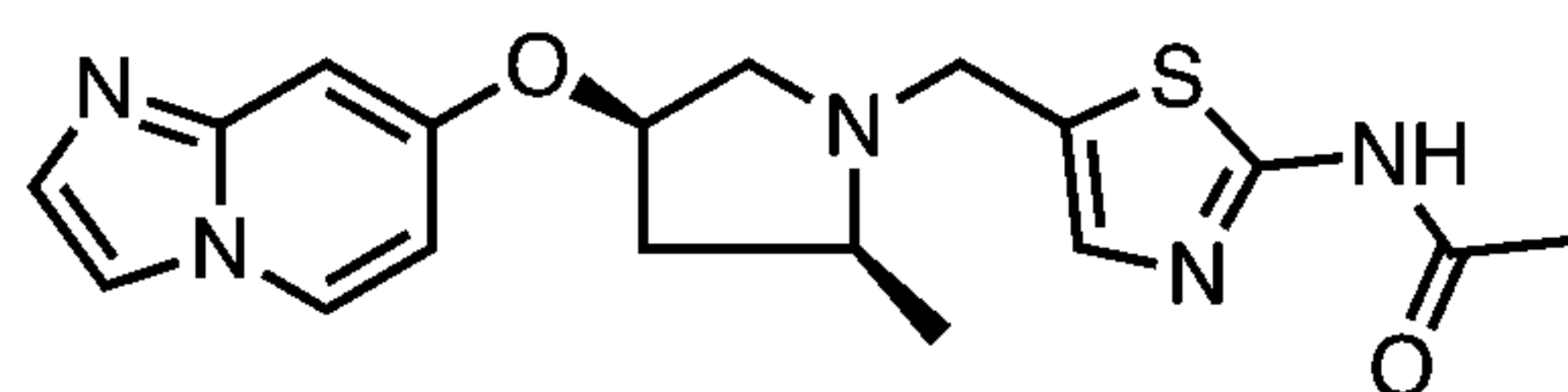
實例 41



【0150】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-溴-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(5-甲

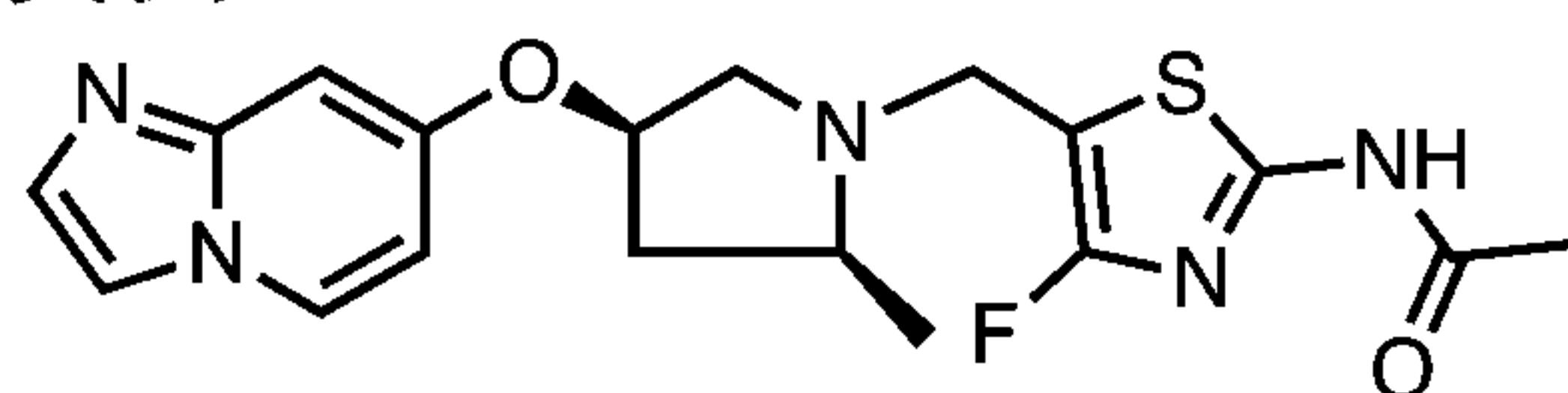
噻基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 441.1。 ¹HNMR: (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.13 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.22-5.25 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 1H), 2.30-2.71 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

實例 42



【0151】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-溴咪唑并[1,2-*a*]吡啶、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(5-甲噻基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 372.0。 ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.34 (br.s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.65-4.76 (m, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.21-3.24 (m, 1H), 2.49-2.64 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.5 Hz, 3H)。

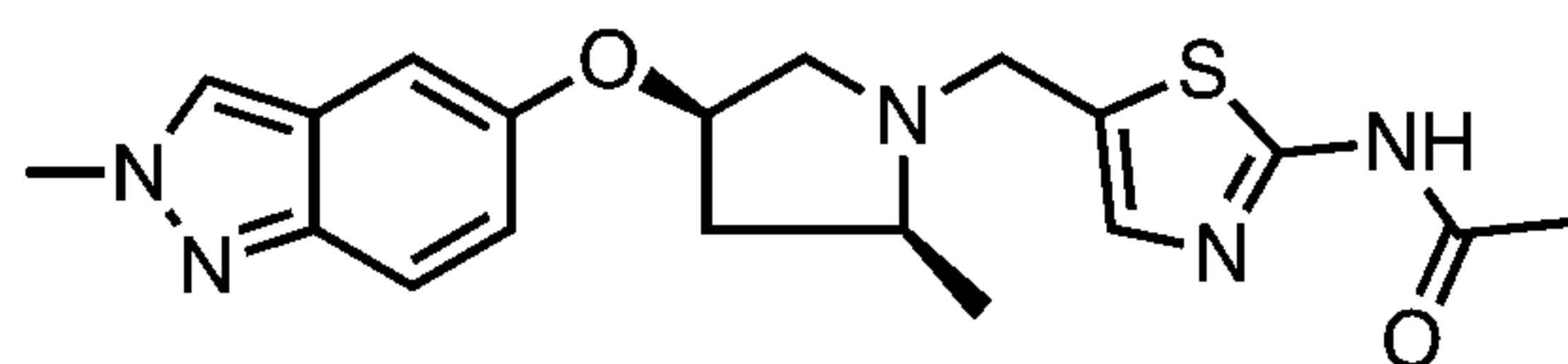
實例 43



【0152】 *N*-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-溴咪唑并[1,2-*a*]吡啶、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(4-氟-5-甲噻基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 390.1。 ¹HNMR: (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.15-8.23 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57-6.60 (m,

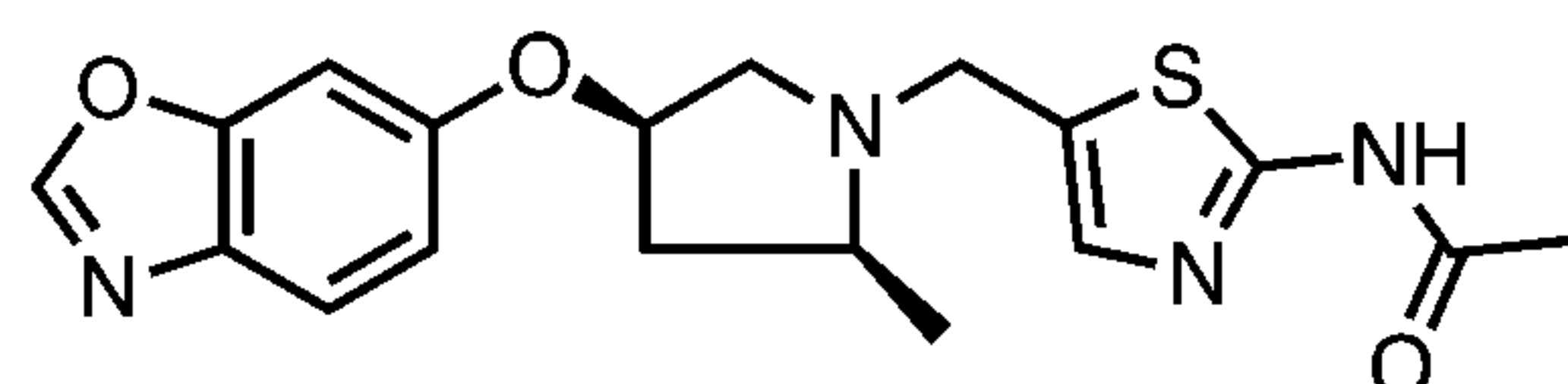
1H), 4.60-4.61 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.19-3.21 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.61-1.67 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H)。

實例 44



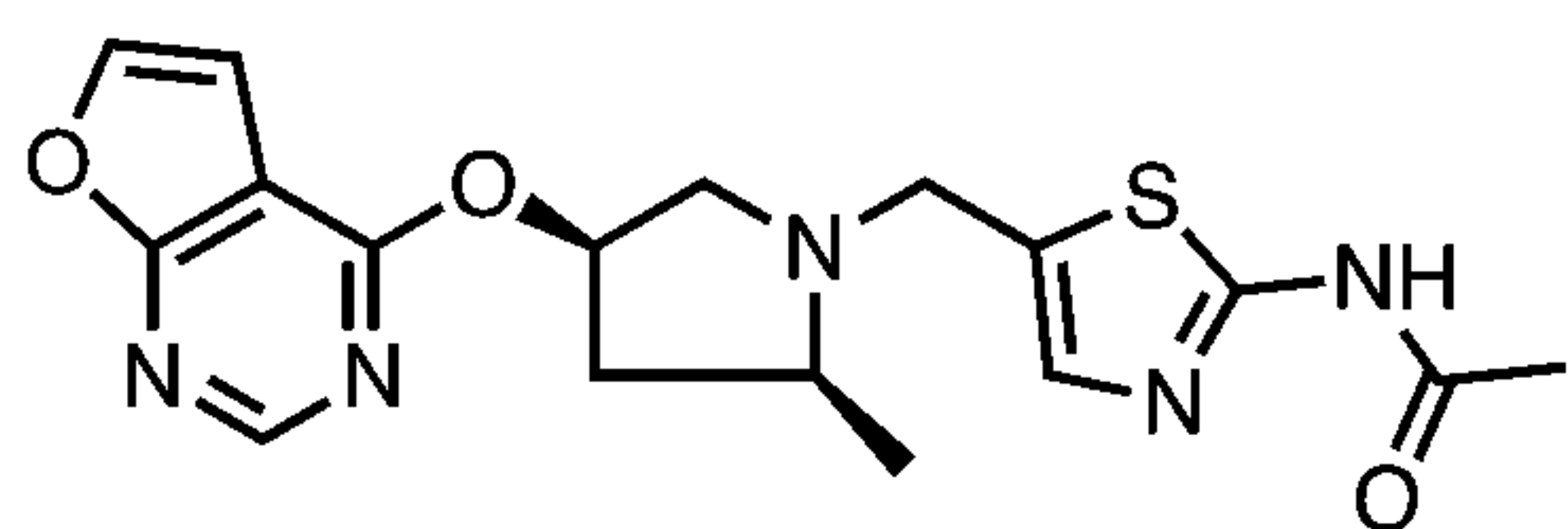
【0153】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-咪唑-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-溴-2-甲基-2*H*-咪唑、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 386.0。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 10.75-10.79 (br, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 1H), 4.70-4.71 (m, 1H), 4.12-4.16 (s, 3H), 4.15-4.16 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.26-3.28 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.23-1.24 (m, 3H)。

實例 45



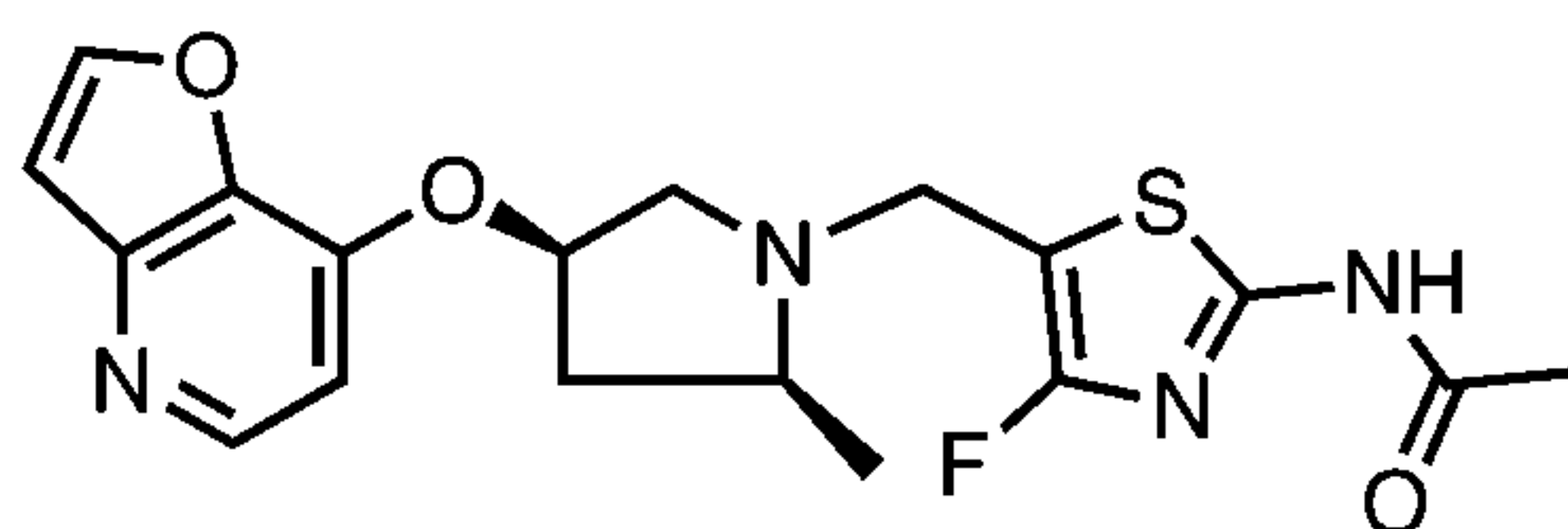
【0154】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(苯并[*d*]噁唑-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 6-氯苯并[*d*]噁唑、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 373。 ^1H NMR: (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.32 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.15-3.18 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

實例 46



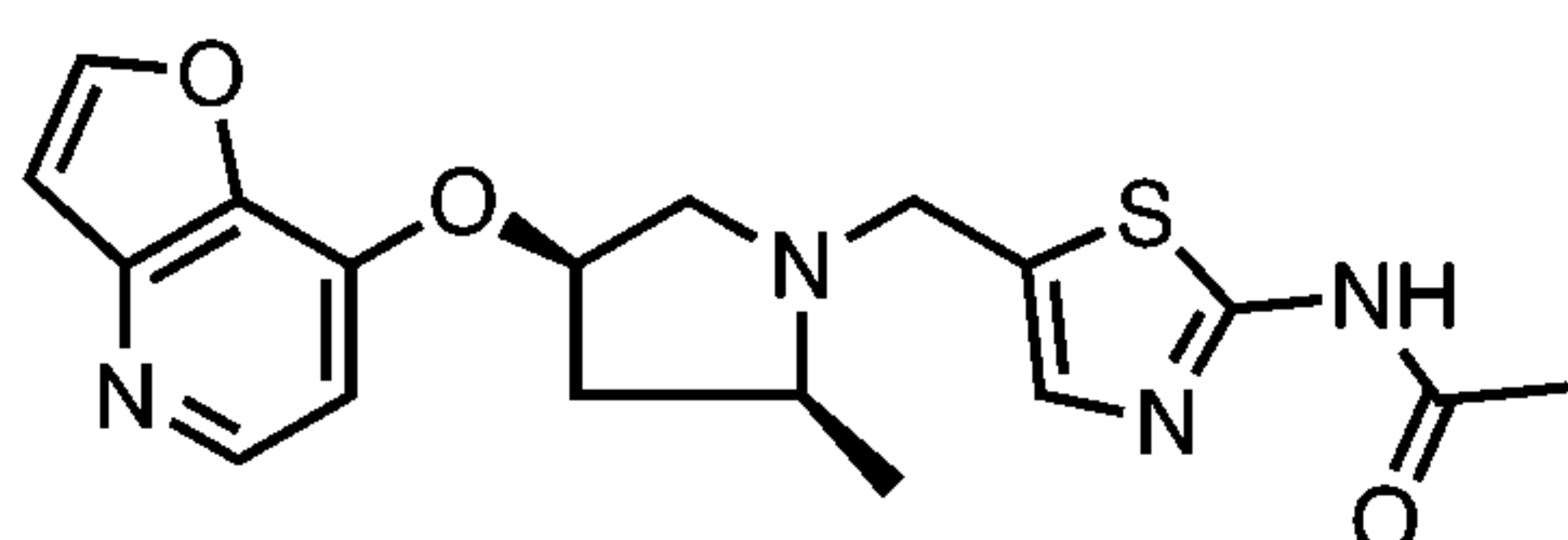
【0155】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯呋喃并[2,3-*d*]嘧啶、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 374。¹HNMR: (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.45 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.58-5.59 (m, 1H), 4.14-4.17 (m, 1H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.73-1.74 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

實例 47



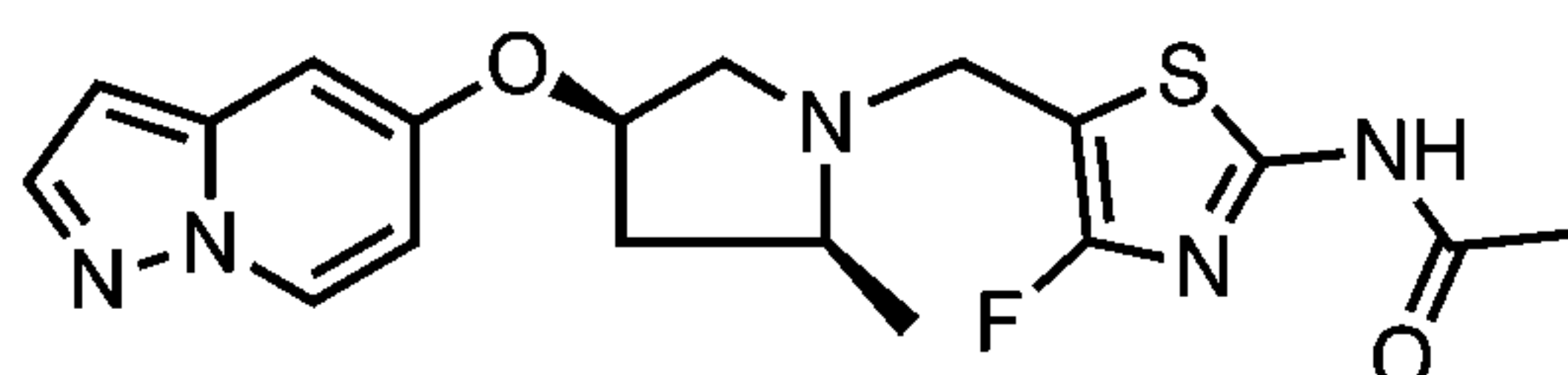
【0156】 *N*-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-4-(呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-氯呋喃并[3,2-*b*]吡啶、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 391。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.11 (br. s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.09-5.11 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 2.73-2.75 (m, 1H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.85 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H)。

實例 48



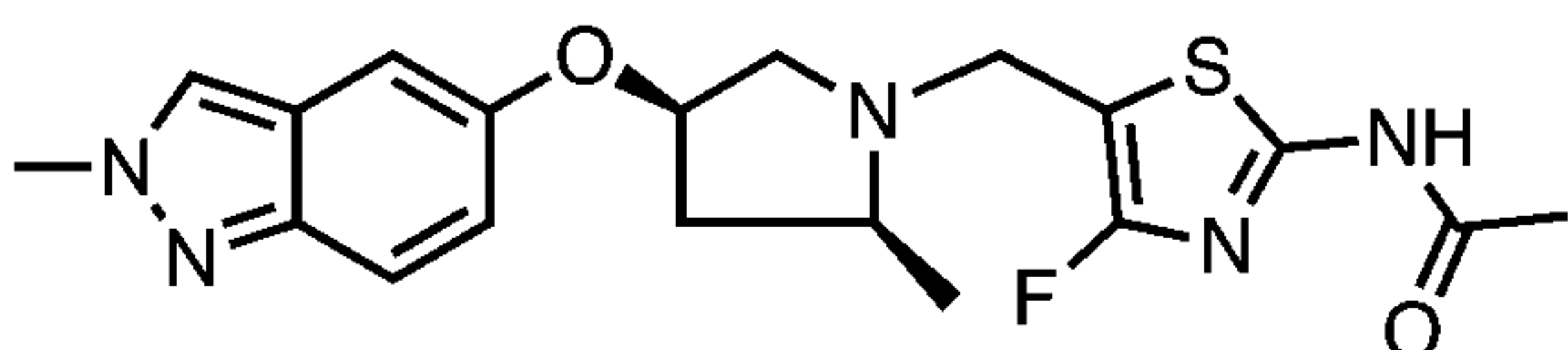
【0157】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-氯呋喃并[3,2-*b*]吡啶、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 373。 ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.98 (br s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.07-5.10 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.27-3.28 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.85 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H)。

實例 49



【0158】 *N*-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-溴吡唑并[1,5-*a*]吡啶、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 391。 ¹H NMR: (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 2.5, 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.80-4.82 (m, 1H), 3.97-3.99 (m, 1H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.20-3.31 (m, 1H), 2.62-2.72 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

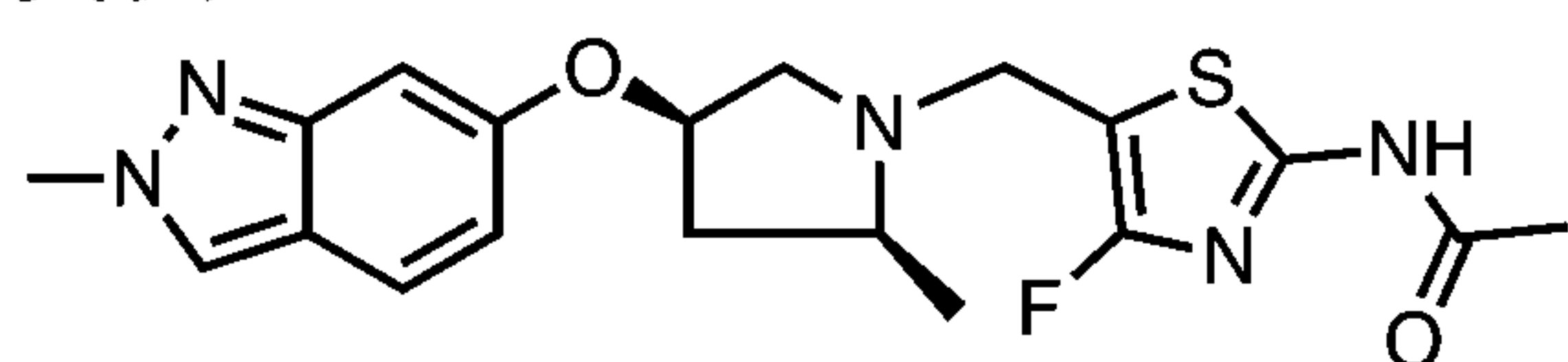
實例 50



【0159】 *N*-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-咪唑-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-溴-2-甲基-2*H*-咪唑、

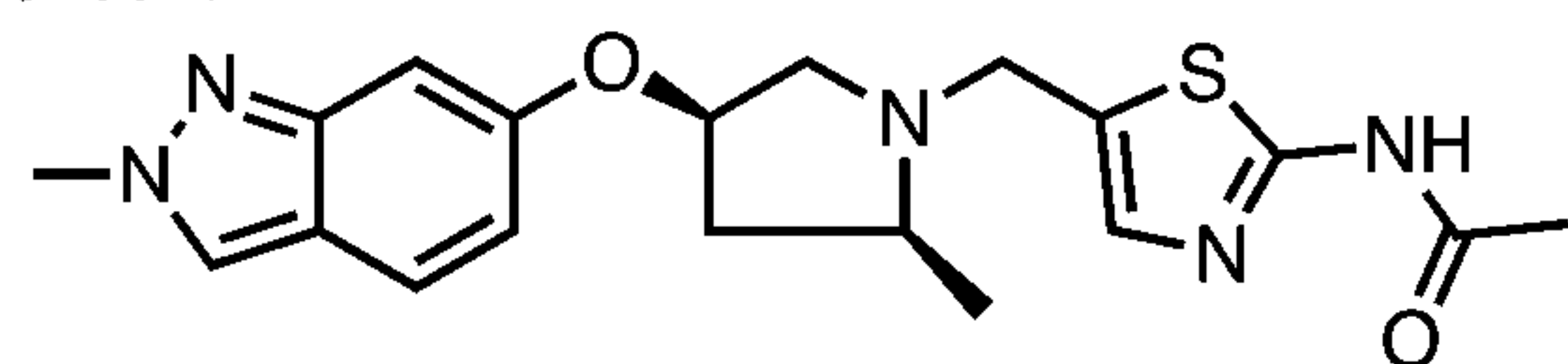
(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 404。¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (br. s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.61-4.69 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.49-2.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H)。

實例 51



【0160】 *N*-(4-氟-5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 6-溴-2-甲基-2*H*-吡啶、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 404。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.33 (br. s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 4.71-4.73 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H)。

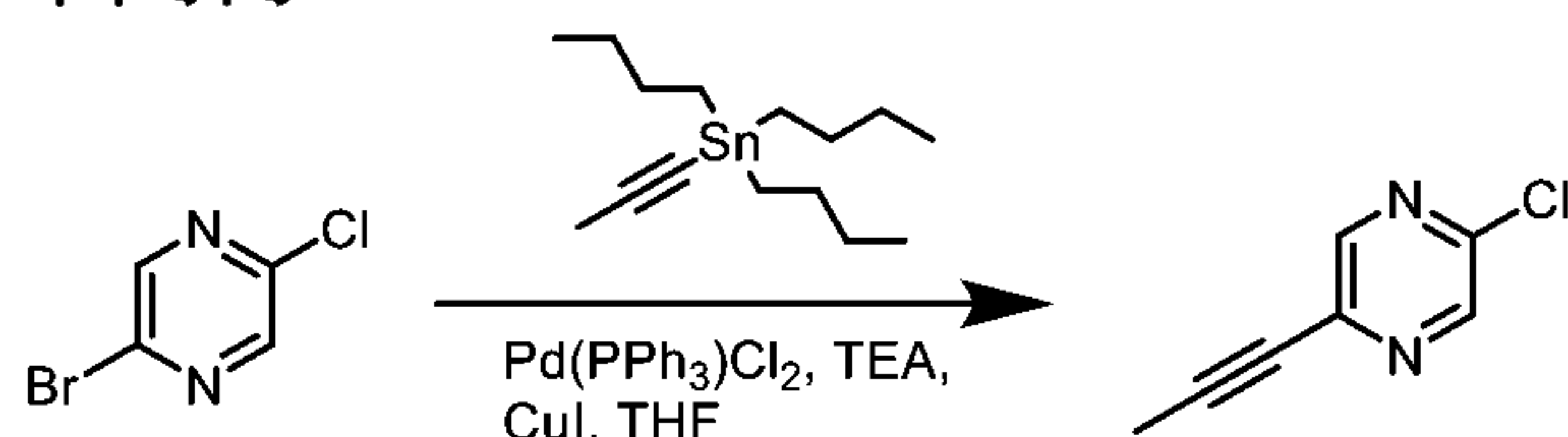
實例 52



【0161】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 6-溴-2-甲基-2*H*-吡啶、(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 *N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 386。¹HNMR: (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.03 (s,

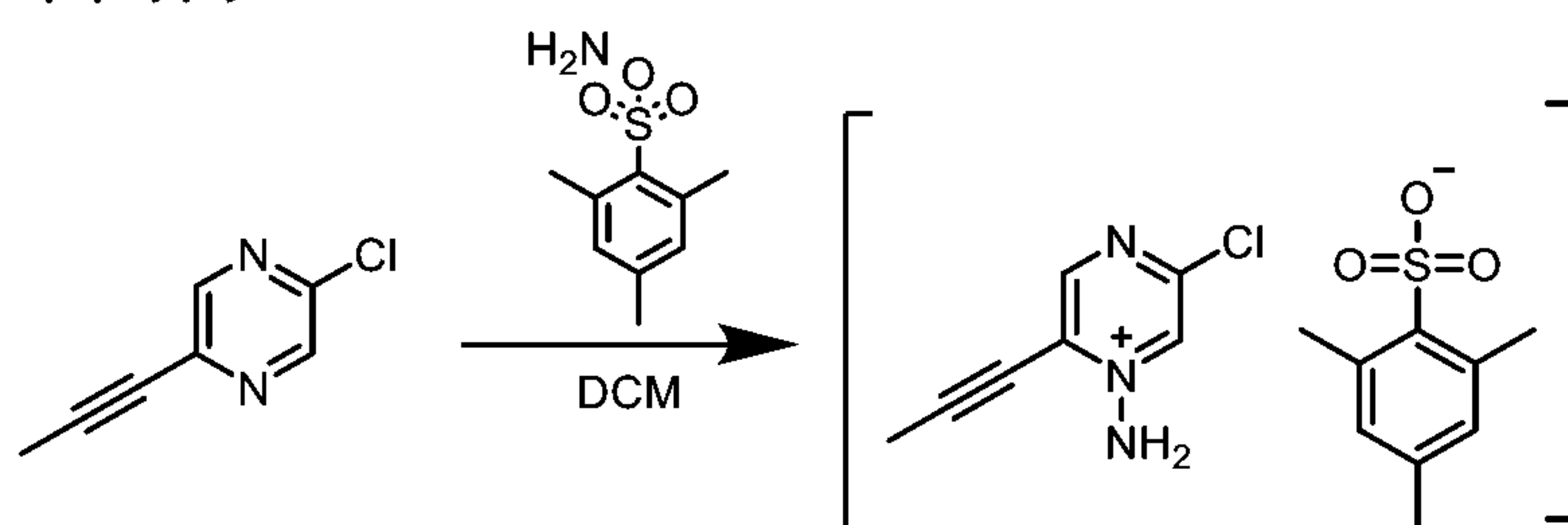
1H), 7.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.71-6.74 (m, 2H), 4.46-4.48 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.55-3.80 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 1H), 2.52-2.85 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.64-1.84 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H)。

中間物 10



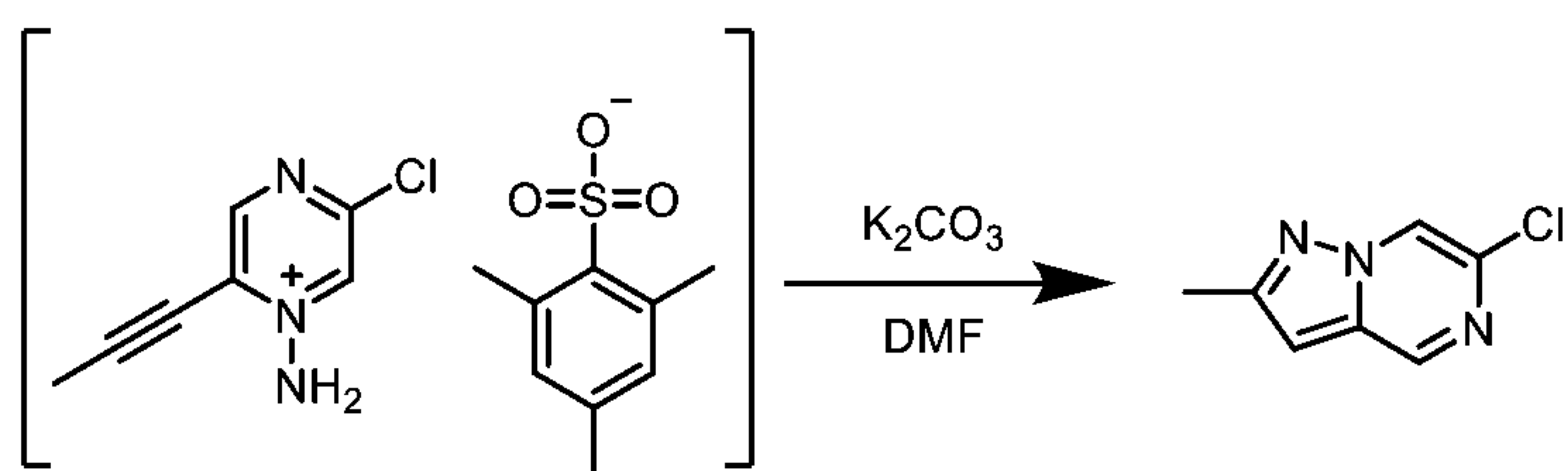
【0162】 **2-氯-5-(丙-1-炔-1-基)吡嗪**：向 2-溴-5-氯吡嗪(1.00 g，5.17 mmol)及三丁基(丙-1-炔-1-基)錫烷(1.70 g，5.17 mmol，1.58 mL)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 CuI (0.197 g，1.03 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.726 g，1.03 mmol)及 TEA (1.05 g，10.34 mmol，1.43 mL)。將混合物在 70°C 下在 N₂ 下攪拌 16 小時。將混合物真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠管柱上藉由管柱層析(石油醚/EtOAc；10:1)純化以提供呈黃色油狀之標題化合物(750 mg，95%)。LCMS (ESI): [M+H] 153.0

中間物 11



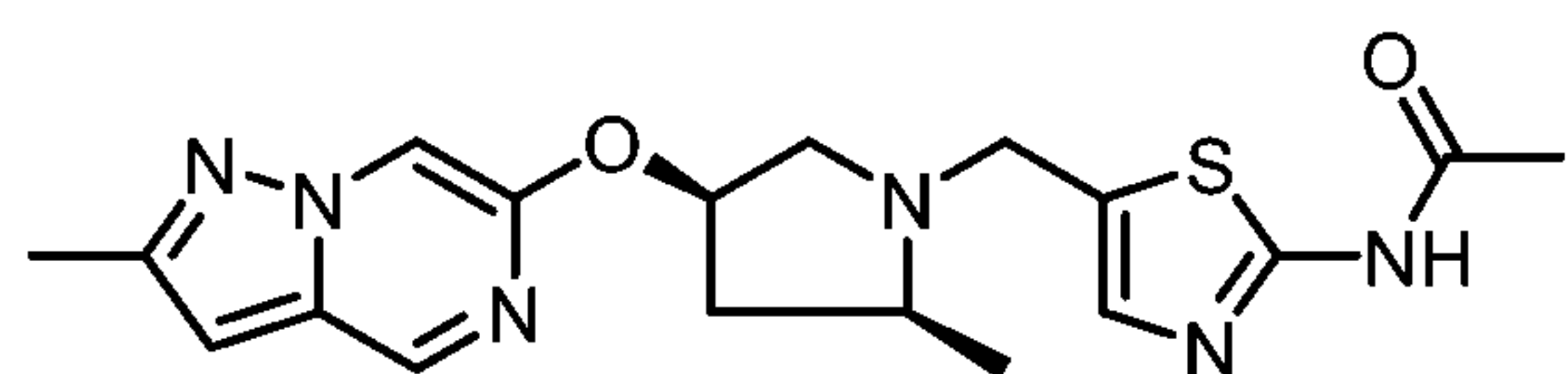
【0163】 **2,4,6-三甲基苯磺酸 1-胺基-5-氯-2-(丙-1-炔-1-基)吡嗪-1-鎗**：向 2,4,6-三甲基苯磺酸胺酯(1.83 g，8.52 mmol)於 DCM (30 mL)中之混合物中添加 2-氯-5-(丙-1-炔-1-基)吡嗪(650.0 mg，4.26 mmol)。將混合物在 10°C 下攪拌 16 小時。將混合物用水(50 mL)中止反應且用 DCM (30 mL)萃取。將水性物凍乾，得到呈棕色固體狀之標題化合物(1.00 g，粗)，其未進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI): [M] 168.0。

中間物 12



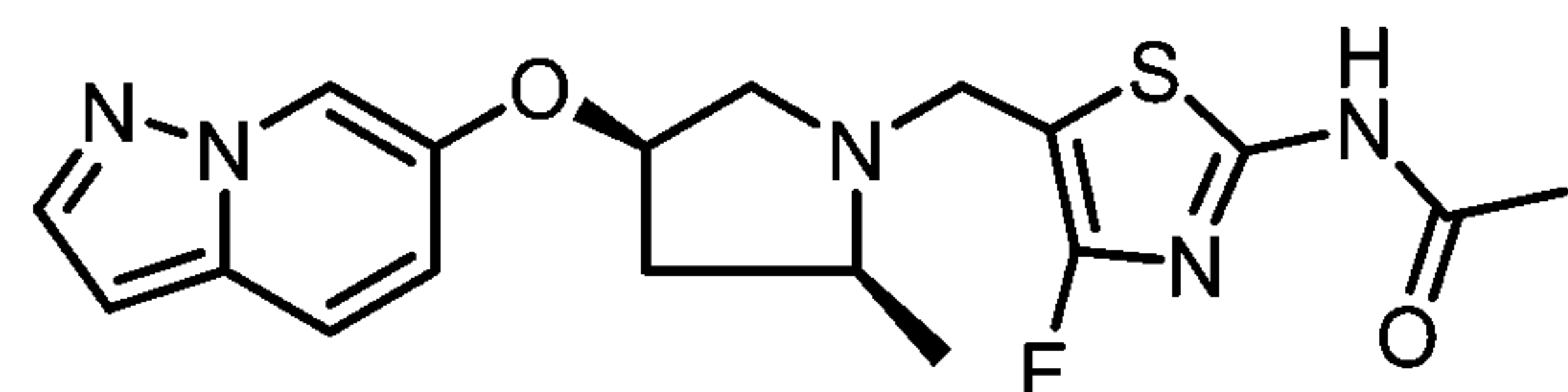
【0164】 **6-氯-2-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪**：向 2,4,6-三甲基苯磺酸 1-胺基-5-氯-2-(丙-1-炔-1-基)吡嗪-1-鎗(1.00 g, 5.93 mmol)於 DMF (30 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (2.46 g, 17.79 mmol)且在 60°C下攪拌 5 小時。將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 40 mL)萃取。將經合併之有機物用水(2 x 40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且真空蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型-TLC (石油醚/EtOAc：3/1)純化以提供呈白色固體狀之標題化合物(130.0 mg, 13%)。

實例 53



【0165】 **N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 6-氯-2-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 374.0$ 。 ^1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.79 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.19-5.22 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.18-3.20 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.53-2.55 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.73-1.75 (m, 1H), 1.26 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

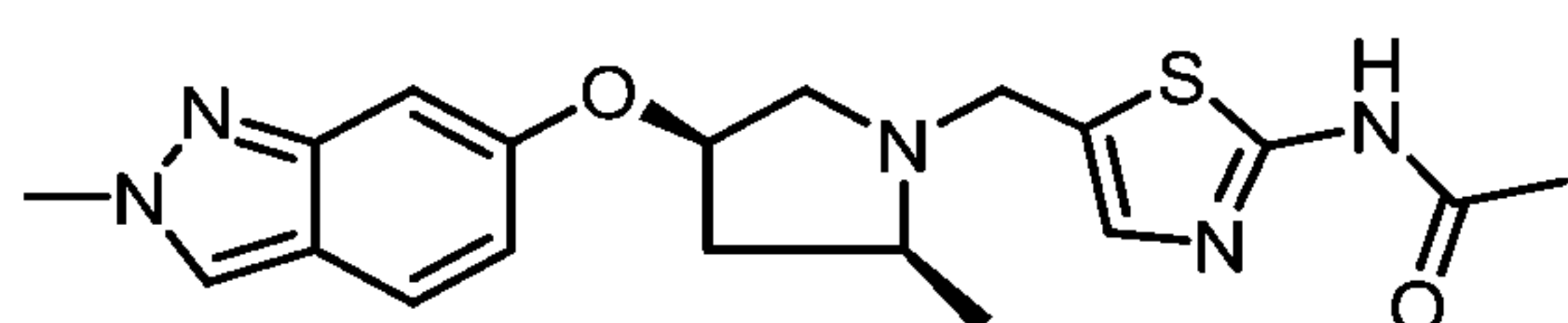
實例 54



【0166】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由吡啶并[1,5-a]吡啶-6-

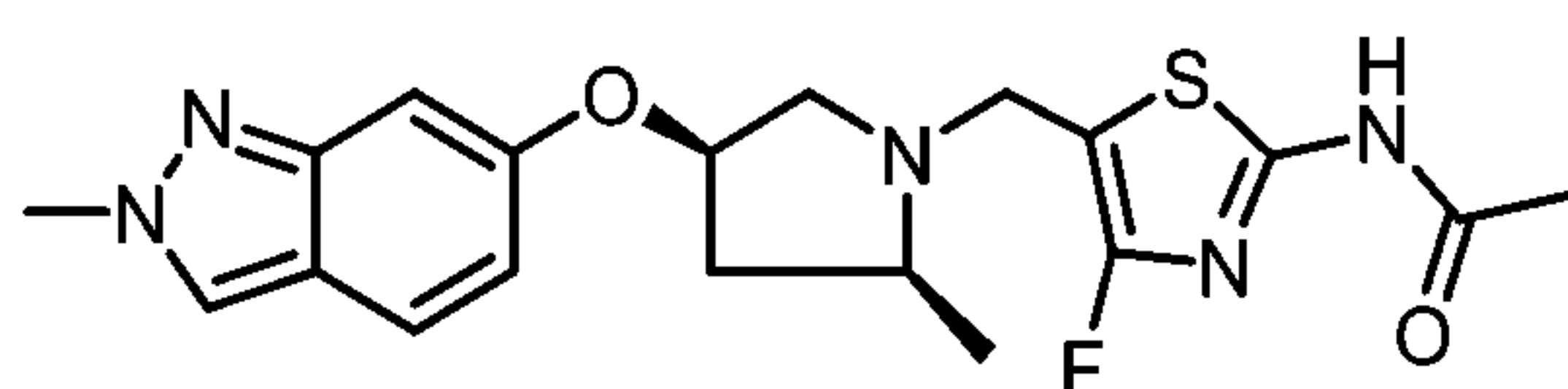
醇、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 390.0 ¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.28 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J*=9.5, 2.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.85-4.87 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 2H), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.35 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例 55



【0167】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 6-溴-2-甲基-2H-吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 386.0 ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.03 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.71-6.74 (m, 2H), 4.46-4.48 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.55-3.80 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 1H), 2.52-2.85 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.64-1.84 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H)。

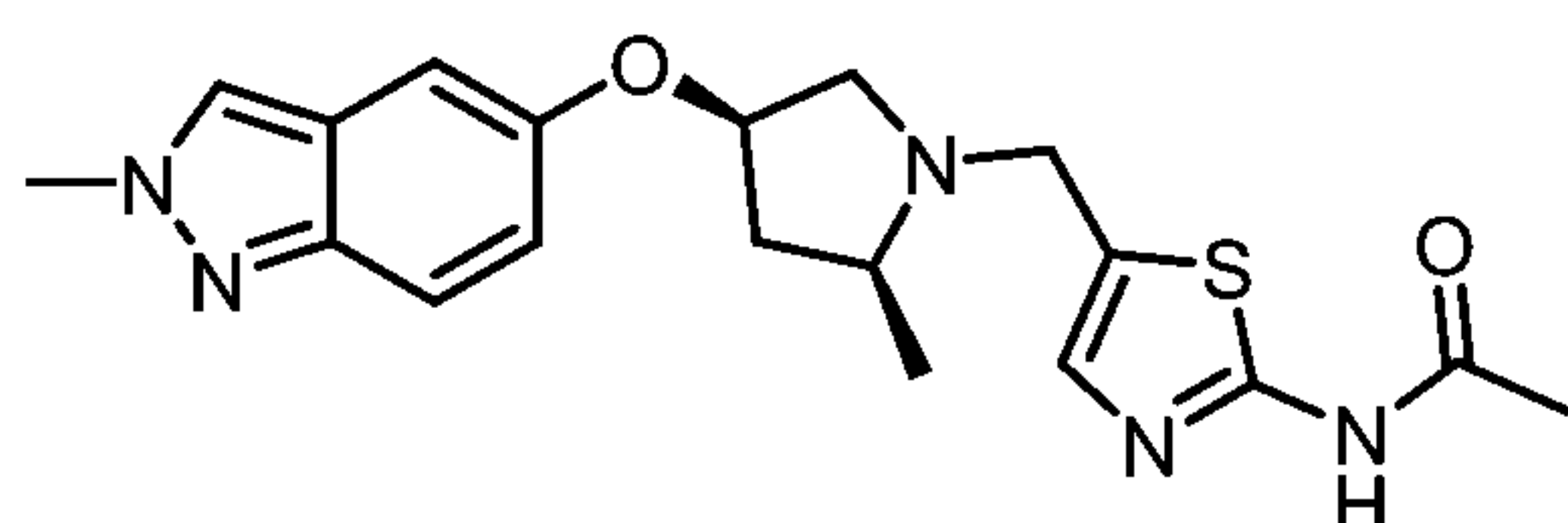
實例 56



【0168】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 6-溴-2-甲基-2H-吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 404.1 ; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.33 (br. s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 4.71-4.73

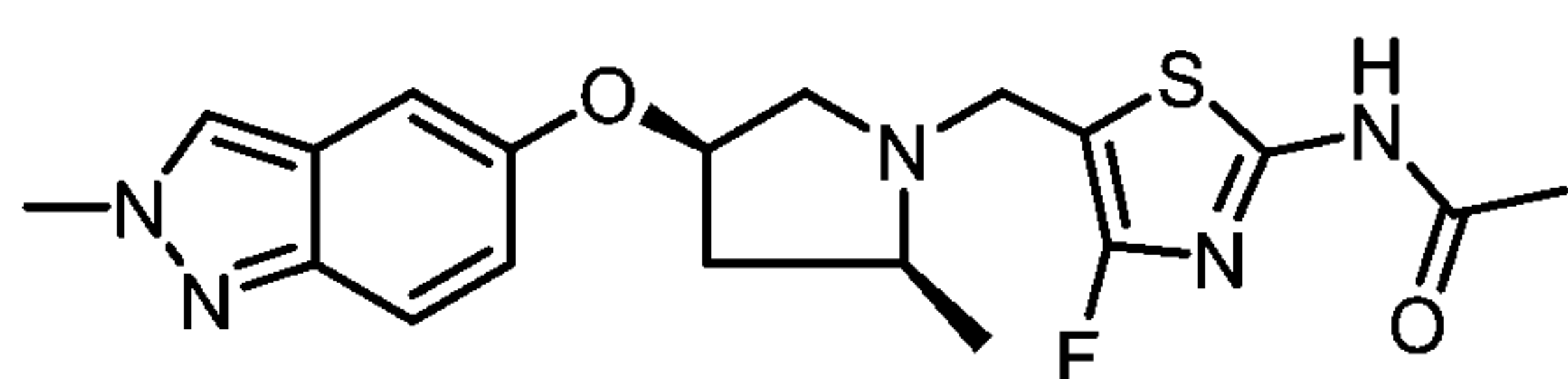
(m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H)。

實例 57



【0169】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-溴-2-甲基-2H-吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 386.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.79-10.75 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.77-6.67 (m, 1H), 4.71-4.70 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.24-1.23 (m, 3H)。

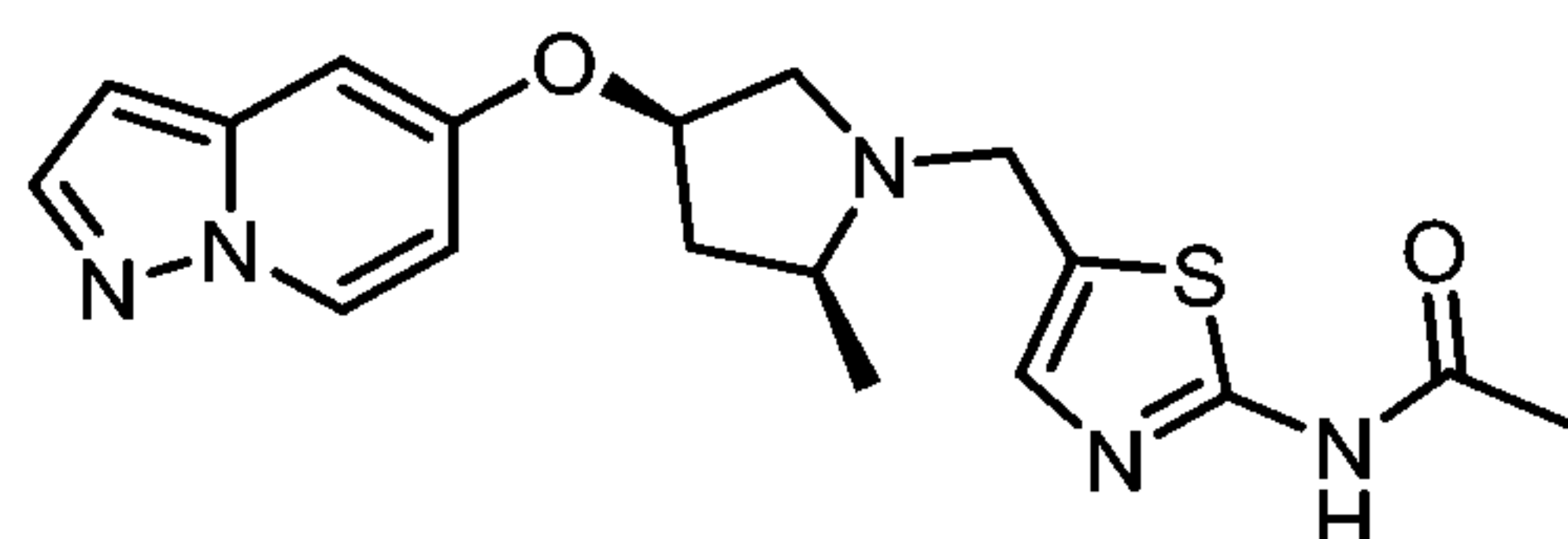
實例 58



【0170】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-溴-2-甲基-2H-吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 404.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.97 (br. s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.61-4.69 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H),

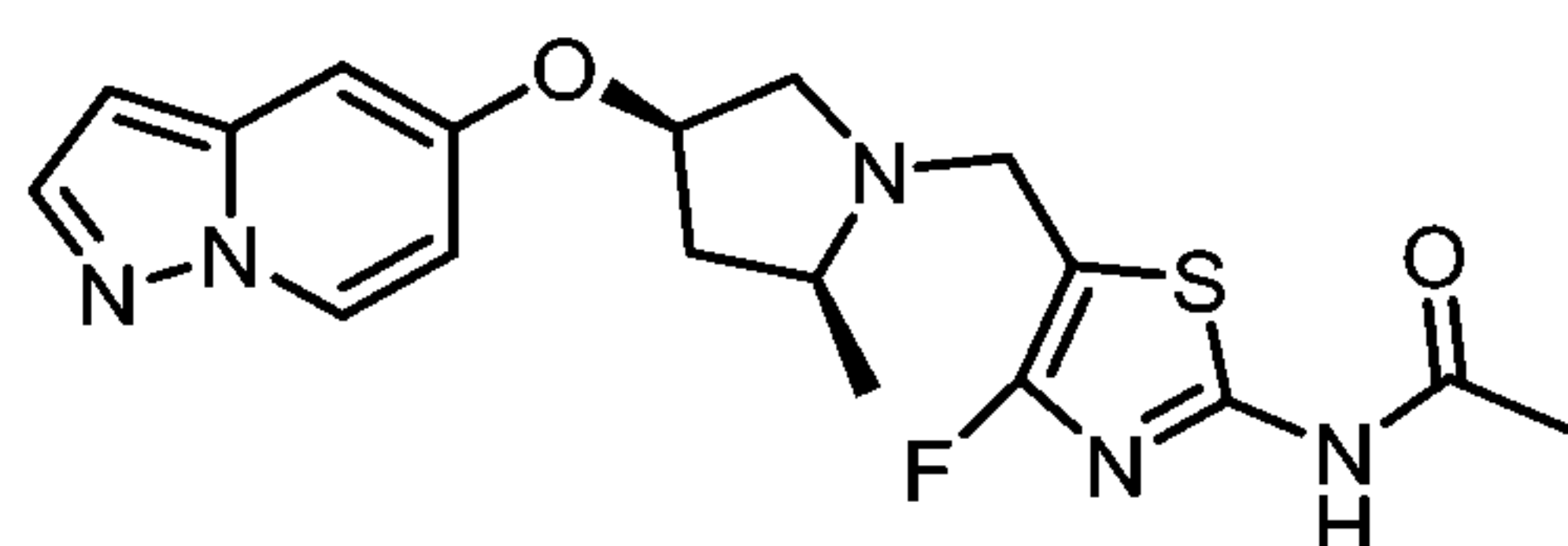
3.24-3.27 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.49-2.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H)。

實例 59



【0171】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 372.0$ ； ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.31 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.15 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.58-2.68 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

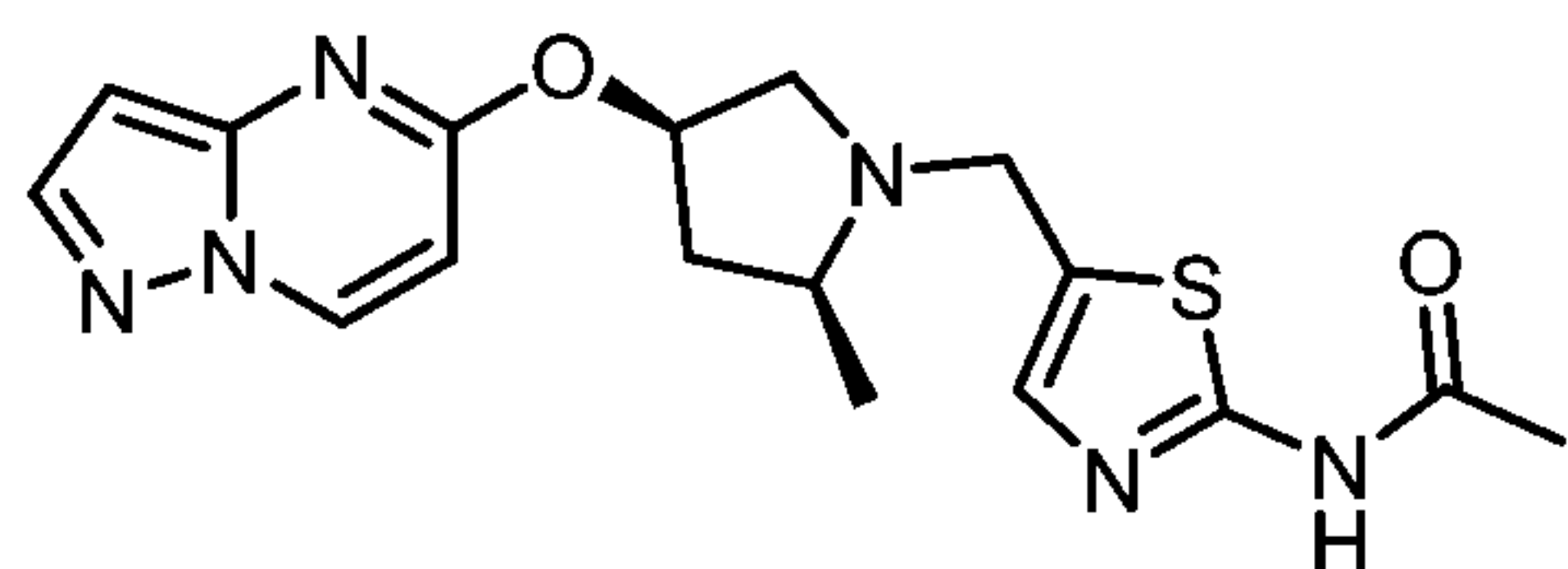
實例 60



【0172】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 390.1$ ； ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 2.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.80-4.82 (m, 1H), 3.97-3.99

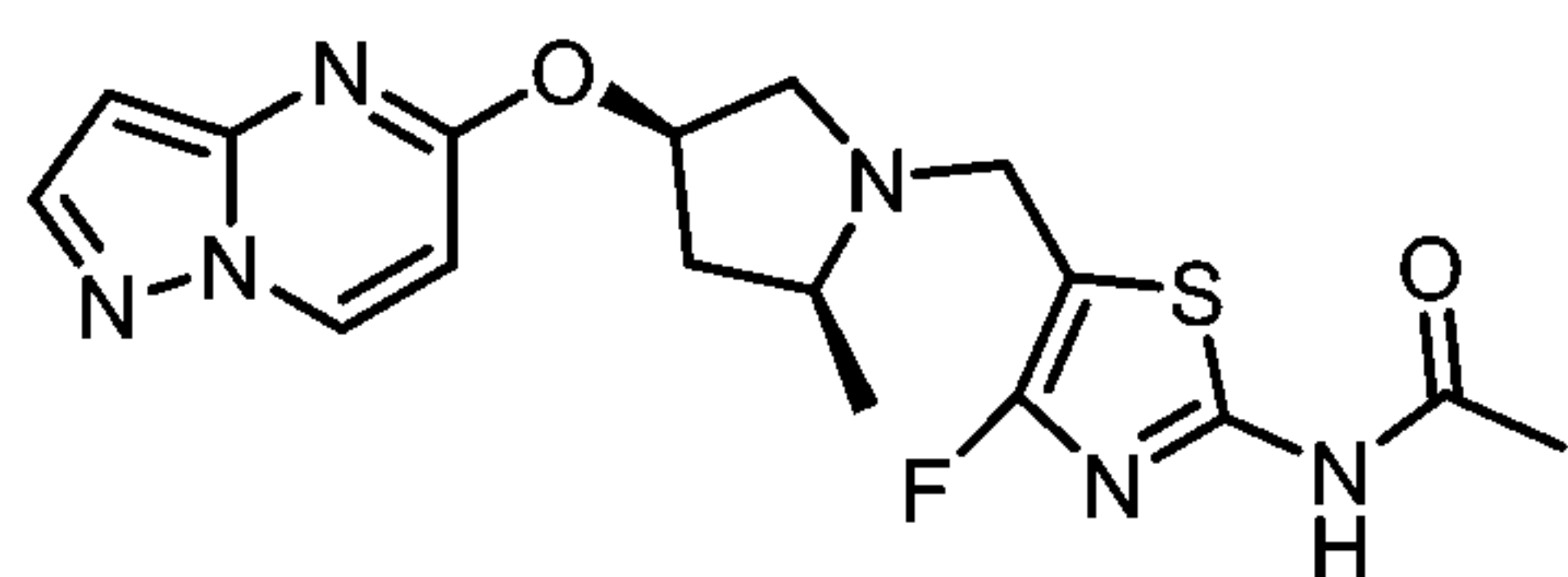
(m, 1H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.20-3.31 (m, 1H), 2.62-2.72 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

實例 61



【0173】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 373.0$ ； ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.57 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.44 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.39-5.43 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.16-3.19 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.67-1.72 (m, 1H), 1.26 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

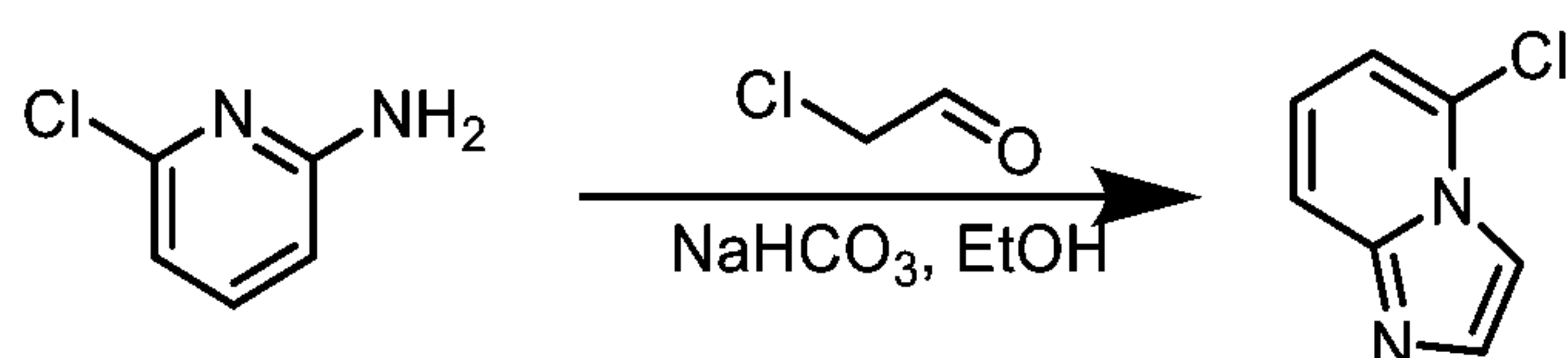
實例 62



【0174】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 391.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.38-5.42 (m, 1H), 3.98 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=14.8$ Hz,

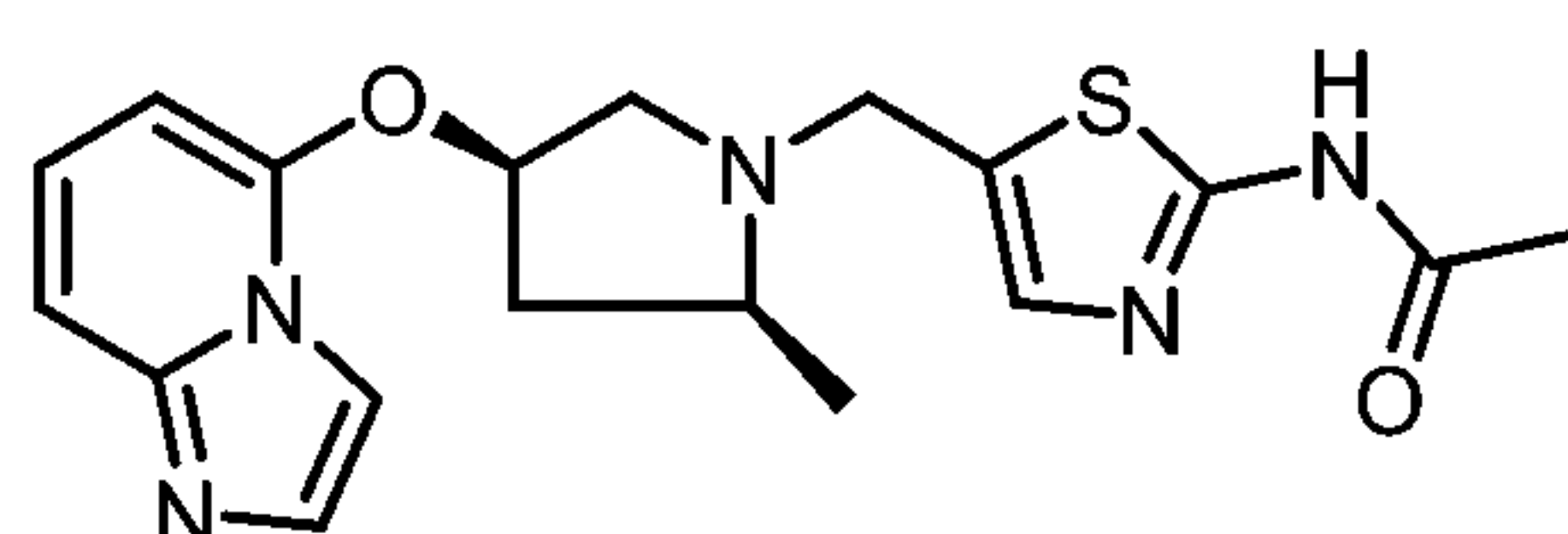
1H), 3.18-3.21 (m, 1H), 2.55-2.73 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.25 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。

中間物 13



【0175】 **5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶**：將 NaHCO₃ (980.4 mg, 11.67 mmol)及 2-氯乙醛(1.22 g, 15.56 mmol)添加至 6-氯吡啶-2-胺(1.0 g, 7.78 mmol)於 EtOH (15 mL)中之溶液中且將混合物在 90°C下攪拌 16 小時。將反應混合物真空蒸發至乾燥且將殘餘物用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將有機相用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)且真空蒸發至乾燥。將殘餘物藉由管柱層析(石油醚/EtOAc；1:1)純化以提供呈黃色油狀之標題化合物(524 mg, 44%)。LCMS (ESI): [M+H] = 153.0；¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.97-7.99 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.59 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.13 (d, $J=7.0$ Hz, 1H)。

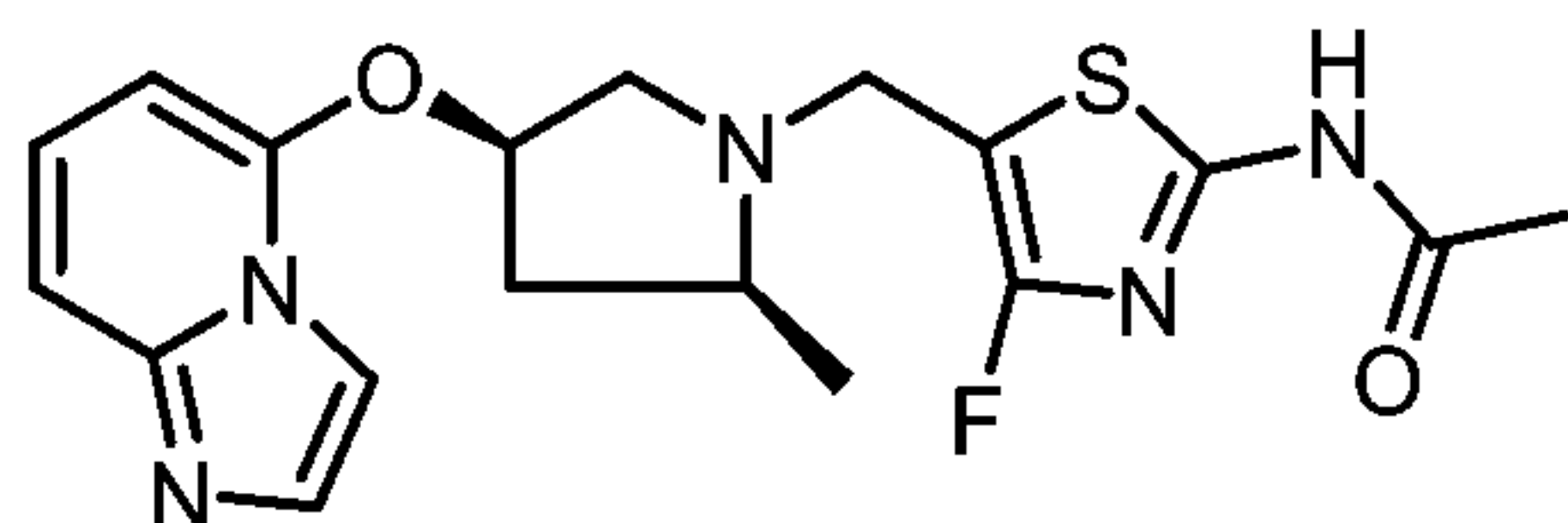
實例 63



【0176】 **N-(5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 372.0；¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.81 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.16 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.18 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.63 (d,

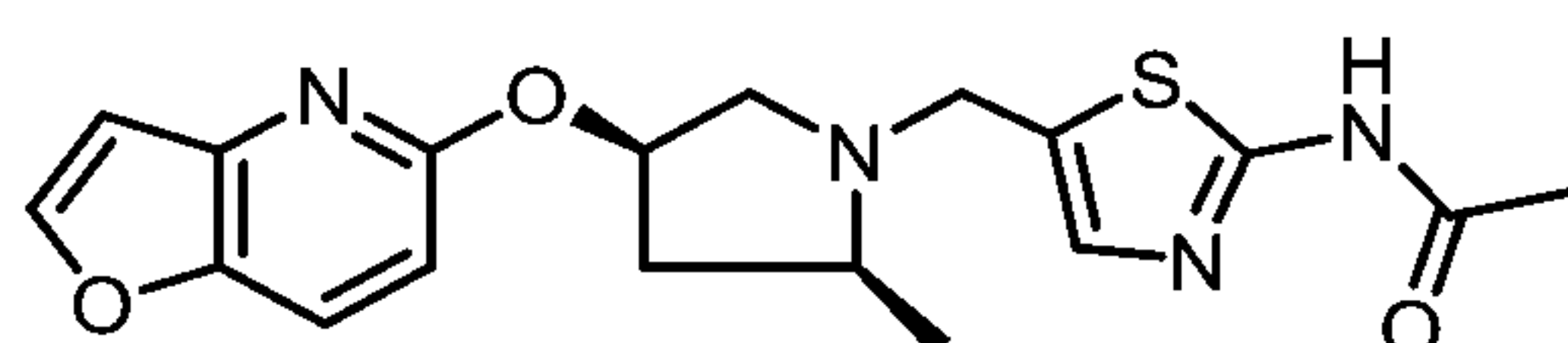
$J=14.5$ Hz, 1H), 3.29-3.30 (m, 1H), 2.69-2.75 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.76-1.81 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 64



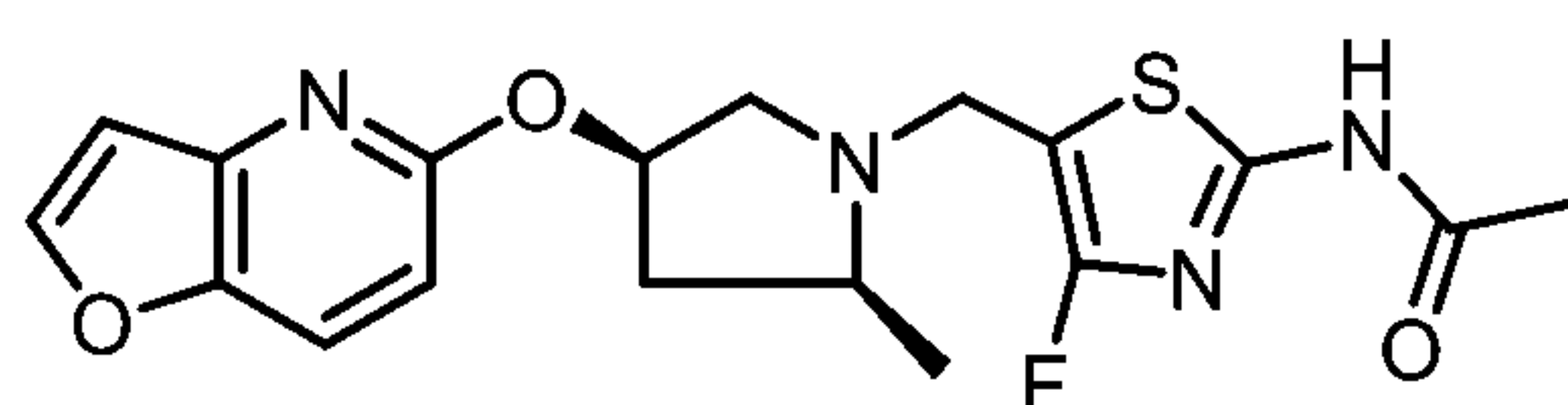
【0177】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 390.1$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7.84 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.18 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.10-5.11 (m, 1H), 4.03 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.63-2.80 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

實例 65



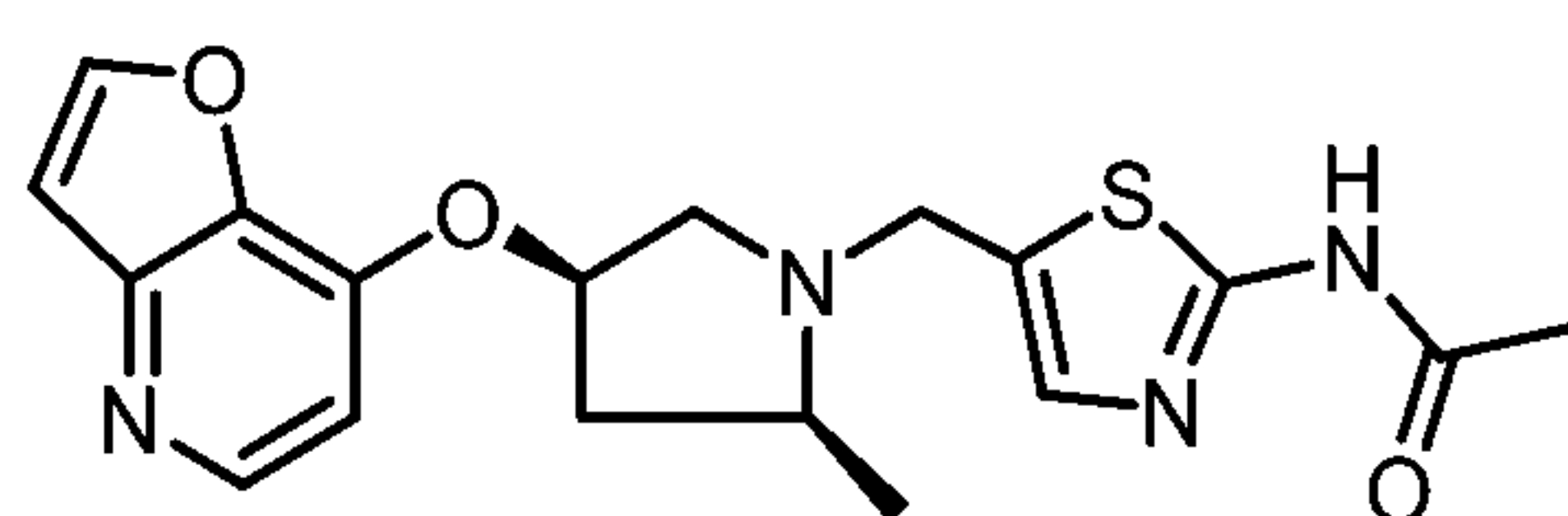
【0178】 N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯呋喃并[3,2-b]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 373.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7.91 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.81 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 4.14-4.17 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.13-3.16 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 66



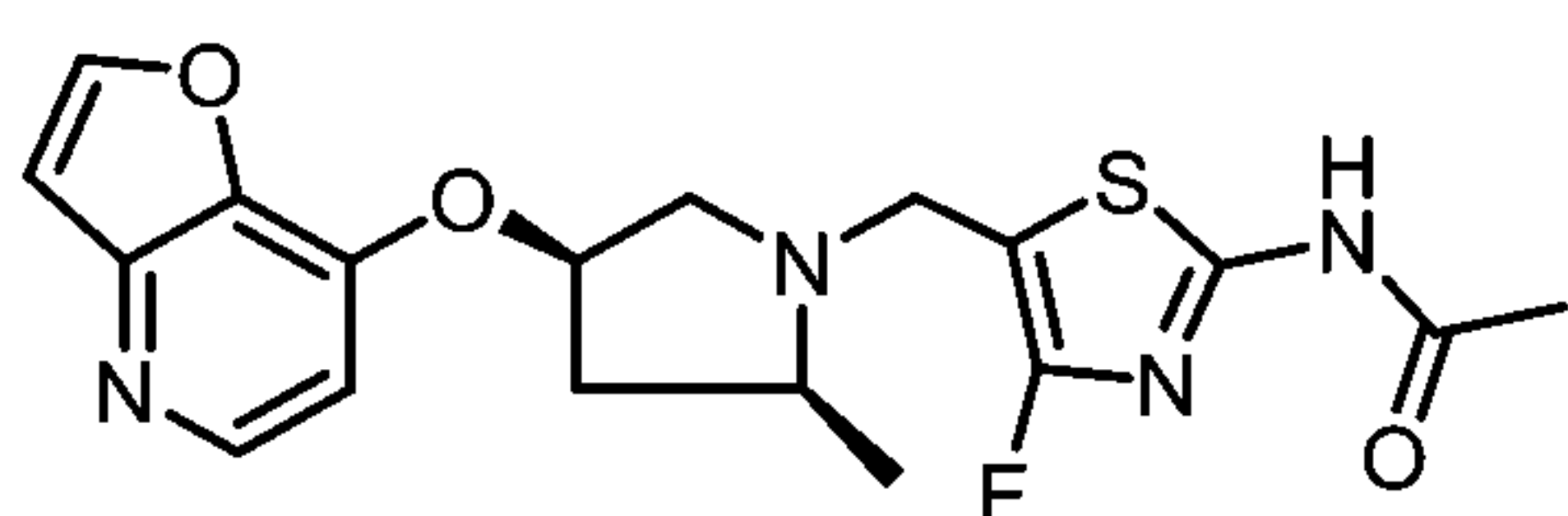
【0179】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯呋喃并[3,2-b]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.1 ; ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.91 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.31-5.36 (m, 1H), 3.97 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.57 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.15-3.18 (m, 1H), 2.72-2.74 (m, 1H), 2.58-2.61 (m, 2H), 2.17(s, 3H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.25 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例 67



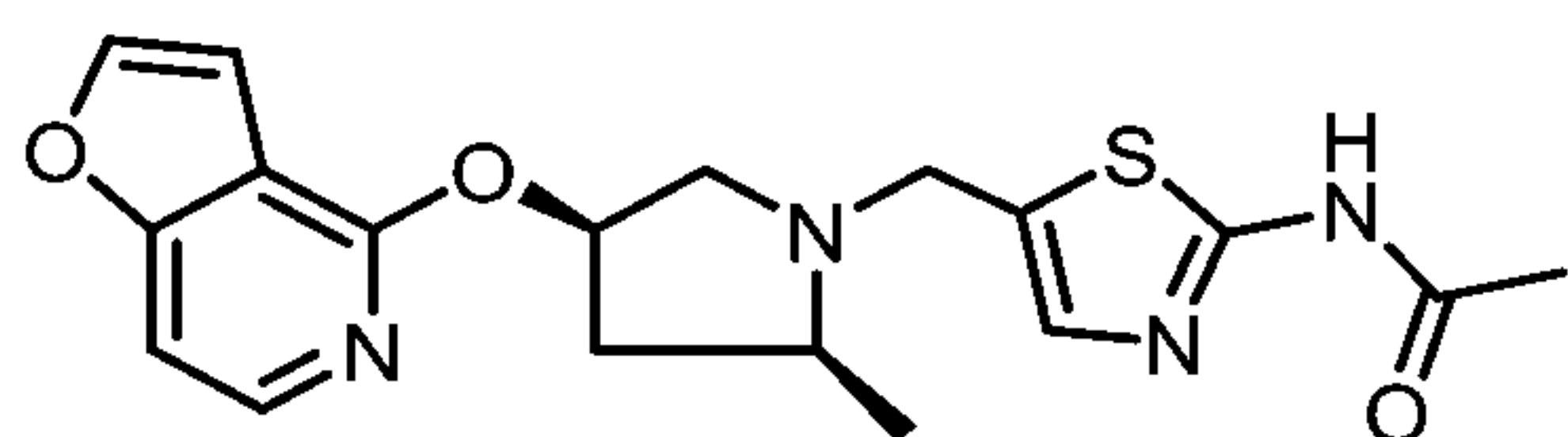
【0180】 N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-氯呋喃并[3,2-b]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 373.0 ; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.98 (br s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.07-5.10 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.27-3.28 (m, 1H), 2.67-2.70 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.85 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H)。

實例 68



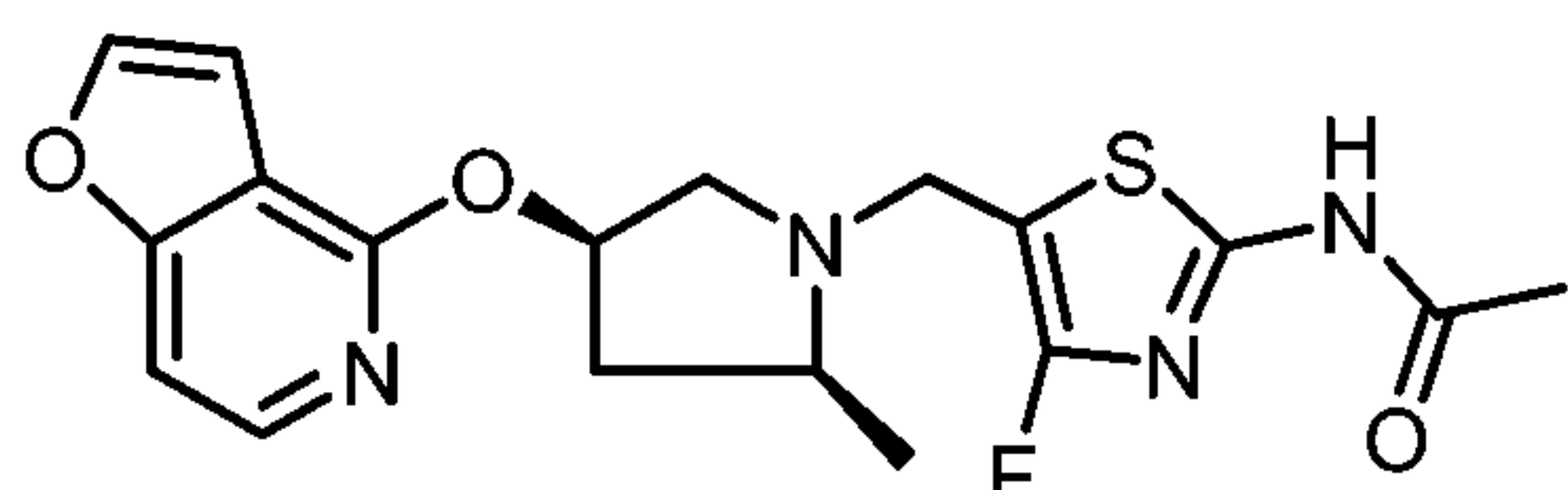
【0181】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 7-氯呋喃并[3,2-b]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.0；¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.11 (br s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.09-5.11 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 2.73-2.75 (m, 1H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.85 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H)。

實例 69



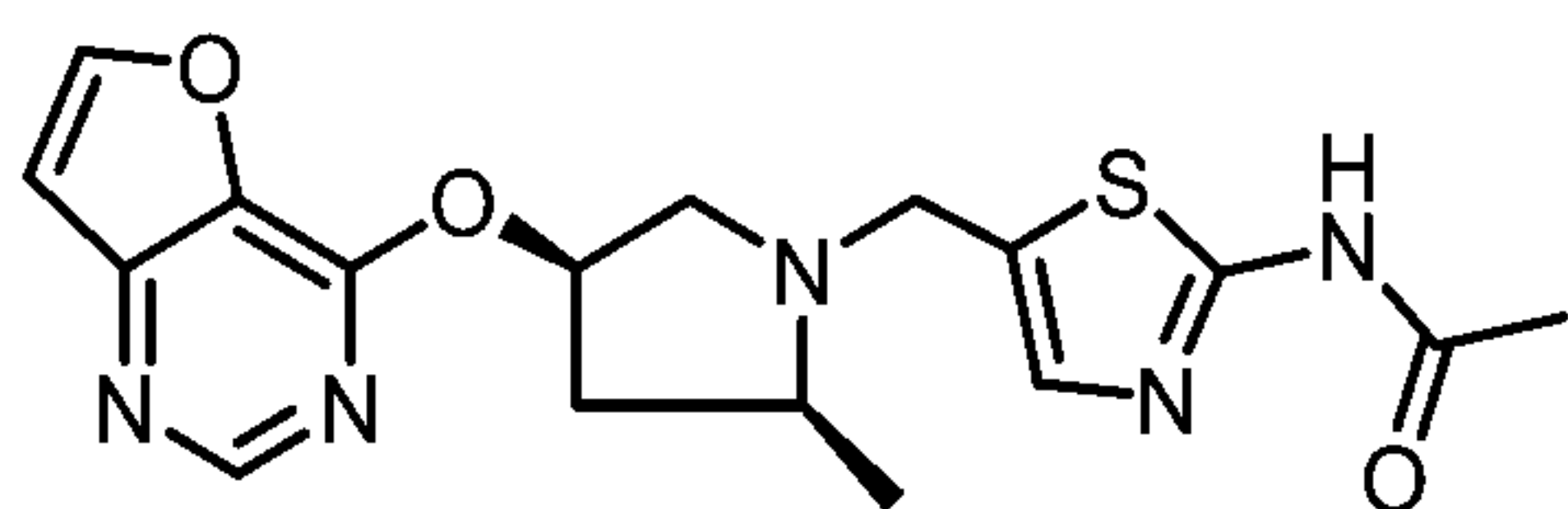
【0182】 **N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯呋喃并[3,2-c]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 373.0；¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.90 (brs, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.40-5.48 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.68-2.72 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H)。

實例 70



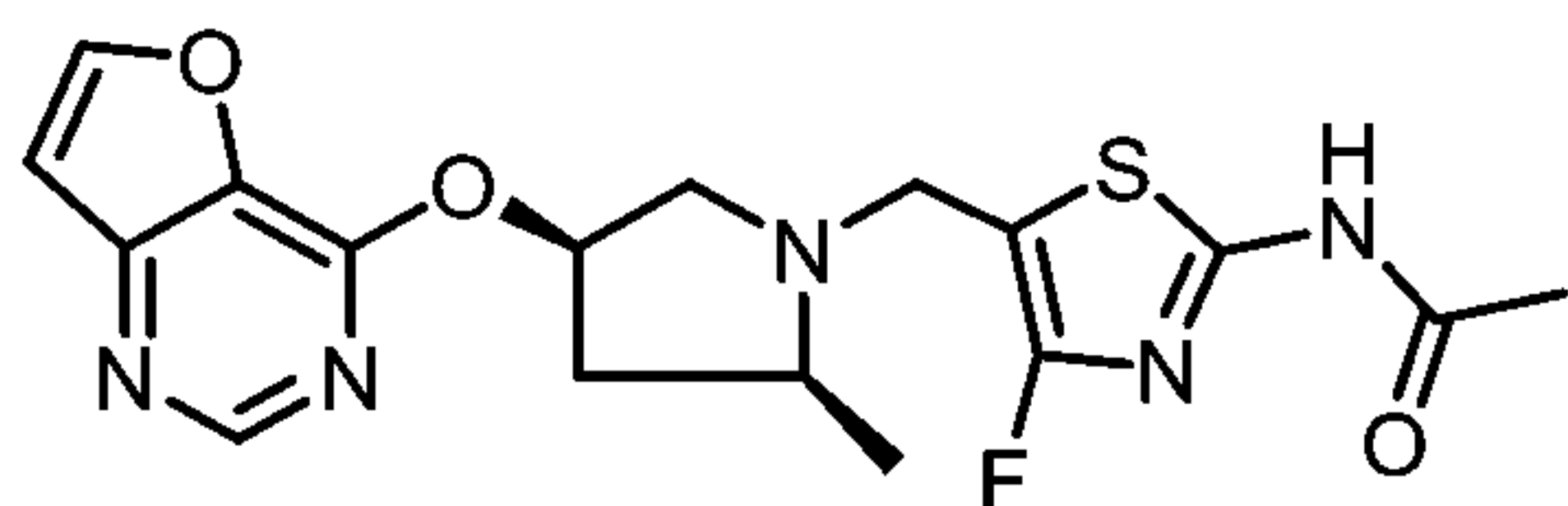
【0183】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯呋喃并[3,2-c]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.0; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.47 (brs, 1H), 7.93 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.45-5.48 (m, 1H), 3.98 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.64 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.26 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.77-1.78 (m, 1H), 1.27 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。

實例 71



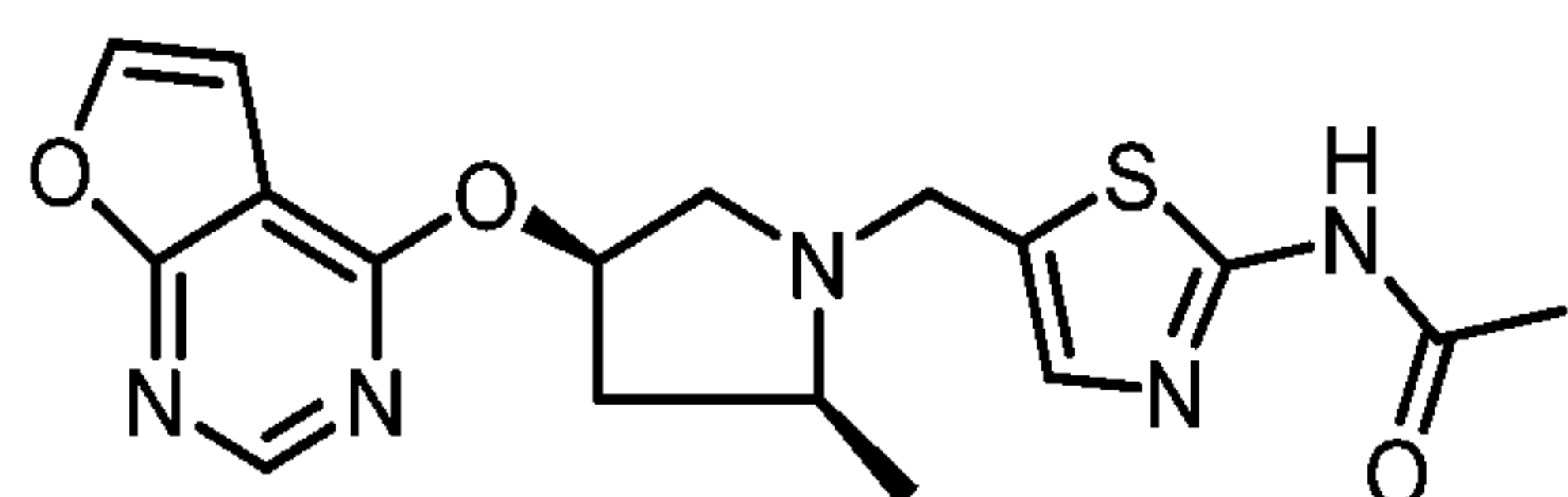
【0184】 **N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯呋喃并[3,2-d]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 374.0; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.40 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.55-5.59 (m, 1H), 4.13 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.25-3.27 (m, 1H), 2.70-2.73 (m, 1H), 2.60-2.63 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.85 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=5.5 Hz, 3H)。

實例 72



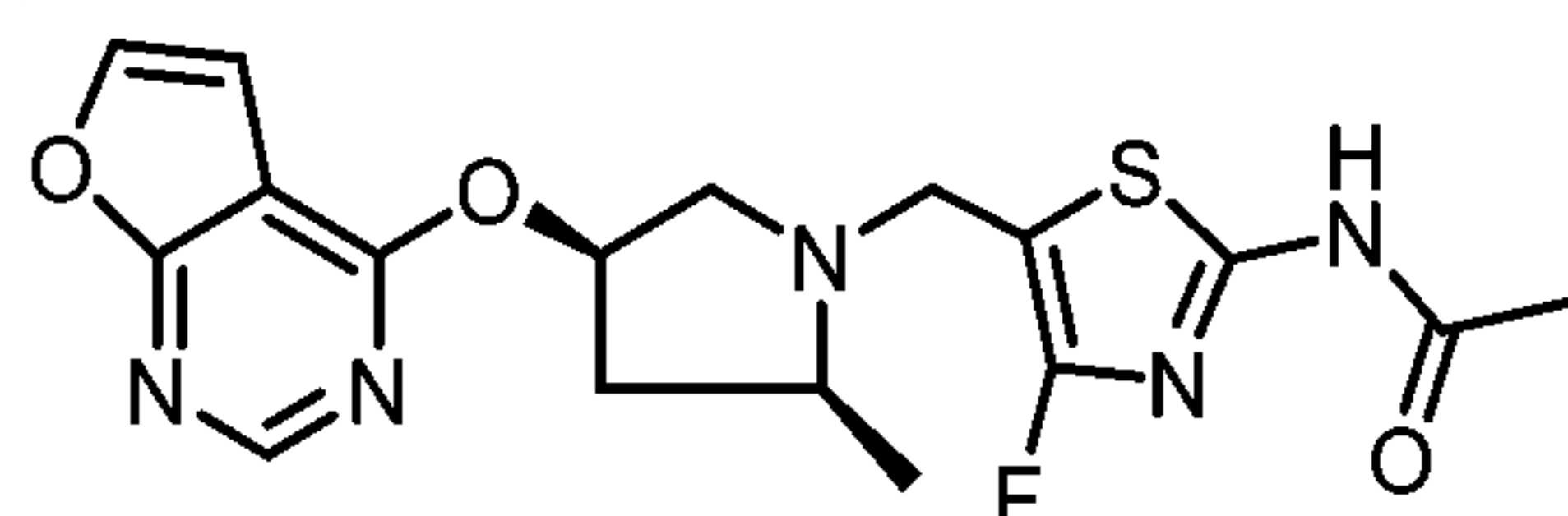
【0185】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯呋喃并[3,2-d]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 392.0 ; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.88 (brs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.55-5.58 (m, 1H), 3.98 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.64 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.28-3.30 (m, 1H), 2.75-2.78 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.81-1.83 (m, 1H), 1.27 (d, *J*=5.5 Hz, 3H)。

實例 73



【0186】 **N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯呋喃并[2,3-d]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 374.0 ; ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.45 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.58-5.59 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.60-2.70 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.73-1.74 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

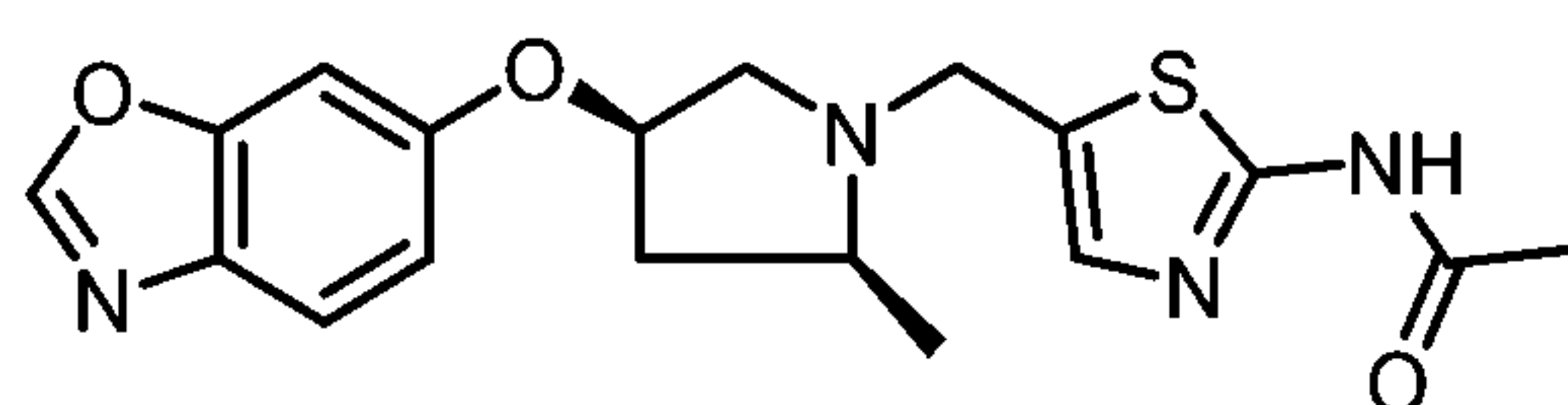
實例 74



【0187】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯呋喃并[2,3-d]嘧

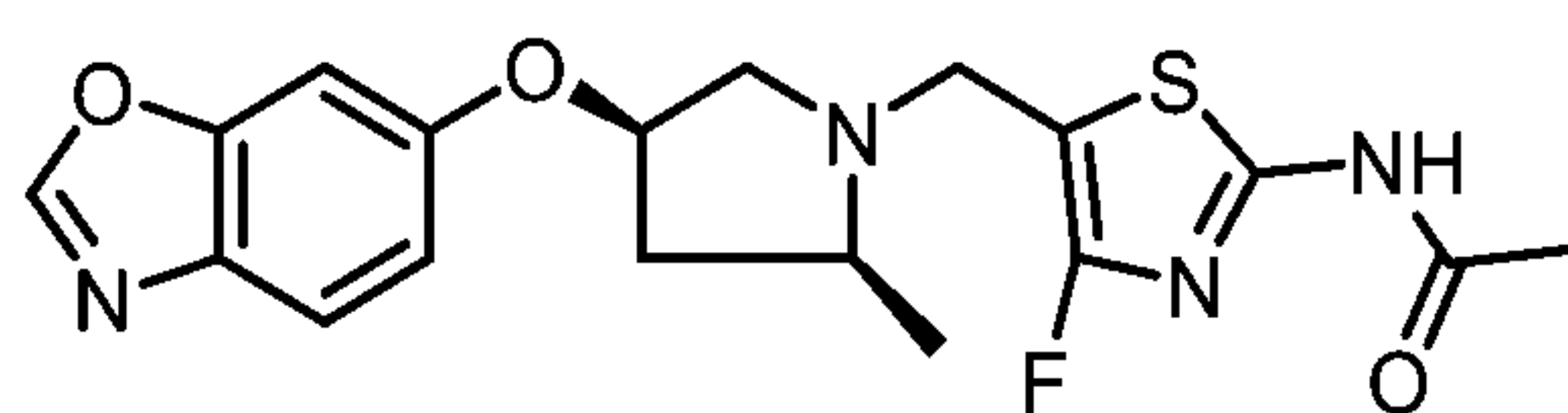
啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 392.0$; $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.47 (s, 1H), 7.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.58-5.62 (m, 1H), 4.00 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.23-3.26 (m, 1H), 2.59-2.78 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.73-1.76 (m, 1H), 1.27 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

實例 75



【0188】 N-(5-(((2S,4R)-4-(苯并[d]噁唑-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 6-氯苯并[d]噁唑、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 373.0$; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.32 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.15-3.18 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

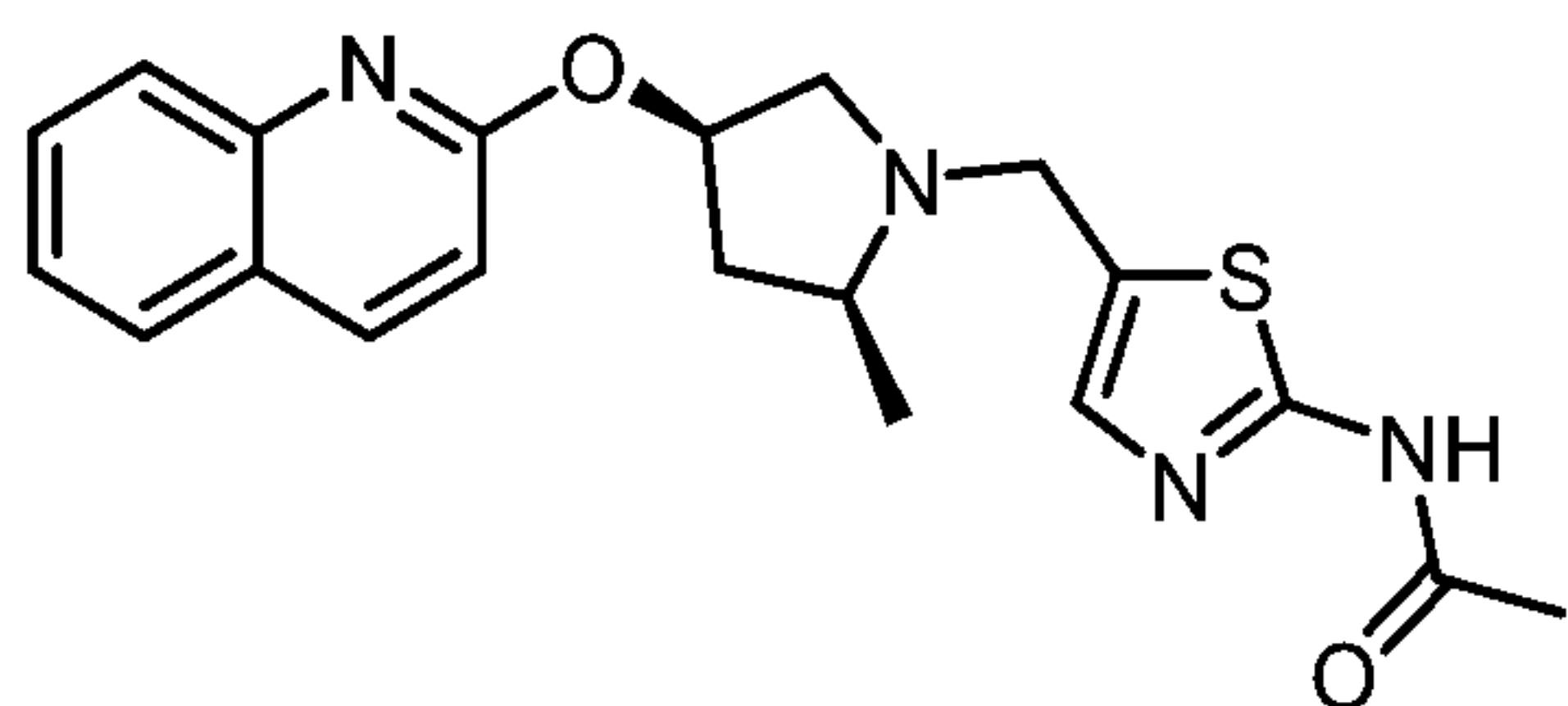
實例 76



【0189】 N-(5-(((2S,4R)-4-(苯并[d]噁唑-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 6-氯苯并[d]噁唑、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 391.0$; $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.33 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz,

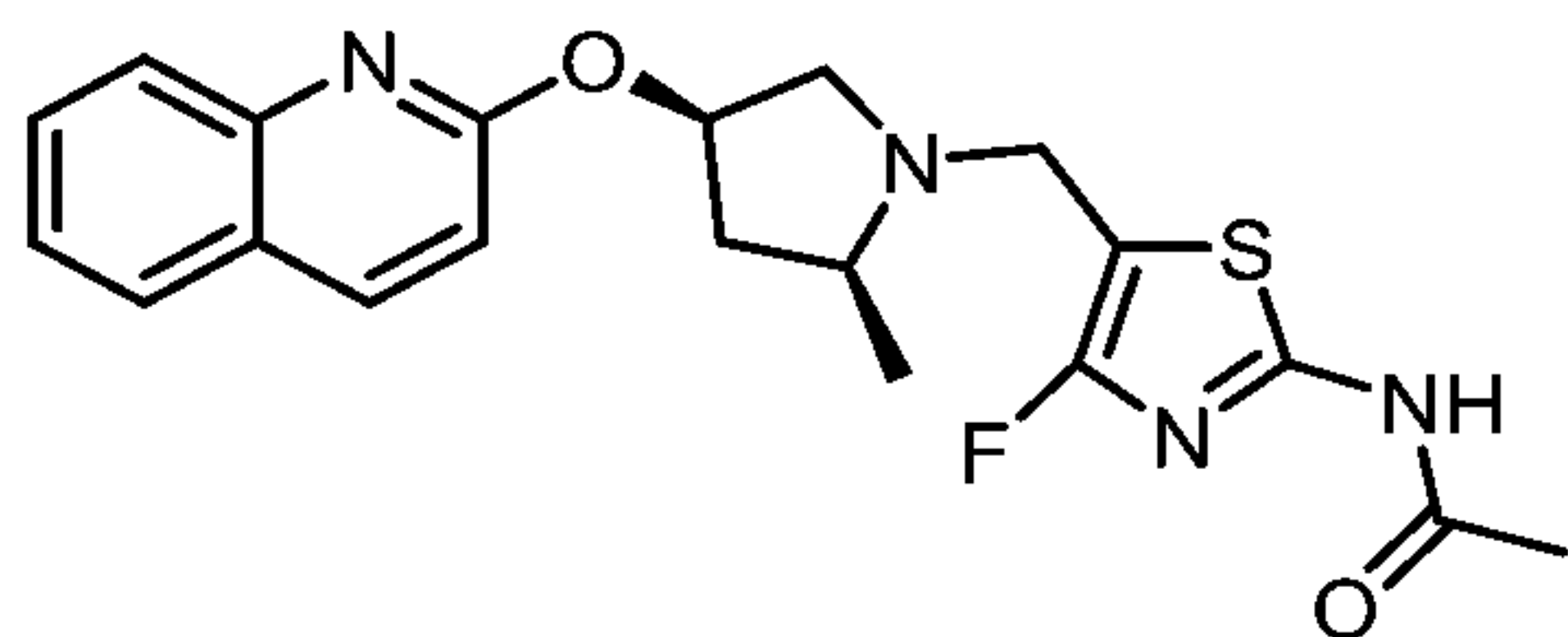
1H), 4.83-4.85 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.18-3.21 (m, 1H), 2.60-2.71 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.25 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 77



【0190】 **N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(喹啉-2-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 2-氯喹啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 383.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.42-8.43 (brs, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 6.92-6.94 (m, 1H), 5.61-5.65 (m, 1H), 4.40-4.43 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 3.06-3.31 (m, 2H), 2.78-2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.37 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 78



【0191】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(喹啉-2-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 2-氯喹啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 401.0$ ； ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 15.21 (brs, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 5.45-5.49 (m, 1H), 3.92 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.46 (d,

$J=14.5$ Hz, 1H), 3.05-3.07 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.55-1.56 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

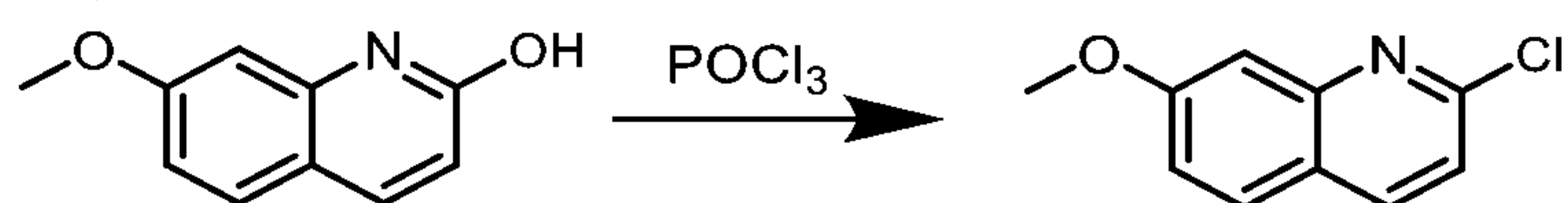
中間物 14



【0192】 **7-甲氧基喹啉-2-醇**：將 K_2CO_3 (514.6 mg, 3.72 mmol) 及碘甲烷 (528.4 mg, 3.72 mmol) 添加至喹啉-2,7-二醇 (300 mg, 1.86 mmol) 於 DMF (8 mL) 中之溶液中且將混合物在 $18^\circ C$ 下攪拌 2 小時。將混合物真空蒸發至乾燥且將殘餘物分配於 EtOAc (15 mL) 與 H_2O (15 mL) 之間。將經合併之有機物乾燥且蒸發至乾燥以提供呈白色固體狀之標題化合物 (273 mg, 84% 產率)。LCMS (ESI): $[M+H] = 176.0$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ :

11.58-11.61 (m, 1H), 7.78 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.28 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H)。

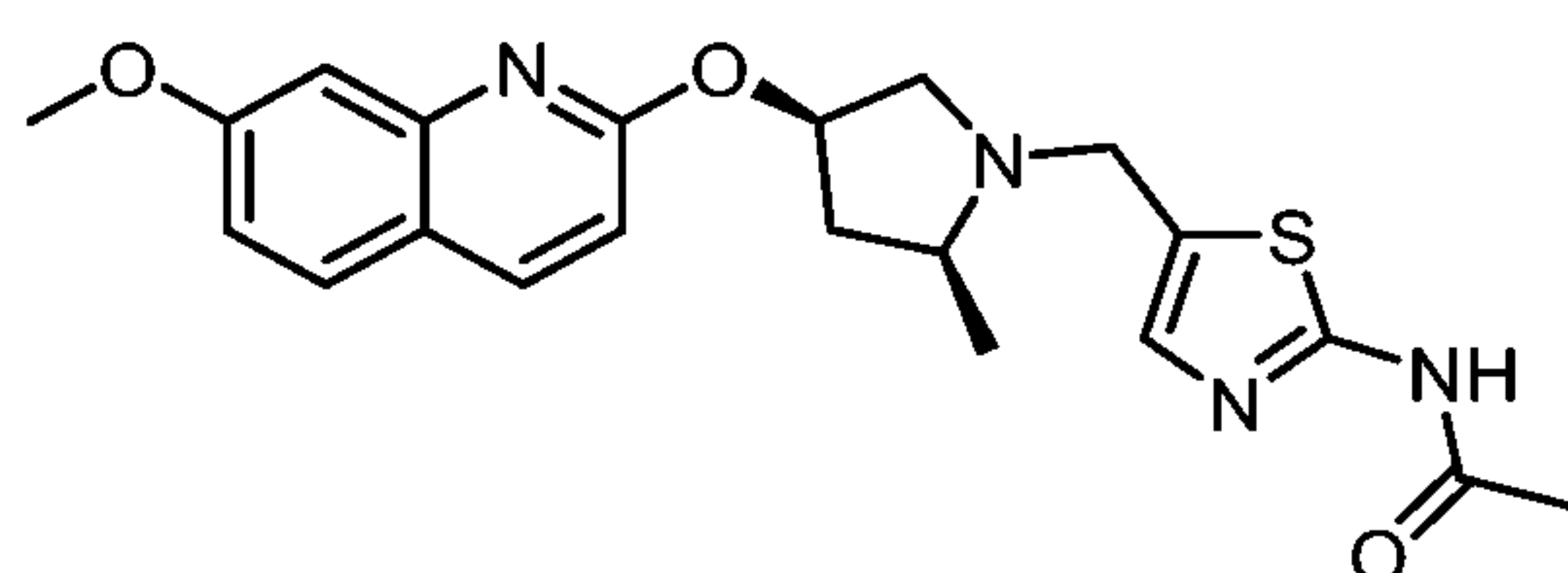
中間物 15



【0193】 **2-氯-7-甲氧基喹啉**：將 7-甲氧基喹啉-2-醇 (50 mg, 0.285 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液添加至磷酰基三氯化物 (219 mg, 1.43 mmol) 中且將混合物在 $70^\circ C$ 下攪拌 15 小時。將混合物用 H_2O (20 mL) 中止反應且用固體 Na_2CO_3 將 pH 值調節至 pH 7 且接著用 EtOAc (3 x 10 mL) 萃取。將經合併之有機物真空蒸發至乾燥以提供呈黃色固體狀之標題化合物 (51 mg)，其未進一步純化即使用。

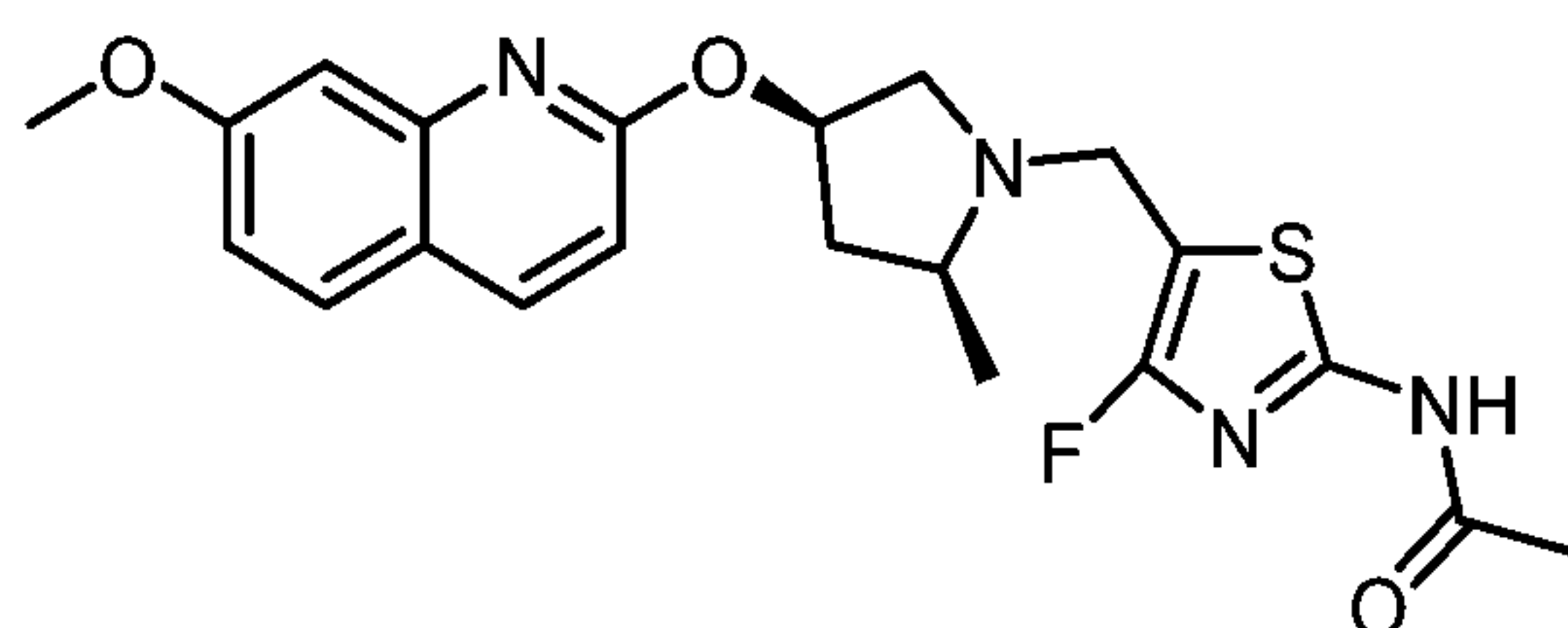
LCMS (ESI): $[M+H] = 194.0$

實例 79



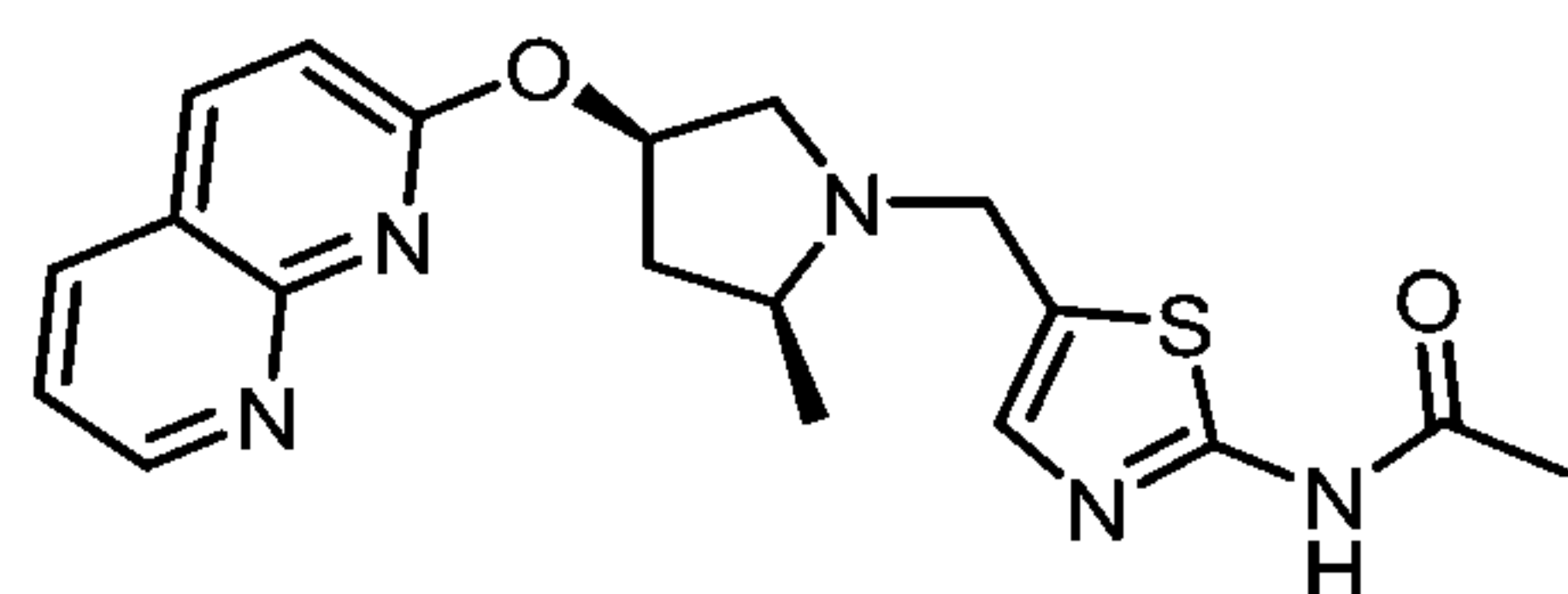
【0194】 **N-(5-(((2S,4R)-4-((7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 2-氯-7-甲氧基喹啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 413.1 ; ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.95 (brs, 1H), 8.10 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 6.80 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.43-5.47 (m, 1H), 3.90 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.45 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.63-2.99 (m, 1H), 2.59-2.62 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.56-1.57 (m, 1H), 1.18 (d, J=5.5 Hz, 3H)。

實例 80



【0195】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 2-氯-7-甲氧基喹啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 431.0 ; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.01-7.09 (m, 2H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.43-5.44 (m, 1H), 3.86-3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.01-3.04 (m, 1H), 2.56-2.66 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.53-1.54 (m, 1H), 1.15 (d, J=5.6 Hz, 3H)。

實例 81

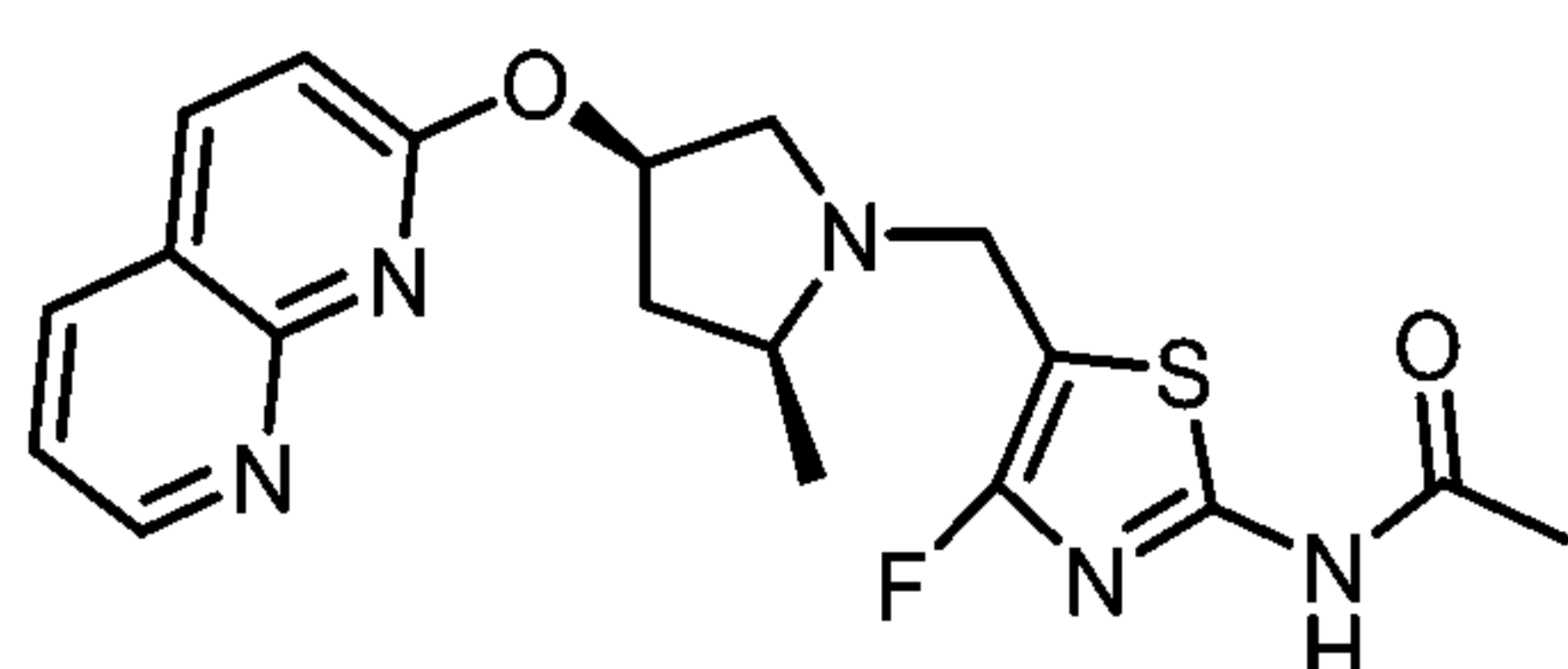


【0196】 **N-(5-(((2S,4R)-4-((1,8-萘啉-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 2-氯-1,8-萘啉、(2S,4R)-4-羥基-2-

甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。

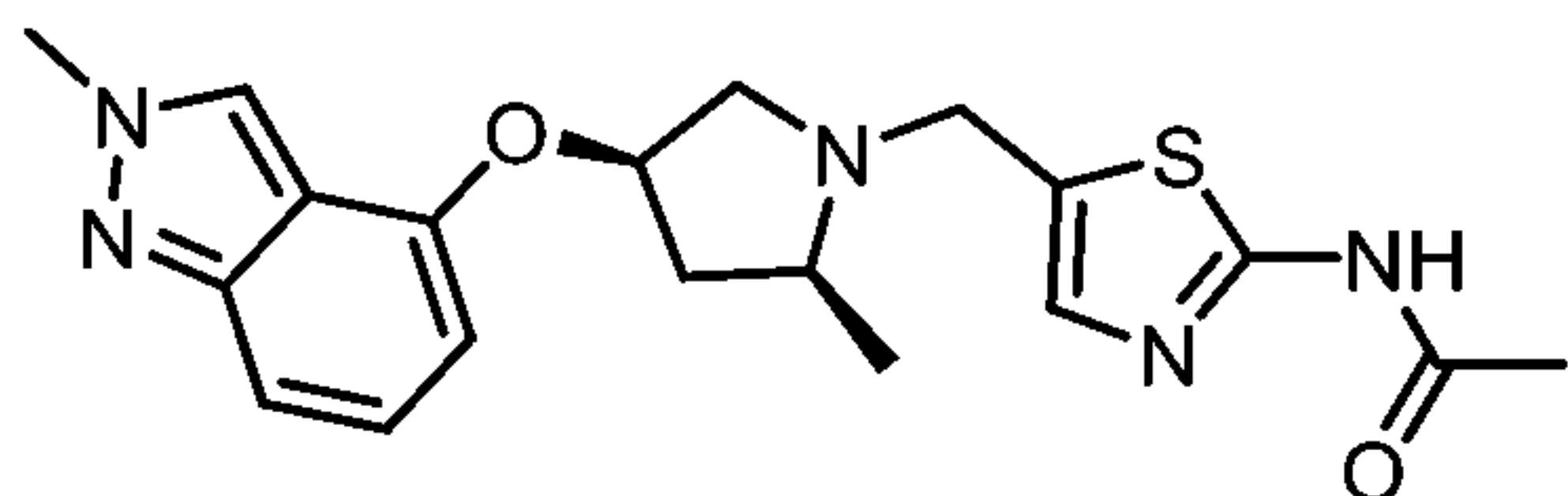
LCMS (ESI): $[M+H] = 384.0$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.85 (dd, $J=4.4$, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=8.4$, 4.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.66-5.68 (m, 1H), 4.28 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.31-3.32 (m, 1H), 2.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.33 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。

實例 82



【0197】 N-(5-(((2S,4R)-4-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 2-氯-1,8-萘啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 402.1$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.84 (dd, $J=4.8$, 2.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=8.0$, 4.8 Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.60-5.65 (m, 1H), 4.00 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.60-2.83 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

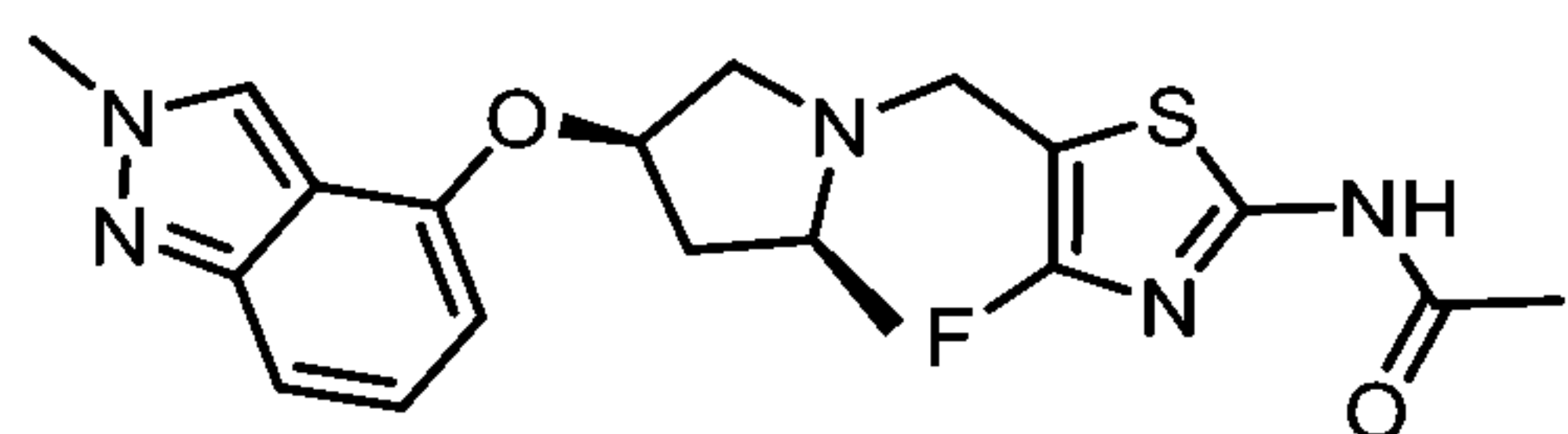
實例 83



【0198】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 4-溴-2-甲基-2H-吡唑、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製

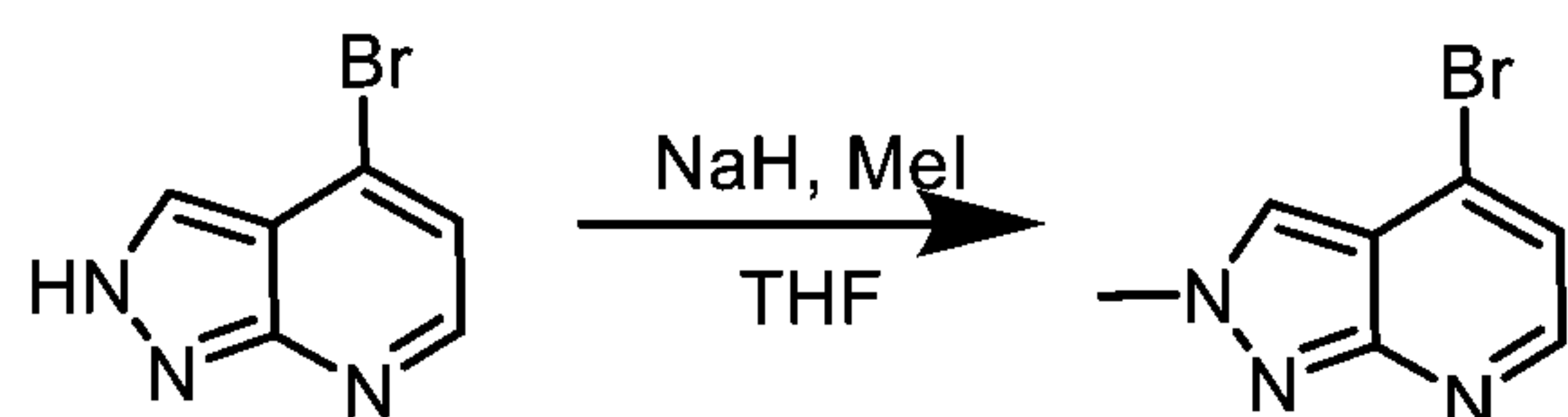
備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 386.1$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.17 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 6.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.92-4.93 (m, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.27 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。

實例 84



【0199】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-咪唑-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-溴-2-甲基-2H-咪唑、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 404.0$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.23 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.93-4.94 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.02-4.05 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 2.73-2.76 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

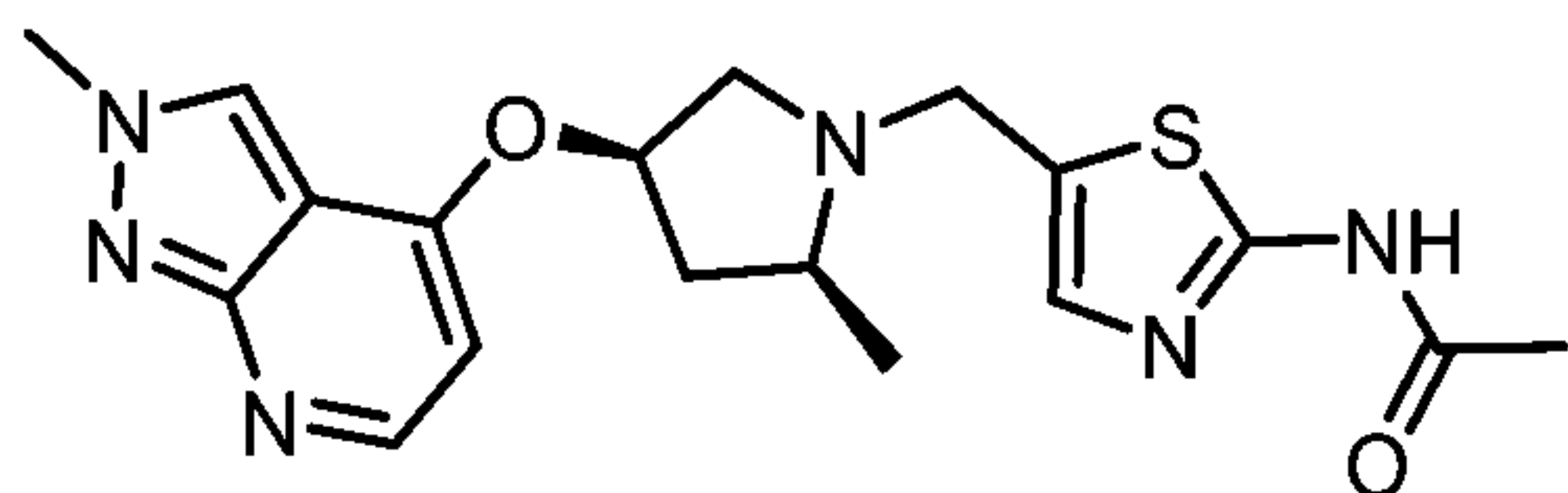
中間物 16



【0200】 **4-溴-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶**：在 0°C 下向 4-溴-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(800 mg, 4.04 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 NaH (323.2 mg, 8.08 mmol, 60%純度)且將混合物在 20°C 下攪拌 1 小時。添加 CH_3I (860 mg, 6.06 mmol)且將混合物在 20°C 下攪拌 3 小時。將混合物用 MeOH (4 mL)及 H_2O (1 mL)中止反應且藉由製備型-HPLC (Welch Xtimate C18 100 x 25mm 3 μm ; 水-MeCN; 梯度 20-60%)純化, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(612 mg, 71%)。LCMS (ESI):

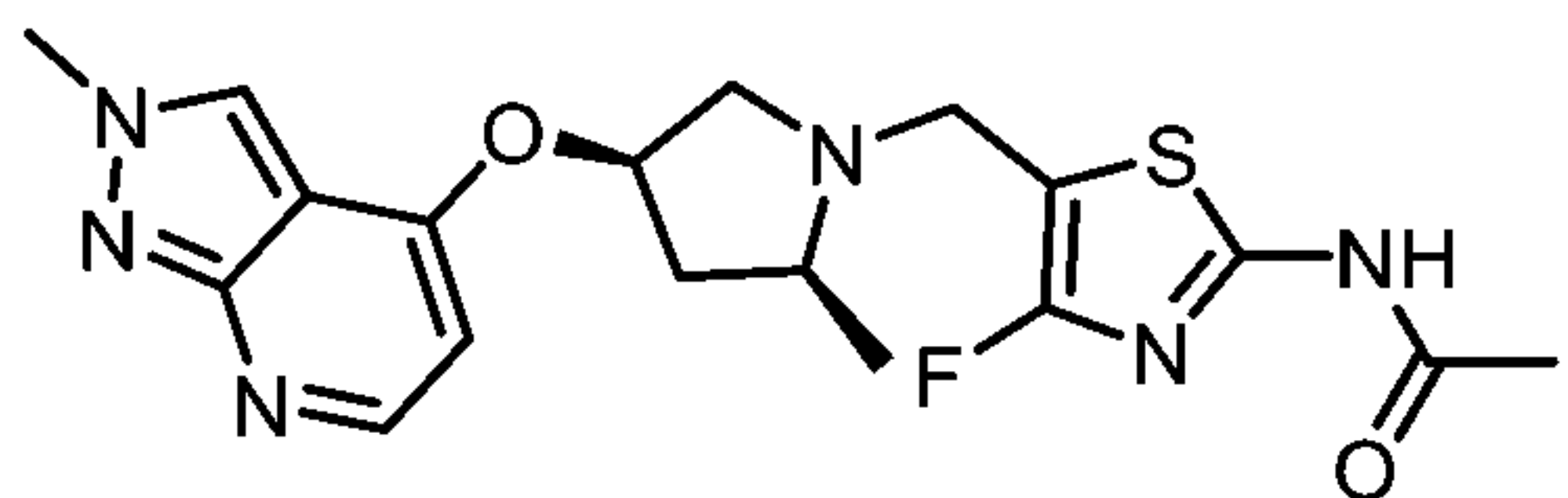
$[M+H] = 213.9$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.48 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.25 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.28 (s, 3H)。

實例 85



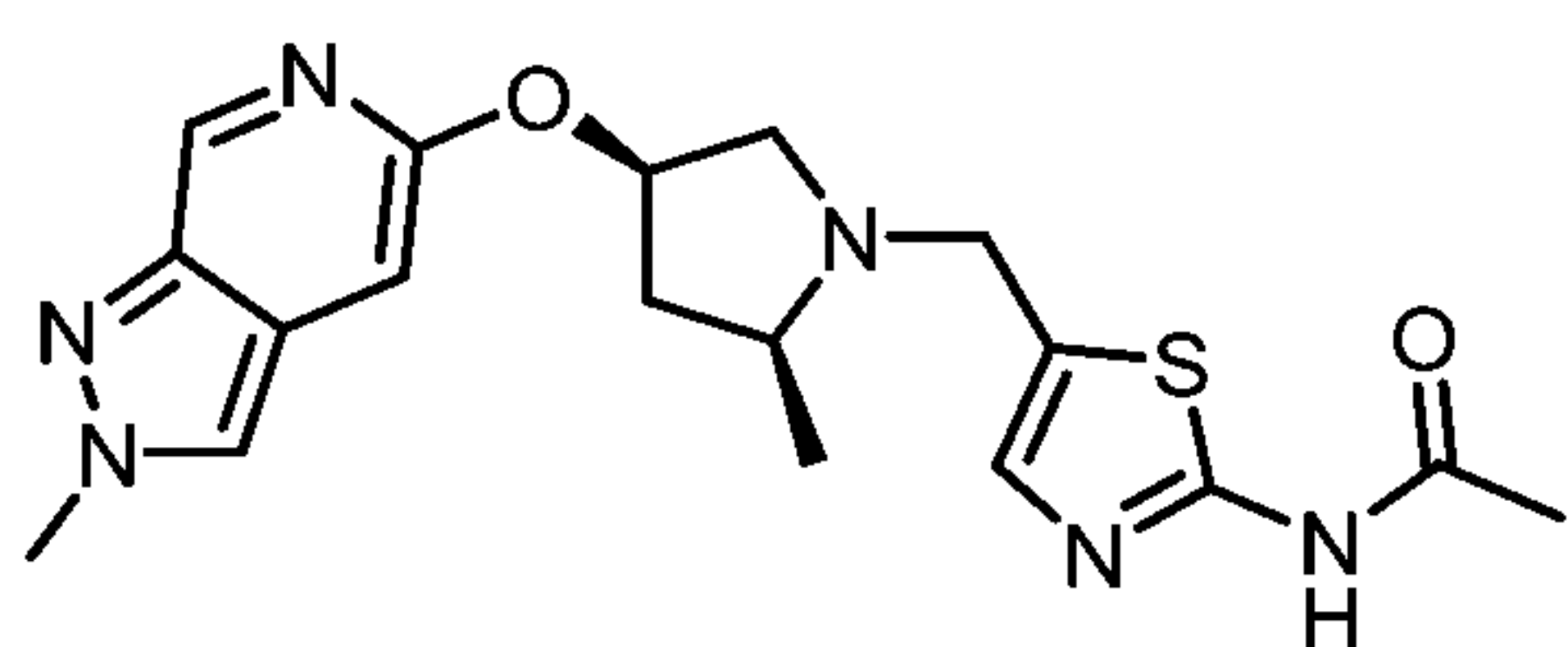
【0201】 **N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-溴-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 387.0$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ : 8.36 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.45 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.16-4.18 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.23-3.26 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.73-1.74 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

實例 86



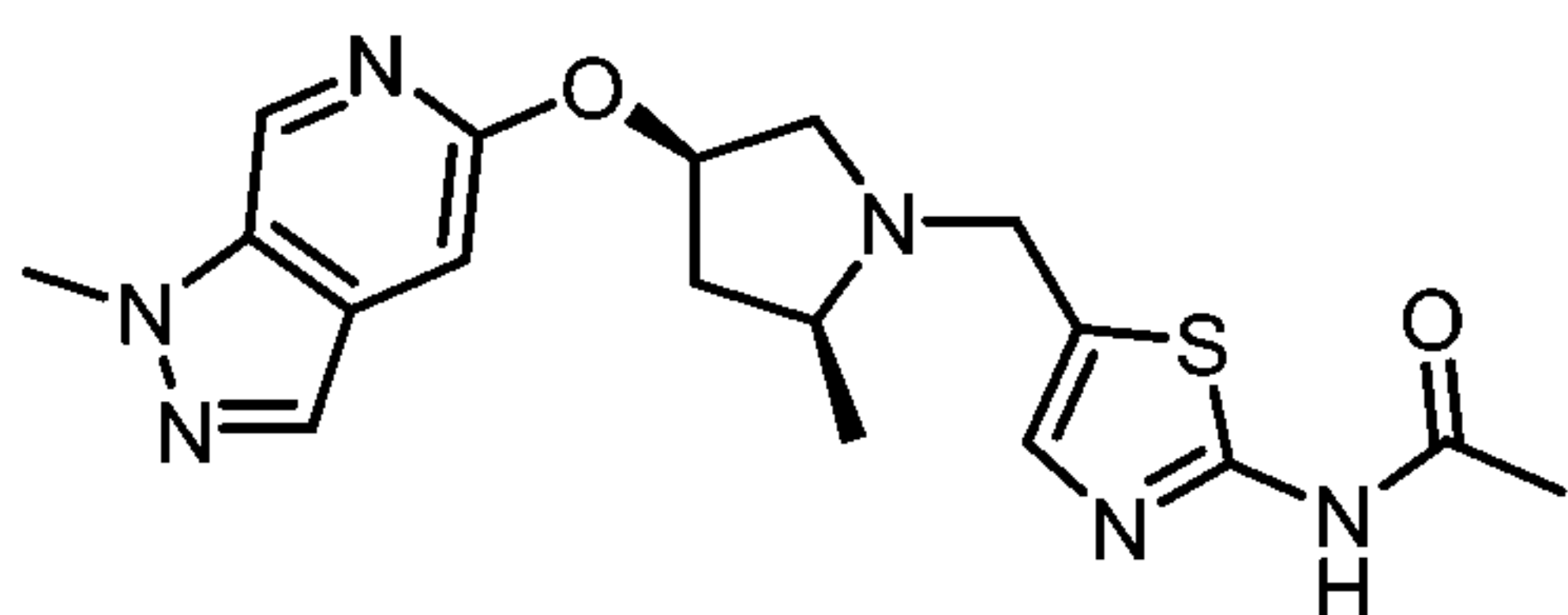
【0202】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-溴-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 404.0$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ : 8.39 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.49 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.10-5.12 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.12-4.18 (m, 1H), 3.77-3.78 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.74-2.94 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 87



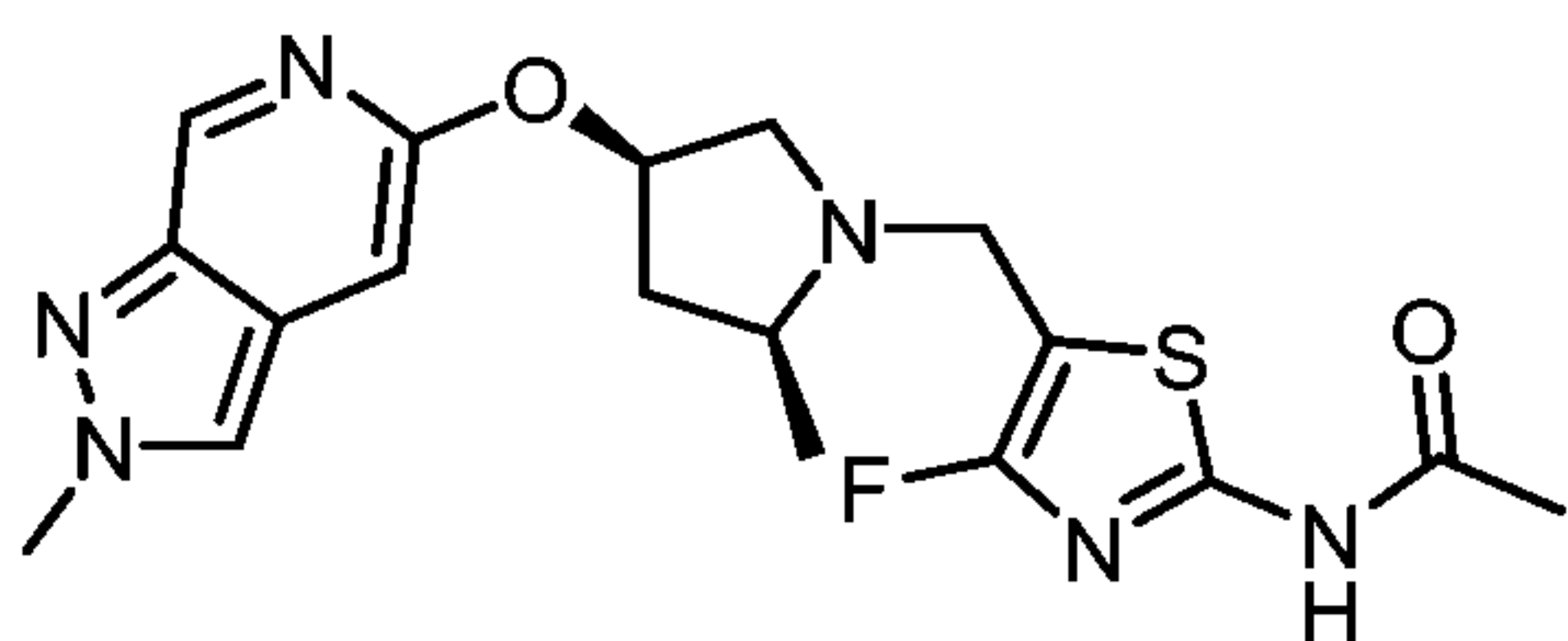
【0203】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 387.0$ ； ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ : 8.77 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.09-5.12 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.15 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.65-2.68 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.27 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

實例 88



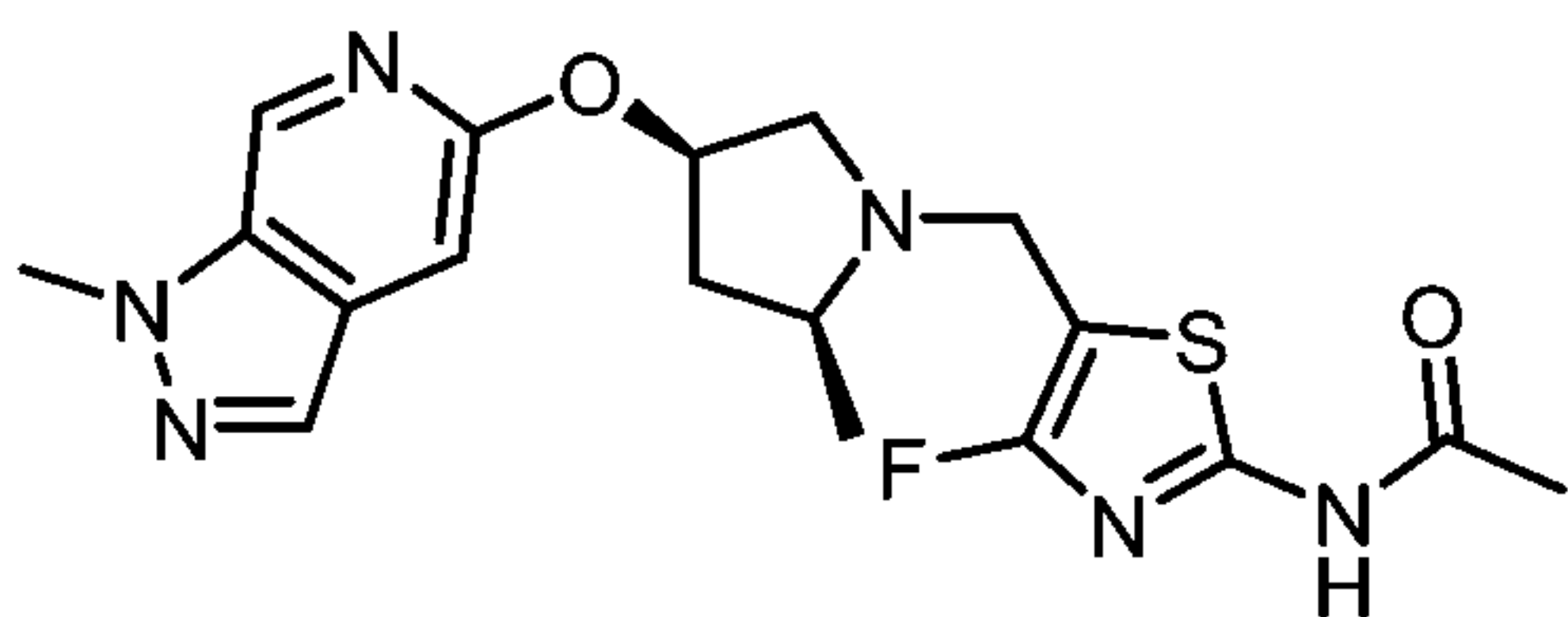
【0204】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 387.0$ ； ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ : 8.63 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.24-5.25 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.69-1.74 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 89



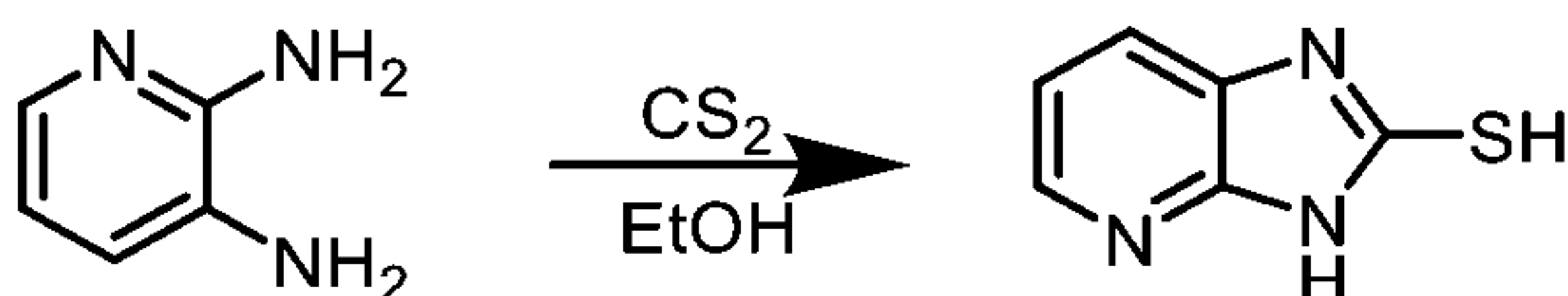
【0205】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 405.0$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.09-5.12 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.17-3.21 (m, 1H), 2.68-2.70 (m, 1H), 2.59-2.60 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.69-1.70 (m, 1H), 1.27 (d, $J=5.0$ Hz, 3H)。

實例 90



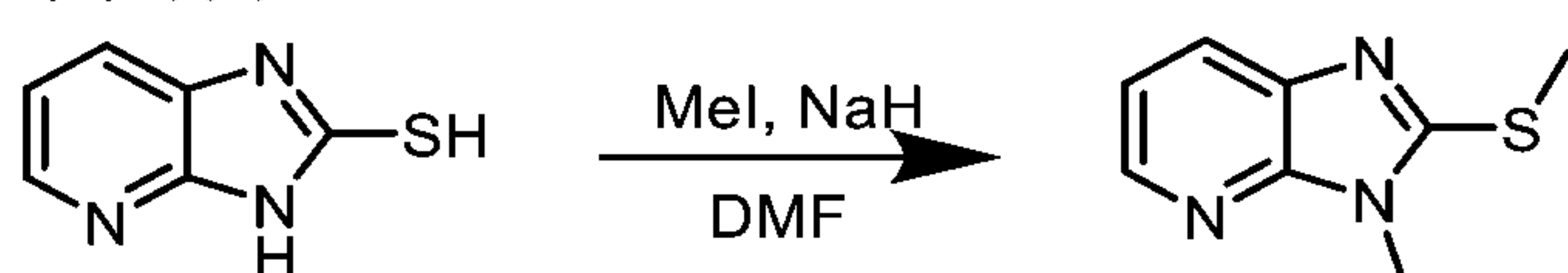
【0206】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 405.0$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.65 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.23-5.25 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.18-3.20 (m, 1H), 2.58-2.74 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.26 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

中間物 17



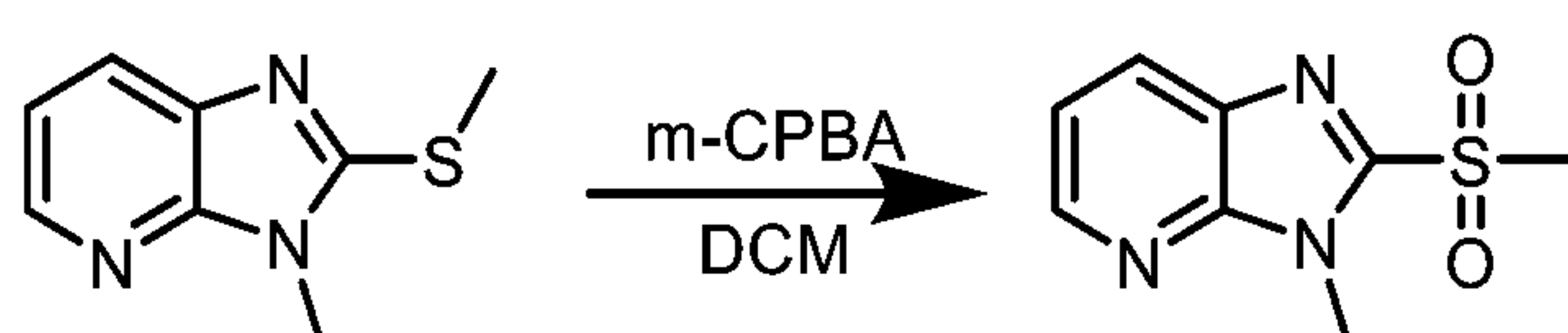
【0207】 **3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇**：將 CS₂ (9.77 g, 128 mmol) 添加至 2,3-二氨基吡啶 (7 g, 64.1 mmol) 於 EtOH (100 mL) 中之溶液中且將反應混合物在 40°C 下攪拌 16 小時。藉由過濾收集黃色固體且將濾餅用 EtOAc (3 x 25 mL) 洗滌，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (2.5 g, 25%)。¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.17 (brs, 1H), 12.71 (brs, 1H), 8.10 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H)。

中間物 18



【0208】 **3-甲基-2-(甲基硫)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶**：在 0°C 下將 NaH (635 mg, 15.88 mmol, 60% 純度) 添加至 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇 (1.20 g, 7.94 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之溶液中且將反應混合物在 20°C 下攪拌 0.5 h。添加 MeI (2.59 g, 18.26 mmol) 且繼續攪拌 2 小時。將反應混合物用 H₂O (25 mL) 中止反應且用 EtOAc (3 x 25 mL) 萃取。將經合併之有機物乾燥 (Na₂SO₄) 且真空蒸發至乾燥。將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析 (DCM/MeOH; 20:1) 純化，得到呈黃色油狀之標題化合物 (455 mg, 32%)。¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.24 (dd, *J*=5.0, 1.5Hz, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=8.0, 5.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)。

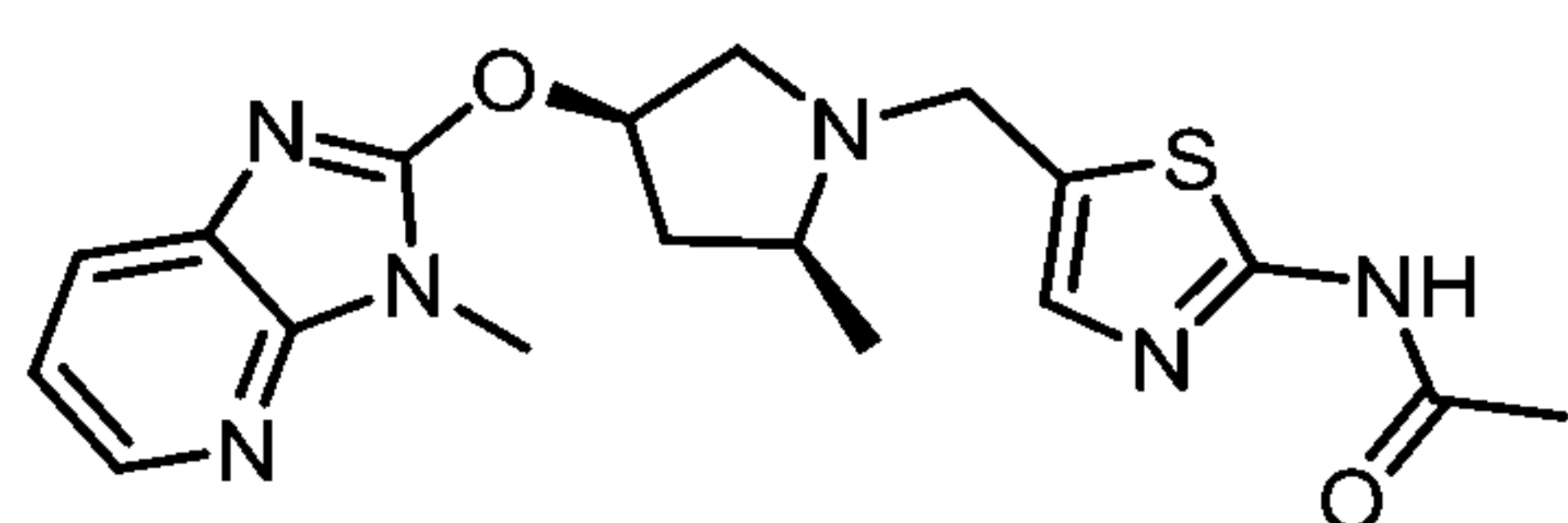
中間物 19



【0209】 **3-甲基-2-(甲基磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶**：向 3-甲基-2-(甲基硫)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (100 mg, 0.558 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之溶液中添加 m-CPBA (249 mg, 1.23 mmol, 85% 純度) 且將反應混合物在 25°C 下攪拌 10 小時。將反應混合物用飽和 Na₂CO₃ (20 mL) 中止反應且用 DCM (3 x 15 mL) 萃取。將經

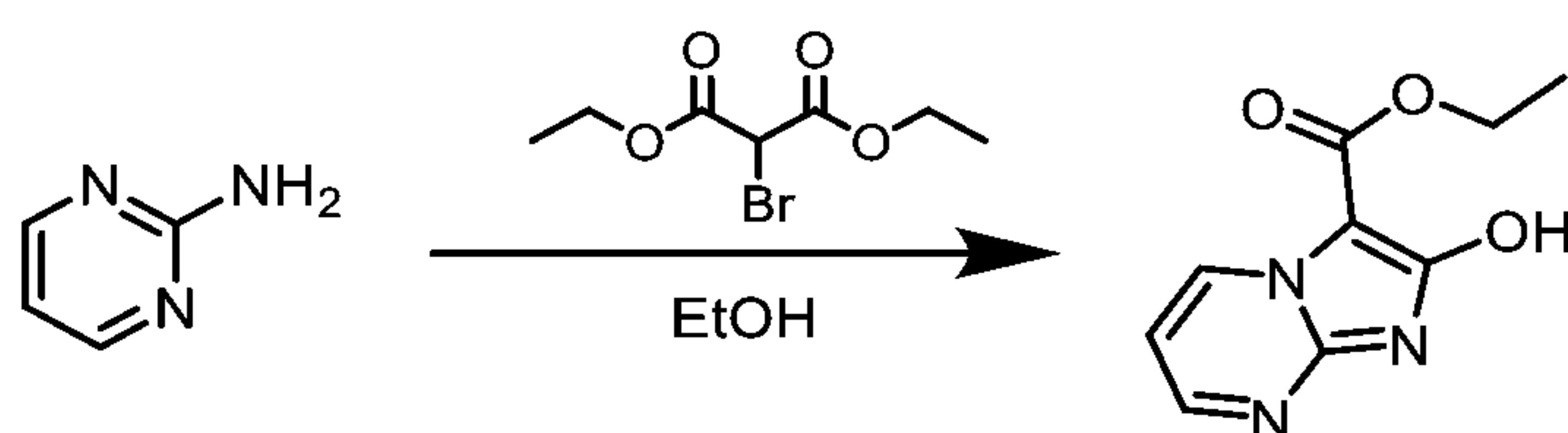
合併之有機物乾燥(Na_2SO_4)且真空蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型-TLC (DCM/MeOH; 20:1)純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(51 mg, 43%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (dd, $J=4.5, 1.0$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。

實例 91



【0210】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)噻唑-2-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺: 以與流程 2 中類似之方式由 3-甲基-2-(甲基磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}] = 387.0$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 8.11 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=8.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.39-5.40 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.27-3.30 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

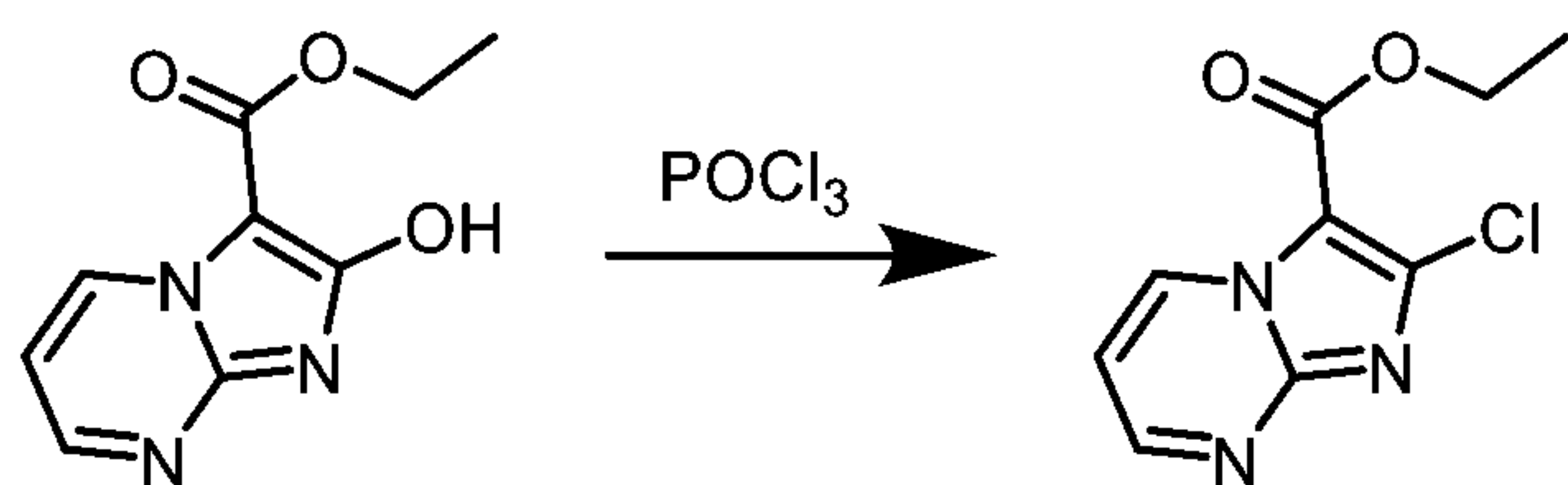
中間物 20



【0211】 2-羥基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-甲酸乙酯: 向 2-胺基嘧啶(5 g, 52.6 mmol) 於 EtOH (50 mL)中之溶液中添加 2-溴丙二酸二乙酯(15.08 g, 63.1 mmol)且將所得混合物回流 12 小時。將反應混合物在減壓下濃縮且將殘餘物藉由管柱層析 (DCM/MeOH; 10:1)純化, 以提供呈黃色固體狀之標題化合物(8.7 g, 80%)。

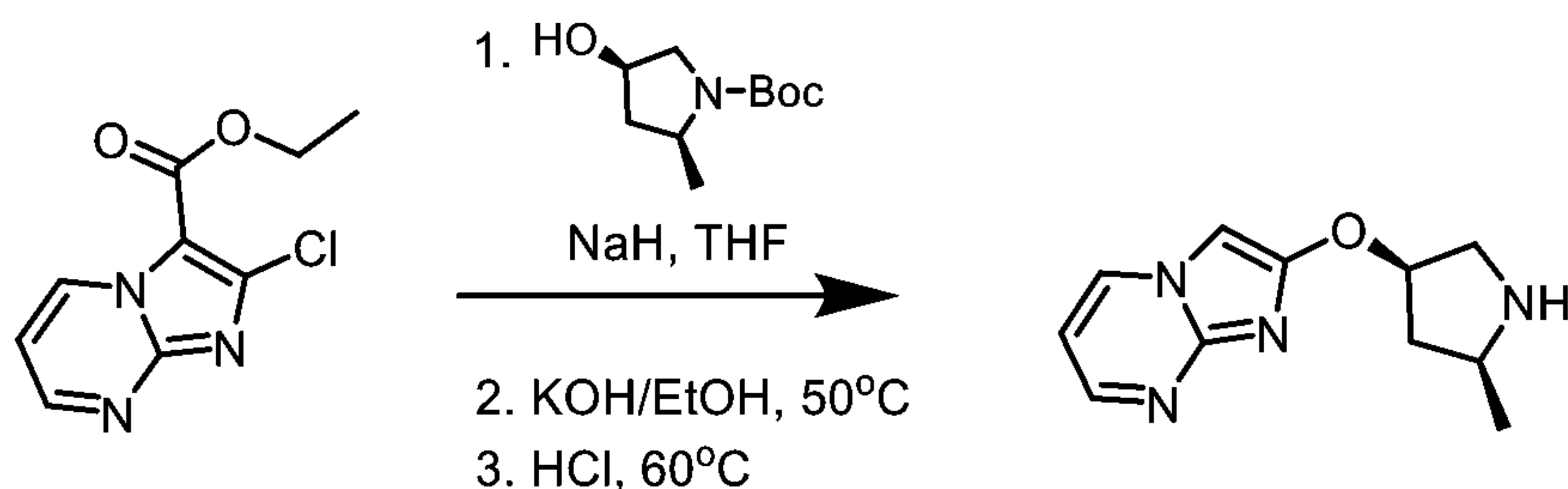
^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 9.62 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

中間物 21



【0212】 **2-氯咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-甲酸乙酯**：將 2-羥基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(5.0 g, 24.13 mmol)於 POCl_3 (37.0 g, 0.241 mol)中之混合物回流 8 小時。將混合物冷卻至室溫且傾入冰水中且用 EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將經合併之萃取物乾燥(Na_2SO_4)且真空蒸發至乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.3 g, 42%)。 ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 9.64-9.67 (m, 1H), 8.76-8.79 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 4.48 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J=6.0$ Hz, 3H)。

中間物 22

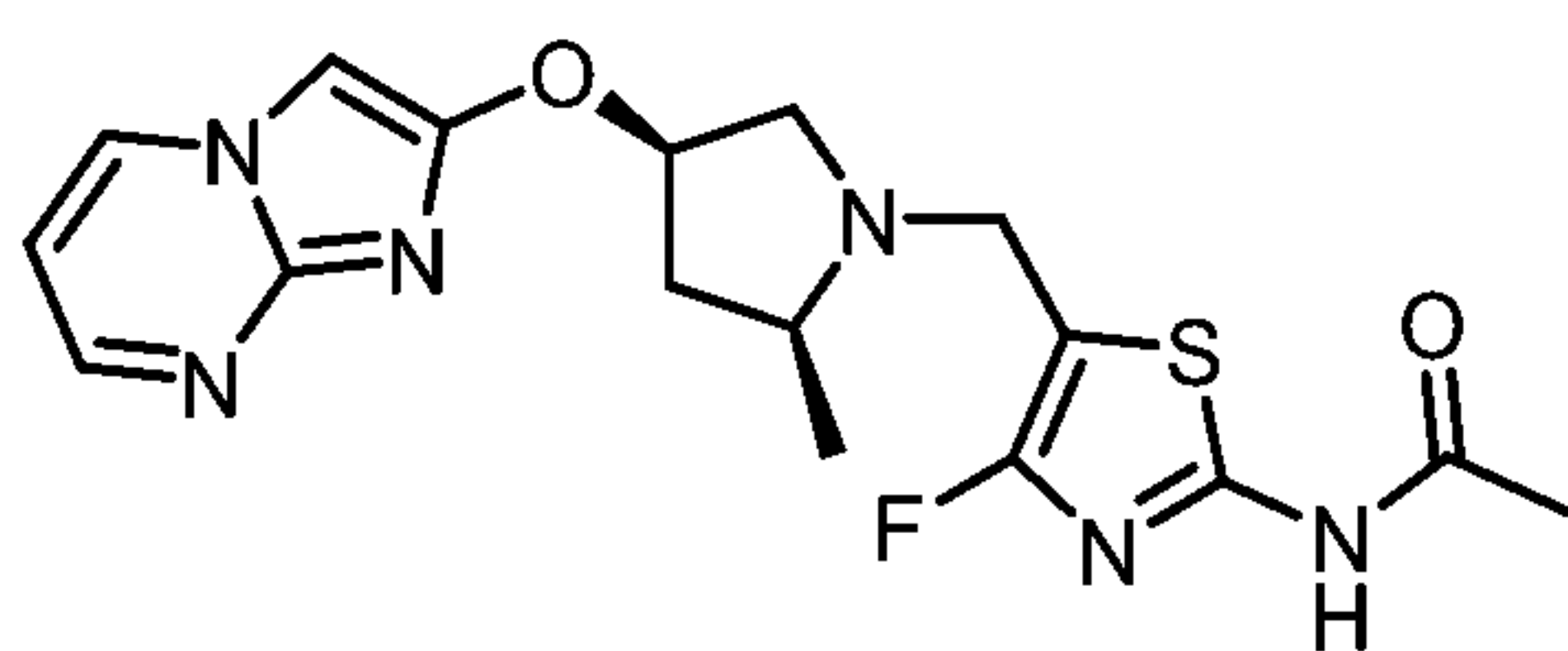


【0213】 **2-(((3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**：第 1 部分，向(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(446 mg, 2.22 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 NaH (106 mg, 2.66 mmol, 60%純度)且接著添加 2-氯咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(500 mg, 2.22 mmol)且將所得混合物在 90°C下攪拌 12 小時。將反應物在減壓下濃縮且將殘餘物藉由管柱層析(PE/EtOAc; 3:1)純化，得到呈黃色固體狀之 2-(((3R,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(352 mg, 40%)。

【0214】 第 2 部分，向 2-(((3R,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(352 mg, 0.902 mmol)於 EtOH (3 mL)及 H₂O (1 mL)中之溶液中添加 KOH (50.59 mg, 0.902 mmol)且將所得混合物在 50°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，得到 2-(((3R,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-甲酸，其未進一步純化即使用。

【0215】 第 3 部分，向 2-(((3R,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-甲酸(233 mg, 0.643 mmol)於 EtOH (4 mL)中之溶液中添加 HCl (2 mL, 6M)且將所得混合物在 60°C 下攪拌 3 小時。用 NH₄OH 將混合物之 pH 值調節至 8 至 9 且將混合物藉由製備型-HPLC (Welch Xtimate C18 150 x 30mm 5um; H₂O (10mM NH₄HCO₃)-MeCN; 8-32%)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(50 mg, 36%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ : 8.76 (dd, J =2.0, 6.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J =2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.06 (dd, J =4.4, 6.8 Hz, 1H), 5.36-5.39 (m, 1H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 1.49 (d, J =6.8 Hz, 3H)。

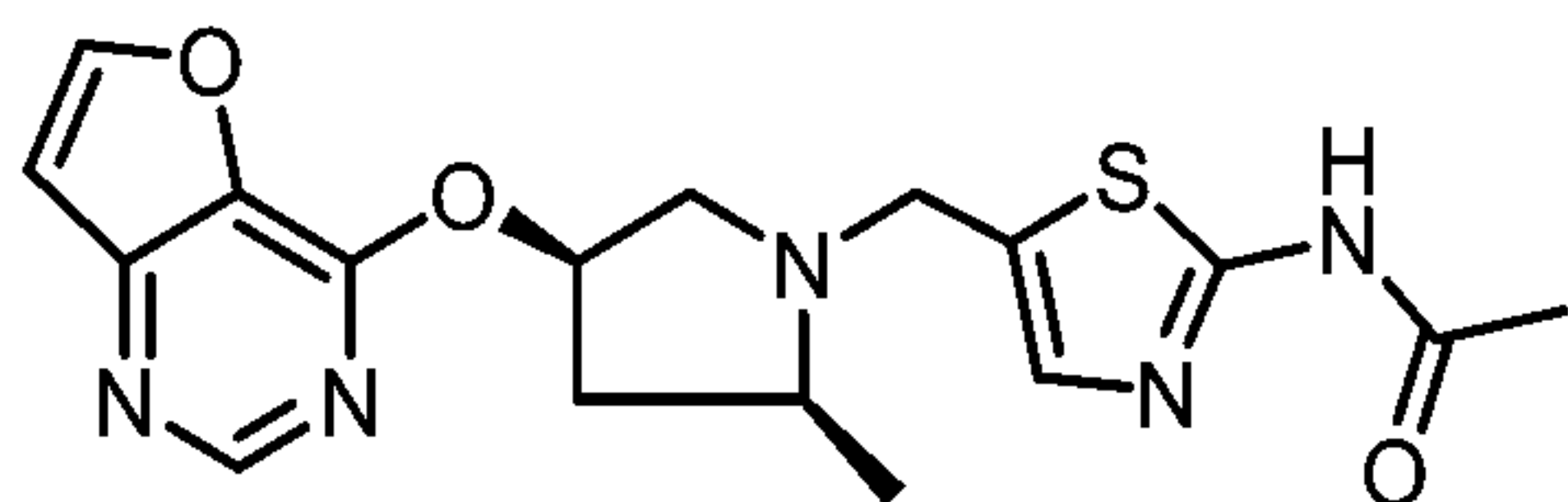
實例 92



【0216】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 2-(((3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.0; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ : 8.69 (dd, J =2.0, 6.0 Hz, 1H), 8.39 (dd, J =2.0, 4.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (dd, J =4.5, 6.5 Hz,

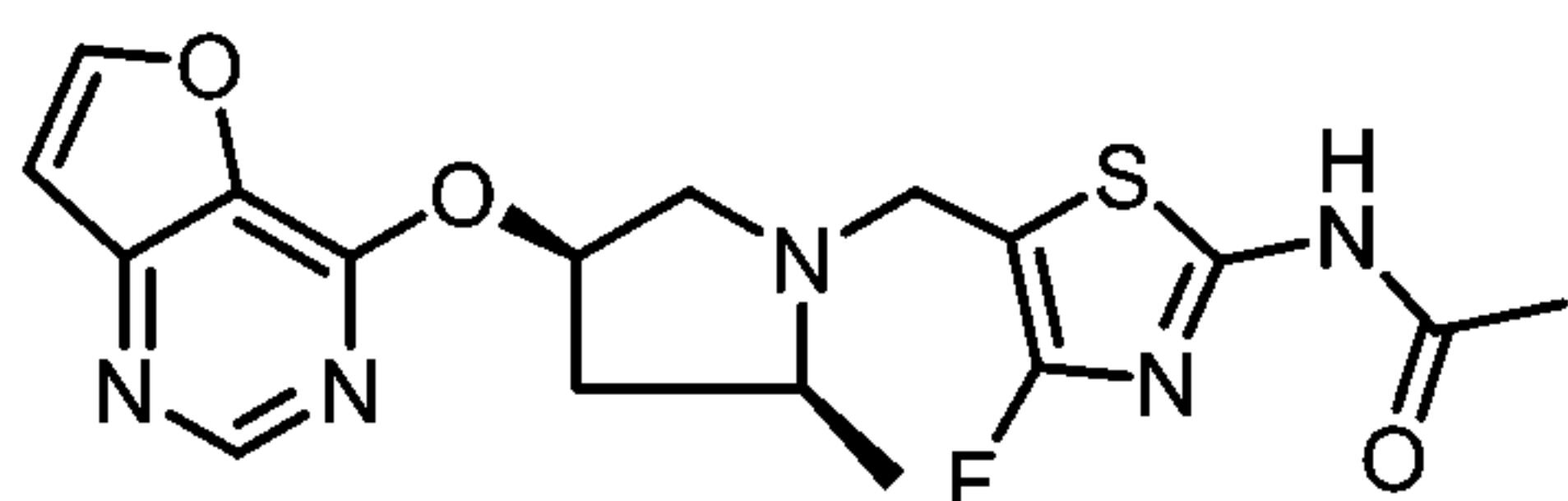
1H), 4.98-5.00 (m, 1H), 4.00 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.27 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

實例 93



【0217】 **N-(5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯呋喃并[3,2-d]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 374.0$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 12.31 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.83 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.56-5.58 (m, 1H), 4.13 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.25-3.27 (m, 1H), 2.71-2.73 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.84-1.85 (m, 1H), 1.28 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

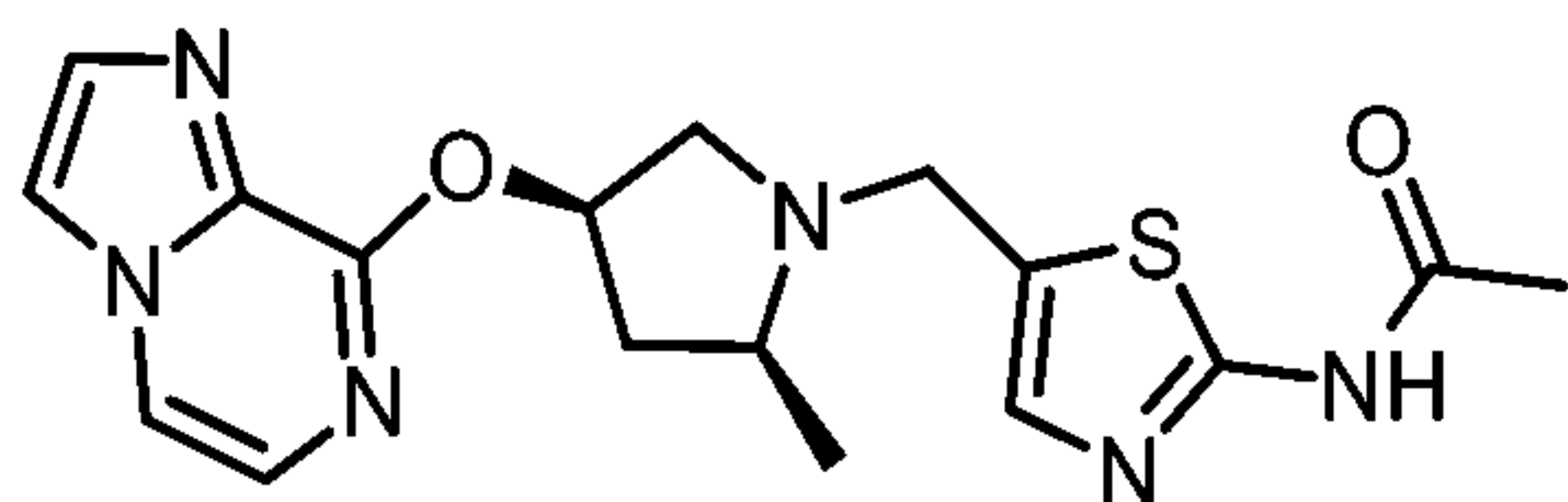
實例 94



【0218】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯呋喃并[3,2-d]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 392.0$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.82 (brs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.84 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.56-5.58 (m, 1H), 3.96-3.99 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.62-3.65 (d, $J=14.5$ Hz, 1H),

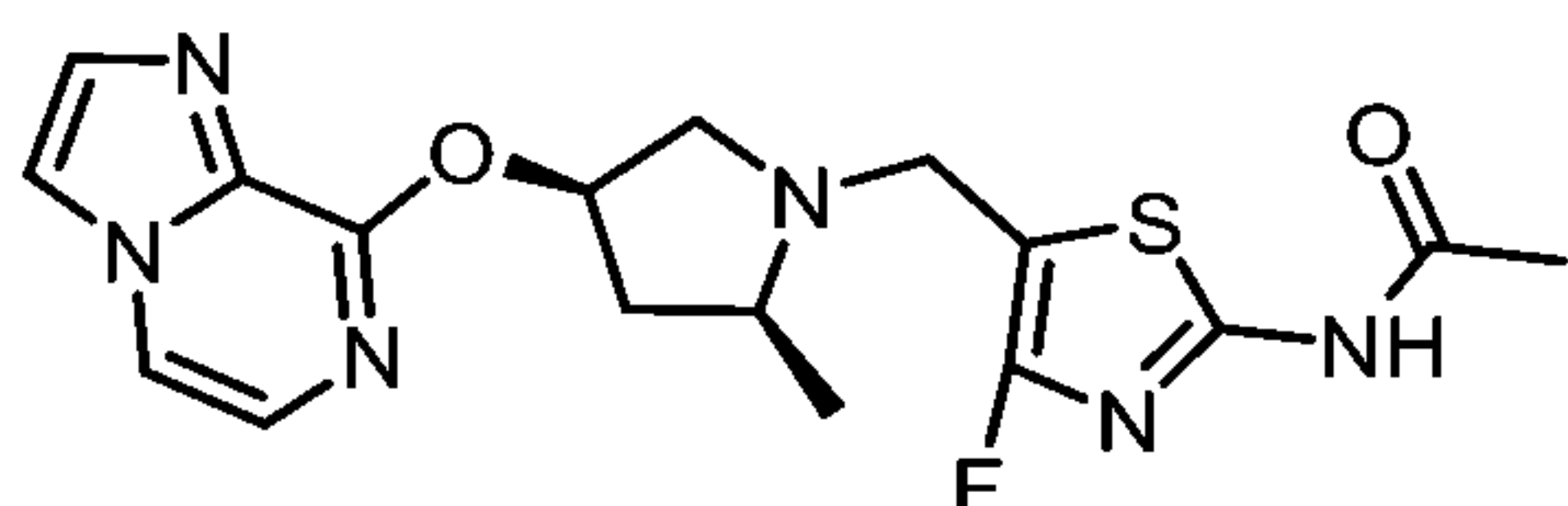
3.28-3.30 (m, 1H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.81-1.83 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 95



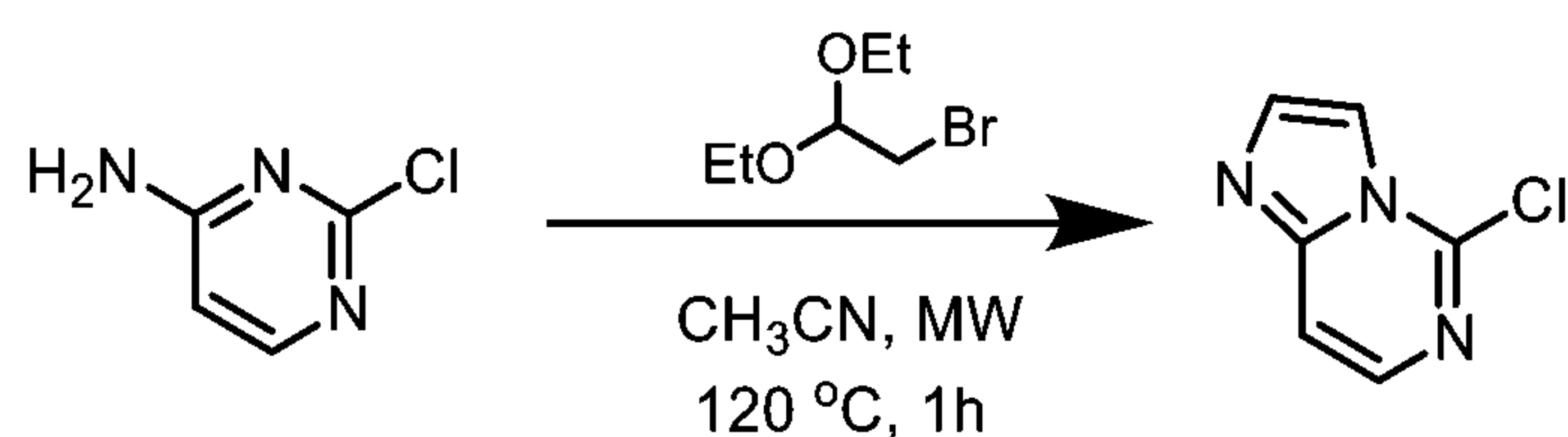
【0219】 **N-(5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 8-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 373.1$ ； ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.02 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 4.13-4.15 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.26-3.28 (m, 1H), 2.75-2.78 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 96



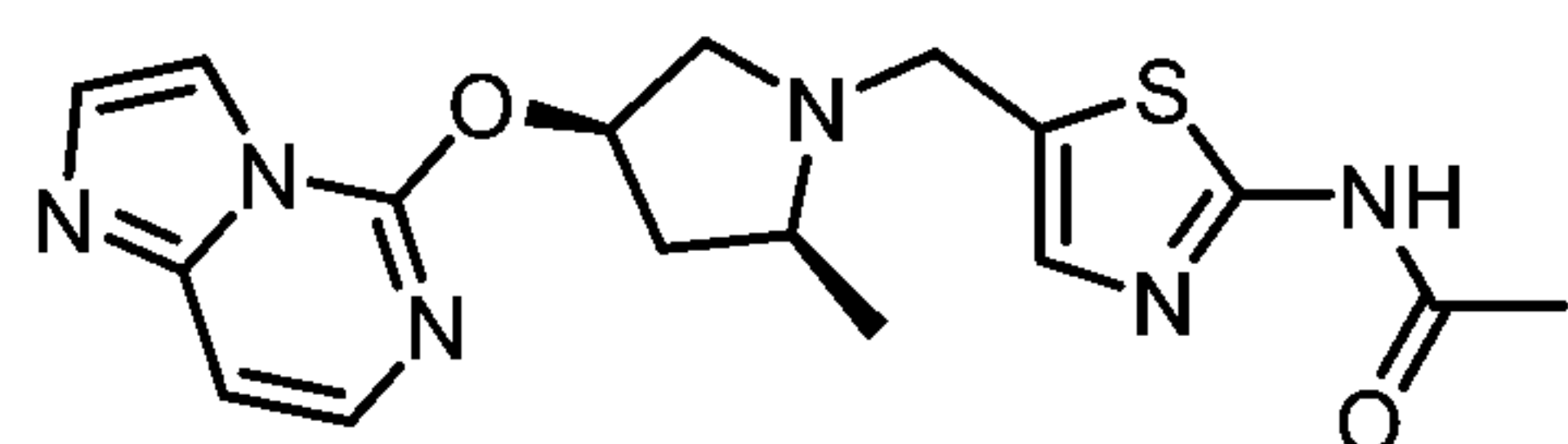
【0220】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 8-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 390.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.03 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.47-5.52 (m, 1H), 3.96 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.27-3.28 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.84-1.88 (m, 1H), 1.27 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。

中間物 24



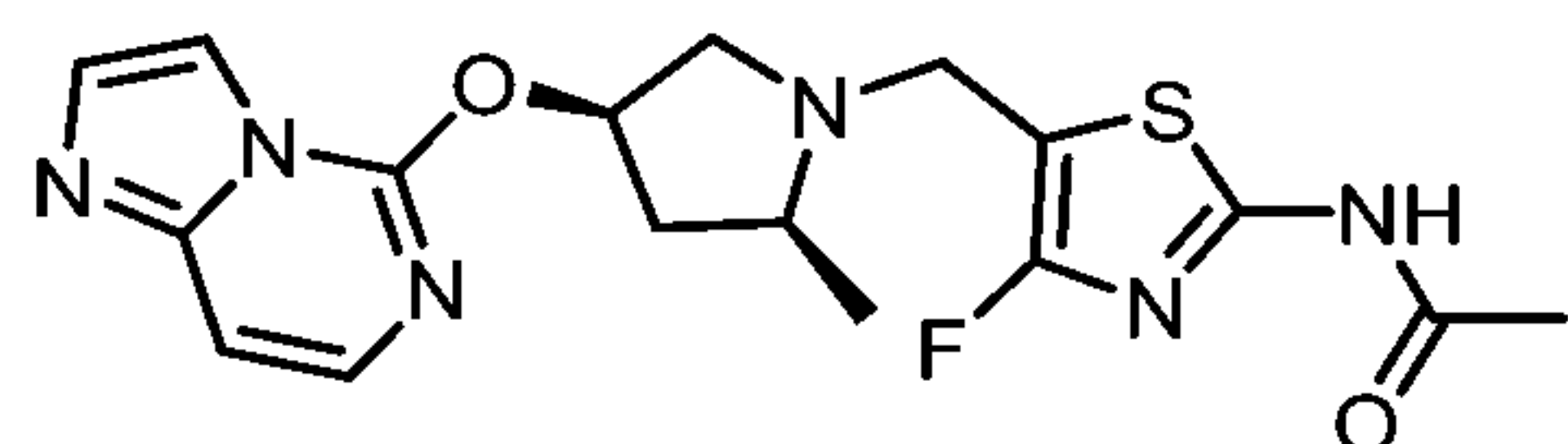
【0221】 **5-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶**：將 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(3.04 g，15.44 mmol)添加至 2-氯嘧啶-4-胺(500 mg，3.86 mmol)於 CH₃CN (7 mL)中之溶液中且將混合物在微波條件下在 120°C下攪拌 1 小時。將混合物過濾以提供呈黃色固體狀之標題化合物(560 mg)。LCMS (ESI): [M+H] = 153.9；¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.44-8.46 (m, 1H), 8.32 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 8.01 (d, *J*=7.0 Hz, 1H)。

實例 97



【0222】 **N-(5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 373.0；¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.80-7.81 (m, 1H), 7.68 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.59-5.63 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.28-3.29 (m, 1H), 2.62-2.76 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

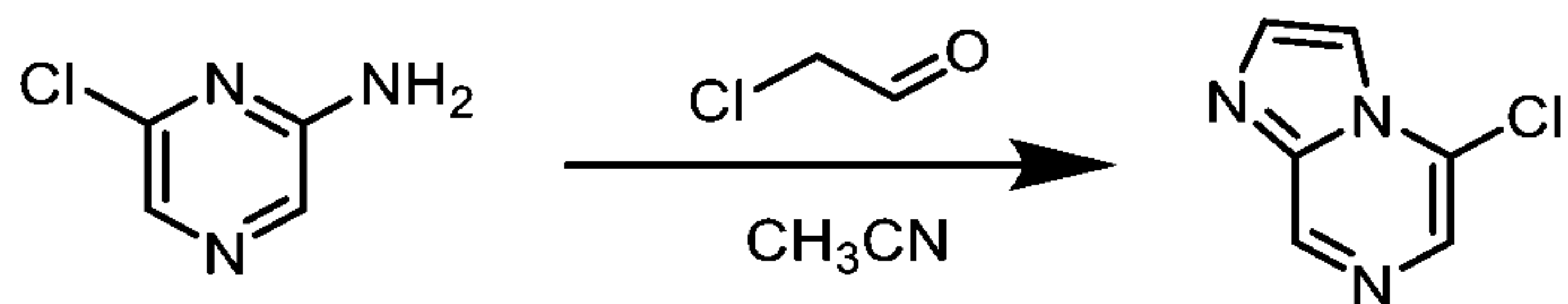
實例 98



【0223】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯咪唑并[1,2-c]嘧

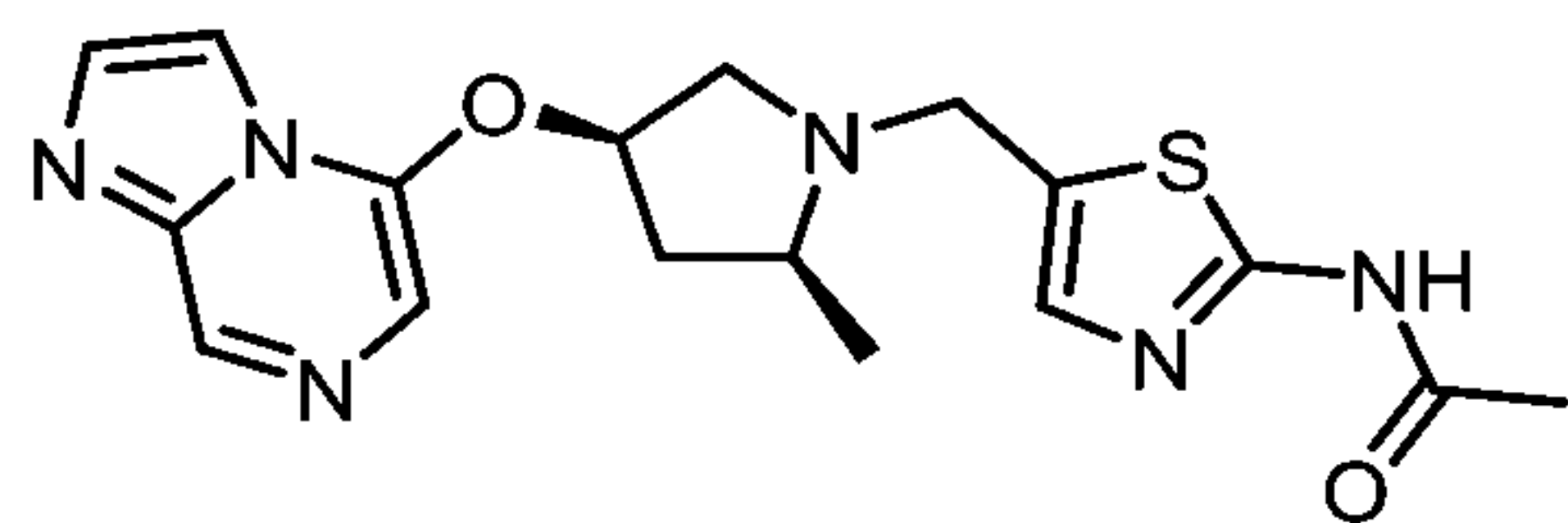
啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.0 ; ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.12 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.59-5.63 (m, 1H), 4.01-4.05 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.35-3.36 (m, 1H), 2.64-2.80 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

中間物 25



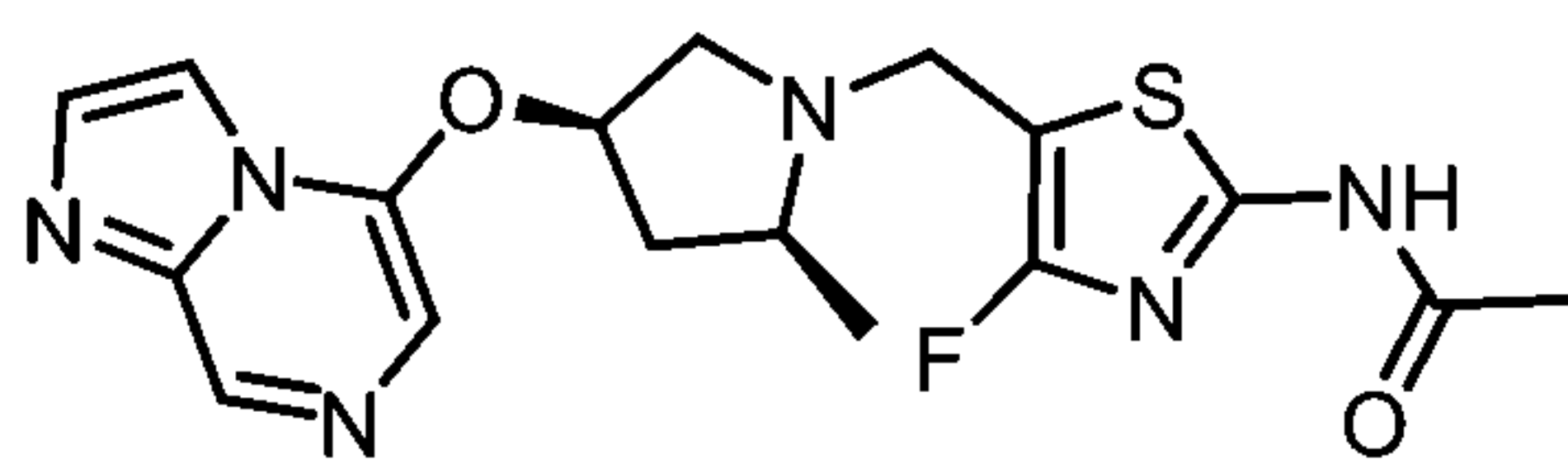
【0224】 5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪：在不存在光之情況下將 6-氯吡嗪-2-胺(2 g，15.44 mmol)及 2-氯乙醛(12.1 g，61.76 mmol)於 CH₃CN (20 mL)中之溶液在 90℃ 下攪拌 16 小時。將反應混合物蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠上藉由層析(石油醚/EtOAc)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(720 mg，30%)。

實例 99



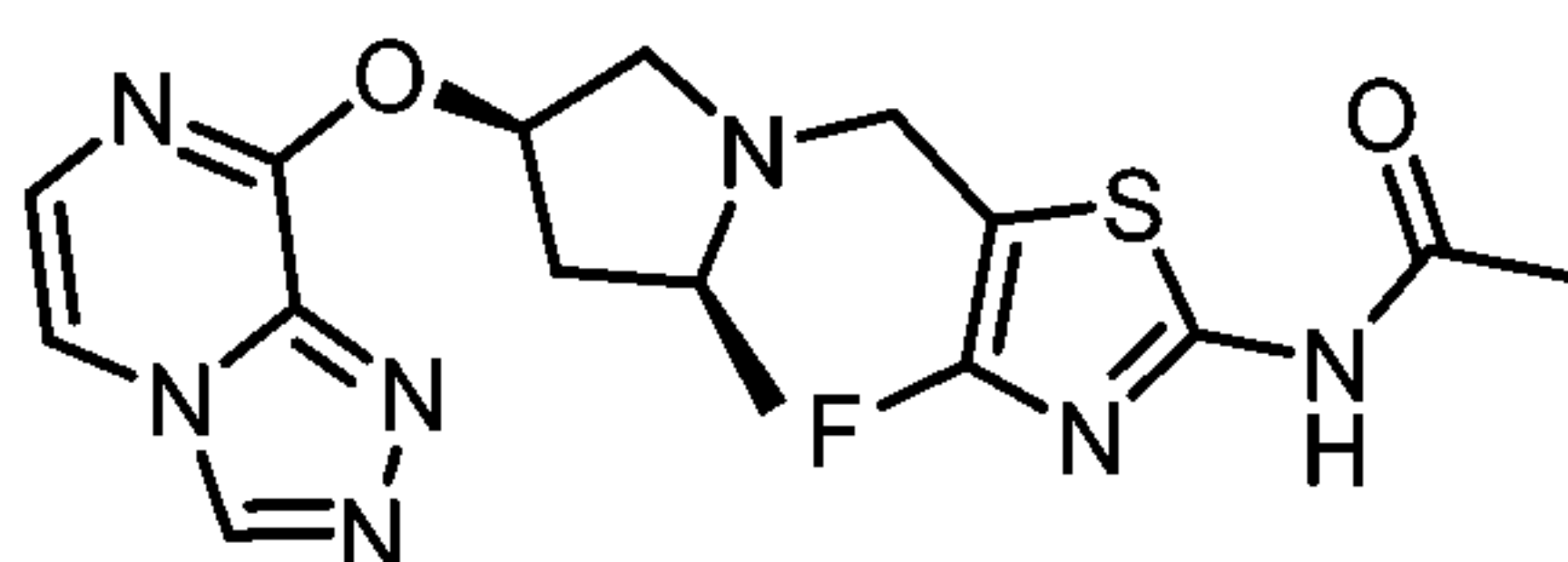
【0225】 **N-(5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 373.0 ; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.0 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.96-5.02 (m, 1H), 4.15 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 3.34 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.59-2.71 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=5.5 Hz, 3H)。

實例 100



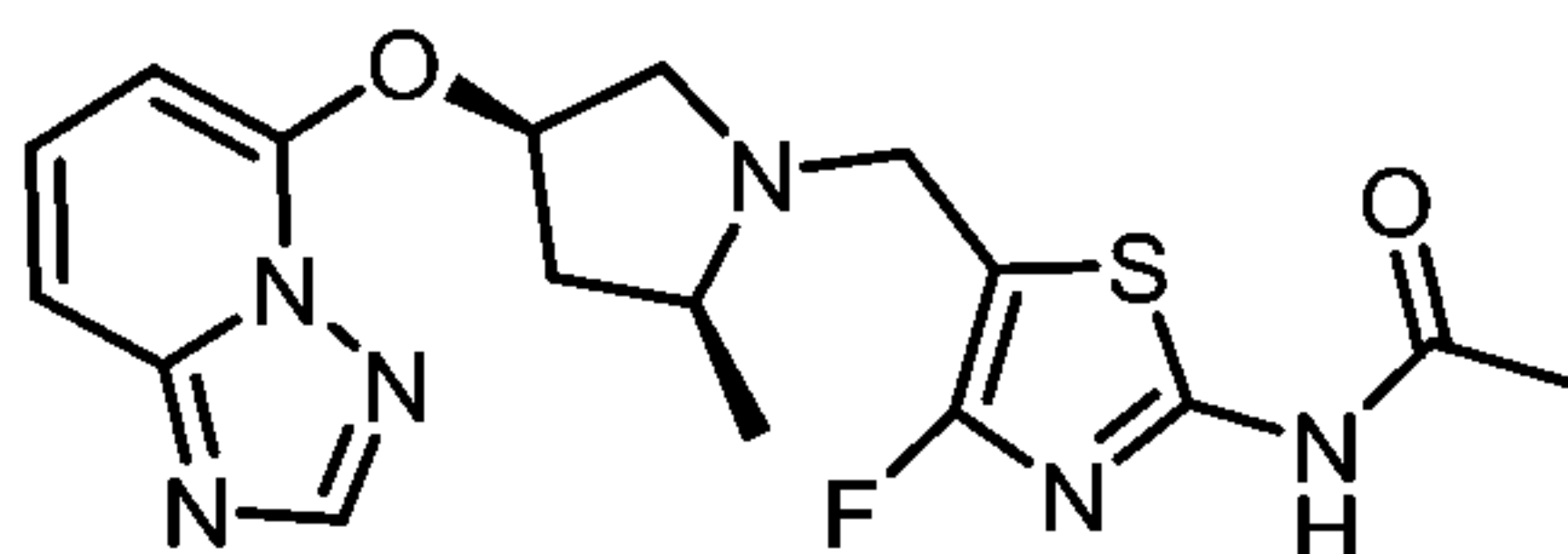
【0226】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.0；¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.3 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.96-5.02 (m, 1H), 4.00 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 2.57-2.77 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=5.0 Hz, 3H)。

實例 101



【0227】 **N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 392.1；¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 9.21 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 5.56-5.57 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.31-3.34 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.83-1.86 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=5.6 Hz, 3H)。

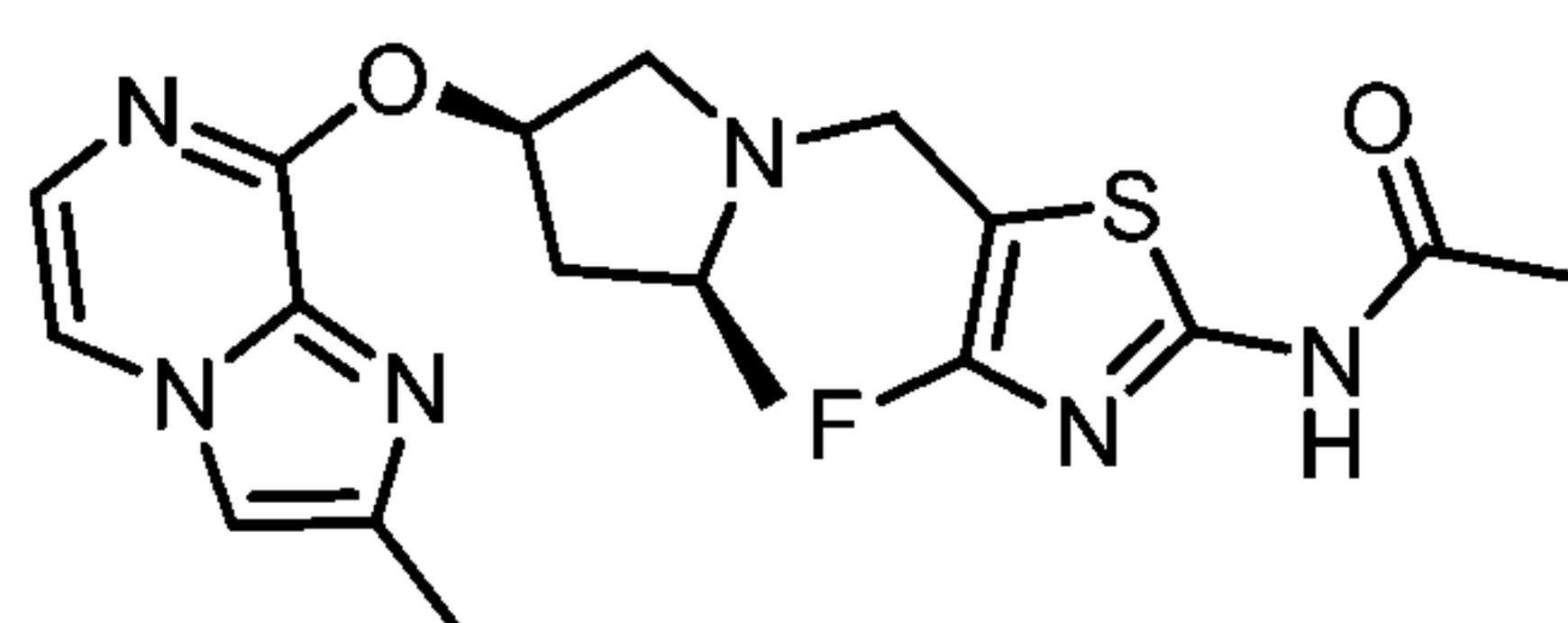
實例 102



【0228】 **N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯-[1,2,4]三唑

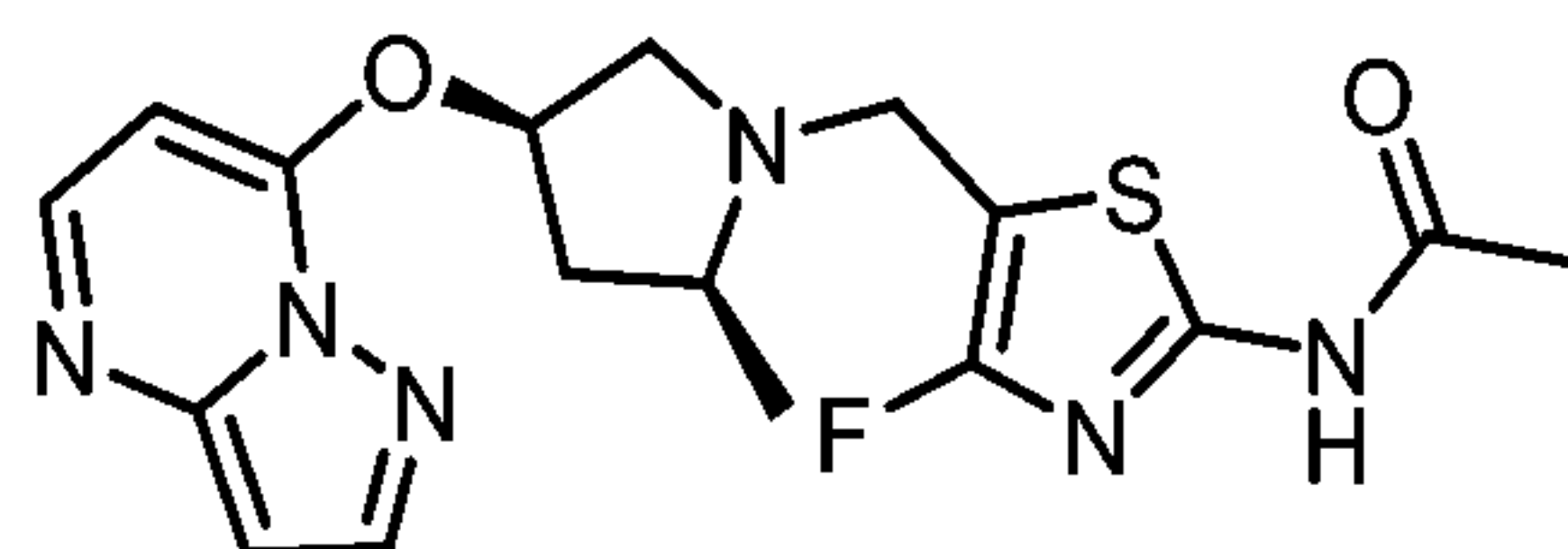
并[1,5-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.0 ; ¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.41 (s, 1H), 7.70 (t, *J*=8.0 Hz 1H), 7.39 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.19-5.22 (m, 1H), 4.01-4.04 (m, 1H), 3.63-3.65 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 2.66-2.84 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.89-1.92 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

實例 103



【0229】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 405.1 ; ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.91 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 5.44-5.48 (m, 1H), 3.95 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.73-2.77 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.81-1.84 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

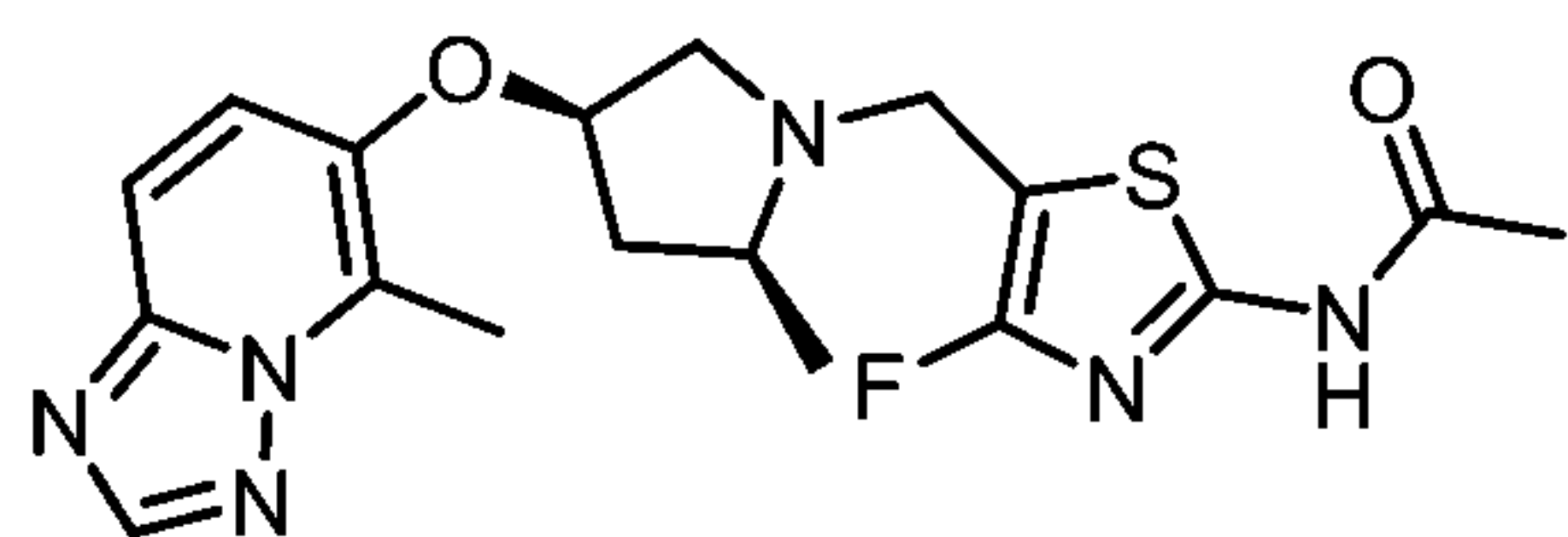
實例 104



【0230】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.0 ; ¹HNMR (400 MHz,

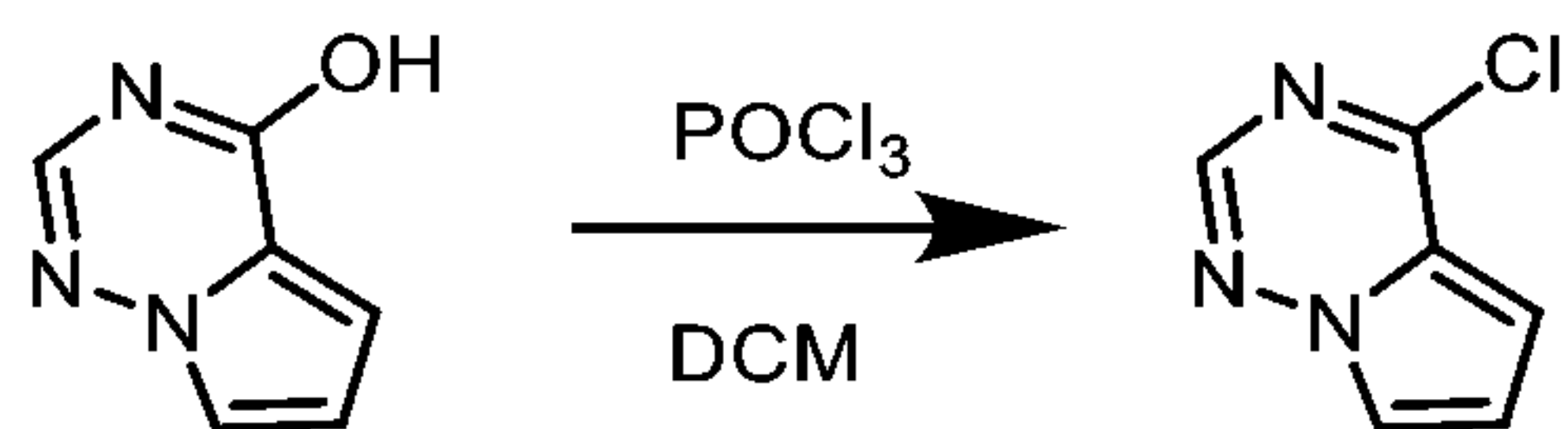
MeOH- d_4) δ : 8.36 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.21-5.25 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.61-2.82 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 105



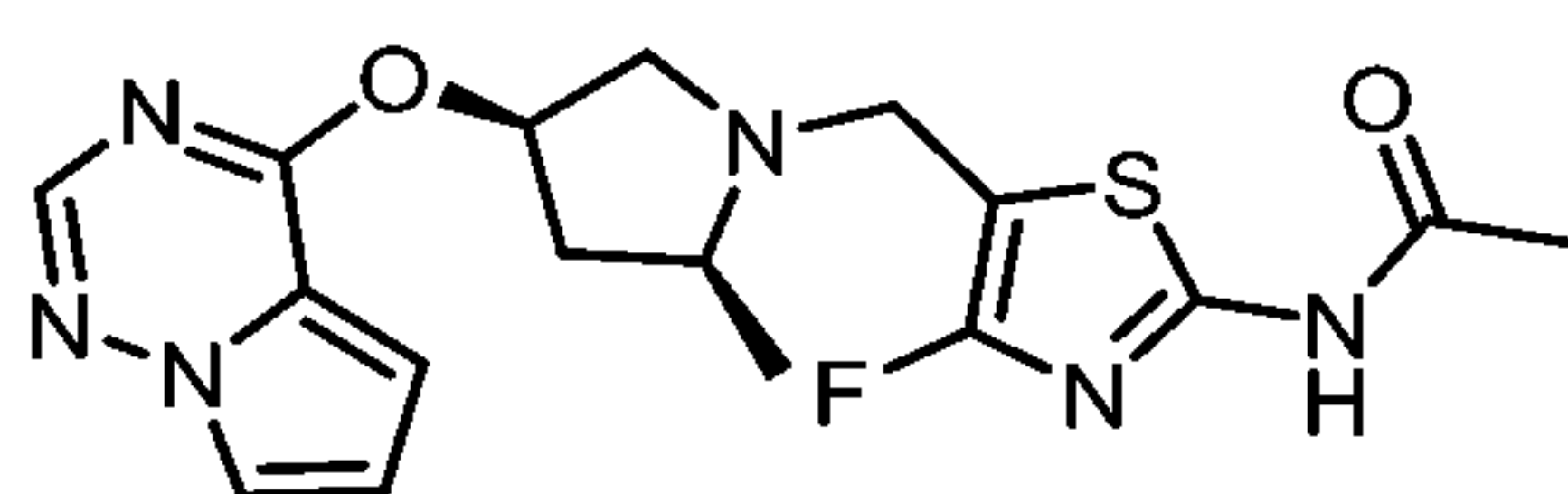
【0231】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程2中類似之方式由6-氯-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 405.0$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.36 (s, 1H), 7.60-7.62 (m, 2H), 4.84-4.85 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.55-2.59 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.71-1.72 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

中間物 26



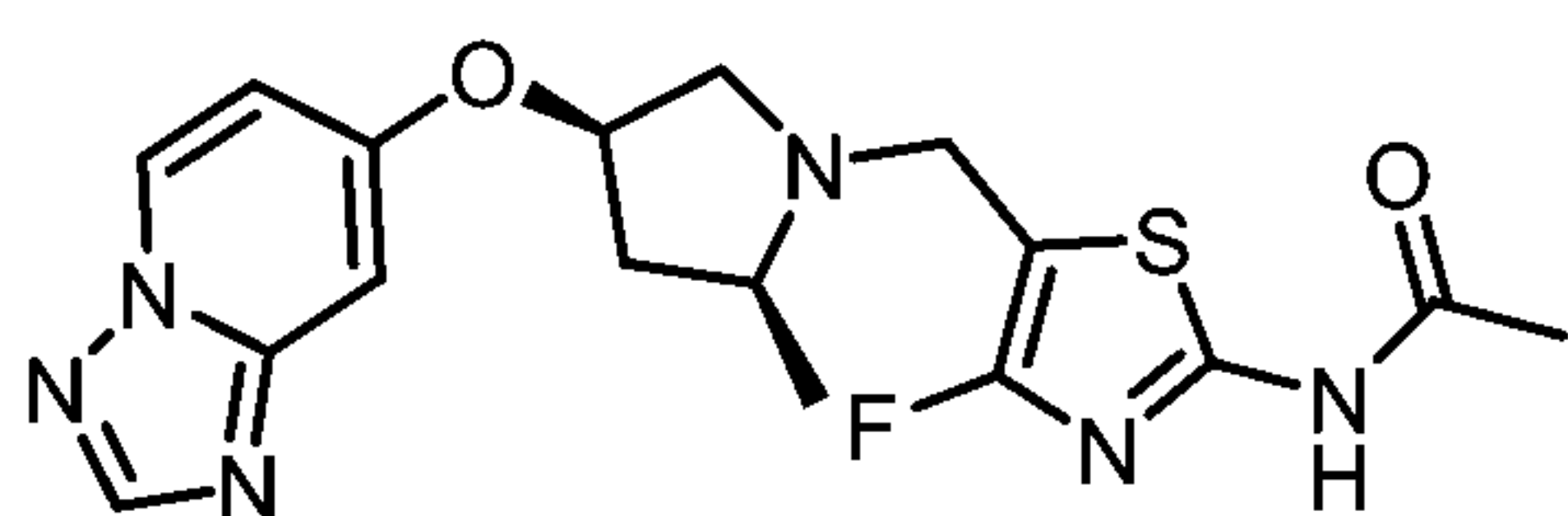
【0232】 4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪：將吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(200 mg, 1.48 mmol)於磷醯基三氯化物(5.0 g, 32.28 mmol, 3.0 mL)中之溶液在 100°C 下攪拌 3 小時。將反應物用 H_2O (10 mL)稀釋且用 DCM (3 x 10 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥(Na_2SO_4)且真空蒸發至乾燥以提供呈黃色固體狀之標題化合物(83.0 mg, 37%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (s, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H), 6.99-7.00 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H)。

實例 106



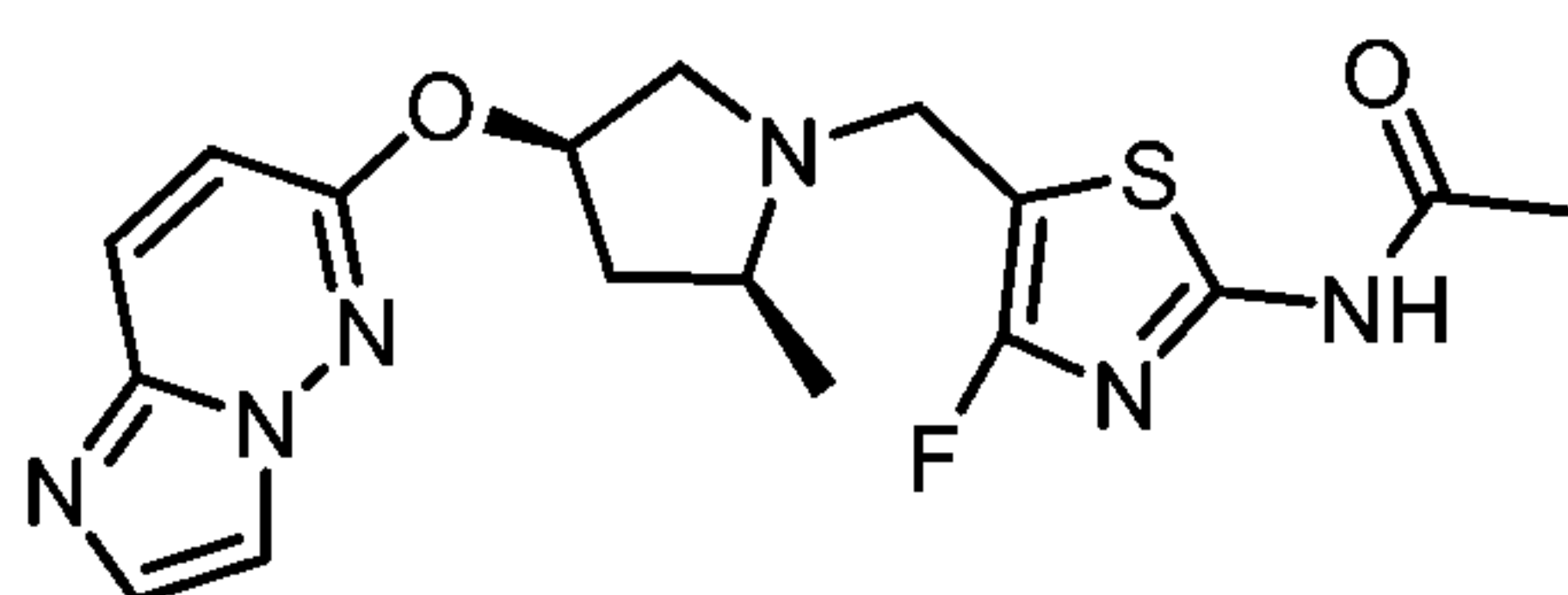
【0233】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 391.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7.98 (s, 1H), 7.70-7.71 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 6.76-6.77 (m, 1H), 5.56-5.60 (m, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 2.74-2.78 (m, 1H), 2.63-2.68 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.27 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。

實例 107



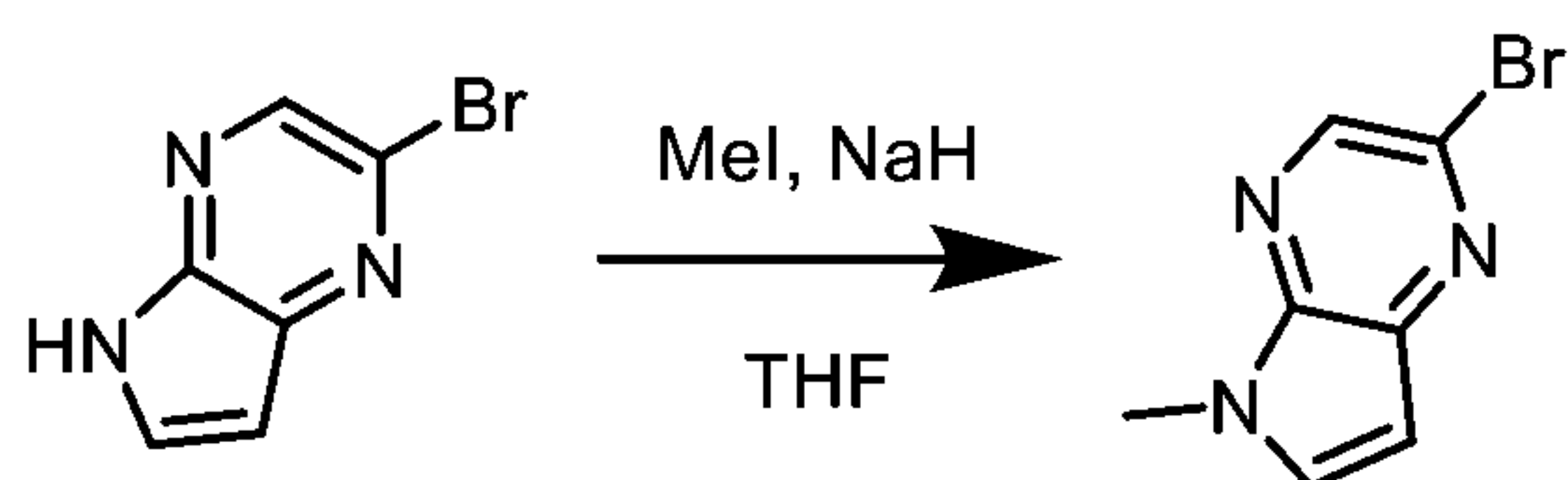
【0234】 **N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 391.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.60 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.99 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=7.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 4.03 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.68-1.72 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 108



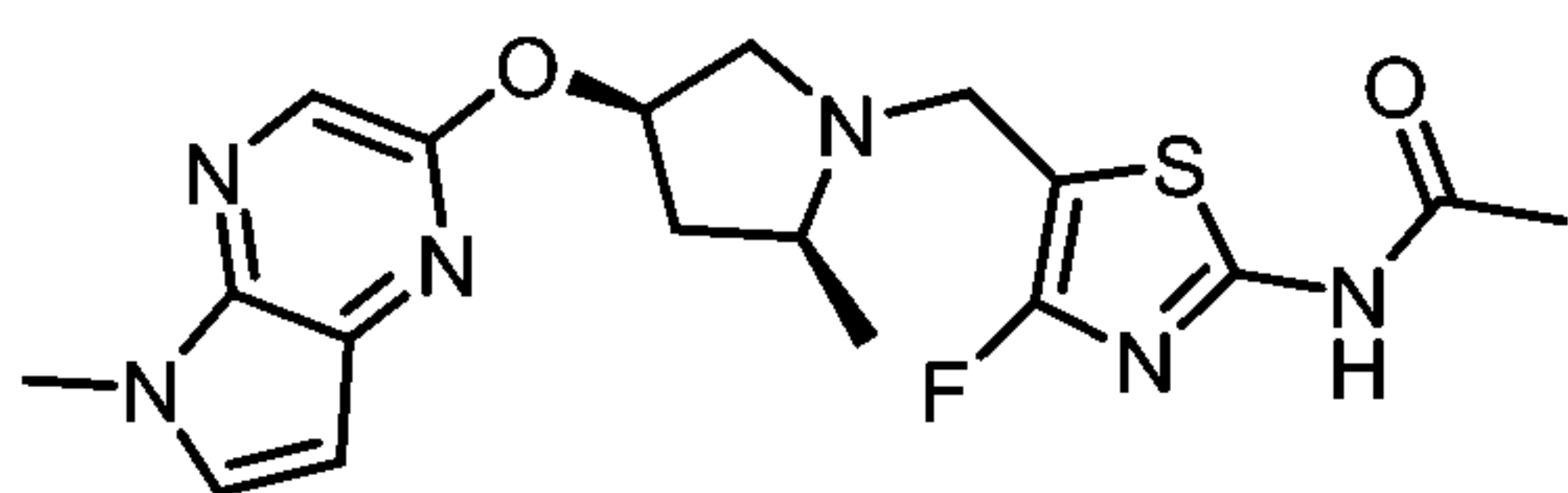
【0235】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 6-氯咪唑并[1,2-b]噻嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.0；¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.31-5.32 (m, 1H), 4.00-4.03 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.25-3.27 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

中間物 27



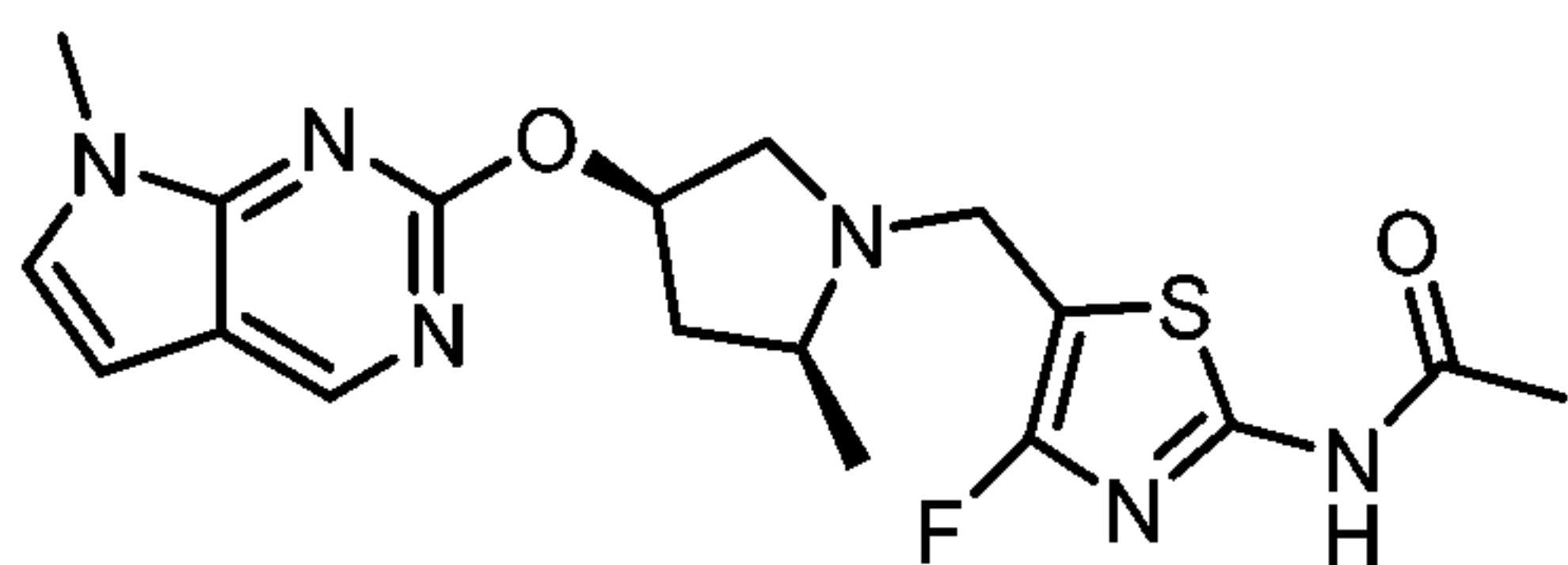
【0236】 **2-溴-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪**：在 0°C 下將 NaH (20.2 mg，0.505 mmol，60%純度)添加至 2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(50 mg，0.253 mmol)於 THF (6 mL)中之溶液中且將混合物在 18°C 下攪拌 0.5 h。添加碘甲烷(53.8 mg，0.379 mmol)且將混合物在 18°C 下攪拌 2 h。藉由飽和 NH₄Cl 水溶液(2 mL)中止反應，用 H₂O (10 mL)稀釋且用 EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且真空蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型-TLC (石油醚/EtOAc；15:1 至 5:1)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(38.9 mg，72%)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

實例 109



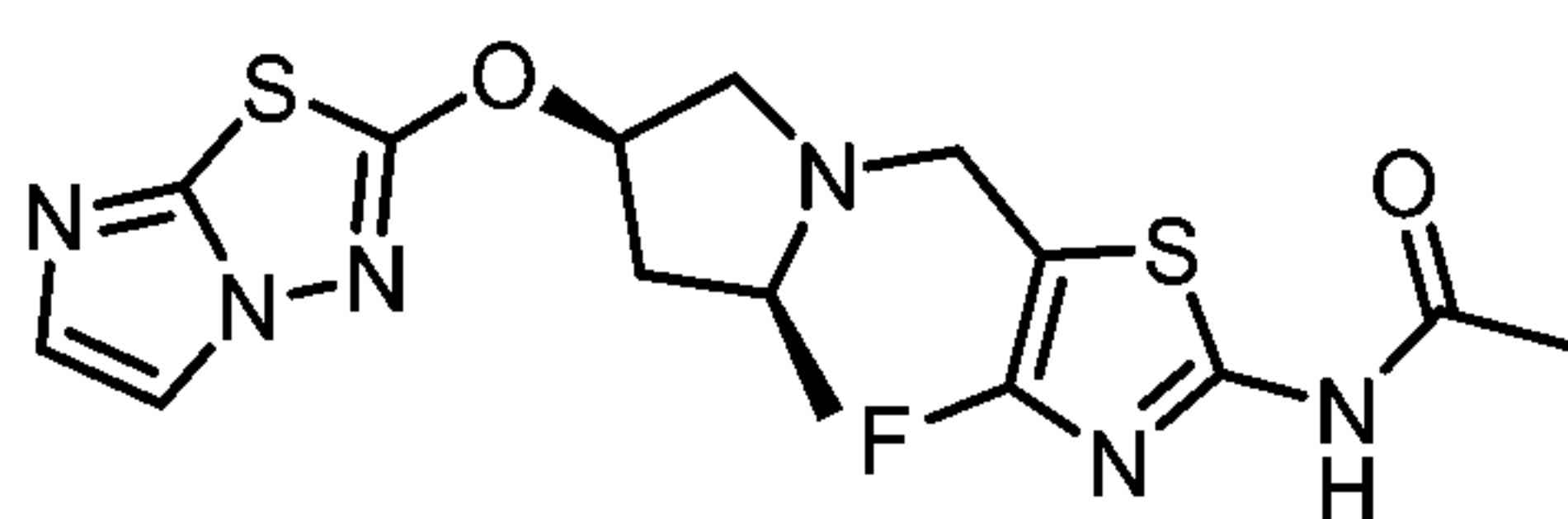
【0237】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 2-溴-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 405.0 ; ¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 6.43 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 5.35-5.37 (m, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.62-2.76 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.68-1.70 (m, 1H), 1.27 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例 110



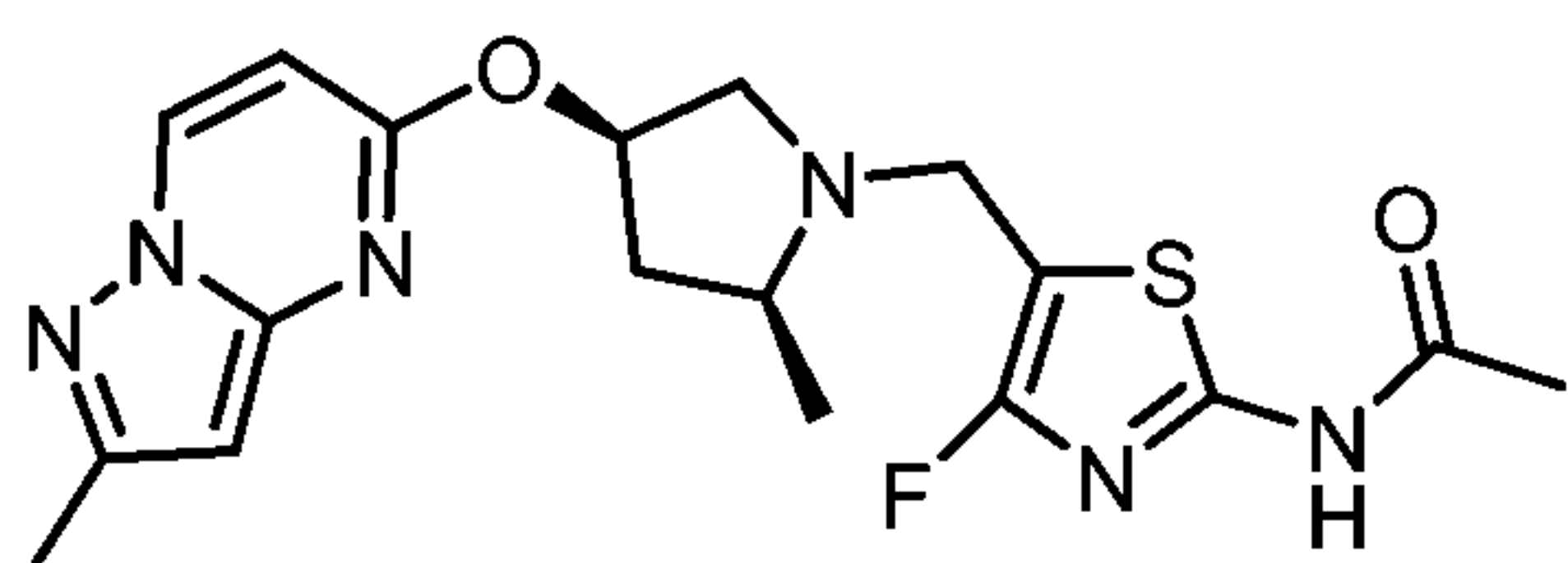
【0238】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 2-氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 405.0 ; ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.61 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.36-5.41 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 1H), 2.62-2.82 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.72-1.76 (m, 1H), 1.25 (d, *J*=5.6 Hz, 3H)。

實例 111



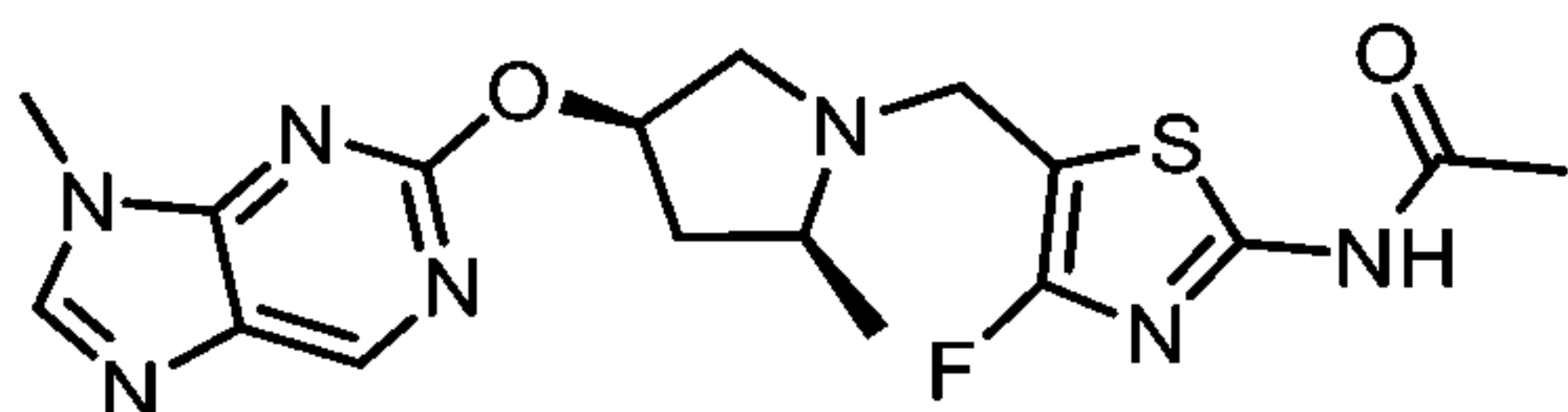
【0239】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 2-溴咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 397.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7.73 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.40-5.41 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 3.64-3.67 (m, 1H), 3.36-3.39 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.78-1.79 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 112



【0240】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 405.1$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.15 (brs, 1H), 8.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.38-5.39 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.19-3.21 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.69-1.71 (m, 1H), 1.25 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。

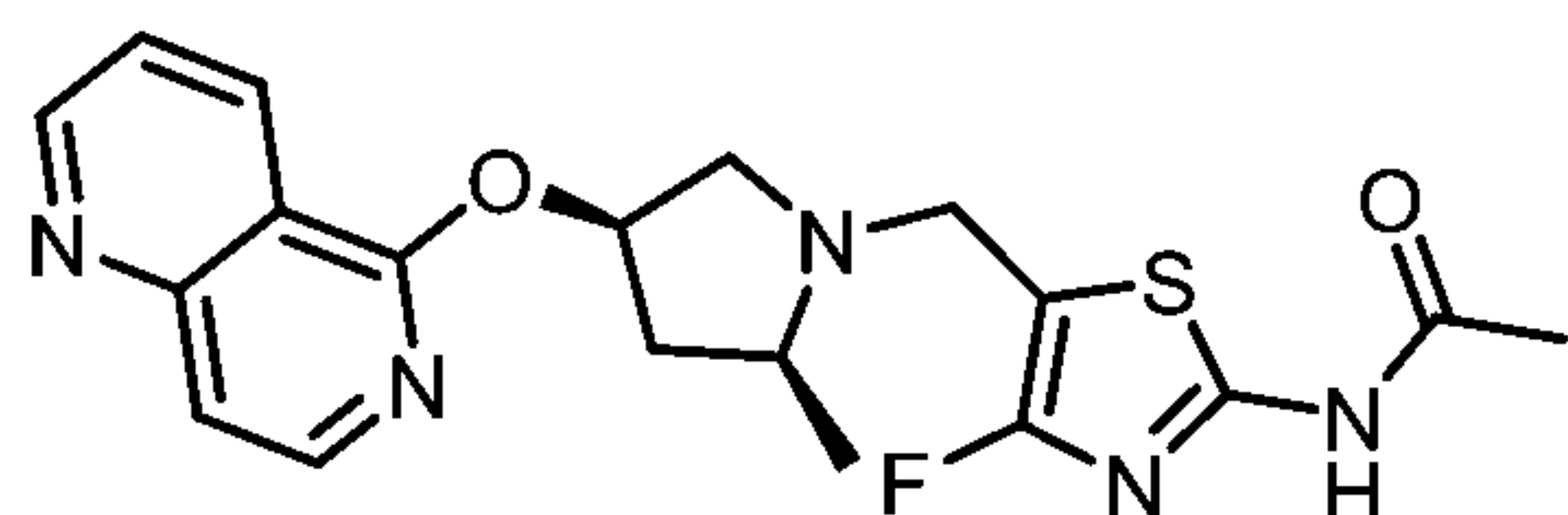
實例 113



【0241】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((9-甲基-9H-嘌呤-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 2-氯-9-甲基-9H-嘌呤、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙

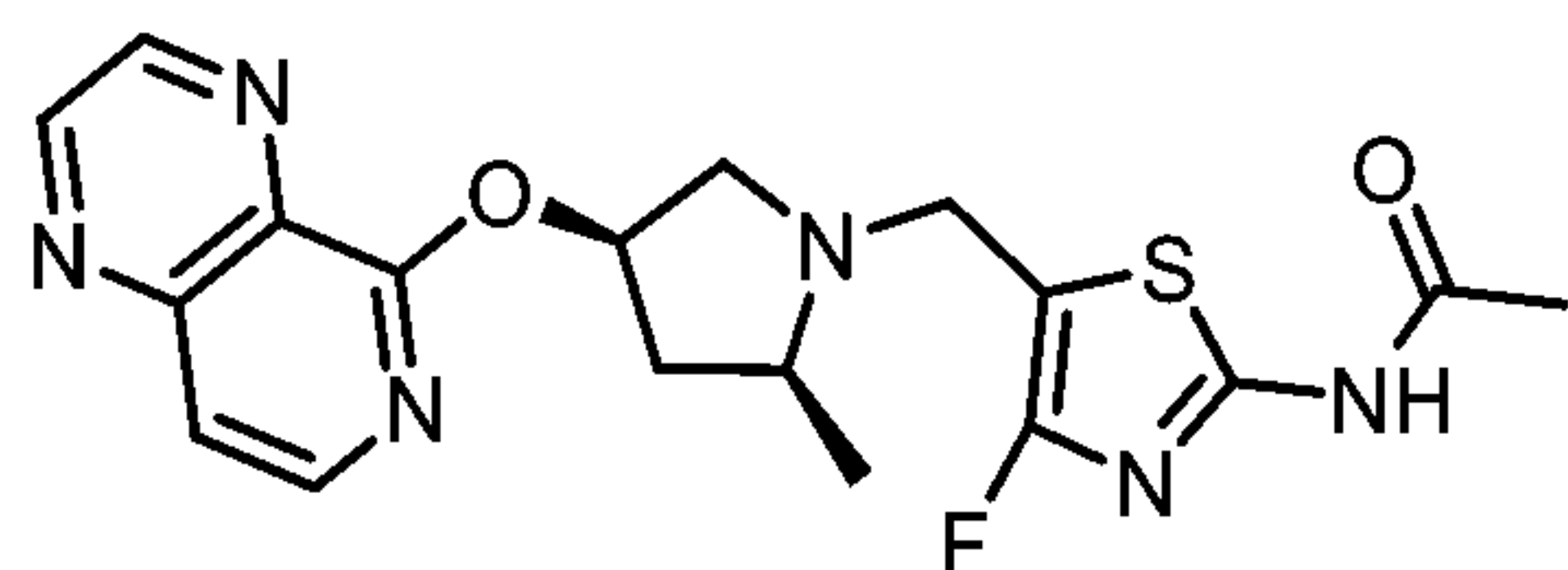
醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 406.0$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.58 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 3.94 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.25 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

實例 114



【0242】 **N-(5-(((2S,4R)-4-((1,6-萘啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯-1,6-萘啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲噻基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 402.0$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.58 (brs, 1H), 9.00 (dd, $J=4.0, 1.5$ Hz 1H), 8.60 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 5.52-5.56 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

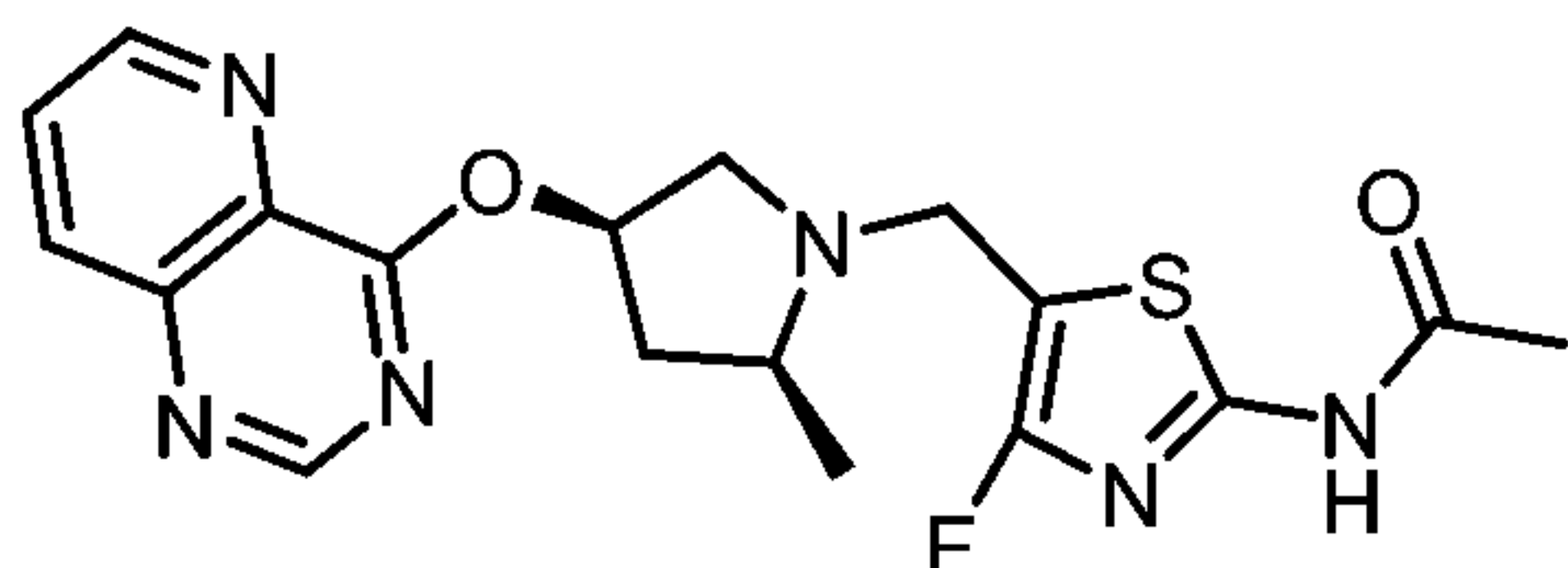
實例 115



【0243】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯吡啶并[3,4-b]吡嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 403.0$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ : 9.03 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=5.6$ Hz, 1H),

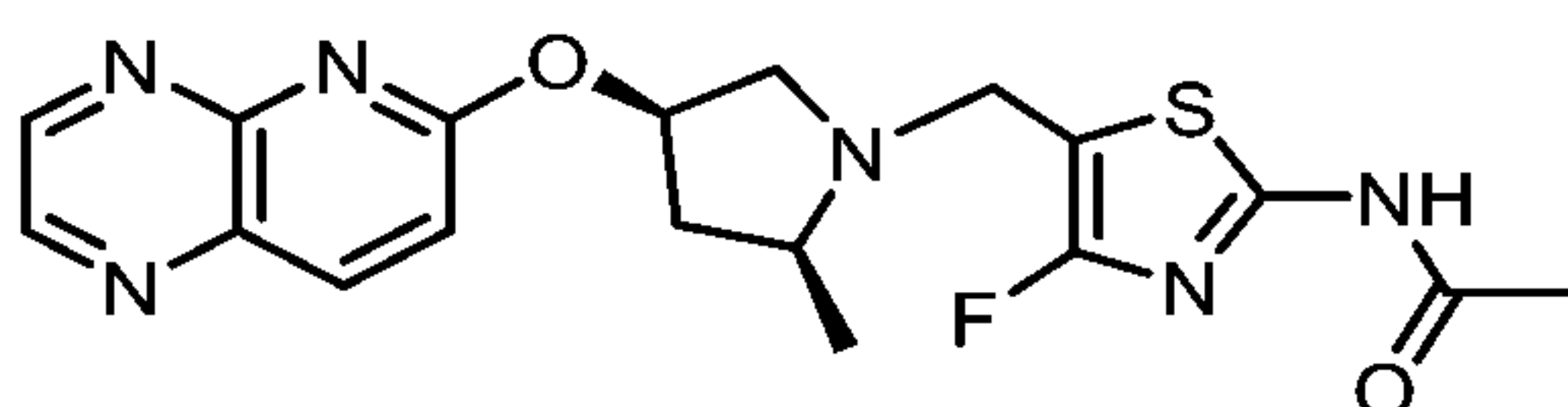
7.48 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.29 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。

實例 116



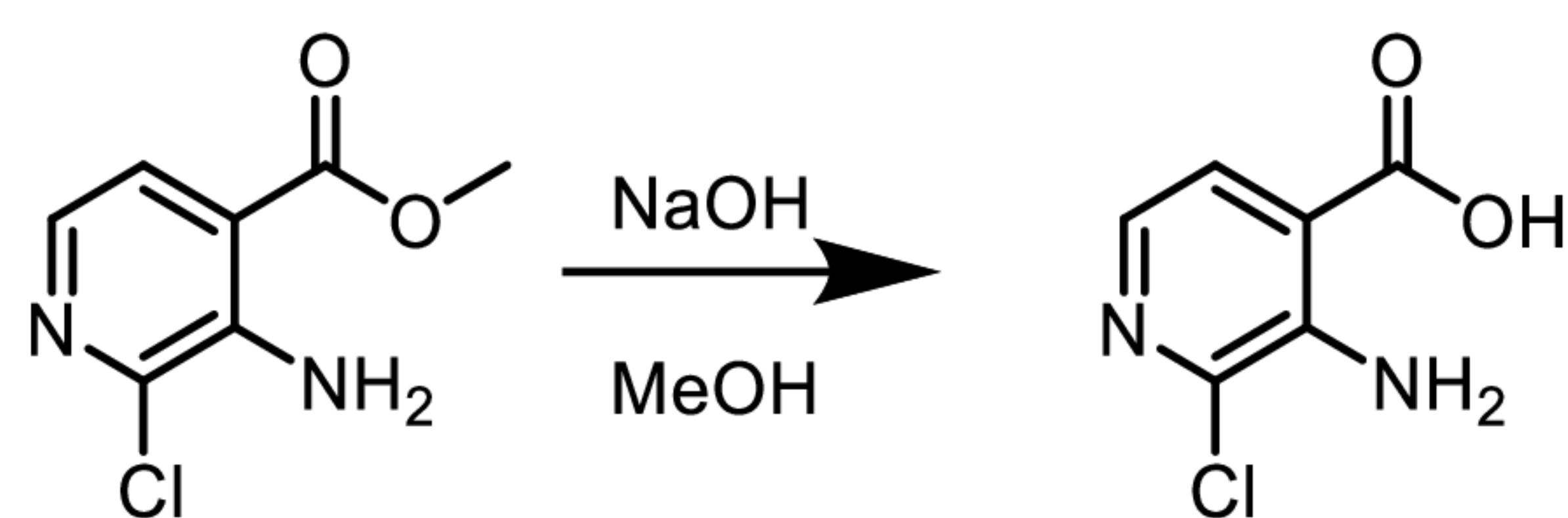
【0244】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 403.0$ ； ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.80-8.95 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 5.65-5.69 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 2.63-2.85 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.94-1.96 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

實例 117



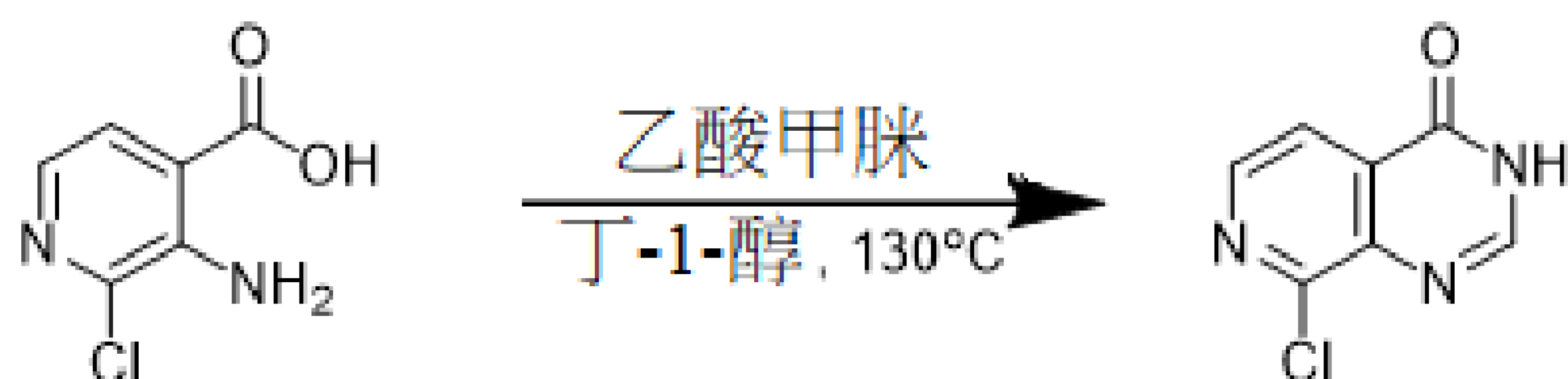
【0245】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-6-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 6-氯吡啶并[2,3-b]吡嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 403.0$ ； ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.91 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.64-5.67 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.76-2.85 (m, 2H), 2.65-2.67 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

中間物 28



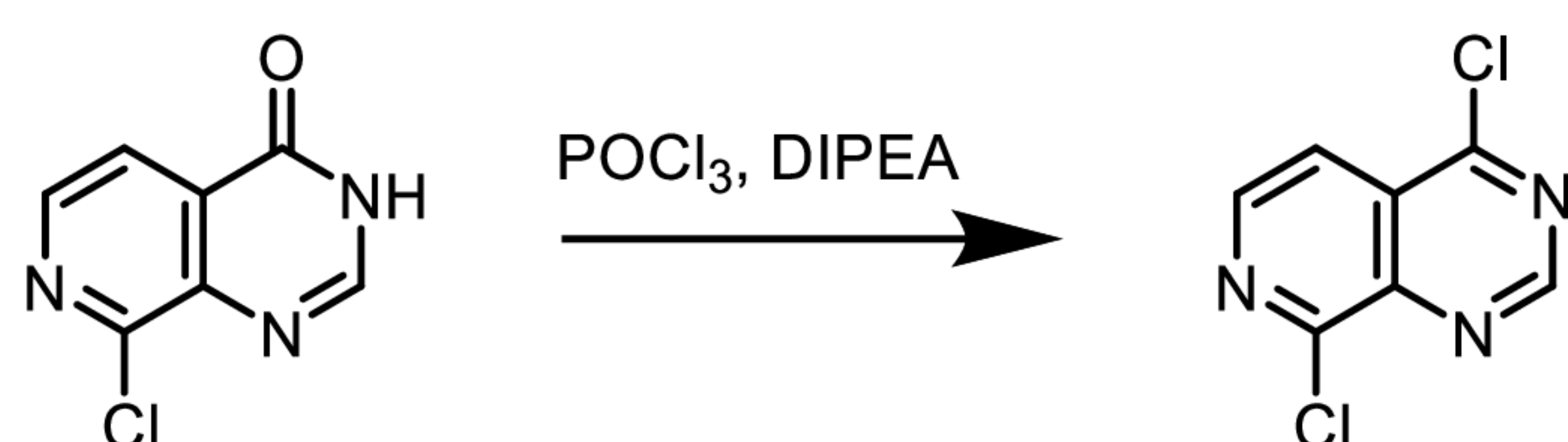
【0246】 **3-胺基-2-氯異菸酸**：將 NaOH (1 M, 14.5 mL) 添加至 3-胺基-2-氯異菸酸甲酯(900 mg, 4.82 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之溶液中且將混合物在 20°C 下攪拌 1 h。藉由真空蒸發移除 MeOH 且藉由添加 1 M HCl (水溶液) 將剩餘水溶液酸化至 pH 5.5。將混合物過濾且收集呈白色固體狀之標題化合物(767 mg, 92%)。¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.62 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.42 (br s, 2H)。

中間物 29



【0247】 **8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮**：將乙酸甲脒(1.75 g, 16.80 mmol) 添加至 3-胺基-2-氯異菸酸(580 mg, 3.36 mmol) 於丁-1-醇(20 mL) 中之懸浮液中且將混合物在 130°C 下攪拌 16 h。將反應混合物冷卻且藉由過濾收集沈澱，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(520 mg, 85%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.80 (br s, 1H), 8.42 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=5.2 Hz, 1H)。

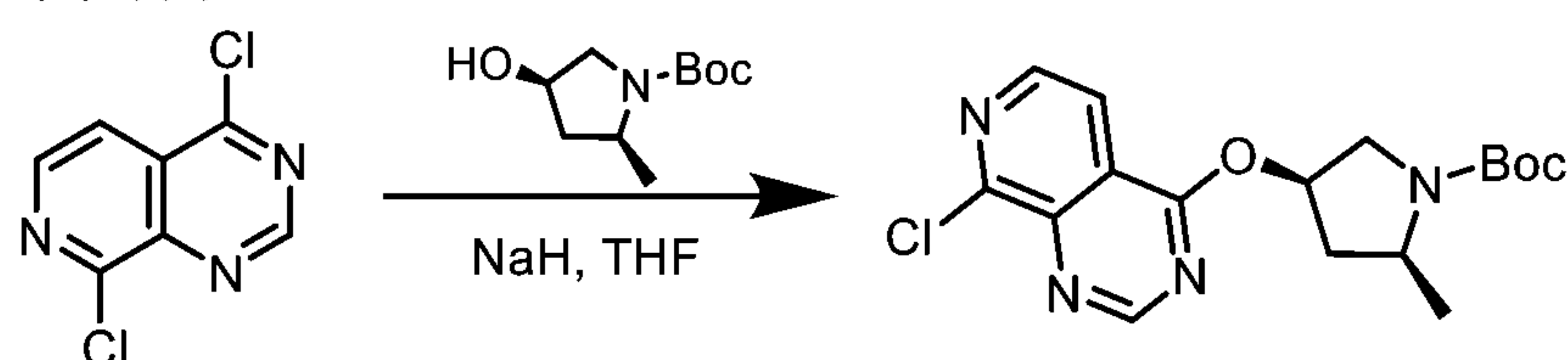
中間物 30



【0248】 **4,8-二氯吡啶并[3,4-d]嘧啶**：在 0°C 下將 DIPEA (426.5 mg, 3.3 mmol) 逐滴添加至 8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(400 mg, 2.20 mmol) 於 POCl₃ (13.20

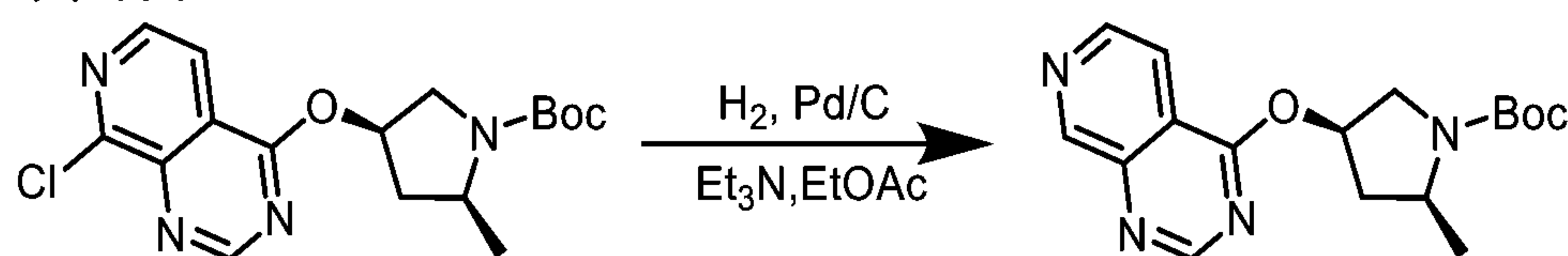
g, 86.1 mmol)中之混合物中且將混合物在 110°C 下攪拌 2 h。移除溶劑且緩慢添加水(15 mL)且用飽和 NaHCO_3 水溶液調節至 pH 8 且將混合物用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將經合併之有機物用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且真空蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc; 3:1 至 0:1)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(50 mg, 11%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.38 (br s, 1H), 8.70 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)。

中間物 31



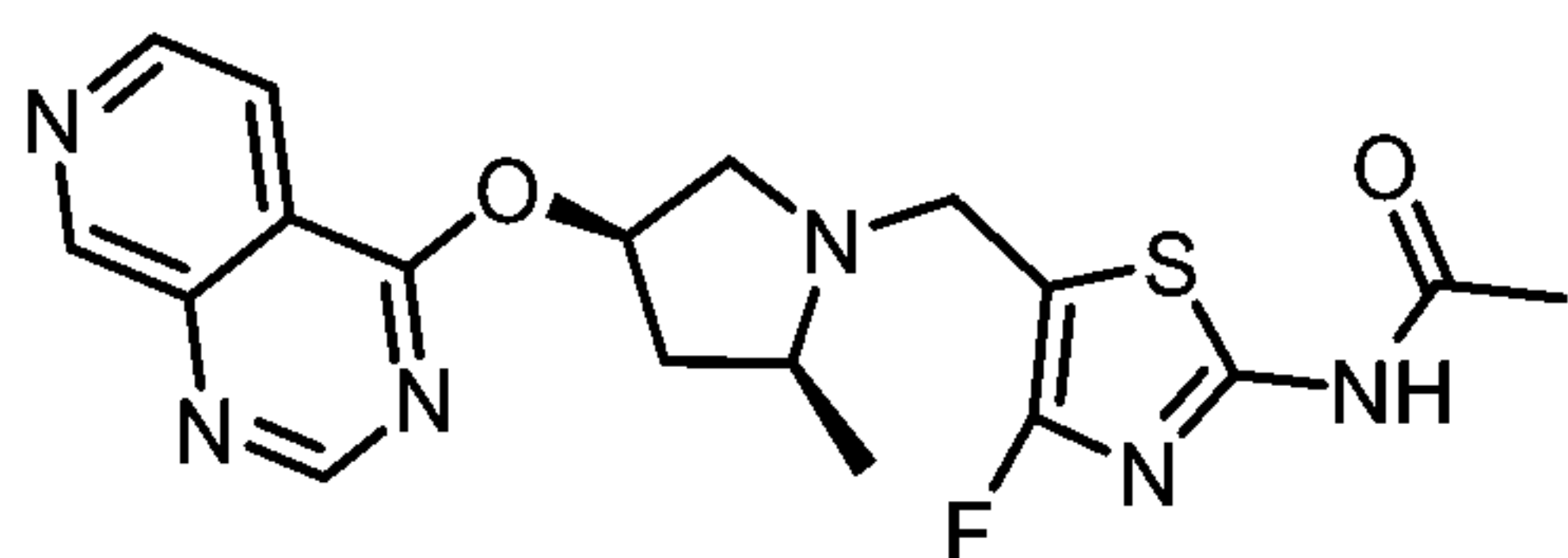
【0249】 (2S,4R)-4-((8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：在 0°C 下將氫化鈉(31.2 mg, 0.780 mmol, 60%純度)添加至(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(117.7 mg, 0.585 mmol)於 THF (8 mL)中之溶液中且攪拌 20 min。向其中逐滴添加 4,8-二氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(130 mg, 0.650 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液且將混合物在 20°C 下攪拌 3 h。將反應混合物緩慢傾入冷飽和 NH₄Cl 水溶液(20 mL)中且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將經合併之有機物用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且真空蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc；3:1)純化以提供呈無色膠狀之標題化合物(161 mg, 68%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.00 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 5.85-5.87 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

中間物 32



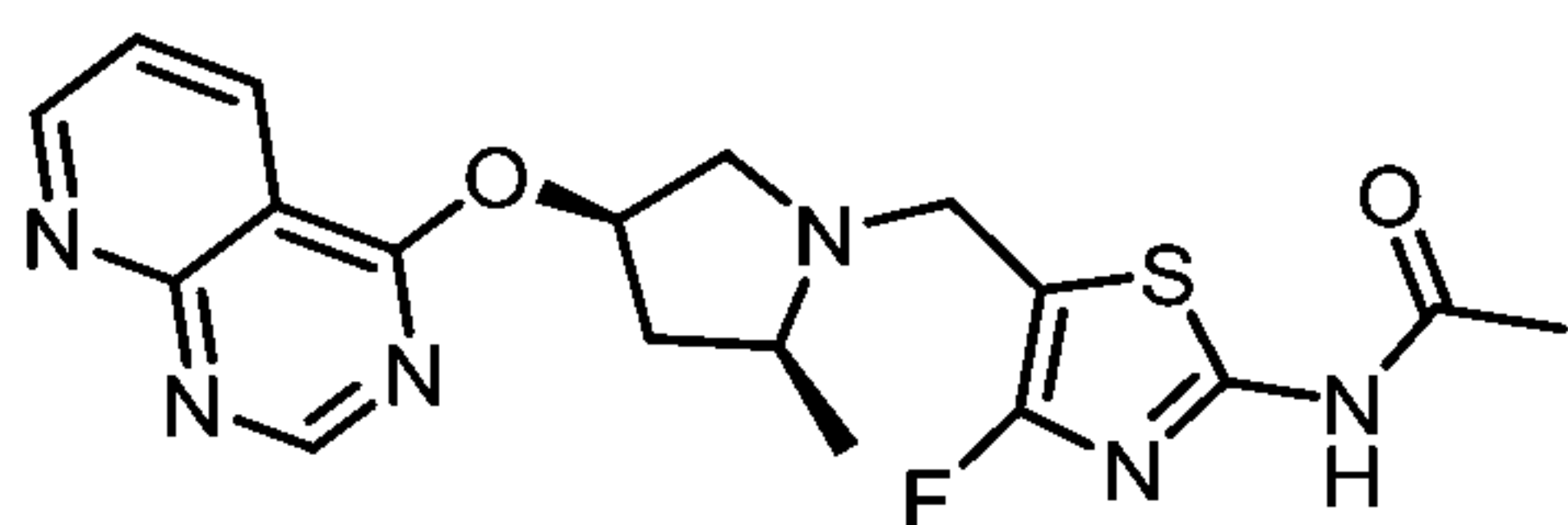
【0250】 (2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：向(2S,4R)-4-((8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.274 mmol)於 EtOAc (10 mL)中之溶液中添加 Pd/C (40 mg, 0.0376 mmol, 10%純度)及 Et₃N (83.2 mg, 0.822 mmol)。將混合物在 H₂ (15 psi)下在 20°C 下攪拌 30 min。將反應混合物過濾，且將濾液真空蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型-TLC (石油醚/EtOAc；1:1)純化以提供呈無色膠狀之標題化合物(75 mg, 83%)。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.42 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 5.85-5.86 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.04-2.05 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例 118



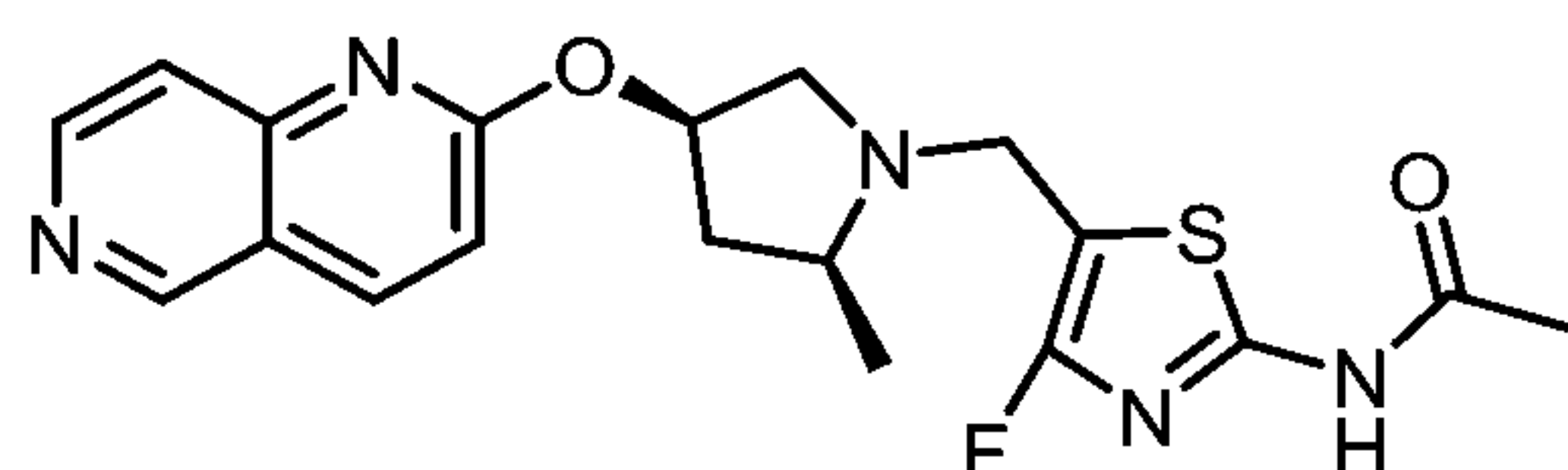
【0251】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由(2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 403.0；¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 9.30 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.82-5.83 (m, 1H), 4.28-4.29 (m, 1H), 3.96-3.97 (m, 1H), 3.63-3.64 (m, 1H), 3.14-3.32 (m, 2H), 2.88-2.90 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.44 (d, *J*=5.6 Hz, 3H)。

實例 119



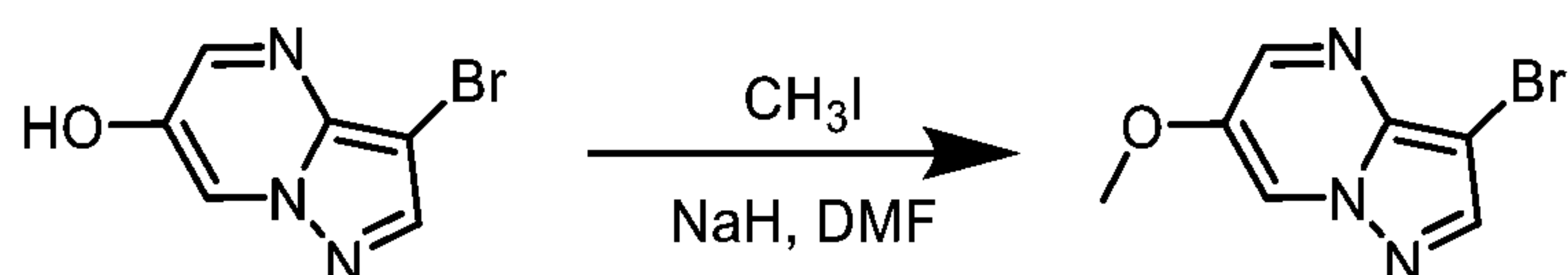
【0252】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 403.0 ; ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 9.13 (dd, J=4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.0, 4.4 Hz, 1H), 5.68-5.72 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.38-3.39 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.31 (d, J=5.6 Hz, 3H)。

實例 120



【0253】 **N-(5-(((2S,4R)-4-((1,6-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 2-氯-1,6-萘啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 402.0 ; ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 9.07 (s, 1H), 8.54 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.58-5.60 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 1H), 2.66-2.81 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

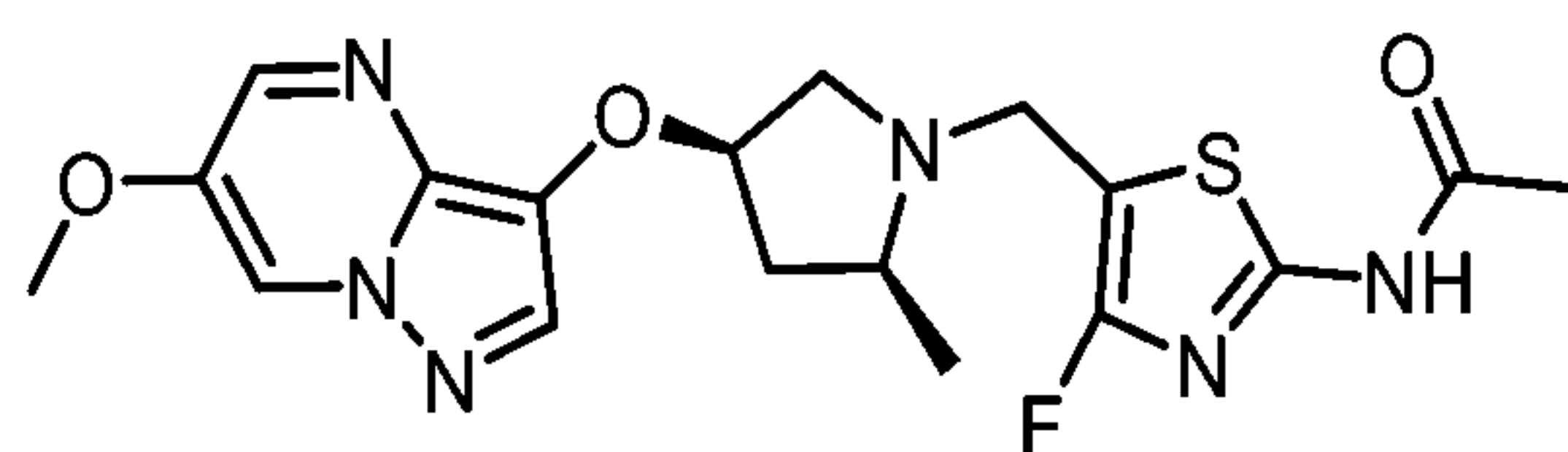
中間物 33



【0254】 **3-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶**：在 0°C 下將 NaH (67.2 mg, 1.68 mmol, 60%純度)添加至 3-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-醇(300 mg, 1.40 mmol)於 DMF (5 mL)中之混合物中，隨後在 10 min 之後添加 CH₃I (239 mg, 1.68 mmol)且將混

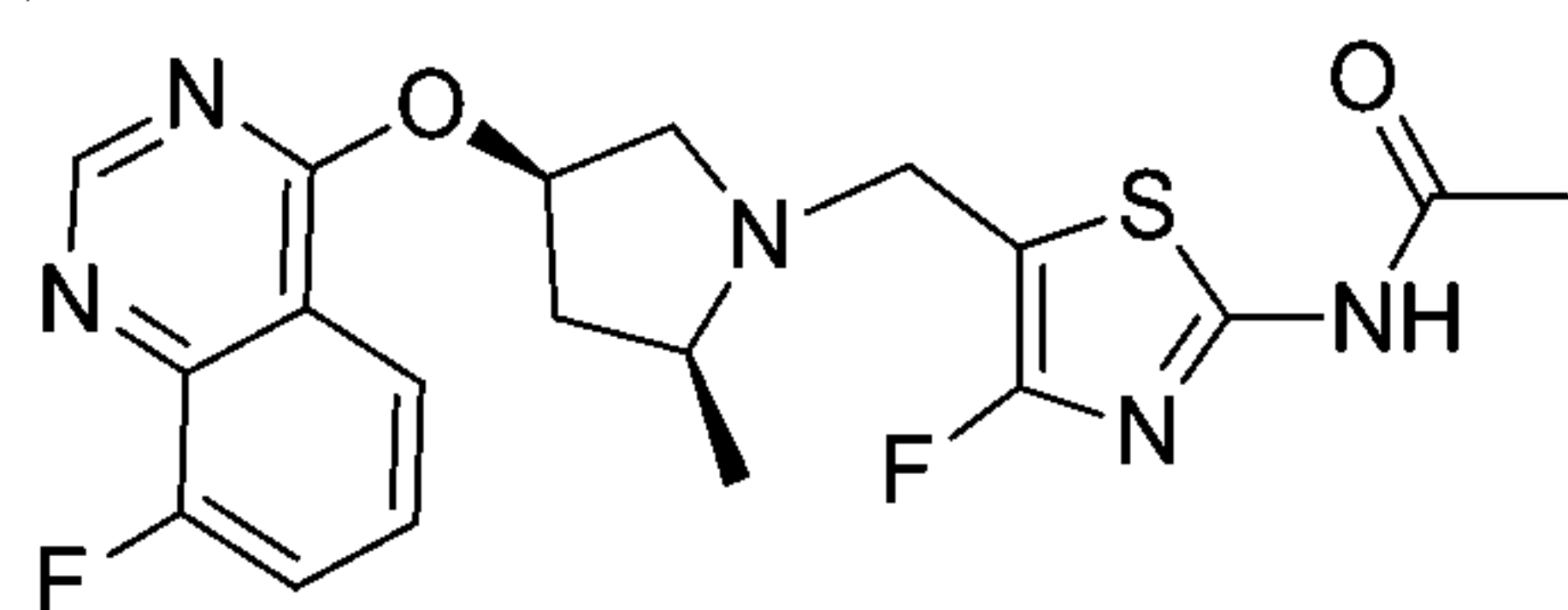
合物在 20°C 下攪拌 2 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(1 mL)中止反應且將混合物真空蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc；3:1)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(301 mg，94%)。 ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.94 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 3.88 (s, 3H)。

實例 121



【0255】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 3-溴-6-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}] = 421.1$ ； ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.89 (s, 1H), 8.18 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.95-4.97 (m, 1H), 3.96 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.46-2.49 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

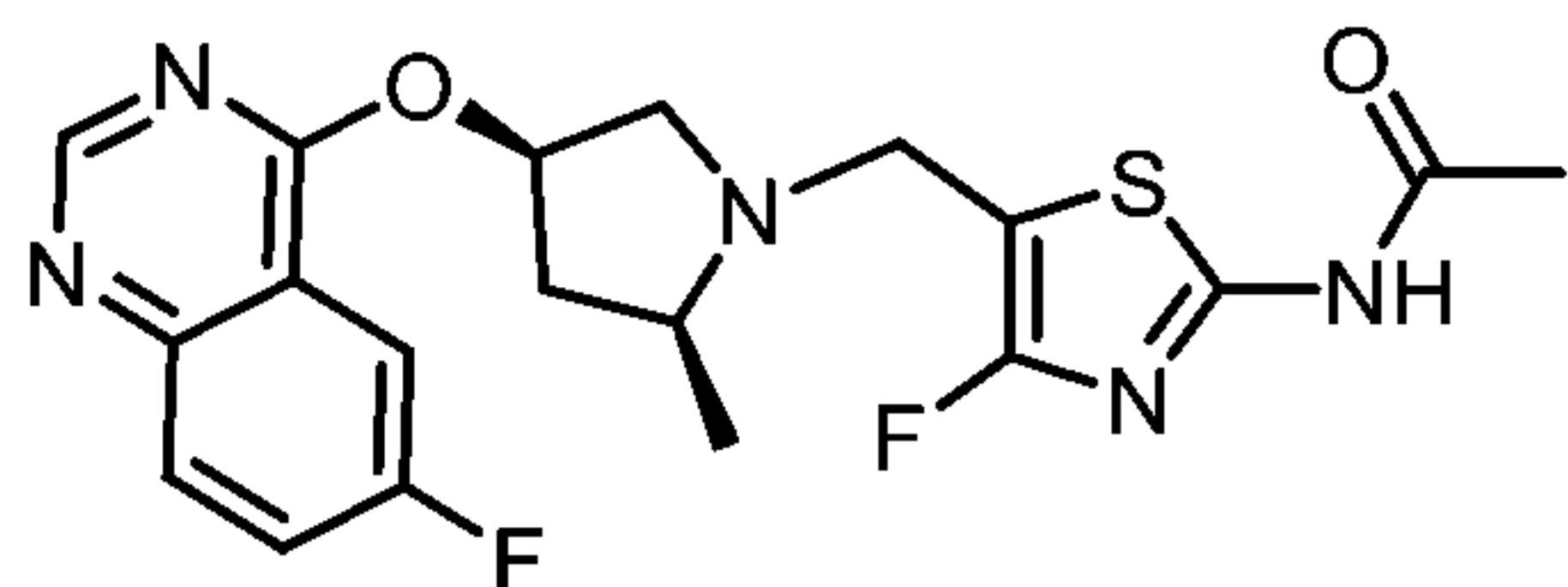
實例 122



【0256】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((8-氟喹唑啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯-8-氟喹唑啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}] = 420.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.75 (s, 1H), 8.07-8.09 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 5.66-5.70 (m, 1H), 4.00 (d, $J=14.4$ Hz, 1H),

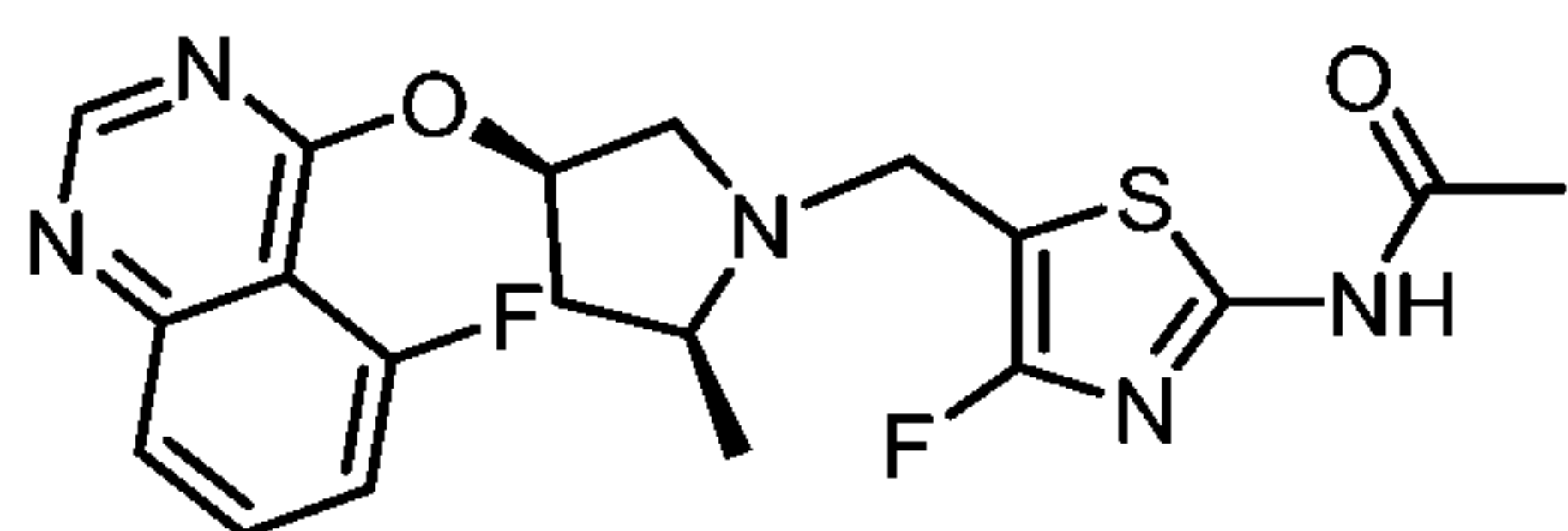
3.61 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 123



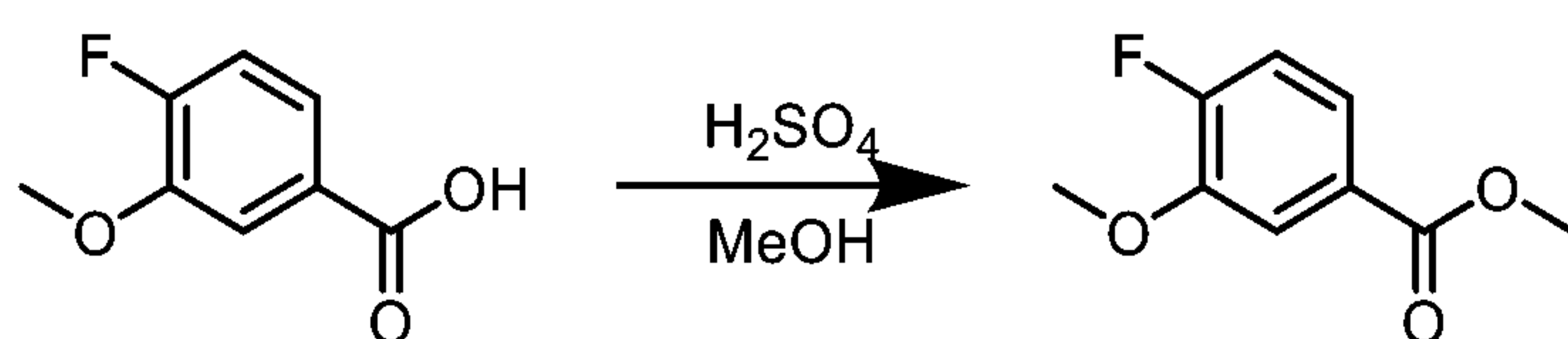
【0257】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-氟嘧啶啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯-6-氟嘧啶啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 419.9$ ； ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.70 (s, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 1H), 5.65-5.67 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.33-3.35 (m, 1H), 2.71-2.87 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.31 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

實例 124



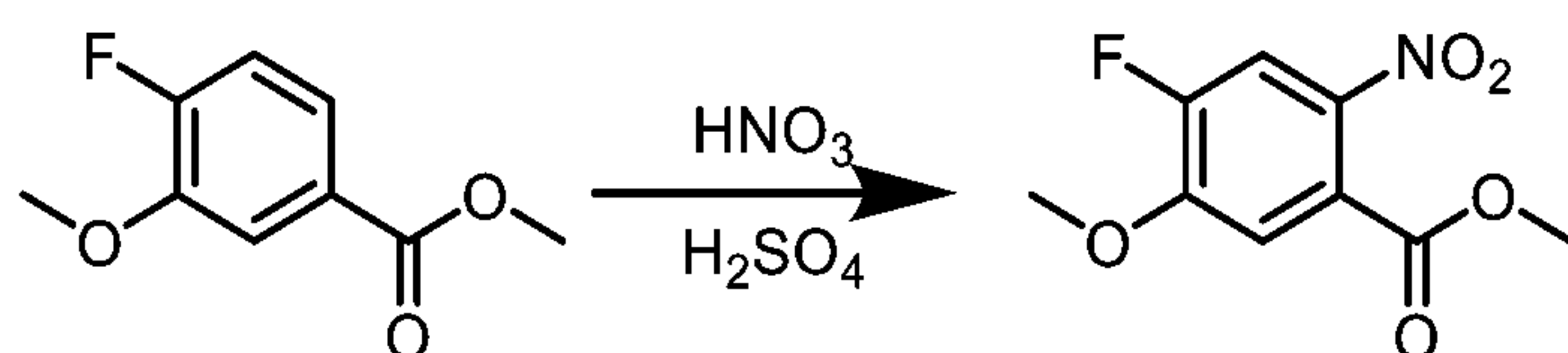
【0258】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((5-氟嘧啶啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯-5-氟嘧啶啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 420.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.68 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 5.58-5.61 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.26-3.27 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.63-2.69 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.26 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。

中間物 34



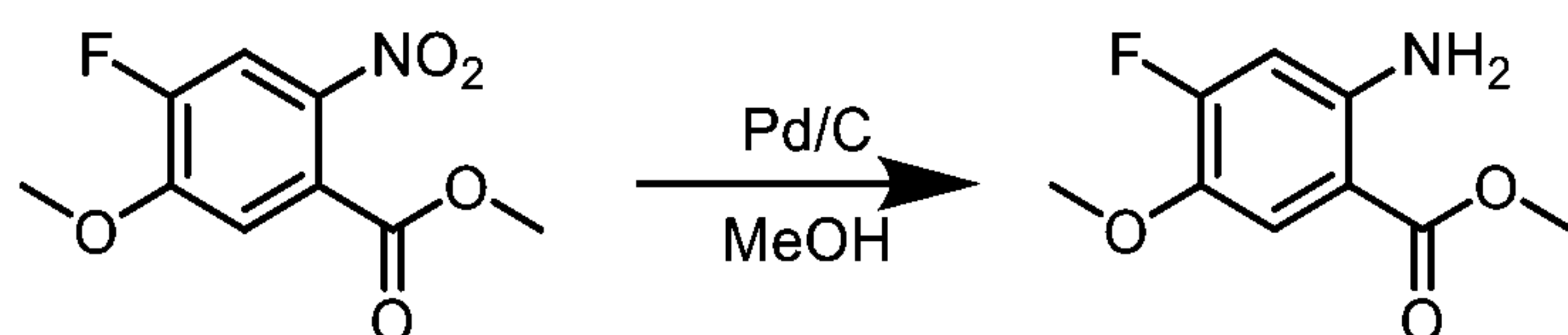
【0259】 **4-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯**：在 0°C 下將硫酸(2 mL)添加至 4-氟-3-甲氧基苯甲酸(2 g，12.04 mmol)於 MeOH (20 mL)中之混合物中且接著將混合物在 70°C 下攪拌 10 小時。將混合物蒸發至乾燥且將殘餘物溶解於水(15 mL)中且用 EtOAc (3 x 15 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥(Na_2SO_4)且蒸發至乾燥以提供呈黃色固體狀之標題化合物(2.10 g，97%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61-7.66 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)。

中間物 35



【0260】 **4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯**：在 0°C 下將硝酸(1.38 g，21.89 mmol)逐滴添加至 4-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2.10 g，11.40 mmol)於硫酸(10 mL)中之混合物中且將混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。將混合物傾入水(30 mL)中且用 DCM (3 x 10 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥(Na_2SO_4)且真空蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc；10:1)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(800 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。

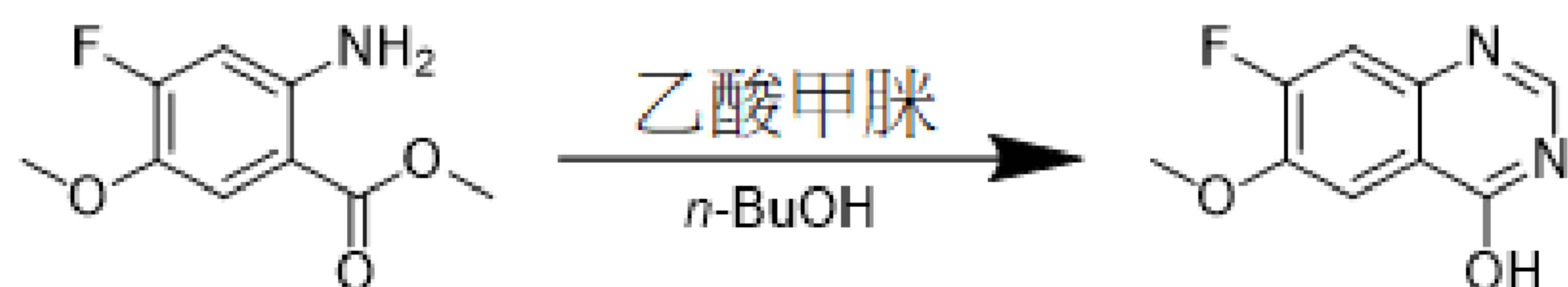
中間物 36



【0261】 **2-胺基-4-氟-5-甲氧基苯甲酸甲酯**：將含 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯(800 mg，3.49 mmol)及 Pd/C (111.5 mg，10%純度)之 MeOH (10 mL)在 H_2 (15 psi)下在 25°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾，且將濾液真空蒸發至乾燥。將

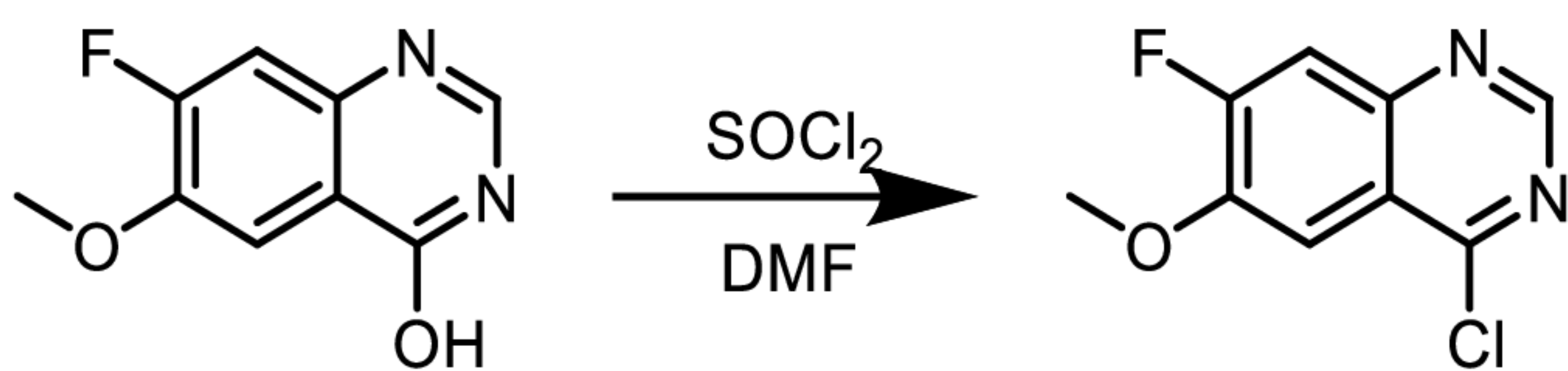
殘餘物藉由製備型-TLC (石油醚/EtOAc ; 5:1)純化以提供呈黃色固體狀之標題化合物(392 mg , 56%)。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.42 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

中間物 37



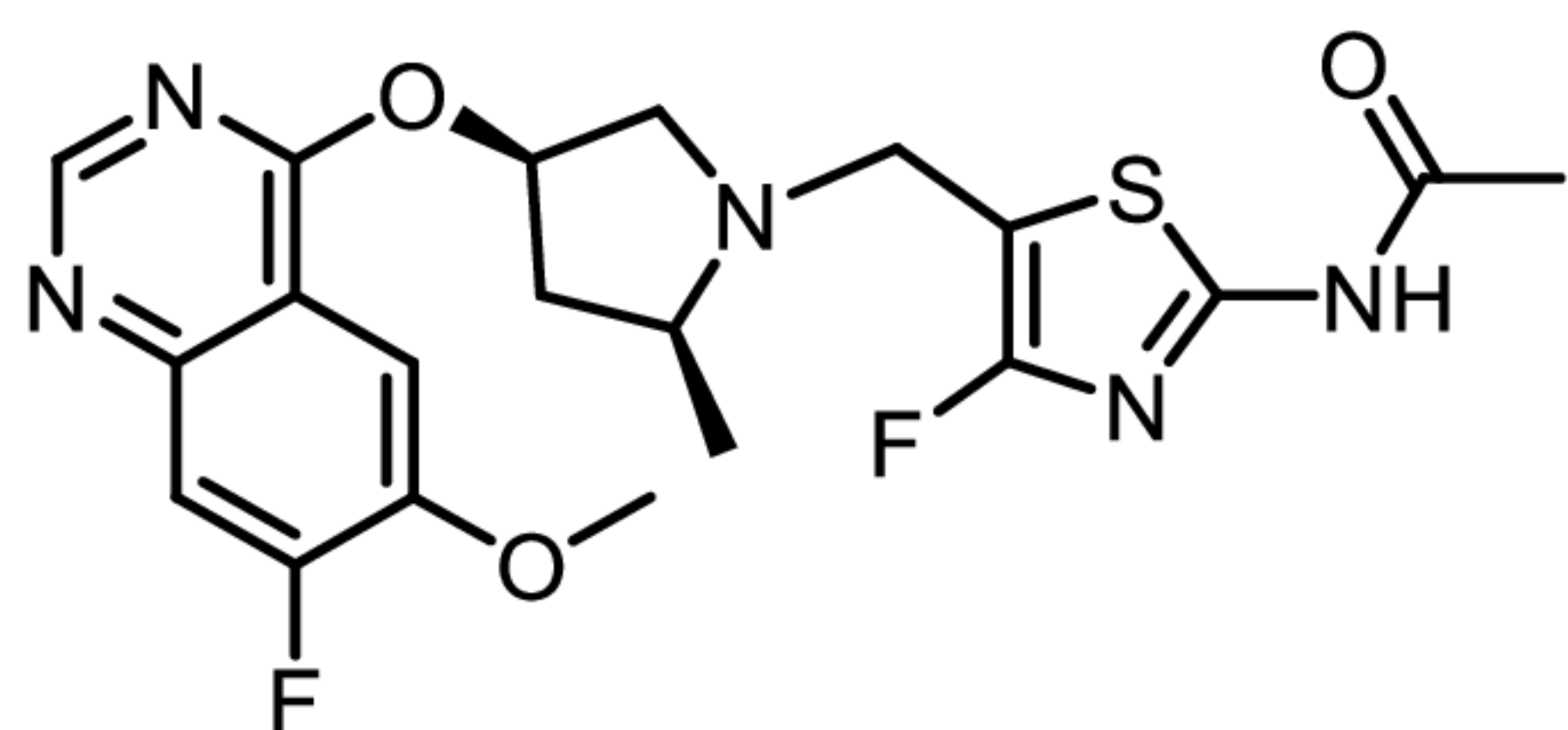
【0262】 7-氟-6-甲氧基喹唑啉-4-醇：將 2-胺基-4-氟-5-甲氧基苯甲酸甲酯(392 mg , 1.97 mmol)及乙酸甲脒(205.1 mg , 1.97 mmol)於正丁醇(5 mL)中之混合物在 110°C下攪拌 2 小時。白色固體沈澱析出且 TLC (石油醚/EtOAc = 5/1)顯示起始物質完全消耗。將混合物冷卻至 25°C且藉由過濾收集固體以提供呈白色固體狀之標題化合物(320 mg , 83%)。¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.44 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。

中間物 38



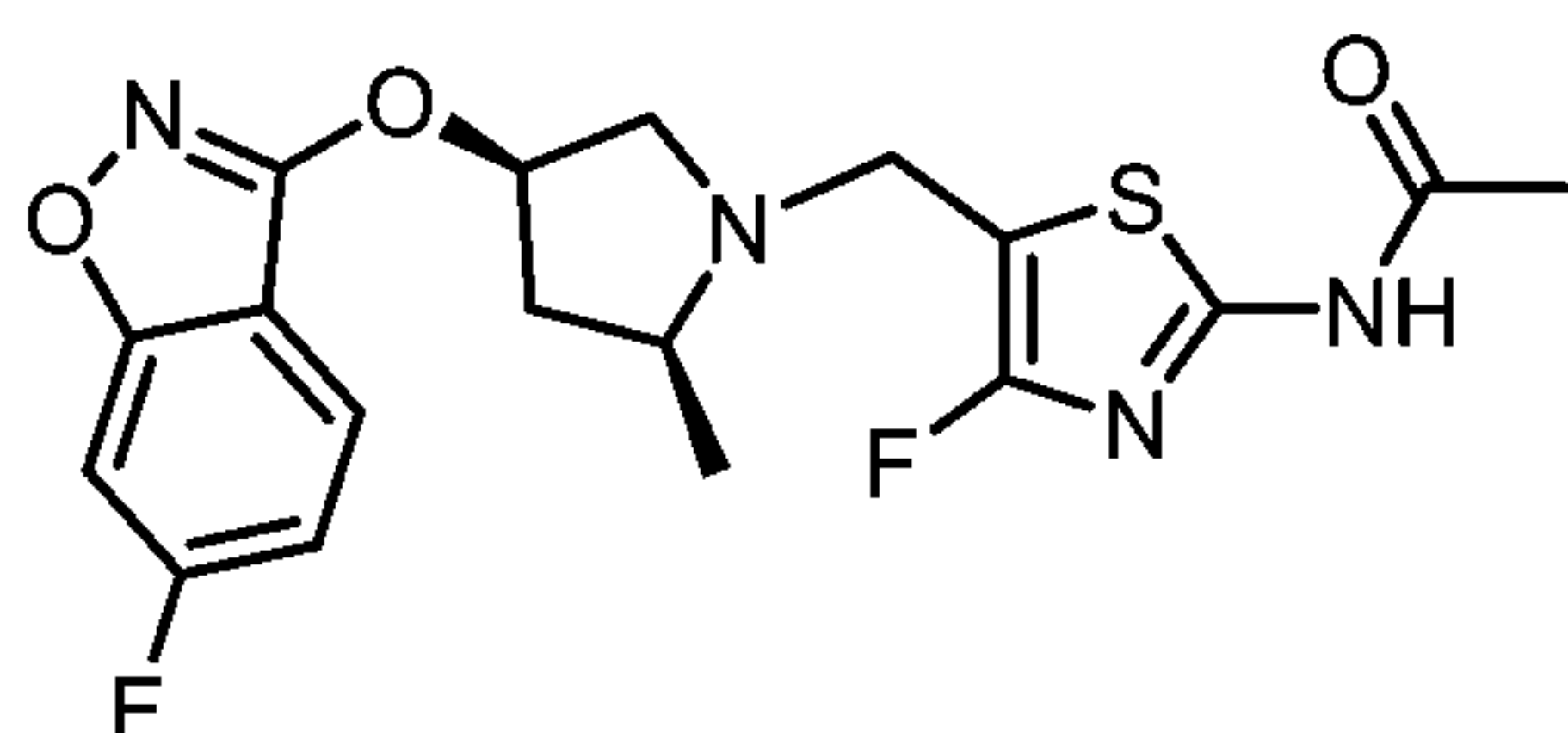
【0263】 4-氯-7-氟-6-甲氧基喹唑啉：向 7-氟-6-甲氧基喹唑啉-4-醇(320 mg , 1.65 mmol)於 SOCl₂ (5 mL)中之混合物中添加 DMF (0.300 mL)且將混合物在 80°C下攪拌 6 小時。將混合物真空蒸發至乾燥且將殘餘物用 DCM (20 mL)洗滌且過濾。將濾液真空蒸發至乾燥以提供呈黃色固體狀之標題化合物(380 mg)，其未進一步純化直接使用。

實例 125



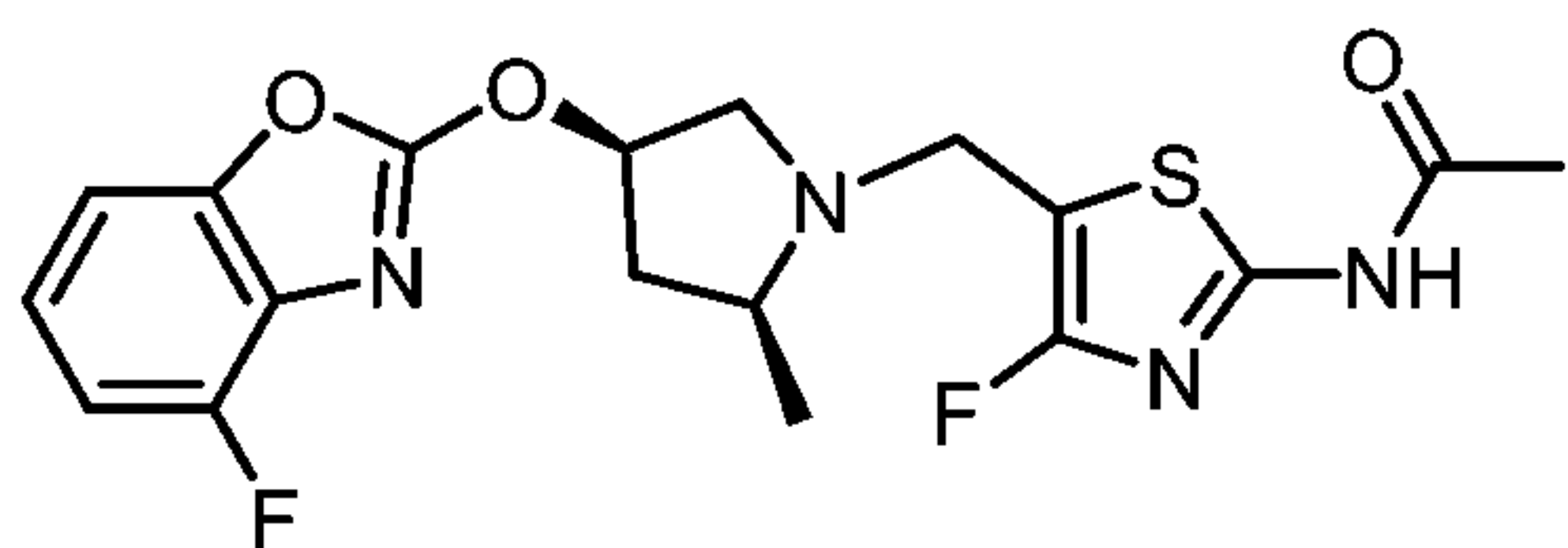
【0264】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((7-氟-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯-7-氟-6-甲氧基喹唑啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 450.2$ ； ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.54 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.55 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.57-5.62 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.30-3.33 (m, 1H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.82-1.84 (m, 1H), 1.29 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

實例 126



【0265】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-氟苯并[d]異噁唑-3-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 3-氯-6-氟苯并[d]異噁唑、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 409.0$ ； ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ : 7.70 (dd, $J=9.0, 5.5$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 4.00 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.31-3.34 (m, 1H), 2.58-2.72 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

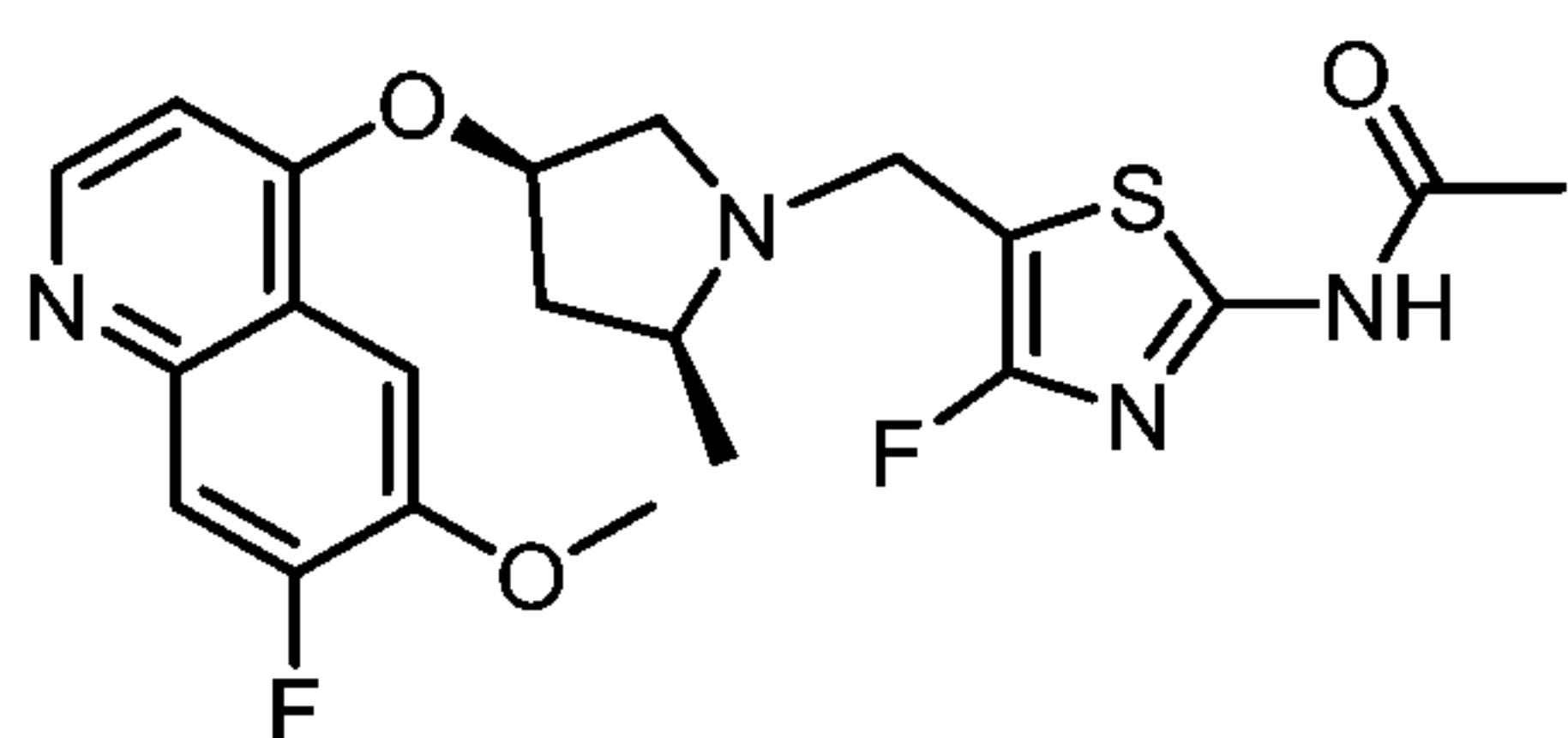
實例 127



【0266】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((4-氟苯并[d]噁唑-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 2-氯-4-氟苯并[d]噁

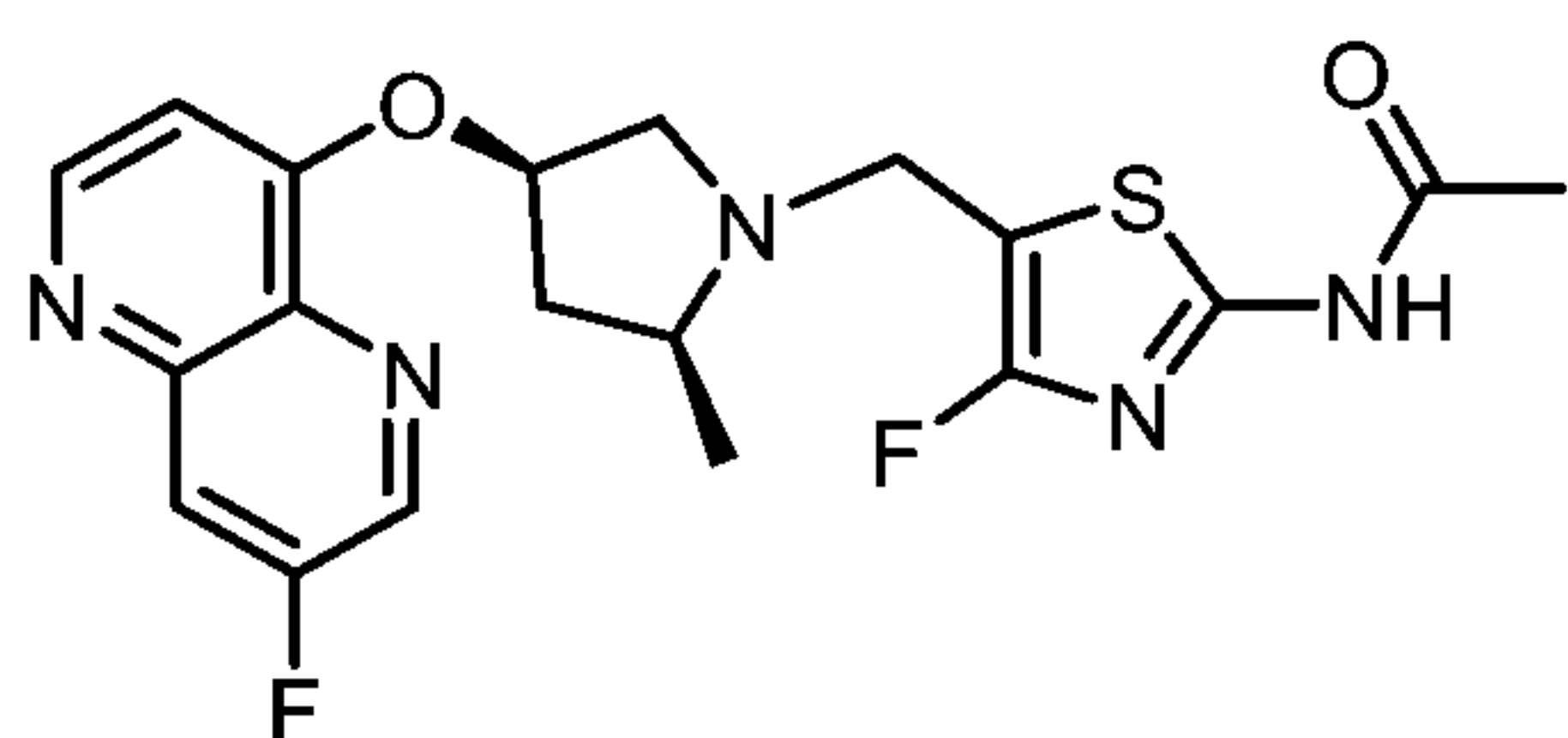
啞、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 409.0 ; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.77 (s, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.97-7.10 (m, 1H), 5.40-5.44 (m, 1H), 3.97 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.63 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 2.56-2.72 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.80-1.82 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

實例 128



【0267】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((7-氟-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯-7-氟-6-甲氧基喹啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 449.0 ; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.97 (br s, 1H), 8.57 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.88-4.90 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.64 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.35 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.29 (d, J=5.6 Hz, 3H)。

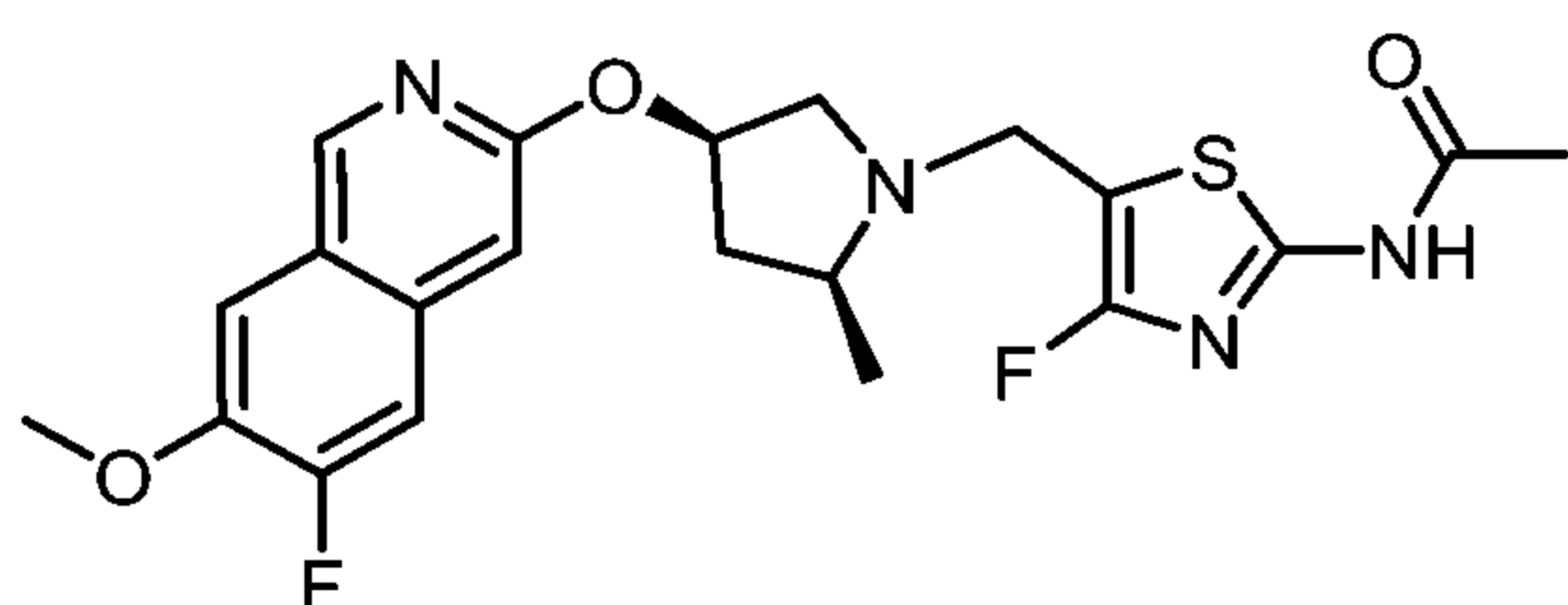
實例 129



【0268】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((7-氟-1,5-萘啉-4-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 8-氯-3-氟-1,5-萘啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙

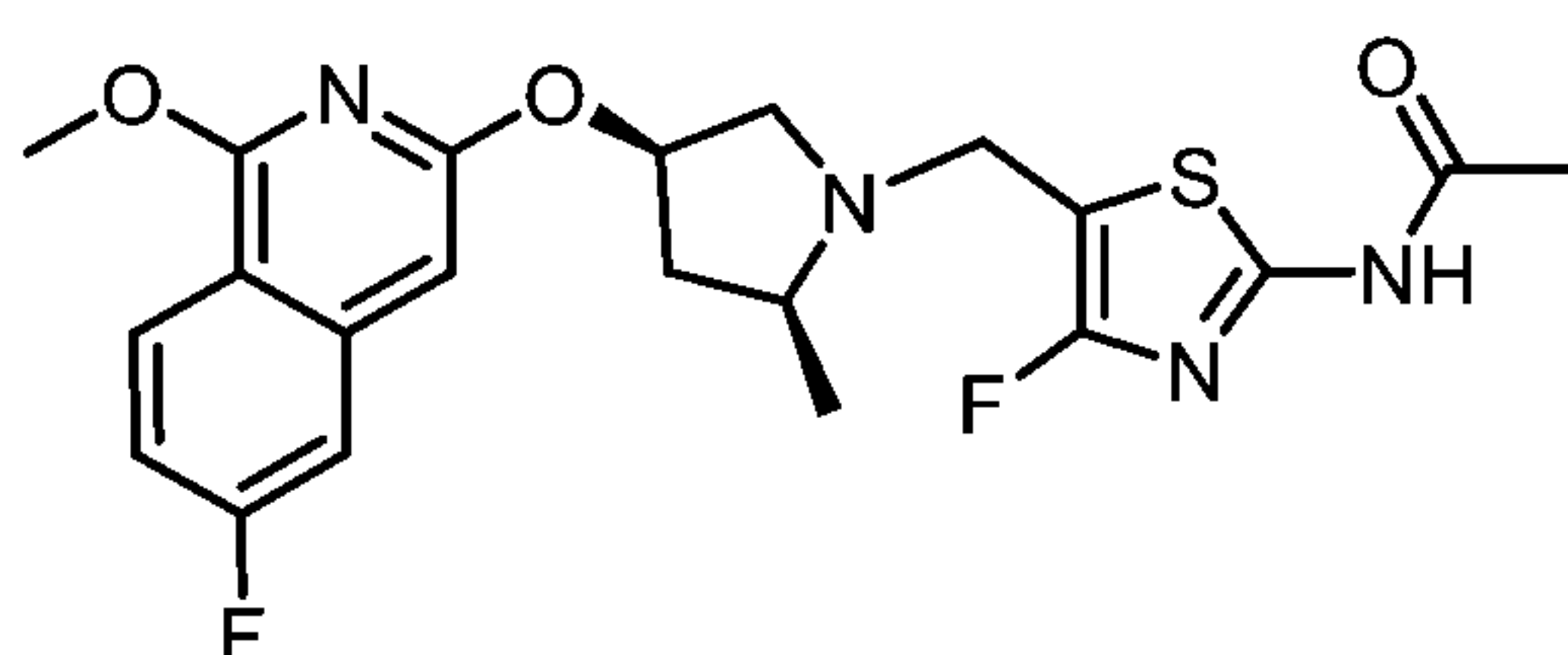
醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 420.2$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.73 (s, 1 H), 8.81 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.93 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 4.94-5.03 (m, 1 H), 3.97 (d, $J=14.8$ Hz, 1 H), 3.64 (d, $J=14.8$ Hz, 1 H), 3.47 (d, $J=11.2$ Hz, 1 H), 2.74-2.82 (m, 1 H), 2.58-2.70 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.85-1.90 (m, 1 H), 1.26 (d, $J=5.6$ Hz, 3 H)。

實例 130



【0269】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-氟-7-甲氧基異喹啉-3-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 3-氯-6-氟-7-甲氧基異喹啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 449.0$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ : 8.77 (s, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.21-5.25 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94-3.96 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.16-3.19 (m, 1H), 2.57-2.72 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

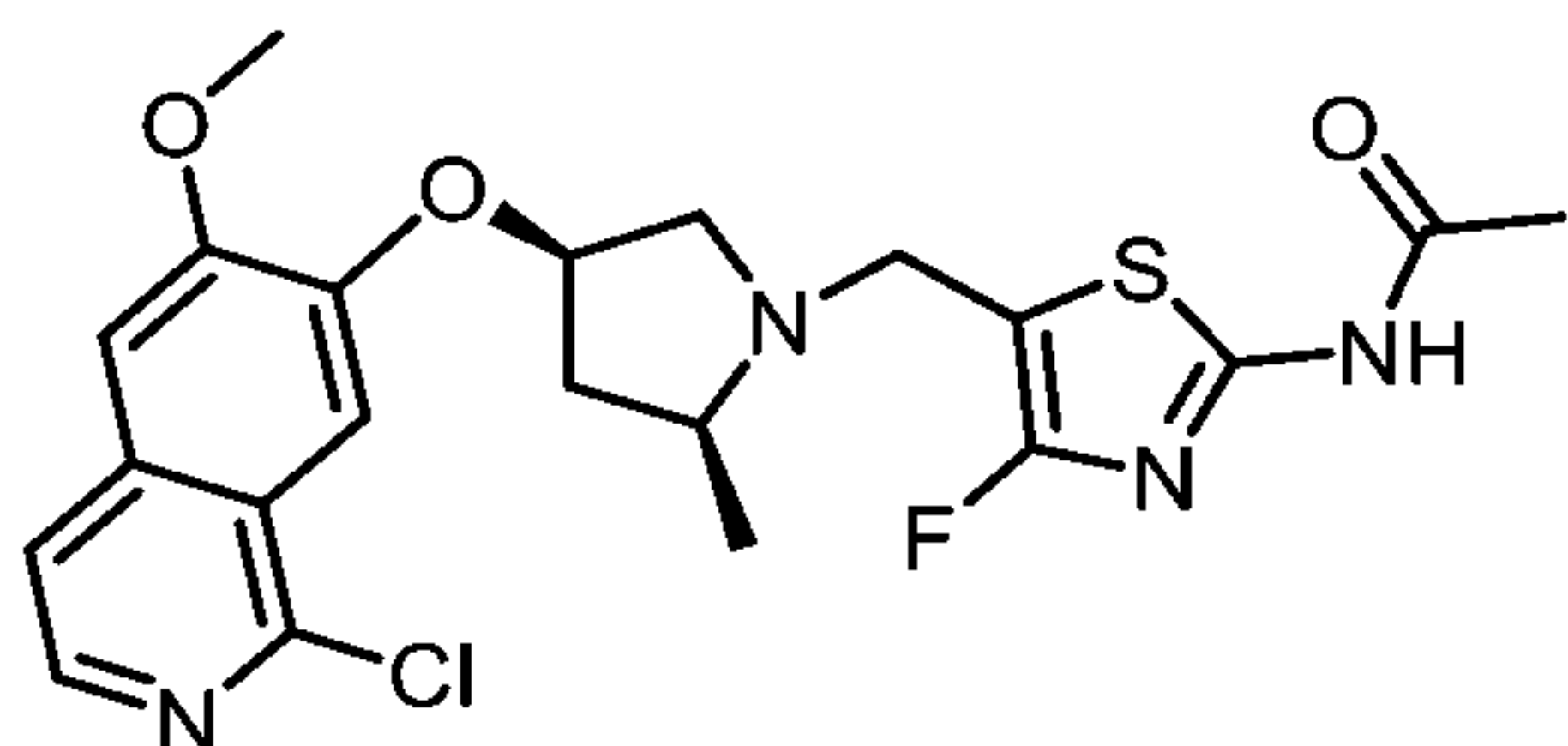
實例 131



【0270】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-氟-1-甲氧基異喹啉-3-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 3-氯-6-氟-1-甲氧基異喹啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 449.0$; ^1H NMR (400 MHz,

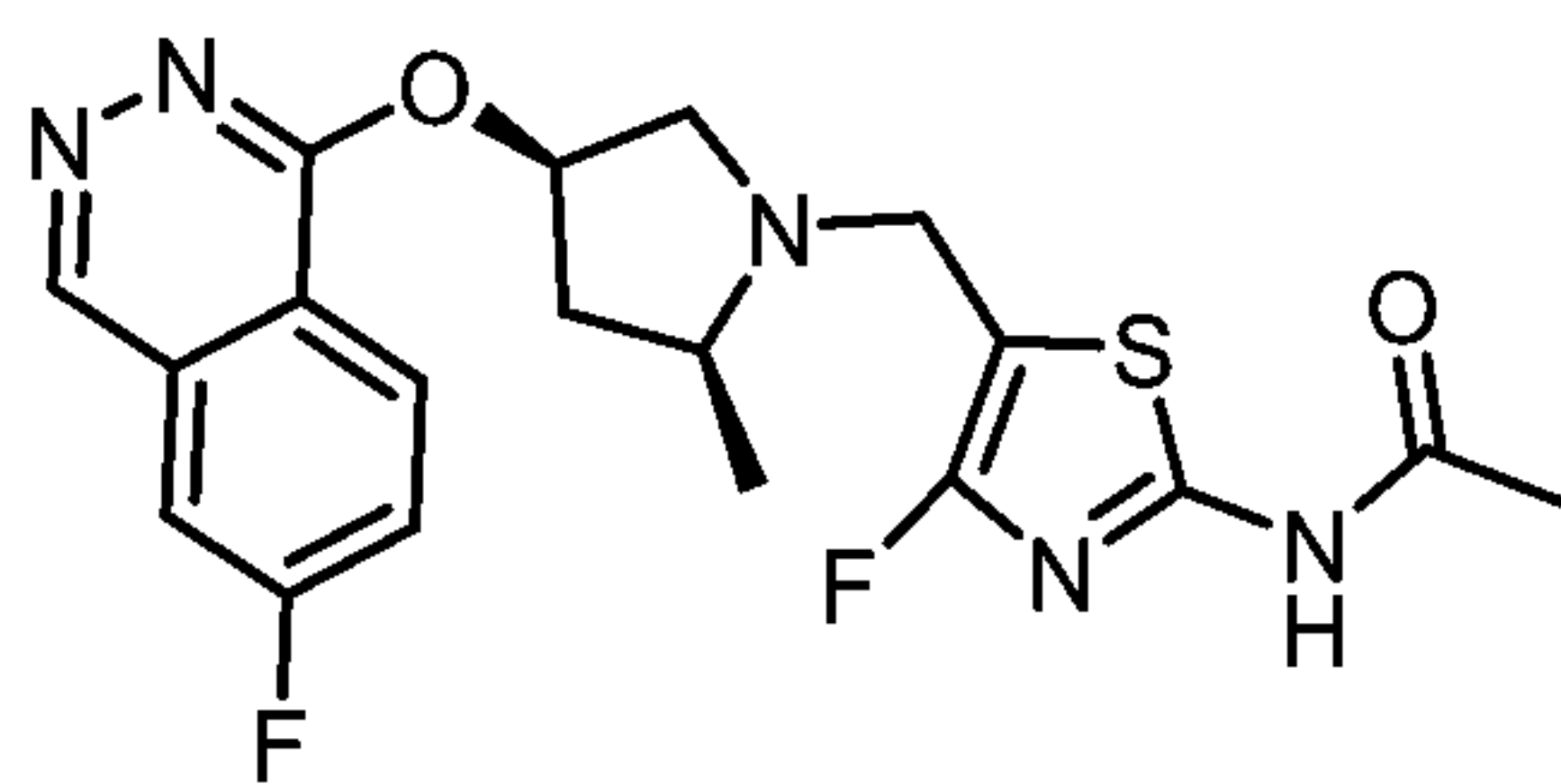
MeOH- d_4) δ : 8.12 (dd, $J=9.2, 5.6$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=10.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.07 (dt, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.26-5.29 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.98 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.21-3.24 (m, 1H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.24 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

實例 132



【0271】 **N-(5-(((2S,4R)-4-((1-氯-6-甲氧基異喹啉-7-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 1,7-二氯-6-甲氧基異喹啉、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 465.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.01 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 4H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.26-3.28 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.71-1.75 (m, 1H), 1.25 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

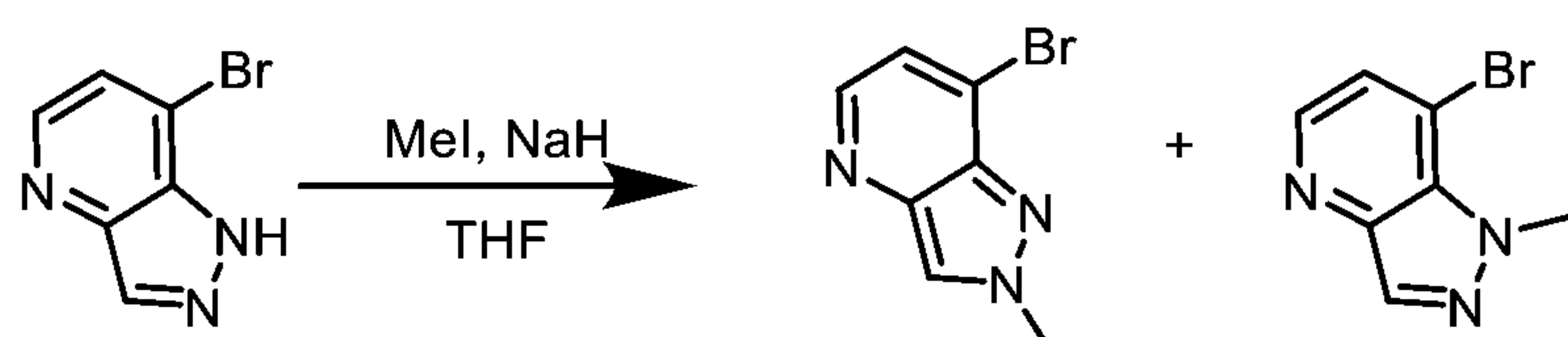
實例 133



【0272】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((6-氟酞嗪-1-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 1-氯-6-氟酞嗪、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 420.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.64 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.33 (dd, $J=8.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H),

5.66-5.73 (m, 1H), 4.00 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

中間物 39 及 40

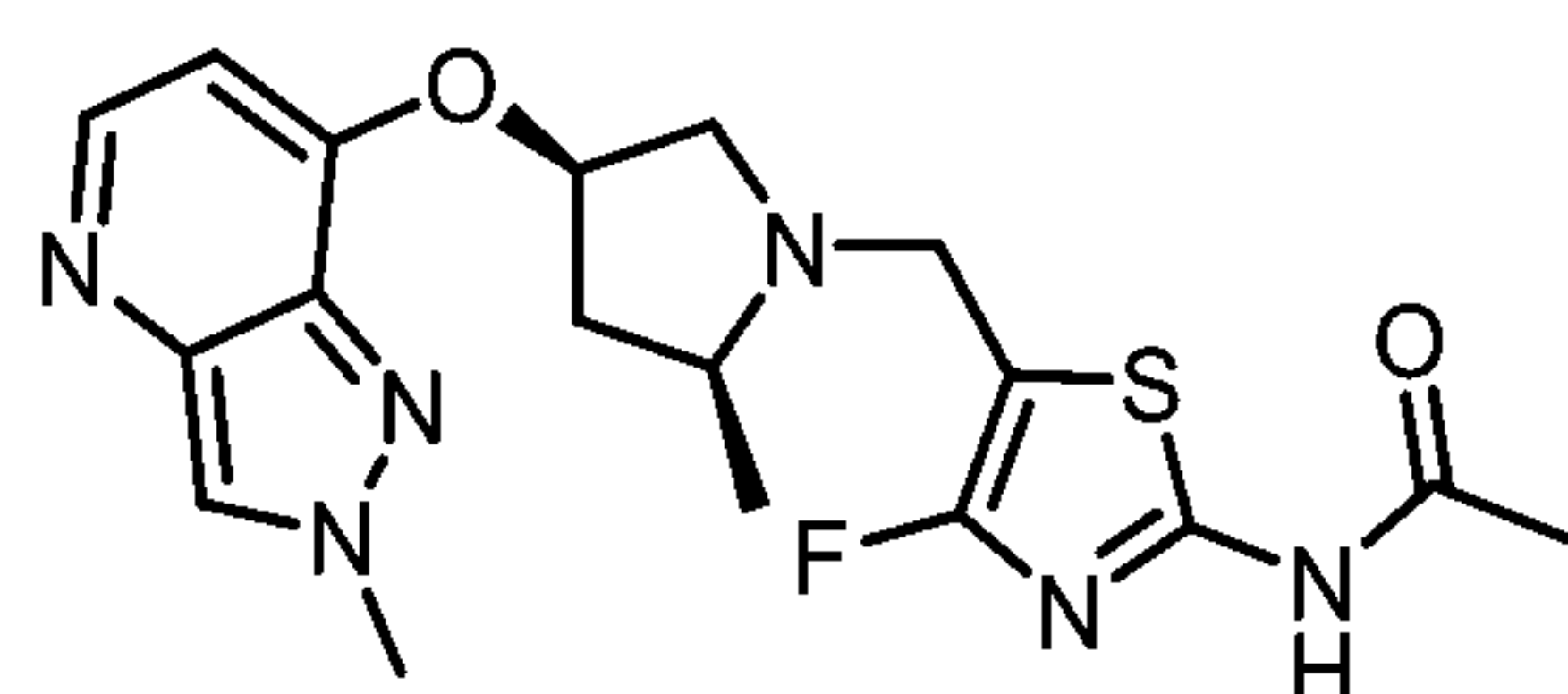


【0273】 7-溴-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶及 7-溴-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶：將 7-溴-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(1.0 g，5.05 mmol)及 NaH (303 mg，7.58 mmol，60%純度)於 THF (15 mL)中之溶液在 0°C下攪拌 15 分鐘。添加碘甲烷(788.5 mg，5.56 mmol)且將反應物在室溫下攪拌 1 小時。用水(10 mL)中止反應，用 EtOAc (3 x 20 mL)萃取，乾燥(Na_2SO_4)且真空蒸發至乾燥。藉由管柱層析(石油醚/EtOAc; 3:1 至 1:2)純化，得到呈白色固體狀之 7-溴-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(375 mg，35%)及呈黃色固體狀之 7-溴-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶(351 mg，33%)。

【0274】 7-溴-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶： ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ : 8.27 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.38 (s, 3H)。

【0275】 7-溴-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶： ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ : 8.85 (s, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H), 7.98-7.99 (m, 1H), 4.40 (s, 3H)。

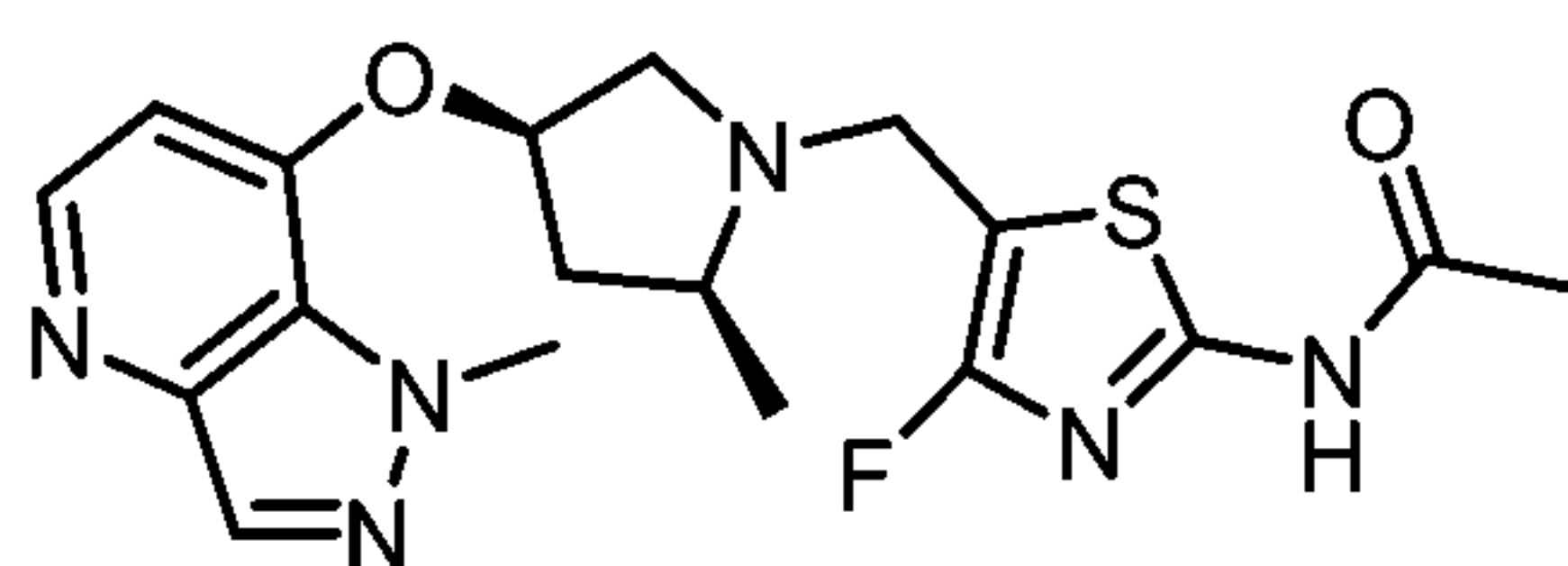
實例 134



【0276】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-溴-2-

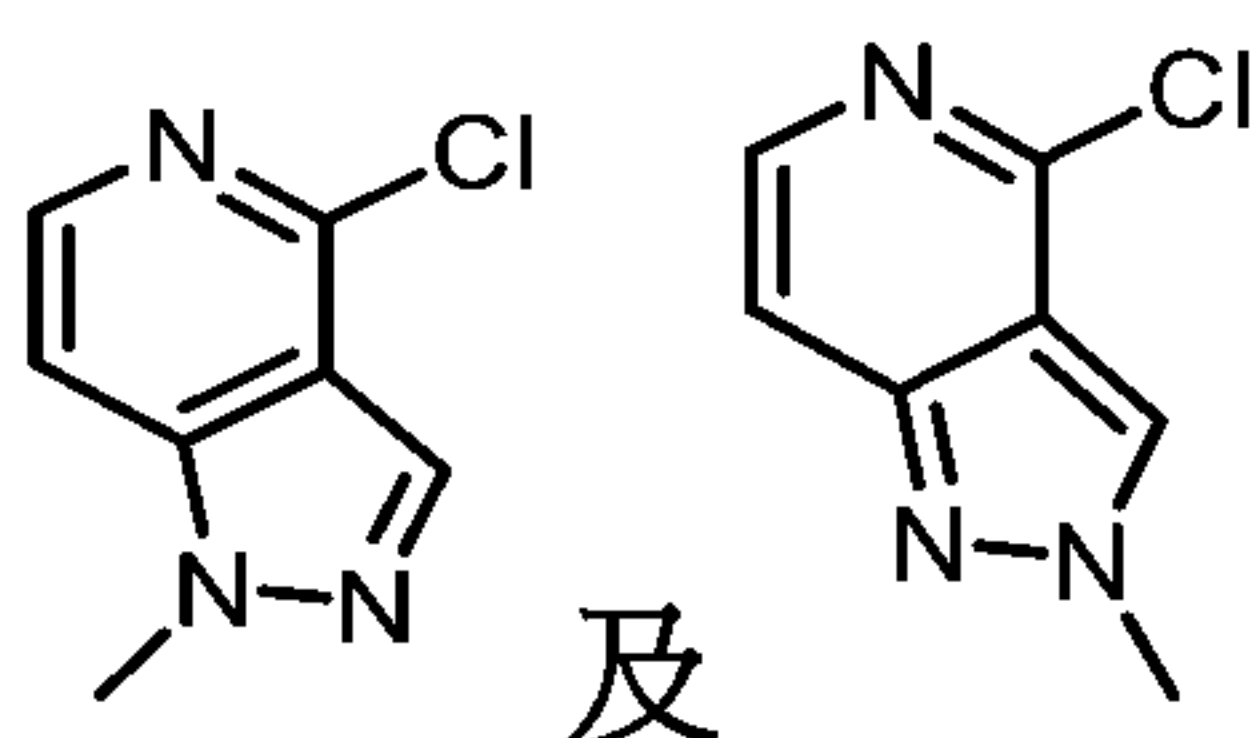
甲基-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 405.1 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.13-5.17 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.98 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.33-3.35 (m, 1H), 2.61-2.79 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 135



【0277】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-溴-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 405.1 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.58 (br s., 1H), 8.33 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.45 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.88-4.92 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.97 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.61-2.73 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.79-1.81 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

中間物 41 及 42

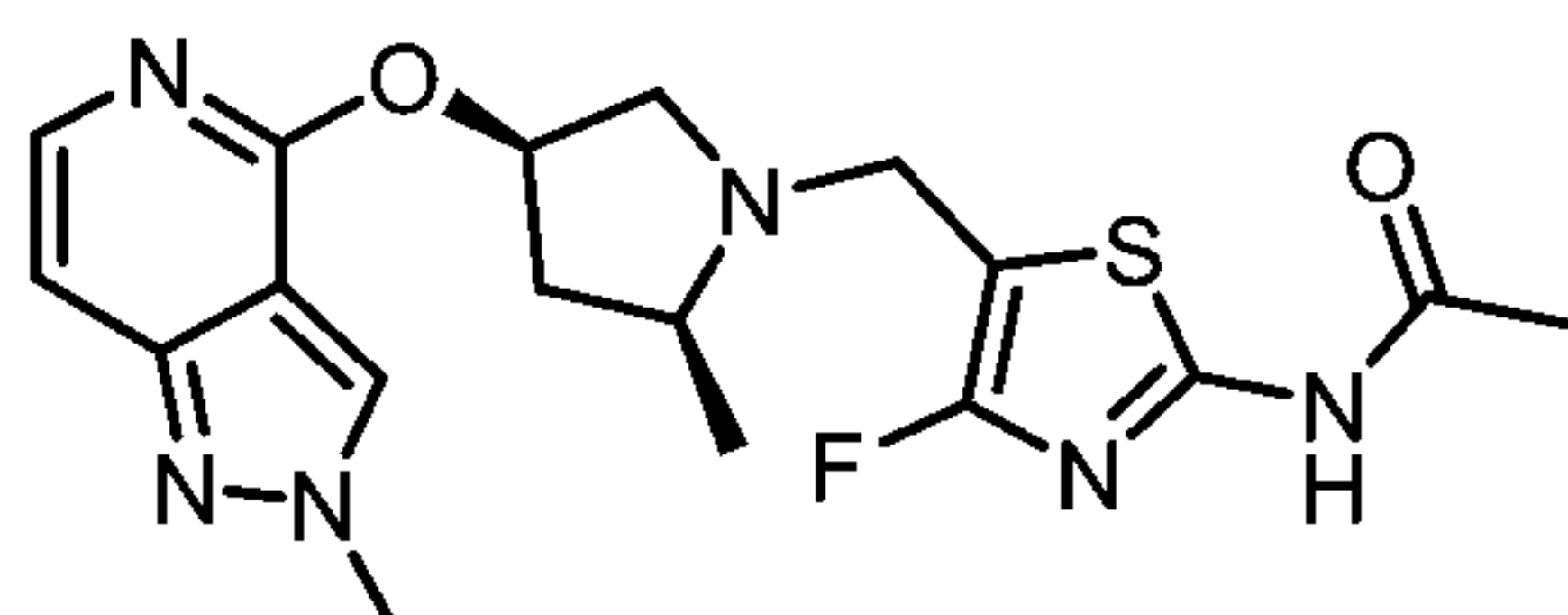


【0278】 4-氯-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶及 4-氯-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶：以與針對中間物 39 及 40 所描述類似之方式由 4-氯-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶及碘甲烷製備標題化合物。

【0279】 4-氯-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶，¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.19 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.24 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H)。

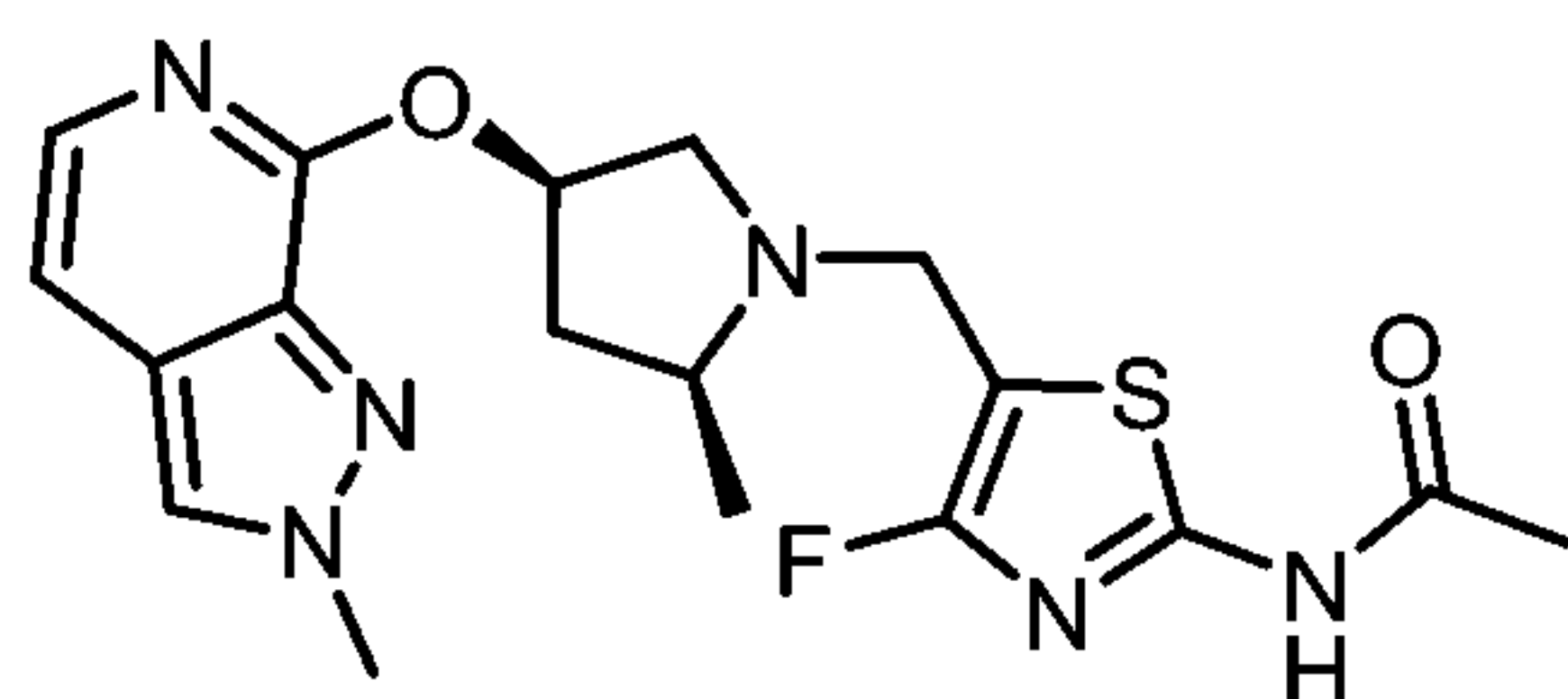
【0280】 4-氯-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶，¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H)。

實例 136



【0281】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 405.0；¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.39 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.46-5.48 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.61-3.62 (m, 1H), 3.23-3.26 (m, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

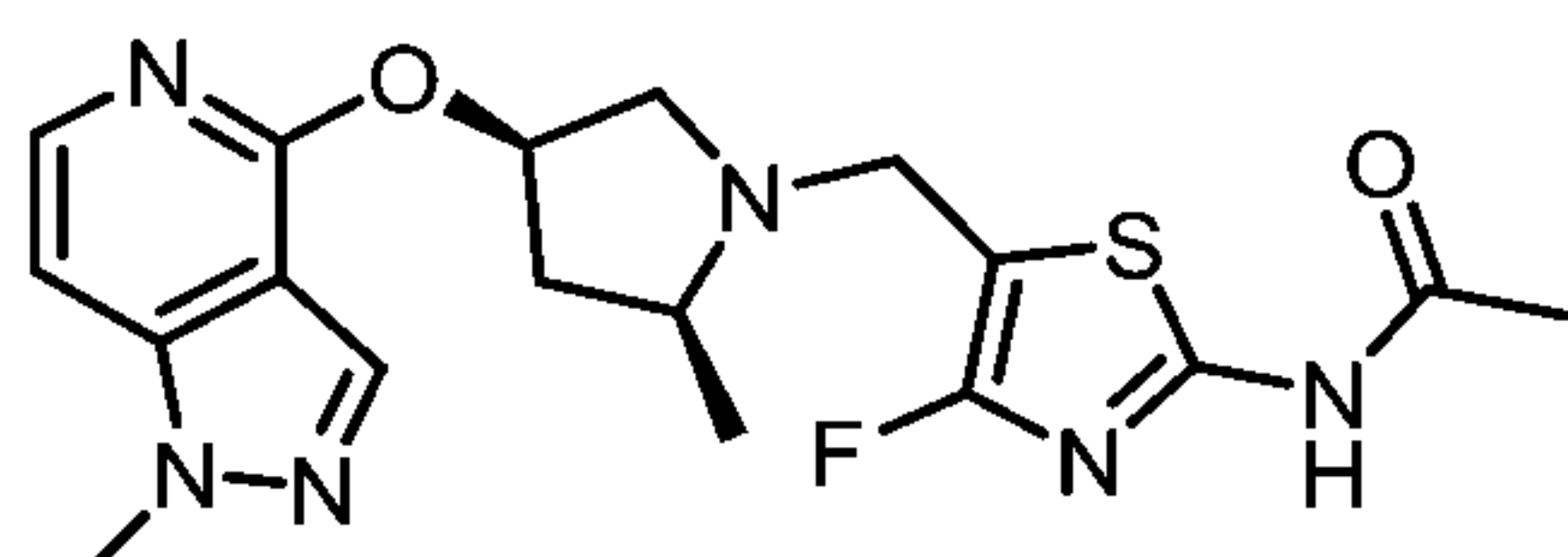
實例 137



【0282】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-氯-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 405.0；¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.18 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=6.0

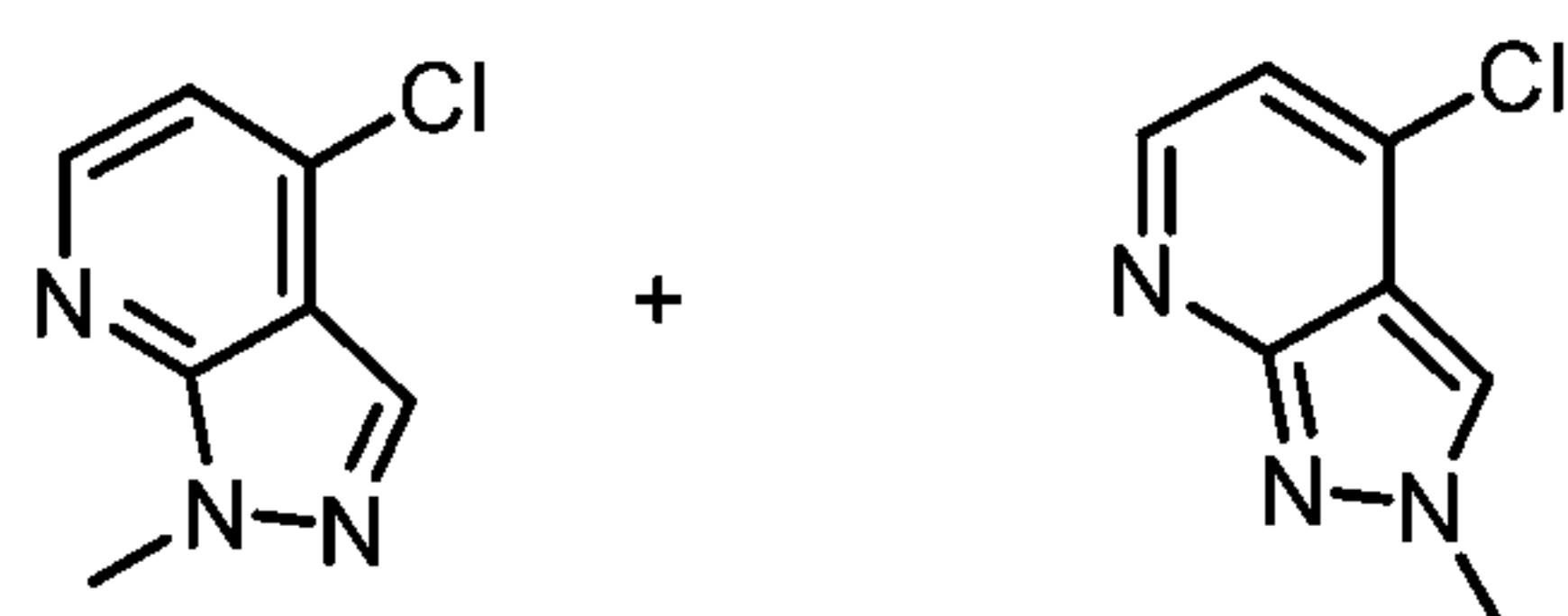
Hz, 1H), 5.53-5.55 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.64-3.66 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 1H), 2.86-2.87 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 138



【0283】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 405.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ : 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.48-5.51 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.23-3.36 (m, 1H), 2.61-2.80 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

中間物 43 及 44

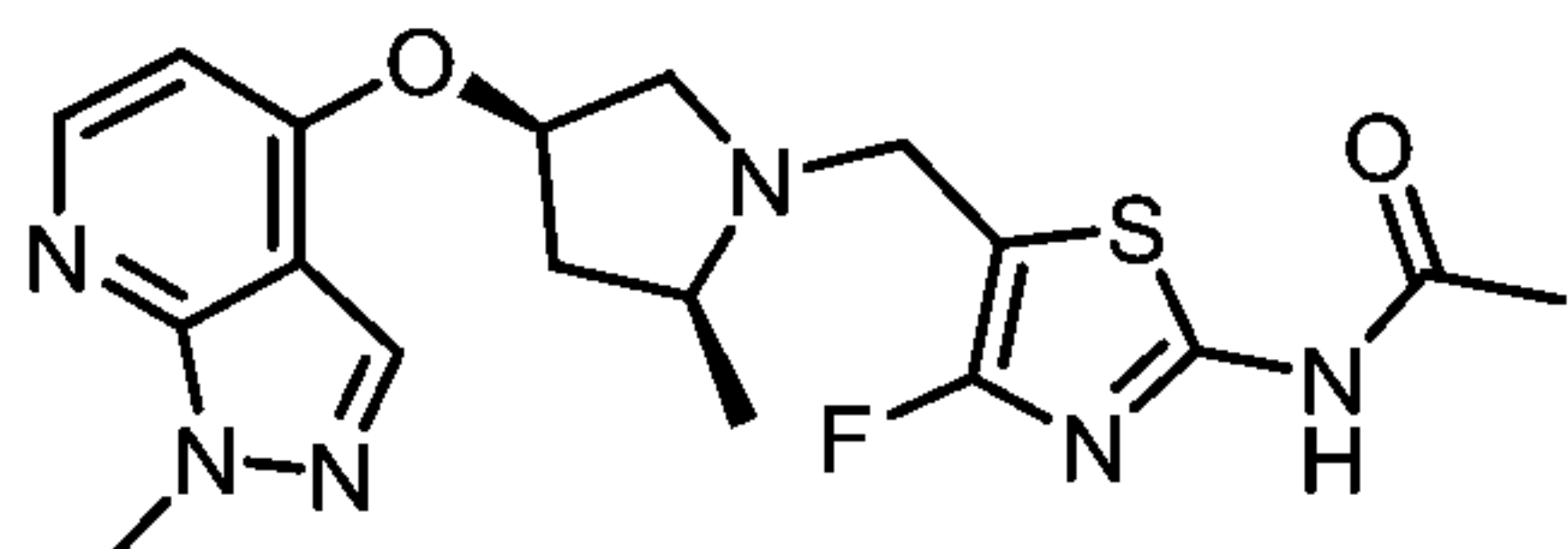


【0284】 **4-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶及 4-氯-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶**：以與針對中間物 41 及 42 所描述類似之方式由 4-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶及碘甲烷製備標題化合物。

【0285】 4-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶， ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.42 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.13 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H)。

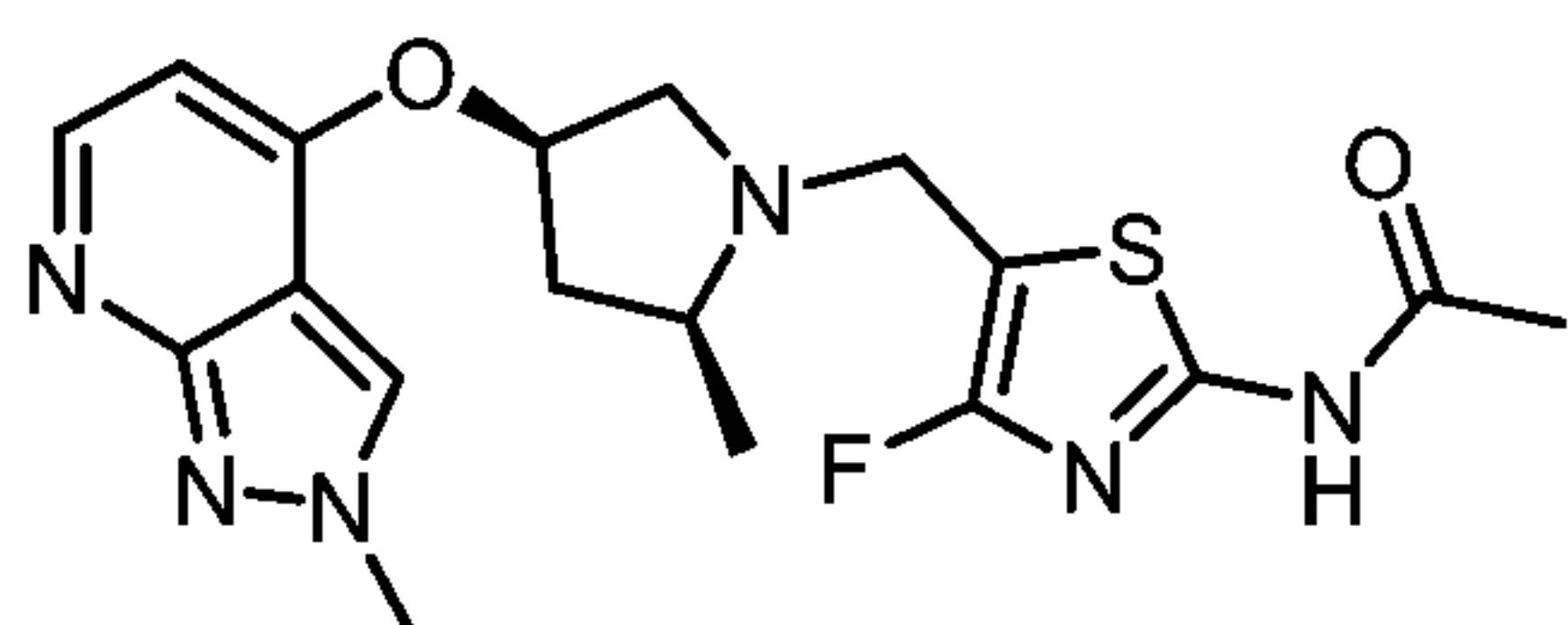
【0286】 4-氯-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶， ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.64 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.31 (s, 3H)。

實例 139



【0287】 N-(4-氯-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氯-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}] = 405.1$ ； ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.85 (s, 1H), 8.34 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.32 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.27 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

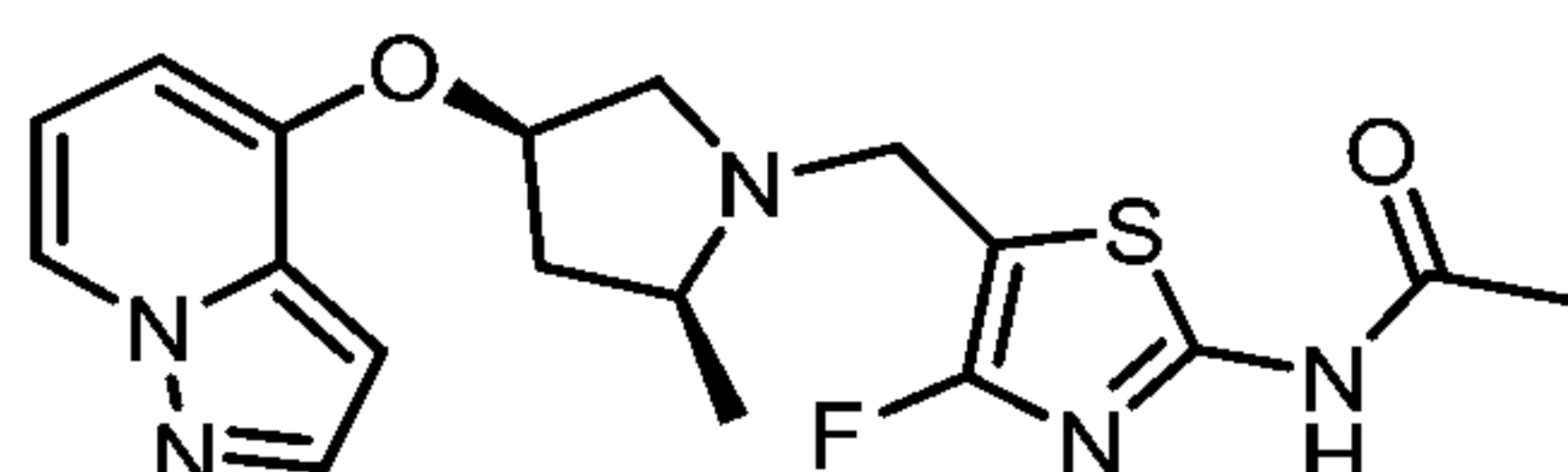
實例 140



【0288】 N-(4-氯-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氯-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}] = 405.0$ ； ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 8.41 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.48 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.04-5.10 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.03 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.62 (d,

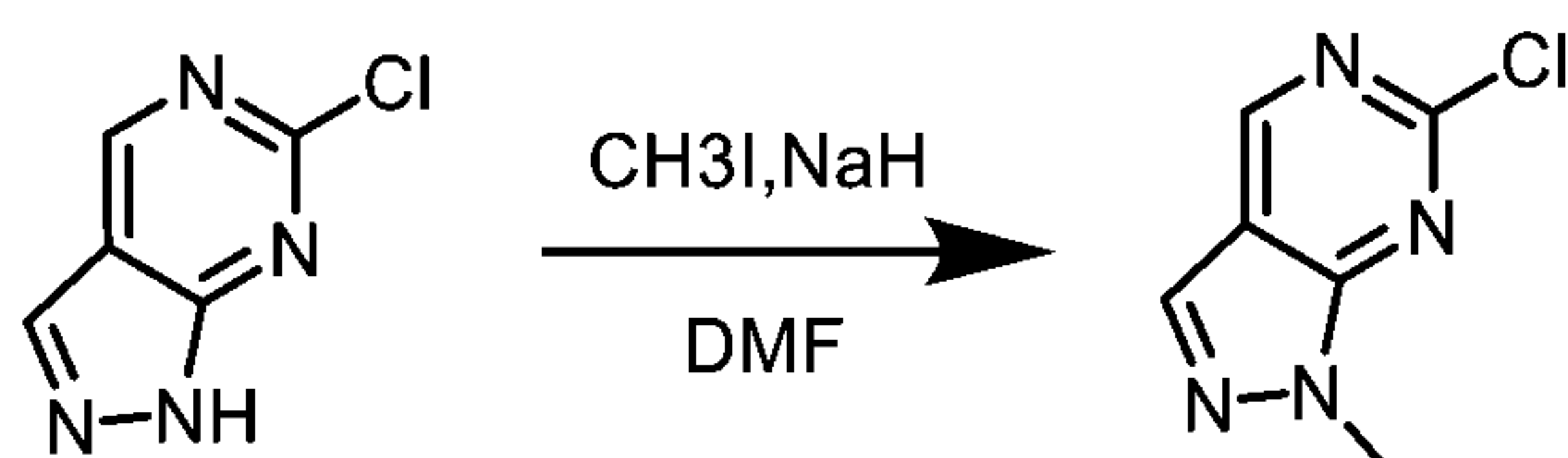
$J=14.5$ Hz, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 2.62-2.80 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 141



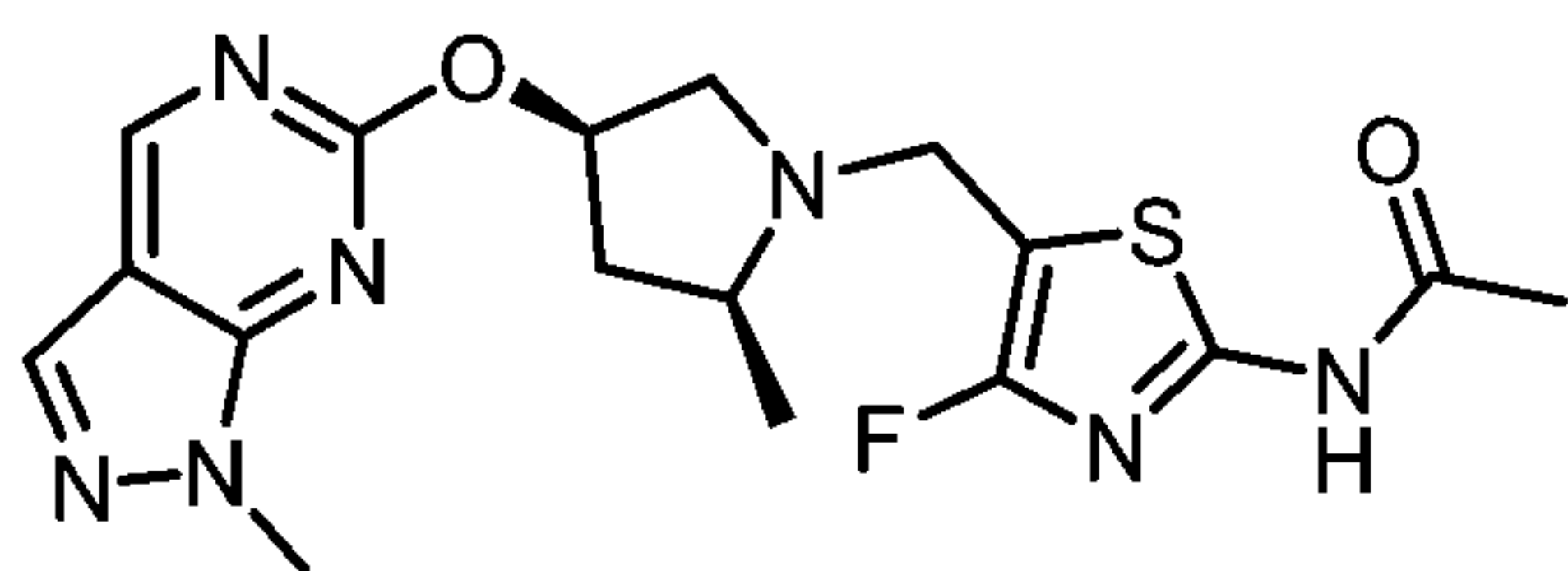
【0289】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 4-溴吡唑并[1,5-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 389.9$ ； ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.29 (br s, 1H), 8.11 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 3.98 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.27-3.30 (m, 1H), 2.70-2.74 (m, 1H), 2.51-2.62 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.27 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

中間物 45



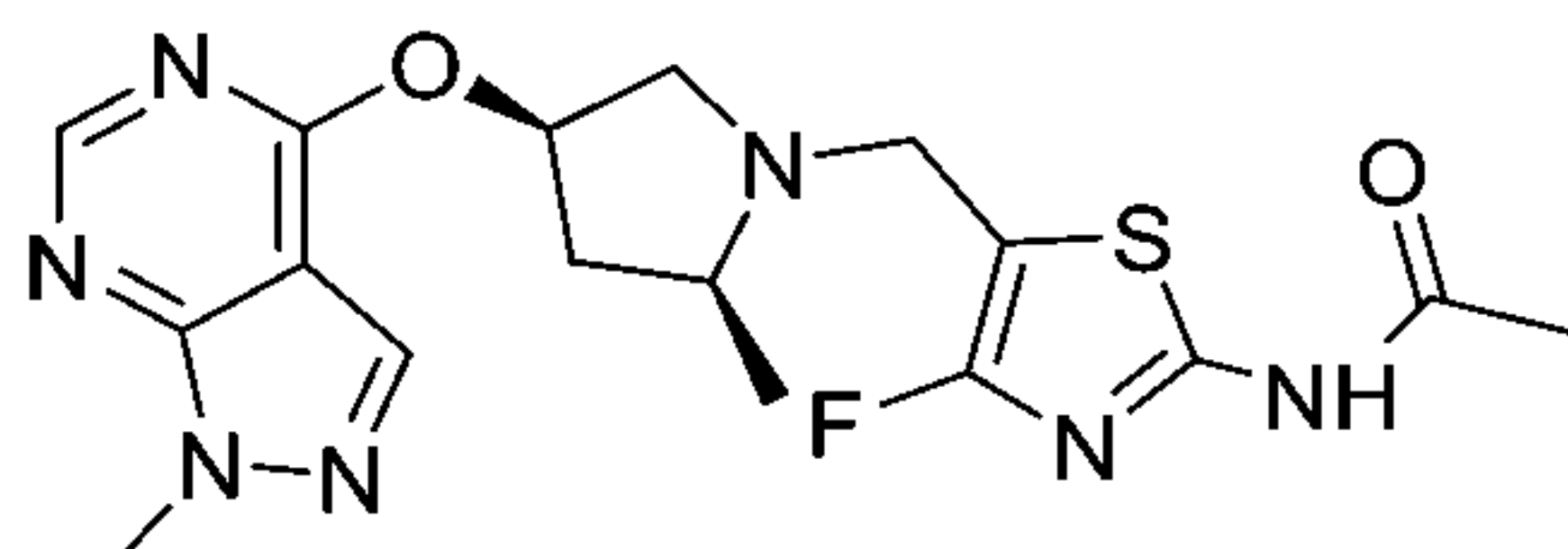
【0290】 **6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶**：在 0°C 下向 6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(500 mg，3.23 mmol)於 DMF (20 mL)中之溶液中添加 NaH (258 mg，6.46 mmol，60%純度)且將混合物在 20°C 下攪拌 0.5 小時。添加 CH_3I (596 mg，4.20 mmol)且將混合物在 20°C 下攪拌 2 小時。用飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)中止反應且用 EtOAc (30 mL x 3)萃取。將混合物真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/EtOAc；1:0 至 0:1)純化以提供呈黃色固體狀之標題化合物(130 mg，24%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.15 (s, 3H)。

實例 142



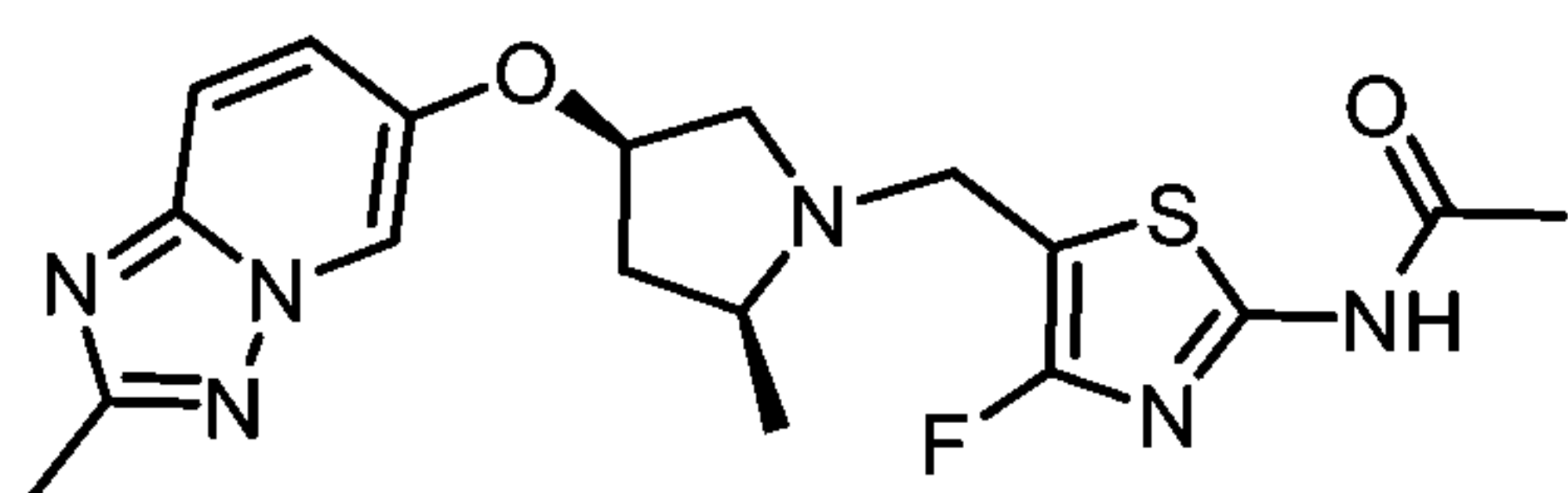
【0291】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 406.0；¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.29 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.38-5.39 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.63 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.26 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.76-2.80 (m, 1H), 2.55-2.59 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.80-1.82 (m, 1H), 1.25 (d, *J*=5.6 Hz, 3H)。

實例 143



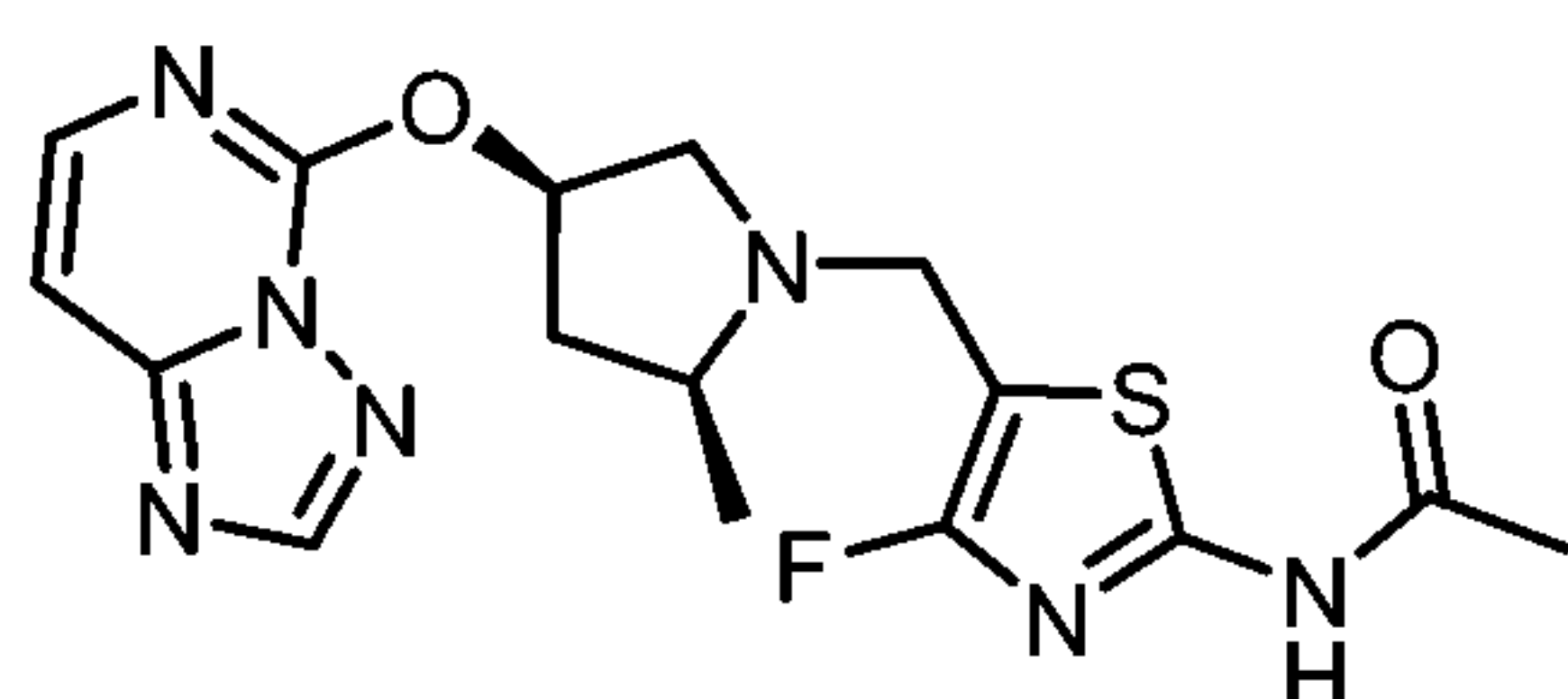
【0292】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 406.0；(400MHz, 氯仿-d) δ: 9.84 (brs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.55-5.58 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.63 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 3.27 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J*=11.6, 6.4 Hz, 1H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.76-1.78 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例 144



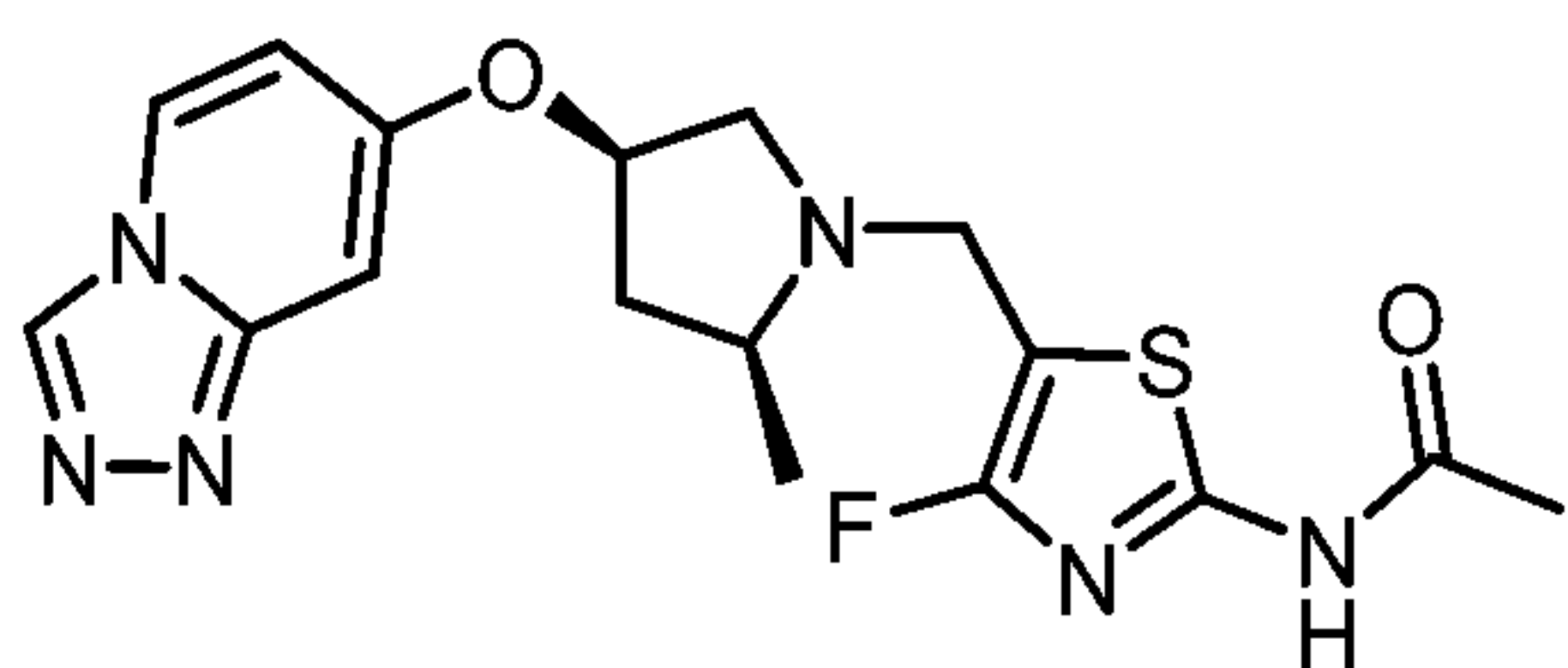
【0293】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程2中類似之方式由6-溴-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 405.0；¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.27 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=9.2, 2.0 Hz, 1H), 5.22-5.24 (m, 1H), 4.16-4.17 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 2.71-2.92 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.74-1.75 (m, 1H), 1.37 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例 145



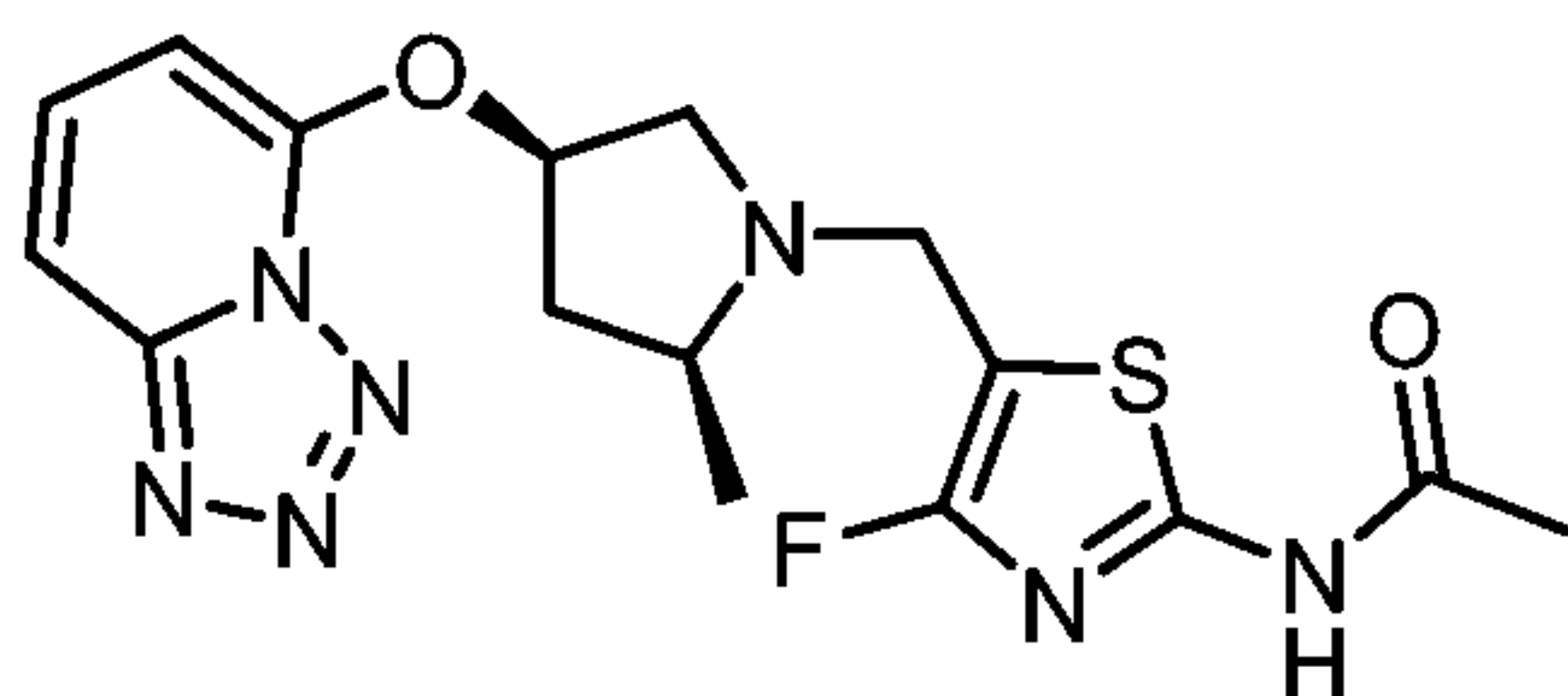
【0294】 N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程2中類似之方式由5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 392.0；¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.21 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 5.59-5.60 (m, 1H), 3.50 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 3.63 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.77-2.80 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.92-1.94 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=5.5 Hz, 3H)。

實例 146



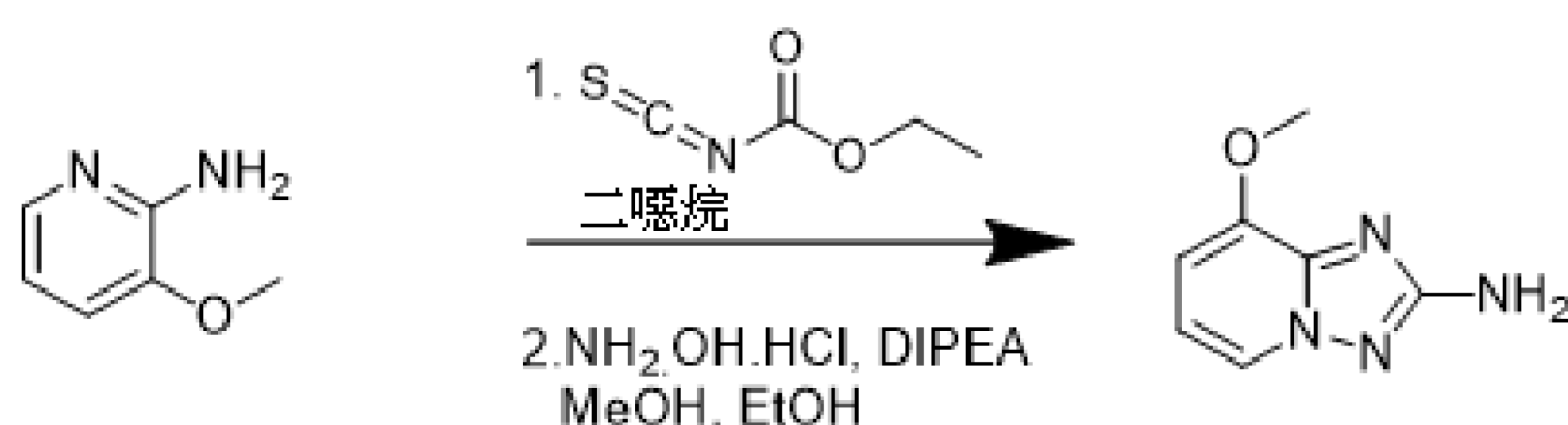
【0295】 N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 7-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.2；¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.39 (s, 1H), 7.68 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.16-5.20 (m, 1H), 4.00 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 2.63-2.82 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例 147



【0296】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(四唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯四唑并[1,5-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 392.0；¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.64 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.44-5.47 (m, 1H), 4.36 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.50-3.53 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.41 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

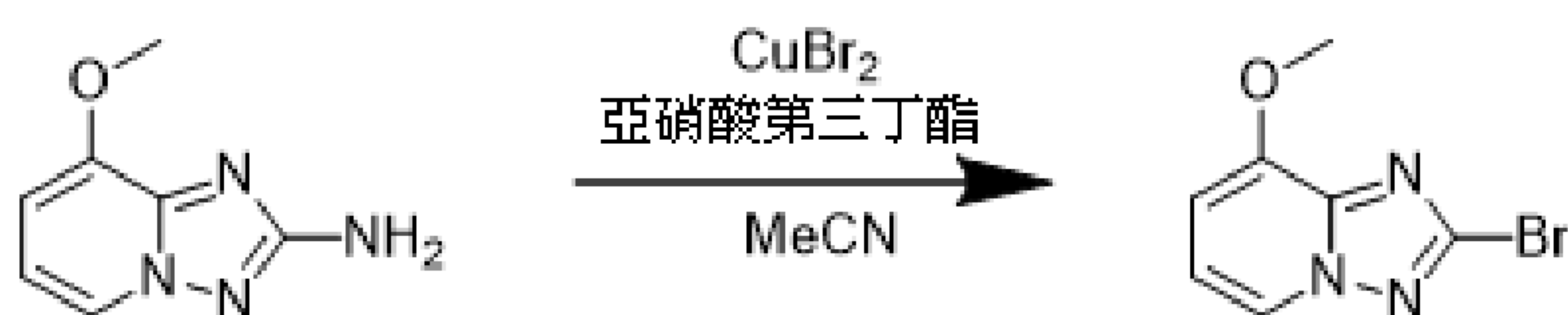
中間物 46



【0297】 **8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺**：第 1 部分；將碳異硫氰酸 O-乙酯(5.28 g，40.28 mmol)添加至 3-甲氧基吡啶-2-胺(5.0 g，40.28 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液中且將混合物在 25°C 下攪拌 16 小時。將混合物蒸發至乾燥以提供呈黃色固體狀之黃色固體(10 g)，其未進一步純化即用於第 2 部分。

【0298】 第 2 部分；向第 1 部分之化合物(10 g，39.2 mmol)於 MeOH (60 mL) 及 EtOH (60 mL) 中之懸浮液中依次添加羥基胺鹽酸鹽(13.61 g，0.196 mmol)及 DIPEA (15.19 g，117.5 mmol)，且將所得混合物在 60°C 下攪拌 16 小時。真空移除溶劑且將殘餘物用飽和 NaHCO₃ 水溶液(100 mL)處理。藉由過濾收集所得沈澱且乾燥以提供呈灰白色固體狀之標題化合物(5.50 g，85%)。

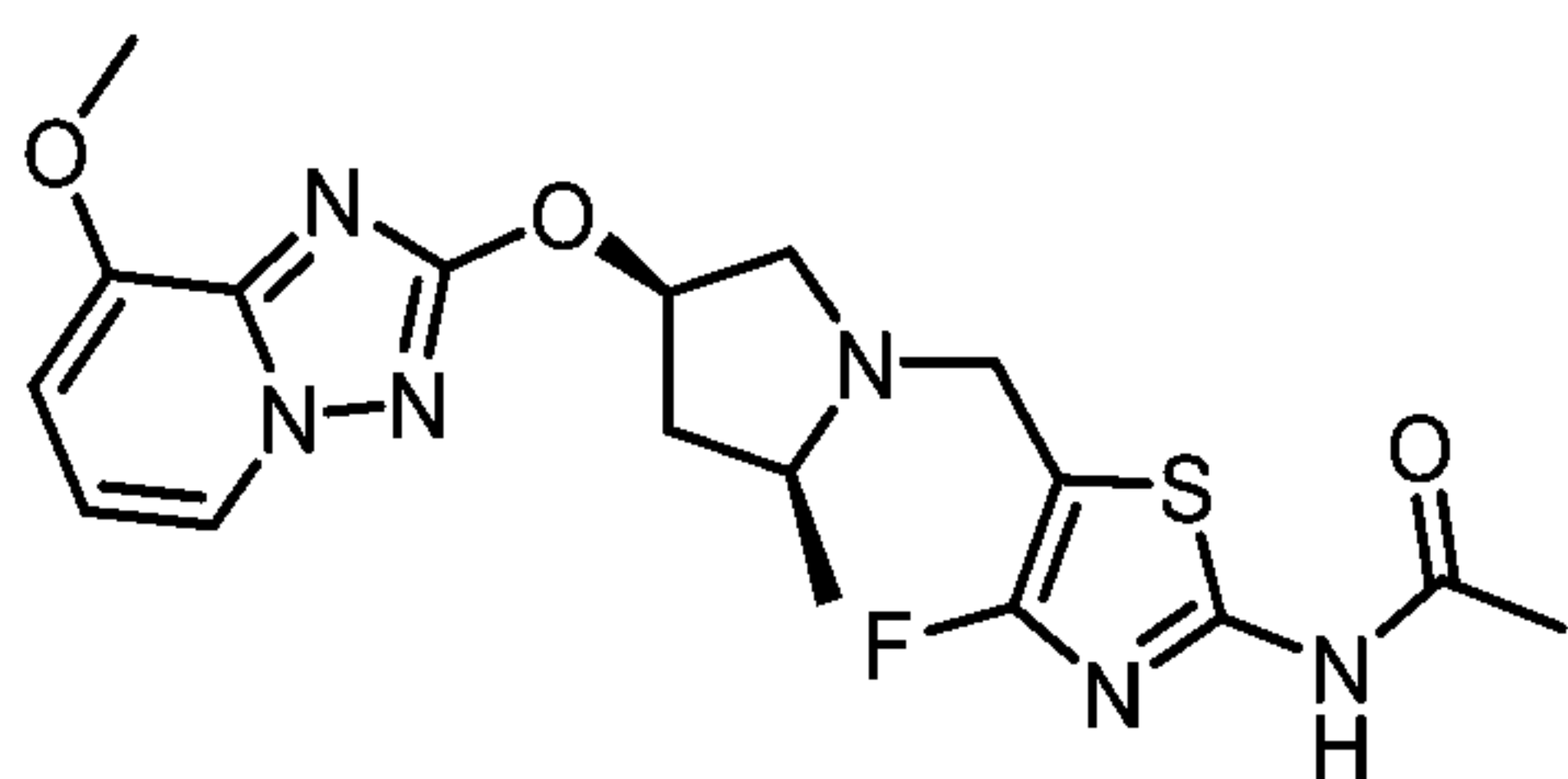
中間物 47



【0299】 **2-溴-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶**：將 CuBr₂ (2.04 g，9.14 mmol) 及亞硝酸第三丁酯(942 mg，9.14 mmol)溶解於 MeCN (20 mL) 中且在 60°C 下攪拌混合物。逐份添加 8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(1.0 g，6.09 mmol)且將混合物在 60°C 下攪拌 16 小時。將反應混合物用飽和 NaHCO₃ 水溶液(50 mL)中止反應且用 EtOAc (2 x 150 mL)萃取。將經合併之有機物用鹽水(150 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且真空蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc；1:1 至 0:1)純化以提供呈白色固體狀之標題化合物(556 mg，40%)。

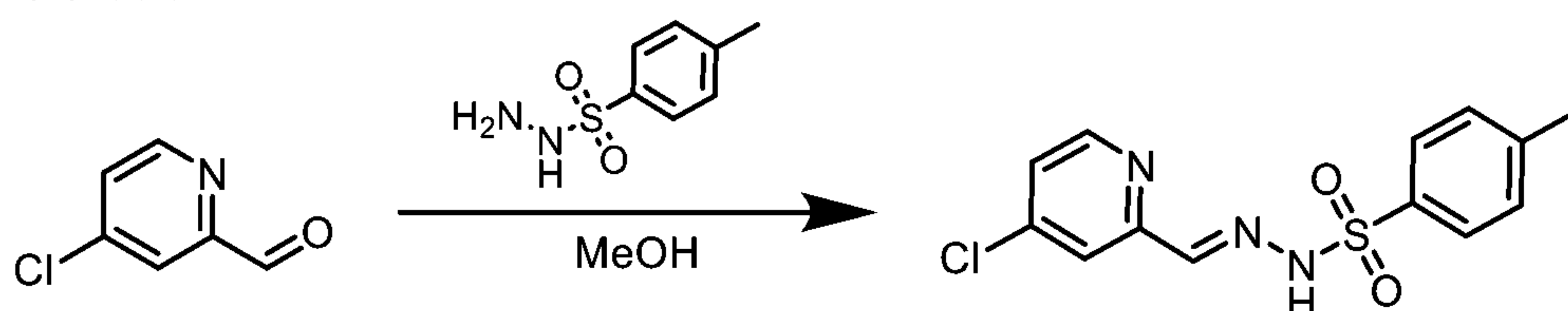
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.17 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 6.83 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。

實例 148



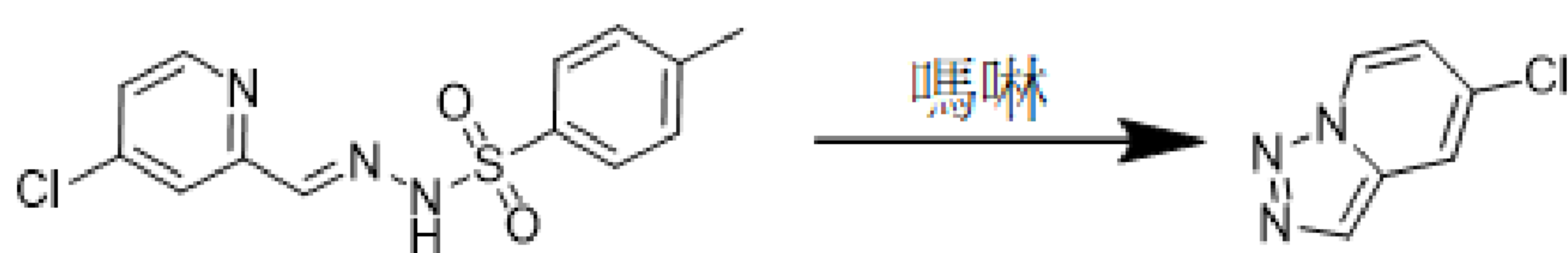
【0300】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 2-溴-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 421.0；¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.42 (br s, 1H), 8.02 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.74-6.82 (m, 2H), 5.32-5.33 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 3.64 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 3.27-3.29 (m, 1H), 2.74-2.76 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.24 (d, *J*=5.5 Hz, 3H)。

中間物 48



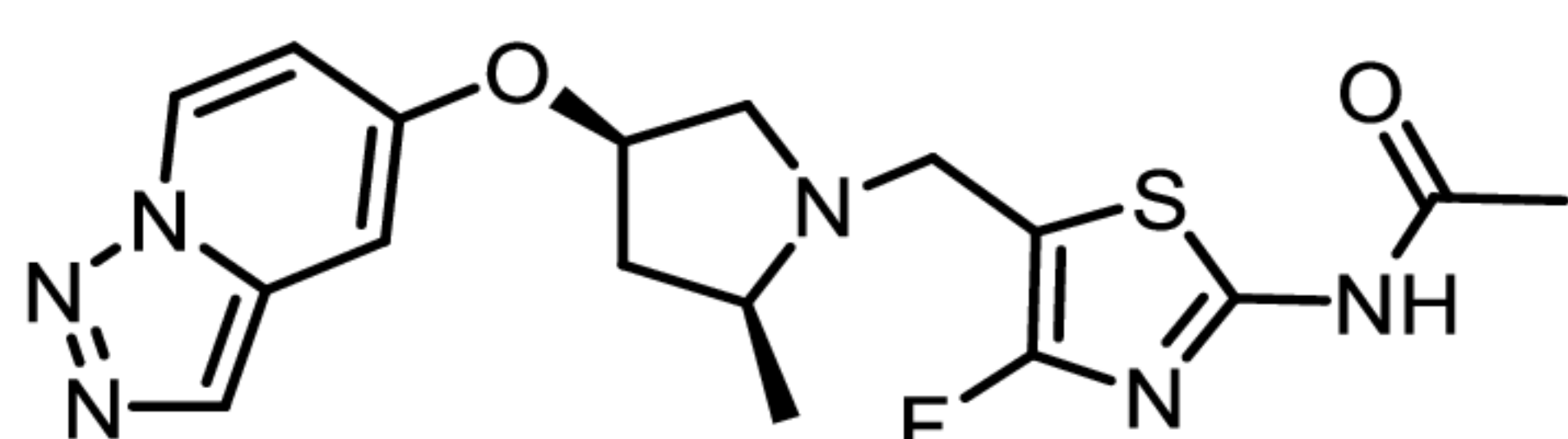
【0301】 **(E)-N'-((4-氯吡啶-2-基)亞甲基)-4-甲基苯磺醯肼**：將 4-氯吡啶甲醛 (4.50 g，31.8 mmol) 及 4-甲基苯磺醯肼 (5.92 g，31.8 mmol) 於 MeOH (50 mL) 中之混合物在 20°C 下攪拌 2 小時。藉由過濾收集固體，用 MeOH (3 mL) 洗滌且乾燥以提供呈白色固體狀之標題化合物 (9.4 g，95%)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.96 (br s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)。

中間物 49



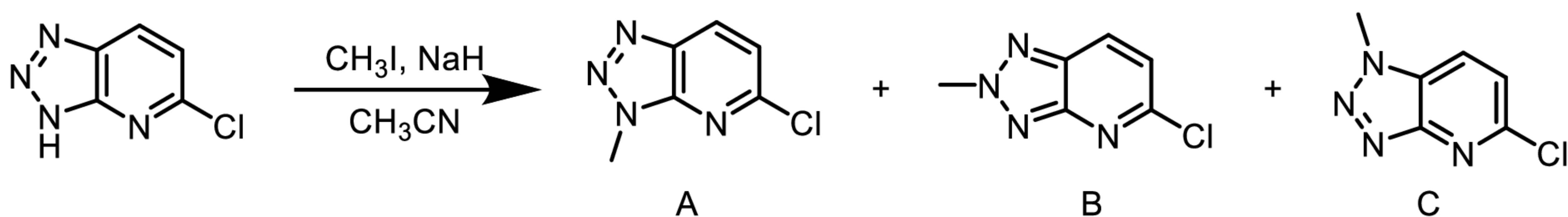
【0302】 **5-氯-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶**：將(E)-N'-((4-氯吡啶-2-基)亞甲基)-4-甲基苯磺醯肼(9.4 g，30.35 mmol)於嗎啉(90 mL)中之混合物在 130°C下攪拌 3 小時。將反應物冷卻至室溫，用 EtOAc (100 mL)稀釋且用 H₂O (2 x 50 mL)洗滌。將經合併之有機物乾燥(Na₂SO₄)且真空蒸發至乾燥以提供呈白色固體狀之標題化合物(2.1 g，45%)。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.67 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J*=7.5, 2.0 Hz, 1H)。

實例 149



【0303】 **N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.0；¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.72 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.06 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J*=7.5, 2.5 Hz, 1H), 4.86-4.87 (m, 1H), 3.99 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.60 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.21-3.24 (m, 1H), 2.60-2.73 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=5.5 Hz, 3H)。

中間物 50、51 及 52



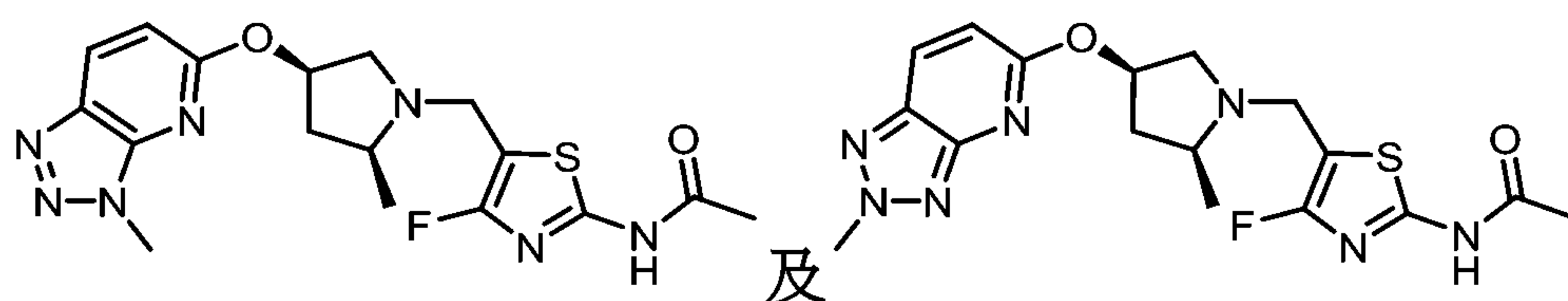
【0304】 **5-氯-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、5-氯-2-甲基-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶及 5-氯-1-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶**：在 0°C下將 NaH

(388 mg, 9.70 mmol, 60%純度)添加至 5-氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(750 mg, 4.85 mmol)於 MeCN (20 mL)中之溶液中且將混合物在 20°C下攪拌 0.5 h。添加 CH₃I (1.03 g, 7.27 mmol)且將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。用飽和 NH₄Cl 水溶液(20 mL)中止反應且用 EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將經合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)且真空蒸發至乾燥，且將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/EtOAc；1:0 至 1:1)純化以提供 5-氯-1-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(中間物 52) (210 mg, 25%)及 5-氯-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(中間物 50)與 5-氯-2-甲基-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(中間物 51)之呈黃色固體狀之混合物(300 mg, 37%)。

【0305】 中間物 48 及 49 (混合物). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 4.52 (s, 3H), 4.37 (s, 3H)。

【0306】 中間物 50. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H)。

實例 150 及 151

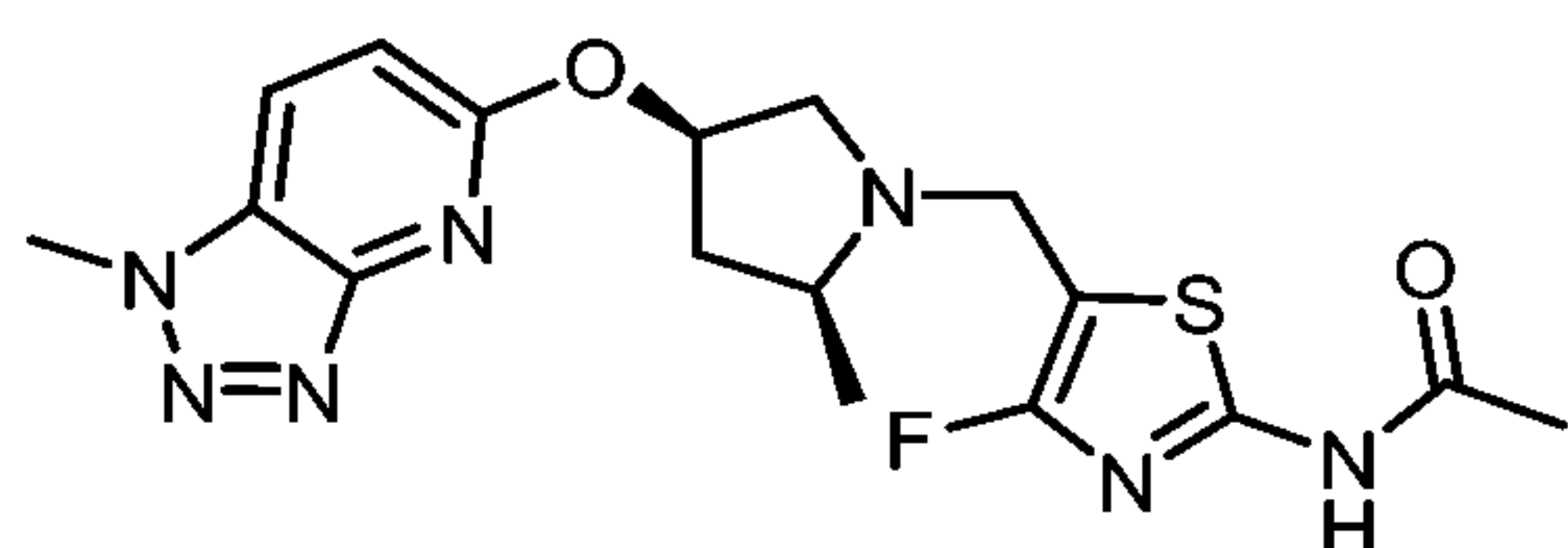


【0307】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(中間物 50)與 5-氯-2-甲基-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(中間物 49)之混合物、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。

【0308】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺(實例 150). LCMS (ESI): [M+H] = 406.0 ; ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.19 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.47-5.51 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.96 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 3.58 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.21-3.24 (m, 1H), 2.61-2.81 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

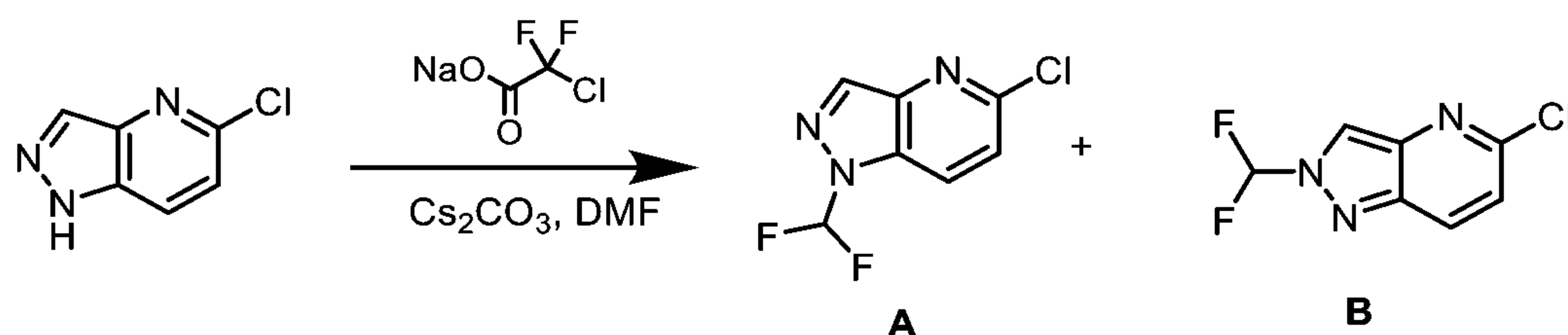
【0309】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺(實例 151). LCMS (ESI): [M+H] = 406.0 ; ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.11 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.91(d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.41-5.43 (m, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.99 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 3.21-3.24 (m, 1H), 2.64-2.80 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.67-1.72 (m, 1H), 1.27 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例 152



【0310】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 2 中類似之方式由 5-氯-1-甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 406.0 ; ¹HNMR (400 MHz, MeCN-d₃) δ: 10.10 (br s, 1H), 8.03 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.59-5.62 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.13-4.15 (m, 1H), 3.65-3.67 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.90-1.92 (m, 1H), 1.46 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

中間物 52 及 53



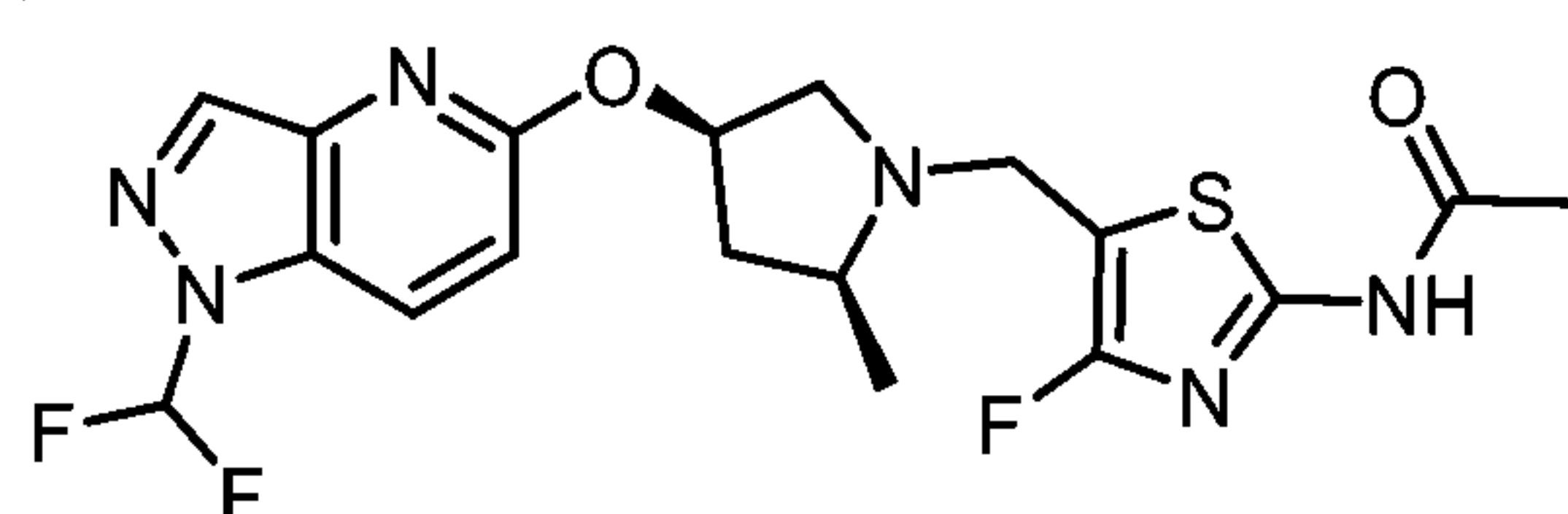
【0311】 5-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶及 5-氯-2-(二氟甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶

【0312】 向 5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.5 g, 9.77 mmol)於 DMF (20 mL)中之溶液中添加 Cs₂CO₃ (9.55 g, 29.31 mmol)及 2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(4.5 g, 29.31 mmol)且將反應物在 120°C下攪拌 6 h。將反應混合物過濾且將濾液用 H₂O (20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。將經合併之有機物用 H₂O (20 mL x 3)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且真空蒸發至乾燥。將殘餘物藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈白色固體狀之 5-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(異構體 A；535 mg, 27%)及 5-氯-2-(二氟甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(異構體 B；432 mg, 22%)。

【0313】 中間物 52. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*= 59.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H)。

【0314】 中間物 53. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.48 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*= 60.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=9.5 Hz, 1H)。

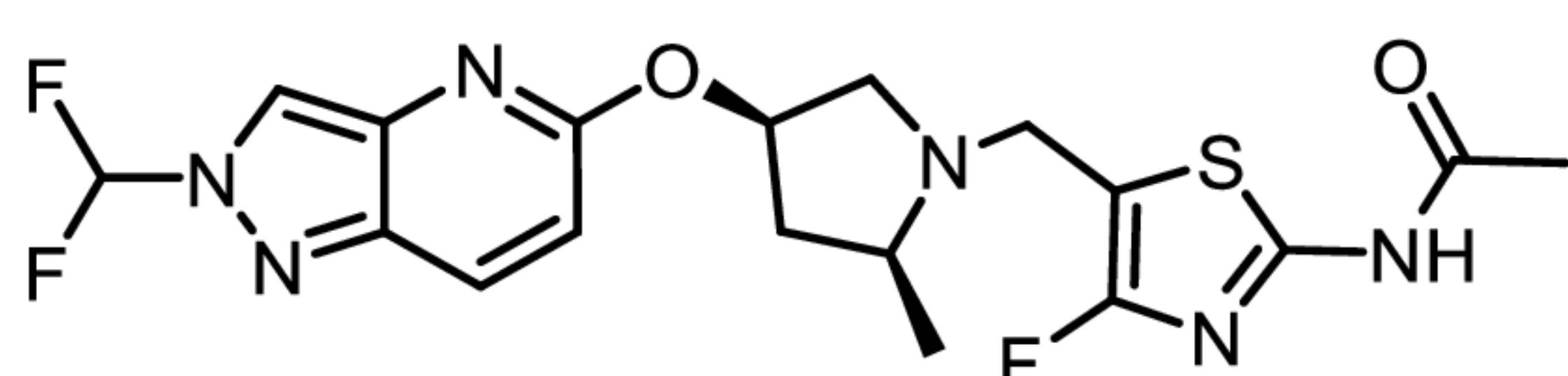
實例 153



【0315】 N-(5-(((2S,4R)-4-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺。以與流程 2 中類似之方式由 5-氯

-1-(二氟甲基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 441.0 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.67 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=59.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.36-5.42 (m, 1H), 3.99 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.26 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

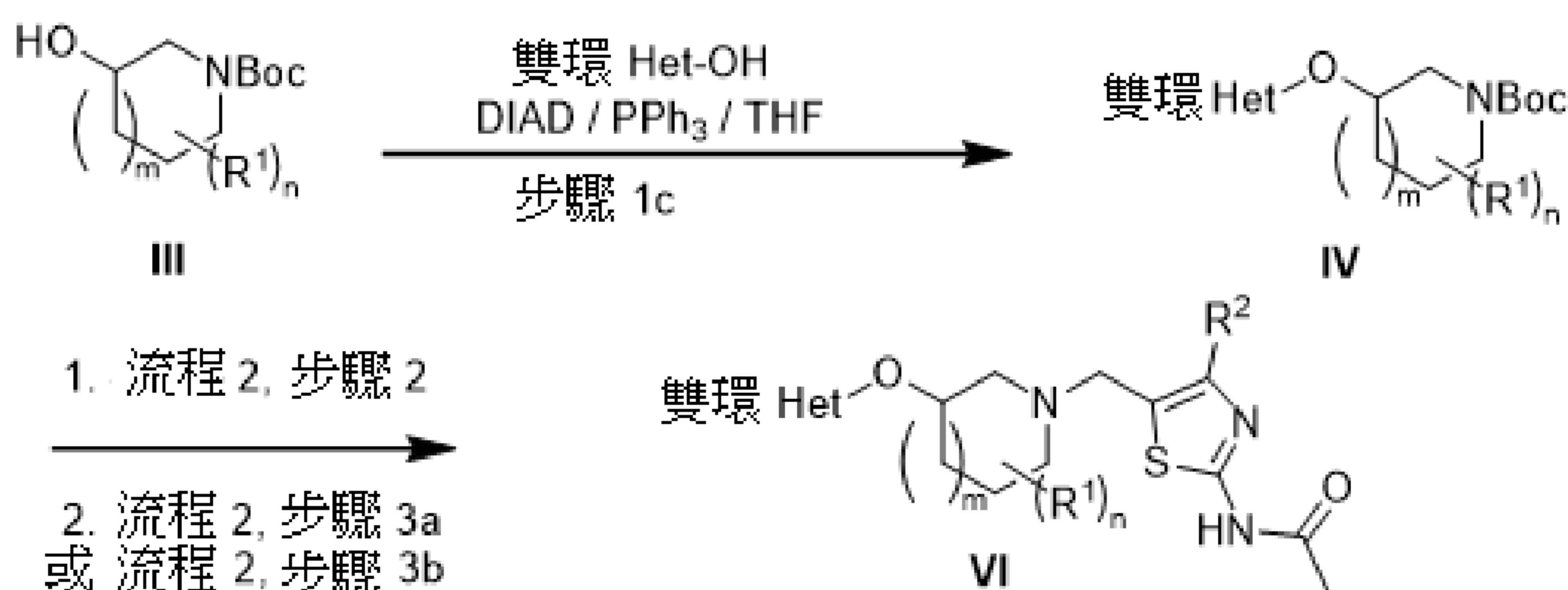
實例 154



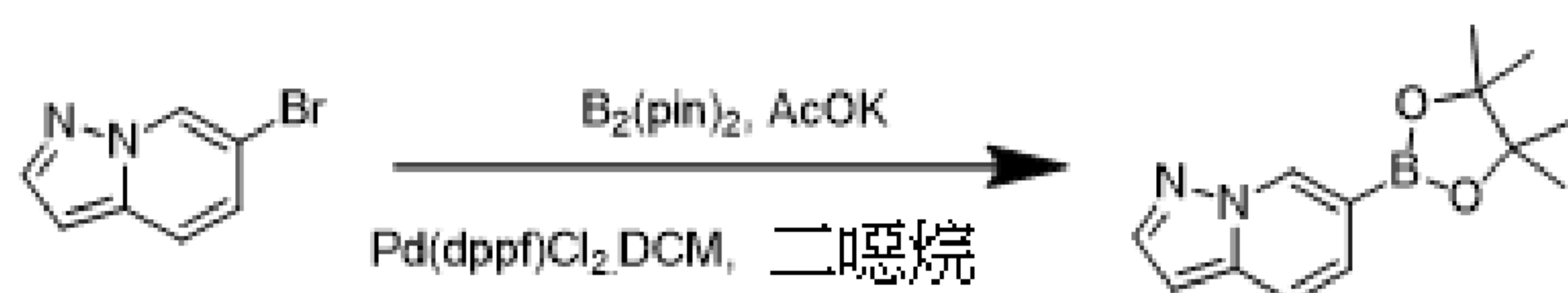
【0316】 N-(5-(((2S,4R)-4-((2-(二氟甲基)-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺。以與流程 2 中類似之方式由 5-氯-2-(二氟甲基)-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶、(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 441.0 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.67 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=60.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.35-5.41 (m, 1H), 3.99 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.49-2.61 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.67-1.74 (m, 1H), 1.26 (d, $J=5.5$ Hz, 3H)。

流程 3

【0317】 或者可使用流程 3 中所描述之一般化學方法來製備中間物 IV。

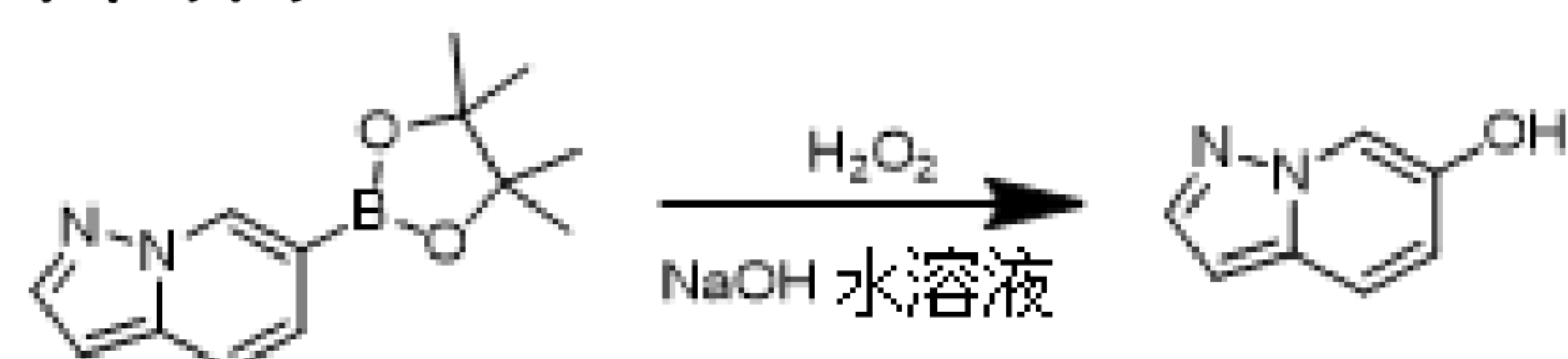


中間物 54



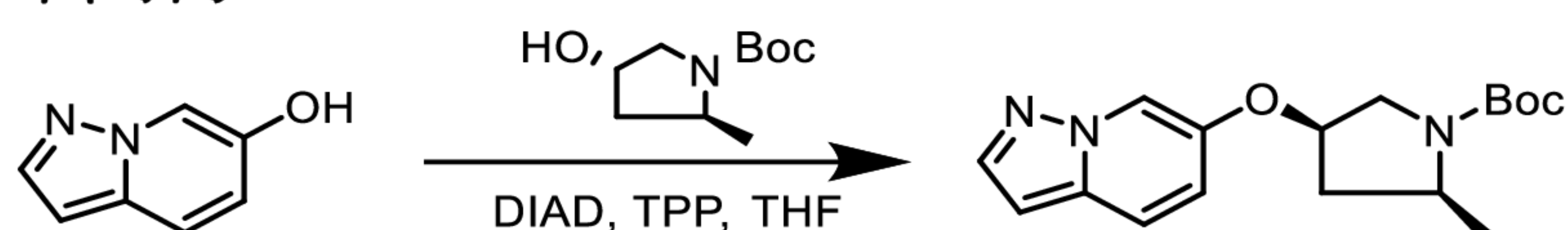
【0318】 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶：將 6-溴吡啶并[1,5-a]吡啶(0.30 g，1.52 mmol)、乙酸鉀(0.373 g，3.80 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.124 g，0.152 mmol)及雙(頻那醇合)二硼(0.463 g，1.82 mmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物在 N₂下在 100°C下攪拌 12 小時。將混合物經矽藻土墊過濾且將濾液蒸發至乾燥以提供呈棕色油狀之標題化合物(400 mg)，其未進一步純化直接用於下一步驟。LCMS (ESI): [M+H] = 245.2

中間物 55



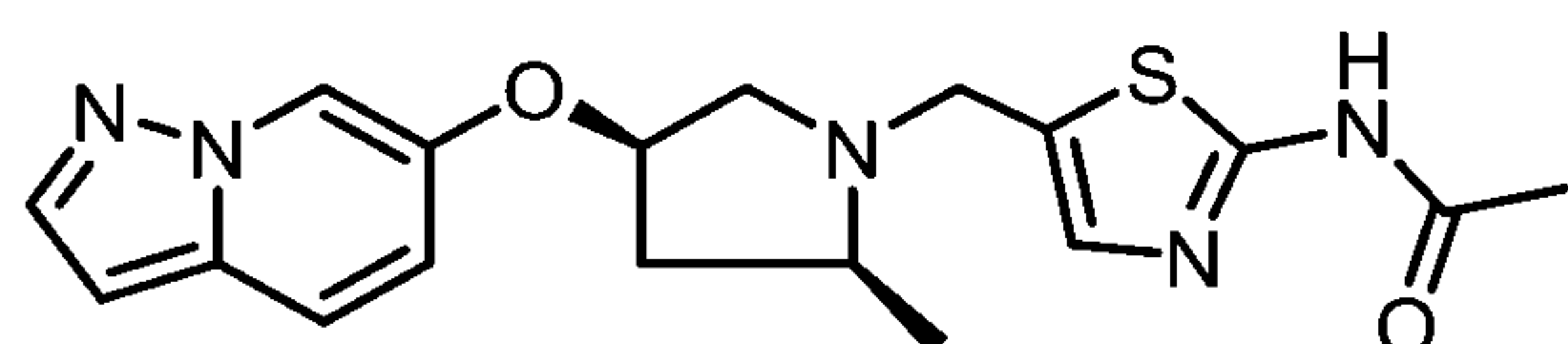
【0319】 吡啶并[1,5-a]吡啶-6-醇：將 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(400 mg，1.64 mmol)、過氧化氫(0.558 g，4.92 mmol，30%純度)及 NaOH 水溶液(2 M，2.46 mL)於 THF (10 mL)中之混合物在 0°C下攪拌 3 小時。將混合物用 Na₂SO₃ (飽和，5 mL)中止反應，用 DCM (3 x 5 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥(Na₂SO₄)，真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析純化(石油醚/EtOAc；1:1)以提供呈棕色固體狀之標題化合物(105 mg，47%)。¹H NMR (500MHz, MeOH-d₄) δ: 8.04 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J*=9.5, 2.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=2.5 Hz, 1H)。

中間物 56



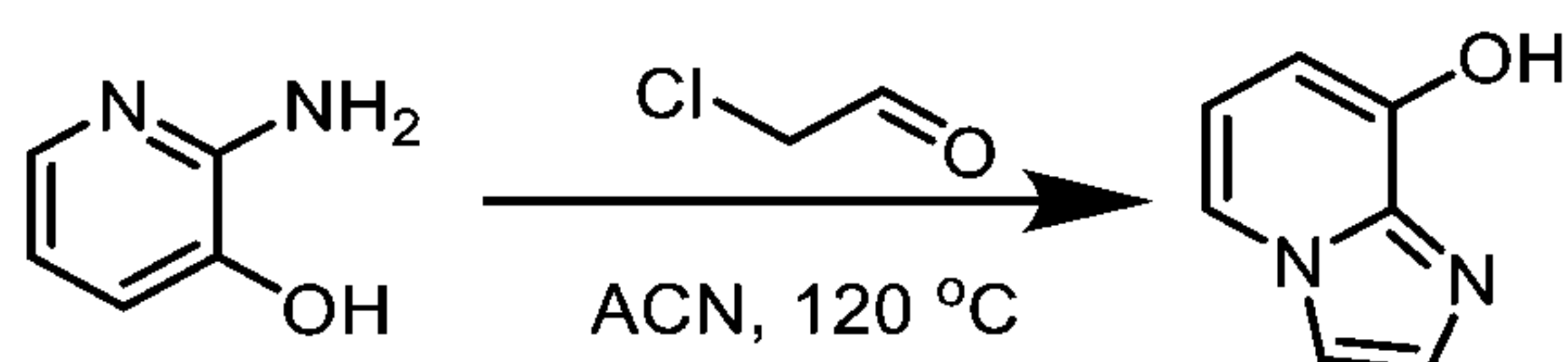
【0320】 (2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：將吡唑并[1,5-a]吡啶-6-醇(240 mg, 1.79 mmol)、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 1.49 mmol)、DIAD (603 mg, 2.98 mmol, 585.27 μ L)及三苯基膦(782 mg, 2.98 mmol)於 THF (5 mL)中之混合物在 55°C 下攪拌 12 小時。將混合物真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/EtOAc; 10:1)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(220 mg, 46%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J =9.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J =9.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.76-4.79 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.62-3.81 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34-1.35 (m, 3H)。

實例 155



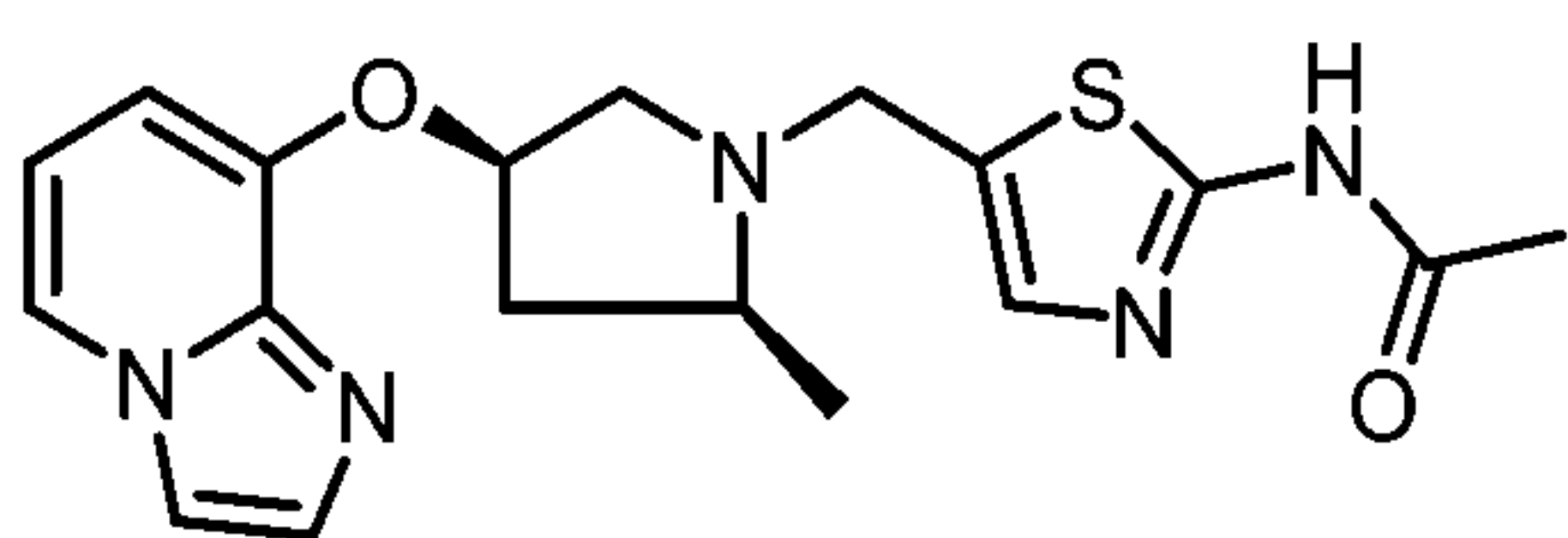
【0321】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 3 中類似之方式由吡唑并[1,5-a]吡啶-6-醇、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+Na] = 393.8$ 。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ : 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J =9.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.99 (dd, J =10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.72-4.75 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.17-3.21 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.26 (d, J =5.6 Hz, 3H)。

中間物 57



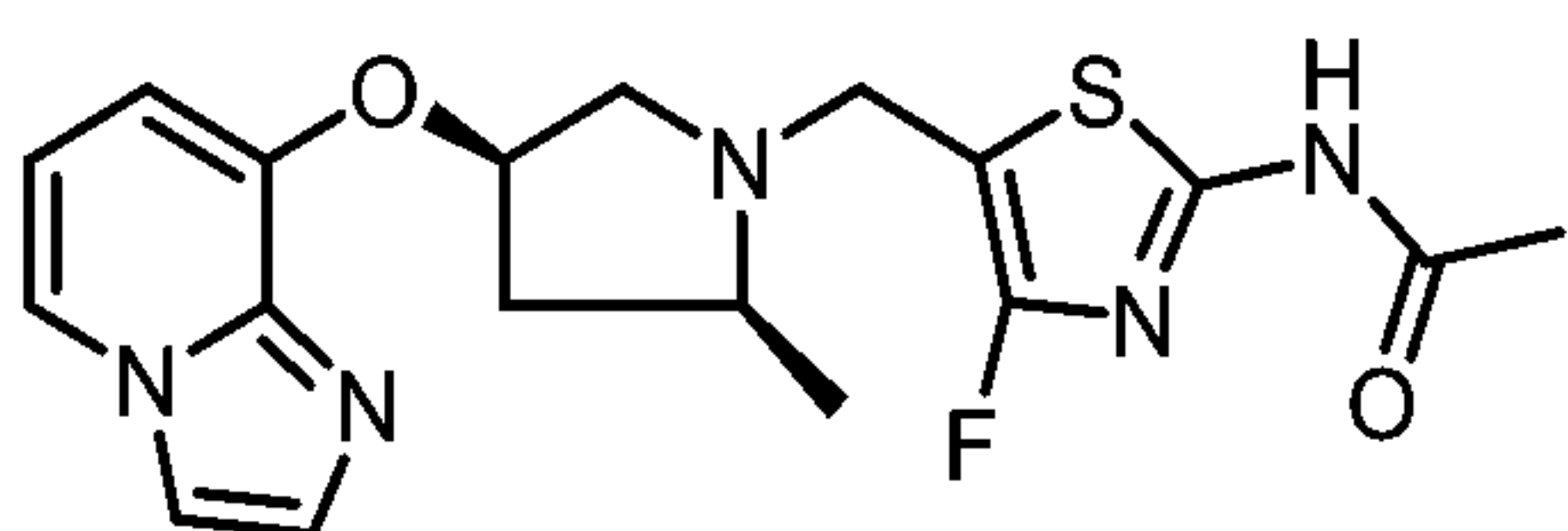
【0322】 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇：向 2-胺基吡啶-3-醇(5 g, 45.41 mmol)於 MeCN (50 mL)中之溶液中添加 2-氯乙醛(46 g, 234.39 mmol)且將反應混合物在 N₂ 氛圍下在沒有光之情況下在 120°C下攪拌 6 小時。將混合物真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析(PE/EtOAc; 1/0 至 1/1)純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(2.73 g, 44%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 8.59 (br s, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 6.67-6.77 (m, 2H)。

實例 156



【0323】 N-(5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 3 中類似之方式由咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 372.0; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.86 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.63 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.84-4.87 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.18-3.21 (m, 1H), 2.66-2.70 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

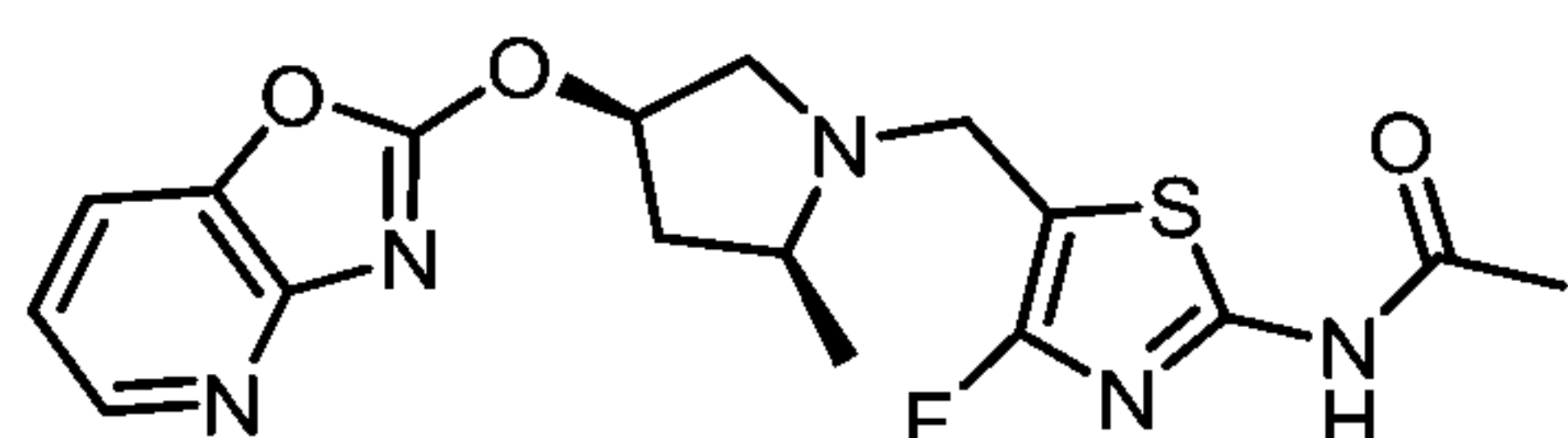
實例 157



【0324】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 3 中類似之方式由咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)

乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 390.0$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.05 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.97-4.99 (m, 1H), 4.01 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.36-3.38 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.30 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。

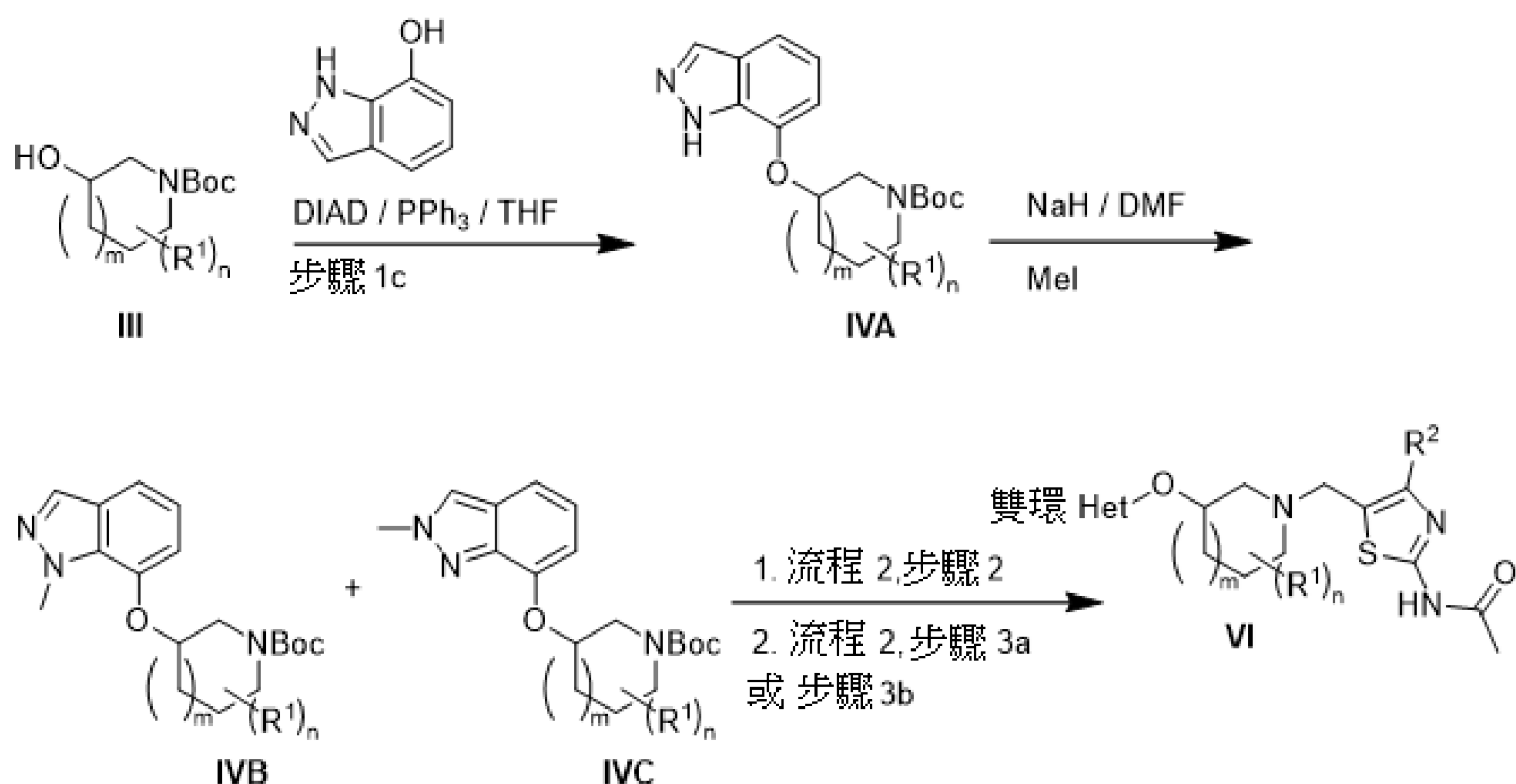
實例 158



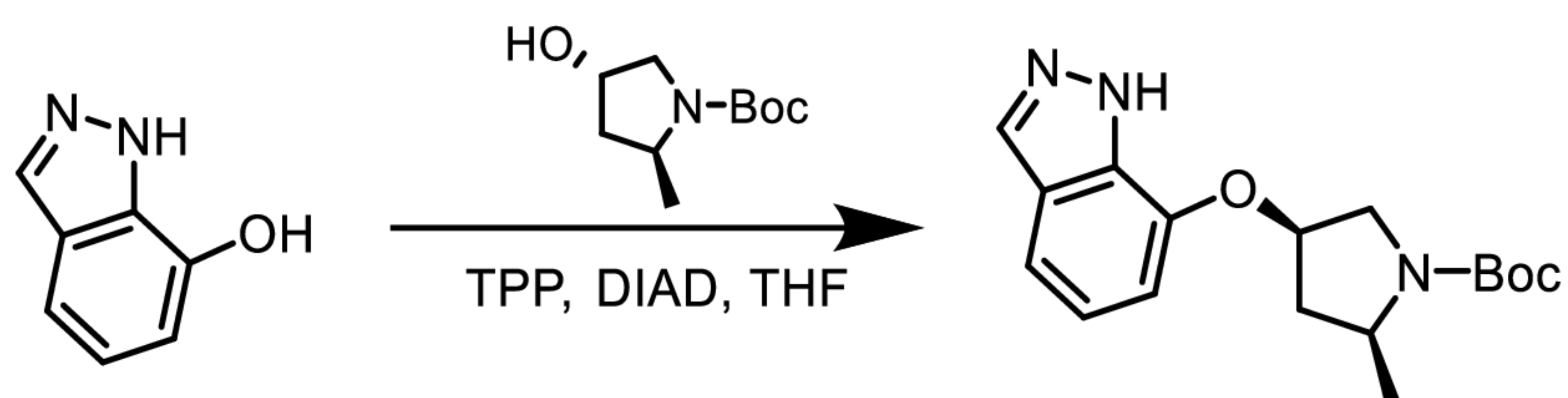
【0325】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 3 中類似之方式由噁唑并[4,5-b]吡啶-2-醇、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 392.0$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 8.17 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.35-5.37 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.50 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.51-2.65 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.68-1.69 (m, 1H) 1.17 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

流程 4

【0326】 或者可使用流程 4 中所描述之一般化學方法來製備式 IV 之化合物 (A、B、C)。

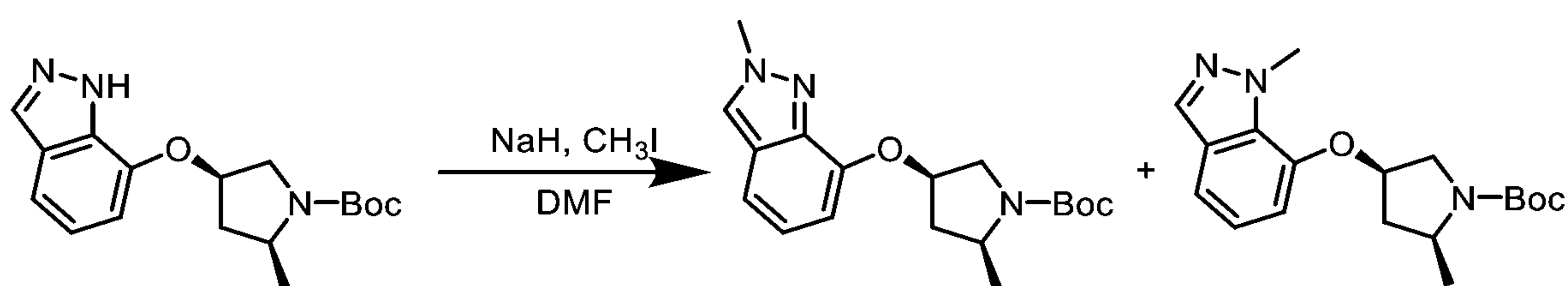


中間物 58



【0327】 (2S,4R)-4-((1H-吲唑-7-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：向1H-吲唑-7-醇(250 mg，1.86 mmol)及(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(312 mg，1.55 mmol)於 THF (25 mL)中之溶液中添加 PPh₃ (813 mg，3.10 mmol)及 DIAD (627 mg，3.10 mmol)且將混合物在 N₂下在 60°C下攪拌 3 h。真空移除溶劑且將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析儀(石油醚/EtOAc；3:1)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(273 mg，55%)。LCMS (ESI): [M+H] = 318.0；¹HNMR (400 MHz, CDCl₄) δ: 10.53 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.04-5.05 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 3.79-3.82 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (d, J=5.6 Hz, 3H)。

中間物 59 及 60



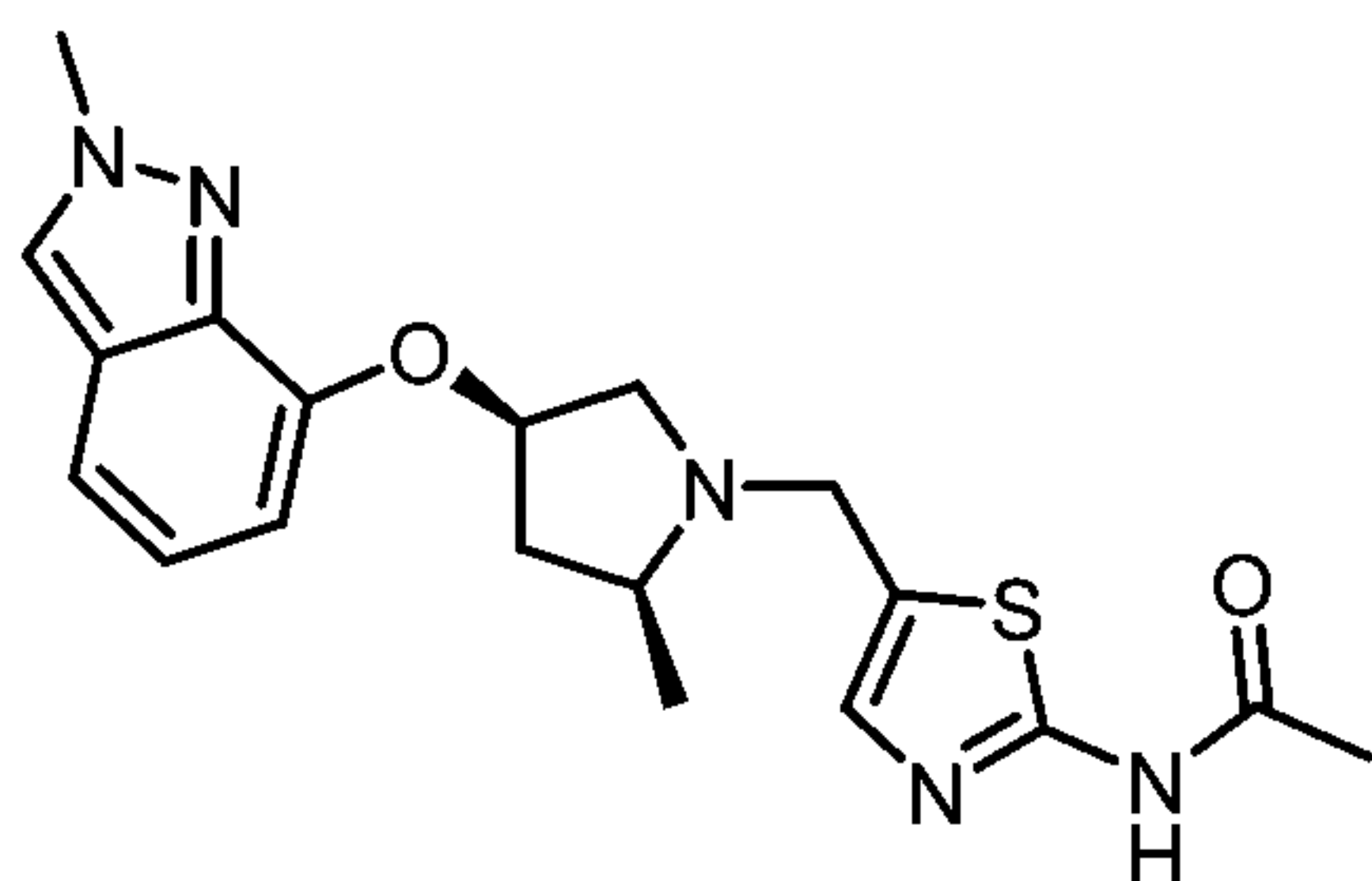
【0328】 (2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及(2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：向(2S,4R)-4-((1H-吡啶-7-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.630 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 NaH (50.5 mg，1.26 mmol，60%純度)，且將混合物在 20°C下攪拌 0.5 h。添加 CH₃I (107.3 mg，0.756 mmol)且將混合物在 20°C下攪拌 2 h，用 H₂O (5 mL)稀釋且用 EtOAc (3 x 5 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥(Na₂SO₄)且藉由製備型-TLC (石油醚/EtOAc；2:1)純化，得到呈黃色油狀之(2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(21 mg，10%)及呈黃色油狀之(2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(120 mg，57%)。

【0329】 中間物 58：(2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.86 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 6.53 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.11-5.12 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.88-3.90 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.64-3.66 (m, 1H), 2.41-2.42 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.39 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

【0330】 及

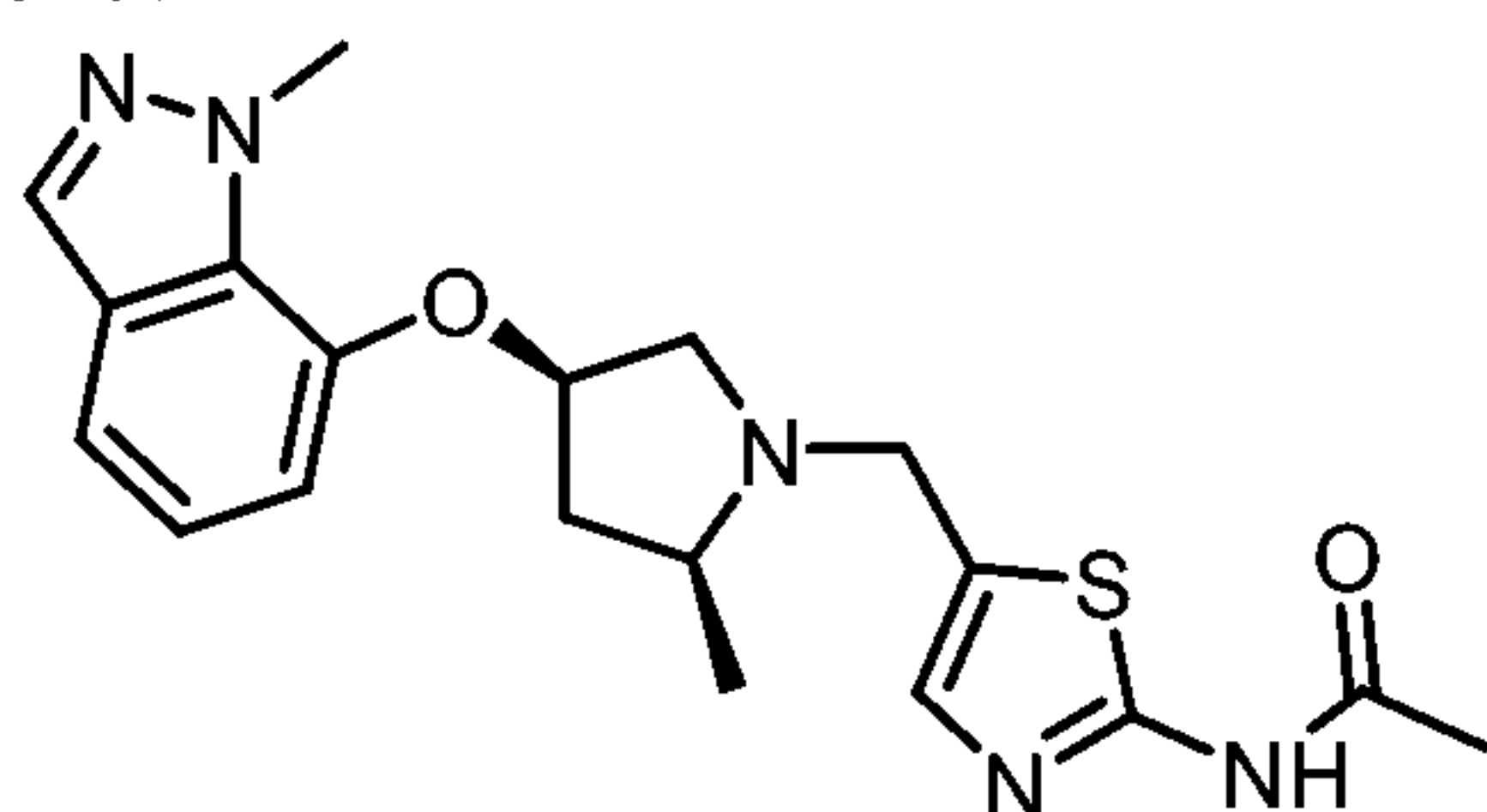
【0331】 中間物 59：(2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (s, 1H), 7.27 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.58 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.99-5.02 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 3.76-3.90 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.35-1.37 (m, 3H)。

實例 159



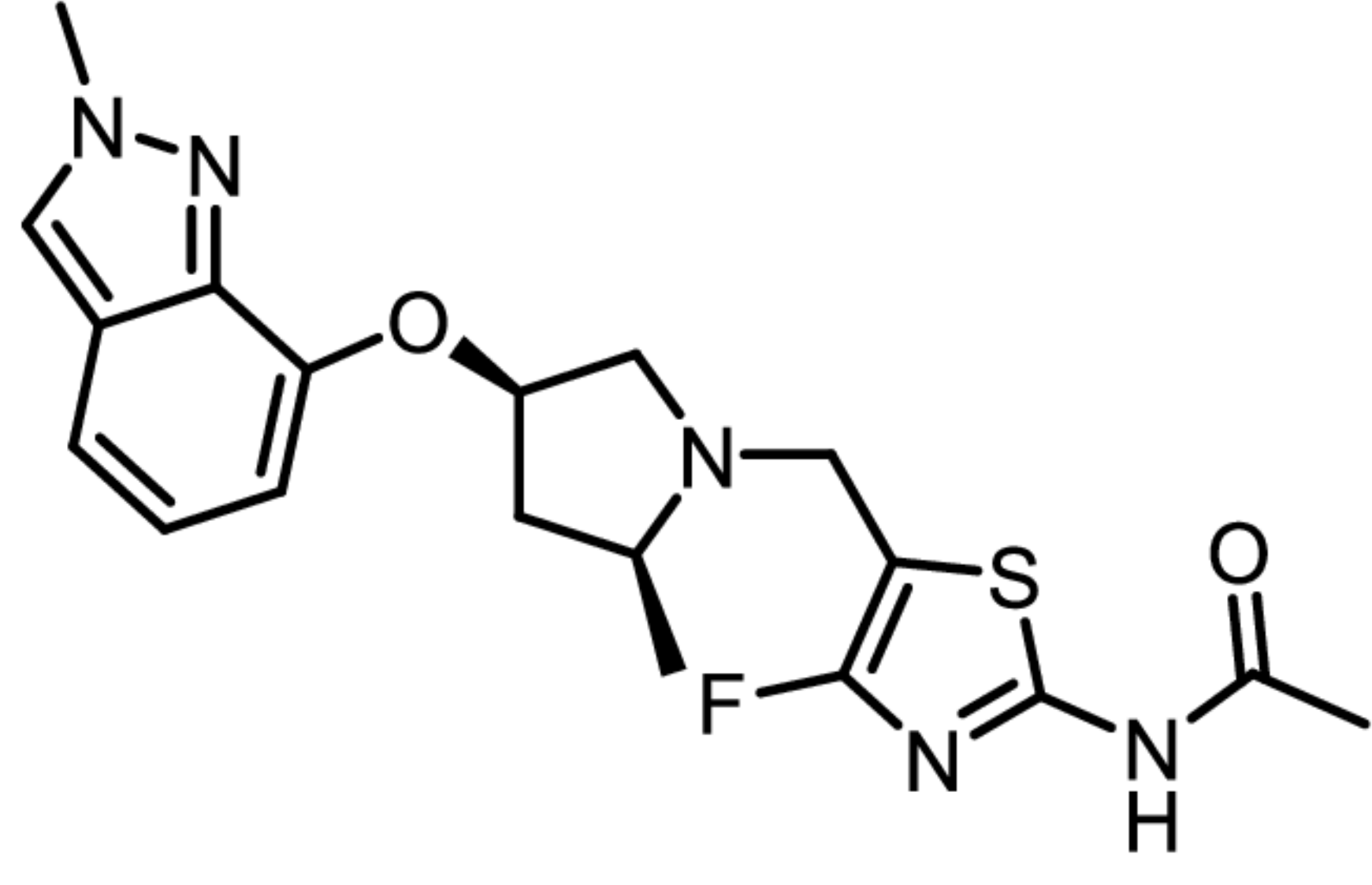
【0332】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 4 中類似之方式由(2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡唑-7-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 386.0 ; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.85 (brs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.39 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.97-5.01 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.84-2.89 (m, 2H), 2.55-2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.98-2.00 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例 160



【0333】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 4 中類似之方式由(2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-7-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 386.1 ; ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.96 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.29-5.30 (m, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.82-3.84 (m, 3H), 3.07-3.14 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17-2.24 (m, 2H), 1.62 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

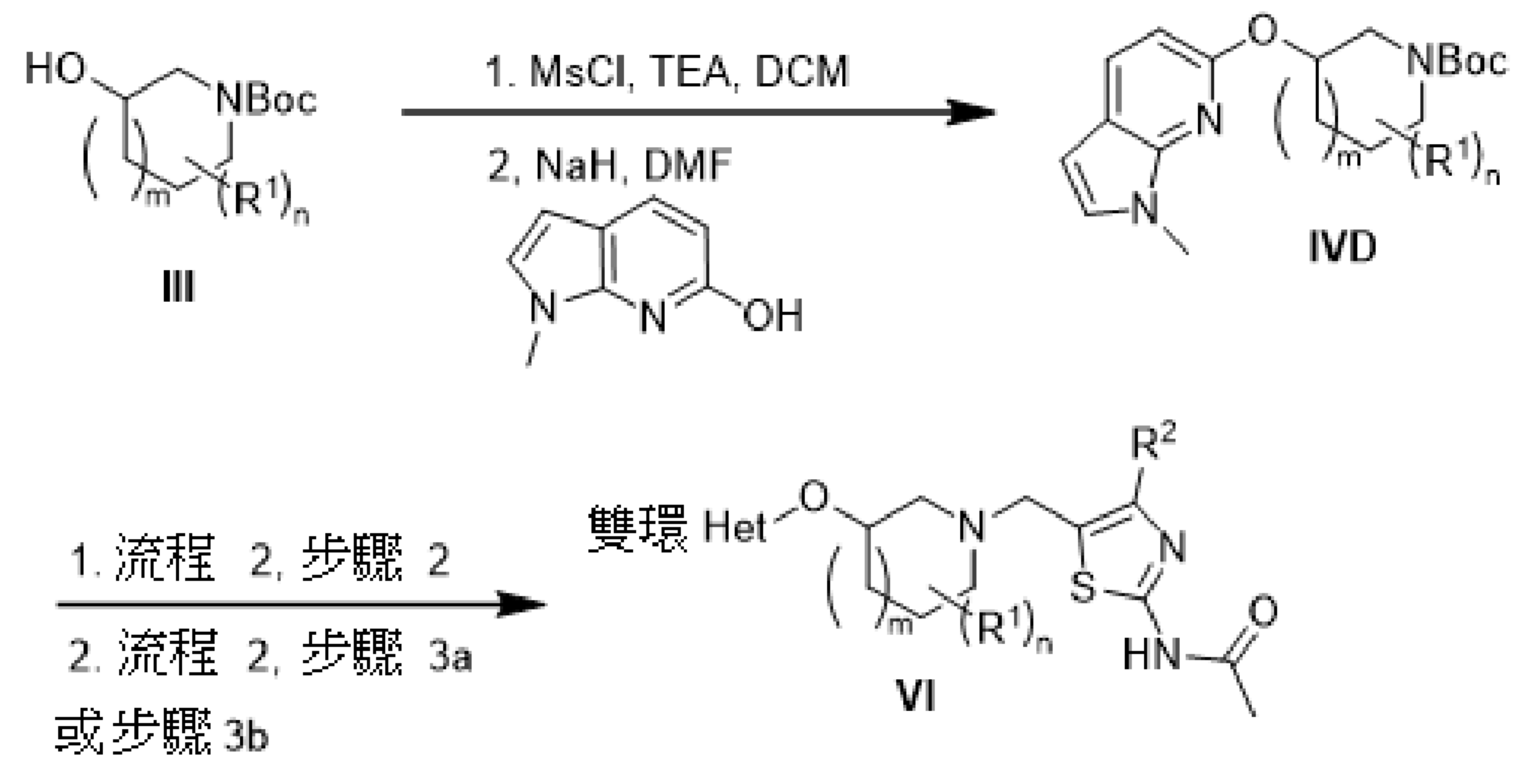
實例 161



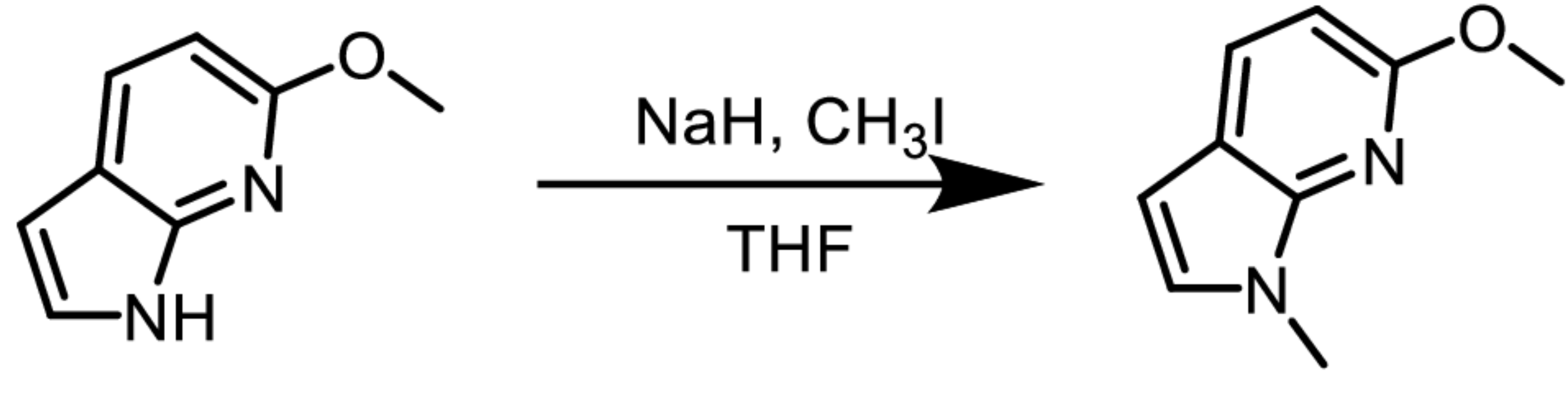
【0334】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 4 中類似之方式由(2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-2H-吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 404.1 ; ¹HNMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.11 (s, 1H), 7.21 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.96 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.01-4.03 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

流程 5

【0335】 或者可使用流程 4 中所描述之化學方法來製備式 **IV** 之化合物。

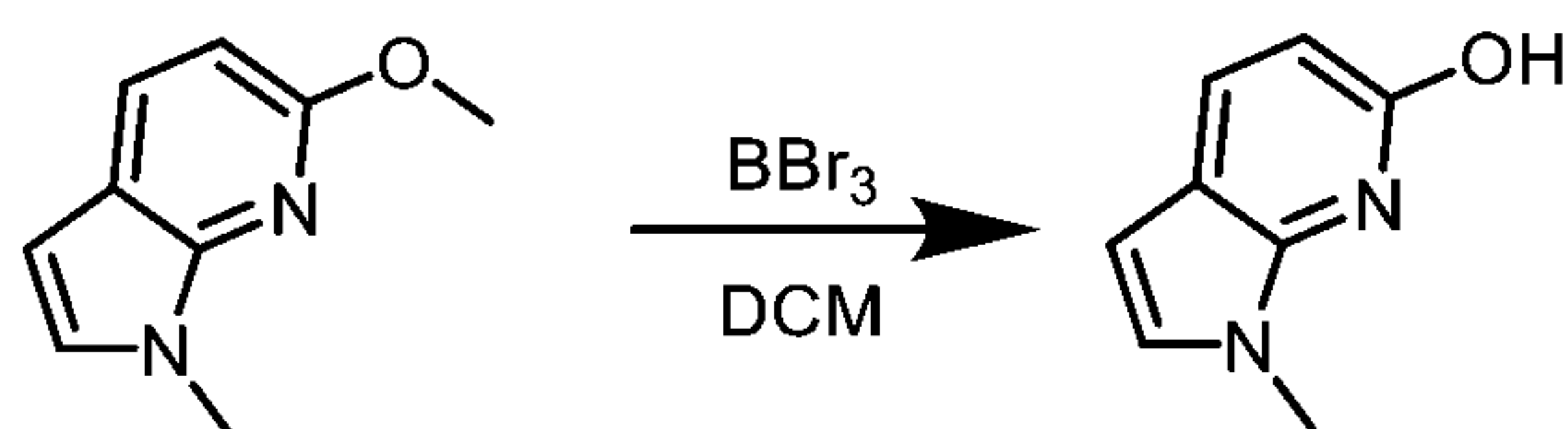


中間物 61



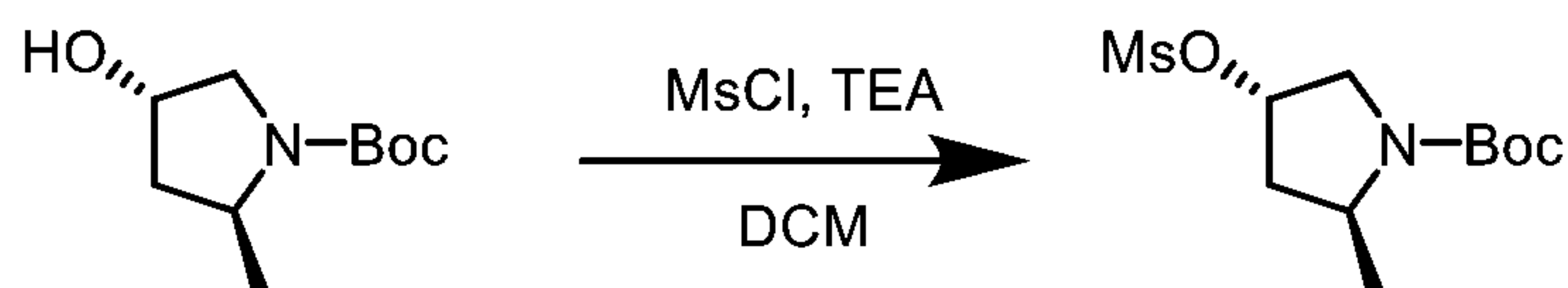
【0336】 **6-甲氧基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**：向 6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(500 mg, 3.37 mmol)於 THF (15 mL)中之溶液中添加 NaH (270 mg, 6.75 mmol, 60%純度)且將混合物在 15°C下攪拌 0.5 小時。添加 CH₃I (575 mg, 4.05 mmol)且將所得混合物在 15°C下攪拌 2 小時。將混合物用水(10 mL)稀釋且用 DCM (3 x 10 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥且真空蒸發至乾燥以提供呈黃色油狀之標題化合物(633 mg)，其未進一步純化即使用。LCMS (ESI): [M+H] = 163.0; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

中間物 62



【0337】 **1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-醇**：向 6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(600 mg, 3.70 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 BBr₃ (927 mg, 3.70 mmol)，將混合物在 40°C下攪拌 3 小時。將反應物真空蒸發至乾燥且將殘餘物用水(10 mL)稀釋且用 K₂CO₃ 將 pH 值調節至 pH 8-9。將混合物用 DCM (3 x 10 mL)萃取且將經合併之有機物乾燥(Na₂SO₄)且真空蒸發至乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(364.5 mg, 66%)。¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.29 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。

中間物 63

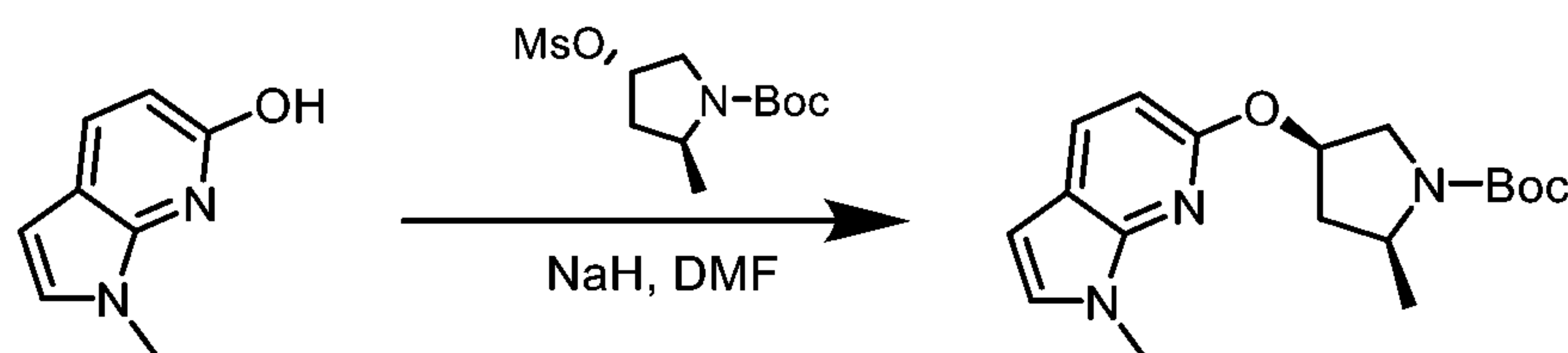


【0338】 **(2S,4S)-2-甲基-4-((甲基磺醯基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯**：

【0339】 在 0°C下向(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg , 0.994 mmol)及 TEA (201 mg , 1.99 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加甲磺醯氯(228 mg , 1.99 mmol)。在添加之後，將混合物在 18°C下攪拌 2 h。用 NaHCO₃ 水溶液(8 mL)中止反應且用 DCM (10 mL x 3)萃取。將經合併之有機物乾燥 (Na₂SO₄)且蒸發至乾燥，得到呈黃色油狀之標題化合物(243 mg , 87%)，其未進一步純化即使用。

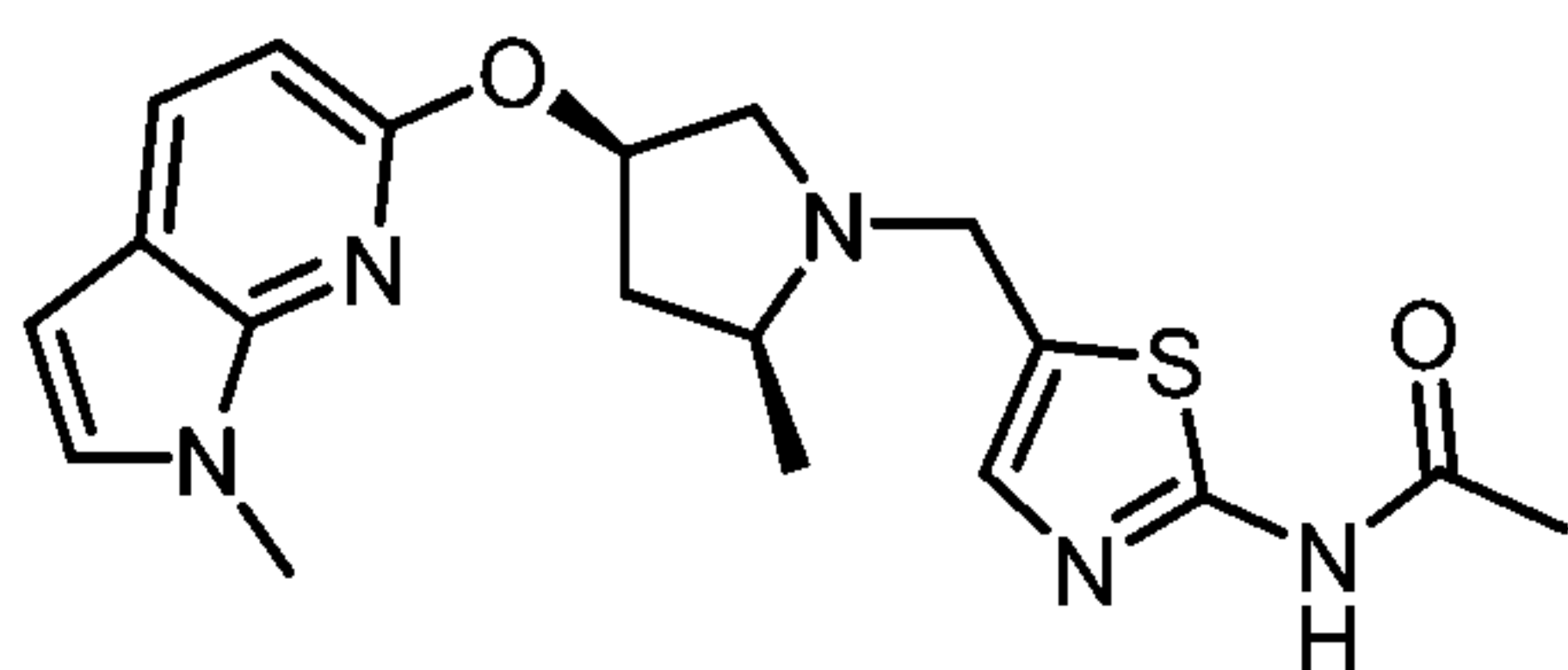
【0340】 LCMS: ([M-Boc+H] = 163.0)。

中間物 64



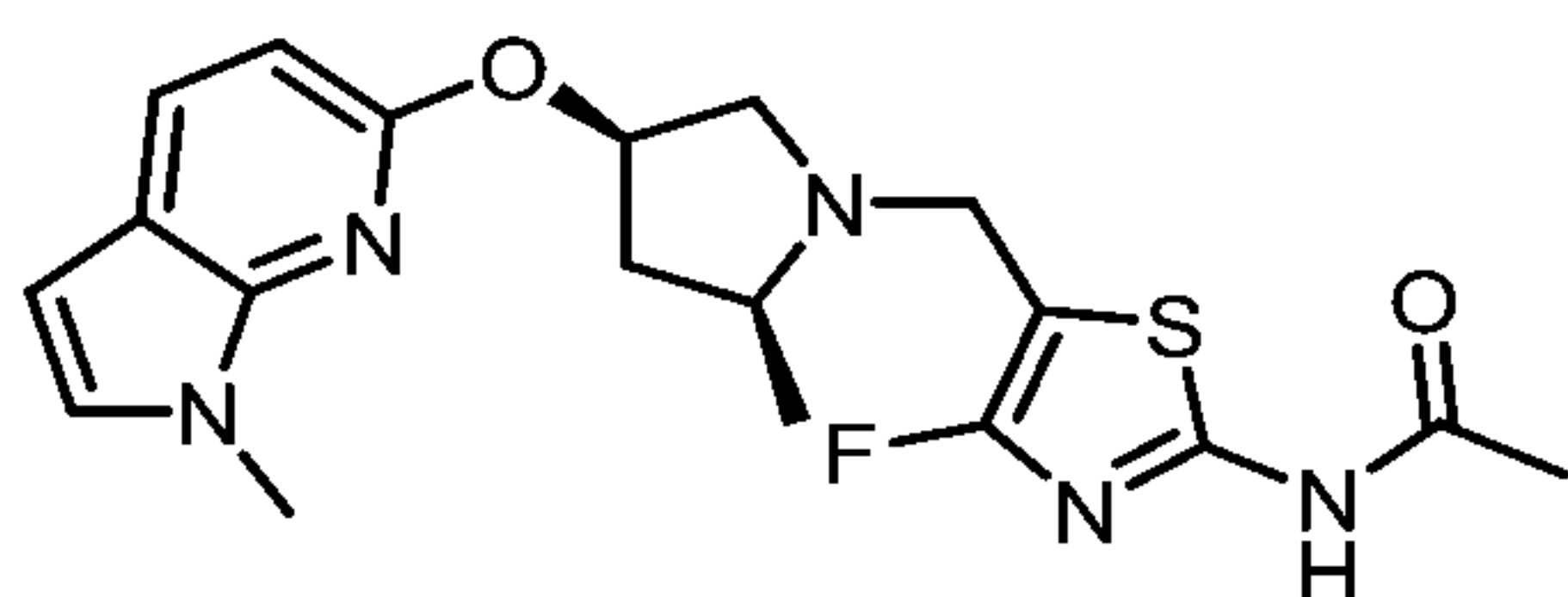
【0341】 (2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：將 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-醇(250 mg , 0.895 mmol)及 NaH (71.6 mg , 1.79 mmol , 60%純度)於 DMF (10 mL)中之溶液在 90°C下攪拌 0.5 小時。向其中添加(2S,4S)-2-甲基-4-((甲磺醯基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (146 mg , 0.984 mmol)且將混合物在 90°C下攪拌 2 小時。用 H₂O (10 mL)中止反應且用 DCM (3 x 10 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥(Na₂SO₄)且真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析儀(石油醚/EtOAc ; 2:1)純化，得到呈紅色油狀之標題化合物(312 mg)。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 6.51 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 5.56-5.57 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.58-3.66 (m, 1H), 2.40-2.41 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.35-1.37 (m, 3H)。

實例 162



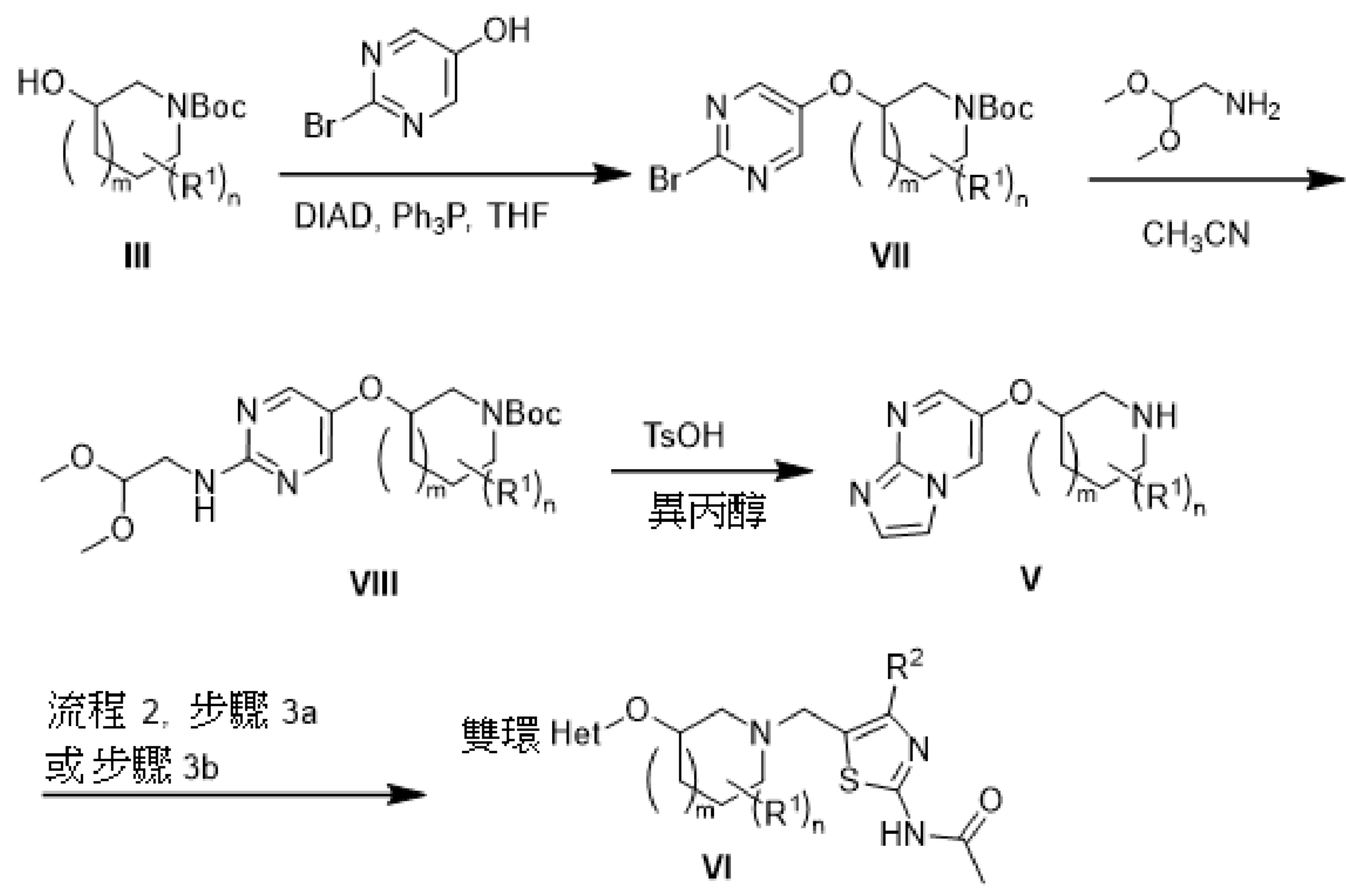
【0342】 N-(5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 5 中類似之方式由(2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 386.0$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ : 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.38-5.42 (m, 1H), 4.14-4.17 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.17-3.19 (m, 1H), 2.74-2.77 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

實例 163

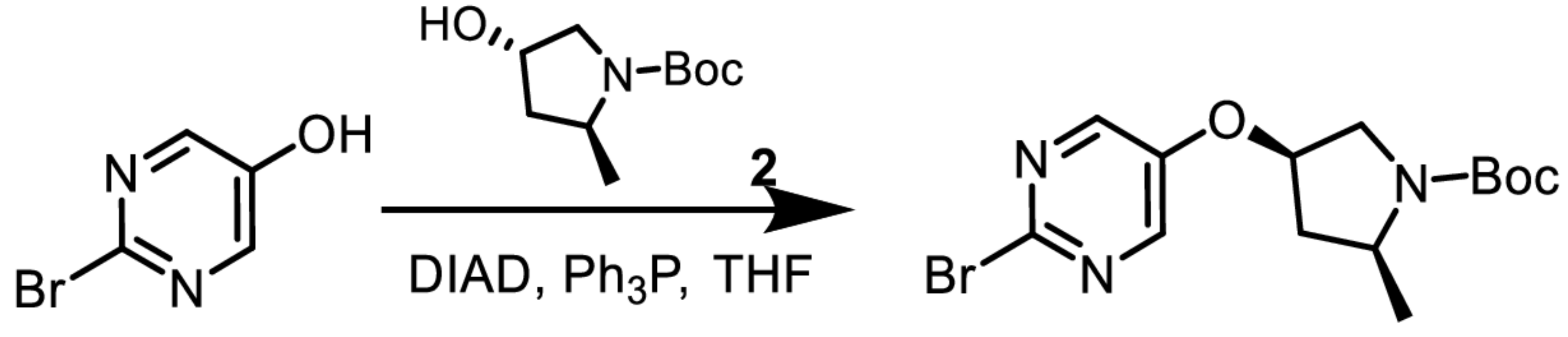


【0343】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 5 中類似之方式由(2S,4R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 404.0$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.37-5.41 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.68-1.72 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

流程 6

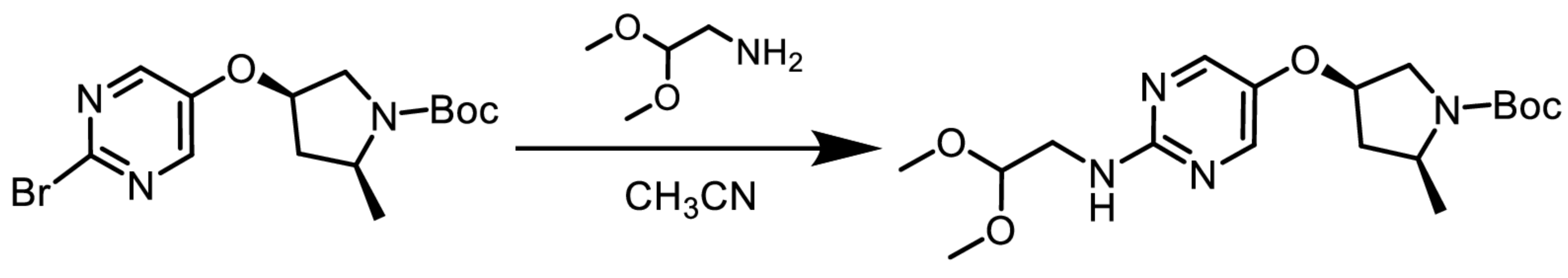


中間物 65



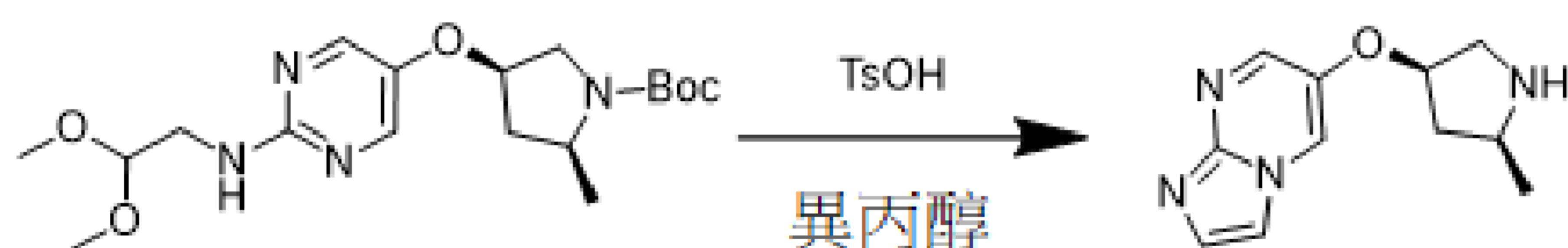
【0344】 (2S,4R)-4-((2-溴嘧啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：向 (2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.997 mmol)及 2-溴嘧啶-5-醇(158.1 mg，0.903 mmol)於 THF (8 mL)中之溶液中添加 DIAD (274.01 mg，1.36 mmol)及 PPh₃ (284 mg，1.08 mmol)。將反應物在 40°C下攪拌 16 小時。將反應物蒸發至乾燥且將殘餘物藉由管柱層析(石油醚/EtOAc；6:1)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(243 mg，75%)。 ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (s, 2H), 4.87-4.92 (m, 1H), 3.97-4.11 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.95 (d, J=14.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.32 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

中間物 66



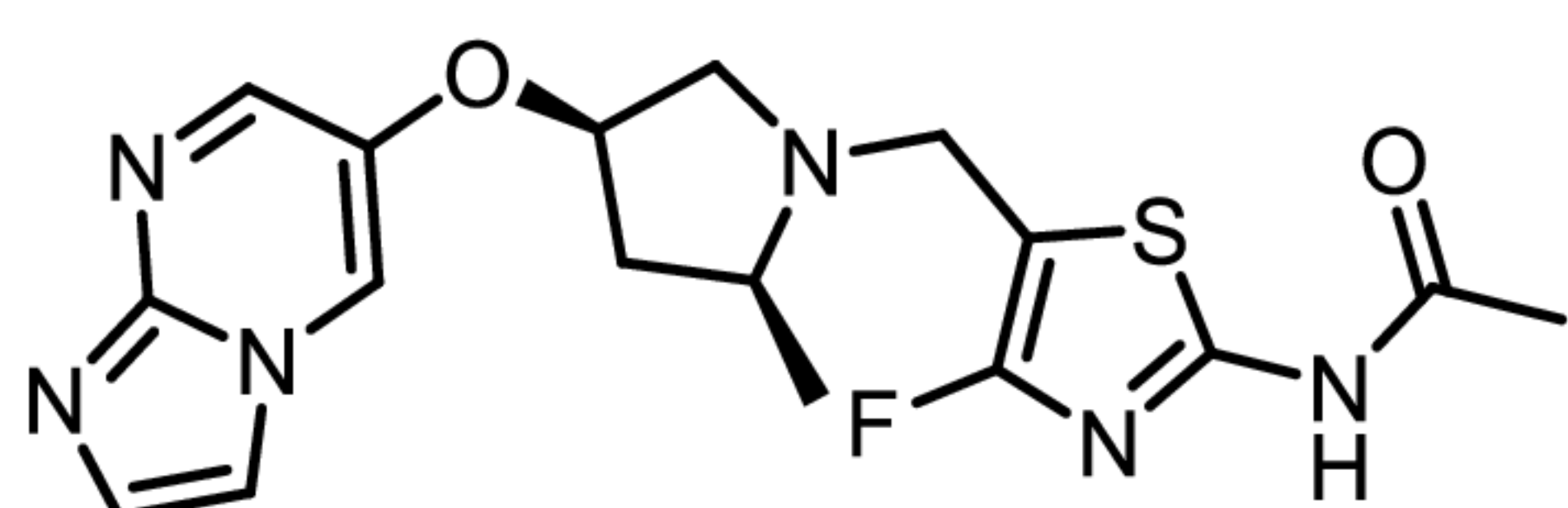
【0345】 (2S,4R)-4-((2-((2,2-二甲氧基乙基)胺基)嘧啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：將 2,2-二甲氧基乙-1-胺(2.91 g，27.7 mmol)添加至 (2S,4R)-4-((2-溴嘧啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.419 mmol)於 MeCN (2 mL)中之溶液中且將反應物在 120°C下在微波中攪拌 2 小時。將反應物蒸發至乾燥且將殘餘物藉由管柱層析(石油醚/EtOAc；5:1)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(148 mg，92%)。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (s, 2 H), 5.10 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H), 4.66-4.72 (m, 1 H), 4.50 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H), 3.90-4.10 (m, 1 H), 3.57-3.75 (m, 2 H), 3.41 (s, 6 H), 2.77 (dd, *J*=17.0, 5.0 Hz, 1 H), 2.23-2.32 (m, 1 H), 1.92 (d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.34 (d, *J*=5.5 Hz, 3 H)。

中間物 67



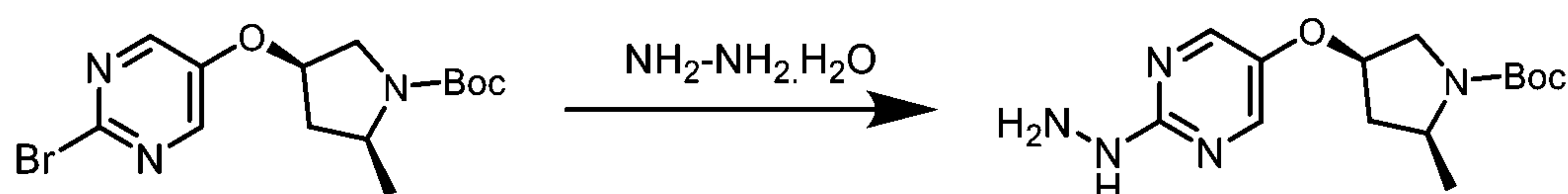
【0346】 6-(((3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶：在 20°C下向 (2S,4R)-4-((2-((2,2-二甲氧基乙基)胺基)嘧啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(148 mg，0.387 mmol)於 IPA (5 mL)中之溶液中添加 4-甲基苯磺酸(200 mg，1.16 mmol)且將所得混合物在 100°C下攪拌 16 小時。將反應混合物真空蒸發至乾燥且將殘餘物藉由製備型-HPLC 純化((Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，條件：水(0.04%NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN，開始 B：6；結束 B：36，梯度時間(min)：10，100%B 保持時間(min)：2，流速(ml/min)：25))，得到呈無色油狀之標題化合物(24 mg，28%)。LCMS (ESI): [M+H] = 218.9

實例 164



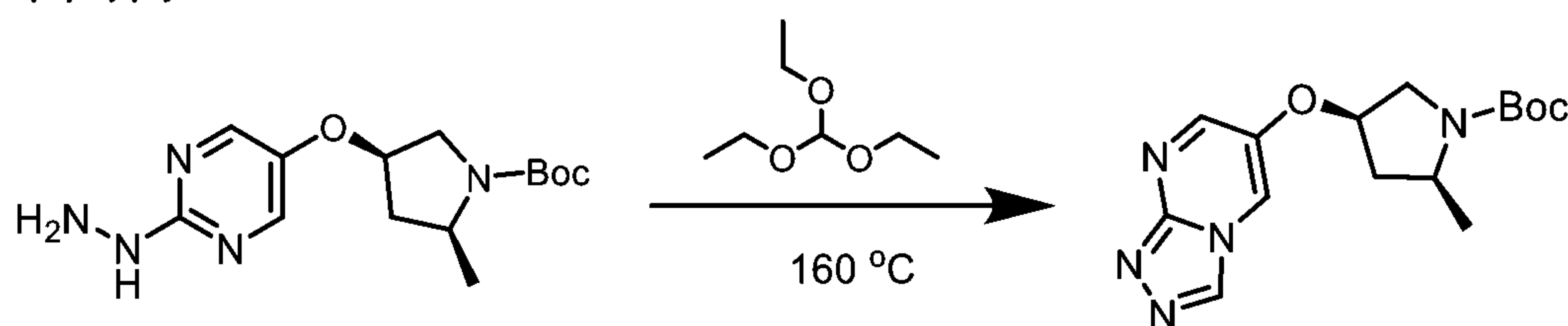
【0347】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 6 中類似之方式由 6-(((3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 391.0；¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.47 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H), 8.39 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 4.75-4.82 (m, 1 H), 4.06 (d, *J*=14.8 Hz, 1 H), 3.68 (d, *J*=14.4 Hz, 1 H), 3.27-3.30 (m, 1 H), 2.74-2.79 (m, 1 H), 2.62-2.79 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.67-1.76 (m, 1 H), 1.29 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H)。

中間物 68



【0348】 **(2S,4R)-4-((2-肼基嘧啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯**：將含(2S,4R)-4-((2-溴嘧啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.698 mmol)之水合肼(5 mL，85%純度)在微波反應器中在 120°C 下攪拌 1 小時。將混合物用 DCM (3 x 5 mL)萃取且將經合併之有機物乾燥(Na₂SO₄)且真空蒸發至乾燥以提供呈無色油狀之標題化合物(120 mg，55%)，其未進一步純化即使用。LCMS (ESI): [M+H] = 310.2

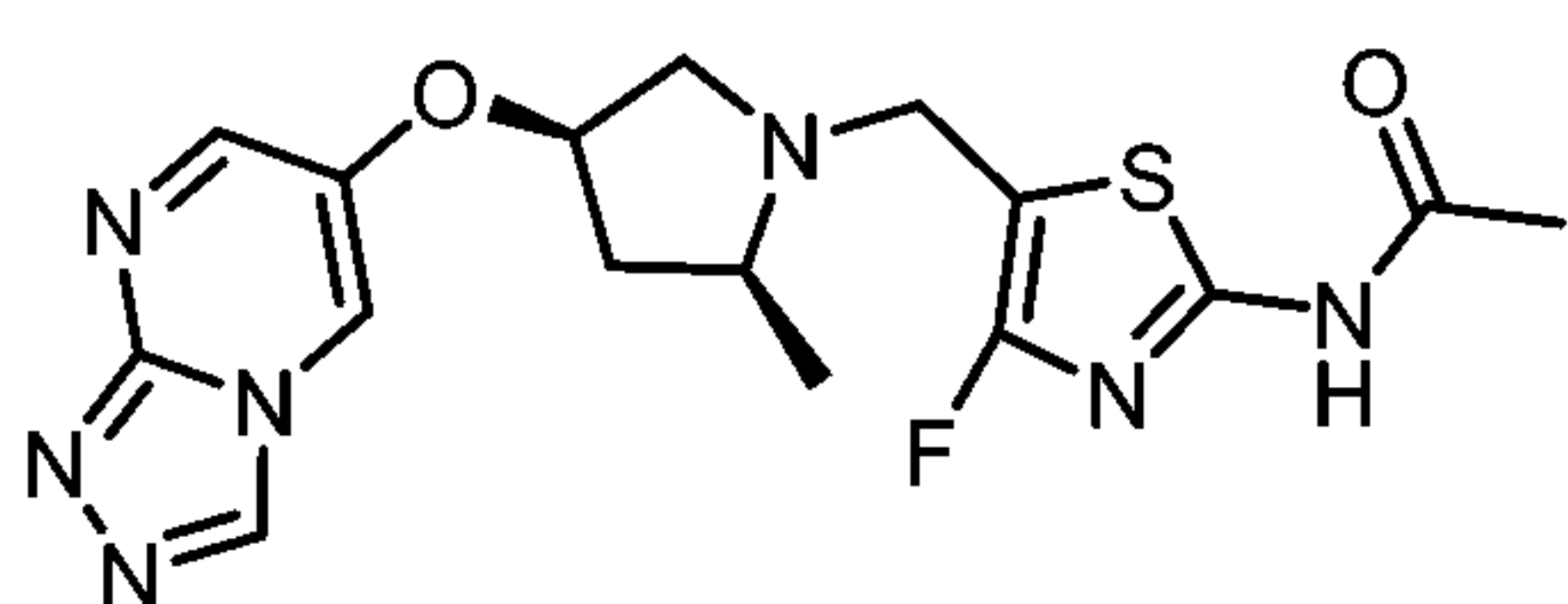
中間物 69



【0349】 **(2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯**：將含(2S,4R)-4-((2-肼基嘧啶-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.323 mmol)之三乙氧基甲烷(6 mL)在 160°C 下攪拌 5 小時。將混合

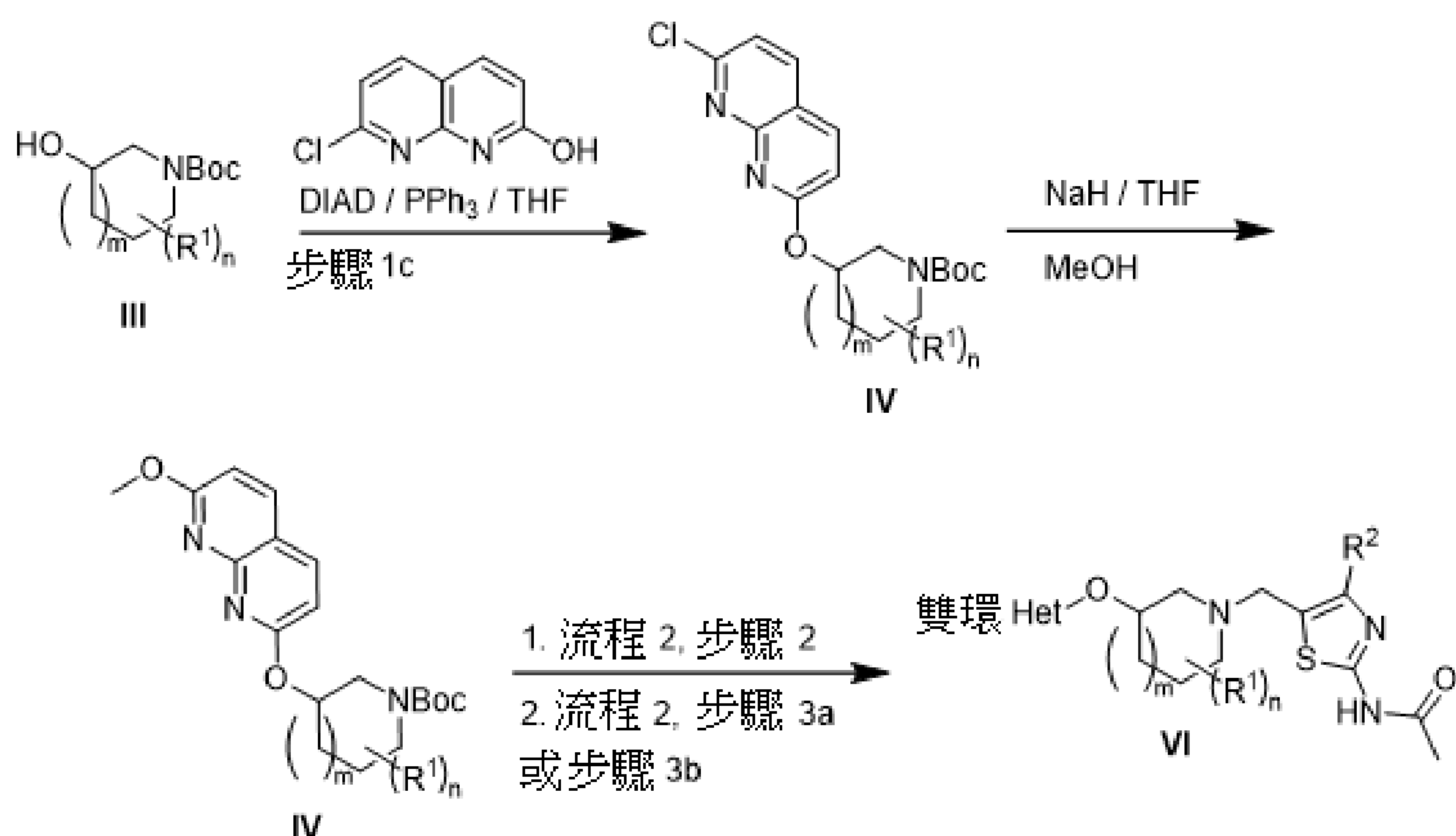
物真空蒸發至乾燥且將殘餘物藉由製備型-HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150 x 30mm 5um；H₂O (10mM NH₄HCO₃)-MeCN；25-55%)純化以提供呈白色固體狀之標題化合物(10 mg，9.7%)。¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 9.01 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.97-5.01 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 2.46-2.49 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

實例 165



【0350】 N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺：以與流程 6 中類似之方式由(2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] = 392.0；¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.83 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 5.17-5.19 (m, 1H), 4.01 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.67-1.90 (m, 1H), 1.27 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

流程 7

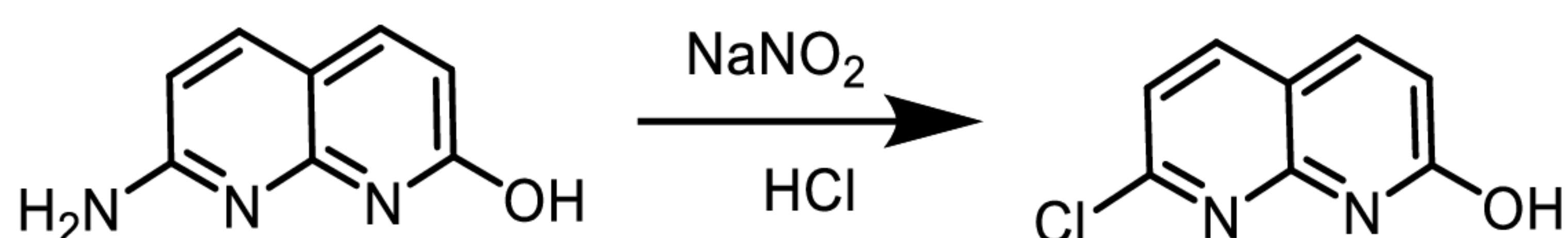


中間物 70



【0351】 **7-氨基-1,8-萘啶-2-醇**：在 0°C 下將硫酸(6 mL)逐滴添加至 2,6-二氨基吡啶(1.0 g , 9.16 mmol)與蘋果酸(1.35 g , 10.08 mmol)之混合物中且將混合物在 120°C 下攪拌 12 小時。將混合物逐滴添加至水(20 mL)中且用 NH₄OH 調節至 pH 7 至 8 且藉由過濾收集固體以提供呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.45 g , 98%)。
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.72 (brs, 1H), 7.64 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.10 (d, *J*=9.2 Hz, 1H)。

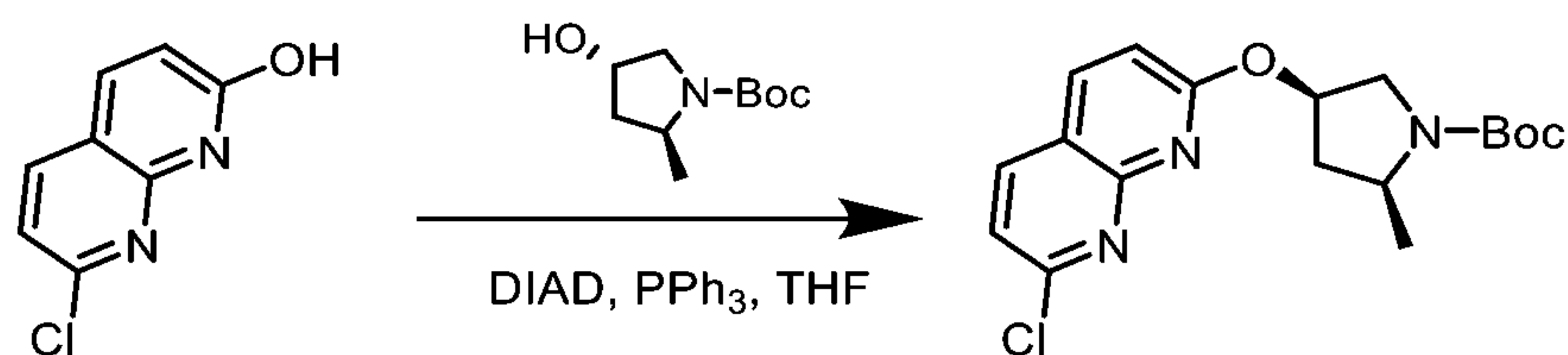
中間物 71



【0352】 **7-氯-1,8-萘啶-2-醇**：在 0°C 下將含亞硝酸鈉(389.3 mg , 5.64 mmol)之水(1 mL)逐滴添加至 7-氨基-1,8-萘啶-2-醇(700.0 mg , 4.34 mmol)於 HCl (5 mL)中之混合物中且將混合物在此溫度下攪拌 1 小時。將混合物用 KOH (水溶液)調節至 pH 6 至 7 且用 DCM (3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥(Na₂SO₄)且蒸

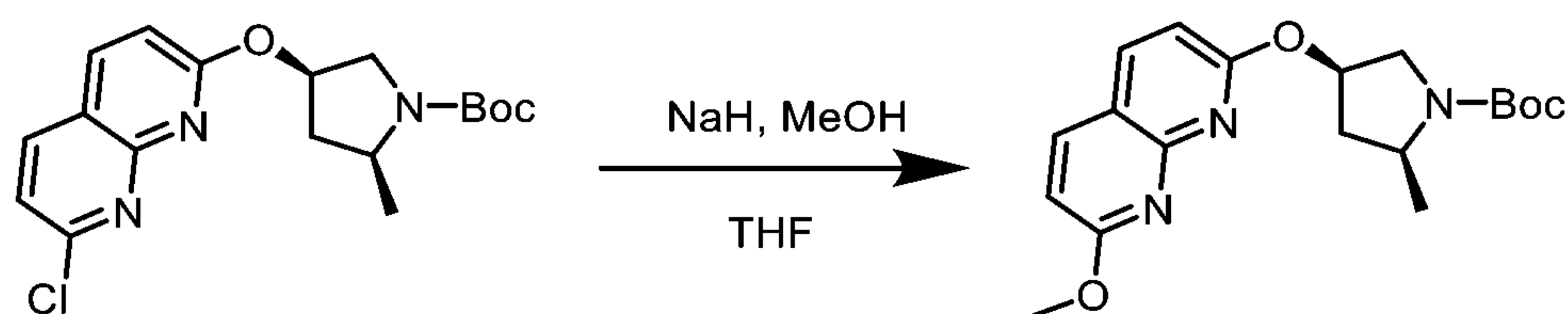
發至乾燥以提供呈黃色固體狀之標題化合物(120 mg, 15%)。¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.37 (brs, 1H), 8.16 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=9.5 Hz, 1H)。

中間物 72



【0353】 (2S,4R)-4-((7-氯-1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：將 DIAD (241.1 mg, 1.19 mmol)添加至 7-氯-1,8-萘啶-2-醇(107.7 mg, 0.596 mmol)、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(120 mg, 0.596 mmol)及 PPh₃ (312.8 mg, 1.19 mmol)於 THF (5 mL)中之混合物中且將混合物在 20°C下攪拌 10 小時。將混合物真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/EtOAc; 3:1)純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(180 mg)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 364.1

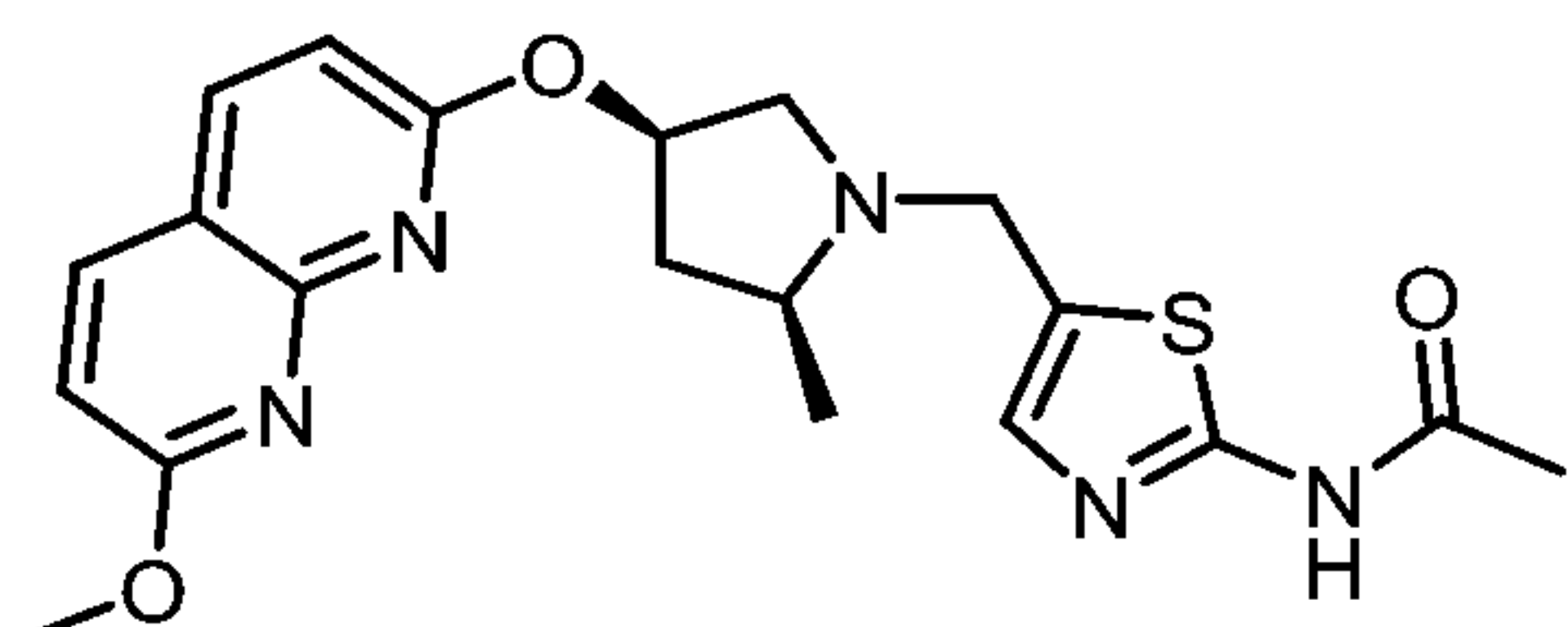
中間物 73



【0354】 (2S,4R)-4-((7-甲氧基-1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：將 NaH (59.4 mg, 1.48 mmol, 60%純度)添加至(2S,4R)-4-((7-氯-1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(180.0 mg, 0.495 mmol)及 MeOH (47.6 mg, 1.48 mmol)於 THF (15 mL)中之混合物中且將混合物在 50°C下攪拌 0.5 小時。將混合物用 NH₄Cl (飽和, 5 mL)中止反應且用 EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥(Na₂SO₄)且真空蒸發至乾燥且將殘餘物藉由製備型-TLC (石油醚/EtOAc; 2:1)純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(99 mg, 55%)。LCMS

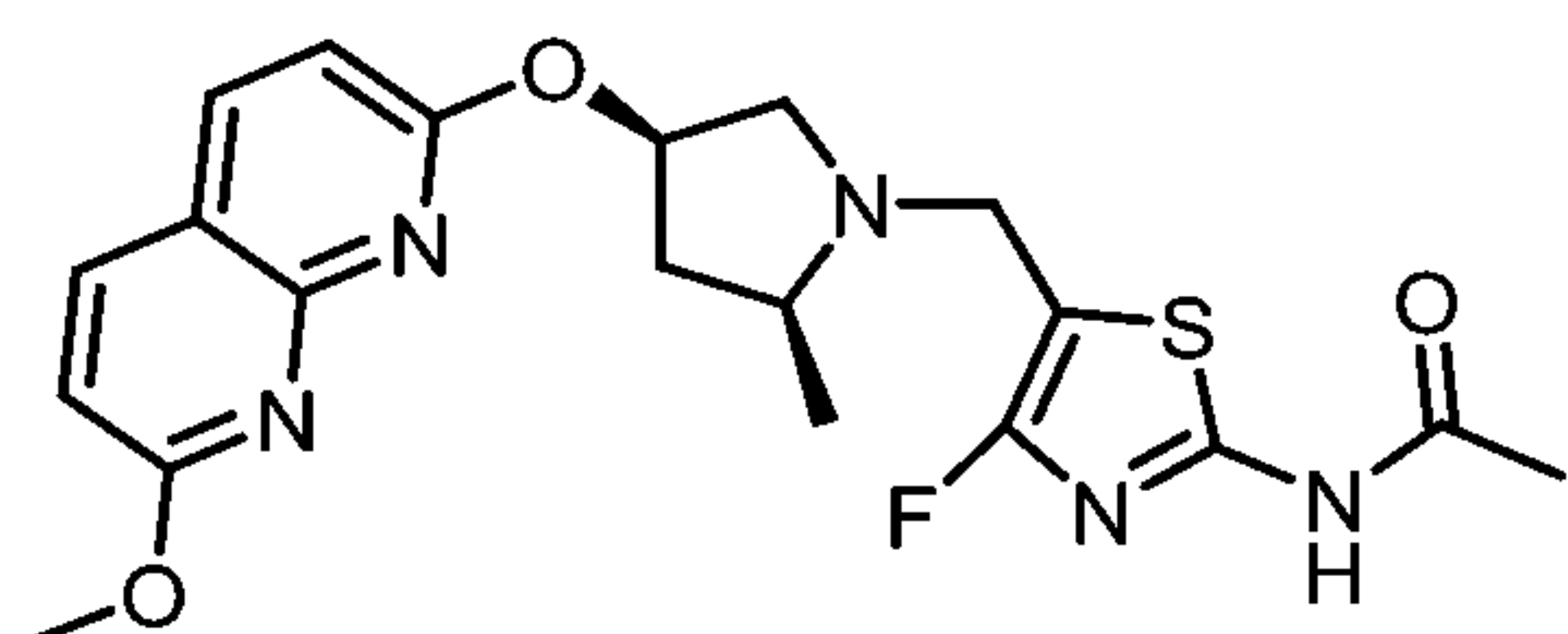
(ESI): $[M+H] = 360.1$; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.79-.684 (m, 2H), 5.98-6.01 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 2.44-2.46 (m, 1H), 1.96-2.01 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.35-1.38 (m, 3H)。

實例 166



【0355】 **N-(5-(((2S,4R)-4-((7-甲氧基-1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 7 中類似之方式由(2S,4R)-4-((7-甲氧基-1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 414.0$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ : 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.57-5.61 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.17-3.19 (m, 1H), 2.59-2.77 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

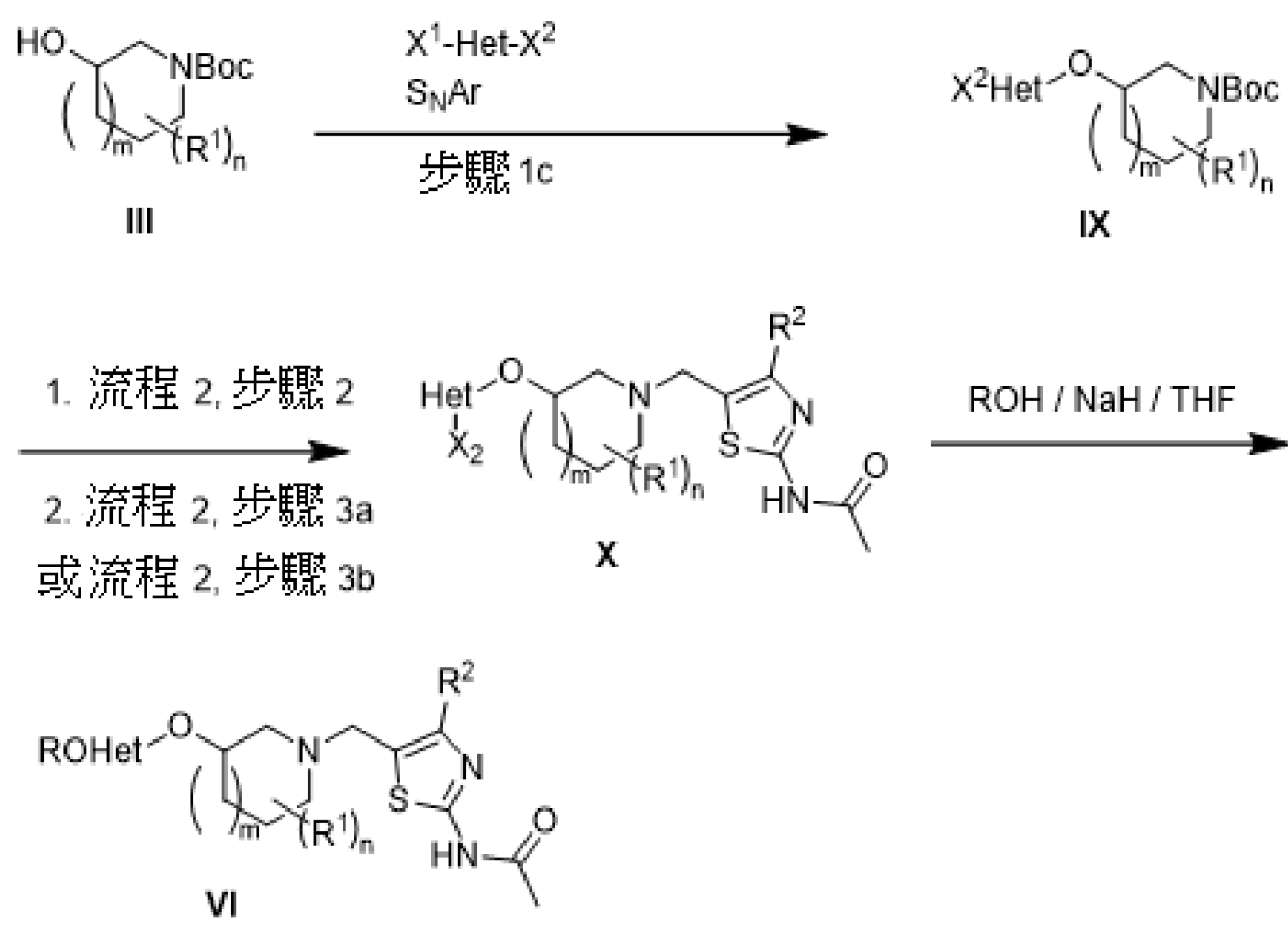
實例 167



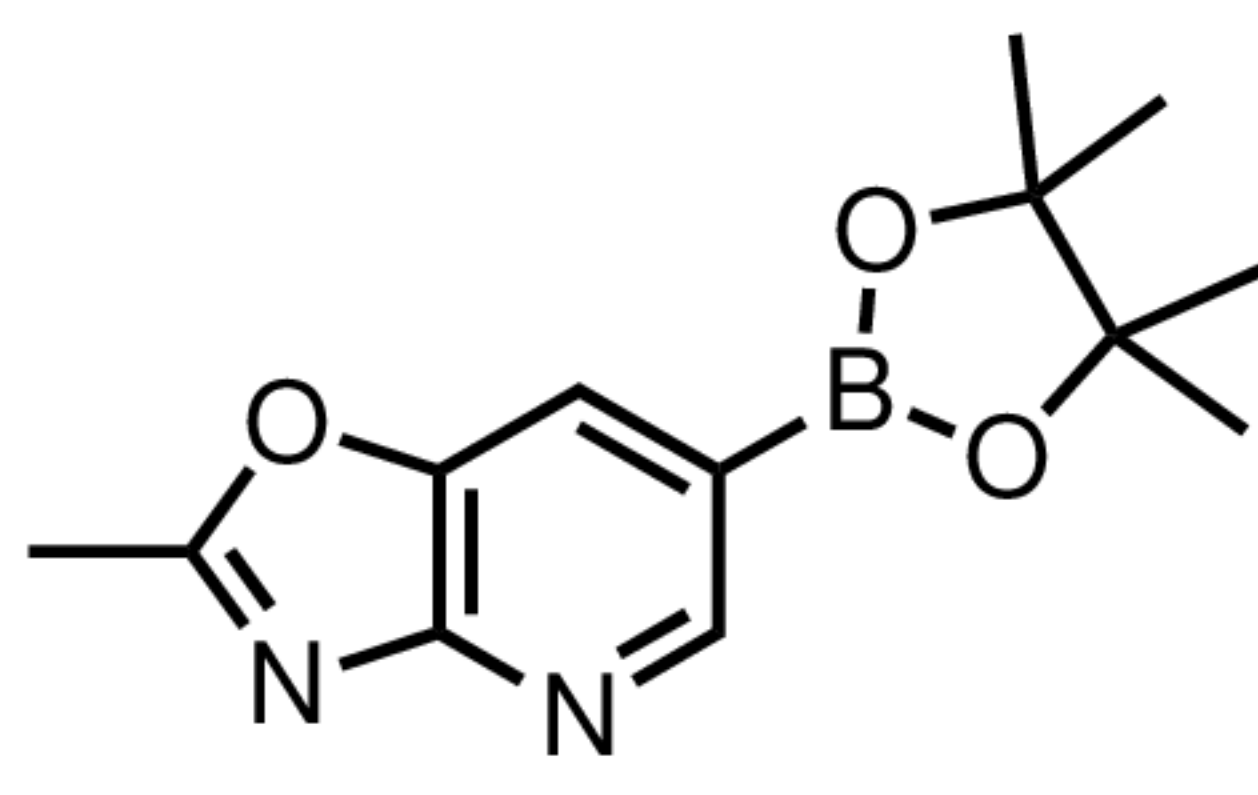
【0356】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-4-((7-甲氧基-1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：以與流程 7 中類似之方式由(2S,4R)-4-((7-甲氧基-1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 N-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H] = 432.0$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ : 8.06 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.58-5.61 (m, 1H), 4.07

(s, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.60-2.81 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.68-1.72 (m, 1H), 1.27 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

流程 8

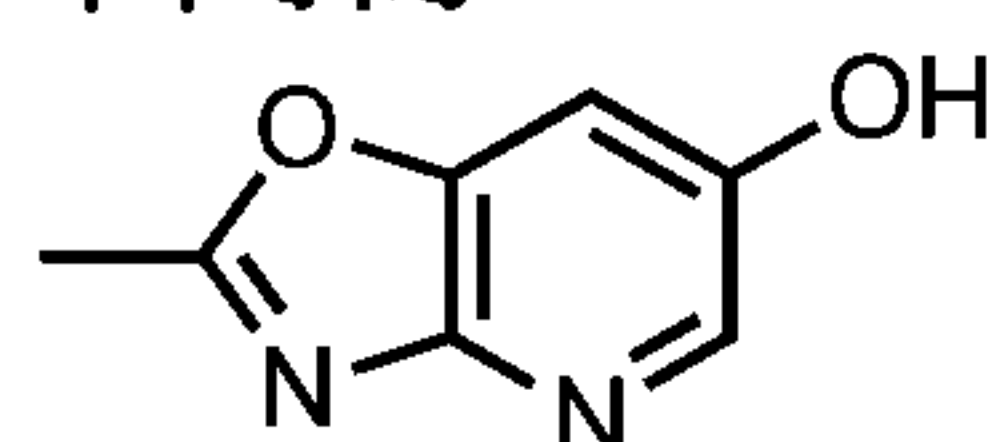


中間物 74



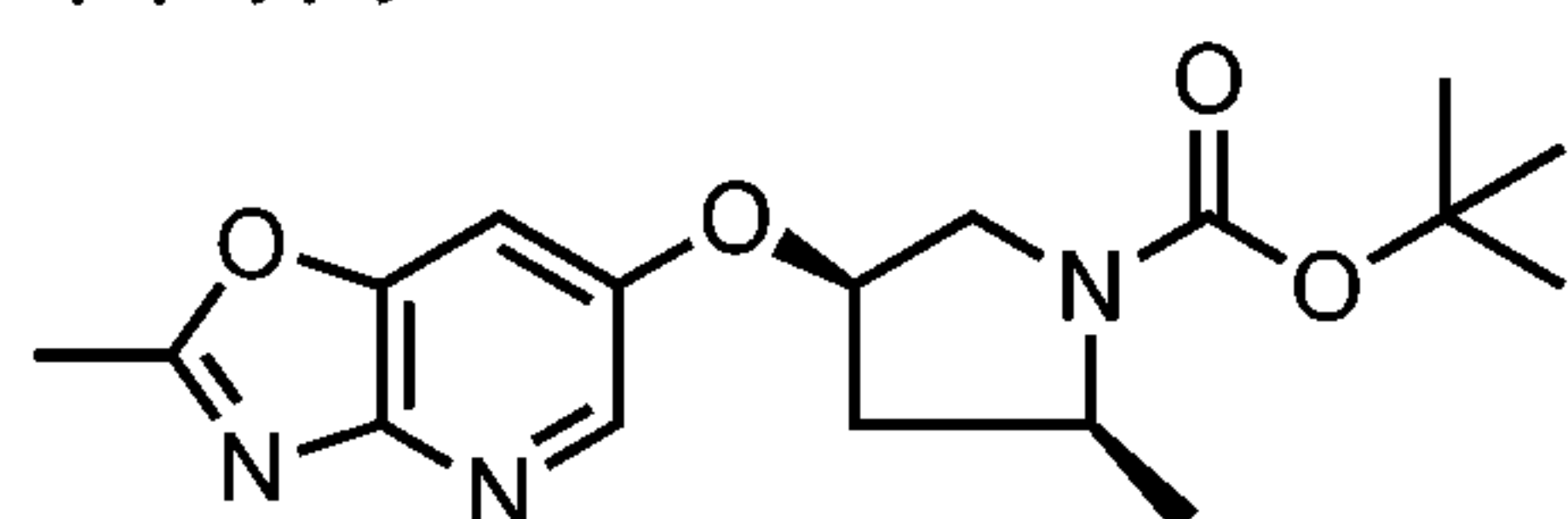
【0357】 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)噁唑并[4,5-*b*]吡啶：將 6-溴-2-甲基-噁唑并[4,5-*b*]吡啶(1.0 g，4.7 mmol)及 KOAc (921 mg，9.4 mmol)、Pd (dppf)Cl₂ DCM (77 mg，94 umol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.79 g，7.0 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物用氮氣回填。將反應物在 100°C下加熱 2h。用 EtOAc 稀釋，將混合物經短矽膠塞過濾。將濾液濃縮，得到呈棕色固體狀之粗標題化合物(2.6 g)，其未進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI): [M+H] 261；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.89 (d, *J* = 1.25 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.25 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.38 (s, 12H)。

中間物 75



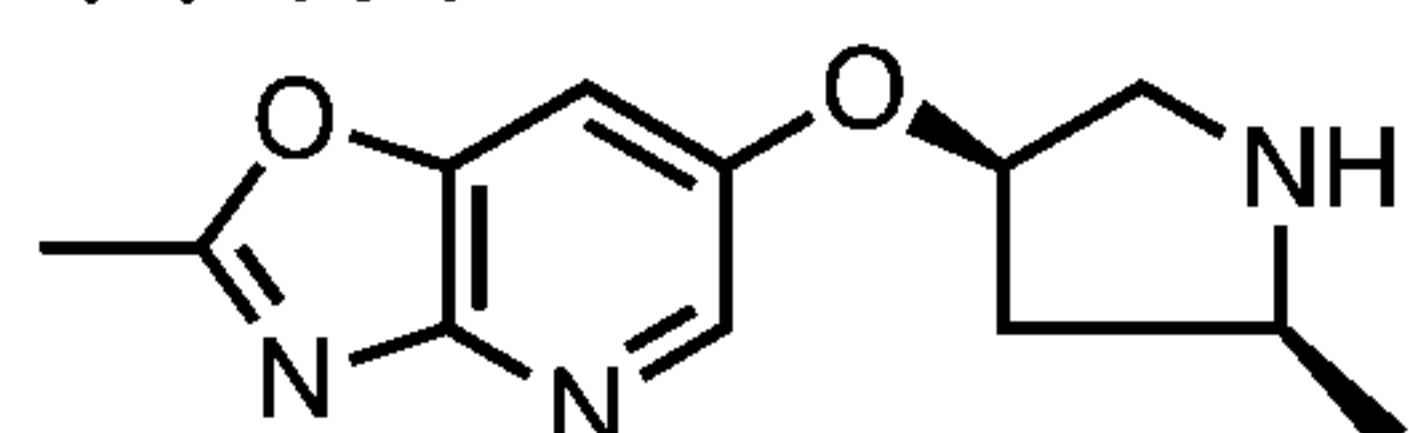
【0358】 **2-甲基噁唑并[4,5-*b*]吡啶-6-醇**：向 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)噁唑并[4,5-*b*]吡啶(1.0 g, 3.8 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加過氧化氫(30%水溶液, 1.0 mL)。使反應物在室溫下攪拌隔夜。移除所有溶劑, 將殘餘物用醚稀釋, 將所形成之沈澱物過濾且乾燥, 得到呈黃褐色固體狀之標題化合物(448 mg, 78%產率)。LCMS (ESI): [M+H] 151; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.03 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)。

中間物 76



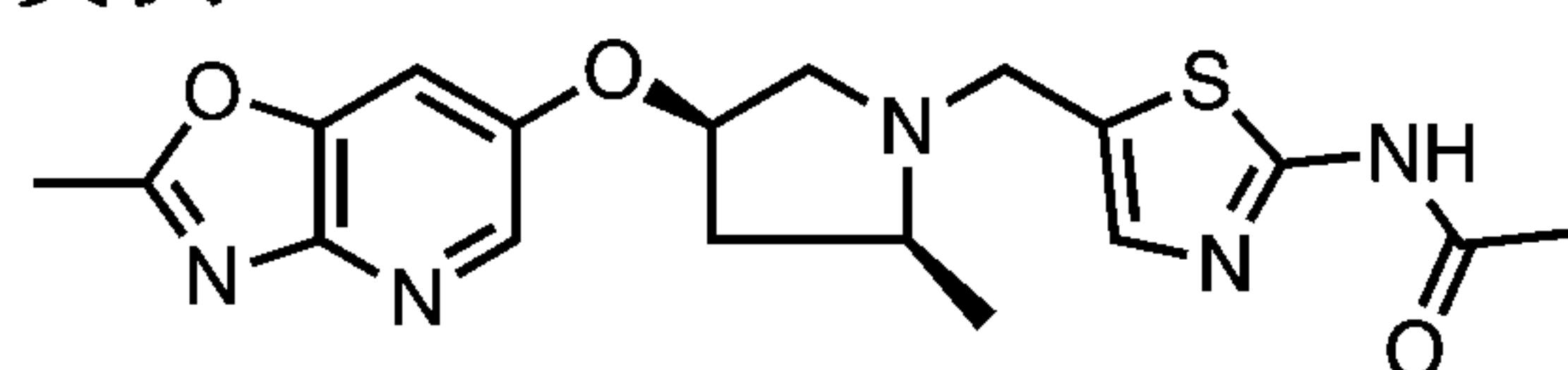
【0359】 **(2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基噁唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯**：向三苯基磷(350 mg, 1.33 mmol)於 THF (6.0 mL)中之溶液中逐滴添加 DIAD (1.33 mmol, 262 μ L)。5min 之後形成淺黃色沈澱物。將反應混合物在室溫下攪拌 30min。將(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(223 mg, 1.11 mmol)於 THF (2.0 mL)中之溶液逐滴添加至反應物中, 隨後添加 2-甲基噁唑并[4,5-*b*]吡啶-6-醇(200 mg, 1.33 mmol)於 THF (2.0 mL)中之混合物。接著將反應物在 40°C 下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮且將粗物質在矽膠上藉由層析(0-60%EtOAc-EtOH 3:1 加上含 2% NH₄OH 之庚烷)純化, 得到標題化合物(252 mg, 68%產率)。LCMS (ESI): [M+H] 334; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.17 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 5.05-5.13 (m, 1H), 3.99-4.08 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 5.02, 12.55 Hz, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.44 (br s, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (d, *J* = 6.27 Hz, 3H)。

中間物 77



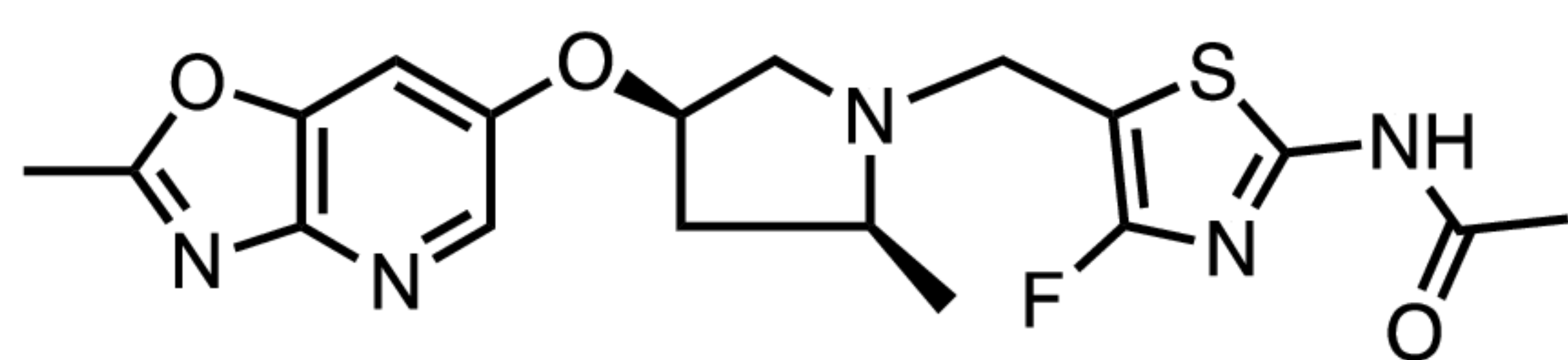
【0360】 2-甲基-6-(((3*R*,5*S*)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)噁唑并[4,5-*b*]吡啶：向 (2*S*,4*R*)-2-甲基-4-(2-甲基噁唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (150 mg, 450 μ mol) 於 DCM (4.0 mL) 中之溶液中添加 TFA (344 μ L, 4.50 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。移除所有溶劑，得到呈無色油狀之標題化合物 (278 mg)，其未進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI): [M+H] 234。

實例 168



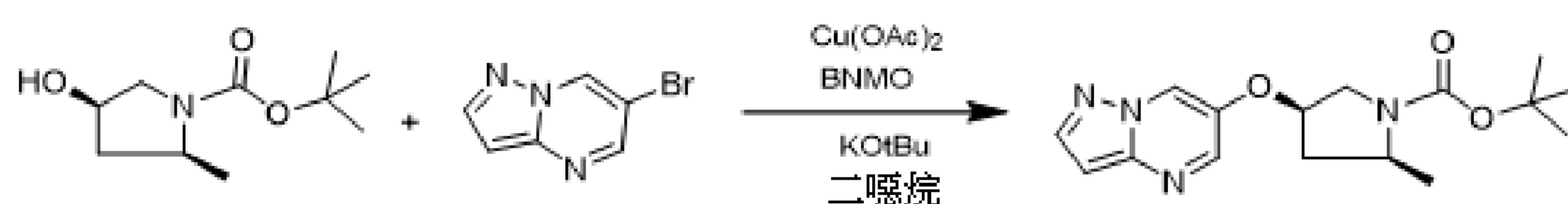
【0361】 *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-甲基-4-((2-甲基噁唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：向 2-甲基-6-[(3*R*,5*S*)-5-甲基吡咯啉-3-基]氧基-噁唑并[4,5-*b*]吡啶 (50 mg, 108.4 μ mol, TFA 鹽) 及 *N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺 (41.3 mg, 216.8 μ mol) 於乙腈 (1.00 mL) 及 DMF (200 μ L) 中之混合物中添加許尼系鹼 (Hunigs base) (114 μ L, 650 μ mol)。將反應物在室溫下攪拌 1h。用 EtOAc 稀釋，依次用水 (3x) 及鹽水洗滌。接著將有機層分離，乾燥且濃縮。將粗物質在矽膠上藉由層析 (溶劑 A: EtOAc, 溶劑 B: 0-60% EtOAc-EtOH 3:1 加上 2% NH₄OH) 純化，得到呈白色粉末狀之標題化合物 (29 mg, 69% 產率)。LCMS (ESI): [M+H] 388；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.12 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.91 (br d, *J* = 8.53 Hz, 1H), 4.24 (br d, *J* = 13.55 Hz, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.67-2.84 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.72 (br t, *J* = 9.79 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 5.77 Hz, 4H)。

實例 169



【0362】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基噁唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噁唑-2-基)乙醯胺：向 2-甲基-6-[(3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-基]氧基-噁唑并[4,5-*b*]吡啶(80 mg, 139 μ mol, TFA 鹽)於 EtOAc (2.0 mL)中之溶液中添加許尼系鹼(48.57 μ L 278.10 μ mol)。攪拌 5min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(88 mg, 417 μ mol)，隨後添加 N-(4-氟-5-甲醯基-噁唑-2-基)乙醯胺(52 mg, 278 μ mol)。將反應物在 60°C下加熱 2h。冷卻下來，將反應混合物用 NaHCO₃ 水溶液洗滌，將有機層分離，乾燥且濃縮。將粗物質在矽膠上藉由層析(0-80%EtOAc-EtOH 3:1 加上含 2%NH₄OH 之庚烷)純化，得到呈白色粉末狀之標題化合物(11 mg, 20% 產率)。LCMS (ESI): [M+H] 406; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.12 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 4.87-4.92 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 14.56 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 14.56 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 11.04 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 5.90, 11.17 Hz, 1H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.18-1.37 (m, 4H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-d₄) δ -78.50 (s, 1F, TFA), -119.01 (s, 1F)。

中間物 78



【0363】 (2S,4R)-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-基氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：用 N₂ 對(2S,4R)-4-羥基-2-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3 g, 15 mmol)、6-溴吡唑并[1,5-*a*]嘧啶(983 mg, 5 mmol)、KOtBu (836 mg, 7.5 mmol)、N¹,N²-雙(萘-1-基甲基)草醯胺(BNMO) (183 mg, 497 μ mol)及 Cu(OAc)₂ (45 mg, 248 μ mol)於二噁烷(20 mL)中之混合物進行噴射。將反應物在 90°C下加熱隔夜。將反應物稀釋(EtOAc)且洗滌(NaHCO₃ (飽和))。將有機層真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠

管柱上藉由管柱層析(庚烷至 3:1 EtOAc:EtOH)純化以提供標題化合物(109 mg)。

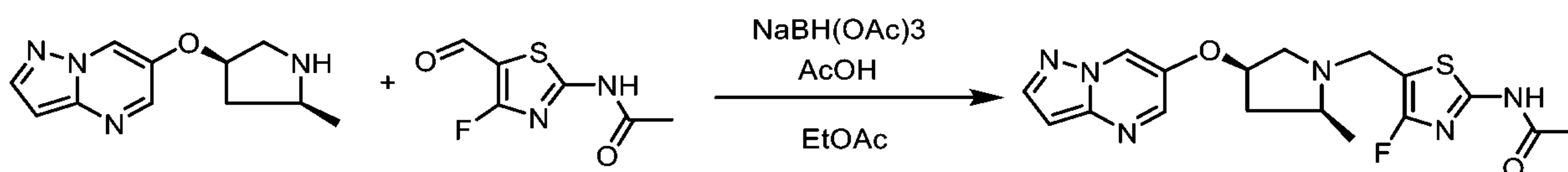
LCMS (ESI): [M+H] 319

中間物 79



【0364】 **6-(((3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)吡啶并[1,5-a]嘧啶**：在室溫下攪拌(2S,4R)-2-甲基-4-吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(109 mg, 342 μ mol)、TFA (6.5 mmol, 500 μ L)及 DCM (500 μ L)之溶液。3h 之後，移除溶劑以提供標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 219。

實例 170



【0365】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：將 N-(4-氟-5-甲醯基-噻唑-2-基)乙醯胺(15.5 mg, 82.5 μ mol)添加至 6-[(3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-基]氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶(15 mg, 69 μ mol)、乙酸(4 μ L)及 NaBH(OAc)₃ (44 mg, 206 μ mol)於 EtOAc (3 mL)中之混合物中。將混合物加熱(40 C) 3 h。將反應物萃取(1 N HCl)。將經合併之水層用 50 % NaOH 中和。將產物用 DCM 萃取且蒸發有機層。將產物藉由製備型 HPLC 0.1% TFA 純化以提供標題化合物(12 mg)。LCMS (ESI): [M+H] 391 ; ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.68 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.29 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 0.69, 2.21 Hz, 1H), 5.67-5.73 (m, 1H), 4.70 (br d, J = 14.80 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.80 Hz, 1H), 3.86 (br d, J = 12.66 Hz, 1H), 3.68-3.80 (m, 2H), 3.00 (td, J = 7.61, 14.84 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.00-2.13 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.56 Hz, 3H)。

中間物 80



【0366】 (2S,4R)-4-((5-溴吡嗪-2-基)氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸：將二噁烷(5 mL)添加至含有(2S,4R)-4-羥基-2-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1 g, 5 mmol)、2,5-二溴吡嗪(1.2 g, 5 mmol)、第三丁醇鈉(573 mg, 5.96 mmol)、N¹,N²-二苯乙基草醯胺(DPEO) (147 mg, 497 μ mol)、CuI (96 mg, 497 μ mol)及經活化之 3A MS (500 mg)之小瓶中。在用 N₂ 對混合物噴射 10 min 之後，將反應物加熱(90 C)隔夜。將反應物稀釋(EtOAc)且過濾。將有機層真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠管柱上藉由管柱層析(庚烷至 3:1 EtOAc:EtOH)純化以提供標題化合物(700 mg, 39%)。LCMS (ESI): [M-tBu] 304。

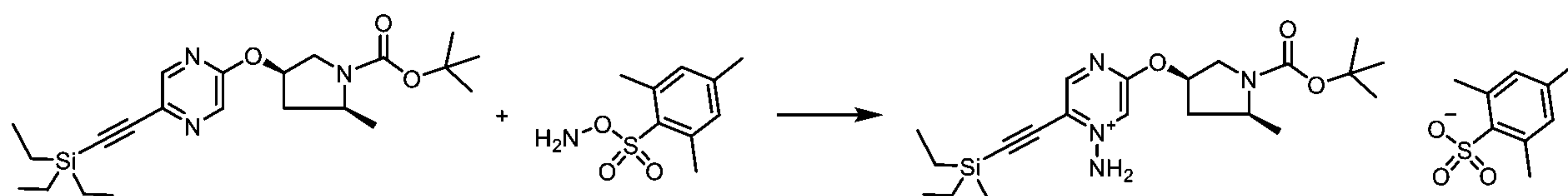
中間物 81



【0367】 (2S,4R)-2-甲基-4-((5-((三乙基矽基)乙炔基)吡嗪-2-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：將 DMF (8.8 mL)添加至含有(2S,4R)-4-(5-溴吡嗪-2-基)氧基-2-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.6 g, 4.4 mmol)、CuI (84 mg, 441 μ mol)及反-二氯雙(三苯基膦)鈰(155 mg, 221 μ mol)之圓底容器中。用 N₂ 對反應物噴射 15 min。將三乙基(乙炔基)矽烷(5.3 mmol, 952 μ L)及許尼系鹼(5.3 mmol, 924 μ L)添加至反應物中。用 N₂ 對反應物再噴射 10 min 且接著將反應物在室溫下攪拌隔夜。將反應物稀釋(EtOAc)，洗滌(依次用水及鹽水)且將有機層乾燥(Na₂SO₄)。將有機層真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠管柱上藉由管柱層析(庚烷至 EtOAc)純化以提供呈棕色油狀之標題化合物(1.29 mg, 70%)。LCMS (ESI): [M+H] 418。¹H NMR

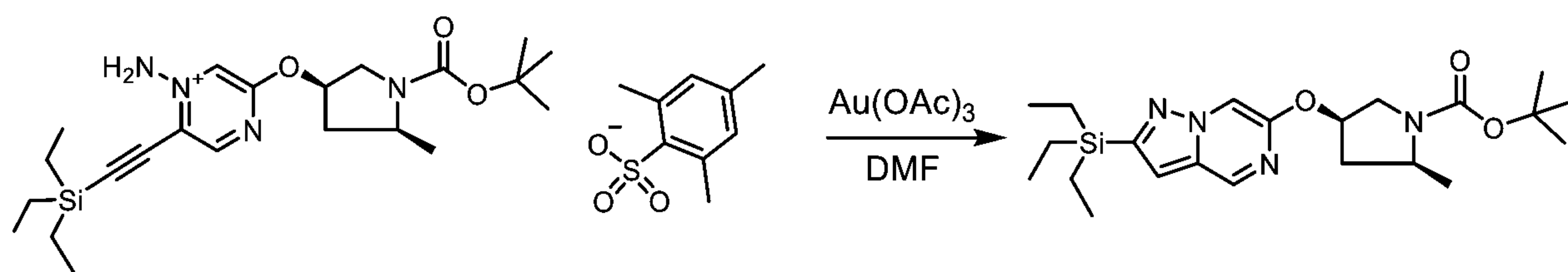
(500 MHz, 氯仿-d) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.47-5.54 (m, 1H), 3.98-4.17 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.58 (br s, 1H), 2.36-2.49 (m, 1H), 1.94 (br d, $J = 14.04$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (br d, $J = 5.19$ Hz, 3H), 1.01-1.12 (m, 9H), 0.73 (q, $J = 7.88$ Hz, 6H)。

中間物 82



【0368】 **2,4,6-三甲基苯磺酸 1-胺基-5-(((3R,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)-2-((三乙基矽基)乙炔基)吡嗪-1-鎗**：將(2S,4R)-2-甲基-4-[5-(2-三乙基矽基乙炔基)吡嗪-2-基]氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.29 g, 3.1 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液逐滴添加至 2,4,6-三甲基苯磺酸胺酯(1.13 g, 5.3 mmol)於DCM (5.25 mL)中之溶液中。將反應物在室溫下攪拌隔夜之後，真空移除溶劑。將固體懸浮於 MTBE 中且進行超音處理。將所得固體過濾，在 60°C 下真空乾燥。LCMS (ESI): [M] 433。

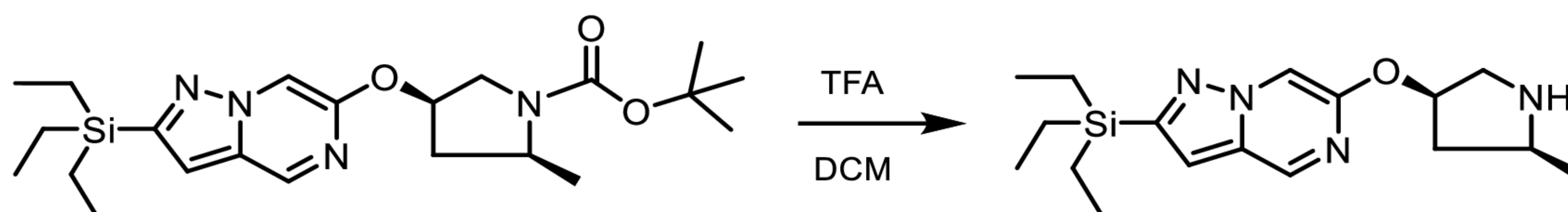
中間物 83



【0369】 **(2S,4R)-2-甲基-4-((2-(三乙基矽基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯**：將 2,4,6-三甲基苯磺酸 1-胺基-5-(((3R,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)-2-((三乙基矽基)乙炔基)吡嗪-1-鎗(1.30 g)及 Au(OAc)₃ (56 mg, 150 μ mol)於 DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應物稀釋(EtOAc)且洗滌(水)。將有機層真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠管柱上藉由管柱層析(庚烷至 EtOAc)純化以提供呈透明油狀之標題化合物(361 mg, 28%)。LCMS (ESI): [M+H] 433。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.76 (s, 1H), 8.10

(d, $J = 1.07$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.39 (br t, $J = 5.34$ Hz, 1H), 3.94-4.18 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.65 (br s, 1H), 2.37 (br s, 1H), 1.97 (br d, $J = 13.43$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.39 (br d, $J = 4.88$ Hz, 3H), 0.99-1.08 (m, 9H), 0.83-0.94 (m, 6H)。

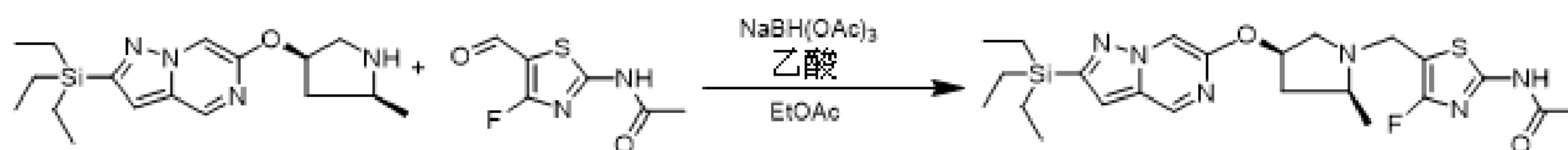
中間物 84



【0370】 6-(((3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)-2-(三乙基矽基)吡唑并[1,5-a]

吡嗪：將 TFA (1.00 mL)添加至(2S,4R)-2-甲基-4-(2-三乙基矽基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(361 mg，834 μ mol)於 DCM (1 mL)中之溶液中。3 h 之後，移除溶劑以提供標題化合物。LCMS (ESI): $[M+1]$ 333。

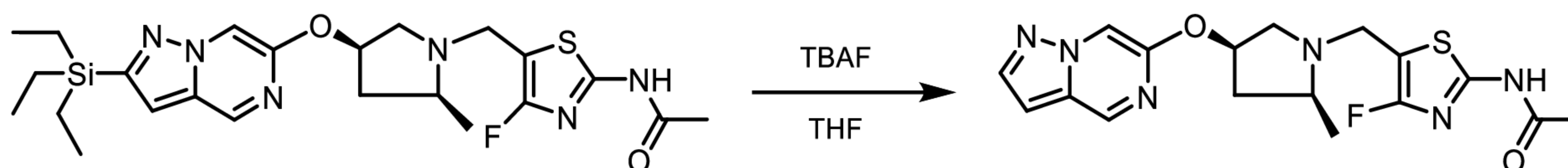
中間物 85



【0371】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-(三乙基矽基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-

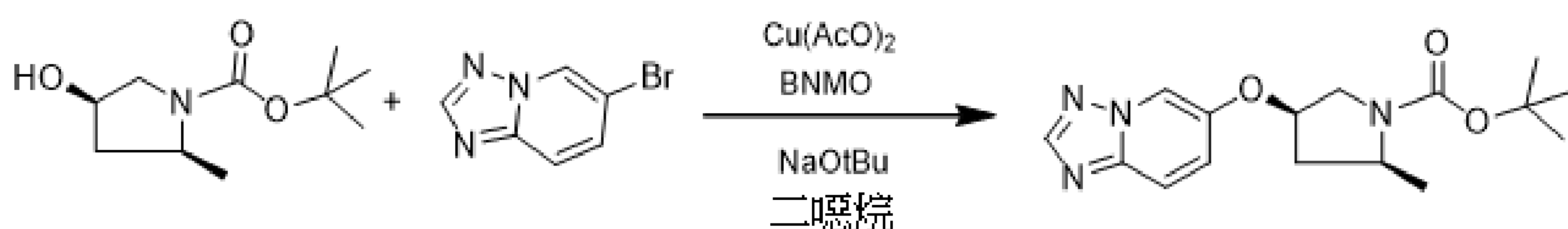
基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：將 N-(4-氟-5-甲醯基-噻唑-2-基)乙醯胺(157 mg，834 μ mol)添加至三乙基-[6-[(3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-基]氧基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]矽烷(277 mg，834 μ mol)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (530 mg，2.5 mmol)、乙酸(48 μ L)於 EtOAc (3 mL)中之混合物中。將混合物攪拌隔夜。將產物用 1N HCl 萃取。將酸層中和(50% NaOH)，萃取(DCM)且接著蒸發有機層以提供標題化合物。LCMS (ESI): $[M+1]$ 505。

實例 171



【0372】 **N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-(吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺**：將粗 N-[4-氟-5-[[[(2S,4R)-2-甲基-4-(2-三乙基矽基吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)氧基-吡咯啉-1-基]甲基]噻唑-2-基]乙醯胺(420.91 mg，834.00 μmol)及 1M TBAF 之 THF 溶液(1 M，4.17 mL)中之溶液在 90°C 下加熱。2h 之後，移除溶劑。將殘餘物溶解於 1N HCl 中且用醚洗滌。將水層用 50 % NaOH 中和且用 EtOAc 萃取。將有機層真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠管柱上藉由管柱層析(庚烷至 3:1 EtOAc:EtOH 2% NH_4OH)純化。接著將殘餘物藉由 HPLC 5%-->20% 0.1% TFA 再純化以提供 60 mg 之呈 TFA 鹽形式之標題化合物。LCMS (ESI): $[\text{M}+1]$ 391。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.89 (d, $J = 1.37$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 0.92$ Hz, 1H), 7.95-8.02 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 5.54-5.61 (m, 1H), 4.71 (br d, $J = 14.80$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 14.80$ Hz, 1H), 3.87 (br d, $J = 12.66$ Hz, 1H), 3.77 (br d, $J = 6.71$ Hz, 1H), 3.66 (br d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 2.87-2.99 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 6.71$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, 甲醇- d_4) δ -110.87 (s, 1F)

中間物 86



【0373】 **(2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯**：用 N_2 對(2S,4R)-4-羥基-2-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(300 mg，1.5 mmol)、6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(98.35 mg，496.67 μmol)、 N^1, N^2 -雙(蔡-1-基甲基)草醯胺(BNMO) (18 mg，50 μmol)、二乙醯氧基銅(4.5 mg，24.83 μmol)、第三丁醇鈉(71.62 mg，745.00 μmol)及 3A 分子篩於二噁烷(3 mL)中之混合物進行噴射。將混合物在 90°C 下加熱隔夜。將反應物用 EtOAc 稀釋且過濾。將有機

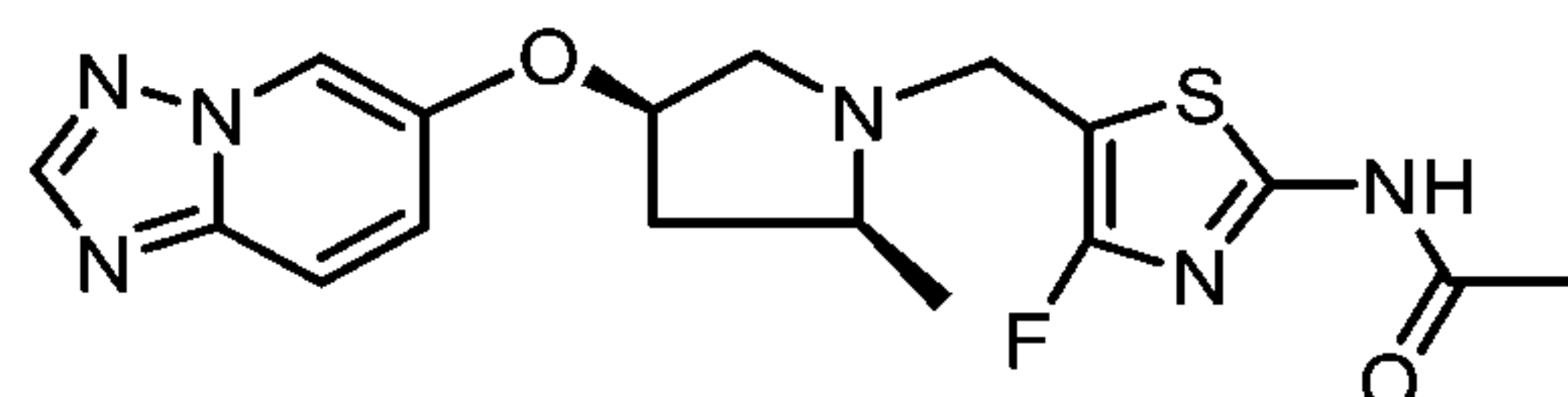
層真空蒸發至乾燥且將殘餘物在矽膠管柱上藉由管柱層析(庚烷至 3:1 EtOAc:EtOH)純化以提供標題化合物(31 mg)。LCMS (ESI): [M+1] 319; ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.25-8.36 (m, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.64-7.76 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.62-3.91 (m, 2H), 2.40 (br s, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.42-1.56 (m, 9H), 1.20-1.33 (m, 6H)

中間物 87



【0374】 6-(((3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶：將 TFA (200 μL) 添加至 (2S,4R)-2-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (31 mg, 97 μmol) 於 DCM (200 μL) 中之溶液中。2h 之後，移除溶劑以提供標題化合物。LCMS (ESI): [M+1] 219。

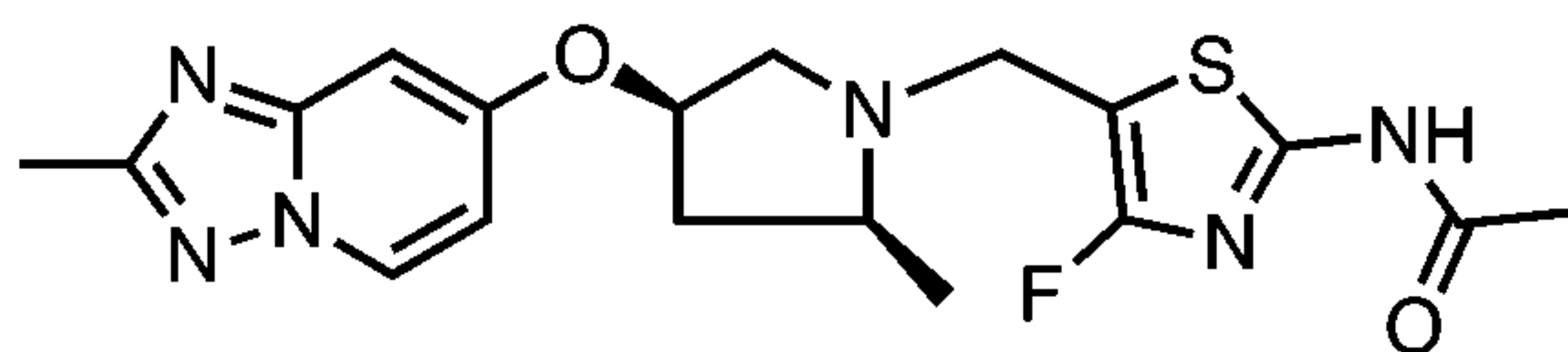
實例 172



【0375】 N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺：將 N-(4-氟-5-甲醯基-噻唑-2-基)乙醯胺 (21.90 mg, 116.40 μmol) 添加至 6-[(3R,5S)-5-甲基吡咯啉-3-基]氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (21.17 mg, 97.00 μmol) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (61.67 mg, 291.00 μmol) 於 EtOAc (3.81 g, 43.25 mmol, 4.23 mL) 中之混合物中。將混合物攪拌隔夜。添加 1 N HCl 且攪拌 20 min。將 HCl 用 50% NaOH 中和且用 EtOAc 萃取。將有機層真空蒸發至乾燥且將殘餘物藉由 HPLC (10-->100 2% NH_4OH) 純化以提供 8 mg 之呈透明固體狀之標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 391; ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 10.76 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 2.14$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.77$ Hz,

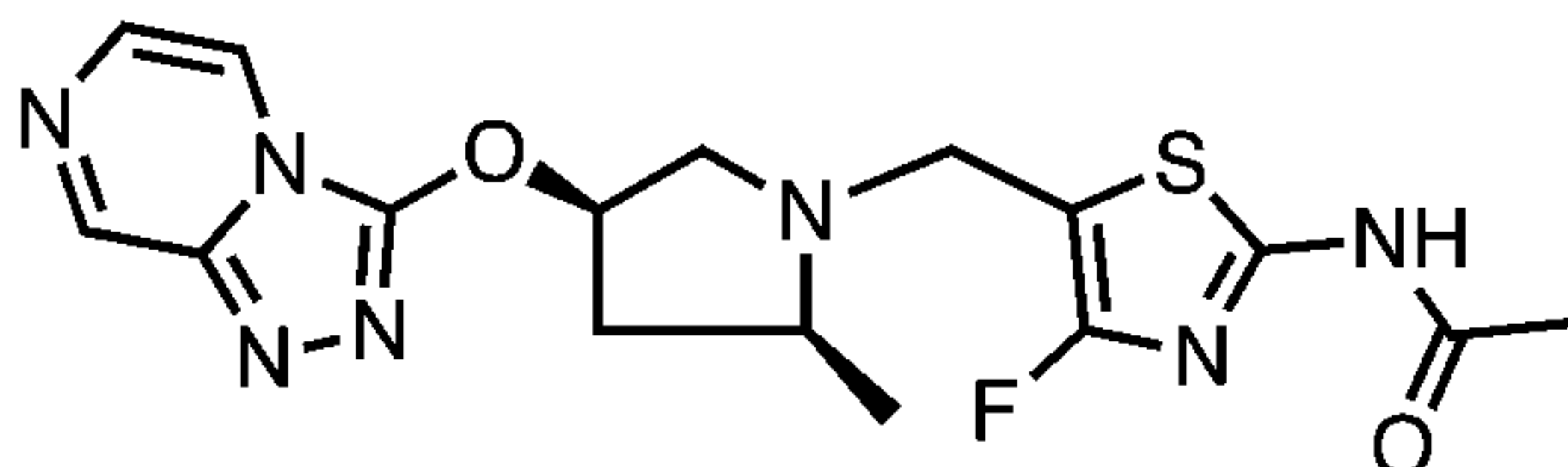
1H), 7.32 (dd, $J = 2.29, 9.61$ Hz, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 14.65$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 14.65$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 10.83$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 5.87, 10.91$ Hz, 1H), 2.53-2.63 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.71-1.83 (m, 1H), 1.27-1.31 (m, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, 氯仿-d) δ -116.07 (br s, 1F)。

實例 173



【0376】 N-(4-氟-5-(((2S,4R)-2-甲基-4-((2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)吡咯啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以與實例 172 類似之方式由 7-溴-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 405。 ^1H NMR (600 MHz, 氯仿-d) δ 11.79 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.52$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 2.57, 7.52$ Hz, 1H), 4.67-4.75 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 14.67$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 14.86$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 11.00$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 5.96, 11.10$ Hz, 1H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 5.32$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (565 MHz, 氯仿-d) δ -115.83 (br s, 1F)。

實例 174



【0377】 N-(5-(((2S,4R)-4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基氧基)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙醯胺：以與實例 172 類似之方式由 3-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 392。 ^1H NMR (600 MHz, 氯仿-d) δ 10.75 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.99-5.06 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 14.49$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 14.67$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 11.55$ Hz, 1H), 2.75

(dd, *J* = 5.78, 11.46 Hz, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 5.87 Hz, 4H). ¹⁹F NMR (565 MHz, 氯仿-d) δ -115.92 (br s, 1F)。

OGA 酶抑制生物化學分析

【0378】 重組全長人類 OGA 酶購自 Origene。4-MUGlcNAc 受質購自 Sigma。所有其他試劑均購自 Sigma 或 Fisher。分析緩衝液由 McIlvaine 緩衝系統，pH 6.4 (0.2M Na₂HPO₄ 與 0.1M 檸檬酸混合)及 0.01% BSA 組成。反應由 1nM OGA、100μM 4-MUGlcNAc (*K_m*)及化合物(最終體積為 10μl)組成。將反應物在室溫下孵育 90 分鐘且用 40μl 之 3M 甘胺酸，pH 10 中止反應且在 Perkin Elmer Envision 讀板儀(Ex：355nm/Em：460nm)上讀取。用 10 點劑量反應以 20μM 與 4 倍稀釋開始對化合物進行測試。使用 GraphPad Prism 使用具有可變斜率之 4 參數擬合對如下表 1 中所呈現之數據進行擬合。

表 1. 本發明化合物之 OGA 酶抑制活性

OGA 生物化學 IC ₅₀ (nM)		OGA 生物化學 IC ₅₀ (nM)		OGA 生物化學 IC ₅₀ (nM)	
實例 1	< 1.0	實例 61	< 1.0	實例 121	< 1.0
實例 2	< 1.0	實例 62	< 1.0	實例 122	< 1.0
實例 3	< 1.0	實例 63	< 1.0	實例 123	4.1
實例 4	< 1.0	實例 64	< 1.0	實例 124	< 1.0
實例 5	< 1.0	實例 65	< 1.0	實例 125	1.8
實例 6	< 1.0	實例 66	< 1.0	實例 126	3.1
實例 7	< 1.0	實例 67	< 1.0	實例 127	< 1.0
實例 8	< 1.0	實例 68	< 1.0	實例 128	< 1.0
實例 9	< 1.0	實例 69	2.7	實例 129	< 1.0
實例 10	< 1.0	實例 70	1.2	實例 130	< 1.0
實例 11	< 1.0	實例 71	< 1.0	實例 131	< 1.0
實例 12	< 1.0	實例 72	< 1.0	實例 132	< 1.0
實例 13	< 1.0	實例 73	< 1.0	實例 133	< 1.0
實例 14	< 1.0	實例 74	< 1.0	實例 134	< 1.0
實例 15	< 1.0	實例 75	< 1.0	實例 135	< 1.0
實例 16	< 1.0	實例 76	< 1.0	實例 136	< 1.0

實例 17	< 1.0
實例 18	< 1.0
實例 19	1.3
實例 20	1.6
實例 21	1.9
實例 22	2.1
實例 23	2.4
實例 24	2.5
實例 25	2.8
實例 26	4.5
實例 27	4
實例 28	5.4
實例 29	5.5
實例 30	7.9
實例 31	9.7
實例 32	11
實例 33	16
實例 34	22
實例 35	110
實例 36	780
實例 37	16
實例 38	< 1.0
實例 39	< 1.0
實例 40	< 1.0
實例 41	TBD
實例 42	< 1.0
實例 43	< 1.0
實例 44	< 1.0
實例 45	< 1.0
實例 46	1.1
實例 47	< 1.0
實例 48	< 1.0
實例 49	< 1.0
實例 50	< 1.0
實例 51	< 1.0
實例 52	< 1.0
實例 53	< 1.0

實例 77	< 1.0
實例 78	< 1.0
實例 79	< 1.0
實例 80	< 1.0
實例 81	< 1.0
實例 82	< 1.0
實例 83	1.1
實例 84	< 1.0
實例 85	< 1.0
實例 86	< 1.0
實例 87	< 1.0
實例 88	< 1.0
實例 89	< 1.0
實例 90	< 1.0
實例 91	5
實例 92	< 1.0
實例 93	< 1.0
實例 94	< 1.0
實例 95	5.3
實例 96	< 1.0
實例 97	< 1.0
實例 98	< 1.0
實例 99	< 1.0
實例 100	< 1.0
實例 101	< 1.0
實例 102	< 1.0
實例 103	< 1.0
實例 104	3.8
實例 105	< 1.0
實例 106	< 1.0
實例 107	< 1.0
實例 108	< 1.0
實例 109	< 1.0
實例 110	< 1.0
實例 111	< 1.0
實例 112	< 1.0
實例 113	< 1.0

實例 137	4.3
實例 138	< 1.0
實例 139	< 1.0
實例 140	< 1.0
實例 141	< 1.0
實例 142	< 1.0
實例 143	< 1.0
實例 144	< 1.0
實例 145	< 1.0
實例 146	< 1.0
實例 147	< 1.0
實例 148	< 1.0
實例 149	< 1.0
實例 150	< 1.0
實例 151	< 1.0
實例 152	< 1.0
實例 153	< 1.0
實例 154	< 1.0
實例 155	< 1.0
實例 156	< 1.0
實例 157	< 1.0
實例 158	< 1.0
實例 159	< 1.0
實例 160	2.4
實例 161	< 1.0
實例 162	< 1.0
實例 163	< 1.0
實例 164	< 1.0
實例 165	< 1.0
實例 166	< 1.0
實例 167	< 1.0
實例 168	< 1.0
實例 169	< 1.0
實例 170	< 1.0
實例 171	< 1.0
實例 172	< 1.0
實例 173	< 1.0

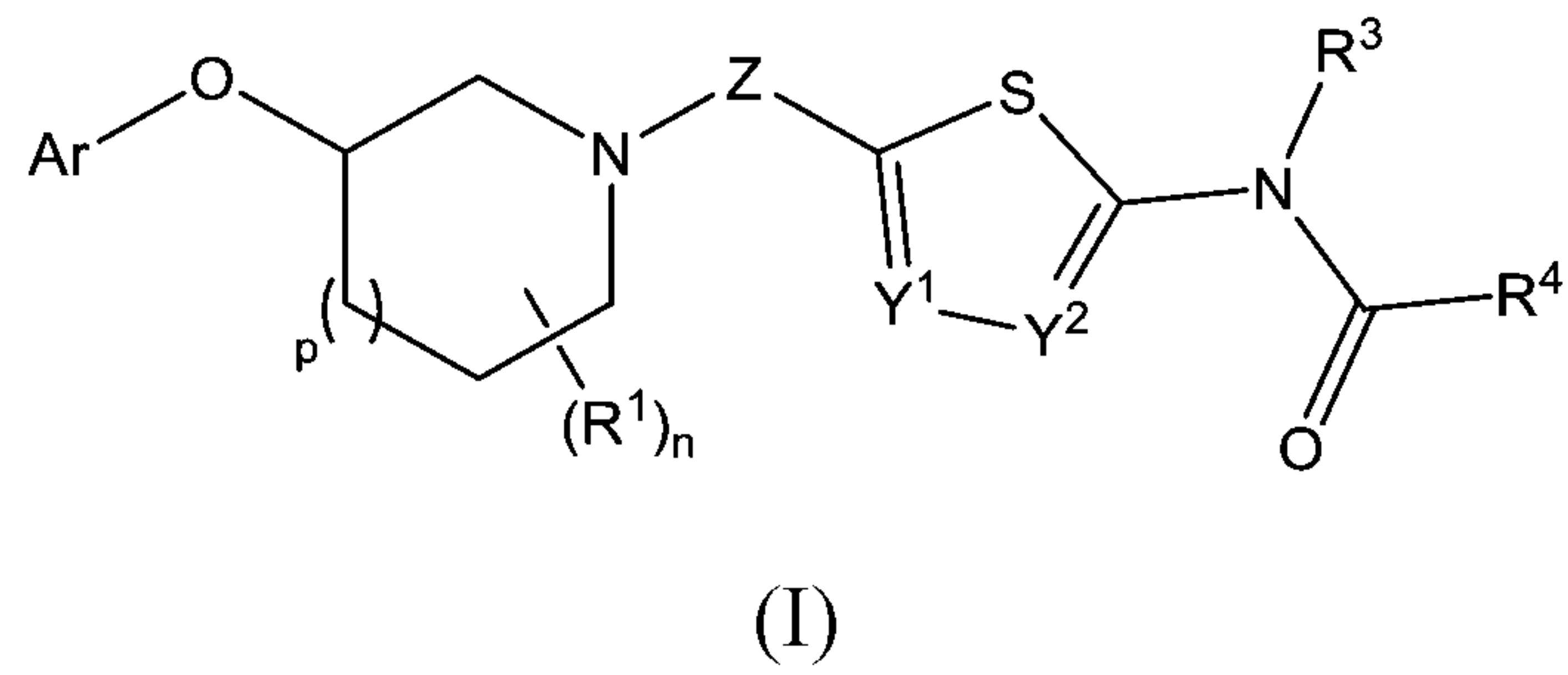
實例 54	< 1.0	實例 114	< 1.0	實例 174	2.6
實例 55	< 1.0	實例 115	3.8		
實例 56	< 1.0	實例 116	2.6		
實例 57	< 1.0	實例 117	< 1.0		
實例 58	< 1.0	實例 118	< 1.0		
實例 59	< 1.0	實例 119	1.1		
實例 60	< 1.0	實例 120	< 1.0		

【0379】 雖然吾等已描述本發明之許多實施例，但顯而易見的是可對吾等之基本實例作出改變以提供利用本發明之化合物及方法的其他實施例。因此，應瞭解本發明之範疇應由隨附申請專利範圍而非由已通過實例呈現之特定實施例來確定。

【0380】 本申請案通篇中所引用之所有參考物(包括參考文獻、頒佈之專利、公佈之專利申請案及共同未決之專利申請案)的內容在此明確地以全文引用之方式併入本文中。除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語符合熟習此項技術者通常已知之含義。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種由以下結構式表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Ar 為視情況經取代之雙環芳基、視情況經取代之雙環雜芳基、視情況經取代之雙環環脂族基團或視情況經取代之雙環雜環基；

Y¹ 及 Y² 各自為 CR^c 或 N，其中 Y¹ 或 Y² 中之至少一者為 N；

Z 為 CR²R²、C(=O)、(CR²R²)₂ 或 -CH₂C(=O)；

R^c 為 -H、鹵基、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 鹵烷基；

p 為 0 或 1；

n 為 0 或 1 至 8 之整數；

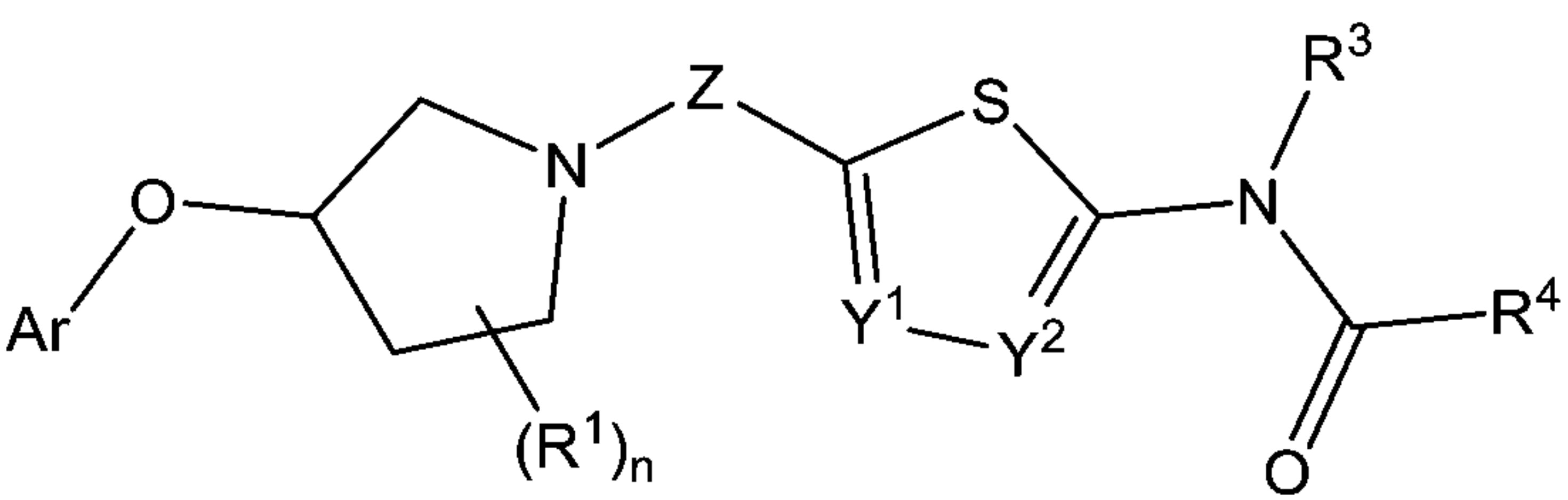
當 n 不為 0 時，R¹ 在每次出現時獨立地為鹵基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基或 C₁-C₄ 烷氧基；

R² 在每次出現時獨立地為 -H、鹵基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₃-C₁₀ 環烷基或 C₃-C₁₀ 鹵環烷基；或者兩個 R² 與其所連接之碳原子一起形成 C₃-C₁₀ 環烷基；

R³ 為 -H 或 C₁-C₄ 烷基；且

R⁴ 為 -H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基或 C₃-C₆ 環烷基；或者 R³ 及 R⁴ 與其中間原子一起形成視情況經取代之 5 員至 7 員雜環基。

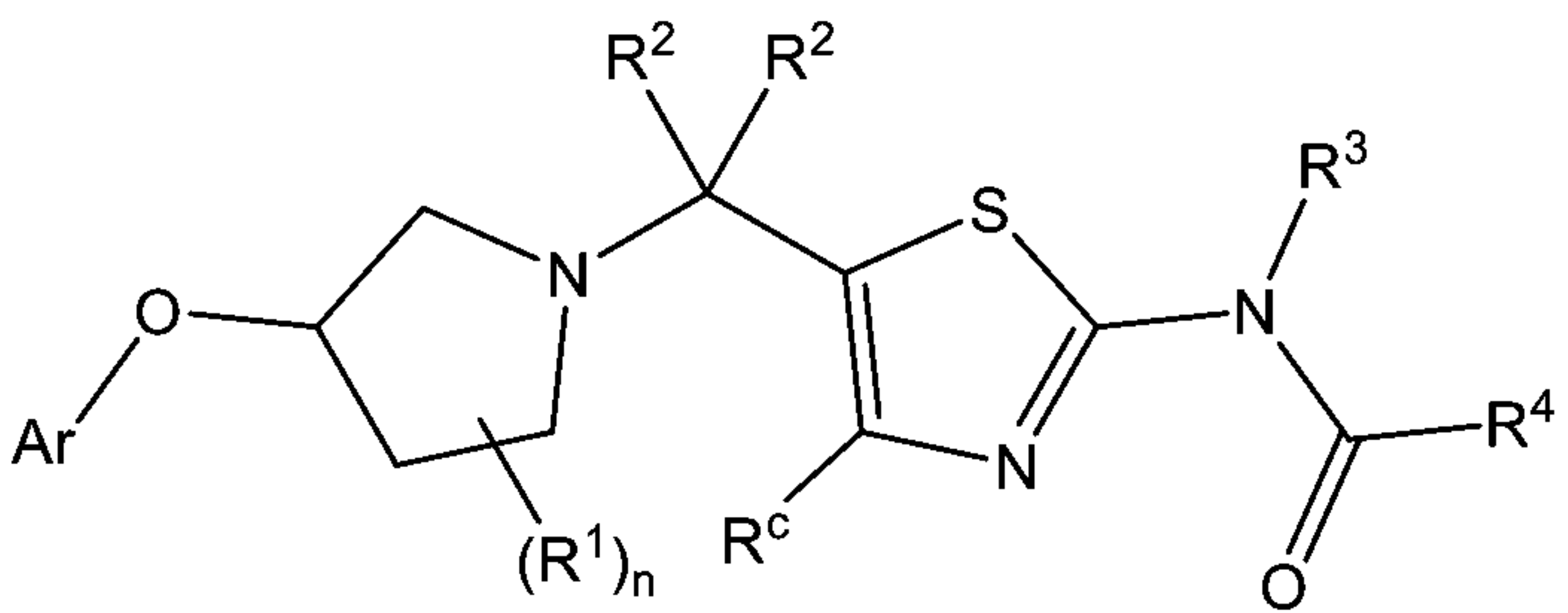
【請求項 2】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽。

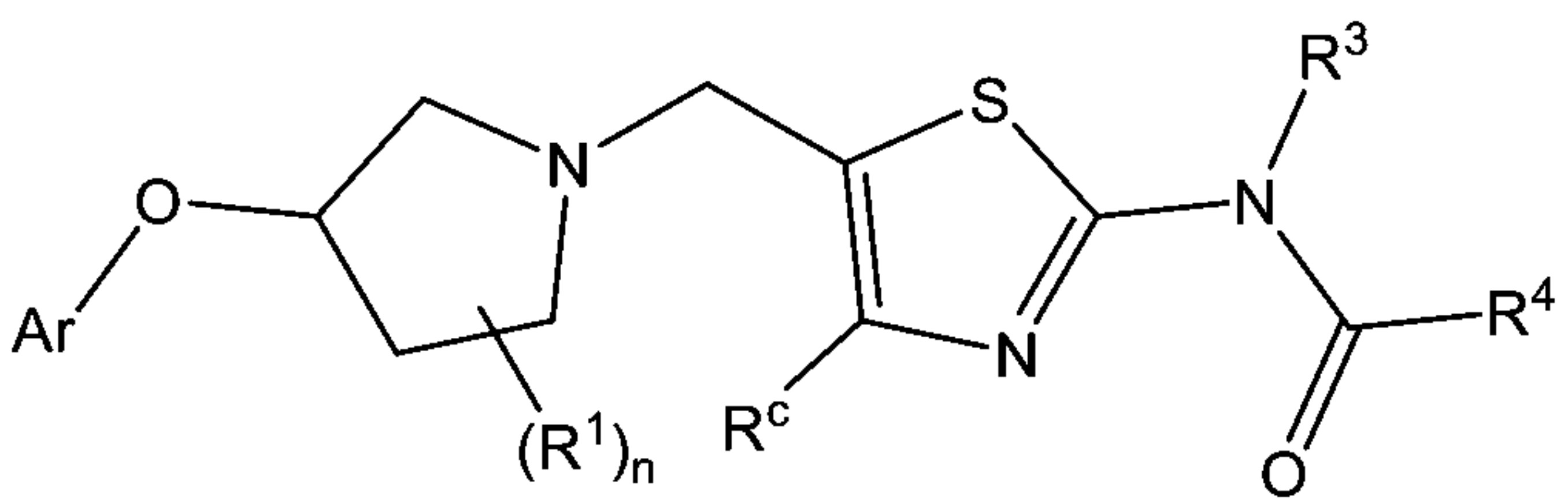
【請求項 3】 如請求項 1 及 2 中任一項之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽。

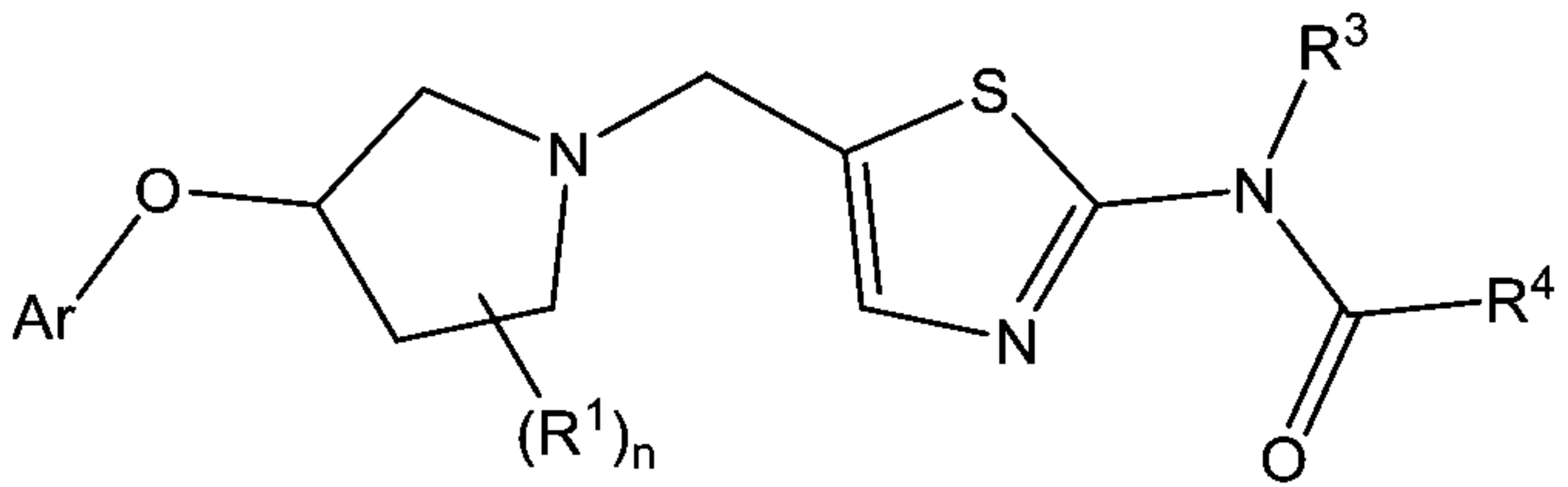
【請求項 4】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：



(IV)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 5】 如請求項 4 之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：

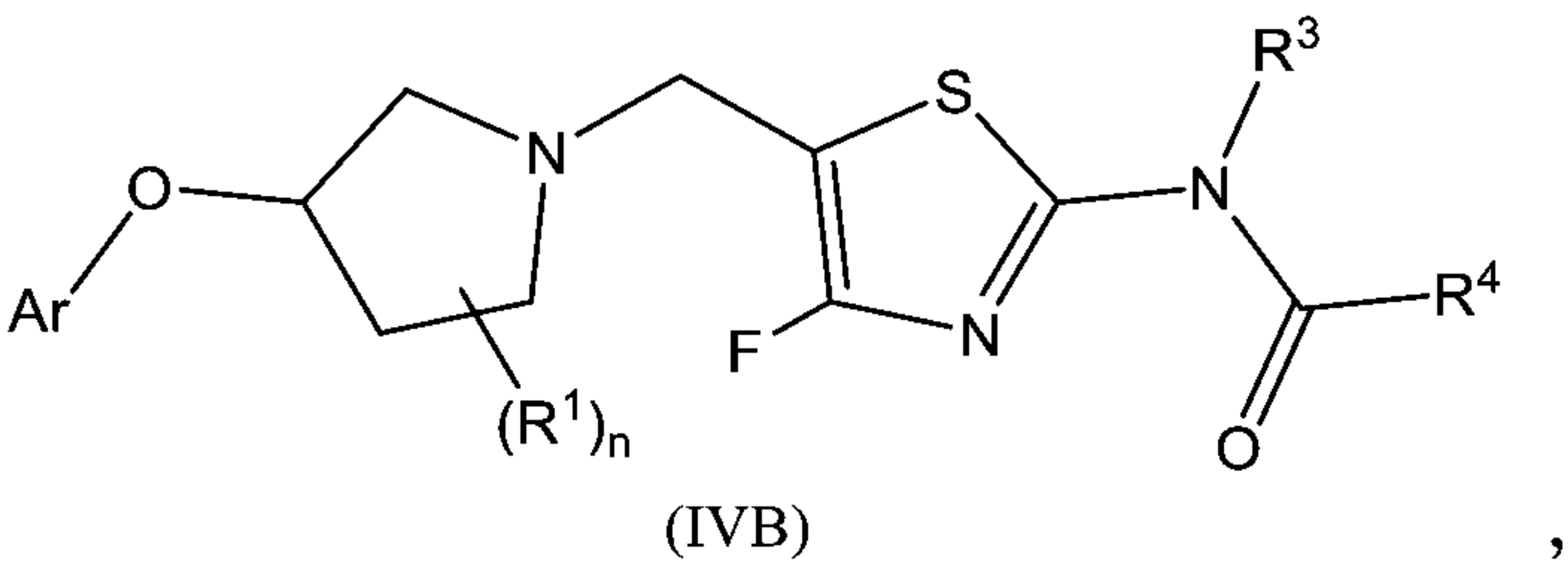


(IVA)

；

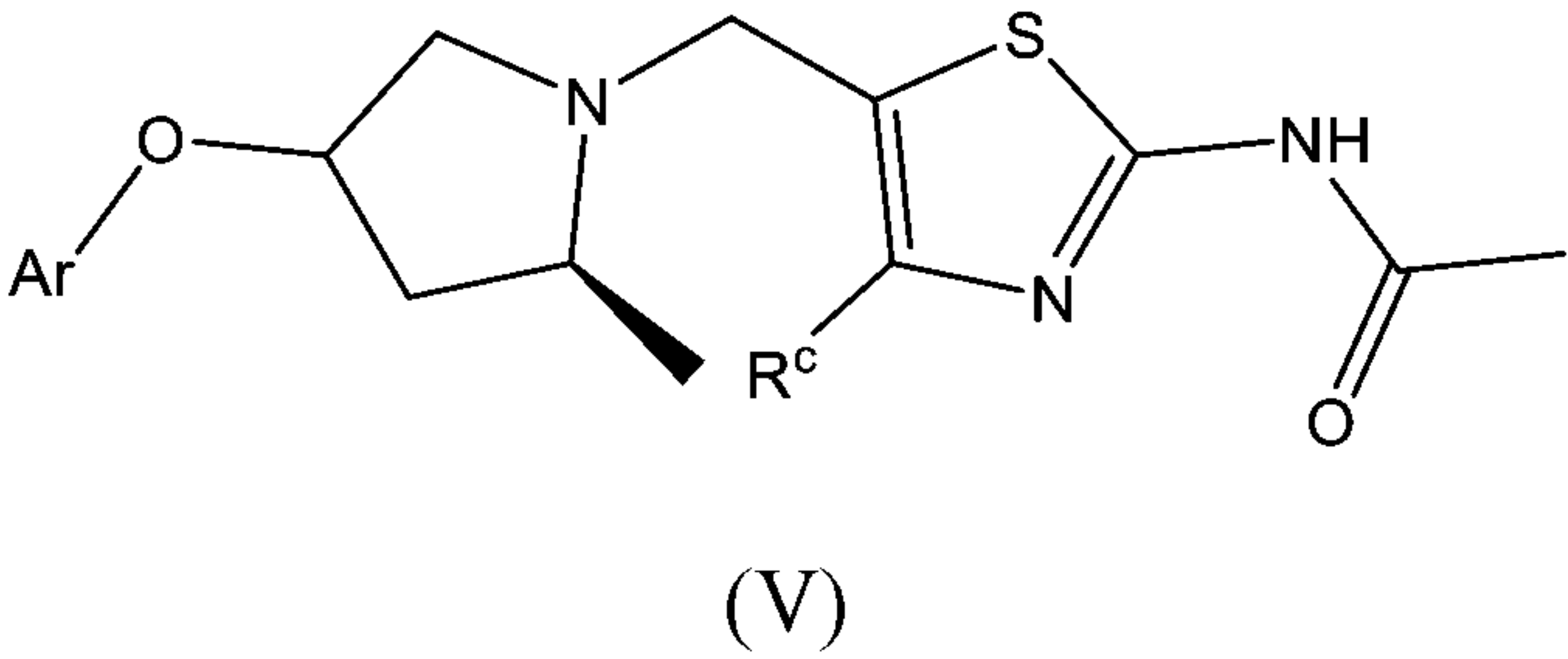
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 6】 如請求項 4 之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：



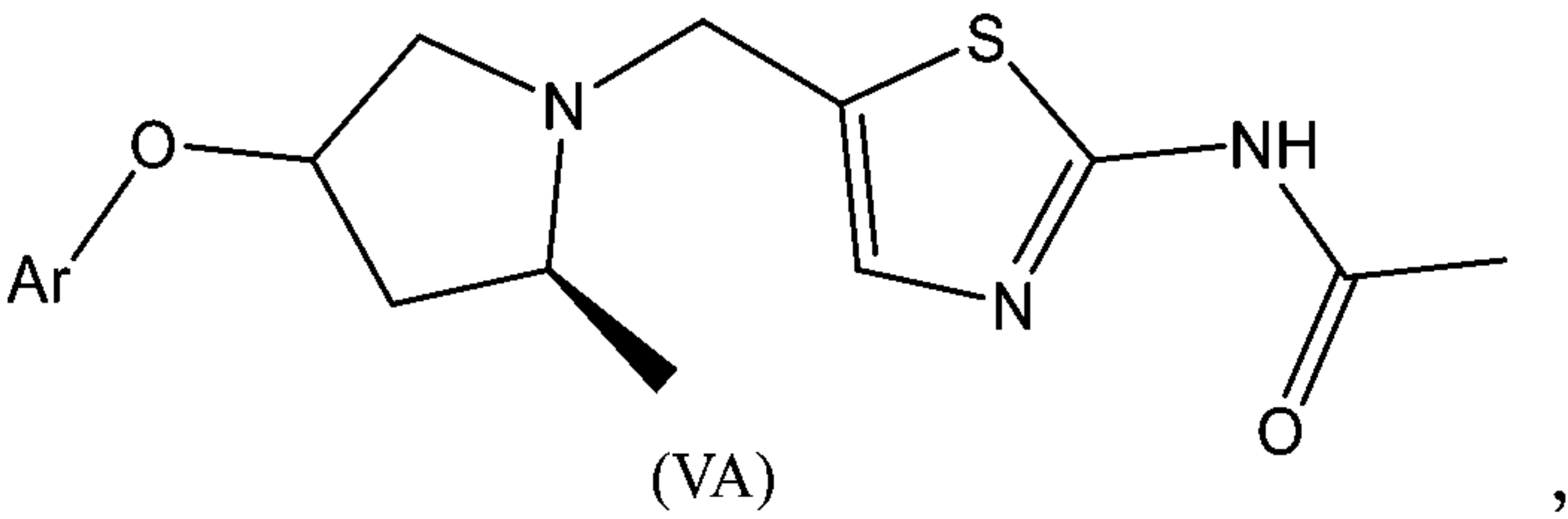
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 7】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：



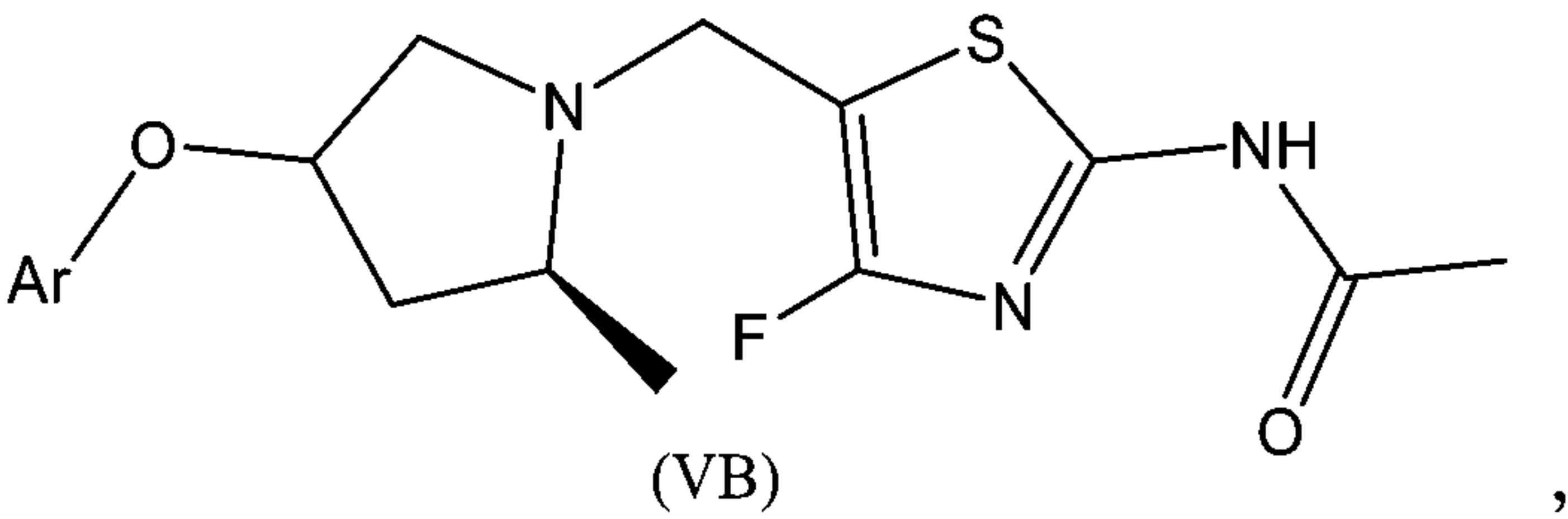
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 8】 如請求項 7 之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：



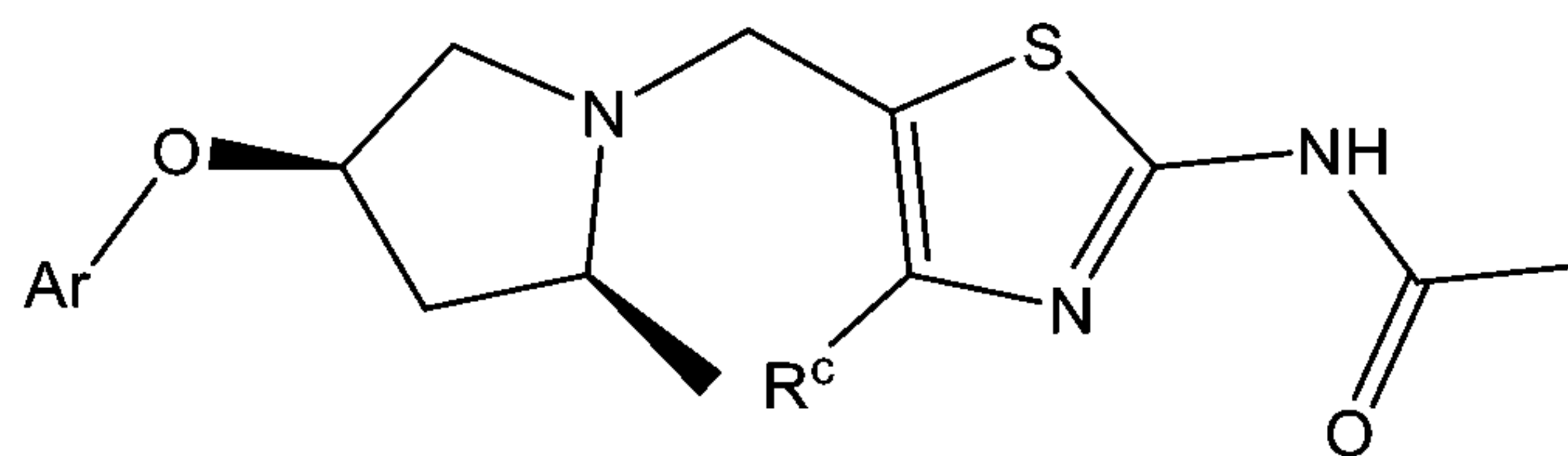
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 9】 如請求項 7 之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：



或其醫藥學上可接受之鹽。

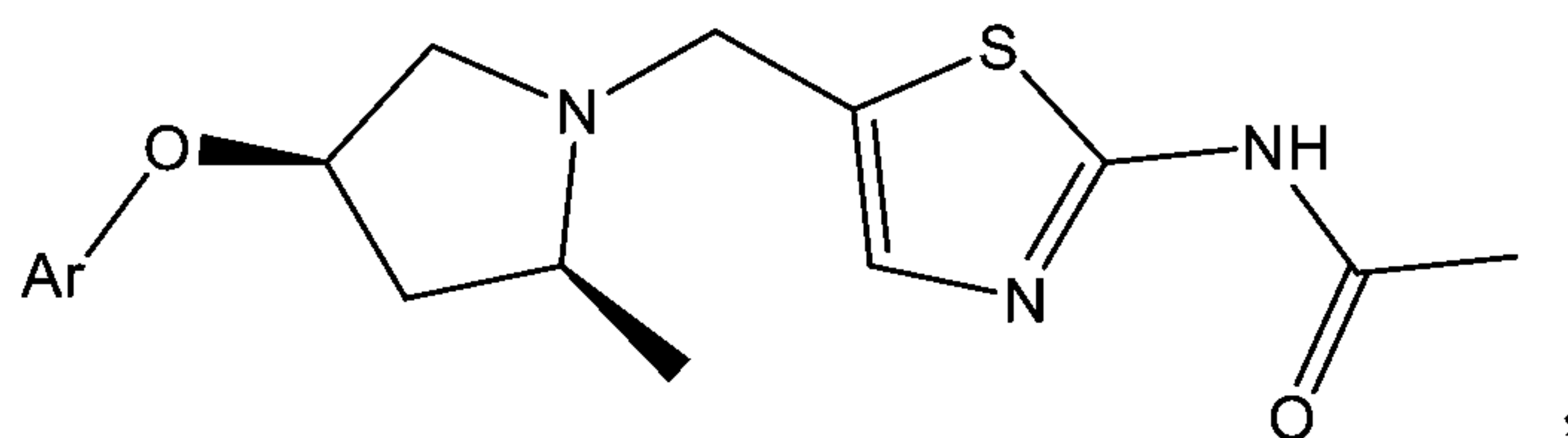
【請求項 10】 如請求項 1 至 4 及 7 中任一項之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：



(VI)

或其醫藥學上可接受之鹽。

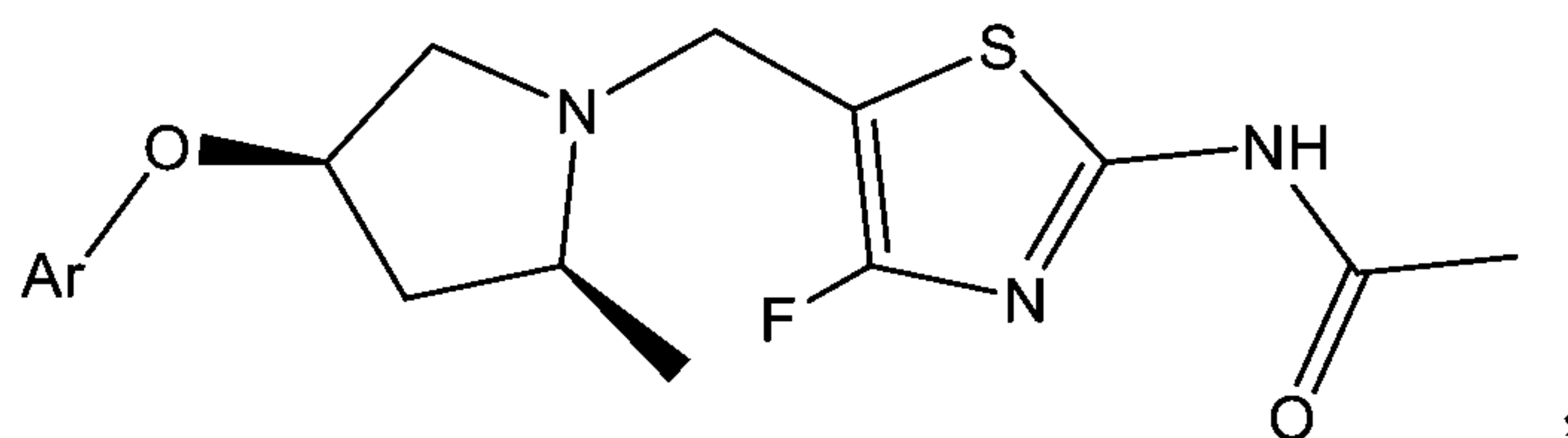
【請求項 11】 如請求項 10 之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：



(VIA)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 12】 如請求項 10 之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：



(VIB)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 13】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 在每次出現時獨立地為-H 或 C_1 - C_4 烷基。

【請求項 14】 如請求項 13 之化合物，其中 R^2 在每次出現時獨立地為-H。

【請求項 15】 如請求項 1 至 4、13 及 14 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為鹵基或 C_1 - C_4 烷基； R^c 為-H 或鹵基；且 R^4 為-H 或 C_1 - C_4 烷基。

【請求項 16】 如請求項 1 至 3 及 13 至 15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^c 為-H 或氟。

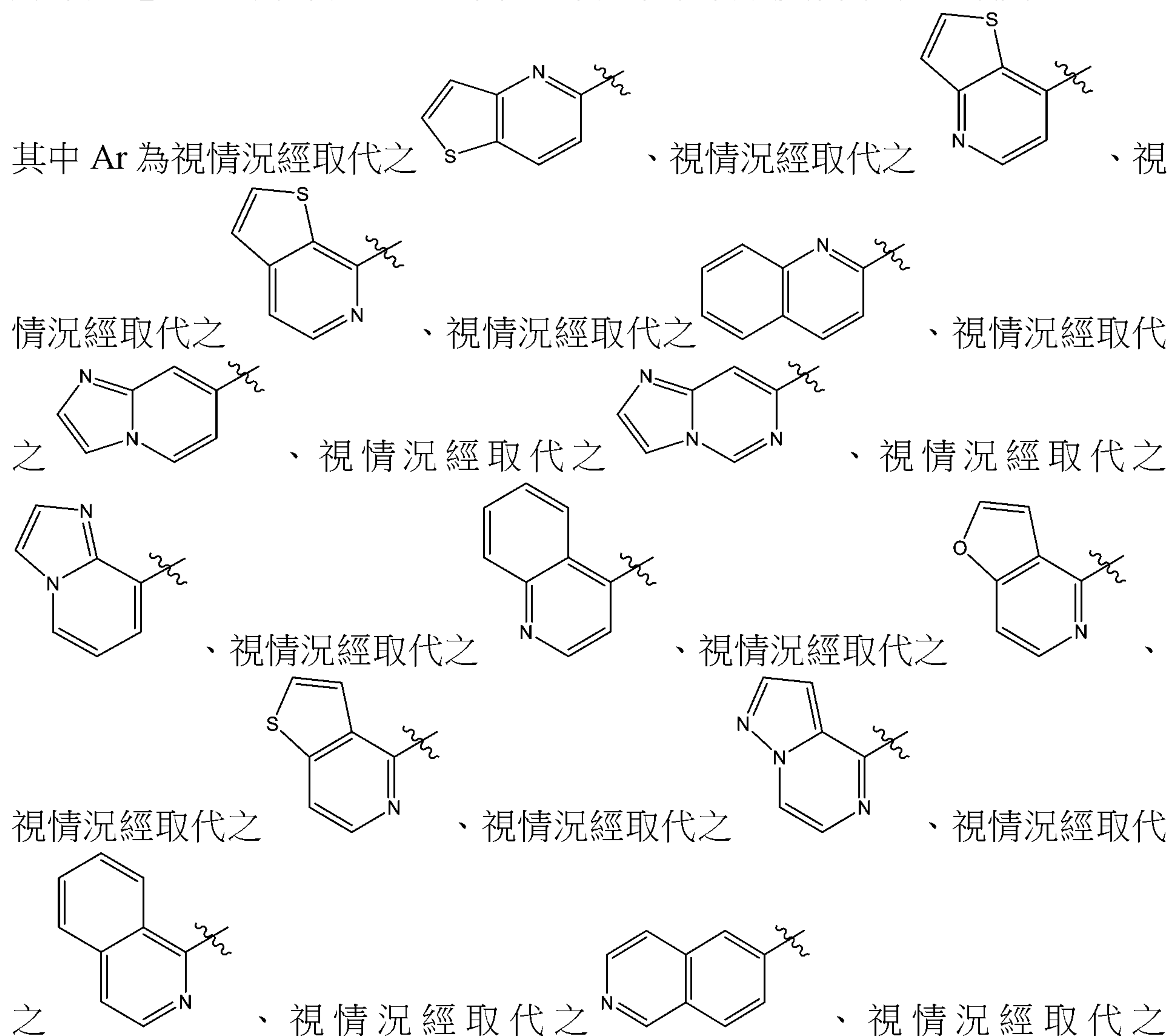
【請求項 17】 如請求項 1 至 16 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar 為視情況經取代之雙環雜芳基。

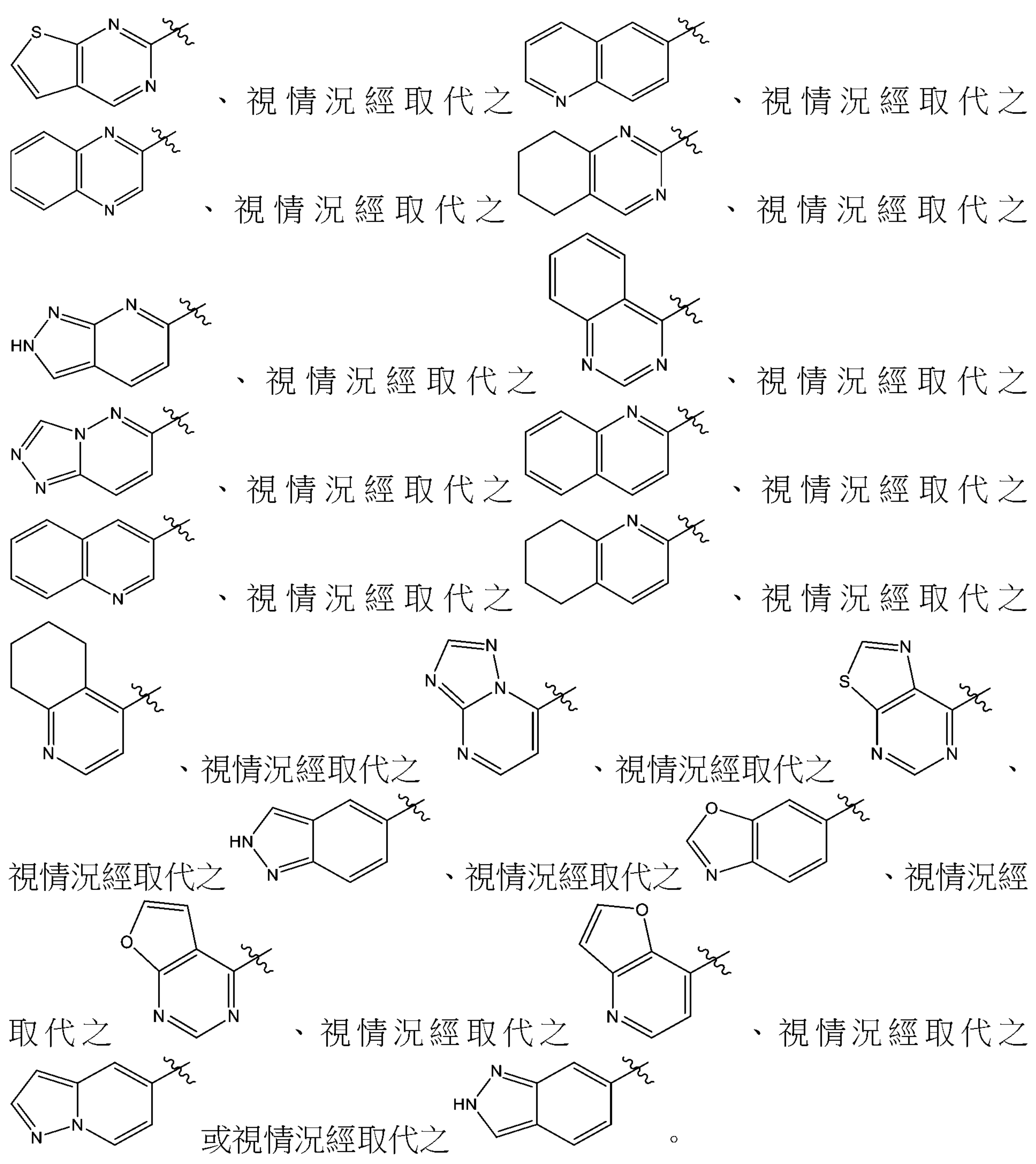
【請求項 18】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雙環雜芳基為單環雜芳基稠合至另一單環雜芳基；單環雜芳基稠合至苯基；或單環雜芳基稠合至環烷基。

【請求項 19】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar 為視情況經取代之噻吩并吡啶基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之咪唑并吡啶基、視情況經取代之咪唑并嘧啶基、視情況經取代之呋喃并吡啶基、視情況經取代之吡唑并吡嗪基、視情況經取代之異喹啉基、視情況經取代之噻吩并嘧啶基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之四氫喹啉基、視情況經取代之吡唑并吡啶基、三唑并噻嗪基、四氫喹啉基、三唑并嘧啶基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之苯并[d]噁唑基、或視情況經取代之呋喃并嘧啶基、視情況經取代之吡唑并嘧啶基、視情況經取代之三唑并吡啶基、視情況經取代之三唑并吡嗪基、視情況經取代之萘啶基、視情況經取代之四唑并吡啶基、視情況經取代之酞嗪基、視情況經取代之苯并[d]異噁唑、視情況經取代之噁唑并吡啶基、視情況經取代之咪唑并噻二唑基、視情況經取代之咪唑并吡嗪基、視情況經取代之咪唑并噻嗪基、視情況經取代之吡啶并嘧啶基、視情況經取代之吡啶并吡嗪基、視情況經取代之吡咯并嘧啶基、視情況經取代之吡咯并吡啶基、視情況經取代之吡咯并三嗪基、視情況經取代之嘌呤基、視情況經取代之呋喃并嘧啶基、視情況經取代之喹啉基或視情況經取代之噻唑并嘧啶基。

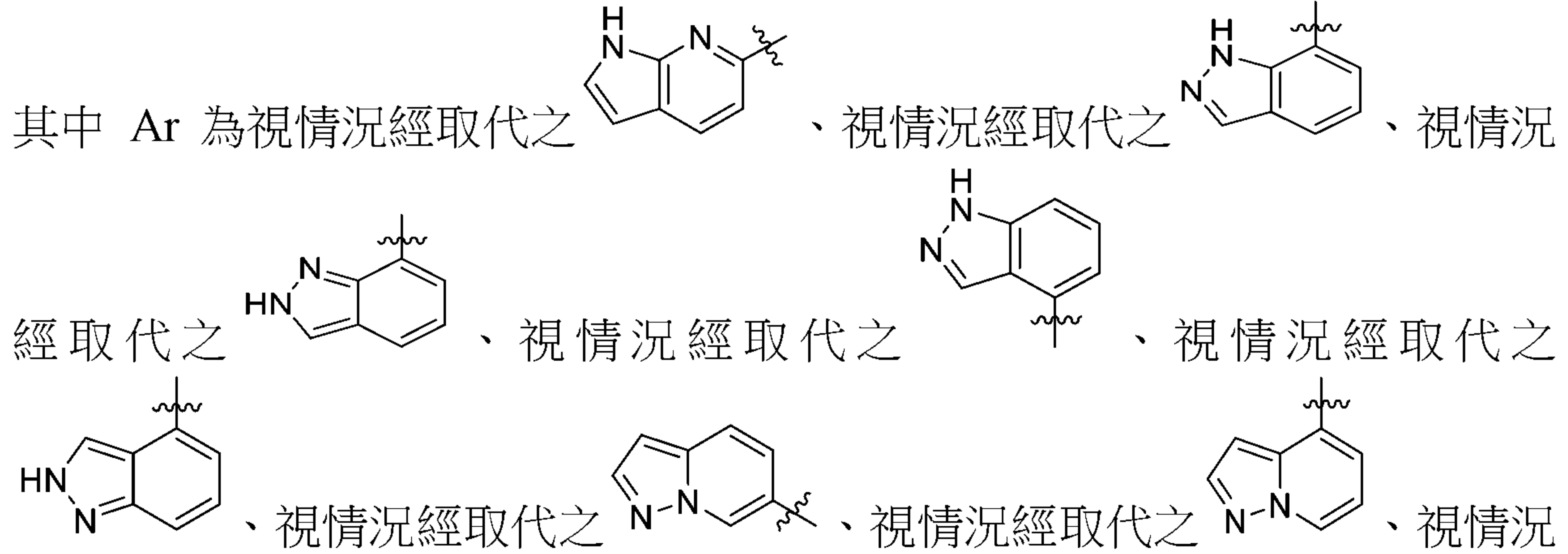
【請求項 20】 如請求項 19 之化合物，其中或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar 為視情況經取代之噻吩并吡啶基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之咪唑并吡啶基、視情況經取代之咪唑并嘧啶基、視情況經取代之呋喃并吡啶基、視情況經取代之吡唑并吡嗪基、視情況經取代之異喹啉基、視情況經取代之噻吩并嘧啶基、視情況經取代之喹喔啉基、視情況經取代之四氫喹啉基、視情況經取代之吡唑并吡啶基、三唑并嘧嗪基、四氫喹啉基、三唑并嘧啶基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之苯并[d]噻唑基、視情況經取代之呋喃并嘧啶基。

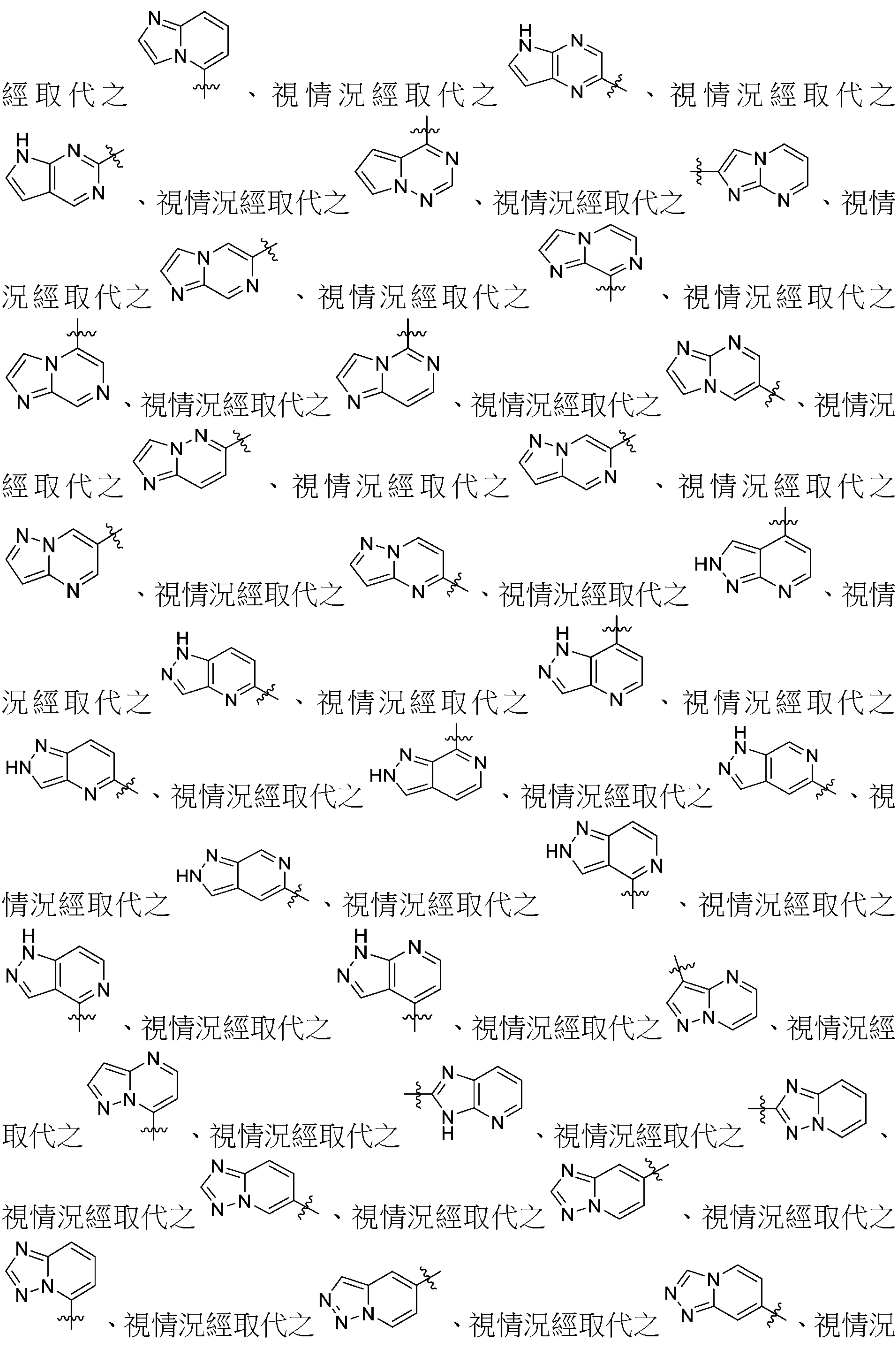
【請求項 21】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

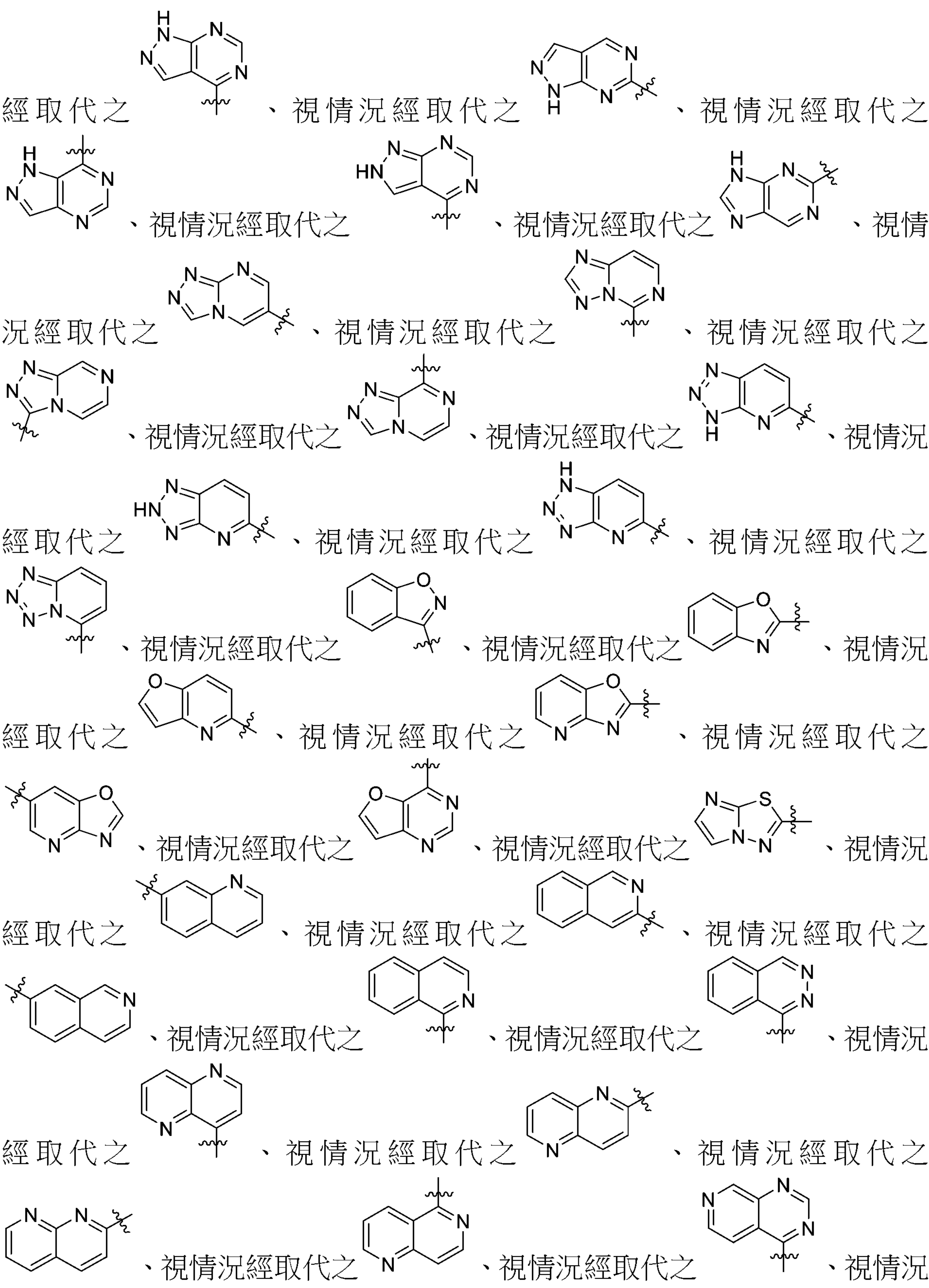


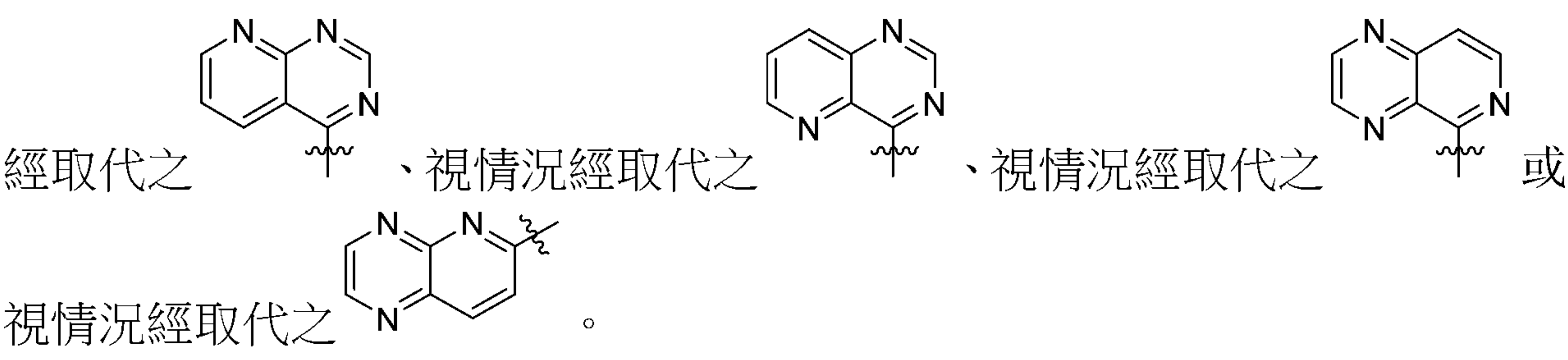


【請求項 22】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

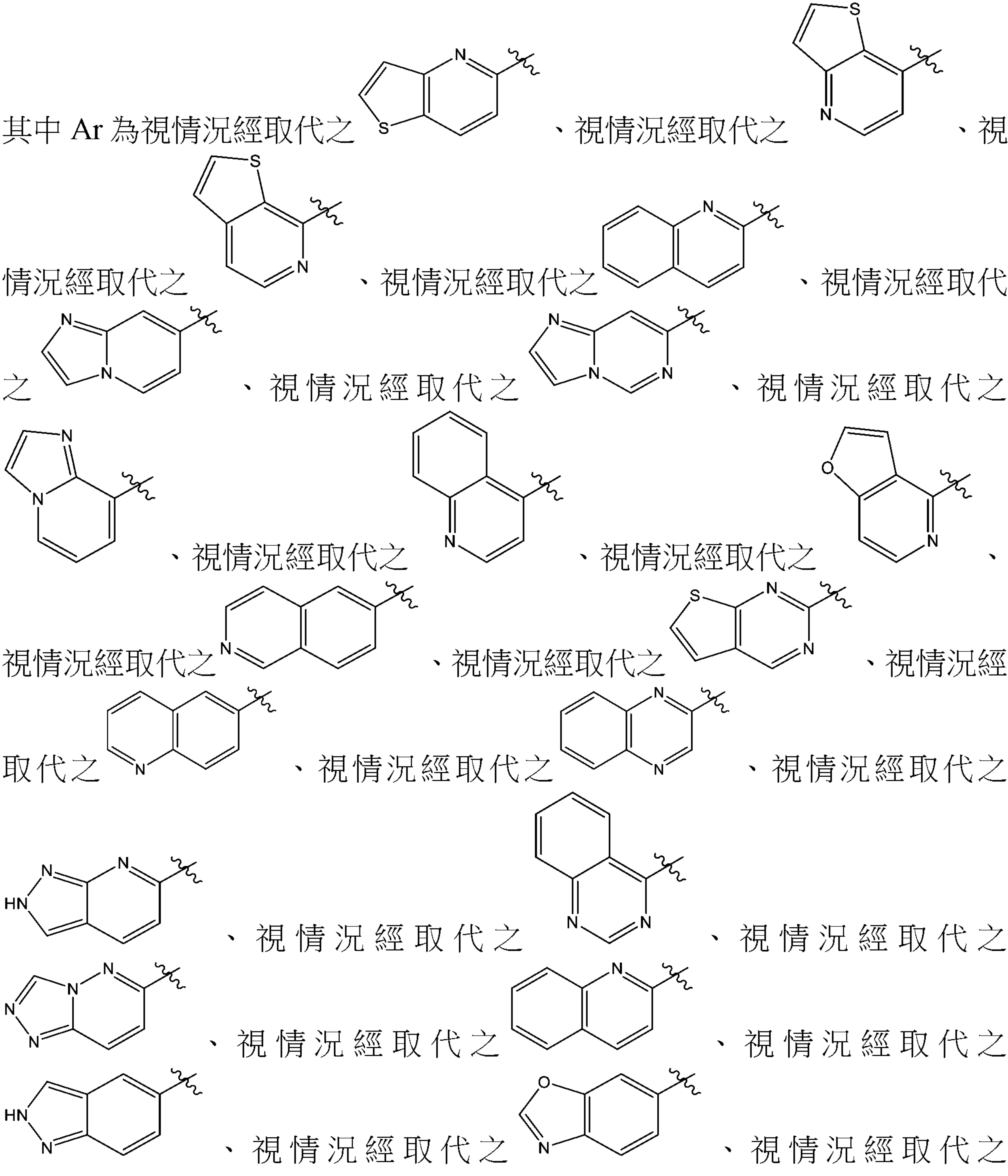


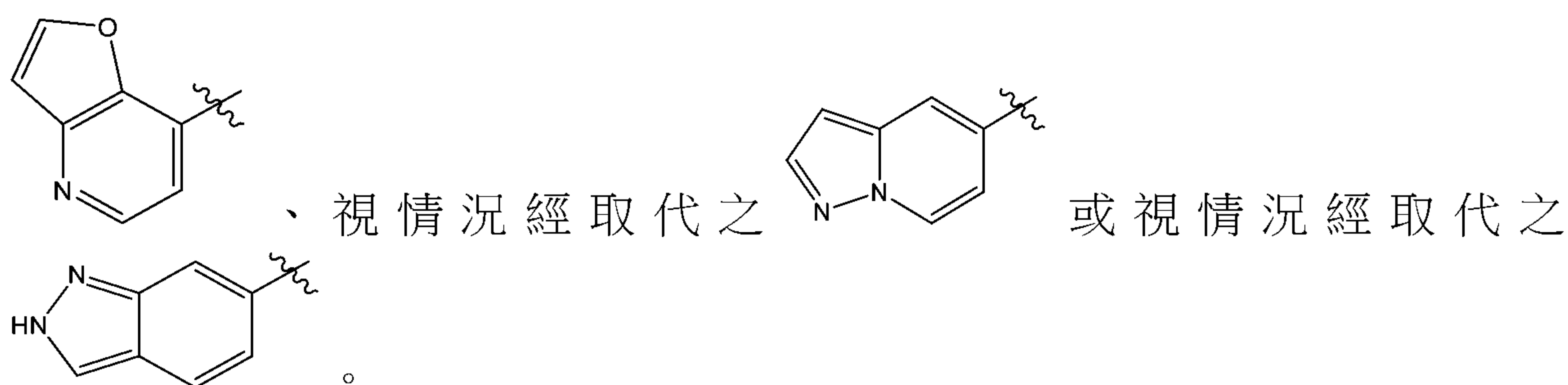






【請求項 23】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，





【請求項 24】 如請求項 1 至 23 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar 視情況經選自以下之一或多者取代： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 雜環基、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^z$ 、 $-\text{SR}^z$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^x$ 、 $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_i\text{R}^y$ 、 $-\text{S}(\text{O})_i\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^x$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^x$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^y$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{R}^x$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{OR}^y$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{OR}^y$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^x$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^x$ 、苯基及單環雜芳基；

其中：

Ar 上之該 C_1 - C_4 烷基取代基視情況經以下基團取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^z$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^x$ 、 $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_i\text{R}^y$ 、 $-\text{S}(\text{O})_i\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^x$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^x$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^x$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{R}^x$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{OR}^y$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{OR}^y$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^x$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$ 、 C_3 - C_6 環烷基(視情況經一或多個選自 $-\text{CH}_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)、單環雜芳基(視情況經一或多個選自 $-\text{CH}_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)及苯基(視情況經一或多個選自 $-\text{CH}_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)；

Ar 上之該 C₃-C₆環烷基、該 C₃-C₆雜環基、該苯基或該單環雜芳基取代基視情況且獨立地經以下基團取代：C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、鹵基、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^y、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x及-C(=O)R^x；

各 R^x及各 R^y獨立地為-H、C₁-C₄烷基或 C₃-C₈環烷基；其中由 R^x或 R^y表示之該 C₁-C₄烷基或該 C₃-C₈環烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₃-C₆環烷基及苯基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)；

R^z為-H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₈環烷基或 C₃-C₈雜環基；其中由 R^z表示之該 C₁-C₄烷基或該 C₃-C₈環烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-CN、鹵基、羥基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₆環烷基及苯基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)；且

i 為 0、1 或 2。

【請求項 25】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar 視情況經選自以下之一或多者取代：C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、鹵基、-CN、-NO₂、-OR^z、-SR^z、-NR^xS(O)_iR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、

$-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^x$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^x$ ；其中各 R^x 、各 R^y 及 R^z 各自獨立地為-H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

【請求項 26】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar 視情況經選自以下之一或多者取代： $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、鹵基、-CN、 $-\text{OR}^z$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 。

【請求項 27】 如請求項 1 至 26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar 視情況經選自以下之一或多者取代：

$-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、-F、-Cl、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、-CN 及 OCH_3 。

【請求項 28】 如請求項 27 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar 視情況經選自以下之一或多者取代： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、-F、-Cl、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及-CN。

【請求項 29】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【請求項 30】 一種治療患有選自神經退行性疾病、 τ 蛋白病、糖尿病、癌症及應激之疾病或病狀之個體的方法，該方法包括向該個體投與有效量之如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或有效量之如請求項 29 之醫藥組合物。

【請求項 31】 如請求項 30 之方法，其中該疾病或病狀係選自急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒癡呆、布魯伊特病(Bluit disease)、皮質基底核退化症(CBP)、拳擊手型失智症、彌漫性神經纖維纏結伴鈣化、唐氏症候群(Down's syndrome)、癲癇症、家族性英國型癡呆、家族性丹麥型癡呆、與 17 號染色體連鎖之伴帕金森症的額顳癡呆(Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17) (FTDP-17)、格斯特曼-

施特勞斯-史茵克病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、瓜德羅普帕金森症(Guadeloupean parkinsonism)、哈勒沃登-施帕茨病(Hallevorden-Spatz disease) (神經變性伴腦鐵累積 1 型)、缺血性中風、輕度認知障礙(MCI)、多系統萎縮症、肌強直性營養不良、尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease) (C 型)、蒼白球-腦橋-黑質變性、關島帕金森症-癡呆複合症(Parkinsonism-dementia complex of Guam)、皮克氏病(Pick's disease) (PiD)、腦炎後帕金森症(PEP)、普里昂病(Prion diseases) (包括庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease) (GJD)、變異型庫賈氏病(vCJD)、致死性家族性失眠、庫魯症(Kuru)、進行性皮質上神經膠質增生、進行性核上性麻痺(PSP)、斯蒂爾-理查森-歐斯祖斯基症候群(Steele-Richardson-Olszewski syndrome)、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結型癡呆、亨廷頓氏病(Huntington's disease)及帕金森氏病。

【請求項 32】 如請求項 30 及 31 中任一項之方法，其中該疾病或病狀係選自急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏症、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒癡呆、癲癇症、缺血性中風、輕度認知障礙(MCI)、亨廷頓氏病及帕金森氏病。

【請求項 33】 如請求項 30 至 32 中任一項之方法，其中該疾病或病狀為阿茲海默氏症。

【請求項 34】 一種抑制有需要之個體中的 O-GlcNAc 酶之方法，該方法包括：向該個體投與有效量之如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或有效量之如請求項 29 之醫藥組合物。

【請求項 35】 一種治療以腦中 τ 蛋白過度磷酸化為特徵之疾病或病狀之方法，該方法包括向該個體投與有效量之如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或有效量之如請求項 29 之醫藥組合物。