

【發明說明書】

【中文發明名稱】激酶抑制劑及其用途

【英文發明名稱】KINASE INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

無

【先前技術】

【0001】 儘管發炎可係因應諸如病原體侵襲及組織損傷等有害刺激之保護機制，但慢性發炎係許多人類疾病(例如神經變性、類風濕性關節炎、自體免疫及發炎性疾病及癌症)中之重要潛在因素。類似地，可用於消除感染或受損細胞之細胞死亡路徑(例如壞死及細胞凋亡)之活化亦係人類疾病(包括急性及慢性神經變性疾病)之重要潛在機制。

【0002】 受體相互作用蛋白激酶 1 (UniProtKB Q13546)係發炎、細胞凋亡及壞死性凋亡之關鍵調控物。受體相互作用蛋白激酶 1 在調節由活化 B 細胞之核因子 κ -輕鏈增強子(NF- κ B)介導之發炎性反應方面具有重要作用。最近之研究已顯示，其激酶活性控制壞死性凋亡(一種壞死性細胞死亡之形式)，其在傳統上認為係被動的且不受調控的，且以獨特之形態學為特徵。此外，受體相互作用蛋白激酶 1 係促細胞凋亡複合物之一部分，此指示其在調控細胞凋亡中之活性。

【0003】 受體相互作用蛋白激酶 1 經受複雜且錯綜之調控機制，包括泛素化、去泛素化及磷酸化。該等調控事件共同決定細胞是否將存活且活化發炎性反應或經由細胞凋亡或壞死性凋亡死亡。受體相互作用蛋白激酶 1 信號傳導之失調可導致過度發炎或細胞死亡，且相反地，研究已顯示，抑制受體相互作用蛋白激酶 1 可係對於涉及發炎或細胞死亡之疾病之有效療法。

【發明內容】

【0004】 在一態樣中，本文提供可用作受體相互作用蛋白激酶 1 之抑制劑之

化合物。

【0005】 在另一態樣中，提供用於製備該等化合物及其中間體之方法。

【0006】 在相關態樣中，本文提供醫藥組合物，其包含如本文所述之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0007】 在另一態樣中，本文提供抑制受體相互作用蛋白激酶 1 之方法。進一步提供治療受體相互作用蛋白激酶 1 介導之疾病或病症之方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之如本文所述之化合物或醫藥組合物。本揭示案亦提供該等化合物或其組合物之用途，其用於製造用於治療由受體相互作用蛋白激酶介導(或至少部分地由其介導)之疾病、病症或病狀之藥劑。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0008】 本申請案主張於 2017 年 5 月 17 日提出申請之美國臨時專利申請案第 62/507,698 號及於 2018 年 4 月 30 日提出申請之美國臨時專利申請案第 62/664,895 號之優先權，該等申請案係以全文引用的方式併入本文中。

I. 定義

【0009】 如本文所用，術語「烷基」本身或作為另一取代基之一部分係指具有指示碳原子數之直鏈或具支鏈飽和脂肪族基團。烷基可包括任何數量之碳，例如 C_{1-2} 、 C_{1-3} 、 C_{1-4} 、 C_{1-5} 、 C_{1-6} 、 C_{1-7} 、 C_{1-8} 、 C_{1-9} 、 C_{1-10} 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 及 C_{5-6} 。舉例而言， C_{1-6} 烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基等。烷基亦可係指具有最多 20 個碳原子之烷基，例如(但不限於)庚基、辛基、壬基、癸基等。烷基可經取代或未經取代。除非另有指定，否則「經取代之烷

基」可經一或多個鹵基、羥基、氨基、烷基氨基、醯胺基、醯基、硝基、氰基及/或烷氧基取代。

【0010】 如本文所用，術語「烷氧基」本身或作為另一取代基之一部分係指具有式-OR之基團，其中R係烷基。

【0011】 如本文所用，術語「環烷基」本身或作為另一取代基之一部分係指含有3至12個環原子或指示原子數之飽和或部分不飽和之單環、稠合二環或橋接多環環總成。環烷基可包括任何數量之碳，例如C₃₋₆、C₄₋₆、C₅₋₆、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₃₋₉、C₃₋₁₀、C₃₋₁₁及C₃₋₁₂。飽和單環環烷基環包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環辛基。飽和二環及多環環烷基環包括(例如)降莰烷、[2.2.2]二環辛烷、十氫萘及金剛烷。環烷基亦可係在環中具有一或多個雙鍵或三鍵之部分不飽和基團。部分不飽和之代表性環烷基包括(但不限於)環丁烯、環戊烯、環己烯、環己二烯(1,3-異構物及1,4-異構物)、環庚烯、環庚二烯、環辛烯、環辛二烯(1,3-、1,4-及1,5-異構物)、降莰烯及降莰二烯。當環烷基係飽和單環C₃₋₈環烷基時，例示性基團包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。當環烷基係飽和單環C₃₋₆環烷基時，例示性基團包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基及環己基。環烷基可經取代或未經取代。除非另有指定，否則「經取代之環烷基」可經一或多個鹵基、羥基、氨基、烷基氨基、醯胺基、醯基、硝基、氰基及/或烷氧基取代。術語「低碳數環烷基」係指具有3至7個碳之環烷基，包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

【0012】 如本文所用，術語「雜烷基」本身或作為另一取代基之一部分係指具有任何適宜長度且具有1至3個雜原子(例如N、O及S)之烷基，條件係取代基之連接係在碳原子處。舉例而言，雜烷基可包括醚、硫醚及烷基-胺。亦可使用其他雜原子，包括(但不限於)B、Al、Si及P。雜原子可經氧化以形成諸如(但不限於)-S(O)-及-S(O)₂-等部分。雜烷基之雜原子部分可置換烷基之氫以形成羥

基、硫基或胺基。或者，雜原子部分可插入在兩個碳原子之間。

【0013】 如本文所用，術語「烯基」本身或作為另一取代基之一部分係指具有至少 2 個碳原子及至少一個雙鍵之直鏈或具支鏈烴。烯基可包括任何數量之碳，例如 C_2 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{2-7} 、 C_{2-8} 、 C_{2-9} 、 C_{2-10} 、 C_3 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_4 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 、 C_5 、 C_{5-6} 及 C_6 。烯基可具有任何適宜數量之雙鍵，包括(但不限於)1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或更多個。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基(vinyl 或 ethenyl)、丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、異戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基、1,5-己二烯基、2,4-己二烯基或 1,3,5-己三烯基。烯基可經取代或未經取代。除非另有指定，否則「經取代之烯基」可經一或多個鹵基、羥基、胺基、烷基胺基、醯胺基、醯基、硝基、氰基及/或烷氧基取代。

【0014】 如本文所用，術語「炔基」本身或作為另一取代基之一部分係指具有至少 2 個碳原子及至少一個三鍵之直鏈或具支鏈烴。炔基可包括任何數量之碳，例如 C_2 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{2-7} 、 C_{2-8} 、 C_{2-9} 、 C_{2-10} 、 C_3 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_4 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 、 C_5 、 C_{5-6} 及 C_6 。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、異丁炔基、第二丁炔基、丁二炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、異戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、1,3-己二炔基、1,4-己二炔基、1,5-己二炔基、2,4-己二炔基或 1,3,5-己三炔基。炔基可經取代或未經取代。除非另有指定，否則「經取代之炔基」可經一或多個鹵基、羥基、胺基、烷基胺基、醯胺基、醯基、硝基、氰基及/或烷氧基取代。

【0015】 如本文所用，術語「鹵基」及「鹵素」本身或作為另一取代基之一部分係指氟、氯、溴或碘原子。

【0016】 如本文所用，術語「鹵烷基」本身或作為另一取代基之一部分係指

其中一些或所有氫原子均經鹵素原子置換之烷基。正如對於烷基，鹵烷基可具有任何適宜數量之碳原子，例如 C_{1-6} 。舉例而言，鹵烷基包括三氟甲基、氟甲基等。在一些情況下，術語「全氟」可用於界定其中所有氫均經氟置換之化合物或基團。舉例而言，全氟甲基係指 1,1,1-三氟甲基。

【0017】 如本文所用，術語「芳基」本身或作為另一取代基之一部分係指具有任何適宜數量之碳環原子及任何適宜數量之環之芳香族環系統。芳基可包括任何適宜數量之碳環原子，例如 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 或 C_{16} 以及 C_{6-10} 、 C_{6-12} 或 C_{6-14} 。芳基可係單環基團，稠合以形成二環(例如，苯并環己基)或三環基團，或藉由鍵連接以形成聯芳基。代表性芳基包括苯基、萘基及聯苯基。其他芳基包括苄基，其具有亞甲基連接基團。一些芳基具有 6 至 12 個環成員，例如苯基、萘基或聯苯基。其他芳基具有 6 至 10 個環成員，例如苯基或萘基。一些其他芳基具有 6 個環成員，例如苯基。芳基可經取代或未經取代。除非另有指定，否則「經取代之芳基」可經一或多個鹵基、羥基、胺基、烷基胺基、醯胺基、醯基、硝基、氰基及/或烷氧基取代。

【0018】 如本文所用，術語「雜芳基」本身或作為另一取代基之一部分係指含有 5 至 16 個環原子之單環或稠合二環或三環芳香族環總成，其中 1 至 5 個環原子係雜原子，例如 N、O 或 S。亦可使用其他雜原子，包括(但不限於) B、Al、Si 及 P。雜原子可經氧化以形成諸如(但不限於) $-S(O)-$ 及 $-S(O)_2-$ 等部分。雜芳基可包括任何數量之環原子，例如 C_{5-6} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、 C_{6-8} 、 C_{3-9} 、 C_{3-10} 、 C_{3-11} 或 C_{3-12} ，其中該等碳原子中之至少一者由雜原子置換。雜芳基中可包括任何適宜數量之雜原子，例如 1 個、2 個、3 個、4 個；或 5 個或 1 至 2 個、1 至 3 個、1 至 4 個、1 至 5 個、2 至 3 個、2 至 4 個、2 至 5 個、3 至 4 個或 3 至 5 個。舉例而言，雜芳基可係 C_{5-8} 雜芳基，其中 1 至 4 個碳環原子經雜原子置換；或 C_{5-8} 雜芳基，其中 1 至 3 個碳環原子經雜原子置換；或 C_{5-6} 雜芳基，其中 1 至 4 個碳

環原子經雜原子置換；或 C₅₋₆雜芳基，其中 1 至 3 個碳環原子經雜原子置換。雜芳基可包括諸如以下之基團：吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、四唑、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-及 1,3,5-異構物)、噻吩、呋喃、噻唑、異噻唑、噁唑及異噁唑。雜芳基亦可稠合至芳香族環系統(例如苯環)以形成包括(但不限於)以下之成員：苯并吡咯(例如呡哚及異呡哚)、苯并吡啶(例如喹啉及異喹啉)、苯并吡嗪(喹噁啉)、苯并嘧啶(喹唑啉)、苯并嗒嗪(例如酞噁及噌啉)、苯并噻吩及苯并呋喃。其他雜芳基包括藉由鍵連接之雜芳基環，例如聯吡啶。雜芳基可經取代或未經取代。除非另有指定，否則「經取代之雜芳基」可經一或多個鹵基、羥基、氨基、烷基氨基、醯氨基、醯基、硝基、氰基及/或烷氧基取代。

【0019】 雜芳基可經由環上之任一位置連接。舉例而言，吡咯包括 1-、2-及 3-吡咯，吡啶包括 2-、3-及 4-吡啶，咪唑包括 1-、2-、4-及 5-咪唑，吡唑包括 1-、3-、4-及 5-吡唑，三唑包括 1-、4-及 5-三唑，四唑包括 1-及 5-四唑，嘧啶包括 2-、4-、5-及 6-嘧啶，嗒嗪包括 3-及 4-嗒嗪，1,2,3-三嗪包括 4-及 5-三嗪，1,2,4-三嗪包括 3-、5-及 6-三嗪，1,3,5-三嗪包括 2-三嗪，噻吩包括 2-及 3-噻吩，呋喃包括 2-及 3-呋喃，噻唑包括 2-、4-及 5-噻唑，異噻唑包括 3-、4-及 5-異噻唑，噁唑包括 2-、4-及 5-噁唑，異噁唑包括 3-、4-及 5-異噁唑，呡哚包括 1-、2-及 3-呡哚，異呡哚包括 1-及 2-異呡哚，喹啉包括 2-、3-及 4-喹啉，異喹啉包括 1-、3-及 4-異喹啉，喹唑啉包括 2-及 4-喹唑啉，噌啉包括 3-及 4-噌啉，苯并噻吩包括 2-及 3-苯并噻吩，且苯并呋喃包括 2-及 3-苯并呋喃。

【0020】 一些雜芳基包括具有 5 至 10 個環成員及 1 至 3 個環原子(包括 N、O 或 S)之彼等基團，例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-及 1,3,5-異構物)、噻吩、呋喃、噻唑、異噻唑、噁唑、異噁唑、呡哚、異呡哚、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹唑啉、酞噁、噌啉、苯并噻吩及苯并呋喃。其他雜芳基包括具有 5 至 8 個環成員及 1 至 3 個雜原子之彼等基團，例

如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-及1,3,5-異構物)、噻吩、呋喃、噻唑、異噻唑、噁唑及異噁唑。一些其他雜芳基包括具有9至12個環成員及1至3個雜原子之彼等基團，例如吲哚、異吲哚、喹啉、異喹啉、喹喏啉、喹唑啉、酞嗪、噌啉、苯并噻吩、苯并呋喃及聯吡啶。其他雜芳基包括具有5至6個環成員及1至2個環原子(包括N、O或S)之彼等基團，例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、噻吩、呋喃、噻唑、異噻唑、噁唑及異噁唑。

【0021】 一些雜芳基包括5至10個環成員及僅氮雜原子，例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-及1,3,5-異構物)、吲哚、異吲哚、喹啉、異喹啉、喹喏啉、喹唑啉、酞嗪及噌啉。其他雜芳基包括5至10個環成員及僅氧雜原子，例如呋喃及苯并呋喃。一些其他雜芳基包括5至10個環成員及僅硫雜原子，例如噻吩及苯并噻吩。其他雜芳基包括5至10個環成員及至少兩個雜原子，例如咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-及1,3,5-異構物)、噻唑、異噻唑、噁唑、異噁唑、喹喏啉、喹唑啉、酞嗪及噌啉。

【0022】 如本文所用，術語「雜環基」本身或作為另一取代基之一部分係指具有3至12個環成員及1至4個N、O及S雜原子之飽和環系統。亦可使用其他雜原子，包括(但不限於)B、Al、Si及P。雜原子可經氧化以形成諸如(但不限於)-S(O)-及-S(O)₂-等部分。雜環基可包括任何數量之環原子，例如C₃₋₆、C₄₋₆、C₅₋₆、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₃₋₉、C₃₋₁₀、C₃₋₁₁或C₃₋₁₂，其中該等碳原子中之至少一者由雜原子置換。在雜環基中，任何適宜數量之碳環原子可經雜原子置換，例如1個、2個、3個或4個或1至2個、1至3個、1至4個、2至3個、2至4個或3至4個。雜環基可包括諸如以下之基團：氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯啶、六氫吡啶、氮雜環庚烷(azepane)、氮雜環辛烷(azocane)、奎寧環、吡唑啶、

咪唑啶、六氫吡嗪(1,2-、1,3-及 1,4-異構物)、環氧乙烷、氧雜環丁烷、四氫呋喃、噁烷(四氫哌喃)、氧雜環庚烷、硫環丙烷、硫雜環丁烷、四氫噻吩(thiolane 或 tetrahydrothiophene)、硫代環己烷(四氫噻喃)、噁唑啶、異噁唑啶、噁唑啶、異噁唑啶、二氫雜環戊烷、二硫雜環戊烷、嗎啉、硫嗎啉、二噁烷或二噁烷。雜環基亦可稠合至芳香族或非芳香族環系統以形成包括(但不限於)吲哚啉之成員。雜環基可未經取代或經取代。除非另有指定，否則「經取代之雜環基」可經一或多個鹵基、羥基、胺基、側氧基(=O)、烷基胺基、醯胺基、醯基、硝基、氰基及/或烷氧基取代。

【0023】 雜環基可經由環上之任一位置連接。舉例而言，氮雜環丙烷可係 1-或 2-氮雜環丙烷，氮雜環丁烷可係 1-或 2-氮雜環丁烷，吡咯啶可係 1-、2-或 3-吡咯啶，六氫吡啶可係 1-、2-、3-或 4-六氫吡啶，吡唑啶可係 1-、2-、3-或 4-吡唑啶，咪唑啶可係 1-、2-、3-或 4-咪唑啶，六氫吡嗪可係 1-、2-、3-或 4-六氫吡嗪，四氫呋喃可係 1-或 2-四氫呋喃，噁唑啶可係 2-、3-、4-或 5-噁唑啶，異噁唑啶可係 2-、3-、4-或 5-異噁唑啶，噁唑啶可係 2-、3-、4-或 5-噁唑啶，異噁唑啶可係 2-、3-、4-或 5-異噁唑啶，且嗎啉可係 2-、3-或 4-嗎啉。

【0024】 當雜環基包括 3 至 8 個環成員及 1 至 3 個雜原子時，代表性成員包括(但不限於)吡咯啶、六氫吡啶、四氫呋喃、噁烷、四氫噻吩、硫代環己烷、吡唑啶、咪唑啶、六氫吡嗪、噁唑啶、異噁唑啶、噁唑啶、異噁唑啶、嗎啉、硫嗎啉、二噁烷及二噁烷。雜環基亦可形成具有 5 至 6 個環成員及 1 至 2 個雜原子之環，其中代表性成員包括(但不限於)吡咯啶、六氫吡啶、四氫呋喃、四氫噻吩、吡唑啶、咪唑啶、六氫吡嗪、噁唑啶、異噁唑啶、噁唑啶、異噁唑啶及嗎啉。

【0025】 如本文所用，術語「羰基」本身或作為另一取代基之一部分係指-C(O)-，亦即，碳原子雙鍵鍵結至氧且結合至具有該羰基之部分中之兩個其他基團。

【0026】 如本文所用，術語「胺基」係指部分-NR₂，其中每一R基團係H或烷基。胺基部分可經電離以形成相應銨陽離子。「二烷基胺基」係指胺基部分，其中每一R基團係烷基。

【0027】 如本文所用，術語「羥基」係指部分-OH。

【0028】 如本文所用，術語「氰基」係指碳原子三鍵鍵結至氮原子(亦即，部分-C≡N)。

【0029】 如本文所用，術語「羧基」係指部分-C(O)OH。羧基部分可經電離以形成相應羧酸陰離子。

【0030】 如本文所用，術語「醯胺基」係指部分-NRC(O)R或-C(O)NR₂，其中每一R基團係H或烷基。

【0031】 如本文所用，術語「硝基」係指部分-NO₂。

【0032】 如本文所用，術語「側氧基」係指雙鍵鍵結至化合物之氧原子(亦即，O=)。

【0033】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指有助於向個體投與活性劑之物質。「醫藥學上可接受」意指賦形劑與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。可用於本揭示案中之醫藥賦形劑包括(但不限於)黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、包衣劑、甜味劑、矯味劑及著色劑。

【0034】 如本文所用，術語「鹽」係指本文所揭示化合物之酸式鹽或鹼式鹽。醫藥學上可接受之鹽之說明性實例係礦物酸(鹽酸、氫溴酸、磷酸及諸如此類)鹽、有機酸(乙酸、丙酸、麩胺酸、檸檬酸及諸如此類)鹽、四級銨(碘甲烷、碘乙烷及諸如此類)鹽。應理解，醫藥學上可接受之鹽係無毒的。

【0035】 本文所揭示之酸性化合物之醫藥學上可接受之鹽係與鹼所形成之鹽，亦即陽離子鹽，例如鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽(例如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂)以及銨鹽(例如銨、三甲基-銨、二乙基銨及參-(羥基甲基)-甲基-銨鹽)。

【0036】 類似地，例如礦物酸、有機羧酸及有機磺酸(例如鹽酸、甲磺酸、馬來酸)之酸加成鹽亦有可能，條件係鹼性基團(例如吡啶基)構成結構之一部分。

【0037】 化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習用方式分離母體化合物來再生。化合物之母體形式在某些物理性質上與各種鹽形式不同(例如在極性溶劑中之溶解性)，但在其他方面，出於本揭示案之目的，該等鹽等效於化合物之母體形式。

【0038】 除鹽形式以外，本文亦闡述呈前藥形式之化合物。本文所述化合物之前藥係在生理條件下容易經歷化學變化以提供本揭示案之化合物之彼等化合物。另外，前藥可藉由化學或生物化學方法在離體環境中轉化為本揭示案之化合物。舉例而言，當與適宜酶或化學試劑一起置於經皮貼片貯器中時，前藥可緩慢轉化為本揭示案之化合物。

【0039】 本文給出之任何化合物或式亦意欲代表化合物之未經標記形式以及經同位素標記之形式(亦即，「同位素類似物」)。經同位素標記之化合物具有由本文所給出式繪示之結構，唯一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入至所揭示化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，例如分別為²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I 及 ¹²⁵I。本揭示案之各種經同位素標記之化合物，例如放射性同位素(例如³H、¹³C 及 ¹⁴C)併入其中之彼等化合物。此等經同位素標記之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、檢測或成像技術(例如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)中或患者之放射性治療中。

【0040】 本揭示案亦包括本文所述化合物之「氘化類似物」，其中 1 至 n 個連接至碳原子之氫由氘置換，其中 n 係分子中氫之數量。此等化合物展現增加之對代謝之抗性，且因此可用於增加任何化合物在投與哺乳動物、具體而言人

類時之半衰期。例如，參見 Foster，「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」，Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。此等化合物係藉由業內所熟知之方式合成，例如藉由採用其中一或多個氫已由氘置換之起始材料。

【0041】 本揭示案之經氘標記或取代之治療性化合物可具有改良之關於分佈、代謝及排泄(ADME)之 DMPK (藥物代謝及藥物動力學)性質。使用諸如氘等較重同位素進行取代由於更大代謝穩定性從而可提供某些治療優點，例如活體內半衰期延長、劑量需求降低及/或治療指數改良。經 ^{18}F 、 ^3H 、 ^{11}C 標記之化合物可用於 PET 或 SPECT 或其他成像研究。本揭示案之經同位素標記之化合物及其前藥通常可藉由實施在方案中或在下文所述實例及製備中所揭示之程序藉由用易於獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。應理解，在此背景下氘視為本文所述化合物中之取代基。

【0042】 此一較重同位素(特定而言氘)之濃度可藉由同位素富集因子來定義。在本揭示案之化合物中，任何未明確指定為特定同位素之原子均意欲代表該原子之任何穩定同位素。除非另有說明，否則當位置明確指定為「H」或「氫」時，該位置應理解為具有其天然豐度同位素組成之氫。因此，在本揭示案之化合物中，明確指定為氘(D)之任何原子意欲代表氘。

【0043】 「治療(treatment 或 treating)」係用於獲得有益或期望結果(包括臨床結果)之方法。有益或期望臨床結果可包括以下中之一或更多者：a) 抑制疾病或病狀(例如，減少自疾病或病狀產生之一或多種症狀，及/或減弱疾病或病狀之程度)；b) 減緩或停止與疾病或病狀相關之一或多種臨床症狀之發展(例如，穩定疾病或病狀、預防或延遲疾病或病狀之惡化或進展，及/或預防或延遲疾病或病狀之擴散(例如，轉移))；及/或 c) 減輕疾病，亦即，引起臨床症狀之消退(例如，改善疾病狀態、提供疾病或病狀之部分或全部緩解、增強另一藥劑之效應、延遲疾病進展、提高生活品質及/或延長存活)。

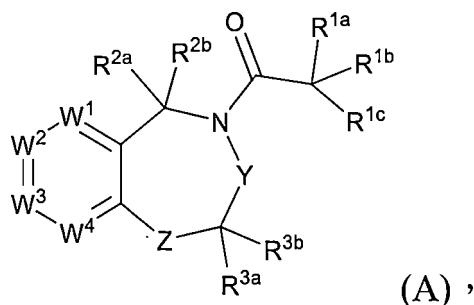
【0044】 「預防(prevention 或 preventing)」意指使得疾病或病狀之臨床症狀不再發展之對該疾病或病狀之任何治療。在一些實施例中，可將化合物投與處於風險或具有該疾病或病狀之家族史之個體(包括人類)。

【0045】 「個體」係指已為或將為治療、觀察或實驗之目標之動物，例如哺乳動物(包括人類)。本文所述之方法可用於人類療法及/或獸醫學應用中。在一些實施例中，個體係哺乳動物。在一個實施例中，個體係人類。

【0046】 術語本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、前藥或氘化類似物之「治療有效量」或「有效量」意指在投與個體時足以實現治療以提供治療益處(例如改善症狀或減緩疾病進展)之量。舉例而言，治療有效量可係足以減少如本文所述之疾病或病狀之症狀的量。治療有效量可端視所治療之個體及疾病或病狀、個體之體重及年齡、疾病或病狀之嚴重程度及投與方式而有所變化，其可容易地由熟習此項技術者確定。

II. 激酶抑制劑

【0047】 在一態樣中，提供符合式 A 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、同位素類似物或異構物，其中

W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 獨立地係 N 或 CR⁷；

R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地係氫、鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、-OH、-SF₅、-SCF₃、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈雜烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈鹵烷氧基、4 員至 12 員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5 員至 12 員雜芳基、-N(R^{1d})₂、

-C(O)R^{1e}、-C(O)OR^{1d}、-C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)R^{1e}、-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)OR^{1d}、-OC(O)N(R^{1d})₂、-OC(O)OR^{1d}、-SR^{1d}、-S(O)R^{1e}、-S(O)₂R^{1e}、-S(O)₃R^{1d}、-S(O)N(R^{1d})₂、-S(O)₂N(R^{1d})₂、-NR^{1d}S(O)R^{1e}、-NR^{1d}S(O)₂R^{1e}、-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})₂或-NR^{1d}S(O)₂N(R^{1d})₂，其中R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}中之每一者視情況且獨立地經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代且R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}中之至少一者不係氫；或

R^{1b}及R^{1c}視情況一起形成C₃₋₁₀環烷基或4員至12員雜環基，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代；或

R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}視情況一起形成C₅₋₁₀環烷基或5員至12員雜環基，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代；或

R^{1a}不存在且R^{1b}及R^{1c}一起形成C₆₋₁₀芳基或5員至12員雜芳基或5員至12員雜環基，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代；

每一R^{1d}獨立地係氫、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基或4員至12員雜環基，或

同一原子上之兩個R^{1d}視情況一起形成4員至8員雜環基，其視情況由側氨基、鹵基或C₁₋₆烷基取代，其中該烷基視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代；

每一R^{1e}獨立地係C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基或4員至12員雜環基；

R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫、鹵素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基，或R^{2a}及R^{2b}視情況一起形成C₃₋₆環烷基或4員至6員雜環基，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代；

R^{3a}及R^{3b}獨立地係氫、鹵素、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₆環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代，或

R^{3a}及R^{3b}視情況一起形成側氨基、C₃₋₆環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷

基及該雜環基視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代；

Y係O、C(O)、S、S(O)、S(O)₂、CR^{4a}R^{4b}或NR^{4c}；

R^{4a}及R^{4b}獨立地係氫、鹵素、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₆環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代，或

R^{4a}及R^{4b}視情況一起形成C₃₋₆環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代，或

R^{4a}及R^{1b}視情況一起形成4員至12員雜環基，其視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代，或

R^{4a}及R^{3a}視情況一起形成C₃₋₈環烷基或4員至12員雜環基，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代，或

R^{4c}係氫、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基或4員至12員雜環基；

每一R⁵獨立地係鹵素、-CN、-OH、-SF₅、-SCF₃、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、C₁₋₈雜烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈鹵烷氧基、4員至12員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5員至12員雜芳基、(4員至12員雜環基)(C₁₋₈雜烷基)、(C₆₋₁₀芳基)(C₁₋₈雜烷基)、(5員至12員雜芳基)(C₁₋₈雜烷基)、-N(R^{5a})₂、-C(O)R^{5b}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)R^{5b}、-NR^{5a}C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)OR^{5a}、-OC(O)N(R^{5a})₂、-OC(O)OR^{5a}、-SR^{5a}、-S(O)R^{5b}、-S(O)₂R^{5b}、-S(O)₃R^{5a}、-S(O)N(R^{5a})₂、-S(O)₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}S(O)R^{5b}、-NR^{5a}S(O)₂R^{5b}、-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})₂或-NR^{5a}S(O)₂N(R^{5a})₂，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個)R^{5c}取代，或

兩個R⁵視情況一起形成側氧基；

每一R^{5a}獨立地係氫、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基或4員至12員雜環基，且

每一 R^{5b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 員至 12 員雜環基或 5 員至 12 員雜芳基；

每一 R^{5c} 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 鹵烷氧基、 $(C_{1-8}$ 烷氧基) $(C_{1-8}$ 烷氧基)、羥基、 SR^{5d} 、 $N(R^{5d})_2$ 、 $N(R^{5d})_2(C_{1-8}$ 烷氧基)、 C_{3-10} 環烷基及 4 員至 12 員雜環基，或

兩個 R^{5c} 視情況一起形成側氧基；

每一 R^{5d} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

每一 R^6 係鹵素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、- $N(R^{6a})_2$ 、- $C(O)R^{6b}$ 、- $C(O)N(R^{6a})_2$ 或- $C(O)OR^{6a}$ ，或

兩個 R^6 一起形成側氧基；

每一 R^{6a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基，或

同一原子上之兩個 R^{6a} 視情況一起形成 4 員至 6 員雜環基；

每一 R^{6b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

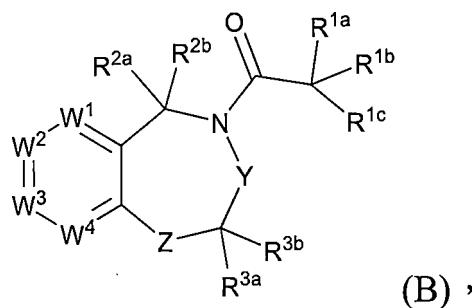
每一 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹤烷基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)R^{7b}、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}、-S(O)₃R^{7a}、-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O)R^{7b}、-NR^{7a}S(O)₂R^{7b}、-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂ 或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂，其各自視情況且獨立地經一或多個(例如，1 至 8 個) R^8 取代；

每一 R^{7a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹤烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

同一原子上之兩個 R^{7a} 視情況一起形成 4 員至 8 員雜環基，其視情況由側氧基、

鹵基或 C_{1-6} 烷基取代，其中該烷基視情況經一或多個(例如，1至8個) R^8 取代；
 每一 R^{7b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或4員至12員雜環基；
 每一 R^8 係鹵素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4員至12員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5員至12員雜芳基、- $N(R^{8a})_2$ 、- $C(O)R^{8b}$ 或- $C(O)OR^{8a}$ ，或
 兩個 R^8 視情況一起形成側氧基；
 每一 R^{8a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；
 每一 R^{8b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；
 Z 係 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ 或 NR^9 ；
 每一 R^9 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、4員至8員雜環基或- $C(O)R^{9a}$ ；且
 R^{9a} 係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基或4員至12員雜環基，或
 R^9 及 R^{3a} 視情況一起形成 C_{3-8} 環烷基或4員至12員雜環基，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個) R^6 取代。

【0048】 在一態樣中，提供符合式 B 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、同位素類似物或異構物，其中
 W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 獨立地係 N 或 CR^7 ；
 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地係氫、鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、-OH、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 鹵烷氧基、4員至12員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5員至12員雜芳基、- $N(R^{1d})_2$ 、

-C(O)R^{1e}、-C(O)OR^{1d}、-C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)R^{1e}、-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)OR^{1d}、-OC(O)N(R^{1d})₂、-OC(O)OR^{1d}、-SR^{1d}、-S(O)R^{1e}、-S(O)₂R^{1e}、-S(O)₃R^{1d}、-S(O)N(R^{1d})₂、-S(O)₂N(R^{1d})₂、-NR^{1d}S(O)R^{1e}、-NR^{1d}S(O)₂R^{1e}、-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})₂或-NR^{1d}S(O)₂N(R^{1d})₂，其中R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}中之每一者視情況且獨立地經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代且R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}中之至少一者不係氫；或

R^{1b}及R^{1c}視情況一起形成C₃₋₁₀環烷基或4員至12員雜環基，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代；或

R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}視情況一起形成C₅₋₁₀環烷基，其視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代；或

R^{1a}不存在且R^{1b}及R^{1c}一起形成C₆₋₁₀芳基或5員至12員雜芳基，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代；

每一R^{1d}獨立地係氫、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基或4員至12員雜環基，或

同一原子上之兩個R^{1d}視情況一起形成4員至8員雜環基，其視情況由側氨基、鹵基或C₁₋₆烷基取代，其中該烷基視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代；

每一R^{1e}獨立地係C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基或4員至12員雜環基；

R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫、鹵素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基，或R^{2a}及R^{2b}視情況一起形成C₃₋₆環烷基或4員至6員雜環基，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代；

R^{3a}及R^{3b}獨立地係氫、鹵素、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₆環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代，或

R^{3a}及R^{3b}視情況一起形成側氨基、C₃₋₆環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷

基及該雜環基視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代；

Y係O、C(O)、S、S(O)、S(O)₂、CR^{4a}R^{4b}或NR^{4c}；

R^{4a}及R^{4b}獨立地係氫、鹵素、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₆環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代，或

R^{4a}及R^{4b}視情況一起形成C₃₋₆環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代，或

R^{4a}及R^{1b}視情況一起形成4員至12員雜環基，其視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代，或

R^{4a}及R^{3a}視情況一起形成C₃₋₈環烷基或4員至12員雜環基，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代，或

R^{4c}係氫、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基或4員至12員雜環基；

每一R⁵係鹵素、-CN、-OH、-SF₅、-SCF₃、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈雜烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₁₋₈烷氧基、4員至12員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5員至12員雜芳基、-N(R^{5a})₂、-C(O)R^{5b}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)R^{5b}、-NR^{5a}C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)OR^{5a}、-OC(O)N(R^{5a})₂、-OC(O)OR^{5a}、-SR^{5a}、-S(O)R^{5b}、-S(O)₂R^{5b}、-S(O)₃R^{5a}、-S(O)N(R^{5a})₂、-S(O)₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}S(O)R^{5b}、-NR^{5a}S(O)₂R^{5b}、-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})₂或-NR^{5a}S(O)₂N(R^{5a})₂，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個)R^{5c}取代，或

兩個R⁵視情況一起形成側氧基；

每一R^{5a}獨立地係氫、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基或4員至12員雜環基，且

每一R^{5b}獨立地係C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基或4員至12員雜環基；

每一R^{5c}獨立地係鹵素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₁₀環烷基及4員至12員雜環

基，或

兩個 R^{5c} 視情況一起形成側氧基；

每一 R^6 係鹵素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、- $N(R^{6a})_2$ 、- $C(O)R^{6b}$ 、- $C(O)N(R^{6a})_2$ 或- $C(O)OR^{6a}$ ，或

兩個 R^6 一起形成側氧基；

每一 R^{6a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基，或

同一原子上之兩個 R^{6a} 視情況一起形成 4 員至 6 員雜環基；

每一 R^{6b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

每一 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、- N_3 、- NO_2 、- SF_5 、- SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、- OR^{7a} 、- $C(O)R^{7b}$ 、- $N(R^{7a})_2$ 、- $C(O)OR^{7a}$ 、- $C(O)N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、- $NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、- $OC(O)N(R^{7a})_2$ 、- $OC(O)OR^{7a}$ 、- SR^{7a} 、- $S(O)R^{7b}$ 、- $S(O)_2R^{7b}$ 、- $S(O)_3R^{7a}$ 、- $S(O)N(R^{7a})_2$ 、- $S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、- $NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、- $NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$ 或- $NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$ ，其各自視情況且獨立地經一或多個(例如，1 至 8 個) R^8 取代；

每一 R^{7a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

同一原子上之兩個 R^{7a} 視情況一起形成 4 員至 8 員雜環基，其視情況由側氧基、鹵基或 C_{1-6} 烷基取代，其中該烷基視情況經一或多個(例如，1 至 8 個) R^8 取代；

每一 R^{7b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基；

每一 R^8 係鹵素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、- $N(R^{8a})_2$ 、- $C(O)R^{8b}$ 或- $C(O)OR^{8a}$ ，或

兩個 R^8 視情況一起形成側氧基；

每一 R^{8a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

每一 R^{8b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹤烷基；

Z 係 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ 或 NR^9 ；

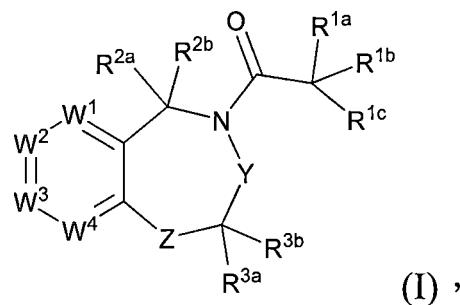
每一 R^9 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹤烷基、 C_{3-8} 環烷基、

4 員至 8 員雜環基或 $-C(O)R^{9a}$ ；且

R^{9a} 係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹤烷基、 C_{3-8} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

R^9 及 R^{3a} 視情況一起形成 C_{3-8} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，其各自視情況經一或多個(例如，1 至 8 個) R^6 取代。

【0049】 在一態樣中，提供符合式 I 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、同位素類似物或異構物，其中

W^1 、 W^3 及 W^4 係 CR^7 ；

W^2 係 N 或 CR^7 ；

條件係當 W^2 係 CR^7 時，則

a) W^4 係 $C-CN$ 或

b) R^{1a} 不係氫且 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成由 $(R^5)_n$ 取代之六氫吡啶基環且 n 係 0-9；

R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹤烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 鹤烷氧基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、 $-N(R^{1d})_2$ 、 $-C(O)R^{1e}$ 、 $-C(O)OR^{1d}$ 、 $-C(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}C(O)R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})_2$ 、

$-\text{NR}^{1d}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1d})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1e}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1e}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1d})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1d})_2$ 、 $-\text{NR}^{1d}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1e}$ 、 $-\text{NR}^{1d}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1e}$ 、
 $-\text{NR}^{1d}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1d})_2$ 或 $-\text{NR}^{1d}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1d})_2$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 中之每一者視情況且獨立地經1至8個 R^5 取代且 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 中之至少一者不係氫；或
 R^{1b} 及 R^{1c} 視情況一起形成 C_{3-10} 環烷基或4員至12員雜環基，其各自視情況經1至8個 R^5 取代；或
 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 視情況一起形成 C_{5-10} 環烷基或6員至8員雜環基，其各自視情況經1至8個 R^5 取代；或
 R^{1a} 不存在且 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成 C_{6-10} 芳基或5員至12員雜芳基，其各自視情況經1至8個 R^5 取代；
每一 R^{1d} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或4員至12員雜環基，或
同一原子上之兩個 R^{1d} 視情況一起形成4員至8員雜環基，其視情況由側氧基、鹵基或 C_{1-6} 烷基取代，其中該烷基視情況經1至8個 R^5 取代；
每一 R^{1e} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或4員至12員雜環基；
 R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基，或
 R^{2a} 及 R^{2b} 視情況一起形成 C_{3-6} 環烷基或4員至6員雜環基，其各自視情況經1至8個 R^6 取代；
 R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經1至8個 R^6 取代，或
 R^{3a} 及 R^{3b} 視情況一起形成側氧基、 C_{3-6} 環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經1至8個 R^6 取代；
 Y 係 O 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 或 NR^{4c} ；

R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經 1 至 8 個 R^6 取代，或

R^{4a} 及 R^{4b} 視情況一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經 1 至 8 個 R^6 取代，或

R^{4a} 及 R^{1b} 視情況一起形成 4 員至 12 員雜環基，其視情況經 1 至 8 個 R^6 取代，或

R^{4a} 及 R^{3a} 視情況一起形成 C_{3-8} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，其各自視情況經 1 至 8 個 R^6 取代，或

R^{4c} 氣、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基；

每一 R^5 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、(4 員至 12 員雜環基)-(C₁₋₈ 雜烷基)、(C₆₋₁₀ 芳基)(C₁₋₈ 雜烷基)、(5 員至 12 員雜芳基)(C₁₋₈ 雜烷基)、-N(R^{5a})₂、-C(O)R^{5b}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)R^{5b}、-NR^{5a}C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)OR^{5a}、-OC(O)N(R^{5a})₂、-OC(O)OR^{5a}、-SR^{5a}、-S(O)R^{5b}、-S(O)₂R^{5b}、-S(O)₃R^{5a}、-S(O)N(R^{5a})₂、-S(O)₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}S(O)R^{5b}、-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})₂ 或 -NR^{5a}S(O)₂N(R^{5a})₂，其各自視情況經 1 至 8 個 R^{5c} 取代，或

兩個 R^5 視情況一起形成側氧基；

每一 R^{5a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，且

每一 R^{5b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 員至 12 員雜環基或 5 員至 12 員雜芳基；

每一 R^{5c} 獨立地係鹵素、氟基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 鹵烷氧基、(C₁₋₈ 烷氧基)(C₁₋₈ 烷氧基)、羥基、SR^{5d}、N(R^{5d})₂、N(R^{5d})₂(C₁₋₈ 烷氧基)、 C_{3-10}

環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

兩個 R^{5c} 視情況一起形成側氧基；

每一 R^{5d} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

每一 R^6 係鹵素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、- $N(R^{6a})_2$ 、- $C(O)R^{6b}$ 、- $C(O)N(R^{6a})_2$ 或- $C(O)OR^{6a}$ ，或

兩個 R^6 一起形成側氧基；

每一 R^{6a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹤烷基，或

同一原子上之兩個 R^{6a} 視情況一起形成 4 員至 6 員雜環基；

每一 R^{6b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹤烷基；

每一 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、- N_3 、- NO_2 、- SF_5 、- SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹤烷基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、- OR^{7a} 、- $C(O)R^{7b}$ 、- $N(R^{7a})_2$ 、- $C(O)OR^{7a}$ 、- $C(O)N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、- $NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、- $OC(O)N(R^{7a})_2$ 、- $OC(O)OR^{7a}$ 、- SR^{7a} 、- $S(O)R^{7b}$ 、- $S(O)_2R^{7b}$ 、- $S(O)_3R^{7a}$ 、- $S(O)N(R^{7a})_2$ 、- $S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、- $NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、- $NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$ 或- $NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$ ，其各自視情況且獨立地經 1 至 8 個 R^8 取代；

每一 R^{7a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹤烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

同一原子上之兩個 R^{7a} 視情況一起形成 4 員至 8 員雜環基，其視情況由側氧基、鹵基或 C_{1-6} 烷基取代，其中該烷基視情況經 1 至 8 個 R^8 取代；

每一 R^{7b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹤烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基；

每一 R^8 係鹵素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹤烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員

雜芳基、-N(R^{8a})₂、-C(O)R^{8b}或-C(O)OR^{8a}，或

兩個 R⁸視情況一起形成側氧基；

每一 R^{8a}獨立地係氫、C₁₋₈烷基或 C₁₋₈鹵烷基；

每一 R^{8b}獨立地係 C₁₋₈烷基或 C₁₋₈鹵烷基；

Z 係 C(R⁹)₂、C(O)、O、S、S(O)、S(O)₂、S(O)NR⁹或 NR⁹；

條件係當 Z 係 N 時，則 R^{3a}及 R^{3b}不係側氧基；

每一 R⁹獨立地係氫、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₈環烷基、

4員至8員雜環基或-C(O)R^{9a}；且

R^{9a}係 C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₈環烷基或 4員至12員雜環基，或

R⁹及 R^{3a}視情況一起形成 C₃₋₈環烷基或 4員至12員雜環基，其各自視情況經 1 至 8 個 R⁶取代。

【0050】 在一些實施例中，在式 A、式 B 或式 I 之化合物中，當 R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}及 R^{3b}係氫且 R^{1a}、R^{1b}及 R^{1c}中之兩者形成六氫吡啶基或吡咯啶基時，該六氫吡啶基或吡咯啶基經至少一個 R^{1d}基團取代。

【0051】 在一些實施例中，在式 A、式 B 及式 I 之化合物中，當 R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}及 R^{3b}係氫，R^{1a}係未經取代之甲基，R^{1b}係未經取代之甲基、氯甲基或未經取代之乙基，且 R^{1c}係甲基時，該 R^{1c}經 1 至 3 個 R^{1d}取代。

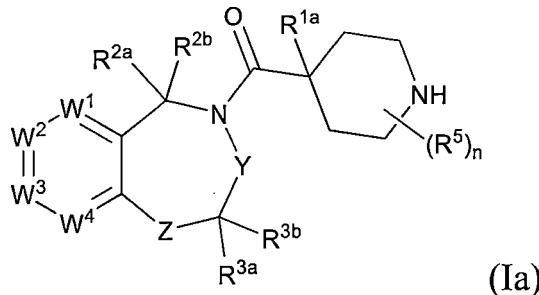
【0052】 在一些實施例中，在式 A、式 B 及式 I 之化合物中，當 R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}及 R^{3b}係氫，R^{1a}係未經取代之胺基甲基或未經取代之 2-胺基丙-2-基，R^{1b}係未經取代之甲基或未經取代之乙基，且 R^{1c}係甲基或乙基時，該 R^{1c}經 1 至 4 個 R^{1d}取代。

【0053】 在一些實施例中，在式 A、式 B 及式 I 之化合物中，當 R^{3a}或 R^{3b}係甲基時，R^{1a}、R^{1b}及 R^{1c}中之至少兩者係 C₁₋₈烷基、C₁₋₈雜烷基、C₃₋₈環烷基、C₆₋₁₀芳基、5員至12員雜環基或 5員至12員雜芳基。

【0054】 在一些實施例中，在式 A、式 B 及式 I 之化合物中，W² 紣 N。

【0055】 在一些實施例中，Z 索 O；Y 索 CR^{4a}R^{4b}；R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a} 及 R^{4b} 索 H；且 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R⁵、R⁷ 及 R⁸ 索如針對式 I、式 A 或式 B 所定義。

【0056】 在一些實施例中，本文提供式 Ia 化合物



其中

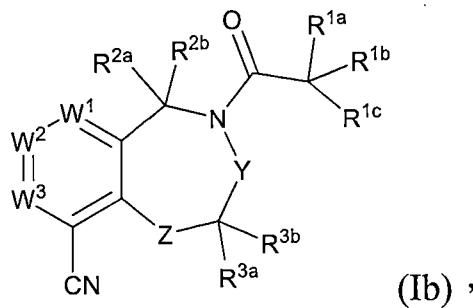
R^{1a}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁵、R⁷、W¹、W²、W³、W⁴、Y 及 Z 索如針對式 I、式 A 或式 B 所定義；且

n 索 0 至 9；

條件索當 W¹、W²、W³ 及 W⁴ 索 CR⁷ 時，則 R^{1a} 不索氫。

【0057】 在一些實施例中，本文提供式 Ia 化合物，其中至少一個 R⁵ 索 4 員至 12 員雜環基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個(例如，1 至 8 個) R^{5c} 取代。在一些實施例中，至少一個 R⁵ 索視情況經一或多個(例如，1 至 8 個) R^{5c} 取代之 5 員至 12 員雜芳基。在一些實施例中，至少一個 R⁵ 連接至六氫吡啶氮。

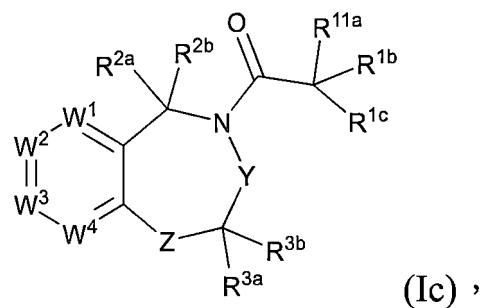
【0058】 在一些實施例中，本文提供式 Ib 化合物



其中 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、W¹、W²、W³、Y 及 Z 索如針對式 I、式 A 或式 B 所定義。

【0059】 在一些實施例中，在式 I、式 Ia 及式 Ib 之化合物中，W²係 N 且 W¹、W³、W⁴係 CR⁷。在一些實施例中，在式 I、式 Ia 及式 Ib 之化合物中，W²係 N 且 W³係 CH。在一些實施例中，在式 I、式 Ia 及式 Ib 之化合物中，W²係 N 且每一 R⁷獨立地係氫、鹵素、氰基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基或 C₁₋₈烷氨基。在一些實施例中，在式 I、式 Ia 及式 Ib 之化合物中，W²係 CR⁷。

【0060】 在一些實施例中，本文提供符合式 Ic 之化合物，



其中

R^{1d}、R^{1e}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R⁵、R⁶、W¹、W²、W³、W⁴、Y 及 Z 係如針對式 I、式 A 或式 B 所定義；

R^{11a}係鹵烷基；

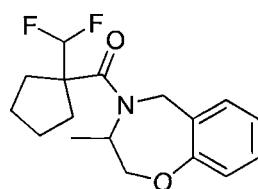
R^{1b}及 R^{1c}獨立地係-CN、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₆₋₁₀芳基、5員至12員雜芳基、-C(O)R^{1e}、-C(O)OR^{1d}或-C(O)N(R^{1d})₂，其中R^{1b}及 R^{1c}獨立地經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代；或

R^{1b}及 R^{1c}視情況一起形成C₃₋₁₀環烷基，其視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁵取代；或

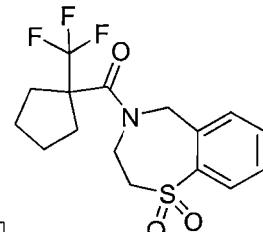
R^{1b}及 R^{4a}視情況一起形成4員至12員雜環基，其視情況經一或多個(例如，1至8個)R⁶取代；且

條件係該化合物不係：

[1-(二氟甲基)環戊基](2,3-二氫-3-甲基-1,4-苯并氫氮呴-4(5H)-基)-甲酮

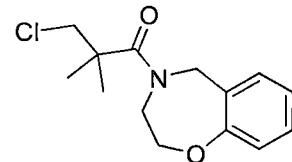


(2,3-二氫-1,1-二側氨基-1,4-苯并硫氮呼-4(5H)-基)[1-(三氟甲基)環戊基]-甲酮



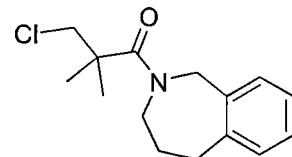
□

2-(氯甲基)-1-(2,3-二氫-1,4-苯并氧氮呼-4(5H)-基)-2-甲基-1-丙酮



或

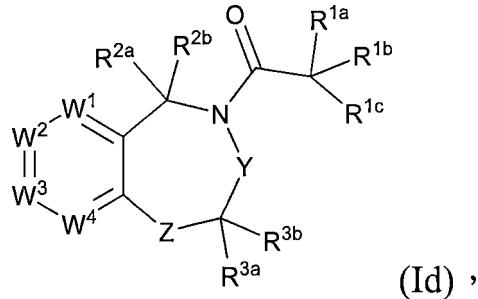
2-(氯甲基)-2-甲基-1-(1,3,4,5-四氫-2H-2-苯并氮呼-2-基)-1-丙酮



。

【0061】 在一些實施例中，本文提供式 Ic 化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 或 W^4 中之至少一者係氮。在一些實施例中，本文提供式 Id 化合物，其中 R^{11a} 係二氟甲基。

【0062】 在一些實施例中，本文提供式 Id 化合物



其中

R^{1a} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 Y 及 Z

係如針對式 I、式 A 或式 B 所定義；

W^1 、 W^2 、 W^3 或 W^4 中之至少一者係氮(例如， W^1 、 W^3 及 W^4 係 CR^7 且 W^2 係 N 或 CR^7)；

R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地係-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、5 賁至 12 賁雜芳基、- $C(O)R^{1e}$ 、- $C(O)OR^{1d}$ 或- $C(O)N(R^{1d})_2$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地經一或多個(例如，1 至 8 個) R^5 取代；或

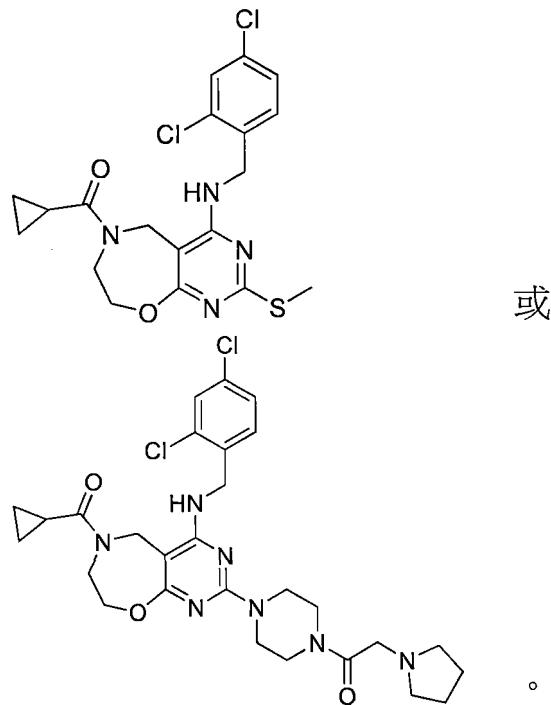
R^{1b} 及 R^{1c} 視情況一起形成 C_{3-10} 環烷基，其視情況經一或多個(例如，1至8個) R^5 取代；或

R^{1b} 及 R^{4a} 視情況一起形成4員至12員雜環基，其視情況經一或多個(例如，1至8個) R^6 取代；或

R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 視情況一起形成 C_{5-10} 環烷基，其視情況經一或多個(例如，1至8個) R^5 取代；且

條件係該化合物不係：

環丙基[4-[(2,4-二氯-苯基)甲基]胺基]-7,8-二氫-2-(甲基硫基)-嘧啶并[5,4-f][1,4]氫氮呴-6(5H)-基]-甲酮



1-[4-[6-(環丙基-羰基)-4-[(2,4-二氯苯基)-甲基]胺基]-5,6,7,8-四氫嘧啶并[5,4-f][1,4]氫氮呴-2-基]-1-六氫吡嗪基]-2-(1-吡咯啶基)-乙酮

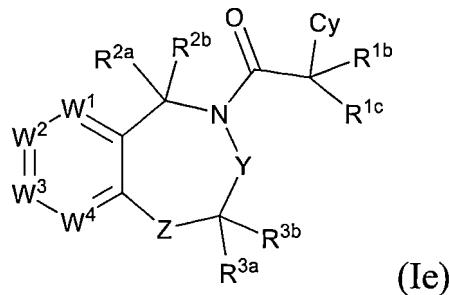
【0063】 在一些實施例中，本文提供式 Id 化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 或 W^4 中之兩者或三者係 CR^7 ，其中 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 雜烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₈ 鹵烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5員至12員雜芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)N(R^{7a})₂ 或-OC(O)OR^{7a}，其各自視情況且獨立地經一或多個(例如，1至8個) R^8 取代。

【0064】 在一些實施例中，本文提供式 Id 化合物，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 或 R^{1c} 中之一者係二氟甲基。

【0065】 在一些實施例中，本文提供式 Id 化合物，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 中之

一者係環丙基。

【0066】 在一些實施例中，本文提供式 Ie 化合物



其中

R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 、 R^7 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 Y 及 Z 係如針對式 I、式 A 或式 B 所定義；

Cy 係 C_{3-8} 環烷基、4 員至 12 員雜環基或 5 員至 12 員雜芳基，其中 Cy 視情況經 1 至 6 個獨立地選自鹵基、 C_{1-8} 烷基及鹵基 C_{1-8} 烷基之取代基取代；

條件係當 W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 係 CR^7 時，則 Cy 係環丙基， R^{1b} 或 R^{1c} 中之至少一者係視情況經一或多個(例如，1 至 8 個) R^5 取代之 C_{1-8} 烷基，且至少一個 R^7 不係氫。

【0067】 在一些實施例中，本文提供式 Ie 化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 或 W^4 中之至少一者係氮。

【0068】 在一些實施例中，本文提供式 Ie 化合物，其中 Cy 係視情況經一或多個(例如，1 至 8 個) R^5 取代之 C_{3-8} 環烷基。

【0069】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A、式 B、式 Ia、式 Ic、式 Id 或式 Ie 之化合物，其中 W^1 係 N。在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A、式 B、式 Ia、式 Ic、式 Id 或式 Ie 之化合物，其中 W^2 係 N。在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A、式 B、式 Ia、式 Ic、式 Id 或式 Ie 之化合物，其中 W^3 係 N。在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A、式 B、式 Ia、式 Ic、式 Id 或式 Ie 之化合物，其中 W^3 及 W^4 係 N 且 W^1 及 W^2 係 CR^7 。在一些實施例中，本

文提供符合式 I、式 A、式 B、式 Ia、式 Ic、式 Id 或式 Ie 之化合物，其中 W⁴ 係 N 且 W¹、W² 及 W³ 係 CR⁷。

【0070】 在一些實施例中，本文提供式 I 化合物，其中：

W² 係 N；

W¹、W³ 及 W⁴ 係 CR⁷；

Z 係 O；

Y 係 CR^{4a}R^{4b}；

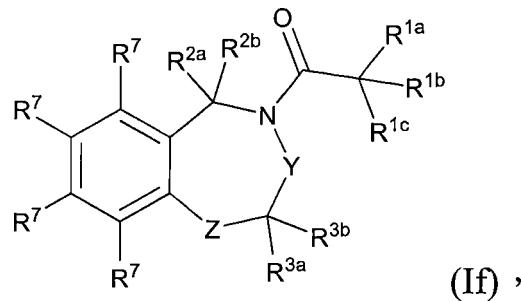
R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a} 及 R^{4b} 係 H；且

R^{1a}、R^{1b} 及 R^{1c}、R⁵、R⁷ 及 R⁸ 係如上文所陳述來定義。

【0071】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A、式 B、式 Ia、式 Ib、式 Ic、式 Id 或式 Ie 之化合物，其中每一 R⁷ 獨立地係氫、鹵素、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 鹵烷基或 C₁₋₈ 烷氧基。在一些實施例中，至少一個 R⁷ 係鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基或雜芳基。在一些實施例中，至少一個 R⁷ 係氯、氟、甲基、甲氧基、氰基、溴、三唑基。在一些實施例中，兩個 R⁷ 係 7-氯、7-甲基、8-甲氧基、9-氟、6-氟、6-氟-9-氰基、7-氟-9-氰基、9-氰基、6-氰基、8-氰基、7-氟-、9-溴-7-氟-或 9-三唑-2-基。

【0072】 在一些實施例中，至少一個 R⁷ 係鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或氰基。在一些實施例中，至少一個 R⁷ 係氯、氟、甲基、甲氧基、氰基或溴。在一些實施例中，一個或兩個 R⁷ 係 7-氯、7-甲基、8-甲氧基、9-氟、6-氟、6-氟-9-氰基、7-氟-9-氰基、9-氰基、6-氰基、8-氰基、7-氟-或 9-溴-7-氟-。

【0073】 在一些實施例中，本文提供符合式 If 之化合物：



其中

R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、Y及Z係如針對式

I、式A或式B所定義；

R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、5員至12員雜芳基、 $-C(O)R^{1e}$ 或 $-C(O)N(R^{1d})_2$ ，其各自視情況且獨立地經一或多個(例如，1至8個) R^5 取代；或

R^{1b} 及 R^{1c} 視情況一起形成 C_{3-10} 環烷基或4員至12員雜環基，其各自視情況且獨立地經一或多個(例如，1至8個) R^5 取代；或

R^{1b} 及 R^{4a} 視情況一起形成4員至12員雜環基，其視情況經一或多個(例如，1至8個) R^6 取代；或

R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 視情況一起形成 C_{5-10} 環烷基，其視情況經一或多個(例如，1至8個) R^5 取代；且

每一 R^7 獨立地係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 C_{2-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4員至12員雜環基、5員至12員雜芳基、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ ，其各自視情況且獨立地經一或多個(例如，1至8個) R^8 取代；

條件係至少一個 R^7 不係氫。

【0074】 在一些實施例中，本文提供符合式If之化合物，其中每一 R^7 獨立地係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 C_{2-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、

C_{1-8} 鹵烷基、5 員至 12 員雜芳基、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ ，其各自視情況且獨立地經一或多個(例如，1 至 8 個) R^8 取代。

【0075】 在一些實施例中，本文提供符合式 If 之化合物，其中至少一個 R^7 係
鹵基、氰基或 5 員至 12 員雜芳基。

【0076】 在一些實施例中，本文提供符合式 If 之化合物，其中至少一個 R^7 係
氯、氟、甲基、甲氧基、氰基、溴、三唑基。

【0077】 在一些實施例中，本文提供符合式 If 之化合物，其中一個或兩個 R^7
係 7-氯、7-甲基、8-甲氧基、9-氟、6-氟、6-氟-9-氰基、7-氟-9-氰基、9-氰基、
6-氰基、8-氰基、7-氟-、9-溴-7-氟-或 9-三唑-2-基。

【0078】 在一些實施例中，本文提供其中 Z 係 CH_2 之化合物。

【0079】 在一些實施例中，本文提供其中 Z 係 O 之化合物。

【0080】 在一些實施例中，本文提供其中 Y 係 $CR^{4a}R^{4b}$ 之化合物。

【0081】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中
 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、4
員至 12 員雜環基或 5 員至 12 員雜芳基。

【0082】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中
 R^{1a} 係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基及 C_{3-8} 環烷基，其中 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基及 C_{3-8}
環烷基視情況經鹵素或-CN 取代。

【0083】 在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 中之至少一者係氯、氟、甲基、 $-CD_3$ 、
乙基、二氟甲基、氰基甲基、環丙基、環丙基甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟
甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙基、1,1-二氟乙基、2-氟乙基、三氟甲氧基、1-氰基乙
基、氟甲基、1-羥基環丙基、二氟甲基環-丙基、氰基環丙基、3,3-二氟環丁基、
1,1,2,2,2-五氟乙基、1-甲基乙基、甲基硫基、甲氧基甲基、5-氟嘧啶-2-基硫基、

氮雜環丁烷-3-基、吡咯啶-3-基、氰基或羥基。

【0084】 在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 中之至少一者係氯、甲基、-CD₃、乙基、二氟甲基、氰基甲基、環丙基、環丙基甲基、三氟甲基、甲氨基、三氟甲氨基甲基、2,2,2-三氟乙基或1,1-二氟乙基。在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成二環[1.1.1]戊烷、氮雜二環[4.1.0]庚烷、氮雜環庚烷-4基、1,4-氧雜環庚烷-7基、四氫哌喃-2基或3,6-二氫-2H-吡啶-4基。在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成二環[1.1.1]戊烷。

【0085】 在一些實施例中， R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成4員至12員雜環基，其各自視情況經一或多個(例如，1至8個) R^5 取代。 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成4員、5員、6員或7員含有氮環原子之雜環基且視情況經1至8個 R^5 取代。在一些實施例中，雜環基經1至4個 R^5 取代。在一些實施例中，至少一個 R^5 係C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、鹵素、C₁₋₈鹵烷基、C₁₋₈烷氨基、-OH或氰基。在一些實施例中，至少一個 R^5 係甲基、乙基、氟、氯、二氟甲基、氟甲基、甲氨基、羥基、C₁₋₈鹵烷基、鹵素、C₁₋₈鹵烷基、C₁₋₈烷氨基或氰基。

【0086】 在一些實施例中，至少一個 R^5 係4員至12員雜環基或5員至12員雜芳基，其各自視情況經1至8個 R^{5c} 取代。在一些實施例中，至少一個 R^5 係5員至12員雜芳基，其視情況經1至8個 R^{5c} 取代。舉例而言， R^5 可係嘧啶-2基、嘧啶-4基、吡嗪-2基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8基、[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5基、吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-7基、嗒嗪-4基、嗒唑啉-2基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-8基、吡唑并[4,3-c]吡啶-6基、吡咯并[3,2-d]嘧啶-2基、咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-7基、6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2基、吡啶-2基、吡啶-3基、甲氨基嗒嗪-3基、5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-2基、嘌呤-2基、嗒唑啉-2基、嗒喏啉-2基、異嗒啉-3基、嗒啉-2基及1,3,5-三嗪-2基或咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4基，其各自可視情況經1至8個 R^{5c} 取代。

在一些實施例中， R^5 中之雜環基經 1 至 3 個 R^{5c} 取代。在一些實施例中， R^{5c} 獨立地係氟、甲氧基、二氟甲氧基、甲基、甲基氨基、環丙基氨基、2,2-二氟乙氧基、甲基硫基、二甲基氨基丙氧基、氯、2-甲氧基乙氧基、二甲基氨基乙氧基、氰基、三氟甲基、乙氧基、二氟甲基、環丙基及側氨基。

【0087】 在一些實施例中， R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成 2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-基、四氫哌喃-4-基、四氫哌喃-3-基、四氫呋喃-3-基、環丙基或環丁基。

【0088】 一些實施例提供如上文所述之化合物，其中 R^{1a} 係氫。在一些實施例中， R^{1a} 係氯、氟、甲基、乙基、二氟甲基、氟甲基、氰基或羥基。

【0089】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 R^{2a} 係氫且 R^{2b} 係 C_{1-8} 烷基。

【0090】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 係氫。

【0091】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 Z 係 O， R^{1b} 及 R^{1c} 係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基，其各自視情況經鹵素及/或-CN 取代。在一些實施例中，Z 係 CH_2 ， R^{1b} 及 R^{1c} 係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基，其各自視情況經鹵素及/或-CN 取代。

【0092】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 Z 係 O； R^{2a} 及 R^{2b} 係氫；且 R^{1b} 及 R^{1c} 係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基，其各自視情況經鹵素及/或-CN 取代。在一些實施例中，Z 係 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 係氫；且 R^{1b} 及 R^{1c} 係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基，其各自視情況經鹵素及/或-CN 取代。

【0093】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 Z 係 O； R^{2a} 係氫； R^{2b} 係 C_{1-4} 烷基；且 R^{1b} 及 R^{1c} 係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基或 C_{3-8} 環

烷基，其各自視情況經鹵素及/或-CN取代。在一些此等實施例中，R^{2b}係甲基。在一些實施例中，Z係CH₂；R^{2a}係氫；R^{2b}係C₁₋₄烷基；且R^{1b}及R^{1c}係C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基或C₃₋₈環烷基，其各自視情況經鹵素及/或-CN取代。在一些此等實施例中，R^{2b}係甲基。

【0094】 在一些實施例中，本文提供符合式I、式A或式B之化合物，其中R^{1b}及R^{1c}係經獨立選擇之C₁₋₈烷基。舉例而言，R^{1b}及R^{1c}可獨立地係甲基、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、具支鏈戊基、正己基、具支鏈己基、正庚基、具支鏈庚基、正辛基或具支鏈辛基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}係經獨立選擇之C₁₋₄烷基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}各自係甲基。

【0095】 在一些實施例中，本文提供符合式I、式A或式B之化合物，其中R^{1b}及R^{1c}係經獨立選擇之C₁₋₄烷基，且R^{1a}係C₁₋₄烷基、鹵基-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基或環丙基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}係經獨立選擇之C₁₋₄烷基，且R^{1a}係甲基、乙基、二氟甲基、氰基甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基或環丙基。

【0096】 在一些實施例中，本文提供符合式I、式A或式B之化合物，其中R^{1b}及R^{1c}各自係甲基，且R^{1a}係C₁₋₄烷基、鹵基-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基或環丙基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}各自係甲基，且R^{1a}係甲基、乙基、二氟甲基、氰基甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基或環丙基。

【0097】 在一些實施例中，本文提供符合式I、式A或式B之化合物，其中R^{1b}及R^{1c}係C₁₋₈鹵烷基或C₃₋₈環烷基。舉例而言，R^{1b}及R^{1c}可獨立地係氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氟乙基、五氯乙基、五氟乙基、1,1,1,3,3,3-六氯丙基、1,1,1,3,3,3-六氟丙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}獨立地係C₁₋₄鹵烷基或C₃₋₆環烷基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}係三氟甲基

或環丙基。

【0098】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地係 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{3-6} 環烷基，且 R^{1a} 係氫。在一些實施例中， R^{1b} 及 R^{1c} 係三氟甲基或環丙基，且 R^{1a} 係氫。

【0099】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 Z 係 O 或 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基； R^{1b} 及 R^{1c} 係經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基；且 R^{1a} 係 C_{1-4} 烷基、鹵基- C_{1-4} 烷基、氰基- C_{1-4} 烷基或環丙基。在一些此等實施例中，Y 係 $CR^{4a}R^{4b}$ ；且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基。

【0100】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 Z 係 O 或 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基； R^{1b} 及 R^{1c} 係經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基；且 R^{1a} 係甲基、乙基、二氟甲基、氰基甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基或環丙基。在一些此等實施例中，Y 係 $CR^{4a}R^{4b}$ ；且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基。

【0101】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 Z 係 O 或 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基； R^{1b} 及 R^{1c} 各自係甲基；且 R^{1a} 係 C_{1-4} 烷基、鹵基- C_{1-4} 烷基、氰基- C_{1-4} 烷基或環丙基。在一些此等實施例中，Y 係 $CR^{4a}R^{4b}$ ；且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基。

【0102】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 Z 係 O 或 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基； R^{1b} 及 R^{1c} 各自係甲基；且 R^{1a} 係甲基、乙基、二氟甲基、氰基甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基或環丙基。在一些此等實施例中，Y 係 $CR^{4a}R^{4b}$ ；且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基。

【0103】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 Z 係 O 或 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基； R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地係 C_{1-4} 鹵烷基

或 C_{3-6} 環烷基；且 R^{1a} 係氫。在一些此等實施例中，Y 係 $CR^{4a}R^{4b}$ ；且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基。

【0104】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 Z 係 O 或 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基； R^{1b} 及 R^{1c} 係三氟甲基或環丙基；且 R^{1a} 係氫。在一些此等實施例中，Y 係 $CR^{4a}R^{4b}$ ；且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地係氫或 C_{1-4} 烷基。

【0105】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成 4 員至 12 員雜環基。

【0106】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 R^{1a} 不存在，且其中 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成 C_{6-10} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基。

【0107】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 R^{4a} 係氫或甲基。

【0108】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 Y 係 O。

【0109】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地係氫或甲基。

【0110】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 係 CR^7 。

【0111】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 W^2 、 W^3 及 W^4 係 CR^7 ；其中 W^2 、 W^3 及 W^4 中之至少一個 R^7 係氫；且其中 W^1 係 CR^7 ，其中 W^1 中之 R^7 係鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)R^{7b}、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、

-SR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}、-S(O)₃R^{7a}、-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O)R^{7b}、-NR^{7a}S(O)₂R^{7b}、-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂，其各自視情況且獨立地經一或多個(例如，1至8個)R⁸取代。在一些此等實施例中，W¹中之R⁷係鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

【0112】 在一些實施例中，本文提供符合式I、式A或式B之化合物，其中W¹、W³及W⁴係CR⁷；其中W¹、W³及W⁴中之至少一個R⁷係氫；且其中W²係CR⁷，其中W²中之R⁷係鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈雜烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₈鹵烷基、4員至12員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5員至12員雜芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)R^{7b}、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}、-S(O)₃R^{7a}、-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O)R^{7b}、-NR^{7a}S(O)₂R^{7b}、-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂，其各自視情況且獨立地經一或多個(例如，1至8個)R⁸取代。在一些此等實施例中，W²中之R⁷係鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

【0113】 在一些實施例中，本文提供符合式I、式A或式B之化合物，其中W¹、W²及W⁴係CR⁷；其中W¹、W²及W⁴中之至少一個R⁷係氫；且其中W³係CR⁷，其中W³中之R⁷係鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈雜烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₈鹵烷基、4員至12員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5員至12員雜芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)R^{7b}、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}、-S(O)₃R^{7a}、-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O)R^{7b}、-NR^{7a}S(O)₂R^{7b}、-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂，其各自視情況且獨立地經

一或多個(例如，1至8個)R⁸取代。在一些此等實施例中，W³中之R⁷係鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

【0114】 在一些實施例中，本文提供符合式I、式A或式B之化合物，其中W¹、W²及W³係CR⁷；其中W¹、W²及W³中之至少一個R⁷係氫；且其中W⁴係CR⁷，其中W⁴中之R⁷係鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈雜烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₈鹵烷基、4員至12員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5員至12員雜芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)R^{7b}、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}、-S(O)₃R^{7a}、-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O)R^{7b}、-NR^{7a}S(O)₂R^{7b}、-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂，其各自視情況且獨立地經一或多個(例如，1至8個)R⁸取代。在一些此等實施例中，W⁴中之R⁷係鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

【0115】 在一些實施例中，本文提供符合式I、式A或式B之化合物，其中W¹、W²、W³及W⁴係CR⁷；其中W²、W³及W⁴中之每一R⁷獨立地係氫、鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}；且其中W¹中之R⁷係鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

【0116】 在一些實施例中，本文提供符合式I、式A或式B之化合物，其中W¹、W²、W³及W⁴係CR⁷；其中W¹、W³及W⁴中之每一R⁷獨立地係氫、鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}；且其中W²中之R⁷係鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

【0117】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 係 CR^7 ；其中 W^1 、 W^2 及 W^4 中之每一 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈ 鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b} 或 -S(O)₃R^{7a}；且其中 W^3 中之 R^7 係鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈ 鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b} 或 -S(O)₃R^{7a}。

【0118】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 係 CR^7 ；其中 W^1 、 W^2 及 W^3 中之每一 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈ 鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b} 或 -S(O)₃R^{7a}；且其中 W^4 中之 R^7 係鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈ 鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b} 或 -S(O)₃R^{7a}。

【0119】 在一些實施例中，本文提供符合式 A 或式 B 之化合物，其中 W^1 係 N 且 W^2 、 W^3 及 W^4 係 CR^7 。在一些此等實施例中， W^2 、 W^3 及 W^4 中之每一者中之 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈ 鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b} 或 -S(O)₃R^{7a}。

【0120】 在一些實施例中，本文提供符合式 I、式 A 或式 B 之化合物，其中 W^2 係 N 且 W^1 、 W^3 及 W^4 係 CR^7 。在一些此等實施例中， W^1 、 W^3 及 W^4 中之每一者中之 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈ 鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b} 或 -S(O)₃R^{7a}。

【0121】 在一些實施例中，本文提供符合式 A 或式 B 之化合物，其中 W^3 係 N 且 W^1 、 W^2 及 W^4 係 CR^7 。在一些此等實施例中， W^1 、 W^2 及 W^4 中之每一者中之 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈ 鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b} 或 -S(O)₃R^{7a}。

【0122】 在一些實施例中，本文提供符合式 A 或式 B 之化合物，其中 W^1 、 W^2 及 W^3 係 CR^7 且 W^4 係 N。在一些此等實施例中， W^1 、 W^2 及 W^3 中之每一者

中之 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈ 鹵烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b} 或-S(O)₃R^{7a}。

【0123】 在一些實施例中，本文提供符合式 A 或式 B 之化合物，其中 W⁴ 係 CR⁷ 且 W⁴ 之 R⁷ 係 CN 或鹵素。在一些此等實施例中，W⁴ 係 C-CN。在一些此等實施例中，W⁴ 係 C-CN，且 W² 係 N。在一些實施例中，W⁴ 係 C-CN，W² 係 N，且 Z 係 O 或 S。在一些實施例中，W⁴ 係 C-X，其中 X 係鹵素；且 W² 係 N。在一些實施例中，W⁴ 係 C-X，其中 X 係鹵素；W² 係 N；且 Z 係 O 或 S。在一些此等實施例中，Z 係 O。

【0124】 在一些此等實施例中，W⁴ 係 C-CN；且 W² 係 CH 或 C-X，其中 X 係鹵素。在一些實施例中，W⁴ 係 C-CN，W² 係 CH 或 C-X，其中 X 係鹵素；且 Z 係 O 或 S。在一些實施例中，W⁴ 係 C-X，其中 X 係鹵素；且 W² 係 CH 或 C-X，其中 X 係鹵素。在一些實施例中，W⁴ 係 C-X，其中 X 係鹵素；W² 係 CH 或 C-X，其中 X 係鹵素；且 Z 係 O 或 S。在一些此等實施例中，Z 係 O。

【0125】 在一些實施例中，本文提供符合式 A 或式 B 之化合物，其中 W¹ 係 N；R^{1a} 存在；且 R^{1a}、R^{1b} 及 R^{1c} 中之至少兩者不係氫。

【0126】 在一些實施例中，本文提供符合式 I 之化合物，其中每一 R⁷ 獨立地係氫、鹵素、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 鹵烷基或 C₁₋₈ 烷氧基。

【0127】 在一些實施例中，本文提供選自表 1 或實例 258-309 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、同位素類似物或異構物。

III. 化合物之合成

【0128】 化合物可使用本文所揭示之方法及其常規修改形式來製備，其鑒於本文之揭示內容及業內所熟知之方法將顯而易見。除本文之教示以外，亦可使用習用及熟知之合成方法。本文所述典型化合物之合成可如以下實例中所述來完成。若可獲得，則試劑可在市面上購買，例如自 Sigma Aldrich 或其他化學品

供應商購得。應瞭解，在給出典型或較佳製程條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)之情形下，除非另有說明，否則亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所使用之特定反應物或溶劑而有所變化，但此等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來確定。

【0129】 另外，如熟習此項技術者所應明瞭，可需要習用保護基團來防止某些官能基經歷不期望之反應。用於各種官能基之適宜保護基團以及用於保護及去保護特定官能基之適宜條件為業內所熟知。舉例而言，許多保護基團闡述於 Wuts, P. G. M., Greene, T. W. 及 Greene, T. W. (2006). Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience，及其中所引用之參考文獻中。

【0130】 此外，本揭示案之化合物可含有一或多個手性中心。因此，若期望，則此等化合物可以純淨立體異構物形式(亦即，以個別鏡像異構物或非鏡像異構物形式)或以富含立體異構物之混合物形式製備或分離。除非另有指示，否則所有此等立體異構物(及富含其之混合物)均包括在本揭示案之範圍內。純淨立體異構物(或富含其之混合物)可使用(例如)業內所熟知之光學活性起始材料或立體選擇性試劑來製備。或者，可使用(例如)手性管柱層析、手性拆分劑及諸如此類來分離此等化合物之外消旋混合物。

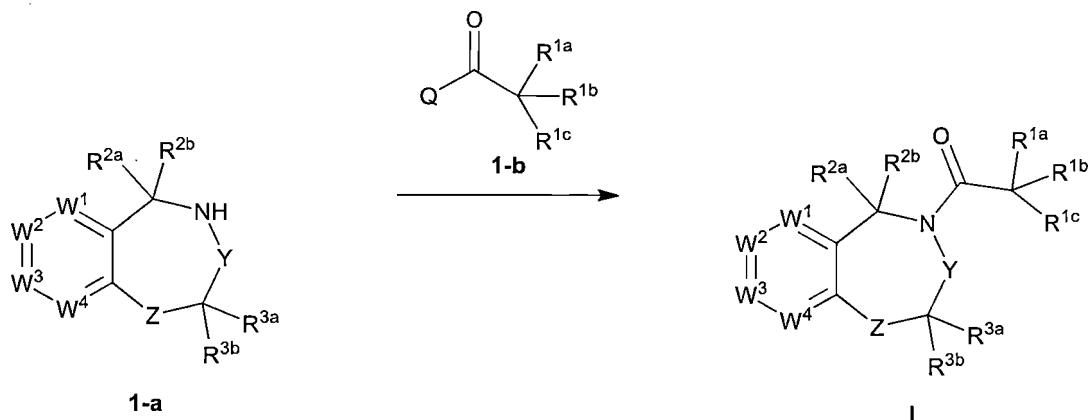
【0131】 用於以下反應之起始材料係眾所周知之化合物或可藉由已知程序或其明顯修改形式來製備。舉例而言，許多起始材料可自商業供應商獲得，例如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce 或 Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他材料可藉由闡述於諸如以下標準參考文獻中之程序或其明顯修改形式來製備：Fieser 及 Fieser 之 Reagents for Organic Synthesis, 第 1-15 卷(John Wiley, and Sons, 1991)、Rodd 之 Chemistry of Carbon Compounds, 第 1-5 卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, 第 1-40 卷(John Wiley, and Sons, 1991)、March 之 Advanced

Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 第 5 版, 2001) 及 Larock 之 Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

【0132】 術語「溶劑」、「惰性有機溶劑」或「惰性溶劑」係指在與其(包括(例如)苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃(「THF」)、二甲基甲醯胺(「DMF」)、氯仿、二氯甲烷(methylene chloride 或 dichloromethane)、二乙醚、甲醇、吡啶及諸如此類)結合描述之反應條件下呈惰性之溶劑。除非作出相反指定，否則用於本揭示案之反應中之溶劑係惰性有機溶劑，且反應係在惰性氣體、較佳氮氣下實施。

【0133】 方案 1 顯示式 I 化合物之合成，其中 Q 係羥基(亦即，-OH)或離去基團(例如，氯化物)，且 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、Y、Z、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 係如本文所定義。

方案 1



【0134】 如方案 1 中所繪示，式 I 化合物可藉由在標準醯胺鍵形成反應條件下使經適當取代之胺 1-a 與化合物 1-b 接觸來製備。當 Q 係羥基時，可使用活化劑來促進反應。適宜偶合劑(或活化劑)為業內所已知，且包括(例如)碳二亞胺(例如，N,N'-二環己基碳二亞胺(DCC)、N,N'-二環戊基碳二亞胺、N,N'-二異丙基碳二亞胺(DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)、N-第三丁基-N-甲基碳二亞胺(BMC)、N-第三丁基-N-乙基碳二亞胺(BEC)、1,3-雙(2,2-二甲基-1,3-二氫雜環戊-4-基甲基)碳二亞胺(BDDC)等)、鏽鹽(HOBt、PyBOP、HOAt 等)、

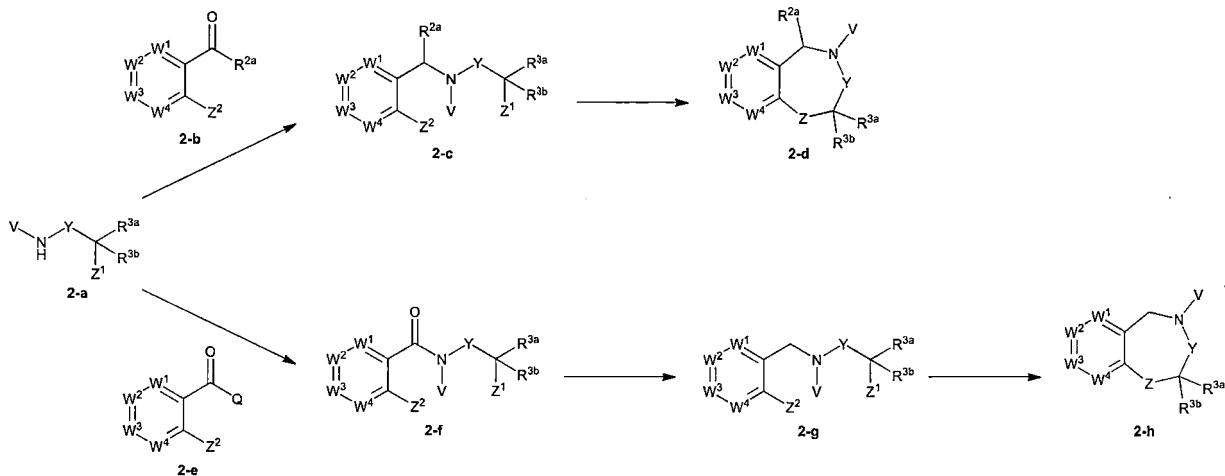
銨/脲鎓鹽(例如，四甲基銨鹽、雙吡咯啶基銨鹽、雙六氫吡啶基銨鹽、咪唑鎓脲鎓鹽、嘧啶鎓脲鎓鹽、衍生自 N,N,N'-三甲基-N'-苯基脲之脲鎓鹽、基於嗎啉基之銨/脲鎓偶合試劑、鎂酸鹽脲鎓鹽等)、有機磷試劑(例如，次膦酸及磷酸衍生物)、有機硫試劑(例如，磺酸衍生物)、三嗪偶合試劑(例如，2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4 甲基嗎啉鎓氯化物、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4 甲基嗎啉鎓四氟硼酸鹽等)、吡啶鎓偶合試劑(例如，Mukaiyama 試劑、吡啶鎓四氟硼酸鹽偶合試劑等)、聚合物負載試劑(例如，聚合物結合碳二亞胺、聚合物結合 TBTU、聚合物結合 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪、聚合物結合 HOBr、聚合物結合 HOSu、聚合物結合 IIDQ、聚合物結合 EEDQ 等)及諸如此類(例如，參見 El-Faham 等人，Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557-6602；Han 等人，Tetrahedron, 2004, 60:2447-2467)。其中 Q 係-OH 之羧酸亦可轉化成經活化之衍生物，其中 Q 係離去基團；經活化之衍生物包括(但不限於)酸酐(包括對稱、混合或環狀酸酐)、經活化之酯(例如，對硝基苯基酯、五氟苯基酯、N-琥珀醯亞胺基酯及諸如此類)、醯基唑(例如，使用羥基二咪唑製備之醯基咪唑及諸如此類)、醯基疊氮化物及酸性鹵化物(例如，酸性氯化物)。

【0135】 用於方案 1 中之式 **1-a** 及 **1-b** 之化合物可如本文所提供之方案及實例中所闡述或使用適當起始材料自業內已知之習用合成方法獲得。數種未經取代及經取代之苯并氮呑及苯并氧氮呑起始材料可購得，且可用於本文所述之方法中。此等起始材料之實例包括(但不限於)：1,2,4,5-四氫-3,2-苯并氧氮呑；2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呑；2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呑；2,3,4,5-四氫-1,4-苯并硫氮呑；2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呑-9-甲腈；2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呑-6-甲腈；2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呑-9-甲腈；2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呑；3-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呑；4-苄基-9-溴-6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并氧氮呑-5-酮；6-氟-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呑；7-氯-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呑；7-

氟-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呴；7-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呴；8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呴；9-溴-7-氟-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呴鹽酸鹽；9-氟-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呴；及其鹽(例如，鹽酸鹽及諸如此類)。

【0136】 在一些實施例中，用於與化合物 **1-b** 鹼化之二環胺係如方案 2 中所彙總來製備，其中 Q 係羥基(亦即，-OH)或離去基團(例如，氯化物)；V 係氫或胺保護基團；Z¹ 係第一反應性官能基；Z² 係第二反應性官能基；且 W¹、W²、W³、W⁴、Y、Z、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a} 及 R^{3b} 係如本文所定義。

方案 2

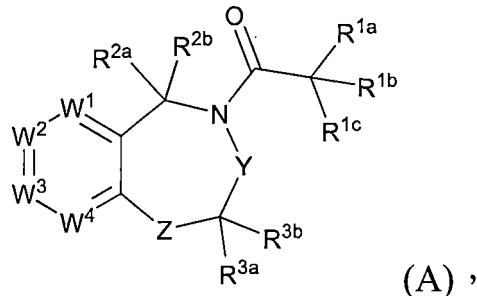


【0137】 化合物 **2-a** (例如，其中 Y 係 CR^{4a}R^{4b} 之一級或二級胺，或其中 Y 係 O 之羥胺)可用於與酮或醛 **2-b** 進行還原胺化以提供胺 **2-c**，或化合物 **2-a** 可用於與化合物 **2-e** 進行醯化以提供醯胺 **2-f**。用於形成胺 **2-c** 之還原胺化通常係利用硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或另一適宜還原劑來進行。用於形成醯胺 **2-f** 之醯化步驟可利用羧酸 **2-e** (其中 Q 係 OH)或經活化之羧酸衍生物 **2-e** (其中 Q 係離去基團)來進行，如上文針對方案 1 所闡述。接著可使用諸如硼烷、氫化鋰鋁或矽烷試劑(例如，二乙基矽烷、1,1,3,3-四甲基二矽氧烷等)等還原劑在具有或不具適宜觸媒(例如，乙酸鋅、二乙基鋅、叁(五氟苯基)硼等)之情形下使醯胺 **2-f** 還原以提供胺 **2-g**。

【0138】 胺 **2-c** 及 **2-g** 含有互補反應性基團 Z¹ 及 Z²，其可在環化步驟中反應

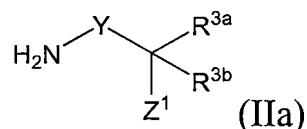
以提供二環胺 **2-d** 及 **2-h**。舉例而言，醇 Z^1 基團可在鹼(例如，氫化鈉、二異丙基氨基鋰等)存在下與鹵化物 Z^2 基團(例如，氯)反應。熟習此項技術者應認識到， Z^1 基團可經適宜保護基團(例如，作為矽基醚例如 TBSO)保護以防止在環化步驟之前發生不希望之反應。接著可在與 Z^2 基團反應之前將保護基團去除(例如，利用酸(例如 HCl))。類似地，胺 **2-a** 可含有保護基團 V (例如，苄基氨基羰基)以防止在如方案 1 中所示之醯化之前發生不希望之反應。保護基團 V 可在用羧酸或其經活化之衍生物醯化之前去除(例如，經由氫化)。藉由採用業內已知之習用合成方法(例如，經由鹵化、還原、氧化、烯化、烷基化等)在方案 2 中之環化步驟之前或之後安裝 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 Y 、 R^{3a} 及 R^{3b} 處之期望官能基。

【0139】 在一些實施例中，提供製備符合式 A 之化合物或其鹽之方法。

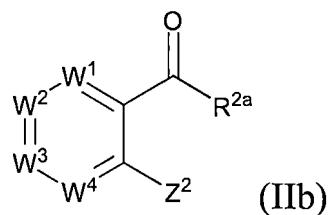


該方法包括：

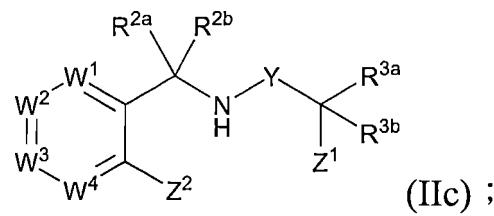
使符合式 IIa 之化合物



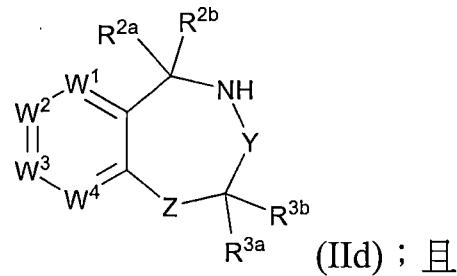
與符合式 IIb 之化合物



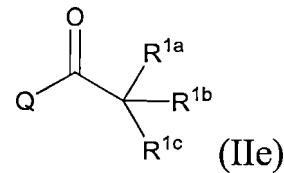
在足以形成符合式 IIc 之化合物之條件下接觸，



將該式 IIc 化合物轉化為式 IIId 化合物



使該式 II^d 化合物與式 II^e 化合物



在足以形成式 A 化合物之條件下接觸；

其中：

Z¹係視情況經保護之第一反應性基團；

Z² 係視情況經保護之第二反應性基團；

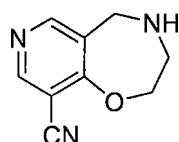
Q 絡-OH 或離去基團；且

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 Y 及 Z 係如上文所陳述來定義。

【0140】 在一些實施例中， Z^1 係視情況經保護之醇。在一些實施例中， Z^2 係鹵素。在一些實施例中，將式 IIc 化合物轉化為式 IId 化合物包括使該式 IIc 化合物與鹼(例如，氫化鈉、二異丙基氨基鋰、第三丁醇鉀、碳酸鉀或諸如此類)接觸。熟習此項技術者應瞭解，製備式 A 化合物之方法亦可用於符合式 B 及/或式 I 化合物之製備。

【0141】本文亦提供用於合成激酶抑制劑、包括如上文所陳述之符合式 IId 之

化合物之中間體。在一些實施例中，提供式 II^d 化合物，其中 W² 係 N。在一些此等實施例中，W¹、W³ 及 W⁴ 係 CR⁷。在一些實施例中，W² 係 N，W¹ 係 CH，W³ 係 CH，且 W⁴ 係 CR⁷。在一些實施例中，提供式 II^d 化合物，其中 W² 係 N，W¹ 係 CH，W³ 係 CH，且 W⁴ 係 C(CN)；在一些此等實施例中，Y 係 CH₂ 且 Z 係 O。在一些實施例中，該式 II^d 化合物係：



或其鹽。在一些實施例中，該鹽係鹽酸鹽。在一些實施例中，該鹽係二鹽酸鹽。

IV. 醫藥組合物

【0142】 本文所提供之化合物通常係以醫藥組合物之形式投與。因此，本文亦提供醫藥組合物，其含有本文所述化合物中之一或者其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、立體異構物、立體異構物混合物、前藥或氘化類似物及一或多種選自載劑、佐劑及賦形劑之醫藥學上可接受之媒劑。適宜醫藥學上可接受之媒劑可包括(例如)惰性固體稀釋劑及填充劑、稀釋劑(包括無菌水溶液及各種有機溶劑)、滲透促進劑、增溶劑及佐劑。此等組合物係以醫藥技術中所熟知之方式來製備。

【0143】 本揭示案之醫藥組合物可經專門調配用於以固體或液體形式投與，包括適於以下之彼等形式：經口投與，例如灌劑(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如靶向頰、舌下及全身吸收之彼等錠劑)、大丸劑、粉劑、顆粒劑、用於施加至舌之糊劑；非經腸投與，例如藉由皮下、肌內、靜脈內或硬膜外注射(例如)無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物；局部施加，例如作為乳霜、軟膏劑或受控釋放貼片或噴霧劑施加至皮膚；陰道內或直腸內，例如作為陰道栓、乳霜或泡沫；舌下；經眼；經皮；或經鼻、經肺及至其他黏膜表面。

【0144】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用以指在合理醫學判斷範圍內適

用於與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0145】 如本文所用之片語「醫藥學上可接受之載劑」意指涉及將標的化合物自身體之一個器官或部分攜載或運輸至身體之另一器官或部分之醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑或囊封材料之溶劑。在與調配物之其他成分相容且不損害患者之意義上，每一載劑必須係「可接受的」。可用作醫藥學上可接受之載劑的材料之些實例包括：糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；表面活性劑，例如聚山梨醇酯 80 (亦即，Tween 80)；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，例如可可脂及栓劑蠟；油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及豆油；二醇，例如丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；不含熱原之水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；pH 緩衝溶液；聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及醫藥調配物中所採用之其他無毒可相容物質。此等調配物之實例包括(但不限於) DMSO、10 mM DMSO、於 PBS 中之 8% 羅基丙基-β-環糊精、丙二醇等。舉例而言，在某一實施例中，本揭示案之化合物可作為於 PBS 中之 8% 羅基丙基-β-環糊精中之 4 mM 溶液使用以用於非經腸投與。在另外的某些實施例中，本揭示案之化合物可作為於含有 0.5% 水性 CMC 之 0.1% TWEEN 80 中之懸浮液使用。

【0146】 如本文所述，本發明化合物之某些實施例可含有鹼性官能基，例如胺基或甲基胺基(NCH_3)，且因此能夠與醫藥學上可接受之酸形成醫藥學上可接受之鹽。就此方面而言，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本揭示案化合物之相對無毒之無機及有機酸加成鹽。該等鹽可在投與媒劑或劑型製造製程中或藉

由使本揭示案之經純化化合物以其游離鹼形式與適宜有機或無機酸單獨反應，且在隨後純化期間分離由此形成之鹽來原位製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘酸鹽、甲磺酸鹽、葡萄糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽及諸如此類。

【0147】 標的化合物之醫藥學上可接受之鹽包括化合物之(例如)來自無毒有機或無機酸之習用無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，此等習用無毒鹽包括源自諸如以下等無機酸之彼等鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及諸如此類；且自諸如以下等有機酸製備之鹽：乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、柳酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羥乙磺酸及諸如此類。

【0148】 在其他情形下，本揭示案之化合物可含有一或多個酸性官能基，且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」在該等情況下係指本揭示案化合物之相對無毒之無機及有機鹼加成鹽。該等鹽可同樣地在投與媒劑或劑型製造製程中或藉由使經純化化合物以其游離酸形式與適宜鹼(例如醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)、與氨或與醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺反應來原位製備。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽及諸如此類。可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡嗪及諸如此類。

【0149】 潤濕劑、乳化劑及潤滑劑(例如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在

於組合物中。

【0150】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及諸如此類；油溶性抗氧化劑，例如棕櫚酸抗壞血酸基酯、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及諸如此類；及金屬螯合劑，例如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸及諸如此類。

【0151】 本揭示案之調配物包括適於經口、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道及/或非經腸投與之彼等調配物。調配物可便捷地以單位劑型呈現，且可藉由製藥技術中所熟知之任何方法來製備。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將端視所治療主體、具體投與模式而有所變化。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量通常將為產生治療效應之化合物的量。一般而言，此量將在約 1%至約 99%活性成分、較佳約 5%至約 70%、最佳約 10%至約 30%範圍內。

【0152】 在某些實施例中，本揭示案之調配物包含以下中之一或多者：環糊精、脂質體、膠束形成劑(例如膽汁酸)及聚合載劑(例如聚酯及聚酸酐)；及本揭示案之化合物。在某些實施例中，上文所提及之調配物使得本揭示案之化合物具有經口生物可利用性。

【0153】 製備該等調配物或組合物之方法包括使本揭示案之化合物與載劑及視情況一或多種輔助成分締合之步驟。一般而言，該等調配物係藉由以下方式來製備：使本揭示案之化合物與液體載劑或精細固體載劑或二者均勻且充分地締合，且接著(若需要)使產物成型。

【0154】 適於經口投與之本揭示案之調配物可呈以下形式：膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、菱形錠劑(使用矯味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)、粉劑、顆粒劑或作為於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液或作為水包油型或油包水

型液體乳液或作為酏劑或糖漿或作為軟錠劑(使用惰性基質，例如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)及/或作為漱口劑及諸如此類，每一者均含有預定量之本揭示案之化合物作為活性成分。本揭示案之化合物亦可作為大丸劑、藥糖劑或糊劑投與。

【0155】 在用於經口投與之本揭示案之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣錠、粉劑、顆粒劑及諸如此類)中，將活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下中之任一者混合：填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，例如甘油；崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；溶液阻滯劑，例如石蠟；吸收促進劑，例如四級銨化合物；潤濕劑，例如鯨蠟醇、甘油單硬脂酸酯及非離子型表面活性劑；吸收劑，例如高嶺土(kaolin)及膨潤土；潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情形中，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。在使用諸如乳糖(lactose 或 milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類等賦形劑之軟殼及硬殼明膠膠囊中，亦可採用類似類型之固體組合物作為填充劑。

【0156】 錠劑可藉由壓製或模製來製得，其視情況具有一或多種輔助成分。壓製錠劑可使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑來製備。模製錠劑可在適宜機器中製得，其中用惰性液體稀釋劑使粉末狀化合物之混合物潤濕。

【0157】 本揭示案之醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(例如糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒劑)可視情況經刻痕或利用諸如腸溶性包衣及醫藥調配技術中熟知之

其他包衣之包衣及外殼來製備。其亦可使用(例如)不同比例之羥丙基甲基纖維素(以提供期望之釋放特徵)、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配，以提供其中活性成分之緩慢或受控釋放。其可經調配用於快速釋放，例如冷凍乾燥。其可藉由(例如)經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑進行滅菌，該等滅菌劑可在臨用前立即溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中。該等組合物亦可視情況含有乳濁劑且可為視情況以延遲方式僅(或優先)在胃腸道之某一部分中釋放活性成分之組合物。可使用之包埋用組合物之實例包括聚合物質及蠟。若適當，則活性成分亦可呈具有一或多種上述賦形劑之微囊封形式。

【0158】 用於經口投與本揭示案化合物之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成分以外，液體劑型可含有業內常用之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具體而言，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及去水山梨醇之肪酸酸酯及其混合物。

【0159】 除惰性稀釋劑以外，經口組合物亦可包括佐劑，例如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、矯味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0160】 除活性化合物以外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及去水山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍膠及其混合物。

【0161】 用於經直腸或經陰道投與之本揭示案醫藥組合物之調配物可以栓劑形式呈現，其可藉由將一或多種本揭示案之化合物與一或多種適宜非刺激性賦形劑或載劑混合來製備，該等適宜非刺激性賦形劑或載劑包含(例如)可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或柳酸酯，且其在室溫下為固體但在體溫下為液體，且因此將

在直腸或陰道腔中融化且釋放活性化合物。

【0162】 適於經陰道投與之本揭示案之調配物亦包括含有諸如業內已知適當之載劑之陰道栓、棉塞、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧劑調配物。

【0163】 用於局部或經皮投與本揭示案化合物之劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏劑、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與可需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0164】 除本揭示案之活性化合物以外，該等軟膏劑、糊劑、乳霜及凝膠可含有賦形劑，例如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

【0165】 除本揭示案之化合物以外，粉劑及噴霧劑可含有賦形劑，例如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或該等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，例如氯氟烴及未經取代之揮發性烴，例如丁烷及丙烷。

【0166】 經皮貼片具有額外優點，亦即提供本揭示案之化合物至身體之受控遞送。將化合物溶解或分散於適當介質中可製得此等劑型。亦可使用吸收促進劑來增加化合物穿過皮膚之通量。提供速率控制膜或將化合物分散於聚合物基質或凝膠中可控制此通量之速率。

【0167】 眼用調配物、眼用軟膏劑、粉劑、溶液及諸如此類亦涵蓋於本揭示案之範圍內。

【0168】 適於非經腸投與之本揭示案之醫藥組合物包含一或多種本揭示案之化合物與一或多種醫藥學上可接受之無菌等滲水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液之組合，或無菌粉末，該等無菌粉末可在即將使用前重構成無菌可注射溶液或分散液，其可含有糖、醇、抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與預期接受者之血液等滲之溶質或懸浮劑或增稠劑。

【0169】 可用於本揭示案之醫藥組合物中之適宜水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及諸如此類)及其適宜混合物、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯(例如油酸乙酯)。舉例而言，可藉由使用諸如卵磷脂等包衣材料、藉由維持所需粒徑(在分散液之情形下)且藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。

【0170】 該等組合物亦可含有佐劑，例如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。可藉由納入各種抗細菌及抗真菌劑(例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯基山梨酸及諸如此類)來確保防止微生物對標的化合物之作用。亦可期望組合物中包括等滲劑，例如糖、氯化鈉及諸如此類。另外，可藉由納入延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)使可注射醫藥形式之吸收延長。

【0171】 在一些情形下，為延長藥物之效應，期望減緩來自皮下或肌內注射之藥物之吸收。此可藉由使用具有較差水溶性之結晶或非晶型材料之液體懸浮液來實現。因此，藥物之吸收速率取決於其溶解速率，而溶解速率進而可取決於晶體大小及結晶形式。或者，藉由將非經腸投與之藥物形式溶解或懸浮於油媒劑中來實現該藥物之延遲吸收。

【0172】 可注射之儲積物形式係藉由在生物可降解聚合物(例如，聚交酯-聚乙交酯)中形成標的化合物之微囊基質來製得。端視藥物對聚合物之比率及所採用具體聚合物之性質，可控制藥物釋放之速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦可藉由將藥物裝入與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲積物可注射調配物。

V. 治療方法

【0173】 在其他實施例中，本文提供治療受體相互作用蛋白激酶 1 介導之疾病或病症之方法。該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之如本文所述之化合物或醫藥組合物。在一些實施例中，該受體相互作用蛋白激酶 1 介導之疾

病或病症係創傷、局部缺血、中風、心梗塞、感染、高雪氏病(Gaucher's disease)、克拉伯病(Krabbe disease)、敗血症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、亨庭頓氏病(Huntington's disease)、HIV 相關性失智症、視網膜變性疾病、青光眼、年齡相關性黃斑變性、類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬關節炎或發炎性腸病。

【0174】 如本文所用之術語「創傷」係指由暴力、事故、骨折等引起之對身體之任何物理損傷。術語「局部缺血」係指以低氧狀態為特徵之心血管病症，其通常係由於動脈血供應受阻或血液流動不足導致組織中低氧所致。術語「中風」係指由腦中之血塊或出血引起之心血管病症，最常見地係由血塊阻塞血管而導致腦中血液流動中斷所引起，且在本揭示案之某些實施例中，術語中風係指缺血性中風或出血性中風。術語「心肌梗塞」係指以由血液供應阻塞導致之局部性壞死為特徵之心血管病症。

【0175】 本文所述之方法可適用於活體內或離體之細胞群體。「活體內」意指在活個體內，如在動物或人類內。在此背景下，本文所述之方法可在個體中治療性地使用。「離體」意指活個體之外部。離體細胞群體之實例包括活體外細胞培養物及生物樣品，包括自個體獲得之流體或組織樣品。此等樣品可藉由業內熟知之方法獲得。例示性生物流體樣品包括血液、腦脊髓液、尿及唾液。在此背景下，本文所述之化合物及組合物可用於多種目的，包括治療性及實驗性目的。舉例而言，本文所述之化合物及組合物可離體用於確定針對給定適應症、細胞類型、個體及其他參數之本揭示案化合物之投與之最佳時間表及/或劑量。自此用途收集之資訊可用於實驗性目的或在診所中設定活體內治療之方案。本文所述之化合物及組合物可適宜之其他離體用途闡述於下文中，或將對熟習此項技術者變得顯而易見。所選擇之化合物可經進一步表徵以檢查人類或非人類個體中之安全性或耐受性劑量。此等性質可使用熟習此項技術者通常已

知之方法來檢查。

【0176】 刪除動物模型及受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑(Necrostatin 1)之實驗已展示受體相互作用蛋白激酶 1 抑制在保護組織免於以下疾病中之有效性：發炎性腸病(例如，潰瘍性結腸炎及克隆氏病(Crohn's disease))、牛皮癬、視網膜剝離誘發之光感受器壞死、色素性視網膜炎、藍皮素誘導之急性胰臟炎及敗血症/全身性發炎性反應症候群(SIRS)且緩解缺血性腦損傷、視網膜局部缺血/再灌注損傷、亨庭頓氏病、腎局部缺血再灌注損傷、順鉑誘導之腎臟損傷、創傷性腦損傷、血液學及實體器官惡性病、細菌感染及病毒感染(例如，結核病及流行性感冒)及溶酶體儲積病。因此，本揭示案之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於治療由受體相互作用蛋白激酶 1 介導之疾病及病狀，包括(但不限於)發炎性疾病或病症、壞死性細胞疾病、神經變性疾病、中樞神經系統(CNS)疾病、眼部疾病、感染及惡性病。在某些實施例中，本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可抑制發炎、保護組織或細胞免受損害或不期望之細胞死亡(例如，壞死或細胞凋亡)、改善症狀且改良患有任何所指定疾病或病狀之患者之免疫反應或神經元功能。此外，該等化合物可適於治療免疫介導之疾病，例如(但不限於)過敏性疾病、自體免疫疾病，且預防移植排斥。

【0177】 本文提供用於醫藥中之化合物及組合物。在某些實施例中，該等化合物及組合物用於治療受體相互作用蛋白激酶 1 介導之疾病或病症。亦提供治療受體相互作用蛋白激酶 1 介導之疾病或病症之方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或醫藥組合物。在某些實施例中，該疾病或病症係與 A20 SNP 相關之發炎性疾病。

【0178】 各種具體疾病及病症闡述於下文中。在某些實施例中，該疾病或病症係壞死小腸結腸炎、結節性硬化症、丹吉爾病(Tangier's Disease)、沃爾曼氏症候群(Wohlman's Syndrome)、發炎性腸病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、牛皮癬、

視網膜剝離、色素性視網膜炎、黃斑變性、胰臟炎(例如，急性胰臟炎)、特應性皮炎、類風濕性關節炎、脊椎關節炎、痛風、SoJIA、全身性紅斑狼瘡、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性硬皮症、抗磷脂症候群、血管炎、骨關節炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自體免疫性肝炎、自體免疫性肝膽疾病、原發性硬化性膽管炎、腎炎、乳糜瀉病(Celiac disease)、自體免疫性ITP、移植排斥、實體器官之局部缺血再灌注損傷、敗血症、全身性發炎性反應症候群、腦血管意外、心肌梗塞、亨庭頓氏病、阿茲海默氏病、帕金森氏病、過敏性疾病、氣喘、特應性皮炎、多發性硬化、I型糖尿病、韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、肺結節病、貝賽特氏病(Behçet's disease)、介白素-1轉化酶相關之發燒症候群、慢性阻塞性肺病、腫瘤壞死因子受體相關之週期性症候群、牙周炎、細菌感染、葡萄球菌(staphylococcus)感染、分枝桿菌(mycobacterium)感染、色素性視網膜炎、流行性感冒、移植排斥、燒傷或低氧。在某些實施例中，該疾病或病症係創傷、局部缺血、中風、心梗塞、感染、溶酶體儲積病、尼曼-匹克氏病(Niemann-Pick disease)、高雪氏病、克拉伯病、敗血症、帕金森氏病、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS/盧伽雷氏病(Lou Gehrig's Disease))、亨庭頓氏病、HIV相關性失智症、腦病、視網膜變性疾病、青光眼、年齡相關性黃斑變性、類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬關節炎或發炎性腸病。在某些實施例中，該疾病或病症係阿茲海默氏病、ALS、弗里德賴希共濟失調(Friedreich's ataxia)、亨庭頓氏病、路易氏體病(Lewy body disease)、帕金森氏病、亨庭頓氏病、多發性硬化、糖尿病神經病變、多麩醯胺酸(多 Q)病、中風、法爾病(Fahr disease)、孟克氏病(Menke's disease)、威爾森氏病(Wilson's disease)、腦局部缺血、溶酶體儲積病或普里昂蛋白(prion)病症。在某些實施例中，該疾病係 ALS。在某些實施例中，該疾病係阿茲海默氏病。在某些實施例中，該疾病係溶酶體儲積病。在某些實施例中，該疾病係帕金森氏病。在某些

實施例中，該病症係器官之缺血性疾病，包括(但不限於)腦、心臟、腎臟及肝臟。在一些不同之實施例中，該病症係眼部病症，例如視網膜變性疾病、青光眼或年齡相關性黃斑變性。在一些不同之實施例中，該病症係中樞神經系統(CNS)病症。

【0179】 在某些實施例中，該等化合物及組合物可用於治療牛皮癬。

【0180】 在某些實施例中，該病症係腸之發炎性疾病，例如克隆氏病或潰瘍性結腸炎(兩者通常一起稱為發炎性腸病)。在某些實施例中，哺乳動物係靈長類動物、犬科或貓科個體。在某些實施例中，哺乳動物係人類個體。儘管不希望受理論束縛，但據信，本發明所揭示之化合物對受體相互作用蛋白激酶 1 之抑制至少部分地產生其抗發炎活性。因此，本揭示案之實施例亦包括在活體外或在有需要之個體中抑制受體相互作用蛋白激酶 1 之方法，該方法包括使受體相互作用蛋白激酶 1 與本文所揭示之化合物接觸。在一些該等實施例中，抑制受體相互作用蛋白激酶 1 有效封阻(部分地或完全地)發炎介體(例如 TNF 及/或 IL6)之釋放。

【0181】 在某些實施例中，提供治療類風濕性關節炎、全身型幼年特發性關節炎(SoJIA)、脊椎關節炎、骨關節炎、牛皮癬、克隆氏病、潰瘍性結腸炎或多發性硬化之方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之如本文所提供之化合物。在某些實施例中，提供治療自體免疫性肝炎、動脈粥樣硬化、嗜中性球皮膚病或由 A20、NEMO 及/或 LUBAC 突變驅動之罕見疾病之方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之如本文所提供之化合物。在某些實施例中，化合物具有式 I(或本文所述之任一式或其互變異構物)，其中 A 係三唑。在某些實施例中，化合物具有式 V 或 Va。在某些實施例中，該方法包括投與化合物 42 或其互變異構物。

發炎性疾病或病症

【0182】 本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於治療發炎性疾病及病症。發炎性疾病及病症通常在結締組織中展現高程度之發炎或該等組織之變性。

【0183】 發炎性疾病及病症之非限制性實例包括阿茲海默氏病、關節黏連性脊椎炎、關節炎(包括骨關節炎、類風濕性關節炎(RA))、牛皮癬、氣喘、動脈粥樣硬化、克隆氏病、結腸炎、皮炎、憩室炎、纖維肌痛、肝炎、腸躁症候群(IBS)、發炎性腸病(IBD)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、腎炎、帕金森氏病及潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療自體免疫病症，例如類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬關節炎、腦炎、同種異體移植物排斥、自體免疫甲狀腺疾病(例如格雷夫斯氏病(Graves' disease)及橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis))、自體免疫葡萄膜視網膜炎、巨細胞性動脈炎、發炎性腸病(包括克隆氏病、潰瘍性結腸炎、侷限性腸炎、肉芽腫性腸炎、遠端迴腸炎、侷限性迴腸炎及末端迴腸炎)、胰島素依賴性糖尿病、多發性硬化、惡性貧血、結節病、硬皮症及全身性紅斑狼瘡。在一實施例中，本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於治療自體免疫腦炎。

【0184】 在某些實施例中，該等化合物及組合物可用於治療類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，該等化合物及組合物可用於治療潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該等化合物及組合物可用於治療牛皮癬。

【0185】 在某些實施例中，該病症係腸之發炎性疾病，例如克隆氏病或潰瘍性結腸炎(兩者通常一起稱為發炎性腸病)。在某些實施例中，哺乳動物係靈長類動物、犬科或貓科個體。在某些實施例中，哺乳動物係人類個體。儘管不希望受理論束縛，但據信，本發明所揭示之化合物對受體相互作用蛋白激酶 1 之抑制至少部分地產生其抗發炎活性。因此，本揭示案之實施例亦包括在活體外或在有需要之個體中抑制受體相互作用蛋白激酶 1 之方法，該方法包括使受體相

互作用蛋白激酶 1 與本文所揭示之化合物接觸。在一些該等實施例中，抑制受體相互作用蛋白激酶 1 有效封阻(部分地或完全地)發炎介體(例如 TNF 及/或 IL6)之釋放。

壞死性細胞疾病

【0186】 本文所述化合物可用於治療由細胞壞死引起或以其他方式與細胞壞死相關之疾病/病症。具體而言，本揭示案提供預防或治療哺乳動物之與細胞壞死相關之病症的方法，其包括向該哺乳動物投與治療有效量之本文所述化合物或組合物之步驟。術語「壞死性細胞疾病」係指與細胞壞死相關或由細胞壞死引起之疾病，例如創傷、局部缺血、中風、心梗塞、感染、高雪氏病、克拉伯病、敗血症、帕金森氏病、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、亨廷頓氏病、HIV 相關性失智症、視網膜變性疾病、青光眼、年齡相關性黃斑變性、類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬關節炎或發炎性腸病。

【0187】 壞死性細胞疾病可係急性疾病，例如創傷、局部缺血、中風、心梗塞、炭疽致死毒素誘導之敗血性休克、敗血症、由 LPS 誘導之細胞死亡及 HIV 誘導之 T 細胞死亡從而導致免疫缺失。在某些實施例中，該病症係器官之缺血性疾病，包括(但不限於)腦、心臟、腎臟及肝臟。

【0188】 壞死性細胞疾病亦包括慢性神經變性疾病，例如帕金森氏病、亨廷頓氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、阿茲海默氏病、傳染性腦病變、失智症(例如 HIV 相關之失智症)。

【0189】 在一些不同之實施例中，該病症係眼部病症，例如視網膜變性疾病、青光眼或年齡相關性黃斑變性。在一些不同之實施例中，該病症係中樞神經系統(CNS)病症。

神經變性及 CNS 疾病

【0190】 本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑亦可用於治療神經變性

疾病。神經變性疾病可影響許多身體活動，例如平衡、運動、談話、呼吸及心臟功能。神經變性疾病可係遺傳性的或由諸如酒精中毒、腫瘤、中風、毒素、化學品及病毒等醫學病狀引起。

【0191】 神經變性疾病之非限制性實例包括阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、弗里德賴希共濟失調、亨廷頓氏病、路易氏體病、帕金森氏病及脊髓性肌肉萎縮症。在某些實施例中，神經變性疾病及 CNS 疾病包括 C1 型尼曼-匹克氏病(NPC1)、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、弗里德賴希共濟失調、亨廷頓氏病、路易氏體病、帕金森氏病及脊髓性肌肉萎縮症。

【0192】 在某些實施例中，本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於經由抑制引起神經元損失之壞死性凋亡來治療 NPC1。在某些實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療阿茲海默氏病。在某些實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療帕金森氏病。在某些實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)。

【0193】 更通常而言，本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於保留神經元存活率且促進中樞神經系統(CNS)內之軸突生長及神經功能。因此，該等化合物可藉由保留神經元存活率及/或促進軸突再生及/或神經功能用於降低或甚至逆轉與 CNS 疾病或病症相關之認知、運動及感覺功能之損失。

【0194】 本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於促進 CNS 神經元中軸突再生之方法中，該 CNS 神經元係例如 CNS 感覺神經元、運動神經元、皮質神經元、小腦神經元、海馬神經元及中腦神經元。本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於促進神經功能或在 CNS 神經元損傷後保留存活率之方法中。在另一實施例中，該等化合物可用於促進在 CNS 疾病或病症中變性之 CNS 神經元中軸突之再生。RIP 受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可藉由任何習用方式

來投與，例如局部投與至神經元或在再植人之前離體施加。

【0195】 因此，在一態樣中，本揭示案提供治療有需要之個體的 CNS 痘症之方法，其中該 CNS 痘症之症狀係 CNS 神經元內之軸突變性或損傷。該方法包括向該個體投與有效量之本文所揭示之化合物或組合物，藉此促進受 CNS 痘症影響之 CNS 神經元中之軸突再生。投與後，可量測神經功能作為(例如)軸突再生之指示。亦預期，相對於投與之前之神經元功能，投與該化合物或組合物後，CNS 神經元之神經元功能得以保留或改良。

【0196】 CNS 疾病或病症之非限制性實例包括腦損傷、脊髓損傷、失智症、中風、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS/盧伽雷氏病)、帕金森氏病、亨庭頓氏病、多發性硬化、糖尿病神經病變、多麩醯胺酸(多 Q)疾病、中風、法爾病、孟克氏病、威爾森氏病、腦局部缺血及普里昂蛋白病症。

【0197】 在例示性實施例中，CNS 痘症係腦損傷或脊髓損傷。

【0198】 本文亦提供促進 CNS 中神經元存活及軸突再生之方法。特徵在於受損或失效之軸突生長或軸突變性之 CNS 痘症可由 CNS 神經元損傷(例如，創傷、手術、神經壓迫、神經挫傷、神經切斷、神經毒性或對腦或脊髓之其他物理損傷)或神經變性 CNS 疾病引起，其中該病症之症狀係軸突變性(例如，阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS/盧伽雷氏病)、帕金森氏病、多發性硬化、糖尿病神經病變、多麩醯胺酸(多 Q)疾病、中風、法爾病、孟克氏病、威爾森氏病、腦局部缺血、普里昂蛋白病症(例如，庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease))。在某些實施例中，CNS 痘症係腦損傷(例如，創傷性腦損傷)或脊髓損傷(例如，慢性、急性或創傷性脊髓損傷)。在某些實施例中，CNS 痘症影響個體之基本生命功能，例如呼吸、心跳及血壓，例如腦幹中之損傷或動脈瘤。

【0199】 在某些實施例中，CNS 疾病或病症影響個體之認知能力。在某些實施例中，CNS 疾病或病症影響個體之運動及/或力量。在某些實施例中，CNS 疾

病或病症影響個體之協調。

【0200】 在某些實施例中，CNS 病症影響個體之認知能力，例如，大腦皮質之腦損傷或神經變性 CNS 病症，例如阿茲海默氏病、額顳失智症、路易氏體型失智症、皮質基底節變性、進行性核上性麻痺及普里昂蛋白病症。

【0201】 在某些實施例中，CNS 病症影響個體之運動及/或力量，例如腦或脊髓之損傷或神經變性 CNS 病症，例如帕金森氏病、額顳失智症、路易氏體型失智症、皮質基底節變性、進行性核上性麻痺、亨庭頓氏病、多系統萎縮、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症及遺傳性痙攣性不全麻痺。

【0202】 在某些實施例中，CNS 病症影響個體之協調，例如小腦之腦損傷或神經變性 CNS 病症，例如脊髓小腦萎縮、弗里德賴希共濟失調及普里昂蛋白病症。

【0203】 在前述方法中之每一者中，CNS 病症包括(但不限於)腦損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS/盧伽雷氏病)、帕金森氏病、多發性硬化、糖尿病神經病變、多麴醯胺酸(多 Q)疾病、中風、法爾病、孟克氏病、威爾森氏病、腦局部缺血、普里昂蛋白病症(例如，庫賈氏病)、失智症(例如，額顳失智症、路易氏體型失智症)、皮質基底節變性、進行性核上性麻痺、多系統萎縮、遺傳性痙攣性截癱及脊髓小腦萎縮。

【0204】 神經變性疾病之非限制性實例包括阿茲海默氏病、溶酶體儲積病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、弗里德賴希共濟失調、亨庭頓氏病、路易氏體病、帕金森氏病及脊髓性肌肉萎縮症。

【0205】 在某些實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療阿茲海默氏病。在某些實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療帕金森氏病。在某些實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)。在某些實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療溶酶體

儲積病。

【0206】 在某些實施例中，該病症係腦病症，例如(但不限於)阿茲海默氏病、ALS、額顳失智症、血管型失智症、亨庭頓氏病、帕金森氏病、路易氏體失智症、進行性核上性麻痺、多發性硬化、視神經脊髓炎、缺血性腦損害(中風)、缺氧性腦損害、創傷性腦損傷、脊髓損傷、敗血症誘發之腦損害、CNS 感染、CNS 腫瘍、多形性神經膠母細胞瘤、癲癇、神經病性疼痛、重度抑鬱、雙極性抑鬱、精神分裂症、自閉症、尼曼-匹克氏病、神經貝賽特氏病。

【0207】 在某些實施例中，提供治療 CNS 疾病或病症之方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之如本文所提供之化合物。在某些實施例中，該疾病或病症係阿茲海默氏病或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)。在某些實施例中，化合物具有式 I(或本文所述之任一式)，其中 A 不係三唑。在某些實施例中，該化合物具有式 VI。

眼部病狀

【0208】 本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑亦可用於治療眼部病狀，例如降低或預防光感受器及/或視網膜色素上皮細胞存活率之損失。

【0209】 在某些實施例中，本揭示案提供保留患有眼部病狀之個體之眼睛視覺功能之方法，其中該眼部病狀之症狀係患有該病狀之眼睛視網膜中光感受器細胞存活率之損失。該方法包括向該個體之眼睛投與有效量之本文所述化合物或組合物，藉此保留佈置在眼睛之視網膜內的光感受器細胞之存活率。相對於投與之前眼睛之視覺功能，投與後，眼睛之視覺功能(例如，視敏度)可得以保留或改良。

【0210】 眼部病狀可係年齡相關性黃斑變性(AMD)、視網膜色素變性(RP)、黃斑水腫、糖尿病視網膜病變、中心性量輪狀脈絡膜營養不良、貝斯特氏病(BEST disease)、成人卵黃樣病、模式營養不良(pattern dystrophy)、近視性變性、中心性

漿液性視網膜病變、斯特格氏病(Stargardt's disease)、視錐-視桿細胞營養不良、北卡羅來納營養不良(North Carolina dystrophy)、傳染性視網膜炎、發炎性視網膜炎、眼色素層炎、毒性視網膜炎或光誘導之毒性。AMD 可係 AMD 之新生血管形式或乾燥形式。視網膜剝離可係裂孔性、漿液性及牽引性視網膜剝離。在某些實施例中，眼部病狀可係地圖狀萎縮、青光眼或另一缺血性眼病。

【0211】 在某些實施例中，本揭示案提供利用投與本揭示案之化合物保留患有眼部病狀之個體之視網膜內視網膜色素上皮(RPE)細胞存活率之方法。所治療之該個體可在患有該病狀之眼睛視網膜中具有視網膜色素上皮細胞之損失，且該眼部病狀可係年齡相關性黃斑變性(AMD)、貝斯特氏病、近視性變性、斯特格氏病、眼色素層炎、成人型中央凹黃斑營養不良(adult foveomacular dystrophy)、眼底黃色斑點症(fundus falcimaculatus)、多發短暫性白點症候群、匐行性脈絡膜病變(serpiginous choroidopathy)、急性多灶性後部鱗狀色素上皮病變(AMPPE)或另一眼色素層炎病症。在某些實施例中，該方法包括向該個體之眼睛投與有效量之本文所述化合物或組合物，藉此保留視網膜色素上皮細胞之存活率。

【0212】 另一實施例中提供保留佈置在患有以下疾病之個體之視網膜內的光感受器細胞存活率之方法：年齡相關性黃斑變性(AMD)、視網膜色素變性(RP)、黃斑水腫、糖尿病視網膜病變、中心性暈輪狀脈絡膜營養不良、貝斯特氏病、成人卵黃樣病、模式營養不良、近視性變性、中心性漿液性視網膜病變、斯特格氏病、視錐-視桿細胞營養不良、北卡羅來納營養不良、傳染性視網膜炎、發炎性視網膜炎、眼色素層炎、毒性視網膜炎或光誘導之毒性。因此，在某些實施例中，該方法包括向眼睛投與有效量之本文所述之化合物或組合物，藉此保留佈置在患有病狀之個體之視網膜內的光感受器細胞之存活率。

【0213】 另一實施例中提供保留視網膜剝離後佈置在哺乳動物眼睛之視網膜

內之光感受器細胞存活率之方法。視網膜剝離可係裂孔性視網膜剝離、牽引性視網膜剝離或漿液性視網膜剝離。在其他實施例中，視網膜剝離可由於以下而發生：視網膜撕裂、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤或其他癌症、糖尿病視網膜病變、眼色素層炎、脈絡膜新生血管形成、視網膜局部缺血、病理性近視或創傷。在某些實施例中，該方法包括向其中視網膜之區域已剝離之眼睛投與本文所述之化合物或組合物，其量足以保留佈置在經剝離視網膜區域內之光感受器細胞之存活率。

【0214】 另一實施例中提供保留患有以下疾病之個體之眼睛的視覺功能之方法：年齡相關性黃斑變性(AMD)、視網膜色素變性(RP)、黃斑水腫、中心性暈輪狀脈絡膜營養不良、視網膜剝離、糖尿病視網膜病變、貝斯特氏病、成人卵黃樣病、模式營養不良、近視性變性、中心性漿液性視網膜病變、斯特格氏病、視錐-視桿細胞營養不良、北卡羅來納營養不良、傳染性視網膜炎、發炎性視網膜炎、眼色素層炎、毒性視網膜炎或光誘導之毒性，其中眼部病狀之症狀係眼睛之視網膜中光感受器細胞存活率之損失，其中該方法包括對個體使用本文所述之化合物或組合物來治療該個體。

【0215】 在另一態樣中，本揭示案提供保留患有眼部病狀之個體之眼睛視覺功能之方法，其中該眼部病狀之症狀係眼睛之視網膜中光感受器細胞存活率及/或 RPE 存活率之損失，其中該方法包括對個體使用本文所述之化合物或組合物來治療該個體。

【0216】 在某些實施例中，提供保留患有眼部病狀之個體之眼睛視覺功能之方法，其中該眼部病狀之症狀係患有該等病狀之眼睛視網膜中視網膜神經節細胞存活率之損失。該方法包括向該個體之眼睛投與有效量之化合物或組合物，藉此保留佈置在眼睛之視網膜內的視網膜神經節細胞之存活率。相對於投與之前眼睛之視覺功能，在投與該化合物或組合物後，眼睛之視覺功能可得以保留

或改良。此外，投與後，所保留之視網膜神經節細胞能夠支持軸突再生。

【0217】 與眼部病狀相關之症狀之非限制性實例包括眼睛之視網膜中視網膜神經節細胞存活率之損失、青光眼、視神經損傷、視神經炎、視神經病變、糖尿病視網膜病變、中心視網膜動脈阻塞及中心視網膜靜脈阻塞。

【0218】 本文所述化合物亦可用於治療視神經病變，例如缺血性視神經病變(例如，動脈炎性或非動脈炎性前部缺血性神經病變及後部缺血性視神經病變)、壓迫性視神經病變、浸潤性視神經病變、創傷性視神經病變、線粒體性視神經病變(例如，雷伯氏視神經病變(Leber's optic neuropathy))、營養性視神經病變、毒性視神經病變及遺傳性視神經病變(例如，雷伯氏視神經病變、顯性視神經萎縮、貝爾氏症候群(Behr's syndrome))。

【0219】 亦揭示保留患有以下疾病之個體之眼睛的視覺功能之方法：青光眼、視神經損傷、視神經病變、糖尿病視網膜病變、中心視網膜動脈阻塞或中心視網膜靜脈阻塞。該方法包括向該個體之眼睛投與有效量之本文所述化合物或組合物，藉此保留佈置在眼睛之視網膜內的視網膜神經節細胞之存活率及眼睛之視覺功能。

【0220】 在另一態樣中，本文揭示保留佈置在受(例如)以下影響之哺乳動物眼睛視網膜內之視網膜神經節細胞存活率之方法：青光眼、視神經損傷、視神經炎、視神經病變、糖尿病視網膜病變、中心視網膜動脈阻塞及中心視網膜靜脈阻塞。該方法包括向其中視網膜之區域已受影響之眼睛投與本文所述之化合物或組合物，其量足以保留佈置在受影響視網膜區域內之視網膜神經節細胞之存活率。所保留之視網膜神經節細胞能夠支持軸突再生。

【0221】 亦揭示促進患有眼部病狀之個體眼睛中軸突再生之方法，其中該眼部病狀之症狀係患有該病狀之眼睛視網膜中視網膜神經節細胞存活率之損失。該方法包括向該個體之眼睛投與有效量之本文所述化合物或組合物，藉此促進

眼睛之視網膜內視網膜神經節細胞之軸突再生。

【0222】 在前述實施例中之每一者中，應理解，本文所述之方法及組合物可在包括(但不限於)以下之潛在病狀治療期間用於保留存活率及/或促進視網膜神經節細胞之軸突再生：青光眼、視神經損傷、視神經炎、視神經病變、糖尿病視網膜病變、中心視網膜動脈阻塞及中心視網膜靜脈阻塞。

組織損傷或損害

【0223】 本文所述化合物抑制發炎及細胞死亡之能力使得其適於改善組織損傷或損害。組織損傷或損害可係上文所述任何疾病或病狀之結果。舉例而言，該等化合物可用於改善缺血性腦損傷或創傷性腦損傷後之腦組織損傷或損害、或用於改善心肌梗塞後之心臟組織損傷或損害、或用於改善與亨庭頓氏病、阿茲海默氏病或帕金森氏病相關之腦組織損傷或損害、或用於改善與非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自體免疫性肝炎、自體免疫性肝膽疾病或原發性硬化性膽管炎相關之肝臟組織損傷或損害、或用於改善與乙醯胺酚劑量過度相關之肝臟組織損傷或損害、或用於改善腎移植或投與腎毒性藥物或物質後之腎臟組織損傷或損害。在某些實施例中，舉例而言，該等化合物可用於改善肺損傷或損害後之腦組織損傷或損害。

【0224】 腦損傷或損害之非限制性實例包括中風(例如，出血性及非出血性)、創傷性腦損傷(TBI)、大腦出血、蛛網膜下出血、繼發於腦動脈畸形之顱內出血、腦梗塞、圍產期腦損傷、非創傷性腦損傷、阿茲海默氏病、帕金森氏病、亨庭頓氏病、多發性硬化、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、腦出血、腦感染、腦瘤、亞臨床腦損傷、脊髓損傷、缺氧-缺血性腦損傷、局灶性腦缺血、全腦缺血及缺氧性低氧。

【0225】 在一實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療腹膜組織損傷。腹膜組織損傷之非限制性實例包括腹膜惡化、腹膜硬化及腹膜癌。舉例而

言，本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於治療由腹膜透析液(PDF)及 PD 有關之副作用引起之腹膜損害。

肝臟損傷及疾病

【0226】 在一實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療肝臟損傷及疾病。肝臟損傷或損害之非限制性實例不僅包括源自由某種因素引起之損傷的肝臟實質細胞之變性或壞死，且亦包括由針對損傷之生物學反應所引起之不期望的現象，例如庫佛氏細胞(Kupffer cell)、白血球及諸如此類之動員、浸潤、活化、肝臟組織之纖維化等，該等反應單獨發生或組合發生。在某些實施例中，本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於經由抑制肝細胞之受體相互作用蛋白激酶 1 活性依賴性細胞凋亡及肝癌發生來治療脂肪性肝炎及肝細胞癌。在一實施例中，本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於治療酒精性肝炎、自體免疫性肝炎、爆發性肝衰竭、急性膽汁鬱積及肝臟損傷。

腎臟損傷及疾病

【0227】 在一實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療腎臟損傷及疾病。腎臟疾病之非限制性實例包括慢性腎臟疾病(CKD) (例如，腎小球疾病、腎小管間質性疾病、阻塞、多囊性腎臟疾病)、急性腎臟損傷(AKI)、糖尿病腎病變、纖維化、腎小球腎炎、局灶性腎小球硬化、免疫複合物腎病變、結晶腎病變或狼瘡性腎炎。腎臟疾病可由藥物誘導之腎臟損傷或腎臟移植植物排斥引起。腎臟疾病可表徵為腎病症候群或腎功能不全。在一實施例中，本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於經由抑制腎臟疾病中之細胞死亡路徑來治療腎臟疾病(例如，AKI)。在一實施例中，本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於經由抑制受體相互作用蛋白激酶 3-MLKL 介導之壞死性凋亡來治療患有腎結石之患者且預防晶體誘導之細胞毒性及急性腎臟損傷。

皮膚病

【0228】 在一實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療真皮(或皮膚)疾病，包括(但不限於)發炎性皮膚病或嗜中性皮膚病。

惡性病

【0229】 在一實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療惡性病/癌症，例如癌、肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤或白血病。藉由本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑適當地治療之惡性病之非限制性實例包括肺癌(例如，非小細胞肺癌、小細胞肺癌)、肝細胞癌、黑色素瘤、胰臟癌、泌尿器癌、膀胱癌、結腸直腸癌、結腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、甲狀腺癌、膽囊癌、腹膜癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、子宮內膜癌、食管癌、頭頸癌、神經內分泌癌、CNS 癌、腦瘤(例如，神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠質瘤、成人多形性神經膠母細胞瘤及成人退行性星形細胞瘤)、骨癌、軟組織肉瘤、視網膜母細胞瘤、神經母細胞瘤、腹膜滲出物、惡性胸膜滲出物、間皮瘤、威爾姆氏瘤(Wilms tumor)、滋養細胞贅瘤、血管外皮細胞瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、黏液樣癌、圓形細胞癌、鱗狀細胞癌、食管鱗狀細胞癌、口腔癌、外陰癌、腎上腺皮質癌、產 ACTH 癌、淋巴瘤及白血病。

傳染病

【0230】 在一實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療由致病劑之存在所引起之傳染病，該等致病劑包括致病性病毒、致病性細菌、真菌、原生動物、多細胞寄生蟲及稱為普里昂蛋白之異常蛋白質。藉由本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑適當地治療之傳染病之非限制性實例包括病毒性傳染病及細菌性傳染病。病毒性傳染病無具體限制且包括(例如)呼吸道傳染性病毒之傳染病(例如，由呼吸道傳染性病毒(例如流行性感冒病毒、鼻病毒、冠狀病毒、副流行性感冒病毒、RS 病毒、腺病毒、呼吸道腸道病毒(reo virus)及諸如此類)所致之傳染病)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)(MRSA)肺炎、黏質沙雷

氏菌(*Serratia marcescens*)出血性肺炎、由庖疹病毒引起之帶狀庖疹、由輪狀病毒引起之腹瀉、病毒性肝炎、AIDS 及諸如此類。細菌性傳染病無具體限制且包括(例如)由以下引起之傳染病：仙人掌桿菌(*Bacillus cereus*)、副溶血性弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、腸出血性大腸桿菌(*Enterohemorrhagic Escherichia coli*)、金黃色葡萄球菌、MRSA、沙門氏菌(*Salmonella*)、肉毒桿菌(*Botulinus*)、念珠菌(*Candida*)及諸如此類。

骨疾病

【0231】 在一實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療可源自骨重塑病症之骨疾病，藉此骨形成與骨再吸收之間的平衡發生移動。骨重塑病症之非限制性實例包括骨質疏鬆症、柏哲德氏病(*Paget's disease*)、骨關節炎、類風濕性關節炎、軟骨發育不全、骨軟骨炎、甲狀旁腺功能亢進症、骨發生不全、先天性低磷酸酶症、纖維瘤病灶、纖維發育不全、多發性骨髓瘤、骨更新異常、溶骨性骨病及牙周病。藉由本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑適當地治療之骨疾病之其他實例包括骨折、骨創傷或與創傷性骨手術後、假肢關節手術後、整形骨手術後、牙科手術後、骨化學療法治療或骨放射療法治療相關之骨缺損病狀。藉由本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑適當地治療之影響骨或骨關節之疾病的其他實例包括轉移性骨癌、風濕性疾病(例如類風濕性關節炎)、骨關節炎及其他發炎性關節病變。在一實施例中，本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於經由抑制骨細胞壞死性凋亡及小樑惡化來治療停經後骨質疏鬆症。

心血管疾病

【0232】 在一實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療可與脆性斑塊病症、閉塞性病症及狹窄之心血管病症有關之心血管疾病。非限制性心血管疾病包括冠狀動脈病症及外周動脈病症，尤其包括動脈粥樣硬化、動脈閉塞、

動脈瘤形成、血栓形成、創傷後動脈瘤形成、再狹窄及術後移植物閉塞。據信，動脈粥樣硬化源自主要由巨噬細胞驅動之適應不良性發炎。因此，本揭示案之化合物及組合物可用於經由抑制巨噬細胞壞死性凋亡來治療動脈粥樣硬化。

移植

【0233】 在一實施例中，本揭示案之化合物及組合物可用於治療移植患者。藉由本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑適當地治療之移植患者之非限制性實例包括具有實體及非實體器官及組織移植及移植物(例如肝臟、心臟、腎臟及異源及自體骨髓移植/移植物)之患者。通常，使用免疫阻抑療法來避免實體器官移植接受者中之移植物排斥。骨髓移植之接受者通常在移植前經受大量之輻照及化學療法。據信，死亡細胞中之受體相互作用蛋白激酶 1 及 NF-κB 信號傳導決定 CD8+ T 細胞之交叉致敏(cross-priming)。因此，本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑可用於治療移植患者且藉由調節 CD8+ T 細胞之交叉致敏來避免移植物排斥。

其他疾病及病狀

【0234】 藉由本文所述之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制劑適當地治療之疾病及病症之其他實例包括高雪氏病、器官衰竭、胰臟炎、特應性皮炎、脊椎關節炎、痛風、全身型幼年特發性關節炎(SoJIA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、薛格連氏症候群、全身性硬皮症、抗磷脂症候群(APS)、血管炎、原發性硬化性膽管炎(PSC)、乙醯胺酚毒性、腎臟損害/損傷(腎炎、腎移植、手術、腎毒性藥物(例如，順鉑)之投與、急性腎臟損傷(AKI))、乳糜瀉病、自體免疫特發性血小板減少紫斑症(自體免疫性 ITP)、腦血管意外(CVA、中風)、心肌梗塞(MI)、過敏性疾病(包括氣喘)、糖尿病、韋格納氏肉芽腫、肺結節病、貝賽特氏病、介白素-1 轉化酶(ICE/半胱天冬酶-1)相關之發燒症候群、慢性阻塞性肺病(COPD)、腫瘤壞死因子受體相關之週期性症候群(TRAPS)、牙周炎、NEMO 缺乏症候群(F-κ-B 基本調節

基因(亦稱為 IKK γ 或 IKKG)缺乏症候群)、HOIL-1 缺乏((亦稱為 RBCK1)原血紅素氧化之 IRP2 泛素連接酶-1 缺乏)、線性泛素鏈總成複合物(LUBAC)缺乏症候群、血液學及實體器官惡性病、細菌感染及病毒感染(例如，結核病及流行性感冒)以及溶酶體儲積病。

【0235】 溶酶體儲積病之非限制性實例包括高雪氏病、GM2 神經節苷脂儲積病、 α -甘露糖儲積症、天冬胺醯葡萄糖胺尿症、膽固醇酯儲積病、慢性己醣胺酶 A 缺乏、胱胺酸病、唐尼病(Danon disease)、法布里病(Fabry disease)、法伯病(Farber disease)、岩藻糖苷儲積病、半乳糖唾液酸儲積病、GM1 神經節苷脂儲積病、黏脂儲積病、嬰兒期游離唾液酸儲積病、青少年己醣胺酶 A 缺乏、克拉伯病、溶酶體酸性脂肪酶缺乏、異染性腦白質營養不良、黏多醣累積症、多硫酸酯酶缺乏、尼曼-匹克氏病、神經元蠟樣脂褐質儲積症、龐貝病(Pompe disease)、緻密成骨不全症、山德霍夫氏病(Sandhoff disease)、辛德勒氏病(Schindler disease)、唾液酸儲積病、泰-薩克斯病(Tay-Sachs)及沃爾曼病(Wolman disease)。

【0236】 在某些實施例中，提供用於醫藥中之化合物及組合物。在某些實施例中，該等化合物及組合物用於治療受體相互作用蛋白激酶 1 介導之疾病或病症。亦提供治療受體相互作用蛋白激酶 1 介導之疾病或病症之方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或醫藥組合物。

【0237】 在另一實施例中，本揭示案提供抑制受體相互作用蛋白激酶 1 之方法。該方法包括使受體相互作用蛋白激酶 1 與有效量之如本文所述之化合物接觸。抑制受體相互作用蛋白激酶 1 通常包括使受體相互作用蛋白激酶 1 與足以降低受體相互作用蛋白激酶 1 之活性(與該化合物不存在下受體相互作用蛋白激酶 1 活性相比)之量的該化合物接觸。舉例而言，使受體相互作用蛋白激酶 1 與該化合物接觸可產生約 1%至約 99%之受體相互作用蛋白激酶 1 抑制(亦即，所抑制酶之活性係在該化合物不存在下酶活性之 99%至 1%範圍內)。受體相互作用

蛋白激酶 1 抑制之程度可在以下範圍內：約 1%至約 10%、或約 10%至約 20%、或約 20%至約 30%、或約 30%至約 40%、或約 40%至約 50%、或約 50%至約 60%、或約 60%至約 70%、或約 70%至約 80%、或約 80%至約 90%、或約 90%至約 99%。受體相互作用蛋白激酶 1 抑制之程度可在以下範圍內：約 5%至約 95%、或約 10%至約 90%、或約 20%至約 80%、或約 30%至約 70%、或約 40%至約 60%。在一些實施例中，使受體相互作用蛋白激酶 1 與如本文所述之化合物接觸將導致完全(亦即，100%)抑制。

投用

【0238】 如本文所用之片語「非經腸投與(parenteral administration 及 administered parenterally)」意指除經腸及局部投與以外通常藉由注射之投與模式，且包括(但不限於)靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、真皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊椎內及胸骨內注射及輸注。

【0239】 如本文所用之片語「全身投與(systemic administration 及 administered systemically)」、「外周投與(peripheral administration 及 administered peripherally)」意指以除直接進入中樞神經系統以外之方式投與化合物、藥物或其他材料，使得其進入患者全身且由此進行代謝及其他類似過程，例如皮下投與。

【0240】 該等化合物可藉由任何適宜投與途徑投與人類及其他動物用於療法，包括以例如噴霧劑形式經口、經鼻；以粉劑、軟膏劑或滴劑形式經直腸、陰道內、非經腸、腦池內及經局部，包括經頰及舌下。

【0241】 無論所選投與途徑如何，可以適宜水合形式使用之本揭示案之化合物及/或本揭示案之醫藥組合物係藉由熟習此項技術者已知之習用方法調配成醫藥學上可接受之劑型。

【0242】 本揭示案之醫藥組合物中活性成分之實際劑量值可有所變化，以獲

得有效地達成具體患者、組合物及投與模式之期望治療反應而對患者無毒之活性成分量。

【0243】 所選劑量值將端視多種因素而定，該等因素包括所採用之本揭示案之具體化合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投與途徑、投與時間、所採用具體化合物之排泄或代謝速率、治療之持續時間、與所採用具體化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療患者之年齡、性別、體重、病狀、一般健康狀況及先前病史及醫學技術中所熟知之類似因素。可使用每天、每週或每月劑量(或其他時間間隔)。

【0244】 熟習此項技術之醫師或獸醫可容易地確定且開具所需醫藥組合物之有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於達成期望治療效應所需之量開始投用醫藥組合物中所採用之本揭示案化合物，且然後逐漸增加劑量直至達成期望效應為止。

【0245】 一般而言，本揭示案化合物之適宜日劑量將為有效產生治療效應(例如，抑制壞死)之最低劑量之化合物之量。此一有效劑量通常將端視上述因素而定。通常，在用於所指示效應時，本揭示案之化合物用於患者之劑量將在約 0.0001 mg/kg 體重/天至約 100 mg/kg 體重/天範圍內。較佳地，日劑量將在 0.001 mg 化合物/kg 體重至 50 mg 化合物/kg 體重且甚至更佳地 0.01 mg 化合物/kg 體重至 10 mg 化合物/kg 體重範圍內。

【0246】 若期望，活性化合物之有效日劑量可以 2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或更多個子劑量來投與，該等子劑量係以適當間隔在全天內、視情況以單位劑型分開投與。

【0247】 在某些實施例中，本揭示案係關於用於抑制細胞死亡之化合物，其中該等化合物係由結構(I)表示。在某些實施例中，本揭示案之化合物係細胞死亡之抑制劑。無論如何，本揭示案之化合物較佳以小於約 50 微莫耳之濃度、更

佳以小於約 10 微莫耳之濃度且最佳以小於 1 微莫耳之濃度發揮其抑制細胞死亡之效應。

【0248】 本揭示案之化合物可以中風之標準動物模型及(例如) Hara, H.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997. 94(5): 2007-12 所闡述之標準方案來測試。

【0249】 當本揭示案之化合物係作為醫藥投與人類及動物時，其可原樣或作為含有(例如) 0.1%至 99.5% (更佳 0.5%至 90%)活性成分與醫藥學上可接受之載劑組合之醫藥組合物給予。

【0250】 本申請案之化合物或其組合物可使用上文所述之任何適宜模式每天一次、兩次、三次或四次投與。此外，該等化合物之投與或治療可持續多天；舉例而言，對於一個治療週期，一般治療將持續至少 7 天、14 天或 28 天。治療週期眾所周知且時常與週期間之約 1 至 28 天、一般約 7 天或約 14 天之停藥期交替。在某些實施例中，治療週期亦可係連續的。

【0251】 當經口投與時，用於人類個體之總日劑量可介於 1 mg 與 1,000 mg 之間、介於約 1,000 mg/天至 2,000 mg/天之間、介於約 10 mg/天至 500 mg/天之間、介於約 50 mg/天至 300 mg/天之間、介於約 75 mg/天至 200 mg/天之間或介於約 100 mg/天至 150 mg/天之間。

【0252】 日劑量亦可描述為每劑或每天投與本文所述化合物之總量。化合物之日劑量可介於約 1 mg 與 4,000 mg 之間、介於約 2,000 mg/天至 4,000 mg/天之間、介於約 1 mg/天至 2,000 mg/天之間、介於約 1 mg/天至 1,000 mg/天之間、介於約 10 mg/天至 500 mg/天之間、介於約 20 mg/天至 500 mg/天之間、介於約 50 mg/天至 300 mg/天之間、介於約 75 mg/天至 200 mg/天之間或介於約 15 mg/天至 150 mg/天之間。

【0253】 在某些實施例中，該方法包括向個體投與約 1 mg 至 800 mg 初始日劑量之本文所述化合物且藉由增量增加劑量直至達成臨床效能為止。可使用約 5

mg、10 mg、25 mg、50 mg 或 100 mg 之增量來增加劑量。劑量可每天、每隔一天、每週兩次或每週一次增加。

【0254】 在某些實施例中，化合物或醫藥製劑係經口投與。在某些實施例中，化合物或醫藥製劑係靜脈內投與。投與之替代途徑包括舌下、肌內及經皮投與。

【0255】 本揭示案之製劑可經口、非經腸、經局部或經直腸給予。當然，其係以適於每一投與途徑之形式來給予。舉例而言，其係以錠劑或膠囊形式藉由注射、吸入來投與；以眼用洗劑、軟膏劑、栓劑等形式藉由注射、輸注或吸入來投與；藉由洗劑或軟膏劑局部投與；且藉由栓劑經直腸投與。在某些實施例中，投與係經口投與。

VI. 實例

【0256】 所使用之所有溶劑均可購得且不經進一步純化即使用。通常在惰性氮氣氛下使用無水溶劑來運行反應。縮寫：aq. (水性)、EtOAc (乙酸乙酯)、DCM (二氯甲烷)、TFA (三氟乙酸)、HATU (1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽)、TEA (三乙胺)、DMF (二甲基甲醯胺)、THF (四氫呋喃)、MeTHF (2-甲基四氫呋喃)、PE (石油醚)、T3P (丙基膦酸酐)、AcOH (乙酸)、hex (己烷)、DIAD (偶氮二甲酸二異丙基酯)、IPA (異丙醇)、MTBE (甲基第三丁基醚)、MsCl (甲磺醯氯)、Boc₂O (二碳酸二-第三丁基酯)、DMP (戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷)、LDA (二異丙基氨基鋰)、DAST ((二乙基胺基)三氟化硫)、i-PrOH (異丙醇)、TBAF (四丁基氟化銨)、DIEA (二異丙基乙胺)、EtOH (乙醇)、DMPU (1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮)、BAST (雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫)、XPhos (2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯基)、BINAP ((2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘)、LHMDS (雙(三甲基矽基)氨基鋰)、Select F (Selectfluor, 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎓二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽))、DCE (1,2-二氯乙烷)、TMSCF₃ ((三氟甲基)三甲基矽烷)、ACN (乙腈、甲基氰)、NaHMDS

(六甲基二矽烷胺化鈉)、NMI (N-甲基咪唑)、equiv. (當量)、M (莫耳濃度)、mM (毫莫耳濃度)、 μ M (微莫耳濃度)、h (小時)、min. (分鐘)、mm (毫米)、mL (毫升)、 μ L (微升)、N (正)、RT (室溫)、mol (莫耳)、mmol (豪莫耳)、g (克)、mg (毫克)、sat. (飽和)、v/v (體積/體積)、i.d. (內直徑)、psi (磅/平方英吋)、LC-MS (液相層析質譜法)、HPLC (高效液相層析)、TLC (薄層層析)、SFC (超臨界流體層析)。

【0257】 NMR 光譜法。 1 H 核磁共振(NMR)光譜法係使用裝配有 BBFO 300 MHz 探針在 300 MHz 下操作之 Bruker Avance III 或以下儀器中之一者來實施：裝配有探針 DUAL 400 MHz S1 之 Bruker Avance 400 儀器、裝配有探針 6 S1 400 MHz 5mm 1 H- 13 C ID 之 Bruker Avance 400 儀器、其中 nanobay 裝配有探針 Broadband BBFO 5 mm direct 之 Bruker Avance III 400 儀器、裝配有 Bruker 400 BBO 探針之 Bruker Mercury Plus 400 NMR 光譜儀，其全部均在 400 MHz 下操作。所有氘化溶劑通常含有 0.03% 至 0.05% v/v 之四甲基矽烷，其用作參考信號(對於 1 H 及 13 C 二者設定為 δ 0.00)。在某些情形中，除非另有說明，否則 1 H 核磁共振 (NMR)光譜法係使用在 400 兆赫(MHz)下操作之 Bruker Advance 400 儀器使用所述溶劑在大約室溫下實施。在所有情形中，NMR 數據與所提出之結構一致。特徵化學位移(δ)係以百萬分率給出，使用習用縮寫用於指定主峰：例如，s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；dd，雙重峰之雙重峰；ddd，雙重峰之雙重峰之雙重峰，dt，三重峰之雙重峰；br，寬峰；m，多重峰。化學位移係以 Hz (赫茲)表示。

【0258】 層析法。 薄層層析(TLC)係使用矽膠 F254 (Merck)板或來自 Mancherey-Nagel 之 Alugram® (矽膠 60 F254)來實施。管柱層析係使用自動急速層析系統在矽膠上用典型溶劑(例如 EtOAc/己烷或 MeOH/DCM)溶析來實施。反相 HPLC 係使用 C18 管柱用典型溶劑(例如含有甲酸、TFA 或 HCl 作為添加劑之水及乙腈)溶析來實施。

【0259】 液相層析-質譜方法 A：總離子流(TIC)及 DAD UV 層析圖錄以及與峰相關之 MS 及 UV 光譜係在裝配有 PDA 檢測器且耦合至以交替之正電噴射離子化及負電噴射離子化模式操作之 Waters 單一四極質譜儀之 UPLC/MS AcquityTM 系統上獲得。[LC/MS-ES (+/-)]：使用以下實施之分析：Acquity UPLCTM CSH C18 管柱($50 \times 2.1\text{mm}$, $1.7\text{ }\mu\text{m}$ 粒徑)，管柱溫度 40°C ，移動相：A-水+ 0.1% HCOOH/ B- CH₃CN + 0.1% HCOOH，流速：1.0 mL/min，運行時間= 2.0 min，梯度： $t = 0\text{ min}$ 3% B、 $t = 1.5\text{ min}$ 99.9% B、 $t = 1.9\text{ min}$ 99.9% B、 $t = 2.0\text{ min}$ 3% B，停止時間 2.0 min.，正 ES 100-1000，負 ES 100-1000，UV 檢測 DAD 210-350 nm。

【0260】 液相層析-質譜方法 B：總離子流(TIC)及 DAD UV 層析圖錄以及與峰相關之 MS 及 UV 光譜係在裝配有 PDA 檢測器且耦合至以交替之正電噴射離子化及負電噴射離子化模式操作之 Waters 單一四極質譜儀之 UPLC/MS AcquityTM 系統上獲得。所用管柱係 Cortecs UPLC C18, $1.6\text{ }\mu\text{m}$, $2.1 \times 50\text{ mm}$ 。應用線性梯度，以 95% A (A：於水中之 0.1% 甲酸)開始且經 2.0 min 以 95% B (B：於 MeCN 中之 0.1% 甲酸)結束，總運行時間為 2.5 min。管柱溫度為 40°C ，流速為 0.8 mL/min。

【0261】 液相層析-質譜方法 C：LCMS 分析係在由 UFC 20-AD 及 LCMS 2020 MS 檢測器組成之 SHIMADZU LCMS 上實施。二極體陣列檢測器在 190-400 nm 間掃描。質譜儀裝配有以正或負模式操作之電噴射離子源(ESI)。質譜儀在 m/z 90-900 之間掃描，掃描時間為 0.5 s 至 1.0 s。所用管柱係 Shim-pack XR-ODS, $2.2\text{ }\mu\text{m}$, $3.0 \times 50\text{ mm}$ 。應用線性梯度，以 95% A (A：於水中之 0.05% TFA)開始且經 2.2 min 以 100% B (B：於 MeCN 中之 0.05% TFA)結束，總運行時間為 2.6 min。管柱溫度為 40°C ，流速為 1.0 mL/min。

【0262】 液相層析-質譜方法 D：LCMS 分析係在由 UFC 20-AD 及 LCMS 2020 MS 檢測器組成之 SHIMADZU LCMS 上實施。二極體陣列檢測器在 190-400

nm 間掃描。質譜儀裝配有以正或負模式操作之電噴射離子源(ESI)。質譜儀在 m/z 90-900 之間掃描，掃描時間為 0.5 s 至 1.0 s。所用管柱係 Kinetex EVO, 2.6 μ m, 3.0 \times 50 mm。應用線性梯度，以 90% A (A：於水中之 0.05% NH₄HCO₃)開始且經 2.7 min 以 95% B (B：MeCN)結束，總運行時間為 3.0 min。管柱溫度為 40°C，流速為 1.3 mL/min。

【0263】 液相層析-質譜方法 E:LCMS 分析係在由 UFC 20-AD 及 LCMS 2020 MS 檢測器組成之 SHIMADZU LCMS 上實施。二極體陣列檢測器在 190-400 nm 間掃描。質譜儀裝配有以正或負模式操作之電噴射離子源(ESI)。質譜儀在 m/z 90-900 之間掃描，掃描時間為 0.5 s 至 1.0 s。所用管柱係 Ascentis Express C18, 2.7 μ m, 2.1 \times 50 mm。應用線性梯度，以 90 % A (A：於水中之 0.1% 甲酸)開始且經 1.70 min 以 100% B (B：於 MeCN 中之 0.1% 甲酸)結束，總運行時間為 2.0 min。管柱溫度為 45°C，流速為 1.0 mL/min。

【0264】 液相層析-質譜方法 F:LCMS 分析係在由 UFC 20-AD 及 LCMS 2020 MS 檢測器組成之 SHIMADZU LCMS 上實施。二極體陣列檢測器在 190-400 nm 間掃描。質譜儀裝配有以正或負模式操作之電噴射離子源(ESI)。質譜儀在 m/z 90-900 之間掃描，掃描時間為 0.5 s 至 1.0 s。所用管柱係 Agilent Poroshell HPH-C18, 2.7 μ m, 3.0 \times 50 mm。應用線性梯度，以 95% A (A：於水中之 0.05% NH₄HCO₃)開始且經 2.7 min 以 95% B (B：於 MeCN 中之 0.05% NH₄HCO₃)結束，總運行時間為 3 min。管柱溫度為 45°C，流速為 1.5 mL/min。

【0265】 液相層析-質譜方法 G : LCMS 分析係在由 UFC 20-AD 及 LCMS 2020 MS 檢測器組成之 SHIMADZU LCMS 上實施。二極體陣列檢測器在 190-400 nm 間掃描。質譜儀裝配有以正或負模式操作之電噴射離子源(ESI)。質譜儀在 m/z 90-900 之間掃描，掃描時間為 0.5 s 至 1.0 s。所用管柱係 Agilent Poroshell HPH-C18, 2.7 μ m, 3.0 \times 50 mm。應用線性梯度，以 95% A (A：於水中之 0.05%

NH_4HCO_3)開始且經 4.7 min 以 95% B (B：於 MeCN 中之 0.05% NH_4HCO_3)結束，總運行時間為 5.0 min。管柱溫度為 40°C，流速為 1.5 mL/min。

【0266】 液相層析-質譜方法 H：LCMS 分析係在由 UFC 20-AD 及 LCMS 2020 MS 檢測器組成之 SHIMADZU LCMS 上實施。二極體陣列檢測器在 190-400 nm 間掃描。質譜儀裝配有以正或負模式操作之電噴射離子源(ESI)。質譜儀在 m/z 90-900 之間掃描，掃描時間為 0.5 s 至 1.0 s。所用管柱係 Agilent Poroshell HPH-C18, 2.7 μm , 3.0 × 50 mm。應用線性梯度，以 95% A (A：於水中之 0.05% NH_4HCO_3)開始且經 1.8 min 以 95% B (B：於 MeCN 中之 0.05% NH_4HCO_3)結束，總運行時間為 2.0 min。管柱溫度為 40°C，流速為 1.5 mL/min。

【0267】 方法 A, T3P 偶合：向含有於溶劑(0.1 M)中之胺(1.0 equiv.)及羧酸(2.0 equiv.)之燒瓶添加 N-甲基咪唑(2.0 equiv.)，之後添加 T3P 溶液(2.0 equiv.，於 EtOAc 中 50%)。將所得反應混合物在室溫下攪拌 16 h，此時添加 1 M NaOH 溶液，之後添加 EtOAc。分離各層，且用 EtOAc (3×)萃取水層。使合併之有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。採用矽膠急速層析或反相製備型 HPLC 來純化粗製反應混合物以得到期望產物。

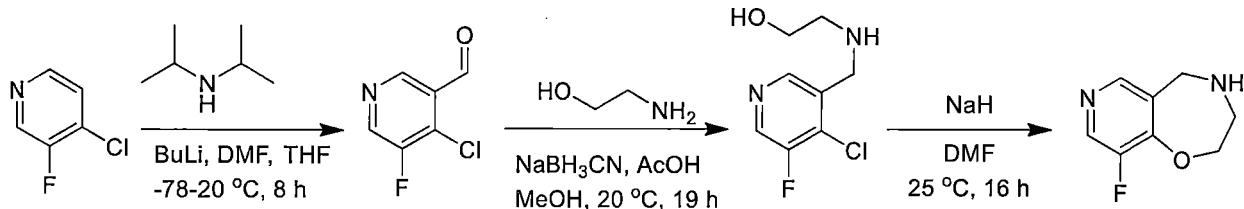
【0268】 方法 B, HATU 偶合：向含有胺(1.0 equiv.)、羧酸(1.5 equiv.)及 HATU (2.0 equiv)之燒瓶添加 DMF (0.1 M)，之後添加 N,N-二異丙基乙胺(3-5 equiv.)。將所得反應混合物攪拌過夜且用鹽水及 EtOAc 稀釋。分離各層，且用 EtOAc (3×)萃取水層。使合併之有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。採用矽膠急速層析或反相製備型 HPLC 來純化粗製反應混合物以得到期望產物。

【0269】 方法 C, HATU 偶合：向含有胺(1.0 equiv.)、羧酸(1.5 equiv.)及 HATU (2.0 equiv.)之小瓶添加 TEA (5.0 equiv.)及 DMF (0.15 M)。將所得反應混合物在室溫下攪拌 16 h，此時添加水。用 EtOAc 稀釋該反應混合物。分離各層，且用 EtOAc (3×)萃取水層。使合併之有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃

縮。採用矽膠急速層析或反相製備型 HPLC 來純化粗製反應混合物以得到期望產物。

【0270】方法 D：當需要製備酸性氯化物時，其係自相應酸使用標準程序採用 SOCl_2 或草醯氯來完成。在室溫下向酸性氯化物(1.5 equiv.)於 THF (0.15 M)中之溶液添加三乙胺(5 equiv.)及胺(1 equiv.)於 THF (0.15 M)中之溶液。將所得反應混合物在室溫下攪拌 16 h，此時用 EtOAc 及飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋該混合物。分離各層且使有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

方法 E：9-氟-2,3,4,5-四氫呑啶并[3,4-f][1,4]氧化物之製備



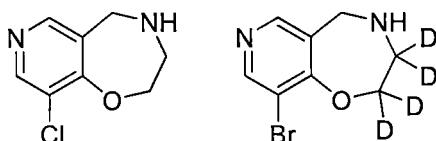
【0271】4-氯-5-氟-呑啶-3-甲醛：在-30°C下向 N-異丙基丙-2-胺(9.23 g, 91.24 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液經 15 min. 添加正丁基鋰(2.5 M, 76.03 mmol, 36.49 mL)且攪拌 15 min。在-78°C下經 15 min. 逐滴添加 4-氯-3-氟-呑啶(10 g, 76.03 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液，接著在-78°C下攪拌 6 h，之後添加 DMF (7.02 mL, 91.24 mmol)且緩慢升溫至 20°C。藉由在 0°C下添加飽和 NH_4Cl (300 mL)使反應混合物淬滅且用 EtOAc (3×300 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(3×50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析($\text{PE:EtOAc} = 100:1$ 至 4:1)純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(12 g, 99%)。

【0272】2-[(4-氯-5-氟-3-呑啶基)甲基胺基]乙醇：向 4-氯-5-氟-呑啶-3-甲醛(2 g, 12.54 mmol)於 MeOH (20 mL)中之混合物添加 AcOH (1.51 g, 25.07 mmol)，之後添加 2-胺基乙醇(3.83 g, 62.68 mmol)，接著將反應溶液在 25°C下攪拌 3 h。添加 NaBH_3CN (2.36 g, 37.61 mmol)，且在 25°C下攪拌 16 h。藉由在 0°C下添加水(50 mL)使反應混合物淬滅且用 DCM: i-PrOH ($v:v = 10:1$, 3×50 mL)萃取。用鹽水(50 mL)

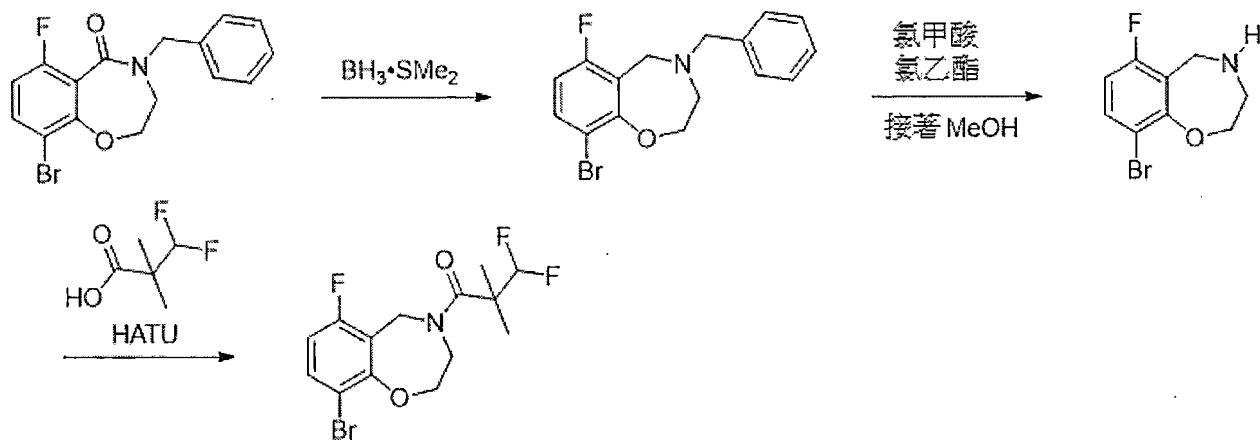
洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.46 g, 57%)。

【0273】 9-氟-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑：向 2-[(4-氯-5-氟-3-吡啶基)甲基胺基]乙醇(1.4 g, 6.84 mmol)於 DMF (20 mL)中之溶液添加 NaH (於礦物油中 60%) (1.37 g, 34.21 mmol)，且在 25°C 下攪拌 16 h。用水(30 mL)稀釋反應混合物。將混合物用 DCM:i-PrOH (v:v = 3:1, 3 × 30 mL) 萃取，用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(0.82 g, 71%)。

【0274】 以下中間體係使用與上文所述之彼等類似之程序來製備。



方法 F：1-(9-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧化呑-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮之製備



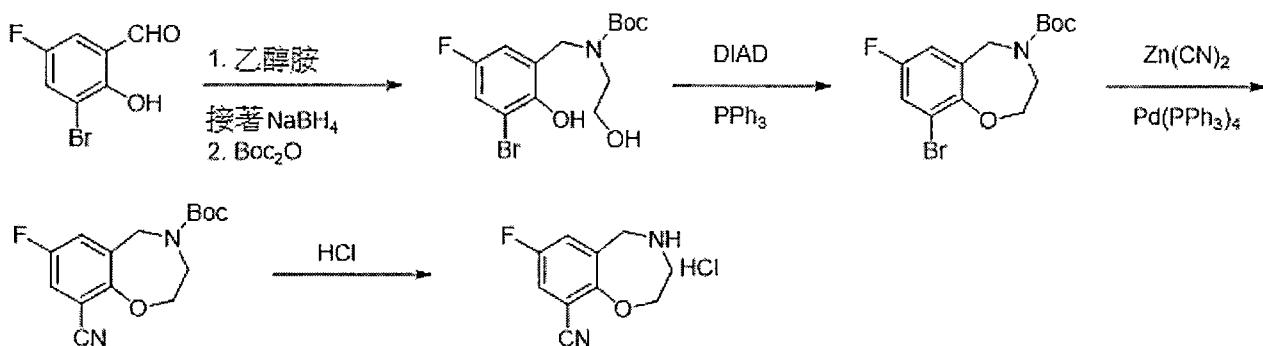
【0275】 4-苄基-9-溴-6-氟-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧化呑。在室溫下向 4-苄基-9-溴-6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并氧化呑-5-酮(1.0 g, 2.9 mmol)於 THF (11.0 mL)中之溶液添加 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (5.7 mL, 11.4 mmol)。將所得反應混合物在 60°C 下加熱 2 h，冷卻至 0°C 且用 NaOH 溶液(25 mL, 1 M)及 MeOH (10 mL)緩慢處理。將所得混合物攪拌 15 min. 且添加 EtOAc (50 mL)。分離各層，且用 EtOAc (3 × 25 mL)萃取水

層。使合併之有機層經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。採用矽膠急速層析(0-30% EtOAc/己烷)純化粗製反應混合物，以提供呈澄清油狀物之期望產物。

【0276】 9-溴-6-氟-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮呴。將 4-苄基-9-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呴(430 mg, 1.28 mmol)溶解於 DCE (5.1 mL) 中，且在 90°C 下用氯甲酸 1-氯乙酯(0.28 mL, 2.56 mmol)處理 1 h。將反應混合物濃縮，且將殘餘物溶解於 MeOH (10 mL) 中且加熱至 80°C 持續 2h。將溶液濃縮，且添加 EtOAc (25 mL) 及 NaOH 溶液(25 mL)。分離各層，且用 EtOAc (3×25 mL) 萃取水層。使合併之有機層經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗製反應混合物不經純化即直接使用。

【0277】 1-(9-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呴-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮。標題化合物係使用一般程序 B 採用於 DMF (1 mL) 中之 9-溴-6-氟-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呴(74 mg, 0.3 mmol)、HATU (171 mg, 0.45 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.16 mL, 0.9 mmol) 及 3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酸(62 mg, 0.45 mmol) 來合成。採用 combiflash 上之管柱層析(0-40% EtOAc/hex)且接著藉由反相 HPLC 純化，得到呈棕色固體之期望產物。

方法 G：7-氟-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呴-9-甲腈鹽酸鹽之製備



【0278】 (3-溴-5-氟-2-羥基苄基)(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁基酯。在室溫下向 3-溴-5-氟-2-羥基-苯甲醛(240 mg, 1.1 mmol)於 THF (1.0 mL) 及乙醇(1.0 mL) 中

之溶液添加乙醇胺($80 \mu\text{L}$, 1.37 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h 且冷卻至 0°C 。添加 NaBH_4 (17 mg , 0.44 mmol)，且使反應混合物升溫至室溫並攪拌 4 h 。添加水(5 mL)，且將雙相混合物攪拌 1 h 。添加 NH_4Cl 溶液(10 mL)及 EtOAc (10 mL)，分離各層且用 EtOAc ($3 \times 25 \text{ mL}$)及 DCM ($3 \times 25 \text{ mL}$)萃取水層。使合併之有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物懸浮於 THF (4.0 mL)及 MeOH (1.0 mL)中且冷卻至 0°C 。添加 NEt_3 (152 mg , 1.5 mmol)，之後添加 Boc_2O (218 mg , 1.0 mmol)，且將所得反應混合物攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且採用矽膠急速層析($25\text{-}75\%$ $\text{EtOAc}/\text{己烷}$)進行純化，以提供呈澄清油狀物之期望產物。

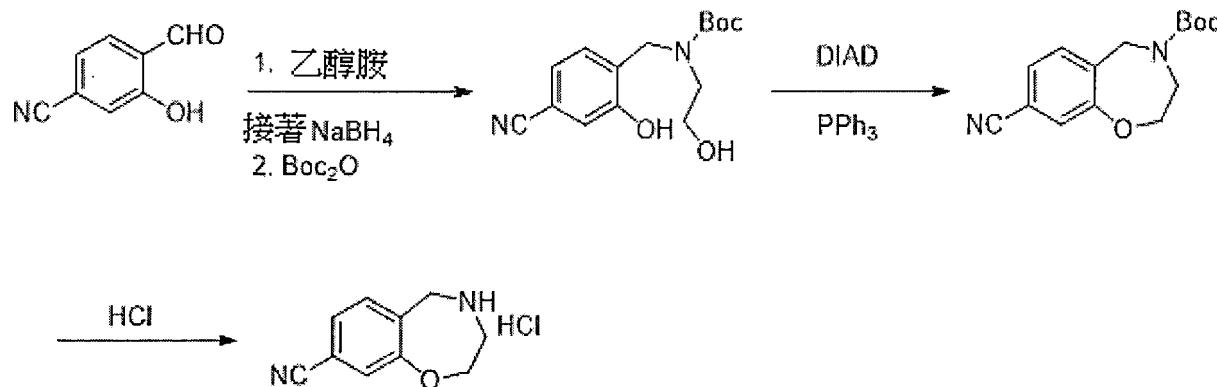
【0279】 9-溴-7-氟-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯。將 $\text{N}-[(3\text{-溴}-5\text{-氟}-2\text{-羥基-苯基})\text{甲基}]\text{-N}-(2\text{-羥基乙基})\text{胺基甲酸第三丁基酯}$ (200 mg , 0.55 mmol)及 PPh_3 (144 mg , 0.55 mmol)溶解於 THF (2.0 mL)中且冷卻至 0°C 。逐滴添加 DIAD (111 mg , 0.55 mmol)，且將反應混合物攪拌過夜並使其升溫至室溫。將反應混合物濃縮，且採用矽膠急速層析($0\text{-}30\%$ $\text{EtOAc}/\text{己烷}$)進行純化，以提供呈澄清油狀物之期望產物。

【0280】 9-氟基-7-氟-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯。向含有 $9\text{-溴-7-氟-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯}$ (79 mg , 0.23 mmol)及 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (26.8 mg , 0.23 mmol)之燒瓶添加 DMF (2.0 mL)。將溶液用氫氣脫氣 15 min. ，且添加四(三苯基膦)鈀(0) (26.4 mg , 0.02 mmol)。將反應混合物在 100°C 下加熱過夜，冷卻至室溫且用鹽水(10 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc ($3 \times 10 \text{ mL}$)萃取水層。使合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。採用矽膠急速層析($0\text{-}50\%$ $\text{EtOAc}/\text{己烷}$)純化粗製反應混合物，以提供呈澄清油狀物之期望產物。

【0281】 7-氟-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呴-9-甲腈鹽酸鹽。將 9-氟基-7-氟-3,5-

二氫-2H-1,4-苯并氧氮呼-4-甲酸第三丁基酯(25 mg, 0.09 mmol)溶解於 HCl 溶液(2.0 mL, 於 1,4 二噁烷中 4 M)中，且在室溫下攪拌 1 h。收集所得沈澱物且直接使用。

方法 H：2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呼-8-甲腈鹽酸鹽之製備



【0282】 3-羥基-4-[(2-羥基乙基胺基)甲基]苯甲腈。將乙醇胺(0.13 mL, 2.12 mmol)及 4-甲醯基-3-羥基-苯甲腈(250 mg, 1.7 mmol)於 THF (2 mL)及乙醇(2 mL)中在室溫下攪拌過夜。接著添加硼氫化鈉(64.3 mg, 1.7 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮至乾燥，且將所得殘餘物溶於 EtOAc (25 mL)中，且用 2 × mL 水、接著 1 × mL 飽和鹽水溶液洗滌。接著分離有機層且乾燥(MgSO₄)，之後濃縮至乾燥。將粗製品原樣用於下一步驟。LC-MS: m/z = 193.01 [M-Boc+H]⁺。

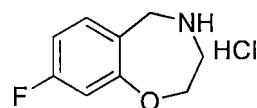
【0283】 N-[(4-氰基-2-羥基-苯基)甲基]-N-(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁基酯。在 0°C 下向 3-羥基-4-[(2-羥基乙基胺基)甲基]苯甲腈(235 mg, 1.22 mmol)於 THF (2 mL)及甲醇(2 mL)中之溶液添加三乙胺(0.26 mL, 1.83 mmol)及碳酸二-第三丁基酯(266.83 mg, 1.22 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌過夜。將反應混合物濃縮且採用矽膠層析(0-60% EtOAc/己烷)進行純化，以提供呈無色油狀物之期望產物。

【0284】 8-氰基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呼-4-甲酸第三丁基酯。將 N-[(4-氰

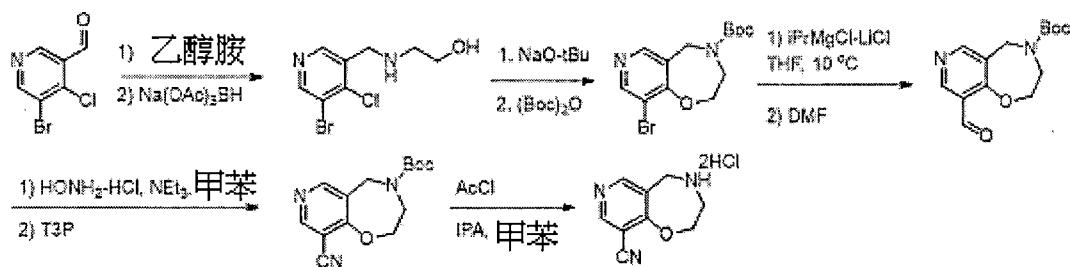
基-2-羥基-苯基)甲基]-N-(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(425 mg, 1.45 mmol)及三苯基膦(458 mg, 1.74 mmol)溶解於 THF (10 mL)中且冷卻至 0°C。逐滴添加 DIAD (0.31 mL, 1.6 mmol)，且將反應混合物攪拌過夜且使其升溫至室溫。將反應混合物濃縮且採用矽膠急速層析(於乙酸乙酯/己烷中之 0-30%梯度)進行純化，以提供呈澄清油狀物之期望產物。LC-MS: m/z = 175.02 [M-Boc +H]⁺。

【0285】 2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呼-8-甲腈鹽酸鹽。將於二噁烷(2.55 mL, 10.21 mmol)中之 4 M HCl 溶液添加至 8-氟基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呼-4-甲酸第三丁基酯(280 mg, 1.02 mmol)。20 min.後，用醚稀釋反應混合物且藉由過濾收集白色固體以提供期望產物。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.65-9.63 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.28 (dt, J = 4.5, 2.3 Hz, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H)。LC-MS: m/z = 175.02 [M+H]⁺。

【0286】 以下中間體係使用與上文所述之彼等類似之程序來製備。



方法 I：2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈二鹽酸鹽及 4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈之製備



【0287】 2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基胺基]乙醇。將 5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(1 equiv.)溶解於二氯乙烷(0.23 M)中。將 AcOH 與乙醇胺(2 equiv.)一起添加，且將混合物攪拌 10 min。添加三乙醯基硼氫化鈉(3 equiv.)，且將混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下去除揮發性物質。用 1 N NaOH 處理殘餘物直至 pH 鹼性為止且用 DCM 萃取，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮，以提供呈白色固體之期望材

料。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H)。LCMS: m/z = 266.87 [M + H]⁺。

【0288】 9-溴-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯。在 10°C 下向第三丁醇鈉(3.0 equiv.)於 MeTHF (2.25 M) 中之溶液添加 2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基胺基]乙醇(1.0 equiv.)於 MeTHF (0.38 M) 中之溶液，同時維持低於 15°C 之溫度。將反應混合物在 10-15°C 下攪拌 1 小時，之後用 AcOH (2.0 equiv.) 於 MeTHF (1.5 M) 中之溶液淬滅。添加(Boc)₂O (1.0 equiv.) 於 MeTHF (0.38 M) 中之溶液。將反應混合物在 10-15°C 下攪拌 3.5 小時，之後用水稀釋。分離各層且用 MeTHF 萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層且在真空中濃縮以提供標題化合物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62-8.60 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 1.43 (dd, J = 1.3, 0.7 Hz, 9H)。LCMS: m/z = 330.40 [M+H]⁺。

【0289】 9-甲醯基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯。在惰性氣氛下在 0°C 下向 9-溴-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯(1 equiv.) 於 THF (0.75 M) 中之溶液添加於 THF 中之 1.3 M i-PrMgCl-LiCl 溶液(1.3 equiv.)，同時將溫度維持在 10°C 以下。將反應混合物在 20°C 下攪拌 1 小時，冷卻至 10°C 且經由加料漏斗添加 DMF (1.5 equiv.)。將反應混合物在 20°C 下攪拌 15 分鐘，之後在真空中濃縮。使所得殘餘物在水與 EtOAc 1:1 v/v 之間分配。分離各層，且將有機溶液在真空中濃縮，以提供呈黃色固體之標題化合物(95% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.47 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 4.66-4.53 (m, 2H), 4.41 (br s, 2H), 3.91-3.89 (m, 2H), 1.40 (br s, 9H)。LCMS: m/z = 279 [M + H]⁺。

【0290】 9-氨基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯。將 9-甲醯基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯(1 equiv.)、羥

胺鹽酸鹽(1.1 equiv.)及 NEt_3 (2 equiv.)於甲苯(0.6 M)中之混合物在 90°C 下加熱 30 分鐘且接著冷卻至 50°C。添加於 EtOAc (2 equiv.) 中之 50% T3P 溶液，且將反應混合物在 90°C 下加熱 30 分鐘且接著冷卻至室溫。將該混合物添加至 10% K_2CO_3 ，且分離各層。用 10% K_2CO_3 水溶液及 5% KH_2PO_4 水溶液洗滌有機層，且接著在真空中濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(78% 產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) = 8.62 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 4.40-4.70 (m, 4H), 3.84-3.91 (m, 2H), 1.34-1.46 (m, 9H) ppm。LCMS: $m/z = 276.2$ [M + H]⁺。

【0291】 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈二鹽酸鹽。在 10°C 下向 9-氯基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-4-甲酸第三丁基酯(1 equiv.)於甲苯及 IPA 1:1 v/v (0.5 M) 中之溶液添加乙醯氯(6 equiv.)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。LCMS 指示反應不完全。再添加乙醯氯(3 equiv.)，且將混合物攪拌過夜。藉由真空過濾收集所得沈澱物且用 MTBE 洗滌，以提供呈白色固體之標題化合物(87% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.17 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 4.54-4.74 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.60 (s, 2H)。LCMS: $m/z = 176$ [M + H]⁺。

【0292】 4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈。向 3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酸(1.3 equiv.)於 CH_3CN (1 M) 中之溶液添加 N-甲基咪唑(7 equiv.)，之後添加 MsCl (1.3 equiv.)。將反應混合物在 55°C 下加熱 90 分鐘。使反應混合物冷卻至 20°C 且添加 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈二鹽酸鹽(1 equiv.)，且將反應混合物攪拌 45 分鐘。添加 10% 之 K_2CO_3 水溶液及 DCM (1:1 v/v) 且分離各層。用 10% K_2CO_3 水溶液洗滌有機層且接著在真空中濃縮。使所得固體自 IPA 結晶以提供標題化合物。

【0293】 2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基胺基]乙醇。將 5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(600 mg, 2.72 mmol)溶解於二氯乙烷(12 mL)中。將 AcOH 與乙醇胺(332 mg, 5.44 mmol)一起添加，且將混合物攪拌 10 min。添加三乙醯氯基硼氫化鈉(1730 mg,

8.16 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下去除揮發性物質。用 1 N NaOH 處理殘餘物直至 pH 鹼性為止，且用 DCM (40 mL) 萃取，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮，以提供呈白色固體之期望材料。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H)。LCMS (方法 B): m/z [M + H]⁺ = 266.87, 268.76。

【0294】 9-溴-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯。向 2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基胺基]乙醇(0.48g, 1.81 mmol)於 DMF 中之溶液添加 NaH (0.36 g, 9.04 mmol)。在室溫下攪拌過夜後，在 0°C 下用水小心地處理反應物。用 EtOAc (30 mL) 稀釋反應混合物。接著分離有機層且乾燥(MgSO₄)，之後濃縮至乾燥，以提供期望之環化中間體(LCMS (方法 B): m/z [M + H]⁺ = 228.95, 230.93)。接著將粗製物質溶解於 DMF (10 mL) 中，且在室溫下用二碳酸二-第三丁基酯(0.79g, 3.62 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。接著用水(20 mL)及 EtOAc (20 mL) 稀釋該反應混合物。接著分離有機層且乾燥(MgSO₄)，之後濃縮至乾燥。接著藉由急速管柱層析用 0-100% EtOAc/己烷溶析來純化粗製品，以提供呈無色油狀物之期望產物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62-8.60 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 1.43 (dd, *J* = 1.3, 0.7 Hz, 9H)。LC-MS (方法 B): m/z = 330.40 [M+H]⁺。

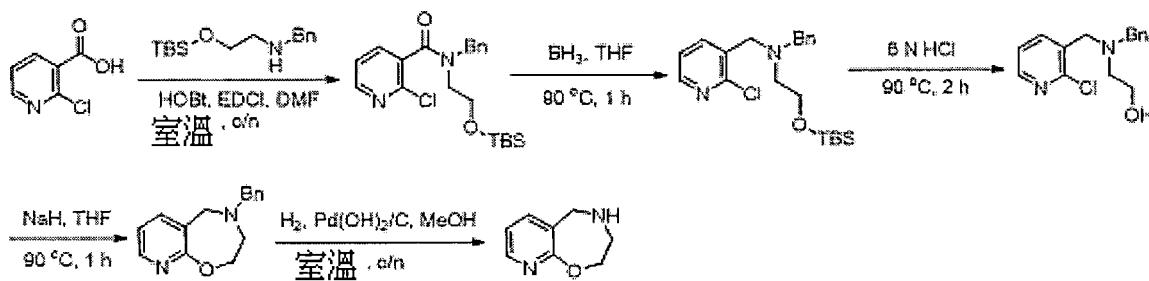
【0295】 9-氨基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯。向含有 9-溴-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯(230 mg, 0.7 mmol)及氰化鋅(82 mg, 0.7 mmol)之燒瓶添加 DMF (5 mL)。將該溶液用氰氣吹掃 15 min，且接著添加四(三苯基膦)鈀(0) (242 mg, 0.21 mmol)。將反應混合物在 100°C 下加熱過夜，冷卻至室溫且用水(10 mL)及 EtOAc (10 mL) 稀釋。接著分離有機層且乾燥(MgSO₄)，之後濃縮至乾燥。接著藉由急速管柱層析用 0-100% EtOAc/己烷溶析來純化粗製品，以提供呈無色油狀物之期望產物。LC-MS (方法

B): m/z = 276.48 [M+H]⁺。

【0296】 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈鹽酸鹽。將 10 mL 4 M HCl/二噁烷(40 mmol)添加至 9-氯基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-4-甲酸第三丁基酯(120 mg, 0.44 mmol)。20 min 後，用醚(10 mL)稀釋反應混合物且藉由過濾收集固體以提供呈橙色固體之期望產物。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.04-10.03 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 4.74-4.72 (m, 2H), 4.55-4.54 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H)。LC-MS (方法 B): m/z = 176.37 [M+H]⁺。

【0297】 4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈。使用一般程序 C 採用於 DMF (1 mL) 中之 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈鹽酸鹽(35 mg, 0.17 mmol)、3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酸(34 mg, 0.248 mmol)、TEA (0.230 mL, 1.65 mmol) 及 HATU (125 mg, 0.33 mmol) 來製備。採用反相 HPLC 進行純化，以提供呈白色固體之期望產物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.11 (t, *J* = 56.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.13 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 1.3 Hz, 6H)。LC-MS (方法 B): m/z = 296.29 [M+H]⁺。

方法 J : 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]氧化呑之製備



【0298】 N-苄基-N-(2-(第三丁基二甲基矽基氧基)乙基)-2-氯菸鹼醯胺。向 2-氯吡啶-3-甲酸(1.0 g, 6.37 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之混合物添加 N-苄基-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)乙胺(1.69 g, 6.37 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.29

g, 9.55 mmol)及 N-(3-二甲基胺基丙基))-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(1.83 g, 9.55 mmol)。在室溫下攪拌過夜後，藉由添加水(100 mL)使反應混合物淬滅且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。使合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，1/2)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(2.2 g, 85%)。LC-MS: $m/z = 405.00$ $[M+H]^+$ 。

【0299】 N-苄基-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-N-((2-氯吡啶-3-基)甲基)乙胺。向 N-苄基-N-(2-(第三丁基二甲基矽基氧基)乙基)-2-氯菸鹼醯胺(1.4 g, 3.46 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之混合物添加硼烷於四氫呋喃中之溶液(1 M, 17.3 mL)。將所得混合物在 90°C 下加熱且在氮氣下攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，藉由緩慢添加甲醇(20 mL)使反應混合物淬滅且在真空下濃縮，得到呈白色油狀物之標題化合物(1.7 g 粗製品)。LC-MS: $m/z = 391.15$ $[M+H]^+$ 。

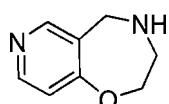
【0300】 2-(苄基((2-氯吡啶-3-基)甲基)胺基)乙醇。將 N-苄基-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-N-((2-氯吡啶-3-基)甲基)乙胺(1.7 g, 3.46 mmol)添加至鹽酸(6 N, 15 mL)。將所得混合物在 90°C 下加熱且攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，利用氫氧化鈉水溶液(1 M, 15 mL)將反應混合物之 pH 值調整至 8。接著用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取所得混合物。使合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且過濾。將濾液在真空下濃縮，得到呈白色油狀物之標題化合物(550 mg，兩個步驟 57% 產率)。LC-MS: $m/z = 277.05$ $[M+H]^+$ 。

【0301】 4-苄基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]氧化呡。在 0°C 下將氫化鈉(96 mg, 4.0 mmol)添加至 2-(苄基((2-氯吡啶-3-基)甲基)胺基)乙醇(550 mg, 1.99 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之攪拌中混合物。接著將所得混合物加熱至 90°C 且攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，藉由添加水(20 mL)使反應混合物淬滅且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。使合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型 TLC(乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈白色油狀物之標題化合物(470 mg, 98%)。

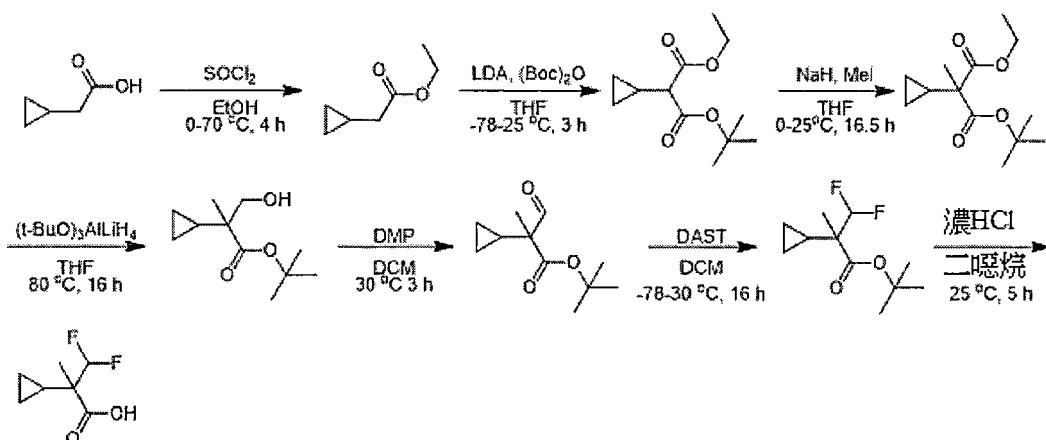
LC-MS: $m/z = 241.2 [M+H]^+$ 。

【0302】 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]氧化氮。使 4-苄基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]氧化氮(200 mg, 0.83 mmol)於甲醇(5 mL)中之混合物在氫氧化鈀(20%, 120 mg)存在下在氫氣氛下(2-3 atm)氫化。在室溫下攪拌過夜後，經由矽藻土過濾反應混合物。將濾液在真空下濃縮，得到呈白色油狀物之標題化合物(110 mg, 88%)。LC-MS: $m/z = 150.88 [M+H]^+$ 。

【0303】 以下中間體係使用與上文所述之彼等類似之程序來製備。



方法 K：2-環丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酸之製備：



【0304】 2-環丙基乙酸乙酯：在 0°C 下向 2-環丙基乙酸(10.00 g, 99.88 mmol)於 EtOH(40 mL)中之溶液添加 SOCl_2 (17.82 g, 149.83 mmol)。將反應溶液在 70°C 下攪拌 4 h，之後直接濃縮得到呈無色油狀物之期望產物(7 g, 55%)。

【0305】 2-環丙基丙二酸 1-第三丁基酯 3-乙基酯：在 N_2 下在 -78°C 下向 LDA(2 M, 43.89 mL)於 THF(10 mL)中之溶液添加於 THF(5 mL)中之 2-環丙基乙酸乙酯(4.50 g, 35.11 mmol)。將反應溶液在 -78°C 下攪拌 30 min. 且在 0°C 下攪拌 30 min。接著在 -78°C 下逐滴添加 Boc_2O (8.05 g, 36.87 mmol)。將反應溶液在 25°C 下攪拌 2 h。在 0°C 下用飽和 NH_4Cl (30 mL)使反應混合物淬滅，且接著用 EtOAc(3×30 mL)

萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 1:0 至 10:1)純化殘餘物，以提供呈無色油狀物之標題化合物(5.55 g, 69%)。

【0306】 2-環丙基-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-乙基酯：在 0°C 下向 2-環丙基丙二酸 1-第三丁基酯 3-乙基酯(5.55 g, 24.31 mmol)於 THF (100 mL) 中之經攪拌溶液緩慢添加 NaH (1.46 g, 36.47 mmol, 60% 純度)。30 min. 後，添加 MeI (6.90 g, 48.62 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。用飽和 NH_4Cl (50 mL) 使反應溶液淬滅，用 EtOAc (3×50 mL) 萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 50 : 1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.6 g, 61%)。

【0307】 2-環丙基-3-羥基-2-甲基-丙酸第三丁基酯：將 2-環丙基-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-乙基酯(1.8 g, 7.43 mmol) 及三-第三丁基氫化鋰鋁(1 M, 44.57 mmol)於 THF (30 mL) 中之混合物在回流下加熱 16 h。用飽和 NH_4Cl 溶液(200 mL) 使反應物淬滅，且用 EtOAc (3×100 mL) 萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之期望化合物(1.3 g，粗製品)。

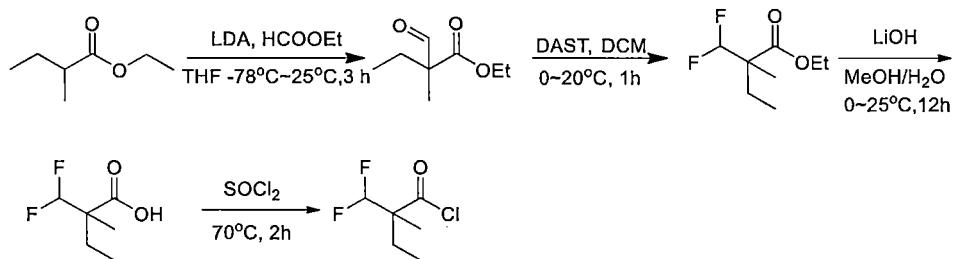
【0308】 2-環丙基-2-甲基-3-側氧基-丙酸第三丁基酯：向 2-環丙基-3-羥基-2-甲基-丙酸第三丁基酯(1.3 g, 6.5 mmol)於 DCM (20 mL) 中之經攪拌溶液添加 DMP (3.30 g, 7.79 mmol)。將反應混合物在 30°C 下攪拌 3 h，之後用飽和 NaHCO_3 (30 mL) 淬滅。用 EtOAc (3×20 mL) 萃取該混合物，且用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 50: 1 至 20:1)純化殘餘物，以提供呈黃色固體之標題化合物(0.7 g, 55%)。

【0309】 2-環丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酸第三丁基酯：在 -78°C 下向 2-環丙基-2-甲基-3-側氧基-丙酸第三丁基酯(0.3 g, 1.51 mmol)於 DCM (10 mL) 中之經攪拌溶

液添加 DAST (610 mg, 3.78 mmol)。將混合物在 30°C 下攪拌 16 h。用飽和 NaHCO_3 溶液 (30 mL) 使反應物淬滅，且用 DCM (3×20 mL) 萃取。用鹽水 (30 mL) 洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (0.31 g)。

【0310】 2-環丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酸：向 2-環丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酸第三丁基酯 (0.15 g, 0.68 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 中之溶液添加濃 HCl (1.5 mL)。將反應溶液在 25°C 下攪拌 5 h，用 H_2O (10 mL) 稀釋且用 DCM (2×30 mL) 萃取。用鹽水 (20 mL) 洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，以提供呈深黃色油狀物之標題化合物 (0.08 g)，其不經進一步純化即使用。LCMS: $m/z = 163.1 [\text{M}-\text{H}]^+$ 。

方法 L：2-(二氟甲基)-2-甲基丁醯氯之製備



【0311】 2-甲醯基-2-甲基-丁酸乙基酯：在 N_2 下在 -78°C 下向 2-甲基丁酸乙基酯 (10 g, 76.81 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液逐滴添加 LDA (2 M, 46.09 mL)。將混合物在 -78°C 下攪拌 30 min.，且接著在 -78°C 下逐滴添加甲酸乙酯 (6.83 g, 92.18 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 2.5 h，傾倒至水 (100 mL) 中且用 EtOAc (3×80 mL) 萃取。用鹽水 (50 mL) 洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (7 g, 58%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.66 (s, 1H), 4.15-4.21 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 2H), 1.22-1.24 (m, 6H), 1.07-1.10 (m, 3H)。

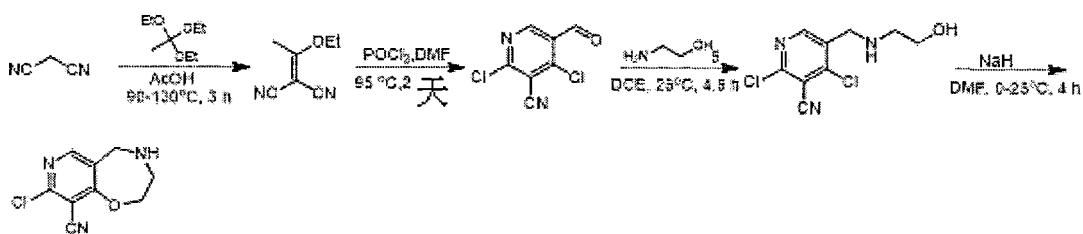
【0312】 2-(二氟甲基)-2-甲基丁酸乙基酯：在 0°C 下向 2-甲醯基-2-甲基-丁酸乙基酯 (0.5 g, 3.16 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液添加 DAST (1.02 g, 6.32 mmol)。使反應混合物升溫至 25°C 且攪拌 12 h。用飽和 NaHCO_3 (15 mL) 使反應

混合物淬滅且用 EtOAc (3×10 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(350 mg, 61%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.00 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 6H), 0.92-0.88 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)。

【0313】 2-(二氟甲基)-2-甲基丁酸：在 0°C 下向 2-(二氟甲基)-2-甲基-丁酸乙基酯(350 mg, 1.94 mmol)於 MeOH (3 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液添加 NaOH (233.07 mg, 5.83 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 12 h。在減壓下去除溶劑且添加水(10 mL)。用 EtOAc (3×10 mL)洗滌水溶液且用 2 N HCl 將水溶液調整至 $\text{pH} = 4$ ，且用 DCM:i-PrOH (3×10 mL, v:v=3:1)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(150 mg, 51%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.02 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.00-0.96 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)。

【0314】 2-(二氟甲基)-2-甲基丁醯氯：將 2-(二氟甲基)-2-甲基-丁酸(100 mg, 657.29 μmol)於 SOCl_2 (4.37 g, 36.76 mmol)中之溶液在 70°C 下攪拌 2 h。將反應混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(110 mg)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

方法 M：8-氯-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈之製備



【0315】 2-(1-乙氧基亞乙基)丙二腈：在 N_2 下在 20°C 下將 1,1,1-三乙氧基乙烷

(134 g, 826 mmol)及 AcOH (2.1 g, 34.97 mmol)依序添加至丙二腈(45.5 g, 688.75 mmol)。攪拌該混合物且溫和地加熱至 90°C持續 2 h 以藉由蒸餾去除乙醇。接著將反應物在 130°C下再攪拌 1 h 以確保完全反應。使反應混合物冷卻至室溫，且向所得固體添加己烷(200 mL)。將固體研磨，藉由過濾收集且用 EtOH (50 mL)洗滌濾餅，得到呈白色固體之標題化合物(87 g, 93%)。

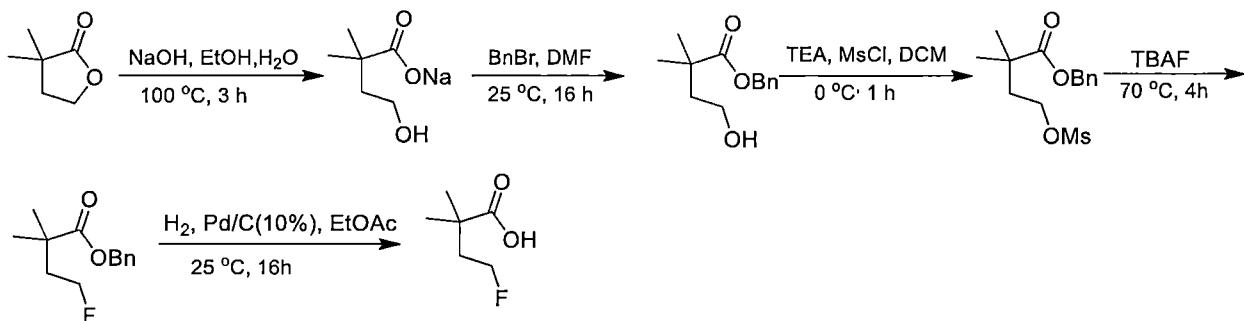
【0316】 2,4-二氯-5-甲醯基-吡啶-3-甲腈：在 95°C下向 2-(1-乙氧基亞乙基)丙二腈(35 g, 257.07 mmol)於 DMF (80 g, 1.08 mol)中之溶液逐滴緩慢添加 POCl_3 (165.6 g, 1.08 mol)。將混合物在 95°C下攪拌 2 天。用 DCM (1 L)稀釋反應混合物且攪拌 1 h，之後將溶液緩慢傾倒至 H_2O (1 L)中且再攪拌 1 h。用 DCM (3×600 mL)萃取該反應混合物。將有機層合併，用鹽水(800 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE: $\text{EtOAc} = 20:1$ 至 $3:1$)純化所得殘餘物，以提供呈黃色固體之標題化合物(37 g, 36%)。

【0317】 2,4-二氯-5-[(2-羥基乙基胺基)甲基]吡啶-3-甲腈：在 25°C下向 2,4-二氯-5-甲醯基-吡啶-3-甲腈(5 g, 24.87 mmol)於 DCE (50 mL)中之溶液添加 AcOH (3 g, 49.75 mmol)，接著將溶液攪拌 30 min。在 25°C下添加 2-胺基乙醇(1.7 g, 27.36 mmol)，且在 25°C下攪拌 2 h。接著分多次添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (15.8 g, 74.62 mmol)。將反應溶液在 25°C下攪拌 2 h。藉由在 0°C下添加飽和 NH_4Cl (10 mL)使反應混合物淬滅，且接著用飽和 NaHCO_3 將水相中和至 $\text{pH} = 7$ 且用 EtOAc (3×20 mL)萃取。使合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE: $\text{EtOAc} = 1:1$ 至 DCM: $\text{MeOH} = 1:1$)純化所得殘餘物，以提供呈黃色固體之標題化合物(2.7 g, 44%)。LCMS: $\text{m/z} = 246.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0318】 8-氯-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈：在 0°C下向 2,4-二氯-5-[(2-羥基乙基胺基)甲基]吡啶-3-甲腈(0.5 g, 2.03 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液添加 NaH (於礦物油中 60%) (163 mg, 4.06 mmol)。將反應混合物在 25°C下

攪拌 4 h。藉由在 0°C 下添加飽和 NH₄Cl (20 mL) 使反應混合物淬滅，且接著用 EtOAc (4 × 10 mL) 萃取。使合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析 (PE: EtOAc = 1:1 至 EtOAc: MeOH = 1:1) 純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物 (230 mg, 54%)。LCMS: m/z = 210.1.1 [M+H]⁺。

方法 N：4-氟-2,2-二甲基-丁酸之製備



【0319】 (4-羥基-2,2-二甲基-丁醯基)氨基鈉：向 3,3-二甲基四氫呋喃-2-酮 (0.7 g, 6.13 mmol) 於 EtOH (6 mL) 中之溶液添加 H₂O (3 mL) 及 NaOH (245.31 mg, 6.13 mmol)。將反應混合物在 100°C 下加熱且攪拌 3 h。濃縮該混合物，得到呈白色固體之標題化合物 (1.1 g)，其直接用於下一步驟中。

【0320】 4-羥基-2,2-二甲基-丁酸苄基酯：在 25°C 下向 (4-羥基-2,2-二甲基-丁醯基)氨基鈉 (1.1 g, 7.14 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液添加溴甲基苯 (1.28 g, 7.49 mmol)。將溶液在 25°C 下攪拌 16 h，之後在 0°C 下用水 (20 mL) 使其淬滅，且接著用 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取。用鹽水 (20 mL) 洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 3:1) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (254 mg, 16%)。

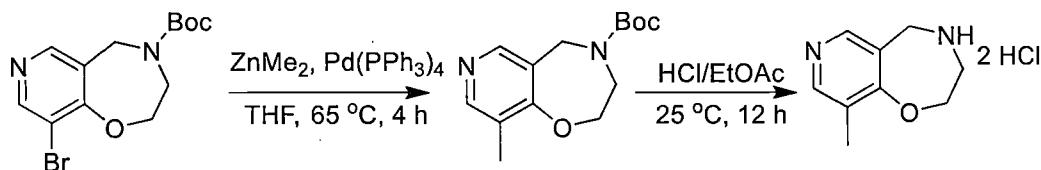
【0321】 2,2-二甲基-4-甲基磺醯基氧基-丁酸苄基酯：在 N₂ 下在 0°C 下向 4-羥基-2,2-二甲基-丁酸苄基酯 (0.09 g, 405 μmol) 於 DCM (1 mL) 中之溶液添加 TEA (61.46 mg, 607 μmol, 85 μL) 及 MsCl (69.57 mg, 607 μmol, 47 μL)。將混合物在 0°C 下攪拌 1 h。用 DCM (10 mL) 稀釋該混合物，用水 (3 mL) 及鹽水 (3 mL) 洗滌。使有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物 (0.12 g, 30%)。

g, 99%)，其直接用於下一步驟中。

【0322】 4-氟-2,2-二甲基-丁酸酯：將 2,2-二甲基-4-甲基磺醯基氨基-丁酸苄基酯(0.12 g, 399 μmol)於 TBAF (於 THF 中 1 M, 4 mL) 中之溶液在 70°C 下加熱且攪拌 4 h。用 EtOAc (10 mL) 稀釋該混合物，且用水(3 mL)及鹽水(3 mL)洗滌。使有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型 TLC (SiO_2 , PE:EtOAc = 20:1) 純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.07 g, 78%)。

【0323】 4-氟-2,2-二甲基-丁酸：在 N_2 下向 4-氟-2,2-二甲基-丁酸苄基酯(0.07 g, 312 μmol)於 EtOAc (2 mL) 中之溶液添加 10% Pd/C (0.02 g)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃三次。將混合物在 25°C 下在 H_2 (50 psi) 下攪拌 16 h。將反應混合物過濾且將濾液濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.03 g, 72%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

方法 O：9-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡二鹽酸鹽之製備

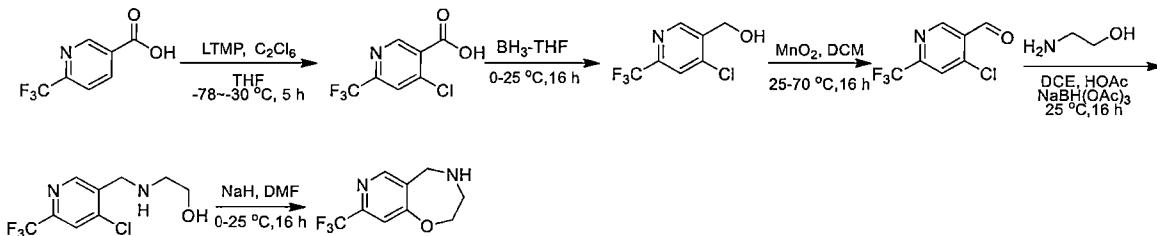


【0324】 9-甲基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-4-甲酸第三丁基酯：向 9-溴-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-4-甲酸第三丁基酯(300 mg, 911 μmol)於 THF (10 mL) 中之溶液添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (105 mg, 91 μmol) 及 ZnMe_2 (1 M, 1.8 mL)，接著在 N_2 下在 65°C 下攪拌 4 h。藉由添加飽和 NH_4Cl (10 mL) 使反應混合物淬滅，且用 EtOAc (3×10 mL) 萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 3:1)純化殘餘物，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(233 mg, 73%)。

【0325】 9-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡二鹽酸鹽：將 9-甲基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-4-甲酸第三丁基酯(230 mg, 765 μmol)於 HCl/EtOAc (3 mL) 中之溶液在 25°C 下攪拌 12 h。將反應溶液在減壓下濃縮，得到

呈棕色固體之標題化合物(72%)。

方法 P：8-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化物之製備



【0326】 4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸：在 N_2 下在 $-78^\circ C$ 下向 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶(33.26 g, 235.47 mmol, 39.98 mL)於無水 THF (700 mL) 中之混合物逐滴添加正丁基鋰(235.47 mmol, 2.5 M, 94.19 mL)。將混合物在 $-78^\circ C$ 下攪拌 30 min。在 $-78^\circ C$ 下將該混合物逐滴添加至 6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸(15 g, 78.49 mmol)於 THF (700 mL) 中之溶液。將混合物在 $-78^\circ C$ 下攪拌 1 h，接著添加至六氯乙烷(37.16 g, 156.98 mmol, 17.78 mL)於 THF (700 mL) 中之溶液，且在 $-78^\circ C$ 下攪拌 3 h。在 $-40^\circ C$ 下用飽和 NH_4Cl (500 mL) 使反應混合物淬滅，且升溫至 $25^\circ C$ 。用水(200 mL)稀釋該混合物且用 EtOAc (3×300 mL) 萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物於 MTBE (100 mL) 中研磨以提供呈黃色固體之標題化合物(10 g, 27%)。LCMS: $m/z = 225.9 [M+H]^+$ 。

【0327】 4-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲醇：在 N_2 下在 $0^\circ C$ 下向 4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸(5 g, 22.17 mmol)於 THF (50 mL) 中之混合物添加 BH_3 -THF (66.50 mmol, 1 M, 66.50 mL)。將混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌 16 h。用 MeOH (10 mL) 使該混合物淬滅且傾倒至水(100 mL)中。用 EtOAc (3×30 mL) 萃取該混合物。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 20:1 至 5:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.5 g, 32%)。LCMS: $m/z = 211.9 [M+H]^+$ 。

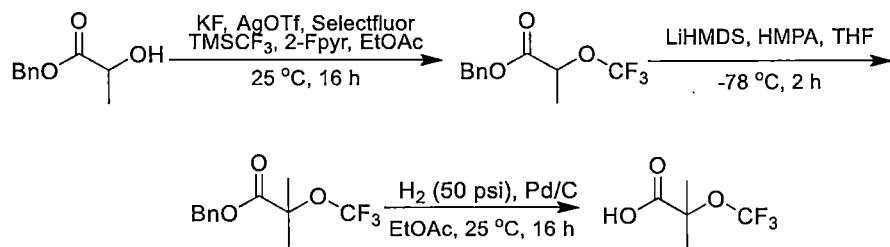
【0328】 4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛：在 N_2 下在 $25^\circ C$ 下向 [4-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲醇(700 mg, 3.31 mmol)於 $CHCl_3$ (20 mL) 中之混合物添加 MnO_2

(1.44 g, 16.54 mmol)。將混合物在 70°C 下攪拌 16 h。將該混合物過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(460 mg, 66%)。

【0329】 2-[(4-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基)甲基胺基]乙醇：在 N₂ 下在 25°C 下向 4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛(460 mg, 2.20 mmol)及 2-胺基乙醇(134 mg, 2.20 mmol)於 DCE (25 mL) 中之混合物添加 AcOH (264 mg, 4.39 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 30 min.，之後添加 NaBH(OAc)₃ (1.40 g, 6.59 mmol) 且攪拌 16 h。將混合物傾倒至水(20 mL)中，且分離出有機相。用飽和 NaHCO₃ 將水相調整至 pH=7 且用 DCM/i-PrOH (3 × 10 mL, v:v = 3:1) 萃取。使合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮以提供呈無色油狀物之標題化合物(163 mg, 29%)。

【0330】 8-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化物：在 N₂ 下在 0°C 下向 2-[(4-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基)甲基胺基]乙醇(163 mg, 640.13 μmol)於 DMF (3 mL) 中之混合物添加 NaH (64 mg, 1.60 mmol, 60%純度)。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將該混合物傾倒至冰水(10 mL)中且用 DCM/i-PrOH (3 × 5 mL, v:v = 3:1) 萃取。使合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO₂, EtOAc) 純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(34 mg, 24%)。LCMS: m/z = 219.1 [M+H]⁺。

方法 Q：2-甲基-2-(三氟甲氧基)丙酸之製備



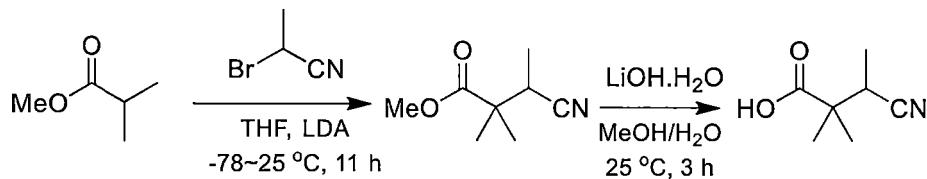
【0331】 2-(三氟甲氧基)丙酸苄基酯：在 N₂ 下在 25°C 下向 AgOTf (12.83 g, 49.94 mmol)、Selectfluor (8.85 g, 24.97 mmol) 及 KF (3.87 g, 66.59 mmol) 於 EtOAc (30 mL) 中之混合物添加 2-羥基丙酸苄基酯(3 g, 16.65 mmol)。接著添加 2-氟吡啶

(4.85 g, 49.94 mmol, 4.29 mL)及 TMSCF_3 (7.1 g, 49.94 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 100:1 至 10:1)純化粗產物，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.7 g, 41%)。

【0332】 2-甲基-2-(三氟甲氧基)丙酸苄基酯：在 N_2 下在 -78°C 下向 LiHMDS (1 M, 12.09 mL)於 THF (5 mL) 中之混合物添加 HMPA (722 mg, 4.03 mmol, 708 μL) 及 2-(三氟甲氧基)丙酸苄基酯(1 g, 4.03 mmol)。將混合物在 -78°C 下攪拌 5 min.，且接著添加 MeI (572 mg, 4.03 mmol)。將混合物保持在 -78°C 下且攪拌 2 h。用飽和 NH_4Cl (50 mL) 使該混合物淬滅。用 EtOAc (3×15 mL) 萃取水相。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 100:1 至 50:1)純化殘餘物，以提供呈無色油狀物之標題化合物(0.3 g, 28%)。

【0333】 2-甲基-2-(三氟甲氧基)丙酸：在 N_2 下向 2-甲基-2-(三氟甲氧基)丙酸苄基酯(200 mg, 762.71 μmol)於 EtOAc (5 mL) 中之溶液添加 10% Pd/C (0.07 g)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃三次。將混合物在 25°C 下在 H_2 (50 psi) 下攪拌 16 h。將該混合物過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.12 g, 91%)，其直接用於下一步驟中。

方法 R：3-氰基-2,2-二甲基丁酸之製備

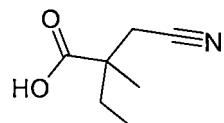


【0334】 3-氰基-2,2-二甲基丁酸甲基酯：在 N_2 下在 -78°C 下向 LDA (2 M, 3.50 mL)於 THF (15 mL) 中之溶液逐滴添加 2-甲基丙酸甲基酯(0.65 g, 6.36 mmol)。將混合物攪拌 1 h，且接著在 -78°C 下逐滴添加 2-溴丙腈(1.02 g, 7.64 mmol)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 10 h。在 0°C 下用 HCl 水溶液(3 mL, 1 N)使反應混合物淬滅，且接著用 H_2O (10 mL) 稀釋且用 EtOAc (2×15 mL) 萃取。鹽水(30 mL)洗滌合併

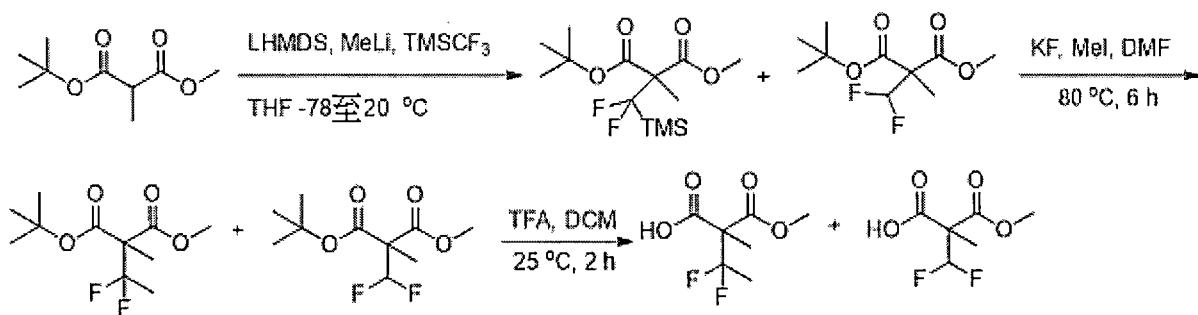
之有機層用，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(0.84 g, 85%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0335】 3-氰基-2,2-二甲基丁酸：向 3-氰基-2,2-二甲基-丁酸甲基酯(400 mg, 2.58 mmol)於 MeOH (3 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (433 mg, 10.31 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 3 h。將反應混合物在減壓下濃縮以去除 MeOH 。用水(2 mL)稀釋殘餘物，且用 HCl 水溶液(2 N)調整至 $\text{pH} = 4$ 並用 EtOAc (2×5 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(270 mg, 74%)，其直接用於下一步驟中。LCMS: $\text{m/z} = 140.1 [\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0336】 以下中間體係使用與上文所述之彼等類似之程序來製備。



方法 S : 3,3-二氟-2-甲氧基羰基-2-甲基-丁酸及 2-(二氟甲基)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-丙酸之製備



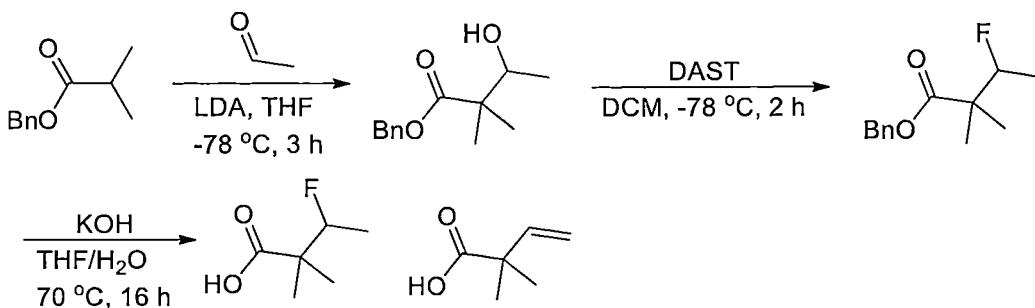
【0337】 2-(二氟(三甲基矽基)甲基)-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-甲基酯及 2-(二氟甲基)-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-甲基酯：在 N_2 下在-78°C 下向 2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-甲基酯(20 g, 106.26 mmol)於 THF (200 mL)中之溶液添加 LiHMDS (於 THF 中 1 M, 106.26 mL)。將混合物在-78°C 下攪拌 30 min.，接著添加 MeLi (於 THF 中 1 M, 106.26 mL)。將混合物攪拌 10 min.，接著添加 TMSCF_3 (75.55 g, 531.29 mmol)。將反應混合物攪拌 16 h，同時緩慢升溫至 20°C。用飽和

NH_4Cl 水溶液(200 mL)使該混合物緩慢淬滅。分離出有機相，且用 MTBE (2×100 mL)萃取水相。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機相，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈無色液體之標題化合物(40 g，粗製品)。

【0338】 2-(1,1-二氟乙基)-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-甲基酯及 2-(二氟甲基)-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-甲基酯：將 KF (1.68 g, 28.99 mmol) 真空乾燥，且在 N_2 下在 25°C 下添加至 2-(二氟(三甲基矽基)甲基)-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-甲基酯及 2-(二氟甲基)-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-甲基酯(3 g, 9.66 mmol) 及 MeI (4.12 g, 28.99 mmol, 1.80 mL) 於 DMF (20 mL) 中之混合物。接著將混合物加熱至 80°C 且攪拌 6 h。此以 4 等批進行。經由矽藻土墊過濾該混合物且用 MTBE (3×20 mL) 萃取。將濾液傾倒至水(200 mL)中。用 MTBE (3×50 mL) 萃取水相。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(PE:MTBE = 30:1 至 10:1)純化該殘餘物，得到呈無色液體之 2-(1,1-二氟乙基)-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-甲基酯及 2-(二氟甲基)-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-甲基酯之混合物(6.5 g, 67%；比率= 2:3)。

【0339】 3,3-二氟-2-甲氧基羰基-2-甲基-丁酸及 2-(二氟甲基)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-丙酸：在 N_2 下在 25°C 下向 2-(1,1-二氟乙基)-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-甲基酯及 2-(二氟甲基)-2-甲基丙二酸 1-第三丁基酯 3-甲基酯(2 g, 7.93 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之混合物添加 TFA (20 mL)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 2 h。在減壓下濃縮該反應混合物。用水(20 mL)稀釋殘餘物且用 EtOAc (3×20 mL) 萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色油狀物之 3,3-二氟-2-甲氧基羰基-2-甲基-丁酸及 2-(二氟甲基)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-丙酸之混合物(2.7 g，粗製品；比率= 2:3)。殘餘物不經純化即用於下一步驟中。

方法 T：3-氟-2,2-二甲基-丁酸及 2,2-二甲基丁-3-烯酸之製備



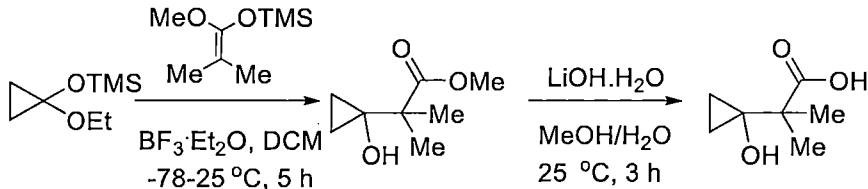
【0340】 3-羥基-2,2-二甲基-丁酸苄基酯: 在 N₂ 下在-78°C 下向 2-甲基丙酸苄基酯(10.0 g, 56.11 mmol)於 THF (200 mL) 中之混合物逐滴添加 LDA (1 M, 56.11 mL)。將混合物在-78°C 下攪拌 1 h。接著在-78°C 下在攪拌下向該混合物逐滴添加乙醛(3.0 g, 67.33 mmol)，且將混合物在-78°C 下攪拌 2 h。在 0°C 下用飽和 NH₄Cl (150 mL) 使反應混合物淬滅，用水(50 mL)稀釋且用 DCM (3 × 100 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(PE:EtOAc = 1:0 至 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(4 g, 32%)。

【0341】 3-氟-2,2-二甲基-丁酸苄基酯: 在 N₂ 下在-78°C 下向 3-羥基-2,2-二甲基-丁酸苄基酯(2.00 g, 9.00 mmol)於 DCM (40 mL) 中之混合物逐滴添加 DAST (1.74 g, 10.80 mmol)。將混合物在-78°C 下攪拌 2 h。在 0°C 下用飽和 NaHCO₃ (40 mL) 使反應混合物淬滅，用水(40 mL)稀釋且用 DCM (3 × 20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 100:1 至 20:1)純化殘餘物，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(500 mg, 25%)。

【0342】 3-氟-2,2-二甲基-丁酸及 2,2-二甲基丁-3-烯酸: 在 N₂ 下在 20°C 下向 3-氟-2,2-二甲基-丁酸苄基酯(500 mg, 2.23 mmol)於 THF (5 mL) 及 H₂O (2 mL) 中之混合物一次性添加 KOH (375 mg, 6.69 mmol)。將混合物在 20°C 下攪拌 10 min.，接著加熱至 70°C 且攪拌 16 h。用水(14 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (5 mL)萃取。分離出有機相。將水相調整至 pH = 4-5 且用 DCM/i-PrOH (3 × 8 mL, v:v = 3/1)

萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物之混合物(250 mg)。

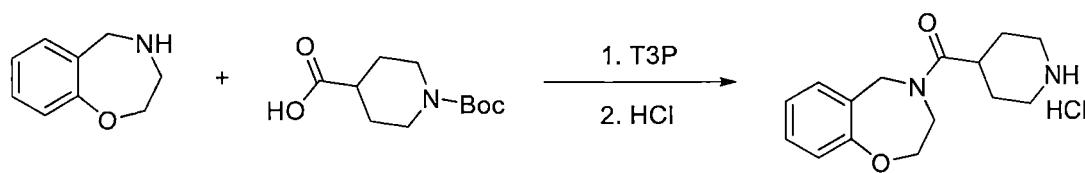
方法 U：2-(1-羥基環丙基)-2-甲基丙酸之製備



【0343】 2-(1-羥基環丙基)-2-甲基丙酸甲基酯：在-78°C下向(1-乙氧基環丙基)-三甲基-矽烷(5.0 g, 28.68 mmol)及(1-甲氧基-2-甲基-丙-1-烯氧基)-三甲基-矽烷(10.0 g, 57.37 mmol)於 DCM (50 mL)中之混合物添加 $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (6.5 g, 45.89 mmol)。經 5 h 使混合物緩慢升溫至 25°C。在 0°C下用飽和 NaHCO_3 (20 mL)使反應混合物淬滅，且接著用 DCM (20 mL)稀釋且用 DCM (2×25 mL)萃取。用鹽水 (2×30 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE: MTBE = 20:1 至 3:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.0 g, 66%)。

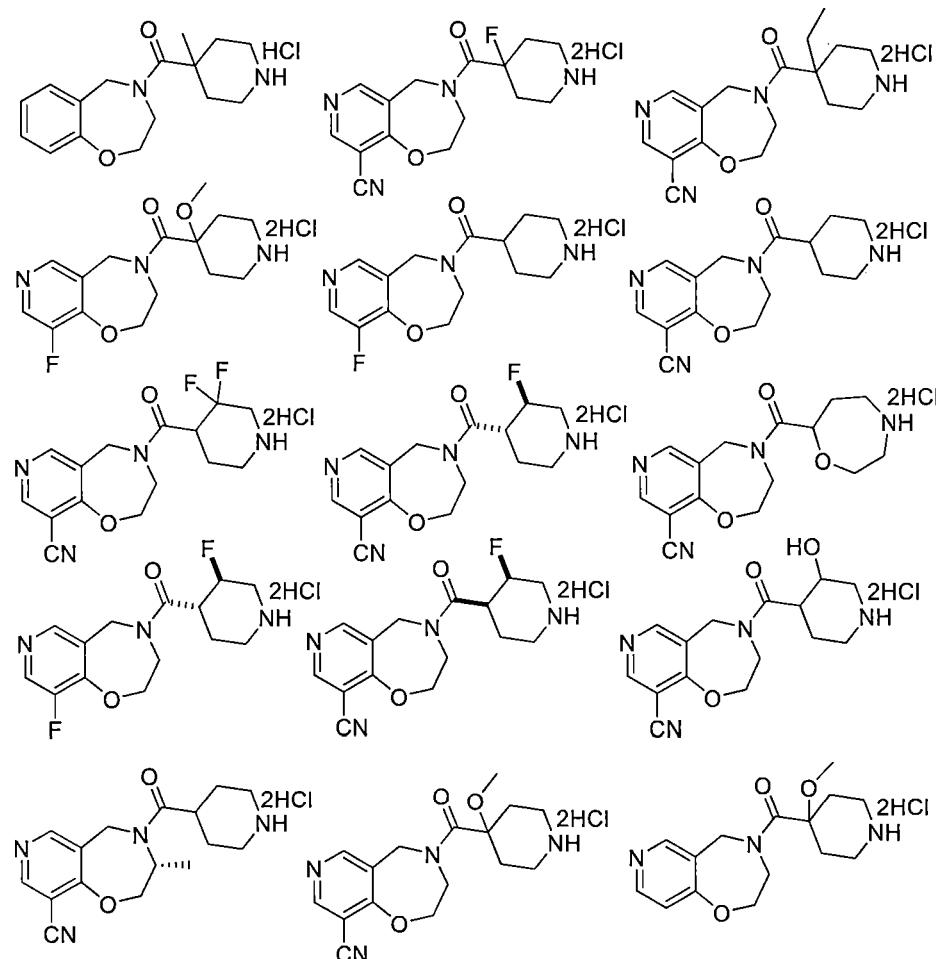
【0344】 2-(1-羥基環丙基)-2-甲基丙酸：向 2-(1-羥基環丙基)-2-甲基-丙酸甲基酯(500 mg, 3.16 mmol)於 MeOH (3 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液添加 $\text{LiOH}\text{-H}_2\text{O}$ (398 mg, 9.48 mmol)。將混合物在 25°C下攪拌 3 h。將反應混合物在減壓下濃縮以去除 MeOH 。用 H_2O (2 mL)稀釋殘餘物且用 EtOAc (2×3 mL)萃取。藉由添加 1 N HCl 將水相調整至 $\text{pH} = 5$ ，且用 EtOAc (2×3 mL)萃取。使合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(240 mg, 42%)。LCMS: $\text{m/z} = 143.1 [\text{M}-\text{H}]^-$ 。

方法 V：(2,3-二氫苯并[f][1,4]氧化噁-4(5H)-基)(1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-基)甲酮之製備



【0345】 標題化合物係使用一般程序 A 採用於 EtOAc (5 mL) 中之 2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呴(149 mg, 1.0 mmol)、1-第三丁氧基碳酸基六氫吡啶-4-甲酸(343 mg, 1.5 mmol)、N-甲基咪唑(246 mg, 3.0 mmol) 及 T3P 溶液(954 mg, 1.5 mmol)來製備。採用矽膠急速層析(0-40% EtOAc/己烷)進行純化，以提供呈白色泡沫狀物之期望經 Boc 保護之中間體。將此物質溶解於 HCl 溶液(4 mL, 於二噁烷中 4 M)中。將該溶液在室溫下攪拌 1 h 且濃縮，以提供為 HCl 鹽之期望化合物。

【0346】 以下中間體係使用一般程序 A、B 或 C 之後使用 HCl 去保護來製備。

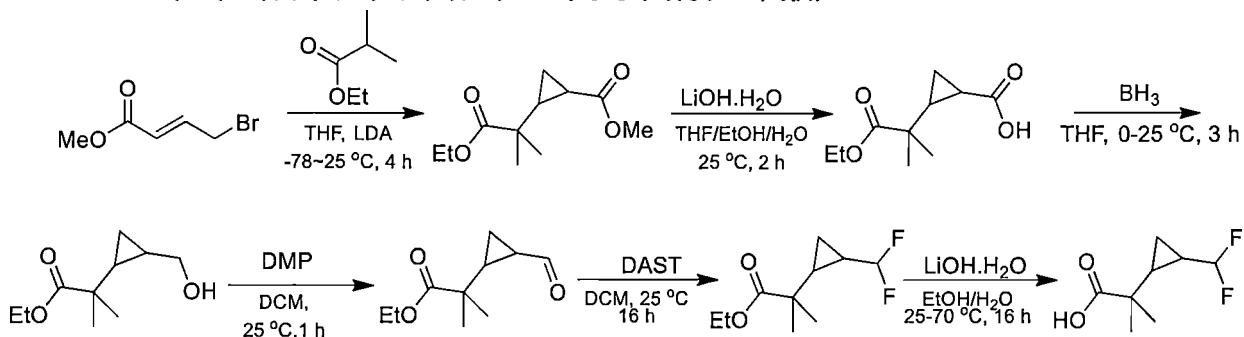


方法 W：親核芳香族取代：

【0347】 將胺(1 equiv)、雜芳基鹵(2 equiv)及 Cs_2CO_3 (3 equiv)於 DMF (0.2 M) 中之混合物在 100°C 下加熱直至反應完成為止。使反應混合物冷卻至室溫，且添

加飽和 NH_4Cl ，之後添加 EtOAc 。分離各層且用 EtOAc 將水層萃取三次。使合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析或 HPLC 純化所得殘餘物。在一些情形下，DIPEA、 K_2CO_3 或 NEt_3 用作鹼，且乙腈、二噁烷或 IPA 用作溶劑。

方法 X：2-(2-(二氟甲基)环丙基)-2-甲基-丙酸之製備



【0348】 2-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)環丙烷甲酸甲基酯：在 N_2 下在-78°C下向 $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (22.65 g, 223.83 mmol)於無水 THF (200 mL)中之溶液逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 89.53 mL)。使反應混合物升溫至 0°C且攪拌 30 min。接著在 N_2 下在-78°C下逐滴添加 2-甲基丙酸乙基酯(20 g, 172.18 mmol)於無水 THF (50 mL) 中之溶液。將混合物攪拌 30 min。接著逐滴添加(E)-4-溴丁-2-烯酸甲基酯(30.82 g, 172.18 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液。使混合物緩慢升溫至 25°C且攪拌 3 h。用飽和 NH_4Cl (200 mL)使該混合物淬滅。用水(100 mL)稀釋該混合物且用 EtOAc ($3 \times 200 \text{ mL}$)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(30 g, 81%)。

【0349】 2-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氨基-乙基)環丙烷甲酸：在 25°C下向 2-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氨基-乙基)環丙烷甲酸甲基酯(30 g, 140.02 mmol)於 THF (100 mL)、EtOH (100 mL)及 H₂O (100 mL)中之混合物一次性添加 LiOH·H₂O (11.75 g, 280.04 mmol)。將混合物在 25°C下攪拌 2 h。將反應混合物在減壓下濃縮。用水(50 mL)稀釋殘餘物，且接著用 MTBE (25 mL)萃取。用 HCl 水溶液(1 N)將有機相調整至 pH = 3~4。用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取水相。用鹽水(100 mL)洗

滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(21 g, 75%)。

【0350】 2-(2-(羥基甲基)環丙基)-2-甲基-丙酸乙基酯：在 N_2 下在 0°C 下向 2-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氨基-乙基)環丙烷甲酸(10 g, 49.94 mmol)於 THF (100 mL) 中之溶液逐滴添加 $\text{BH}_3\text{·THF}$ (1 M, 149.83 mL)。將混合物在 0°C 下攪拌 30 min.，接著升溫至 25°C 且攪拌 3 h。用水(100 mL)使反應混合物淬滅且用 EtOAc (3×50 mL)萃取。用鹽水(5 mL)洗滌合併之有機層且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(6 g, 65%)。

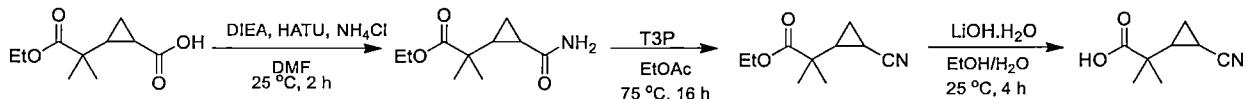
【0351】 2-(2-甲醯基環丙基)-2-甲基-丙酸乙基酯：在 N_2 下在 0°C 下向 2-(羥基甲基)環丙基)-2-甲基-丙酸乙基酯(0.5 g, 2.68 mmol)於 DCM (40 mL) 中之溶液添加 DMP (1.37 g, 3.22 mmol)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 1 h。用飽和 NaHCO_3 (10 mL)、 Na_2SO_3 水溶液(10 mL, 10%)及鹽水(10 mL)洗滌該混合物，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE: EtOAc = 100 至 10:1)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.25 g, 51%)。

【0352】 2-(2-(二氟甲基)環丙基)-2-甲基-丙酸乙基酯：在 N_2 下在 0°C 下向 2-(2-甲醯基環丙基)-2-甲基-丙酸乙基酯(150 mg, 814.19 mmol)於 DCM (2 mL) 中之混合物逐滴添加 DAST (328 mg, 2.04 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 30 min.，接著升溫至 25°C 且攪拌 16 h。將反應混合物緩慢傾倒至冰冷 NaHCO_3 溶液中，接著用 EtOAc (3×10 mL)萃取。用鹽水(5 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(150 mg, 89%)。

【0353】 2-(2-(二氟甲基)環丙基)-2-甲基-丙酸：在 25°C 下向 2-(2-(二氟甲基)環丙基)-2-甲基-丙酸乙基酯(150 mg, 727.35 μmol)於 EtOH (2 mL) 及 H_2O (1 mL) 中之混合物一次性添加 $\text{LiOH}\text{·H}_2\text{O}$ (183.13 mg, 4.36 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 30 min.，接著加熱至 70°C 且攪拌 16 h。使該混合物冷卻至 25°C 且在減壓下濃

縮。用水(3 mL)稀釋殘餘物且用 MTBE (5 mL)萃取。用 HCl 水溶液(1 N)將水相調整至 pH = 3~4，且用 EtOAc (3 × 5 mL)萃取。用鹽水(5 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至呈黃色油狀物之標題化合物(70 mg, 54%)。

方法 Y：2-(2-氯基環丙基)-2-甲基-丙酸之製備



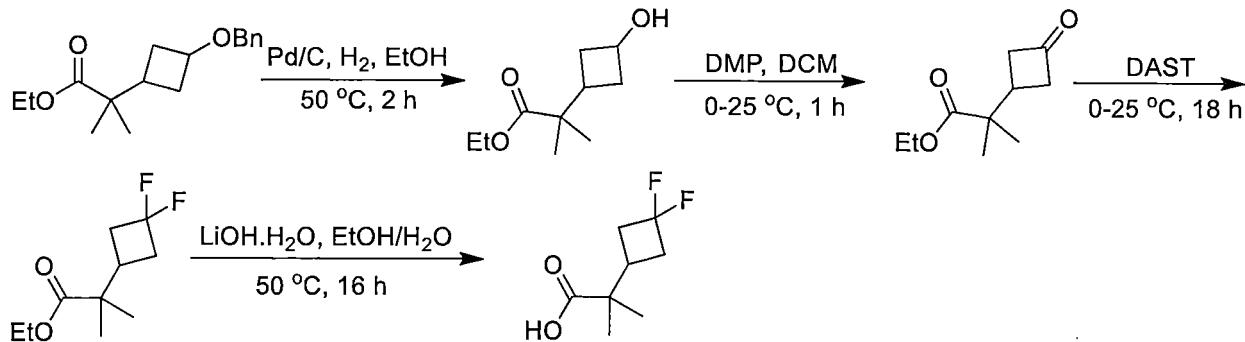
【0354】 2-(2-胺甲醯基環丙基)-2-甲基-丙酸乙基酯：在 25°C 下向 2-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氨基-乙基)環丙烷甲酸(280 mg, 1.40 mmol)於 DMF (2 mL) 中之溶液添加 NH₄Cl (449 mg, 8.39 mmol, 293.33 μL) 及 DIEA (1.08 g, 8.39 mmol, 1.46 mL) 且攪拌 10 min。在 25°C 下添加 HATU (1.06 g, 2.80 mmol)，且接著將混合物在 25°C 下攪拌 2 h。在 0°C 下用水(10 mL)使反應混合物淬滅，且接著用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈淺黃色油狀物之標題化合物(220 mg, 79%)。

【0355】 2-(2-氯基環丙基)-2-甲基-丙酸乙基酯：在 25°C 下向 2-(2-胺甲醯基環丙基)-2-甲基-丙酸乙基酯(0.22 g, 1.10 mmol)於 EtOAc (2 mL) 中之溶液添加 T3P (3.51 g, 5.52 mmol, 3.28 mL, 於 EtOAc 中 50%)，且接著將該溶液在 75°C 下攪拌 16 h。在 0°C 下用水(10 mL)使反應混合物淬滅，且接著用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 100:1 至 5:1)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(220 mg, 55%)。LC-MS: m/z = 182.2 [M+H]⁺。

【0356】 2-(2-氯基環丙基)-2-甲基-丙酸：在 25°C 下向 2-(2-氯基環丙基)-2-甲基-丙酸乙基酯(50 mg, 275.89 μmol)於 EtOH (2 mL) 及 H₂O (2 mL) 中之溶液添加 LiOH·H₂O (46 mg, 1.10 mmol)，且接著將該溶液在 25°C 下攪拌 4 h。用 EtOAc (3 ×

10 mL)洗滌反應混合物。藉由添加 HCl (1 M) 將水層調整至 pH = 4~5，且接著用 EtOAc (3×10 mL) 萃取。用鹽水 (10 mL) 洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈淺黃色油狀物之標題化合物 (40 mg, 95%)。

方法 Z：2-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基-丙酸之製備



【0357】 2-(3-羥基環丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯：在 N_2 下向 2-(3-苄基氧基環丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯 (3.2 g, 11.58 mmol) 於 EtOH (150 mL) 中之溶液添加 10% Pd/C (1 g)。將懸浮液在減壓下脫氣且用 H_2 吹掃若干次。將混合物在 50°C 下在 H_2 (50 psi) 下攪拌 2 h。過濾該混合物且將濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (2 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

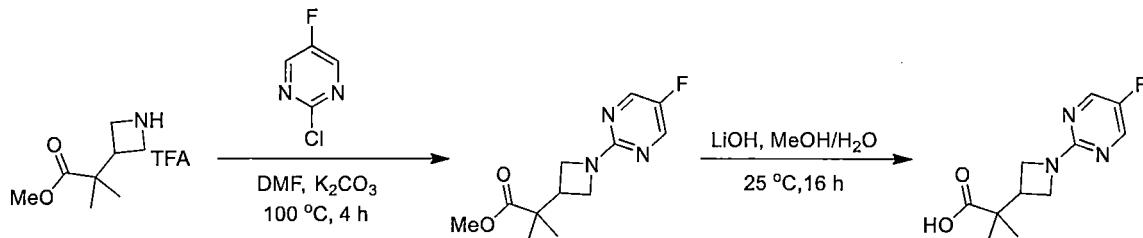
【0358】 2-甲基-2-(3-側氧基環丁基)丙酸乙基酯：在 N_2 下在 0°C 下向 2-(3-羥基環丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯 (2 g, 10.74 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之混合物添加 DMP (5.47 g, 12.89 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 1 h。用 DCM (60 mL) 稀釋該混合物且用飽和 NaHCO_3 (30 mL)、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL) 水溶液、鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析 (PE:EtOAc = 20:1 至 10:1) 純化殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物 (1 g, 51%)。

【0359】 2-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯：在 N_2 下在 0°C 下向 2-甲基-2-(3-側氧基環丁基)丙酸乙基酯 (0.3 g, 1.63 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之溶液添加 DAST (787 mg, 4.89 mmol)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 16 h。使該混合物冷卻至 0°C 且傾倒至冰水 (30 mL) 中。用飽和 NaHCO_3 將水相調整至 pH = 8，且用 MTBE

(3 × 20 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:MTBE = 30:1 至 20:1)純化所得殘餘物，以提供呈淺黃色油狀物之標題化合物(0.3 g, 89%)。

【0360】 2-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基-丙酸：在 N_2 下在 25°C 下向 2-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯(0.3 g, 1.45 mmol)於 EtOH (4 mL) 及 H_2O (2 mL) 中之溶液添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (366 mg, 8.73 mmol)。將反應混合物在 50°C 下加熱 16 h。在減壓下濃縮該混合物以去除 EtOH。用水(5 mL)稀釋剩餘水相且用 MTBE (5 mL)洗滌。用 HCl 水溶液(2 N)將水相調整至 $\text{pH} = 3\text{-}4$ ，且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。用鹽水(5 mL)洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(0.17 g, 66%)，其不經進一步純化即使用。

方法 AA：2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮雜環丁烷-3-基]-2-甲基-丙酸之製備

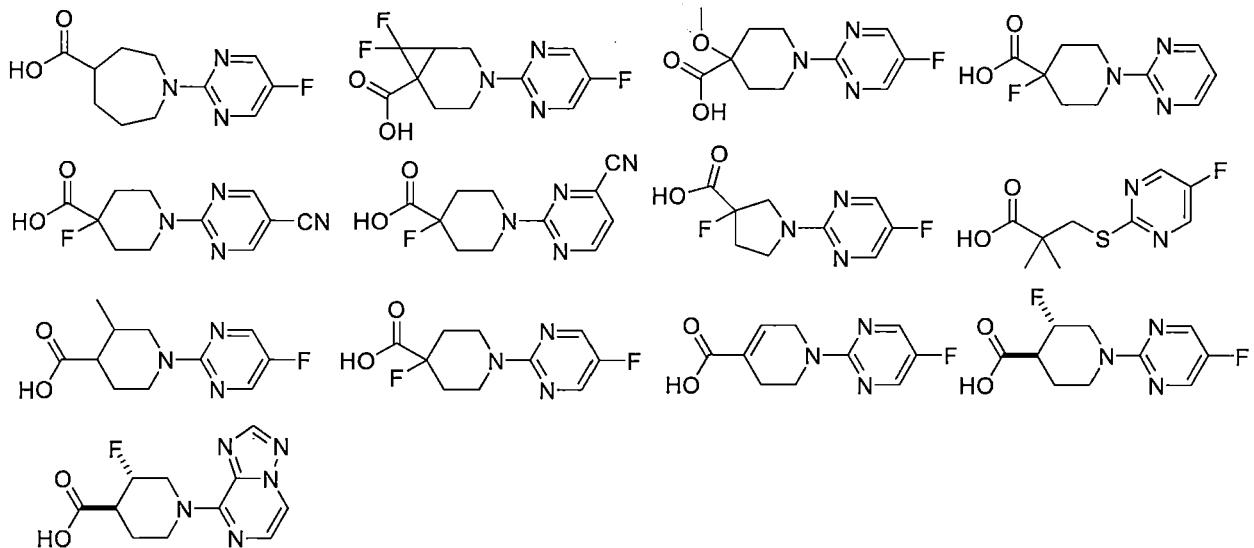


【0361】 2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮雜環丁烷-3-基]-2-甲基-丙酸甲基酯：在 N_2 下在 25°C 下向 2-(氮雜環丁烷-3-基)-2-甲基-丙酸甲基酯三氟乙酸鹽(0.2 g, 737.37 μmol)及 2-氯-5-氟-嘧啶(195 mg, 1.47 mmol)於 DMF (2 mL) 中之混合物添加 K_2CO_3 (407 mg, 2.95 mmol)。將反應混合物在 100°C 下加熱 4 h。使反應混合物冷卻至 25°C 且傾倒至冰水(60 mL)中。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO_2 , PE:EtOAc = 10:1)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(0.11 g, 59%)。

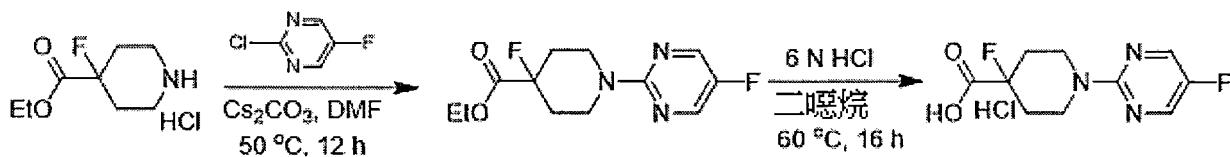
【0362】 2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮雜環丁烷-3-基]-2-甲基-丙酸：在 N_2 下在 25°C 下向 2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮雜環丁烷-3-基]-2-甲基-丙酸甲基酯(0.11 g, 434.32

μmol)於 MeOH (4 mL)及 H₂O (1 mL)中之溶液添加 LiOH·H₂O (182 mg, 4.34 mmol)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 16 h。使反應混合物冷卻至 0°C，用 HCl 水溶液(2 N)調整至 pH = 3-4，且在減壓下濃縮至乾燥，以提供呈黃色固體之標題化合物(0.103 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: m/z = 240.2 [M+H]⁺。

【0363】 以下中間體係使用與上文所述之彼等類似之程序來製備。在一些情形下，第一步係使用 TEA 或 DIPEA 作為鹼且 EtOH 作為溶劑在經由微波輻照加熱下進行。



方法 AB：4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸鹽酸鹽之製備

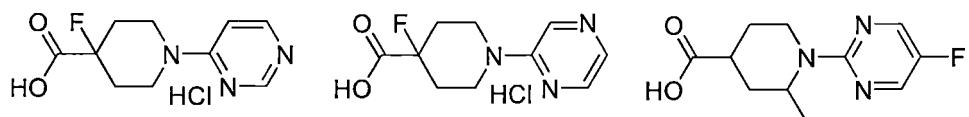


【0364】 4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯：向 4-氟六氫吡啶-4-甲酸乙基酯鹽酸鹽(500 mg, 2.36 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液添加 Cs₂CO₃ (1.54 g, 4.72 mmol)及 2-氯-5-氟-嘧啶(313 mg, 2.36 mmol)。將反應混合物在 50°C 下攪拌 12 h。用 H₂O (5 mL)稀釋該反應混合物且用 EtOAc (3 × 5 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱

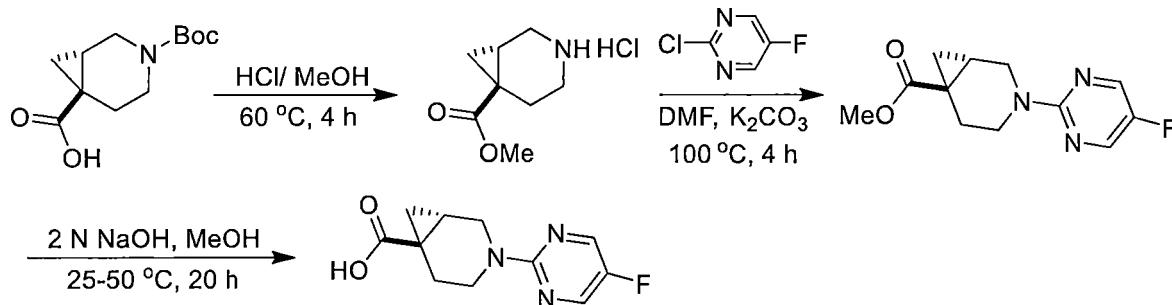
層析(SiO_2 , PE:EtOAc = 10:1 至 0:1)純化所得殘餘物，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(370 mg, 58%)。LCMS: $m/z = 272.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0365】 4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸鹽酸鹽：向 4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯(190 mg, 700.43 μmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液添加 HCl (6 M, 2 mL)。將反應混合物在 60°C 下攪拌 12 h 且接著在減壓下濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(170 mg, 90%)。LCMS: $m/z = 244.1, [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0366】 以下中間體係使用與上文所述之彼等類似之程序來製備。



方法 AC：順式-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氨基雜二環[4.1.0]庚烷-6-甲酸之製備



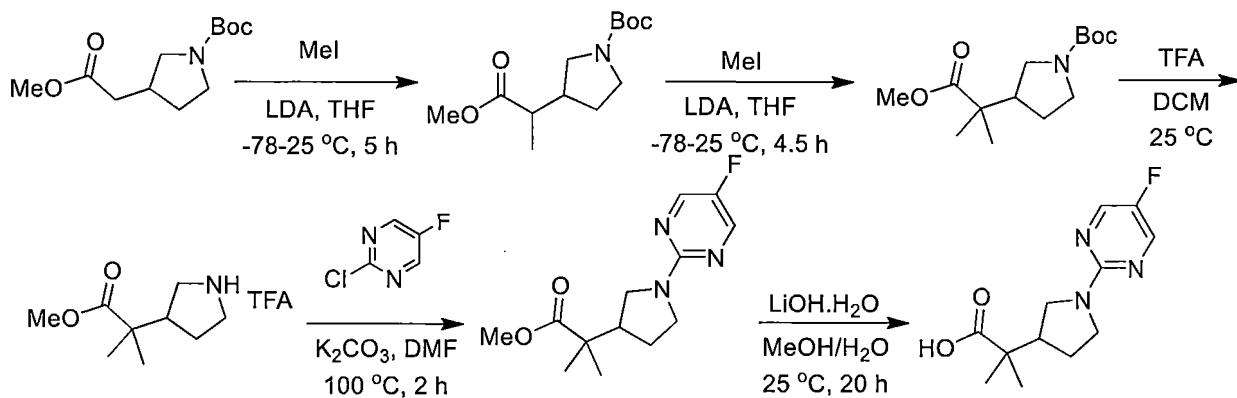
【0367】 順式-3-氨基雜二環[4.1.0]庚烷-6-甲酸酯鹽酸鹽：將順式-3-第三丁氧基羰基-3-氨基雜二環[4.1.0]庚烷-6-甲酸(100 mg, 414.45 μmol)於 HCl/MeOH (1 mL, 4 N)中之混合物在 60°C 下加熱 4 h。將反應混合物在減壓下濃縮以提供呈白色固體之標題化合物(0.096 g)，其直接用於下一步驟中。

【0368】 順式-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氨基雜二環[4.1.0]庚烷-6-甲酸甲基酯：向順式-3-氨基雜二環[4.1.0]庚烷-6-甲酸甲基酯鹽酸鹽(0.09 g, 469.59 μmol)及 2-氯-5-氟嘧啶(124 mg, 939.19 μmol)於 DMF (4 mL)中之混合物添加 K_2CO_3 (259 mg, 1.88 mmol)。將反應混合物在 100°C 下加熱 4 h。使該混合物冷卻至 25°C，傾倒至水(20 mL)中且用 EtOAc (3×10 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO_2 , PE:EtOAc = 9:1)純化所得

殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(0.1 g, 85%)。LC-MS: $m/z = 252.1 [M+H]^+$ 。

【0369】 順式-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氮雜二環[4.1.0]庚烷-6-甲酸：在 N_2 下在 $25^\circ C$ 下向順式-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氮雜二環[4.1.0]庚烷-6-甲酸甲基酯(0.1 g, 398.00 μmol)於 MeOH (4 mL) 中之混合物添加 NaOH (2 N, 0.8 mL)。將反應混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌 16 h 且接著在 $50^\circ C$ 下攪拌 4 h。使該混合物冷卻至 $25^\circ C$ 且在減壓下濃縮。用水(10 mL)稀釋所得殘餘物。用 $KHSO_4$ 水溶液(1 N)將溶液調整至 $pH = 3-4$ ，且用 DCM (3×10 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈白色固體之標題化合物(0.09 g, 95%)，其不經進一步純化即使用。

方法 AD：2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)-2-甲基丙酸之製備



【0370】 3-(2-甲氧基-1-甲基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯及 3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯：在 N_2 下在 $-40^\circ C$ 下向 DIPEA (645 mg, 6.37 mmol, 900 μL) 於 THF (5 mL) 中之混合物添加 n-BuLi (2.5 M, 2.47 mL)。將混合物在 $-40^\circ C$ 下攪拌 1 h。使該混合物冷卻至 $-78^\circ C$ ，且接著逐滴添加至 3-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(500 mg, 2.06 mmol)於 THF (5 mL) 中之溶液。將反應混合物在 $-78^\circ C$ 下攪拌 1 h。向該混合物添加 MeI (1.75 g, 12.33 mmol, 768 μL)，且將反應混合物在 $-78^\circ C$ 下攪拌 1 h，接著升溫至 $25^\circ C$ 且攪拌 2 h。用 H_2O (5 mL) 稀釋該反應混合物且用 EtOAc (3×5 mL) 萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓

下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1 至 3:1)純化所得殘餘物，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(0.5 g)。

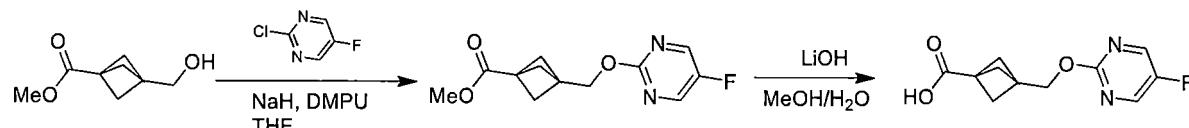
【0371】 3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯：在 N₂下在-40°C下向 DIPEA (610 mg, 6.02 mmol, 851 μL)於 THF (5 mL)中之混合物添加 n-BuLi (2.5 M, 2.33 mL)。將混合物在-40°C下攪拌 1 h。使該混合物冷卻至-78°C，且接著添加至 3-(2-甲氧基-1-甲基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯及 3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(0.50 g, 1.94 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液。將混合物在-78°C下攪拌 1 h。向該混合物添加 MeI (1.65 g, 11.66 mmol, 726 μL)，且將反應混合物在-78°C下攪拌 30 min。接著使該混合物升溫至 25°C且攪拌 2 h。用 H₂O (5 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (3 × 5 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1 至 3:1)純化所得殘餘物，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(0.2 g)。

【0372】 2-甲基-2-吡咯啶-3-基-丙酸甲基酯三氟乙酸鹽：向 3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(0.2 g, 737 μmol)於 DCM (6 mL) 中之溶液添加 TFA (1 mL)。將混合物在 25°C下攪拌 4 h 且接著在減壓下濃縮，得到呈棕色固體之標題化合物(390 mg)。

【0373】 2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)-2-甲基丙酸甲基酯：向 2-甲基-2-吡咯啶-3-基-丙酸甲基酯三氟乙酸鹽(390 mg, 684 μmol)於 DMF (5 mL) 中之溶液添加 K₂CO₃ (380 mg, 2.73 mmol)及 2-氯-5-氟-嘧啶(181 mg, 1.37 mmol, 169 μL)。將混合物在 100°C下攪拌 2 h。用水(5 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (3 × 5 mL) 萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 5:1)純化殘餘物，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(140 mg)。LCMS: m/z = 268.1 [M+H]⁺。

【0374】 2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)-2-甲基丙酸：向 2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)-2-甲基丙酸甲基酯(140 mg, 524 μmol)於 MeOH (4 mL)及 H₂O (1 mL)中之溶液添加 LiOH·H₂O (659 mg, 15.71 mmol)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 20 h。在減壓下濃縮該反應混合物。用 H₂O (3 mL)稀釋所得殘餘物且調整至 pH = 4。將混合物在減壓下濃縮以提供呈白色固體之標題化合物(132 mg, 99%)。

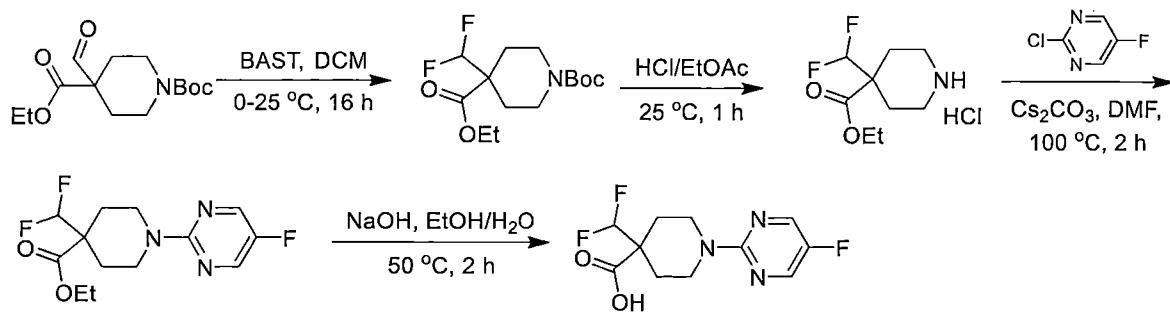
方法 AE：3-(((5-氟嘧啶-2-基)氧基)甲基)二環[1.1.1]-戊烷-1-甲酸之製備



【0375】 3-(((5-氟嘧啶-2-基)氧基)甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲基酯：在氮氣下在 0°C 下向 1-(羥基甲基)二環[1.1.1]戊烷-3-甲酸甲基酯(300 mg, 1.92 mmol)及 2-氯-5-氟-嘧啶(254.6 mg, 1.92 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液添加 DMPU (984.8 mg, 7.68 mmol)、4Å 分子篩及 NaH (153.7 mg, 3.84 mmol, 於礦物油中 60%)。將反應混合物在 20°C 下攪拌 3 h。經由矽藻土墊過濾該混合物，藉由在 0°C 下添加飽和 NH₄Cl (10 mL)使濾液淬滅。用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取水性混合物且用鹽水(2 × 10 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO₂, 3:1 PE/EtOAc)純化所得殘餘物，以提供呈白色固體之標題化合物(60 mg, 13%)。LCMS: m/z = 253.1 [M+H]⁺。

【0376】 3-(((5-氟嘧啶-2-基)氧基)甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸：向 1-[(5-氟嘧啶-2-基)氧基甲基]二環[1.1.1]戊烷-3-甲酸甲基酯(60 mg, 0.237 mmol)於 MeOH (2 mL)及 H₂O (1 mL)中之溶液添加 LiOH·H₂O (49.9 mg, 1.19 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 12 h。將反應混合物在減壓下濃縮以去除 MeOH。用 H₂O (3 mL)稀釋殘餘物且用 HCl 調整至 pH=4，且接著在減壓下濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(60 mg)。LCMS: m/z = 239.1 [M+H]⁺。

方法 AF：4-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸之製備



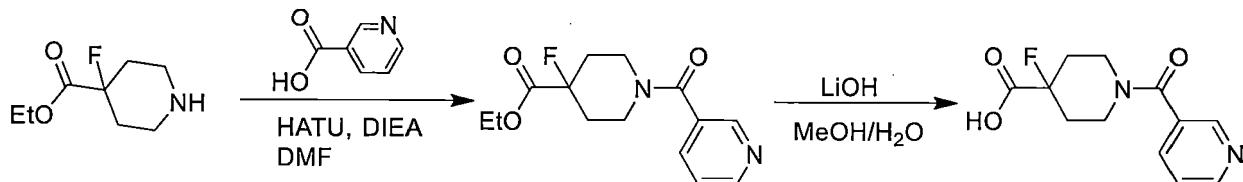
【0377】 4-(二氟甲基)六氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯：在 N₂ 下在 0°C 下向 4-甲醯基六氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯(1.2 g, 4.21 mmol)於 DCM (24 mL) 中之溶液添加 BAST (2.05 g, 9.25 mmol, 2.03 mL)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將該混合物傾倒至冰水(50 mL)中。用飽和 NaHCO₃ 水溶液將水相調整至 pH = 7-8。分離出有機相且用 DCM (30 mL) 萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.8 g, 62%)。

【0378】 4-(二氟甲基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯鹽酸鹽：將 4-(二氟甲基)六氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯(0.6 g, 1.95 mmol)於 HCl/EtOAc (4 M, 10 mL) 中之混合物在 25°C 下攪拌 1 h。將反應混合物在減壓下濃縮以提供呈無色油狀物之標題化合物(0.5 g)，其直接用於下一步驟中。LC-MS: m/z = 208.1 [M+H]⁺。

【0379】 4-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯：在 N₂ 下在 25°C 下向 4-(二氟甲基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯鹽酸鹽(0.5 g, 2.05 mmol)於 DMF (10 mL) 中之溶液添加 Cs₂CO₃ (2.67 g, 8.21 mmol) 及 2-氯-5-氟-嘧啶(543 mg, 4.10 mmol)。將反應混合物在 100°C 下加熱 2 h。使該混合物冷卻至 25°C 且傾倒至冰水 (60 mL) 中。用 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取水相。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc=10:1)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.52 g, 84%)。LC-MS: m/z = 304.1 [M+H]⁺。

【0380】 4-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-甲酸：在 N_2 下在 25°C 下向 4-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-甲酸乙基酯(0.28 g, 0.92 mmol)於 EtOH (4 mL) 及 H_2O (2 mL) 中之混合物添加 NaOH (147.71 mg, 3.69 mmol)。將混合物在 50°C 下攪拌 2 h。使該混合物冷卻至 25°C 且用水(30 mL)稀釋。用 MTBE (10 mL) 洗滌水相且用 2 N KHSO_4 水溶液將 pH 調整至 3-4。用 DCM (3×15 mL) 萃取水相，且用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈白色固體之標題化合物(0.24 g, 95%)，其直接用於下一步驟中。LC-MS: $m/z = 276.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

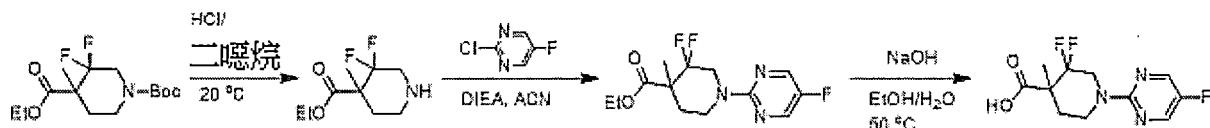
方法 AG：4-氟-1-(吡啶-3-羧基)六氢吡啶-4-甲酸之製備



【0381】 4-氟-1-(吡啶-3-羧基)六氢吡啶-4-甲酸乙基酯：向 4-氟六氢吡啶-4-甲酸乙基酯(200 mg, 0.94 mmol)及菸鹼酸(151 mg, 1.23 mmol)於 DMF (10 mL) 中之溶液添加 DIEA (366 mg, 2.83 mmol) 及 HATU (431 mg, 1.13 mmol)。將反應混合物在 20°C 下攪拌 2 h。用 H_2O (20 mL) 稀釋該反應混合物且用 EtOAc (3×20 mL) 萃取。用鹽水(2×10 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO_2 , $\text{DCM}:\text{MeOH} = 20:1$) 純化所得殘餘物以提供標題化合物(200 mg, 76%)。LCMS: $m/z = 281.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0382】 4-氟-1-(吡啶-3-羧基)六氢吡啶-4-甲酸：向 4-氟-1-(吡啶-3-羧基)六氢吡啶-4-甲酸乙基酯(45 mg, 0.16 mmol)於 MeOH (2 mL) 及 H_2O (1 mL) 中之混合物添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (34 mg, 0.80 mol)。將反應混合物在 20°C 下攪拌 12 h。將該反應混合物調整至 $\text{pH}=5$ 且在減壓下濃縮為呈黃色油狀物之標題化合物(38 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: $m/z = 253.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

方法 AH : 3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸之製備

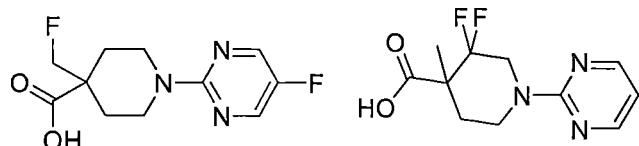


【0383】 3,3-二氟-4-甲基六氫吡啶-4-甲酸乙基酯鹽酸鹽：將 3,3-二氟-4-甲基六氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯(200 mg, 0.65 mmol)於 HCl/1,4-二噁烷(5 mL, 4 N)中之溶液在 20°C下攪拌 1 h。將混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(150 mg)。

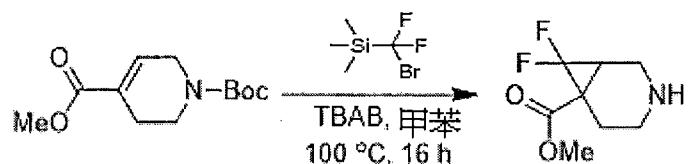
【0384】 3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸乙基酯：在 15°C 下向 2-氯-5-氟-嘧啶(150 mg, 1.13 mmol)及 3,3-二氟-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸乙基酯鹽酸鹽(235 mg, 0.96 mmol)於 MeCN (5 mL)中之混合物一次性添加 DIEA (146 mg, 1.13 mmol)。將混合物於密封管中在 120°C下加熱且攪拌 16 h。在減壓下濃縮該混合物且藉由製備型 TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 5:1)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(60 mg, 18%)。LCMS: m/z = 304.1 [M+H]⁺。

【0385】 3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸：向 3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸乙基酯(60 mg, 198 μmol)於 EtOH (2 mL)及 H₂O (0.4 mL)中之混合物一次性添加 NaOH (32 mg, 0.79 mmol)。將混合物在 50°C下加熱 4 h。在減壓下濃縮該混合物且將所得殘餘物溶解於水(2 mL)中。藉由添加 HCl 水溶液(2 N)將水相調整至 pH = 3。用 EtOAc (2 × 5 mL)萃取水相。用鹽水(5 mL)洗滌合併之有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈淺黃色固體之標題化合物(50 mg, 92%)。

【0386】 以下中間體係使用與上文所述之彼等類似之程序來製備。



方法 AI：7,7-二氟-3-氮雜二環[4.1.0]庚烷-6-甲酸甲基酯之製備

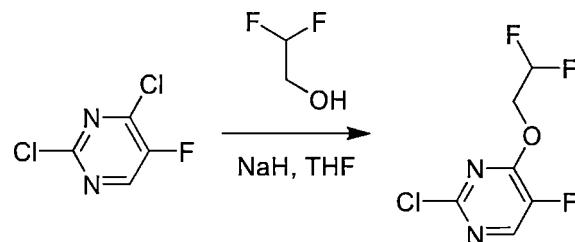


【0387】 在 N_2 下向 3,6-二氫-2H-吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-甲基酯(500 mg, 2.07 mmol)於甲苯(2.5 mL)中之溶液添加四丁基溴化銨(33 mg, 0.10 mmol) , 接著在 N_2 下逐滴添加[溴(二氟)甲基]-三甲基-矽烷(842 mg, 4.14 mmol)。將反應混合物於密封管中在 110°C下加熱且攪拌 16 h。將殘餘物過濾且在減壓下濃縮，以提供呈棕色油狀物之標題化合物(700 mg) , 其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $m/z = 192.1 [M+H]^+$ 。

方法 AJ：鉑催化之偶合：

【0388】 在微波輻照下將胺(1 equiv)、鹵芳基(1 equiv)、XPhos (0.1 equiv)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.1 equiv)及 $NaOt-Bu$ (4 equiv)於 1,4-二噁烷(0.2 M)中之混合物在 120°C 下加熱 120 min.。過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。藉由層析純化所得殘餘物。在一些情形下，所用配體係 BINAP，且溶劑係甲苯或 RuPhos Pd G3，其係在 THF 中使用作為溶劑。

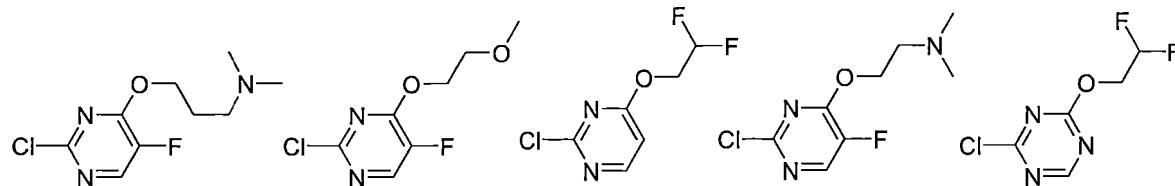
方法 AK：2-氯-4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-嘧啶之製備



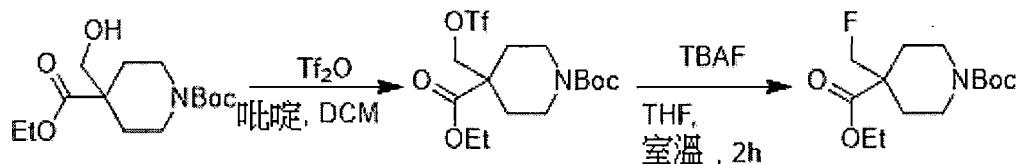
【0389】 在 0°C下向 2,4-二氯-5-氟-嘧啶(1 g, 5.99 mmol)及 2,2-二氟乙醇(540 mg, 6.59 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液分多次添加 NaH (287 mg, 7.19 mmol , 於礦物油中 60%)。使混合物升溫至 15°C且攪拌 1 h。用飽和 NH_4Cl (20 mL)使該混合物淬滅，且用 $EtOAc$ (2×10 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(20 mL)洗滌，

經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈淺黃色固體之標題化合物 (1.2 g, 94%)。LCMS: $m/z = 213.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0390】 以下中間體係使用與上文所述之彼等類似之程序來製備。



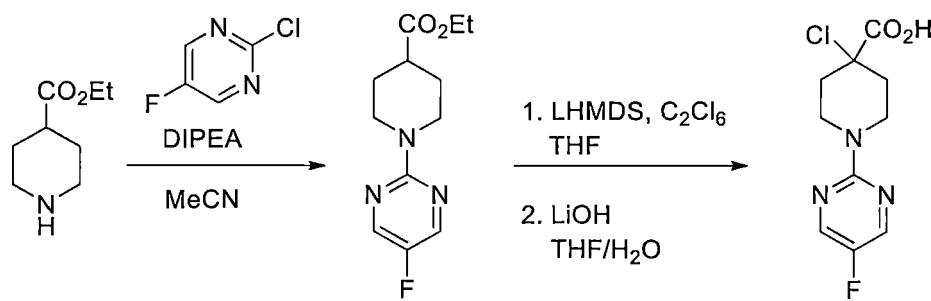
方法 AL：4-(氟甲基)六氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯之製備



【0391】 4-(三氟甲基磺醯基氧基甲基)六氫吡啶-1,4-二甲酸第三丁基酯 4-乙基酯：在 0°C 下向 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯 (300 mg, 1.04 mmol) 及吡啶 (248 mg, 3.13 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之溶液添加 Tf_2O (324 mg, 1.15 mmol)。將反應混合物在 20°C 下攪拌 2 h。將該混合物傾倒至 H_2O (10 mL) 中且用 DCM (2×5 mL) 萃取。用鹽水 (15 mL) 洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物 (340 mg, 78%)。產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0392】 4-(氟甲基)六氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯：向 4-(三氟甲基磺醯基氧基甲基)六氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯 (300 mg, 0.72 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液添加 TBAF (1.07 mmol, 於 THF 中 1 M, 1.07 mL)。將混合物在 20°C 下攪拌 1 h。在減壓下濃縮該反應混合物且藉由矽膠管柱層析 (PE:EtOAc = 10:1) 純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物 (180 mg, 87%)。

方法 AM：4-氯-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸之製備

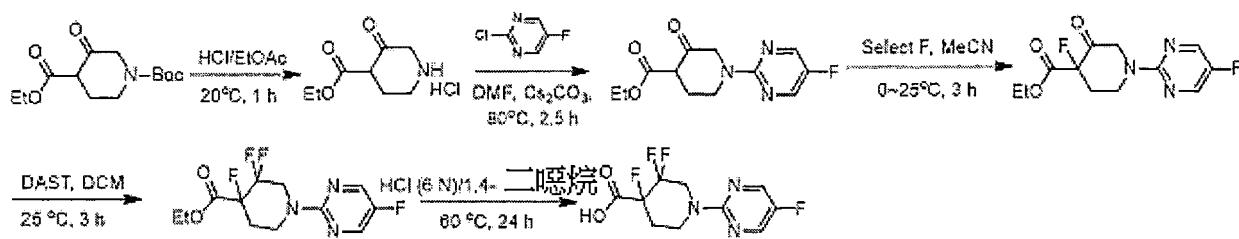


【0393】 1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯：向含有於 MeCN (31.8 mL) 中之六氫吡啶-4-甲酸乙基酯(2.0 g, 12.72 mmol)及 2-氯-5-氟嘧啶(1.57 mL, 12.72 mmol)之乾燥圓底燒瓶添加 DIPEA (6.65 mL, 38.17 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌過夜，且接著在減壓下濃縮。採用矽膠層析(0-10% EtOAc/己烷)純化粗製反應混合物，以提供呈無色油狀物之期望產物。

【0394】 4-氯-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯：在-78°C下向 1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯(426.0 mg, 1.68 mmol)於 THF (8.41 mL)中之溶液逐滴添加 LHMDS (2.02 mL, 於 THF 中之 1 M 溶液)。使反應混合物自-78°C經 3 h 升溫至 0°C，此時使反應混合物冷卻至-78°C且添加六氯乙烷(478 mg, 2.02 mmol)。使反應混合物自-78°C升溫至室溫過夜，此時用飽和 NH₄Cl 水溶液(20 mL)及 EtOAc (20 mL)稀釋反應混合物。分離各層，且用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水層。使合併之有機層經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。採用矽膠急速層析(0-25% EtOAc/己烷)純化粗製反應混合物，以提供呈無色油狀物之期望產物。

【0395】 4-氯-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸：向 4-氯-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯(81 mg, 0.282 mmol)於 THF (1 mL)及水(1 mL)中之溶液添加氫氧化鋰(67 mg, 2.82 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜且接著用 EtOAc (10 mL)稀釋。用水(2 × 10 mL)萃取有機層。用 1 M HCl 水溶液使水層酸化至 pH = 1，且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。使合併之有機層經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈白色固體之期望產物，其不經進一步純化即使用。

方法 AN：3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸之製備



【0396】 3-側氧基六氫吡啶-4-甲酸乙基酯鹽酸鹽：將 3-側氧基六氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯(2 g, 7.37 mmol)於 HCl/EtOAc (4 M, 20 mL)中之溶液在 20°C下攪拌 1 h。將混合物在減壓下濃縮，以提供呈白色固體之標題化合物 (1.4 g, 91%)。

【0397】 1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-側氧基-六氫吡啶-4-甲酸乙基酯：在 N₂下在 20°C 下向 3-側氧基六氫吡啶-4-甲酸乙基酯鹽酸鹽(200 mg, 1.17 mmol)及 2-氯-5-氟-嘧啶(310 mg, 2.34 mmol)於 DMF (5 mL)中之混合物添加 Cs₂CO₃ (1.14 g, 3.51 mmol)。將反應混合物在 80°C下攪拌 2.5 h。將該混合物傾倒至水(20 mL)中且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。用鹽水(3 × 10 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(PE:EtOAc = 20:1 至 10:1)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(330 mg, 15%)。LCMS: m/z = 268.1 [M+H]⁺。

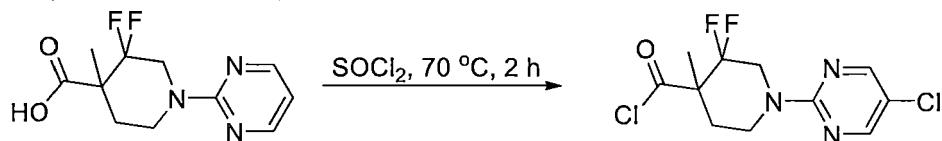
【0398】 4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-側氧基-六氫吡啶-4-甲酸乙基酯：在 N₂下在 0°C下向 1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-側氧基-六氫吡啶-4-甲酸乙基酯(0.35 g, 1.31 mmol)於 CH₃CN (20 mL)中之溶液添加 Selectfluor (464 mg, 1.31 mmol)。將反應混合物在 25°C下攪拌 3 h。將該混合物傾倒至冰水(60 mL)中且添加飽和 NaHCO₃ (3 mL)。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相，且用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈淺黃色油狀物之標題化合物 (0.37 g)。LCMS: m/z = 286.0 [M+H]⁺。

【0399】 3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯：在 N₂下在 25°C

下向 4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-側氨基-六氫吡啶-4-甲酸乙基酯(0.37 g, 1.30 mmol)於 DCM (5 mL) 中之溶液添加 DAST (418 mg, 2.59 mmol)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 3 h。將該混合物傾倒至冰水(30 mL)中。用飽和 NaHCO₃ 將 pH 調整至 7，且用 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈淺黃色油狀物之標題化合物(0.4 g)。LCMS: m/z = 308.1 [M+H]⁺。

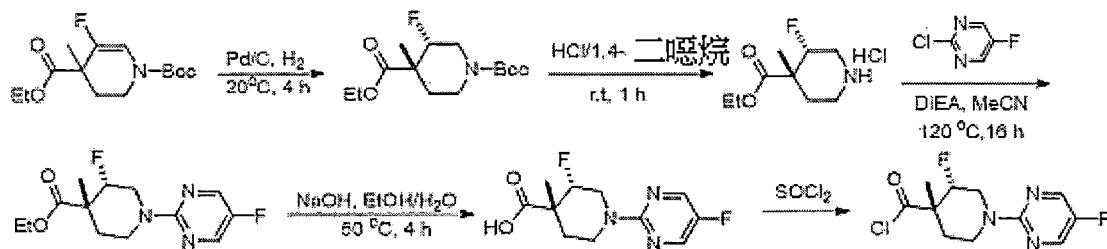
【0400】 3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸鹽酸鹽：在 N₂ 下在 25°C 下向 3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯(0.2 g, 651 μmol)於 1,4-二噁烷(5 mL) 中之溶液添加 6 N HCl (0.65 mmol, 10 mL)。將反應混合物在 60°C 下加熱且攪拌 24 h。使該混合物冷卻至 25°C 且在減壓下濃縮，以提供呈紅色固體之標題化合物(0.18 g, 88%)。LCMS: m/z = 280.2 [M+H]⁺。

方法 AO : 1-(5-氯嘧啶-2-基)-3,3-二氟-4-甲基六氫吡啶-4-甲醯氯之製備



【0401】 將 3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-六氫吡啶-4-甲酸(140 mg, 0.55 mmol)於 SOCl₂ (6 mL) 中之溶液在 70°C 下加熱且攪拌 2 h。將反應混合物在減壓下濃縮，以提供呈棕色油狀物之標題化合物(75 mg, 44%)。

方法 AP : 3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-甲醯氯之製備



【0402】 3-氟-4-甲基-六氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯：在 N₂ 下向 5-氟-4-甲基-2,3-二氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯(225 mg, 0.78

mmol)於 EtOAc (3 mL)中之溶液添加 10% Pd/C (100 mg)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H₂吹掃若干次。將混合物在 20°C下在 H₂ (50 psi)下攪拌 2 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物且將濾液在減壓下濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物 (220 mg, 97%)。

【0403】 3-氟-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸乙基酯鹽酸鹽：將 3-氟-4-甲基-六氫吡啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯(380 mg, 1.31 mmol)於 HCl/1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液在 10°C下攪拌 2 h。將反應溶液在減壓下濃縮，以提供呈白色固體之標題化合物(280 mg, 95%)。固體不經進一步純化即用於下一步驟中。

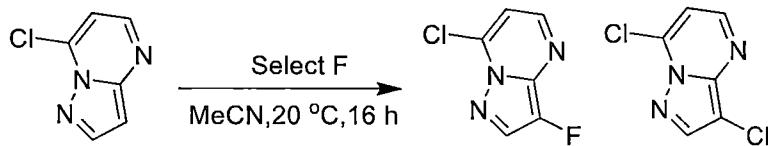
【0404】 3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸乙基酯：向 3-氟-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸乙基酯鹽酸鹽(280 mg, 1.24 mmol)及 2-氯-5-氟-嘧啶(329 mg, 2.48 mmol)於 MeCN (10 mL)中之溶液添加 DIEA (802 mg, 6.20 mmol, 1.08 mL)。將反應混合物於密封管中在 120°C下加熱 16 h。接著在減壓下濃縮反應溶液且藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 20:1 至 3:1)純化所得殘餘物，以提供呈黃色固體之標題化合物(170 mg, 48%)。

【0405】 3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸：向 3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸乙基酯(170 mg, 0.59 mmol)於 H₂O (2 mL)及 EtOH (10 mL)中之溶液添加 NaOH (119 mg, 2.98 mmol)，將反應溶液在 50°C下攪拌 12 h。在減壓下濃縮反應混合物且用飽和 KHSO₄ 溶液將所得殘餘物調整至 pH=3。用 EtOAc (3 × 5 mL)萃取水溶液，且用鹽水(5 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈黃色固體之標題化合物(130 mg, 85%)。

【0406】 3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-甲醯氯：將 3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸(112 mg, 0.44 mmol)於 SOCl₂ (155 mmol, 11 mL)中之溶液在 70°C下加熱 2 h。將反應混合物在減壓下濃縮，以提供呈黃色油狀物

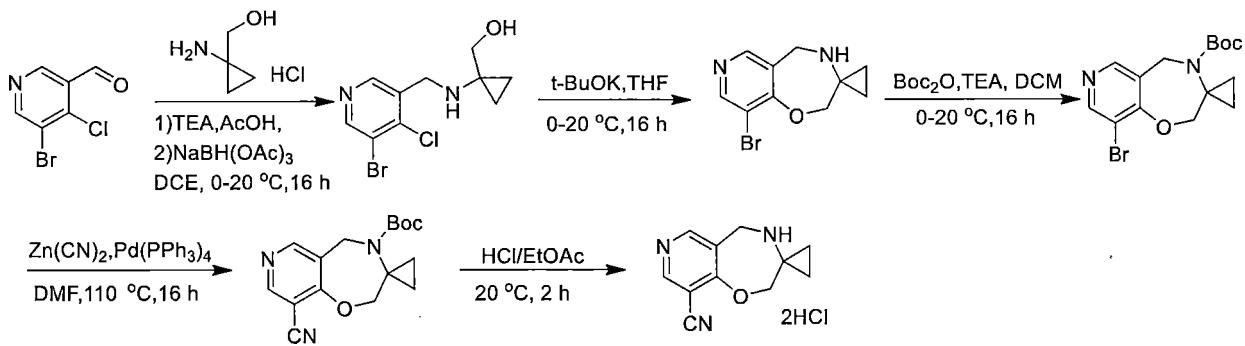
之標題化合物(120 mg, 定量)。

方法 AQ：7-氯-3-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶及 3,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶之製備



【0407】 7-氯-3-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶及 3,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶：在 N_2 下在 $20^\circ C$ 下向 7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(200 mg, 1.30 mmol)於 MeCN (5 mL) 中之混合物添加 Selectfluor (554 mg, 1.56 mmol)。將混合物在 $20^\circ C$ 下攪拌 16 h。將該混合物傾倒至水(10 mL)中且用 EtOAc (3×3 mL) 萃取。使合併之有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO_2 , PE:EtOAc = 3:1) 純化殘餘物，以提供呈黃色固體之 7-氯-3-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶及 3,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶之混合物(110 mg, F:Cl = 約 5:2)。

方法 AR：螺[4,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮-3,1'-環丙烷]-9-甲腈之製備



【0408】 1-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基胺基]環丙基]甲醇：在 N_2 下在 $0^\circ C$ 下向 5-溴-4-氯-3-吡啶-3-甲醛(3.5 g, 15.88 mmol)及(1-胺基環丙基)甲醇 HCl 鹽(2.94 g, 23.81 mmol)於 DCE (150 mL) 中之混合物添加 TEA (2.73 g, 26.99 mmol, 3.76 mL)。將混合物在 $20^\circ C$ 下攪拌 1 h，之後添加 AcOH (3.15 g, 52.39 mmol, 3 mL) 且攪拌 1 h。在 $0^\circ C$ 下向該混合物添加 $NaBH(OAc)_3$ (10.09 g, 47.63 mmol)，且在 $20^\circ C$ 下攪拌 16 h。將混合物傾倒至飽和 $NaHCO_3$ (100 mL) 中，且用 DCM:i-PrOH (3×30 mL, v:v = 3:1) 萃取。使合併之有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈黃色膠狀物之標題化合物(4.68 g)。LCMS: $m/z = 292.9 [M+H]^+$ 。

【0409】 9-溴螺[4,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮-3,1'-環丙烷]：在 N_2 下在 0°C 下向 [1-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基胺基]環丙基] 甲醇 (4.6 g, 15.78 mmol) 於 THF (300 mL) 中之混合物添加 t-BuOK (5.49 g, 48.91 mmol)。將混合物在 20°C 下攪拌 16 h。將該混合物傾倒至水 (100 mL) 中，且用 DCM:i-PrOH (3×30 mL, v:v = 3:1) 萃取。使合併之有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物 (3.78 g, 93%)。LCMS: $\text{m/z} = 255.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

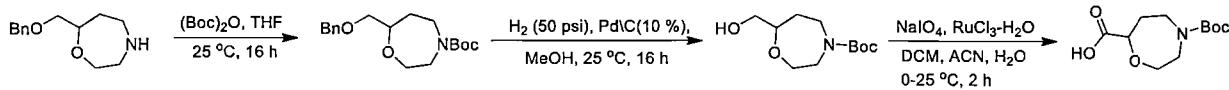
【0410】 9-溴螺[2,5-二氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-3,1'-環丙烷]-4-甲酸第三丁基酯：在 N_2 下在 $20^\circ C$ 下向 9-溴螺[4,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-3,1'-環丙烷] (3.78 g, 14.82 mmol) 及 TEA (3 g, 29.63 mmol, 4.12 mL) 於 DCM (50 mL) 中之混合物添加 Boc_2O (4.85 g, 22.23 mmol, 5.11 mL)。將反應混合物在 $20^\circ C$ 下攪拌 16 h。將該混合物傾倒至水 (50 mL) 中且用 DCM (3×20 mL) 萃取。使合併之有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析 (PE:EtOAc = 3:1 至 1:1) 純化所得殘餘物，以提供呈黃色固體之標題化合物 (1.7 g, 32%)。LCMS: $m/z = 355.0 [M+H]^+$ 。

【0411】 9-氯基螺[2,5-二氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呴-3,1'-環丙烷]-4-甲酸第三丁基酯：在 N_2 下在 $20^\circ C$ 下向 9-溴螺[2,5-二氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呴-3,1'-環丙烷]-4-甲酸第三丁基酯(1 g, 2.82 mmol)及 $Zn(CN)_2$ (331 mg, 2.82 mmol, 179 μL) 於 DMF (15 mL) 中之混合物添加 $Pd(PPh_3)_4$ (325 mg, 0.28 mmol)。將混合物在 $110^\circ C$ 下攪拌 16 h。過濾該混合物且將濾液傾倒至水(50 mL)中，且用 EtOAc (3×15 mL) 萃取。使合併之有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 3:1 至 1:1)純化所得殘餘物，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(670 mg, 79%)。

【0412】 螺[4,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮-3,1'-環丙烷]-9-甲腈二鹽酸鹽：在 20°C下在 N_2 下將 9-氯基螺[2,5-二氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮-3,1'-環丙烷]-9-甲腈二鹽酸

烷]-4-甲酸第三丁基酯(670 mg, 2.22 mmol)於 HCl/EtOAc (60 mmol, 4 M, 15 mL) 中之溶液在 20°C 下攪拌 1 h，且接著在減壓下濃縮，以提供呈白色固體之標題化合物(600 mg, 98%)。

方法 AS : 4-第三丁氧基羰基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-甲酸之製備

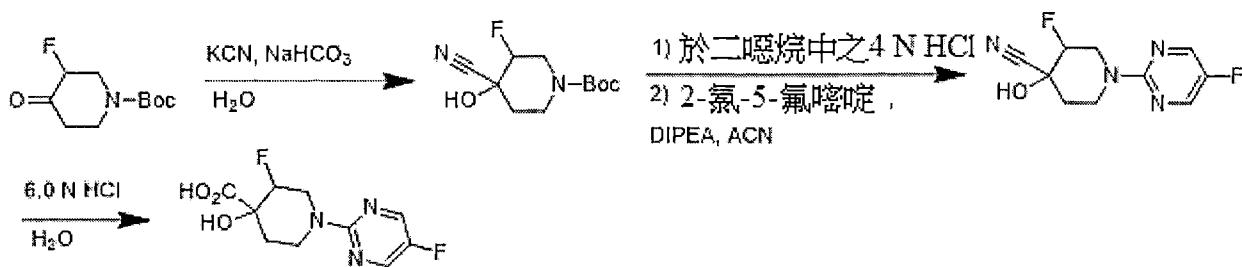


【0413】 7-(苄基氧基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁基酯：在 N₂ 下在 25°C 下向 7-(苄基氧基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷(3.2 g, 14.46 mmol)於 THF (50 mL) 中之溶液添加 Boc₂O (3.79 g, 17.35 mmol, 3.99 mL)。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。在減壓下濃縮該混合物。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1 至 5:1)純化所得殘餘物，以提供呈無色油狀物之標題化合物(4.2 g, 90%)。

【0414】 7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁基酯：在 N₂ 下向 7-(苄基氧基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁基酯(4.2 g, 13.07 mmol)於 MeOH (84 mL) 中之溶液添加 10% Pd/C (2 g)。將懸浮液在減壓下脫氣且用 H₂ 吹掃三次。將混合物在 25°C 下在 H₂ (50 psi) 下攪拌 16 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物且將濾液在減壓下濃縮，以提供呈無色油狀物之標題化合物(2.9 g, 96%)。

【0415】 4-第三丁氧基羰基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-甲酸：在 N₂ 下在 0°C 下向 7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁基酯(0.5 g, 2.16 mmol)於 DCM (4 mL)、CH₃CN (4 mL) 及 H₂O (8 mL) 中之溶液添加 NaIO₄ (1.39 g, 6.49 mmol, 359 μL)。添加 RuCl₃·H₂O (10 mg, 43 μmol)，且將混合物在 25°C 下攪拌 2 h。使該混合物冷卻至 0°C 且添加飽和 Na₂S₂O₃。用 2 N HCl 將混合物調整至 pH 約 4-5，且用 EtOAc (3 × 30 mL) 萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈灰色油狀物之標題化合物(0.32 g, 60%)。

方法 AT : 3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-羥基-六氫吡啶-4-甲酸之製備

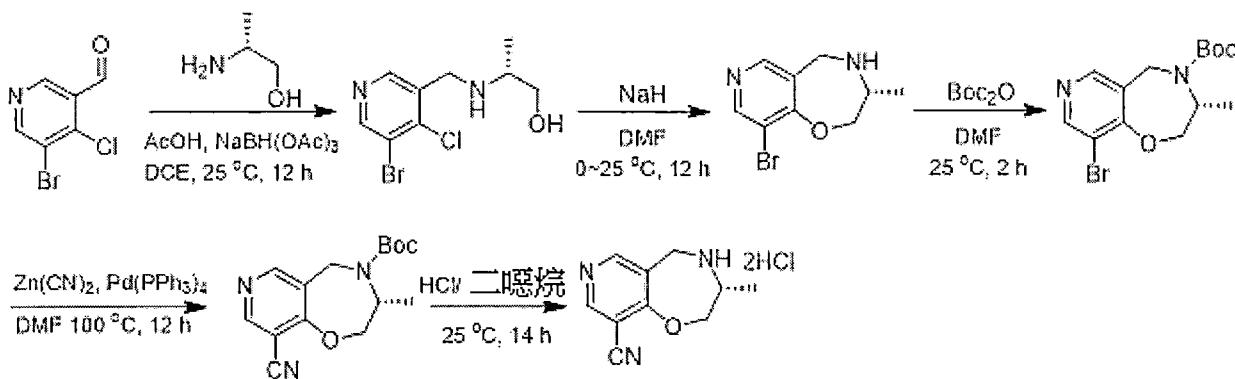


【0416】 4-氟基-3-氟-4-羥基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯：在室溫下將氰化鉀(1.6 g, 25.3 mmol)及 NaHCO₃ (3.9 g, 46.0 mmol)於水(60 mL)中之溶液逐滴添加至3-氟-4-側羥基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5.0 g, 23.0 mmol)於醚(92 mL)中之劇烈攪拌中之溶液。將反應混合物攪拌 15 h，且分離各層。用 CH₂Cl₂ (3 × 100 mL)萃取水層且使合併之有機層乾燥(MgSO₄)且在減壓下濃縮，以提供呈無色固體之標題化合物(4.9 g，86%產率)。LCMS: m/z = 245.3 [M+H]⁺。

【0417】 3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-羥基-六氫吡啶-4-甲腈：將 4-氟基-3-氟-4-羥基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(2.2 g, 9.01 mmol)溶解於二噁烷中之 4.0 N HCl (20 mL, 80 mmol)中，且將混合物在室溫下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮至乾燥。向所得殘餘物添加 MeCN (10 mL)，之後添加 2-氯-5-氟嘧啶(1.31 g, 9.91 mmol)及三乙胺(3.77 mL, 27.0 mmol)。將混合物在 80°C 下加熱 16 h 且接著在真空中濃縮，以提供黃色固體。藉由急速層析(於二氯甲烷中之 0-20% 甲醇)之純化提供呈無色固體之標題化合物。(1.31 g，61% 產率)。LCMS: m/z = 241.3 [M+H]⁺。

【0418】 3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-羥基-六氫吡啶-4-甲酸：將 3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-羥基-六氫吡啶-4-甲腈(350 mg, 1.46 mmol)添加至於水中之 6.0 N HCl (20 mL, 120 mmol)中，且將混合物在 70°C 下加熱 6 h。將該混合物濃縮至乾燥，溶解於水(50 mL)中。使用碳酸氫鈉水溶液將 pH 調整至 4.0，且將其用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。將有機層合併且濃縮以產生標題化合物，其直接用於下一步驟中。LC-MS: m/z = 260.3 [M+H]⁺。

方法 AU：(3R)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈之製備



【0419】 (2R)-2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基胺基]丙-1-醇：在 25°C 下向 5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(5 g, 22.68 mmol)於 DCE (100 mL) 中之溶液添加 (2R)-2-胺基丙-1-醇(3.41 g, 45.36 mmol, 3.54 mL)，之後添加 AcOH (2.72 g, 45.36 mmol, 2.59 mL)，且將混合物攪拌 10 min。添加 NaBH(OAc)3 (14.42 g, 68.04 mmol)，且將混合物在 25°C 下攪拌 12 h。用水(100 mL)稀釋反應混合物且攪拌 20 min。分離各層且用 i-PrOH/DCM 之混合物(v:v = 1:3, 3 × 50 mL)萃取水層。藉由飽和 NaHCO3 將水層調整至 pH = 7 ~ 8。用 i-PrOH:DCM 之混合物(v:v = 1:3；3 × 100 mL)萃取水層。用鹽水(2 × 100 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na2SO4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈黃色固體之標題化合物(3.77 g, 59%)。

【0420】 (3R)-9-溴-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡：在 N2 下在 0°C 下向 (2R)-2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基胺基]丙-1-醇(3.4 g, 12.16 mmol)於 DMF (70 mL) 中之溶液添加 NaH (486 mg, 12.16 mmol，於礦物油中 60%)，且接著將混合物在 25°C 下攪拌 12 h。藉由在 0°C 下添加飽和 NH4Cl (50 mL) 使反應混合物淬滅，且接著用 i-PrOH:DCM (v:v = 1:3；3 × 50 mL) 萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na2SO4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(27 g, 82%)。LCMS: m/z = 243.1 [M+H]⁺。

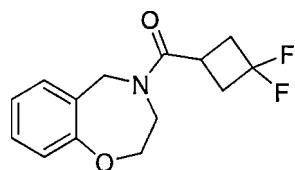
【0421】 (3R)-9-溴-3-甲基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-4-甲酸第三丁基酯：在 25°C 下向 (3R)-9-溴-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡(27 g, 9.44 mmol)於 DMF (20 mL) 中之溶液添加 Boc2O (4.12 g, 18.88 mmol, 4.34 mL)，

且將溶液在 25°C 下攪拌 2 h。在 25°C 下用水(100 mL)稀釋反應混合物，且用 EtOAc (3 × 100 mL) 萃取水相。用鹽水(2 × 50 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA = 10:1 至 0:1)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(2.5 g, 77%)。LCMS: m/z = 344.2 [M+H]⁺。

【0422】 (3R)-9-氟基-3-甲基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯：在 25°C 下向(3R)-9-溴-3-甲基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯(2.5 g, 7.28 mmol)於 DMF (50 mL) 中之混合物添加 Pd(PPh₃)₄ (2.53 g, 2.19 mmol) 及 Zn(CN)₂ (855 mg, 7.28 mmol)，且接著將溶液在 100°C 下攪拌 12 h。將反應混合物傾倒至 H₂O (50 mL) 中。用 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取混合物。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 30:1 至 0:1)純化所得殘餘物，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(2.19 g, 83%)。LCMS: m/z = 290.0 [M+H]⁺。

【0423】 (3R)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈二鹽酸鹽：將(3R)-9-氟基-3-甲基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-甲酸第三丁基酯(2.19 g, 6.06 mmol)於 HCl/1,4-二噁烷(4 M, 23.36 mL) 中之溶液在 25°C 下攪拌 14 h。將反應混合物過濾且用 MTBE (50 mL)洗滌，以提供呈白色固體之標題化合物(1.2 g, 76%)。

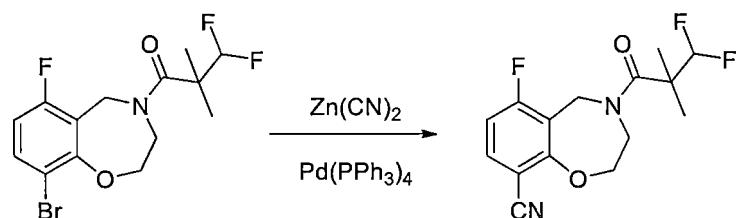
實例 1：(3,3-二氟環丁基)(2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮呴-4(5H)-基)甲酮之製備



【0424】 在 0°C 下向 2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮呴(75 mg, 0.5 mmol)於 THF (2.0 mL) 中之溶液添加 ⁱPrMgBr 溶液(183 μM, 3M/THF)。使溶液升溫至室溫且添加 3,3-二氟環丁烷甲酸甲基酯(113 mg, 0.75 mmol)，且將所得反應混合物攪拌過

夜。添加飽和 NH_4Cl 水溶液(10 mL)，之後添加 EtOAc (10 mL)。分離各層，且用 EtOAc (3×10 mL)萃取水層。使合併之有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。採用矽膠急速層析(0-100% EtOAc /己烷)純化粗製反應混合物，以提供呈澄清油狀物之期望產物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.02 (m, 4H), 4.68-4.51 (m, 2H), 4.13-3.79 (m, 4H), 3.25-2.83 (m, 3H), 2.81-2.61 (m, 2H)。LC-MS: $m/z = 268.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2: 4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-6-氟-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呼-9-甲腈之製備



【0425】 4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-6-氟-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呼-9-甲腈。向含有 1-(9-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呼-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮(43.0 mg, 0.12 mmol)及 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (13.8 mg, 0.12 mmol)之燒瓶添加 DMF (1.0 mL)。將溶液用氮氣脫氣 15 min.，且添加四(三苯基膦)鈀(0) (27.0 mg, 0.02 mmol)。將反應混合物加熱至 100°C 持續過夜，冷卻至室溫且用鹽水(10 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層，且用 EtOAc (3×10 mL)萃取水層。使合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物，以提供呈澄清油狀物之期望產物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.12 (t, $J = 56.5$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.48 (dd, $J = 5.6, 4.4$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 1.3$ Hz, 6H)。LC-MS: $m/z = 313.27$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0426】 表 1 之化合物可根據本文所述之方法來製備。

表 1

實例	名稱	結構	¹ H NMR	MS (M+H) ⁺	方法
3	2,2-二甲基 -1-(1,3,4,5-四氫 -2-苯并氮呴-2-基)丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.42 (dd, J = 4.8, 3.9 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 4.58-4.52 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 9H)	232.5	D
4	2,2-二甲基 -1-(1,3,4,5-四氫 -2-苯并氮呴-2-基)丁-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.41 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.99 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 1.85 (dt, J = 11.1, 5.6 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 0.77 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	246.5	A
5	3,3-二氟-2,2-二 甲基-1-(1,3,4,5- 四氫-2-苯并氮呴 -2-基)丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.41-7.39 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.16 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 0.3 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.35 (d, J = 2.7 Hz, 6H)	268.5	C
6	1-(3,5-二氫 -2H-1,4-苯并氧 氮呴-4-基)-2,2-二 甲基-丁-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.35 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.03 (qd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 1.63 (dq, J = 11.9, 7.5 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	248.5	A

7	1-(3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呑-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.33 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.15 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 1.3 Hz, 6H)	270.5	C
8	3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呑-4-基-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-六氫呑啶基]甲酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.22-8.18 (m, 2H), 7.38-7.19 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 4.75-4.63 (m, 4H), 4.20-3.93 (m, 4H), 3.01-2.66 (m, 3H), 1.85-1.66 (m, 4H)	357.9	W
9	3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呑-4-基-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-4-六氫呑啶基]甲酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.18 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 2H), 1.54 (ddd, J = 13.7, 9.7, 3.9 Hz, 2H), 1.33 (s, 3H)	371.7	W
10	1-(7-氯-2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮呑-4(5H)-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 1.3 Hz, 6H)。	304.10	A

11	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-(7-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮呼-4(5H)-基)丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.14-7.14 (m, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.1, 2.2, 0.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.15-4.13 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 5.4, 3.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	284.5	A
12	3,3-二氟-1-(8-甲氧基-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮呼-4-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.22-7.20 (m, 1H), 6.62-6.60 (m, 2H), 6.16 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 5.4, 3.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.37 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	300.5	C
13	3,3-二氟-1-(9-氟-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮呼-4(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.12-7.10 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.14 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	288.1	A
14	4-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮呼-4-基)-3,3-二甲基-4-侧氨基-丁腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.11-6.98 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.24 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.48-1.46 (m, 6H)	277.4	C
15	2-环丙基-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮呼-4-基)-2-甲基-丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.16-7.14 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 4H), 1.09 (s, 6H), 0.98 (tt, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)	278.5	C

16	4,4-二氟-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮呴-4-基)-2,2-二甲基-丁-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.13-7.11 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.00 (tt, J = 56.8, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 2H), 2.15 (td, J = 16.9, 4.5 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 1.7 Hz, 6H)	302.5	C
17	3,3,3-三氟-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮呴-4-基)-2-甲基-丙-1-酮			292.4	C
18	3,3-二氟-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮呴-4-基)-2,2-二甲基-丁-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.21-4.18 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 19.3 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 0.7 Hz, 6H)	302.4	C
19	2,2-二環丙基-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮呴-4-基)乙酮			290.4	C
20	3,3-二氟-1-(6-氟-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧化呴-4(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.16 (td, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.17 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 5.4, 4.3 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 1.4 Hz, 6H)	288.5	A

21	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-(3-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮环-4(5H)-基)丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.20-7.15 (m, 2H), 7.00 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.32-6.04 (m, 1H), 4.86-4.40 (m, 3H), 4.15 (qd, J = 13.9, 7.1 Hz, 2H), 1.36-1.31 (m, 9H)	284.4	A
22	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-7-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮环-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.33 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.31 (dd, J = 5.3, 4.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	313.1	B
23	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮环-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.33 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	295.3	B
24	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮环-9-甲腈		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.18 (d, J = 0.5 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 5.3, 4.0 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.02 (ddd, J = 13.6, 6.0, 3.9 Hz, 2H), 3.48 (ddd, J = 13.3, 9.6, 3.3 Hz, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.55 (ddd, J = 13.7, 9.6, 4.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H)	396.7	B

25	4-(3-氰基-2,2-二甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呴-9-甲腈		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.58 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.37 (dd, J = 5.4, 4.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.47 (s, 6H)	284.3	B
26	4-(2-環丙基-2-甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呴-9-甲腈		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.60 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H), 0.96 (tt, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H)	285.4	B
27	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呴-6-甲腈		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.35 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	295.5	B
28	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮呴-8-甲腈		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 2H), 4.05 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 2.6 Hz, 6H)	295.3	C

29	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.11 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.13 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	296.3	I
30	4-(2-環丙基-2-甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.71 (dd, J = 5.6, 4.7 Hz, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 1.03 (s, 1H), 1.01-0.95 (m, 6H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.34 (dd, J = 6.0, 4.5 Hz, 2H)	286.5	C
31	4-(3-氰基-2,2-二甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.74 (s, 1H), 8.70 (d, J = 0.3 Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 2H), 4.73-4.71 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.33 (s, 6H)	285.2	C
32	1-(7-氟-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮噃-4-基)-2,2-二甲基丁-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.08 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 1.64 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	266.2	A
33	3,3-二氟-1-(7-氟-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮噃-4-基)-2,2-二甲基丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.06 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.13 (t, J = 57.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 1.37 (s, 6H)	288.2	A

34	1-(2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂-4(5H)-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.38 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H)	271.0	B
35	1-(2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂-4(5H)-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)	271.1	B
36	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-(2-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂-4(5H)-基)丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.32-7.29 (m, 1H), 7.23 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.15 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 14.6, 0.8 Hz, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.14 (dt, J = 14.4, 1.6 Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 14.4, 9.5 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H) °	284.2	A
37	1-(9-溴-7-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮杂-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮			365.97	B

38	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-(1,2,4,5-四氢-3,2-苯并氧氮环-2-基)丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.35-7.15 (m, 4H), 6.25 (t, J = 57.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 1.35 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	270.2	D
39	2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羰基]-1,2,4,5-四氢-3,2-苯并氧氮环		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.20 (s, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.69 (td, J = 3.0, 13.3 Hz, 2H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 3H), 1.87-1.69 (m, 4H)	357.3	B
40	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (d, J = 0.5 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (dd, J = 5.6, 4.4 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.03 (ddd, J = 13.7, 6.1, 3.9 Hz, 2H), 3.48 (ddd, J = 13.4, 9.7, 3.4 Hz, 2H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.59 (ddd, J = 13.7, 9.6, 3.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H)	397.3	C
41	4-(4-甲基四氢哌喃-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.69-8.66 (m, 2H), 4.82 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.65-4.61 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)	302.2	C

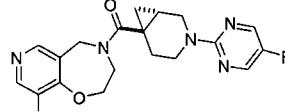
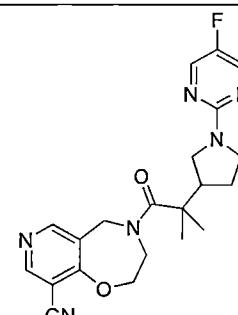
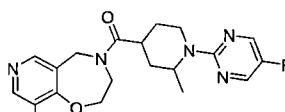
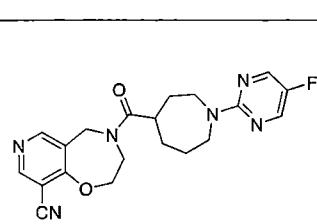
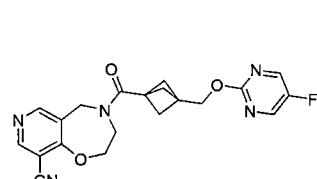
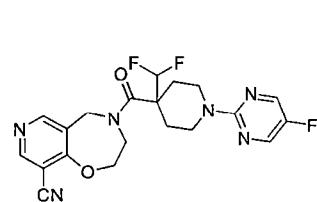
42	4-(3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.64-4.61 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 3H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.91 (ddd, J = 12.3, 7.0, 5.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H)	288.4	C
43	4-(2-甲氧基-2-甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.68-8.54 (m, 2H), 5.27-5.19 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 3H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.26-2.96 (m, 3H), 1.59-1.46 (m, 6H)	276.5	C
44	4-(二環[1.1.1]戊烷-3-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.68-8.53 (m, 2H), 4.94-4.75 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 6H)	270.5	C
45	4-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 1.53 (d, J = 0.6 Hz, 6H)	314.3	C
46	4-(1-環丙基環丙烷羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.76-8.72 (m, 1H), 8.70-8.63 (m, 1H), 5.15-4.78 (m, 2H), 4.27-4.11 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.55-3.39 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.37-0.31 (m, 2H), 0.15-0.04 (m, 2H)	284.2	C

52	(3R)-4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-3-甲基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.10 (dd, J = 57.3, 55.9 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.54 (dd, J = 13.3, 5.4 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 13.3, 11.1 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 21.2 Hz, 9H)	310.4	D
53	4-[1-(三氟甲基)環丁烷羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz ; CDCl ₃): δ 8.72-8.40 (m, 2H), 4.81-3.84 (m, 6H), 2.71-1.81 (m, 6H)	326.5	C
54	4-(2,2-二甲基丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz ; CDCl ₃): δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.67 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	274.18	C
55	3,3-二氟-1-(9-氟-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.27-5.95 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 1.38 (s, 6H)	289.3	D
56	4-(2-環丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			322.2	C
57	4-(2-(二氟甲基)-2-甲基丁醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			310.3	D

66	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-[8-(三氟甲基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-4-基]丙-1-酮			339.3	C
67	4-[2-甲基-2-(三氟甲基)丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4f][1,4]氧氮环-9-甲腈			328.3	B
68	3,3-二氟-1-(8-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮环-4-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮			288.3	C
69	4-[2-甲基-2-(三氟甲氧基)丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			330.3	C
70	4-(9-氟-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-4(5H)-基)-3,3-二甲基-4-侧氧基丁腈			278.3	C
71	4-(9-氟-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-4(5H)-基)-2,3,3-三甲基-4-侧氧基丁腈			292.3	C
72	4-(3-氰基-2,2-二甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			299.3	C
73	3-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-4-羰基)-3-甲基-戊腈			292.3	C

74	4-[2-(氟基甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			299.3	C
75	(3R)-4-(2,2-二甲基丁酰基)-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			288.3	C
76	(3R)-3-甲基-4-(2-甲基丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			274.3	C
77	(3R)-4-(3-氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			292.3	D
78	(3R)-4-(2,2-二甲基丙酰基)-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			274.1	D
79	3,3,3-三氟-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-4-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮			307.1	B
80	1-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-4-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮			253.3	D
81	4-(2-(1-羟基环丙基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			302.3	C

82	4-[2-(2-(二氟甲基)環丙基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮 噃-9-甲腈			335.4	C
83	4-[2-(2-氰基環丙基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H- 吡啶并 [3,4-f][1,4]氧氮 噃-9-甲腈			311.3	C
84	4-[2-(3,3-二氟環 丁基)-2-甲基-丙 醯基]-3,5-二氫 -2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧氮 噃-9-甲腈			336.2	C
85	4-[2-[1-(5-氟嘧啶 -2-基)氨基環丁 烷-3-基]-2-甲基- 丙醯基]-3,5-二氫 -2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧氮 噃-9-甲腈			397.4	C
86	(3R)-4-[4-氟 -1-(5-氟嘧啶-2- 基)六氫吡啶-4- 羰基]-3-甲基-3,5- 二氫-2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧氮 噃-9-甲腈			415.4	B
87	4-(4-氟-1-吡嗪-2- 基-六氫吡啶-4- 羰基)-3,5-二氫 -2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧氮 噃-9-甲腈			383.4	B
88	4-(4-氟-1-嘧啶-4- 基-六氫吡啶-4- 羰基)-3,5-二氫 -2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧氮 噃-9-甲腈			383.4	B

89	4-(順式-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氮雜二環[4.1.0]庚烷-6-羰基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			395.4	C
90	4-[2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基]-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			411.4	C
91	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			397.4	C
92	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮雜環庚烷-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			397.4	C
93	4-(3-(((5-氟嘧啶-2-基)氧基)甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-羰基)-3,5-二氫-4-氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			396.3	C
94	4-[4-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			433.3	C

95	4-[4-氟-1-(吡啶-3-羧基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			410.3	B
96	4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			433.3	D
97	4-(4-氟-1-喹唑啉-2-基-六氢吡啶-4-羧基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			433.4	W
98	4-[4-乙基-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			411.4	W
99	4-[7,7-二氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氨基雜二環[4.1.0]庚烷-6-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			431.1	C
100	4-[1-(5-環丙基嘧啶-2-基)-4-氟-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			423.4	W
101	4-[4-氟-1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			413.4	W

102	4-[1-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]-4-氟-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			449.4	W
103	4-[4-氟-1-(4-甲氧基嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			413.3	W
104	(3R)-4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羧基]-3-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			397.3	B
105	(3R)-4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲氧基-六氢吡啶-4-羧基]-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			427.4	D
106	4-(4-氟-1-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基-六氢吡啶-4-羧基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			422.3	W
107	4-[4-氟-1-(1-甲基吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			436.4	AJ
108	4-[4-氟-1-(5-甲基吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			436.2	AJ

109	4-(4-氟-1-咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基-六氢吡啶-4-羧基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			422.3	AJ
110	4-(4-氟-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氢吡啶-4-羧基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			422.3	W
111	4-[1-(6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-2-基)-4-氟-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			423.4	W
112	4-(4-氟-1-(5-氟嘧啶-4-基)六氢吡啶-4-羧基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			401.1	W
113	4-[4-氟-1-(3-氟-2-吡啶基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			400.3	AJ
114	4-[4-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-嘧啶-4-基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			431.3	W
115	4-[4-氟-1-(6-甲氧基-噻嗪-3-基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			413.4	AJ

116	4-(4-氟-1-噁嗪-3-基-六氫吡啶-4-羧基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			383.3	AJ
117	4-[1-(4-甲氧基嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			395.3	W
118	4-[1-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			413.3	W
119	(3R)-4-(1-(4-甲氧基嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			409.4	W
120	(3R)-4-(1-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			427.3	W
121	(9-氟-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-基)-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲氧基-4-六氫吡啶基]甲酮			406.3	W

122	(9-氟-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-基)-[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-甲氧基-4-六氫吡啶基]甲酮			436.3	W
123	4-[4-氟-1-[5-氟-4-(甲基胺基)嘧啶-2-基]六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			430.4	W
124	4-[1-[4-(環丙基胺基)-5-氟-嘧啶-2-基]-4-氟-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			456.4	W
125	4-[1-[4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-嘧啶-2-基]-4-氟-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			481.4	W
126	4-[4-氟-1-(5-氟-4-甲基硫基-嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			447.3	W
127	4-[1-[4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-5-氟-嘧啶-2-基]-4-氟-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			502.5	W

128	4-[1-(5-氯-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-氟-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			447.3	W
129	4-[1-(5-氯-4-甲氧基-嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			429.3	W
130	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-4-基)-[1-[5-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基]-4-六氢吡啶基]甲酮			450.4	W
131	4-(1-(4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			463.4	W
132	(1-(4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟嘧啶-2-基)-4-甲氧基六氢吡啶-4-基)(9-氟-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-4(5H)-基)甲酮			486.4	W
133	4-[1-[4-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			445.4	W

134	[1-[4-(2,2-二氟乙 氧基)嘧啶-2-基]]-4-甲氧基-4-六 氢吡啶基]- (9-氟-3,5-二氢-2H-吡 啶并[3,4-f][1,4] 氧氮呼-4-基)甲 酮			468.4	W
135	(9-氟-3,5-二氢 -2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧氮 呼-4-基)-(4-甲氧 基-1-嘧啶-2-基 -4-六氢吡啶基) 甲酮			388.2	W
136	[1-[4-[2-(二甲基 胺基)乙氧基]-5- 氟-嘧啶-2-基]-4- 甲氧基-4-六氢吡 啶基]- (9-氟-3,5- 二氢-2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧氮 呼-4-基)甲酮			493.3	W
137	4-(4-(氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2- 基)六氢吡啶-4- 羧基)-2,3,4,5-四 氢吡啶并 [3,4-f][1,4]氧氮 呼-9-甲腈			415.4	C
138	4-(3,3-二氟-1-甲 基-環丁烷羰基)-3,5-二氢-2H-吡 啶并[3,4-f][1,4] 氧氮呼-9-甲腈			308.5	C
139	4-[1-(二氟甲基) 環丙烷羰基]-3,5- 二氢-2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧氮 呼-9-甲腈			294.2	C
140	4 -(1-氟環丙烷羰 基)-3,5-二氢-2H- 吡啶并 [3,4-f][1,4]氧氮 呼-9-甲腈			262.5	C

141	4-(4,4,4-三氟-2-甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈			314.6	C
142	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈			310.6	C
143	4-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈			372.5	C
144	4-(3-氟-2,2-二甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈			278.6	C
145	4-(2,2,3-三甲基丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈			288.6	C
146	4-(2-環丙基丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈			272.5	C
147	4-[3-氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈			296.6	C
148	4-(2-甲基-2-甲基硫基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈			292.6	C
149	4-(4,4-二氟-2,2-二甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噃-9-甲腈			310.5	C

150	4-(3-甲氧基-2,2-二甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			290.5	C
151	4-(2-乙基-2-甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			288.6	C
152	4-[3,3,3-三氟-2-甲基-2-(三氟甲基)丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			368.2	C
153	4-(2-甲氧基-2-甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			290.7	C
154	4-(2-環丙基-2-甲氧基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			302.8	C
155	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			383.5	C
156	(9-氟-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-基)-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲酮			376.6	C
157	4-(4-氟-1-嘧啶-2-基-六氫吡啶-4-羰基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			383.66	C

158	4-(2-氯-2-甲基丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			280.19	C
159	2-[4-氟-4-(9-氟-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-羰基)-1-六氫吡啶基]嘧啶-5-甲腈			401.64	C
160	2-[4-氟-4-(9-氟-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-羰基)-1-六氫吡啶基]嘧啶-4-甲腈			401.69	C
161	4-[4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			401.64	W
162	4-[4-氟-1-(4-甲基嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			397.69	W
163	4-[4-氟-1-(5-甲基嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			397.69	W
164	4-[1-(5-氯嘧啶-2-基)-4-氟-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			417.32	W

165	4-[1-(5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-氟-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			425.72	W
166	4-[4-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			423.71	W
167	4-[4-氟-1-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			451.52	W
168	4-[4-氟-1-[4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			465.64	W
169	4-[4-氟-1-(9-甲基嘌呤-2-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			437.70	W
170	4-[4-氟-1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			451.56	W

171	4-[4-氟-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			451.61	W
172	4-[4-氟-1-(2-甲氧基嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			413.7	W
173	4-[4-氟-1-(5-甲基噁唑-4-羧基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			414.42	C
174	4-(9-氰基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-4-羧基)-4-氟-六氫吡啶-1-甲酸異丁基酯			405.76	D
175	4-(2,2-二甲基丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			260.56	D
176	4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			387.57	C
177	4-[4-氯-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			417.23	C

178	4-[1-(4-乙氧基-5-氟-嘧啶-2-基)-4-氟-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			445.47	W
179	4-[4-氟-1-(8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈				
180	4-(4-氟-1-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-基-六氢吡啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			422.7	W
181	4-[3-(5-氟嘧啶-2-基)硫基-2,2-二甲基-丙醯基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			388.4	C
182	4-[4-氰基-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			408.4	C
183	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧氮环-9-甲腈			382.4	B
184	4-[4-氟-1-(5-氟-4-甲基-嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			414.4	W

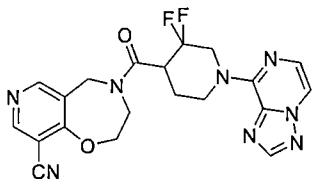
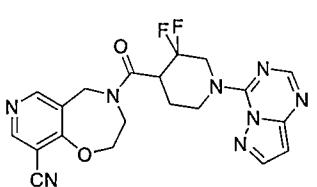
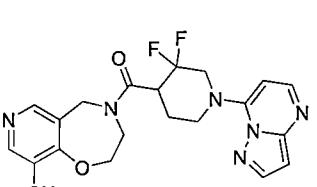
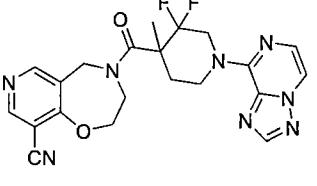
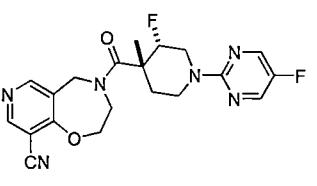
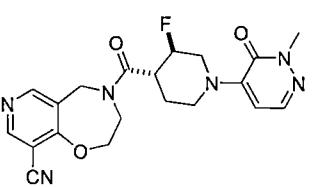
185	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲氧基-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噁-9-甲腈			413.4	W
186	4-[1-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-4-氟-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噁-9-甲腈			447.4	W
187	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噁-9-甲腈			397.4	C
188	4-[4-氟-1-(5-氟-2-吡啶基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噁-9-甲腈			400.4	W
189	4-[1-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-4-氟-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噁-9-甲腈			433.4	W
190	4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-4-甲氧基-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噁-9-甲腈			412.4	W
191	4-[4-氟-1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噁-9-甲腈			431.4	W

192	4-[1-(3,5-二氟-2-吡啶基)-4-氟-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			418.4	W
193	4-[1-(5,6-二氟-3-吡啶基)-4-氟-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			418.4	AJ
194	4-[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-甲氧基-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			443.4	W
195	4-[1-(5-氟-4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)-4-甲氧基-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			457.4	W
196	4-[4-氟-1-(5-氟-4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			445.4	W
197	4-[4-氟-1-(4-甲氧基喹唑啉-2-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			463.4	AJ
198	4-(4-氟-1-喹唑啉-2-基-六氢吡啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			433.4	AJ

199	4-[4-氟-1-(3-異噃啉基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			432.4	AJ
200	4-[4-氟-1-(2-噃啉基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			432.4	AJ
201	4-[1-(4-環丙基-5-氟-嘧啶-2-基)-4-氟-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			441.4	W
202	4-[1-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-4-氟-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			435.4	W
203	[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]-1-(3,4,5-四氫-2-苯并氮呴-2-基)甲酮			355.4	C
204	4-[1-(8-氟-[1,2,4]三噃并[1,5-c]嘧啶-5-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈				
205	4-(1-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-4-羰基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			404.4	W

206	4-[4-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			423.1	W
207	1-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-4-基)-2,2-二甲基-丁-1-酮			267.3	B
208	4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-羟基-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			417.4	B
209	[1-[4-(2,2-二氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基]-4-甲氧基-4-六氢吡啶基]- (9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-4-基)甲酮			469.4	W
210	[1-[4-(2,2-二氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基]-4-六氢吡啶基]- (9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-4-基)甲酮			439.4	W
211	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-羟基-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			399.4	W
212	4-[4-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			423.2	W

213	4-[3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			437.3	D
214	4-[3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			415.3	D
215	4-(1-(5-氯嘧啶-2-基)-3,3-二氟-4-甲基六氢吡啶-4-羧基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			449.3	D
216	4-[3,3-二氟-1-(5-氟-6-侧氧基-1H-嘧啶-2-基)-4-甲基-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			449.3	W
217	4-[3,3-二氟-1-[5-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基]-4-甲基-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			507.4	W
218	4-(3,3-二氟-1-咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基-六氢吡啶-4-羧基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			441.4	W

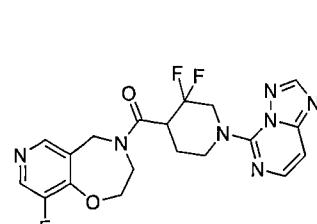
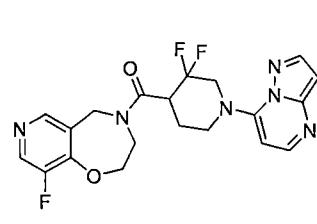
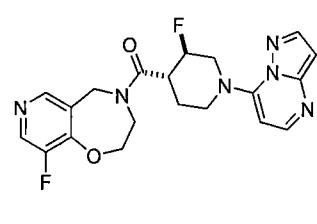
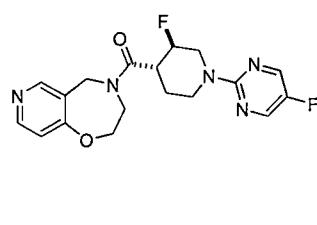
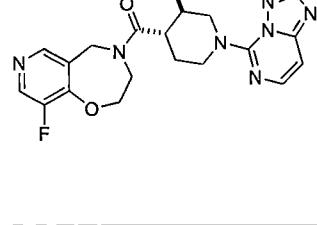
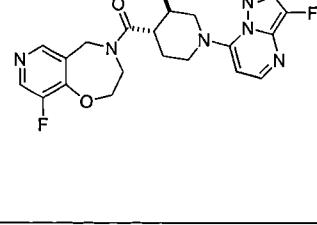
219	4-[3,3-二氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			441.3	W
220	4-(3,3-二氟-1-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基-六氢吡啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			441.4	W
221	4-(3,3-二氟-1-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基-六氢吡啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			440.4	W
222	4-[3,3-二氟-4-甲基-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			455.1	W
223	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			415.4	D
224	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-(2-甲基-3-侧氧基-噻嗪-4-基)-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈			435.0 [M+Na] ₊	AJ

225	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			423.1	W
226	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			440.1	W
227	4-[1-(3-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-(3,4)-反式-3-氟-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			456.1	W
228	4-[1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			422.1	W
229	4-[1-(3-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈			438.2	W
230	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羰基]螺[2,5-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-3,1'-环丙烷]-9-甲腈			409.1	D

231	4-[4-(5-氟嘧啶-2-基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			399.4	W
232	4-[4-氟-1-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			481.4	W
233	4-[1-(4-環丙基-5-氟-嘧啶-2-基)-4-甲氧基-六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈			453.4	W
234	3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-基-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲氧基-4-六氫吡啶基]甲酮			388.4	W
235	3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-基-[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-甲氧基-4-六氫吡啶基]甲酮			418.4	W
236	(9-氟-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-基)-[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲酮			406.4	W
237	[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]-[1,3,4,5-四氫-2-苯并氮呴-2-基]甲酮			385.4	W

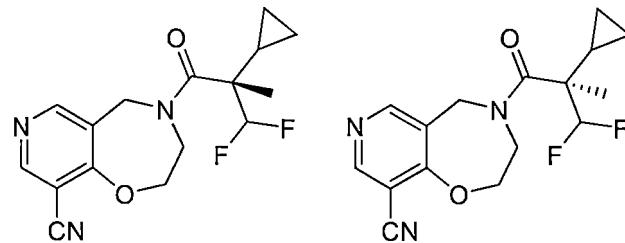
238	3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4] 氧氮呑-4-基-[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲酮			388.4	W
239	4-(4-甲氧基-1-嘧啶-2-基-六氫吡啶-4-羰基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呑-9-甲腈			395.4	W
240	4-(2-甲基四氫哌喃-2-羰基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呑-9-甲腈			301.3	B
241	4-[(3,4)-順式-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呑-9-甲腈			401.4	W
242	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呑-9-甲腈			401.4	B
243	4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呑-9-甲腈			419.4	W
244	[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-4-六氫吡啶基]-[3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呑-4-基]甲酮			407.4	B

245	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮 噠-9-甲腈			381.4	B
246	4-[3,3-二氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮 噠-9-甲腈			441.4	W
247	9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮 噠-4-基)-[(3,4)-反式-3-氟-1-(5-氟 嘧啶-2-基)-4-六 氢吡啶基]甲酮			394.4	B
248	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮 噠-4-基)-[1-(5-氟 嘧啶-2-基)-3,6-二 氢-2H-吡啶-4-基] 甲酮			374.4	B
249	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮 噠-9-甲腈			422.4	W
250	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮 噠-9-甲腈			423.4	W

251	[3,3-二氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-4-六氢吡啶基]-[9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-4-基)甲酮			434.4	W
252	(3,3-二氟-1-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基-4-六氢吡啶基)-[9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-4-基)甲酮			433.4	W
253	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-4-基)-[(3,4)-反式-3-氟-1-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基-4-六氢吡啶基]甲酮			415.4	W
254	3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-4-基-[(3,4)-反式-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-六氢吡啶基]甲酮			376.4	B
255	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-4-基)-[(3,4)-反式-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-4-六氢吡啶基]甲酮			416.4	W
256	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-4-基)-[(3,4)-反式-3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-4-六氢吡啶基]甲酮			433.4	W

257	(9-氟-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-基)-[(3,4)-反式-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-4-六氫吡啶基]甲酮			416.4	B
-----	---	--	--	-------	---

實例 258 及 259：4-[(2S)-2-環丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-[(2R)-2-環丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈之製備

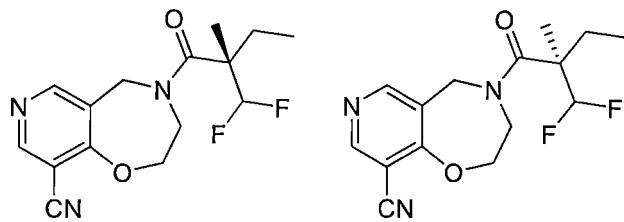


【0427】 外消旋 4-(2-環丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈係藉由 SFC 用以下條件來分離以提供兩種鏡像異構物：儀器：Thar SFC80 製備型 SFC；管柱：Chiralpak AD-H 250×30 mm i.d. $5 \mu\text{m}$ ；移動相 A： CO_2 ，移動相 B： EtOH ；梯度： $B\% = 25\%$ ；流速： 65 g/min. ；波長： 220 nm ；管柱溫度： 40°C ；系統背壓： 100 巴 。

【0428】 4-(2-環丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第一溶析峰，實例 258)。分離為淺黃色油狀物。LCMS: $m/z = 322.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0429】 4-(2-環丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第二溶析峰，實例 259)。分離為淺黃色油狀物。LCMS: $m/z = 322.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 260 及 261：4-[(2S)-2-(二氟甲基)-2-甲基丁醯基]-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-[(2R)-2-(二氟甲基)-2-甲基丁醯基]-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈之製備



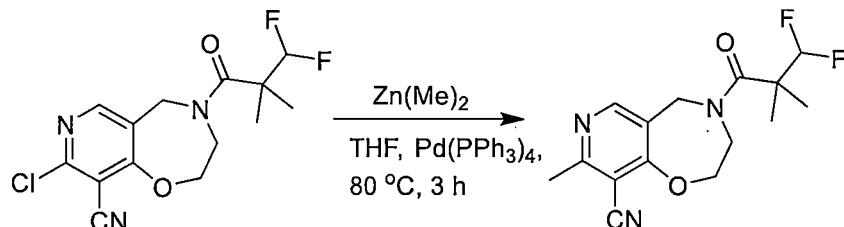
【0430】 外消旋 4-(2-(二氟甲基)-2-甲基丁醯基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]

氹氮呼-9-甲腈係藉由 SFC 管柱用以下條件來分離以提供兩種鏡像異構物：儀器：Thar SFC80 製備型 SFC；管柱：Chiralpak AD-H 250×30 mm i.d. $5 \mu\text{m}$ ；移動相 A： CO_2 ，移動相 B： EtOH ；梯度： $\text{B}\% = 35\%$ ；流速： 65 g/min. ；波長： 220 nm ；管柱溫度： 40°C ；系統背壓：100 巴。

【0431】 4-(2-(二氟甲基)-2-甲基丁醯基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氹氮呼-9-甲腈(第一溶析峰，實例 260)。分離為黃色油狀物。LCMS: $\text{m/z} = 310.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0432】 4-(2-(二氟甲基)-2-甲基丁醯基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氹氮呼-9-甲腈(第二溶析峰，實例 261)。分離為黃色油狀物。LCMS: $\text{m/z} = 310.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

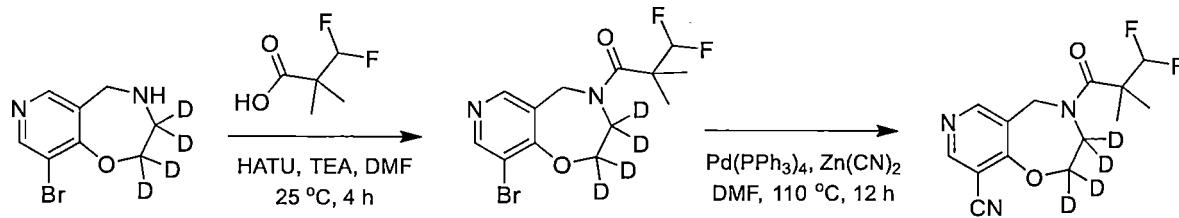
實例 262：4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-8-甲基-3,5-二氹-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氹氮呼-9-甲腈之製備



【0433】 在 N_2 下向 8-氯-4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-3,5-二氹-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氹氮呼-9-甲腈(30 mg, 0.091 mmol)於 THF (3 mL) 中之混合物添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 mg, 0.0091 mmol)，之後添加 $\text{Zn}(\text{Me})_2$ (1 M, 91 μL)，且將反應混合物在 80°C 下攪拌 3 h。接著用水(5 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (3×5 mL) 萃取。將有機層合併，用鹽水(5 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 用以下條件製備型 HPLC 來純化所得殘餘物：(管柱：Nano-micro Kromasil C18 100×30 mm $5 \mu\text{m}$ ；移動相： $[\text{A-TFA}/\text{H}_2\text{O} = 0.075\% \text{ v/v}$ ；

B-ACN]，梯度 B%：15%-40%，經 10 min.)。用飽和 NaHCO_3 溶液將含有期望產物之級分調整至 $\text{pH} = 7$ ，且用 EtOAc ($3 \times 10 \text{ mL}$)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體之標題化合物。LCMS: $m/z = 310.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 263：2,2,3,3-四氘-4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-5H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮呼-9-甲臍之製備

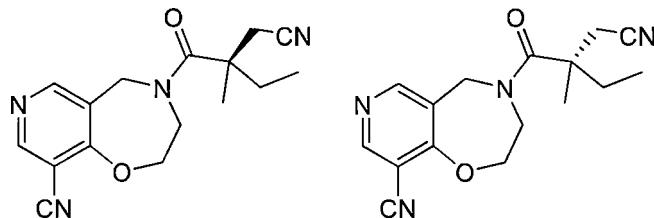


【0434】 9-溴-2,2,3,3-四氘-4,5-二氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮呼：標題化合物係使用方法 C 採用 9-溴-2,2,3,3-四氘-4,5-二氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮呼(600 mg, 2.57 mmol)及 3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酸(391 mg, 2.83 mmol)來製備。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 5:1 至 1:1)純化粗產物，得到呈黃色糖漿之標題化合物。LCMS: $m/z = 352.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0435】 2,2,3,3-四氘-4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙醯基)-5H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮呼-9-甲臍：向 1-(9-溴-2,2,3,3-四氘-5H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮呼-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮(500 mg, 1.42 mmol)於無水 DMF (20 mL) 中之溶液添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (491 mg, 424.69 μmol) 及 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (183 mg, 1.56 mmol)。將反應混合物加熱至 100°C 且在 N_2 下攪拌 12 h。用 EtOAc (20 mL) 稀釋該反應混合物，過濾且在減壓下濃縮。用水(40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌濾液，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 5:1 至 1:1)純化殘餘物以提供粗產物(92% HPLC 純度)。藉由製備型 HPLC 用以下條件進一步純化粗產物：管柱：Xtimate C18 150 \times 25 mm 5 μm ；移動相：[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：20%-50%，經 10.5 min。用 EtOAc ($3 \times 10 \text{ mL}$) 萃取溶析液。用鹽水(10 mL)

洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈白色固體之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.09 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.38 (s, 6H)。LCMS: $m/z = 300.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 264 及 265：4-[(2S)-2-(氟基甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-[(2R)-2-(氟基甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈之製備

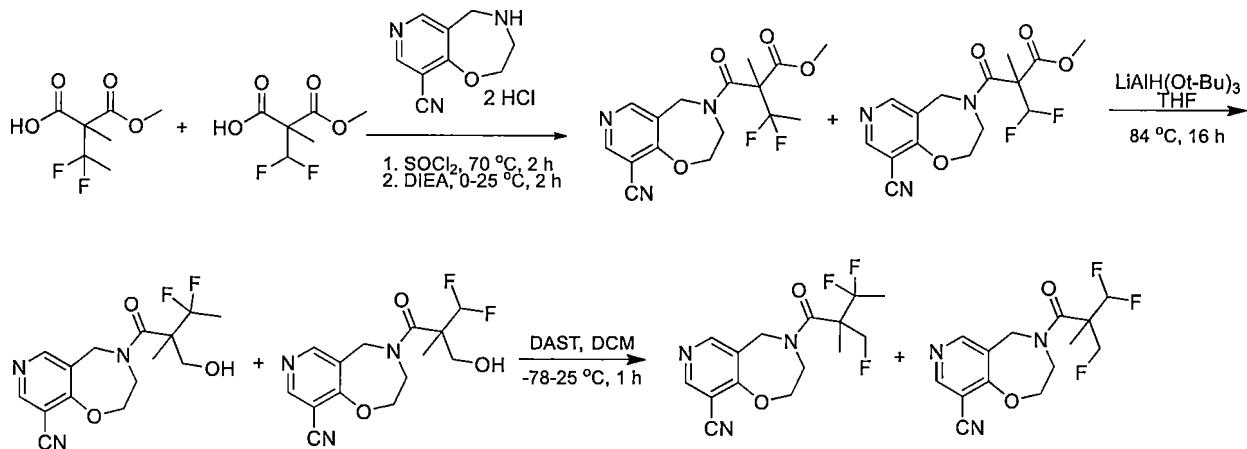


【0436】 外消旋 4-[(2-(氟基甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈係藉由 SFC 在以下條件下分離以提供兩種鏡像異構物：儀器：Thar SFC80 製備型 SFC；管柱：Chiralpak AD-H 250×30 mm i.d. $5 \mu\text{m}$ ；移動相 A： CO_2 ，移動相 B： MeOH ；梯度：B% = 42%；流速：70 g/min.；波長：220 nm；管柱溫度：40°C；系統背壓：100 巴。

【0437】 4-[(2-(氟基甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第一溶析峰，實例 264)。分離為無色油狀物。LCMS: $m/z = 299.1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0438】 4-[(2-(氟基甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第二溶析峰，實例 265)。分離為無色油狀物。LCMS: $m/z = 299.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 266 及 267：4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(實例 266)及 4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(實例 267)之製備



【0439】 2-(9-氯基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化噁-4-羧基)-3,3-二氟-2-甲基-丁酸酯及 2-(9-氯基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化噁-4-羧基)-3,3-二氟-2-甲基-丙酸甲基酯：標題化合物係使用方法 D 來製備，得到呈無色油狀物之 2-(9-氯基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化噁-4-羧基)-3,3-二氟-2-甲基-丁酸甲基酯及 2-(9-氯基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化噁-4-羧基)-3,3-二氟-2-甲基-丙酸甲基酯之混合物(290 mg, 29%；比率= 4:5)。LC-MS: m/z = 340.3 [M+H]⁺； m/z = 354.3 [M+H]⁺。

【0440】 4-[3,3-二氟-2-(羥基甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化噁-9-甲腈及 4-[3,3-二氟-2-(羥基甲基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化噁-9-甲腈：在 N₂下在 25°C下向 2-(9-氯基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化噁-4-羧基)-3,3-二氟-2-甲基-丁酸甲基酯及 2-(9-氯基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化噁-4-羧基)-3,3-二氟-2-甲基-丙酸甲基酯於 THF (7 mL)中之混合物(0.29 g, 0.82 mmol)添加三-第三丁氧基氫化鋰鋁溶液(4.1 mmol, 4.1 mL, 於 THF 中 1 M)。接著將混合物加熱至 84°C且攪拌 16 h。使該混合物冷卻至 25°C，傾倒至冰冷 NH₄Cl 水溶液(20 mL)中且經由矽藻土墊過濾。用 EtOAc (3 × 10 mL)洗滌濾餅。用鹽水(10 mL)洗滌濾液，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型 TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 1:3)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物之混合物(100 mg, 38%；比率= 1:1)。LC-MS: m/z = 312.0

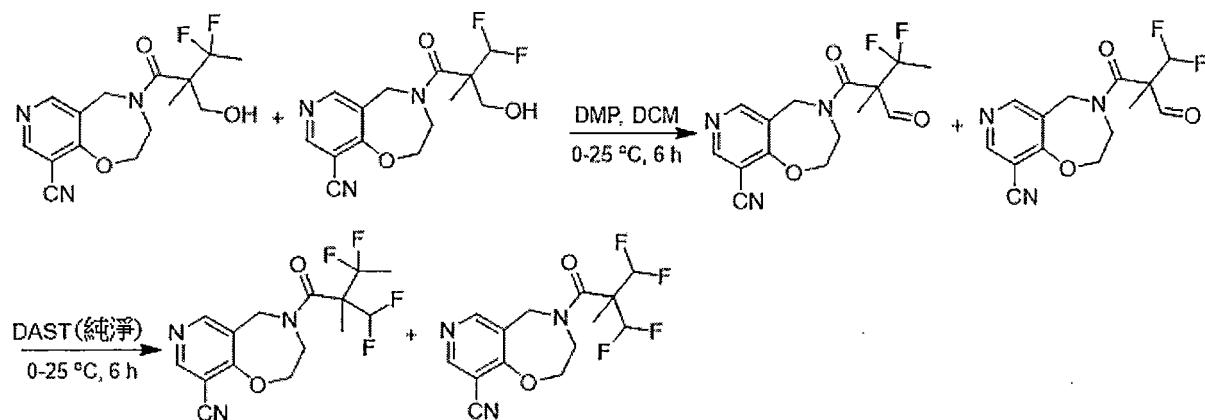
$[M+H]^+$; $m/z = 326.0$ $[M+H]^+$ 。

【0441】 4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈及 4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈：在 N_2 下在 $-78^\circ C$ 下向 4-[3,3-二氟-2-(羟基甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈及 4-[3,3-二氟-2-(羟基甲基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈(80 mg, 0.25 mmol)於 DCM (2 mL) 中之混合物添加 DAST (198 mg, 1.23 mmol)。使混合物升溫至 $25^\circ C$ 且攪拌 1 h。用 DCM (20 mL) 稀釋該混合物，且在 $0^\circ C$ 下用飽和 $NaHCO_3$ 調整至 $pH = 8$ 。分離出有機相，用鹽水 (5 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 用以下條件來純化所得殘餘物以得到標題化合物：管柱：Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm ；移動相：[水 (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-45%，經 10.5 min.。

【0442】 4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈(HPLC 中之第一溶析峰，實例 266)。分離為無色油狀物。LCMS: $m/z = 314.3$ $[M+H]^+$ 。

【0443】 4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈(HPLC 中之第二溶析峰，實例 267)。分離為淺黃色油狀物。LCMS: $m/z = 328.3$ $[M+H]^+$ 。

實例 268 及 269：4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈(實例 268)及 4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈(實例 269)之製備



【0444】 4-(3,3-二氟-2-甲醯基-2-甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-(3,3-二氟-2-甲醯基-2-甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈：在 N_2 下在 $0^\circ C$ 下向 4-[3,3-二氟-2-(羥基甲基)-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-[3,3-二氟-2-(羥基甲基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(0.1 g, 307.4 μmol)於 DCM (3 mL) 中之混合物添加 DMP (143 mg, 338.14 μmol)。將混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌 3 h。在 $0^\circ C$ 下向該混合物添加額外之 DMP (143 mg, 338.14 μmol)，且將混合物再攪拌 3 h。將該混合物添加至 EtOAc (50 mL)，且用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10 mL)、 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)、鹽水 (10 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO_2 , PE:EtOAc = 3:1) 純化殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物之混合物 (0.07 g, 71%)。LCMS: $m/z = 310.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $m/z = 324.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

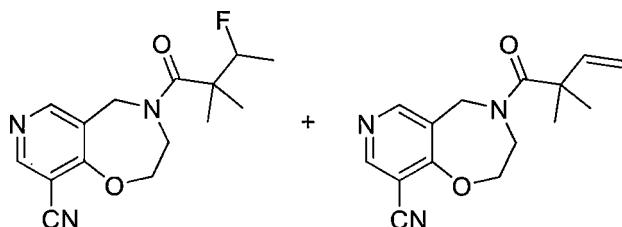
【0445】 4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈：在 N_2 下在 $0^\circ C$ 下向 4-(3,3-二氟-2-甲醯基-2-甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-(3,3-二氟-2-甲醯基-2-甲基-丙醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈之混合物 (0.12 g, 371.18 μmol) 添加純淨 DAST (2 mL)。將混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌 6 h。用 EtOAc (10

mL)稀釋該混合物，且接著在 0°C 下緩慢傾倒至飽和 NaHCO_3 (50 mL) 中。用 EtOAc (3×10 mL) 萃取水相。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 用以下條件來純化殘餘物以提供標題化合物：管柱：Waters Xbridge 150 × 25 mm 5 μm ；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-35%，經 10 min。

【0446】 4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(HPLC 中之第一溶析峰，實例 268)。分離為淺黃色固體。LCMS: $m/z = 332.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0447】 4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(HPLC 中之第二溶析峰，實例 269)。分離為淺黃色固體。LCMS: $m/z = 346.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

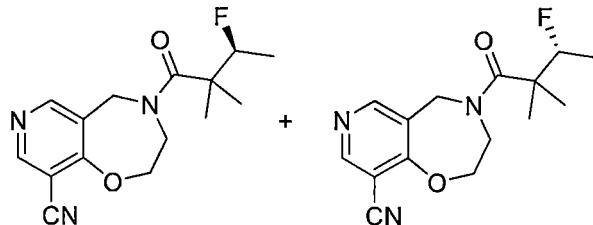
實例 270 及 271：4-(3-氟-2,2-二甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(實例 270)及 4-(2,2-二甲基丁-3-烯醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(實例 271)之製備



【0448】 標題化合物係使用一般程序 C 來製備且藉由製備型 TLC (PE: EtOAc = 1:1) 來純化，之後藉由 SFC 用以下條件進行純化以得到標題化合物：儀器：Thar SFC80 製備型 SFC；管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 30 mm i.d. 5 μm ；移動相 A： CO_2 ，移動相 B： MeOH ；梯度： $B\% = 20\%$ ；流速：48 g/min.；波長：220 nm；管柱溫度：40°C；系統背壓：100 巴。

【0449】 4-(3-氟-2,2-二甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第二溶析峰，實例 270)。分離為黃色油狀物。LCMS: $m/z = 292.3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

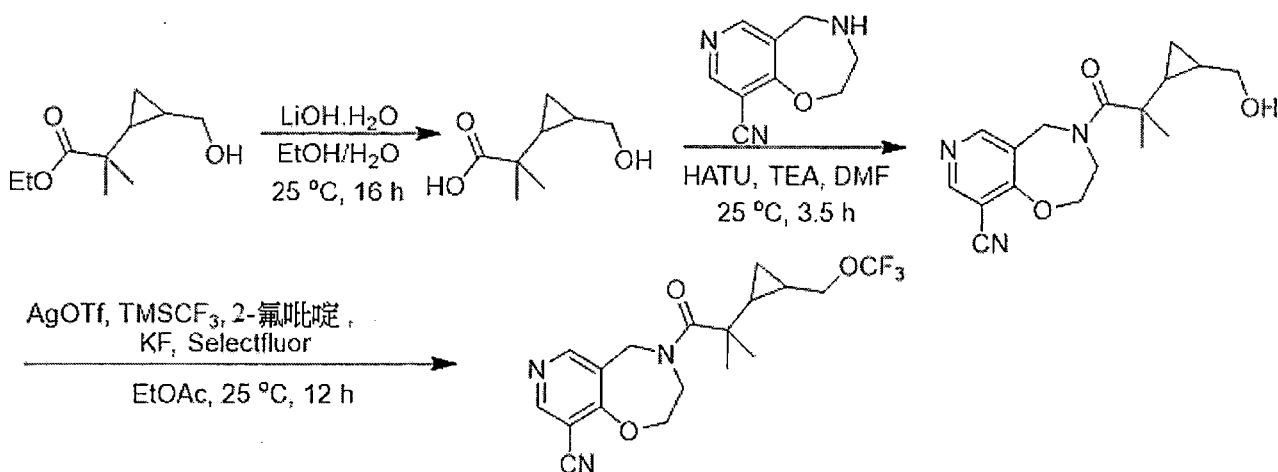
【0450】 4-(2,2-二甲基-3-烯醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噠-9-甲腈(第一溶析峰，實例 271)。分離為黃色油狀物。LCMS: $m/z = 272.3 [M+H]^+$ 。實例 272 及 273: 4-[(3S)-3-氟-2,2-二甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噠-9-甲腈及 4-[(3R)-3-氟-2,2-二甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噠-9-甲腈之製備



【0451】 外消旋 4-(3-氟-2,2-二甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噠-9-甲腈係藉由 SFC 用以下條件來分離以得到純淨鏡像異構物：儀器：Thar SFC80 製備型 SFC；管柱：Chiralpak AD-H 250×30 mm i.d. $5 \mu\text{m}$ ；移動相 A：CO₂，移動相 B：MeOH (0.1% NH₃H₂O)；梯度：B% = 25%；流速：65 g/min.；波長：220 nm；管柱溫度：40°C；系統背壓：100 巴；循環時間：4 min.；注射量：每次注射 3 mg。

【0452】 4-(3-氟-2,2-二甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噠-9-甲腈(第一溶析峰，實例 272)。分離為黃色油狀物。LCMS: $m/z = 292.3 [M+H]^+$ 。

【0453】 4-(3-氟-2,2-二甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噠-9-甲腈(第二溶析峰，實例 273)。分離為黃色油狀物。LCMS: $m/z = 292.3 [M+H]^+$ 。實例 274: 4-(2-甲基-2-((三氟甲基)甲基)環丙基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噠-9-甲腈之製備



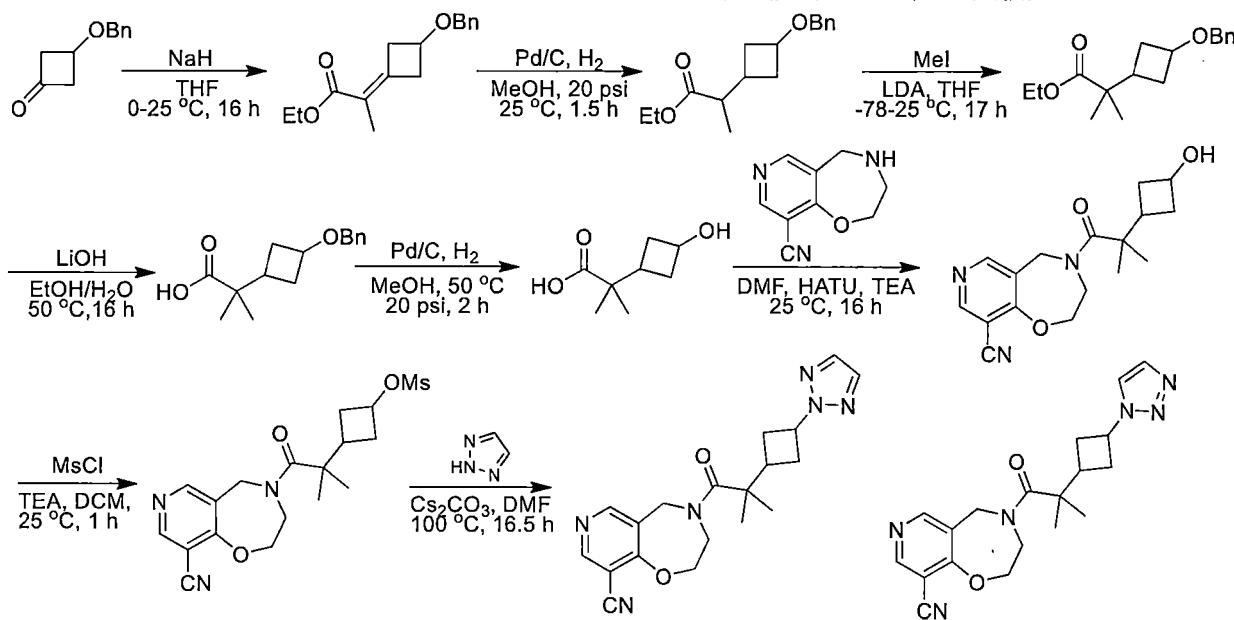
【0454】 2-(2-(羥基甲基)環丙基)-2-甲基-丙酸：在 N_2 下在 $25^\circ C$ 下向 2-(2-(羥基甲基)環丙基)-2-甲基-丙酸乙基酯(6.5 g, 34.90 mmol)於 EtOH (60 mL) 及 H_2O (20 mL) 中之混合物一次性添加 $LiOH \cdot H_2O$ (8.8 g, 209.40 mmol)。將混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌 16 h。使反應混合物在 MTBE (5 mL) 與水(2 mL)之間分配。分離出有機相且用 HCl 水溶液(2 N)將水相調整至 $pH = 3-4$ 。用 EtOAc (3×50 mL)萃取混合物。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.5 g, 27%)。

【0455】 4-(2-(羥基甲基)環丙基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氫氣呼-9-甲腈：使用方法 C 製備且藉由矽膠管柱層析(MTBE:MeOH = 1:0 至 30:1)純化，以提供呈白色固體之標題化合物(0.7 g, 27%)。LCMS: m/z = 316.2 [M+H]⁺。

【0456】 4-(2-甲基-2-(2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈：在 N_2 下向裝配有攪拌棒且覆蓋有錫箔之反應燒瓶添加 $AgOTf$ (733 mg, 2.85 mmol)、Selectfluor (506 mg, 1.43 mmol)、 KF (221 mg, 3.81 mmol) 及 4-(2-(2-(羥基甲基)環丙基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈 (0.3 g, 0.95 mmol)。在水浴下在 $25^\circ C$ 下相繼逐滴添加 $EtOAc$ (5 mL)、2-氟吡啶 (277 mg, 2.85 mmol) 及 $TMSCF_3$ (406 mg, 2.85 mmol)，同時將內部溫度保持在 $30^\circ C$ 以下。將反應混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌 12 h。經由二氧化

砂塞過濾該反應混合物且用 MeOH 洗滌。將濾液濃縮且藉由製備型 HPLC 用以下條件來純化所得殘餘物以得到標題化合物：管柱：Xtimate C18 150 × 25 mm 5 μm ；移動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：35%-65%，10.5 min.。LCMS: m/z = 384.2 [M+H]⁺。

實例 275 及 276：4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氫氮呴-9-甲腈(實例 275)及 4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氫氮呴-9-甲腈(實例 276)之製備



【0457】 2-(3-苄基氧基環亞丁基)丙酸乙基酯：在 N₂ 下在 0°C 下向 NaH (2.7 g, 68.10 mmol, 於礦物油中 60%) 於無水 THF (100 mL) 中之混合物逐滴添加 2-二乙氧基磷醯基丙酸乙基酯 (20.3 g, 85.12 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1 h。在 0°C 下在攪拌下向該混合物逐滴添加 3-苄基氧基環丁酮 (10.0 g, 56.75 mmol)，接著升溫至 25°C 且攪拌 16 h。在 0°C 下用飽和 NH₄Cl 水溶液 (40 mL) 使反應混合物淬滅，用水 (20 mL) 稀釋且用 EtOAc (3 × 50 mL) 萃取。用鹽水 (50 mL) 洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析 (PE:EtOAc = 1:0 至 30:1) 純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (14 g, 95%)。LCMS: m/z = 261.1 [M+H]⁺。

【0458】 2-(3-苄基氧基環丁基)丙酸乙基酯：在 N_2 下向 2-(3-苄基氧基環亞丁基)丙酸乙基酯(5.0 g, 19.21 mmol)於 MeOH (400 mL) 中之溶液添加 10% Pd/C (1.0 g)。將懸浮液在減壓下脫氣且用 H_2 吹掃若干次。將混合物在 25°C 下在 H_2 (20 psi) 下攪拌 1.5 h。將該混合物過濾且將濾液在減壓下濃縮，以提供呈無色油狀物之標題化合物(5.0 g, 99%)。LCMS: m/z = 263.1 [M+H]⁺。

【0459】 2-(3-苄基氧基環丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯：在 N_2 下在 -78°C 下向 LDA (2 M, 14.29 mL) 於 THF (100 mL) 中之混合物逐滴添加 2-(3-苄基氧基環丁基)丙酸乙基酯(5.0 g, 19.06 mmol)。將混合物在 -78°C 下攪拌 1 h。逐滴添加 MeI (4.1 g, 28.59 mmol)，且使混合物升溫至 25°C 且攪拌 16 h。在 0°C 下用飽和 NH_4Cl (100 mL) 使反應混合物淬滅，且用 EtOAc (3 × 50 mL) 萃取。用鹽水(40 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 1:0 至 30:1)純化粗產物，得到呈白色固體之標題化合物(3.7 g, 70%)。LCMS: m/z = 277.2 [M+H]⁺。

【0460】 2-(3-苄基氧基環丁基)-2-甲基-丙酸：在 N_2 下在 25°C 下向 2-(3-苄基氧基環丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯(1.2 g, 4.34 mmol)於 EtOH (12 mL) 及 H_2O (4 mL) 中之溶液一次性添加 LiOH· H_2O (1.1 g, 26.05 mmol)。將混合物在 50°C 下加熱且攪拌 16 h。在減壓下濃縮該混合物且用水(10 mL)稀釋所得殘餘物並用 MTBE (5 mL) 萃取。藉由 1 N HCl 將水相調整至 pH = 3~4，且用 EtOAc (3 × 15 mL) 萃取。用鹽水(15 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈無色油狀物之標題化合物(620 mg, 58%)。LCMS: m/z = 247.1 [M-H]⁺。

【0461】 2-(3-羥基環丁基)-2-甲基-丙酸：在 N_2 下向 2-(3-苄基氧基環丁基)-2-甲基-丙酸(620 mg, 2.50 mmol)於 MeOH (20 mL) 中之溶液添加 10% Pd/C (200 mg)。將懸浮液在減壓下脫氣且用 H_2 吹掃若干次。將混合物在 50°C 下在 H_2 (20 psi) 下攪拌 2 h。過濾該混合物且將濾液在減壓下濃縮，得到呈無色油狀物之標題化

合物(350 mg, 88%)。LCMS: m/z = 157.1 [M-H]⁺。

【0462】 4-[2-(3-羥基環丁基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈：使用方法 C 來製備且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 1:0 至 30:1)來純化，得到呈白色固體之標題化合物(280 mg, 70%)。LCMS: m/z = 316.2 [M+H]⁺。

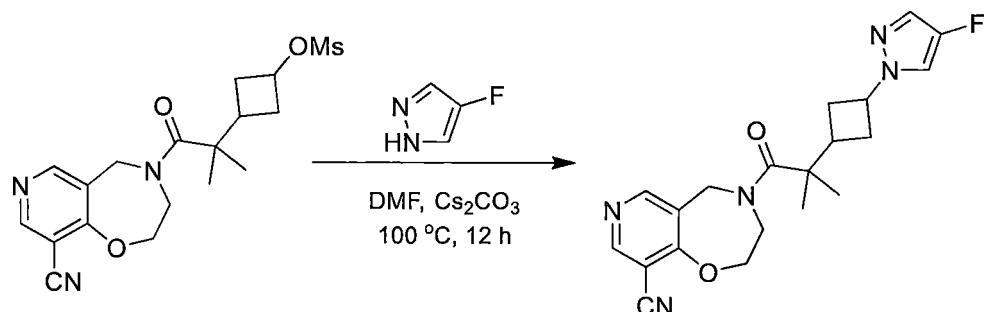
【0463】 甲烷磺酸[3-[2-(9-氟基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-基)-1,1-二甲基-2-側氨基-乙基]環丁基]酯：在 N₂ 下在 0°C下向 4-[2-(3-羥基環丁基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(270 mg, 856.15 μmol)及 TEA (260 mg, 2.57 mmol)於 DCM (1 mL)中之混合物逐滴添加 MsCl (108 mg, 941.76 μmol)。將反應混合物在 0°C下攪拌 30 min.，接著升溫至 25°C且攪拌 1 h。用水(3 mL)稀釋該反應混合物且用 DCM (3 × 3 mL)萃取。用鹽水(2 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(300 mg, 89%)。LCMS: m/z = 394.2 [M+H]⁺。

【0464】 4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈：在 N₂ 下在 25°C下向 2H-三唑(70.21 mg, 1.02 mmol)及甲烷磺酸[3-[2-(9-氟基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-基)-1,1-二甲基-2-側氨基-乙基]環丁基]酯(200 mg, 508.32 μmol)於 DMF (2 mL)中之混合物一次性添加 Cs₂CO₃ (497 mg, 1.52 mmol)。將混合物在 25°C下攪拌 30 min.，接著加熱至 100°C且攪拌 16 h。用水(5 mL)稀釋該反應混合物且用 EtOAc (3 × 3 mL)萃取。用鹽水(2 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 用以下條件來純化殘餘物以提供標題化合物：管柱：Xtimate C18 150 × 25 mm 5 μm；移動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：24%-44%，10.5 min.。

【0465】 4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮-9-甲腈(第二溶析峰, 實例 275)。分離為白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 5.12-4.99 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.31 (s, 6H)。LCMS: m/z = 367.2 [M+H]⁺。

【0466】 4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮-9-甲腈(第一溶析峰, 實例 276)。分離為白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.69-2.46 (m, 4H), 1.31 (s, 6H)。LCMS: m/z = 367.2 [M+H]⁺。

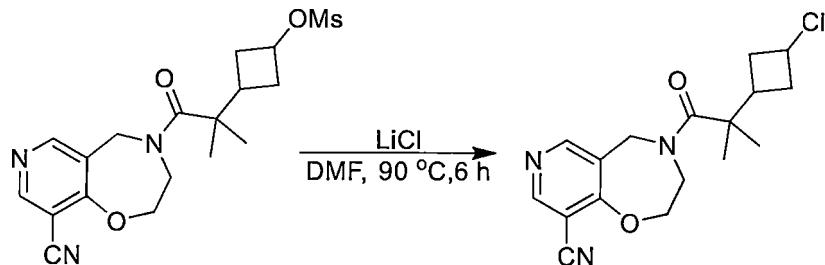
實例 277：4-[2-[3-(4-氟吡唑-1-基)環丁基]-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮-9-甲腈之製備



【0467】 4-[2-[3-(4-氟吡唑-1-基)環丁基]-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮-9-甲腈：在 25°C下向甲烷磺酸[3-[2-(9-氰基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮-4-基)-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]環丁基]酯(200 mg, 0.51 mmol)及 4-氟-1H-吡唑(88 mg, 1.02 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液添加 Cs₂CO₃ (331 mg, 1.02 mmol)，且接著將溶液在 100°C下攪拌 12 h。使反應混合物在 DCM/i-PrOH (v:v = 3:1, 3 × 10 mL)與水(5 mL)之間分配。分離出有機相，用鹽水 (5 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 用以下條件來純化殘餘物以提供呈淺黃色油狀物之標題化合物：管柱：Xtimate C18

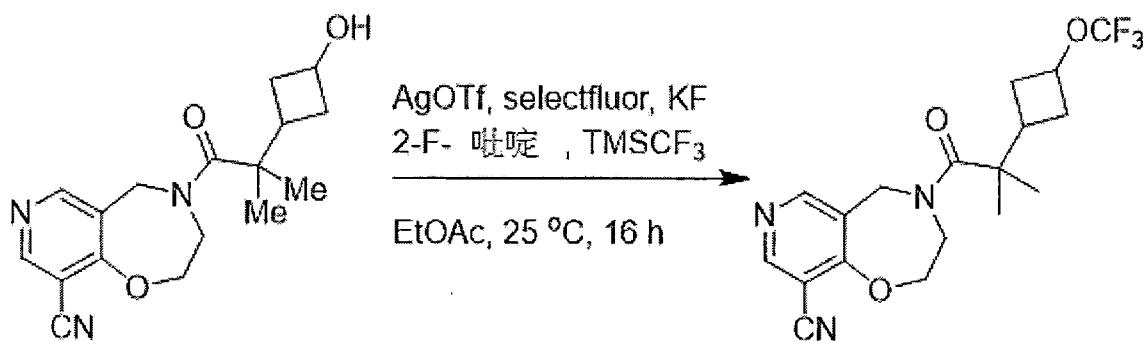
150 × 25 mm 5 μm ；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-50%，經 10.5 min.。LCMS: $\text{m/z} = 384.4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**實例 278：4-[2-(3-氯環丁基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮
呼-9-甲腈之製備**



【0468】 在 N_2 下在 25°C 下向甲烷磺酸[3-[2-(9-氟基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮呼-4-基)-1,1-二甲基-2-側氨基-乙基]環丁基]酯(60 mg, 0.15 mmol)於 DMF (1 mL) 中之溶液一次性添加 LiCl (13 mg, 0.31 mmol)。將混合物在 90°C 下加熱 6 h。用水(2 mL)稀釋該反應混合物且用 EtOAc (3×3 mL)萃取。用鹽水(2 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 用以下條件來純化殘餘物以得呈白色固體之到標題化合物：管柱：Xtimate C18 150 × 25 mm 5 μm ；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：28%-58%，經 10.5 min.。LCMS: $\text{m/z} = 334.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

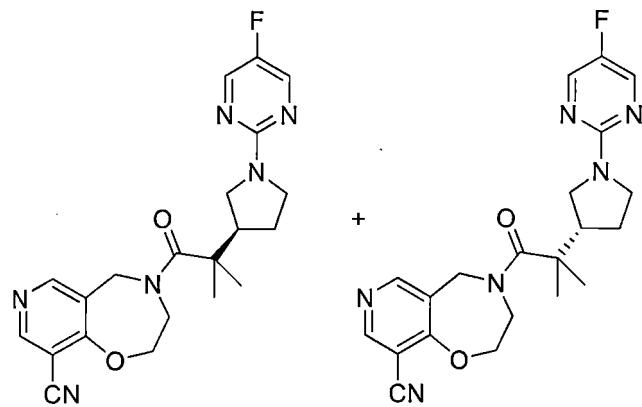
實例 279：4-[2-甲基-2-[3-(三氟甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮呼-9-甲腈之製備



【0469】 4-[2-甲基-2-[3-(三氟甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮呼-9-甲腈：在 N_2 下向 AgOTf (433 mg, 1.68 mmol)、selectfluor (298

mg, 0.84 μ mol)及 KF (130.43 mg, 2.25 mmol)於 EtOAc (20 mL)中之混合物添加 4-[2-(3-羥基環丁基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氫氮呴-9-甲腈(177 mg, 0.56 mmol)、2-氟吡啶(163 mg, 1.68 mmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷(239 mg, 1.68 mmol)。將反應混合物在 20°C 下攪拌 16 h。過濾該反應混合物且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 用以下條件來純化所得殘餘物以得到呈無色油狀物之標題化合物：管柱：Xtimate C18 150 \times 25 mm 5 μ m；移動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：38%-58%，經 10.5 min.。LCMS: m/z = 384.3 [M+H]⁺。

實例 280 及 281：4-[2-[(3S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基]-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噁-9-甲腈及 4-[2-[(3R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基]-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮噁-9-甲腈之製備

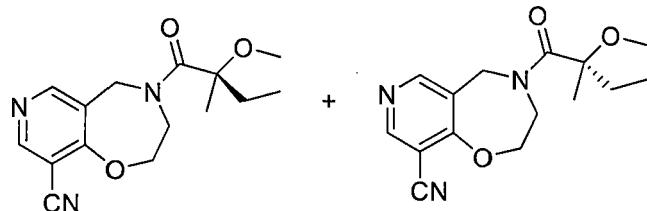


【0470】 外消旋 4-(2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-9-甲腈係藉由 SFC 在以下條件下分離以提供呈純淨鏡像異構物之標題化合物：儀器：Thar SFC80 製備型 SFC；管柱：Chiralpak AY-H 250 × 30 mm i.d. 5 μm；移動相 A：CO₂，移動相 B：EtOH (0.1% NH₃H₂O)；梯度：B% = 35%；流速：62 g/min.；波長：220 nm；管柱溫度：40°C；系統背壓：100 巴。

【0471】 4-[2-(-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化噁-9-甲腈(第一溶析峰, 實例 280)。分離為白色固體。LCMS: $m/z = 411.4 [M+H]^+$ 。

【0472】 4-[2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)-2-甲基-丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈(第二溶析峰, 實例 281), 呈白色固體。LCMS: m/z = 411.4 [M+H]⁺。

實例 282 及 283: 4-[(2S)-2-甲氧基-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈及 4-[(2R)-2-甲氧基-2-甲基-丁醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈之製備

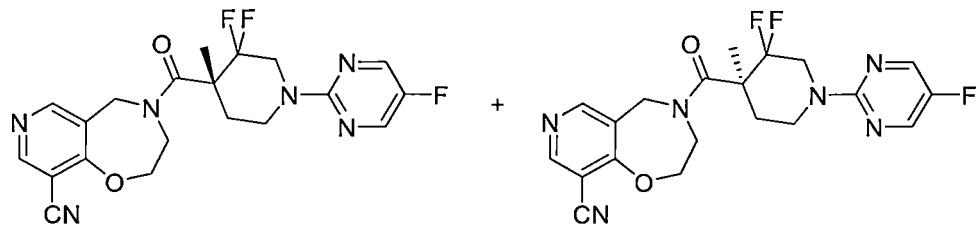


【0473】 外消旋 4-(2-甲氧基-2-甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈係藉由 SFC 用以下條件來分離以提供呈純淨鏡像異構物之標題化合物：儀器：Thar SFC80 製備型 SFC；管柱：Chiralpak AD-H 250 × 30 mm i.d. 5 μm；移動相 A: CO₂, 移動相 B: EtOH (0.1% NH₃H₂O)；梯度：B% = 25%；流速：67 g/min.；波長：220 nm；管柱溫度：40°C；系統背壓：100 巴；循環時間：2.5 min.。

【0474】 4-(2-甲氧基-2-甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈(第一溶析峰, 實例 282)。LCMS: m/z = 290.7 [M+H]⁺。

【0475】 4-(2-甲氧基-2-甲基-丁醯基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈(第二溶析峰, 實例 283)。LCMS: m/z = 290.7 [M+H]⁺。

實例 284 及 285： 4-[(4R)-3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈及 4-[(4S)-3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈之製備

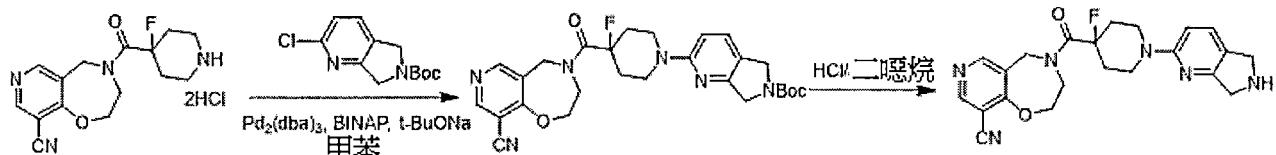


【0476】 外消旋 4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈係藉由 SFC 用以下條件來分離以提供純淨鏡像異構物：管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm × 30 mm, 5 μm)；移動相 A：CO₂，移動相 B：[0.1% NH₃H₂O IPA]；B%：45%-45%，經 4 min.。

【0477】 4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第一溶析峰，實例 284)。分離為無色油狀物。LCMS: m/z = 433.3 [M+H]⁺。

【0478】 4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第二溶析峰，實例 285)。分離為無色油狀物。LCMS: m/z = 433.3 [M+H]⁺。

實例 286 :4-[1-(6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-4-氟-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈之製備

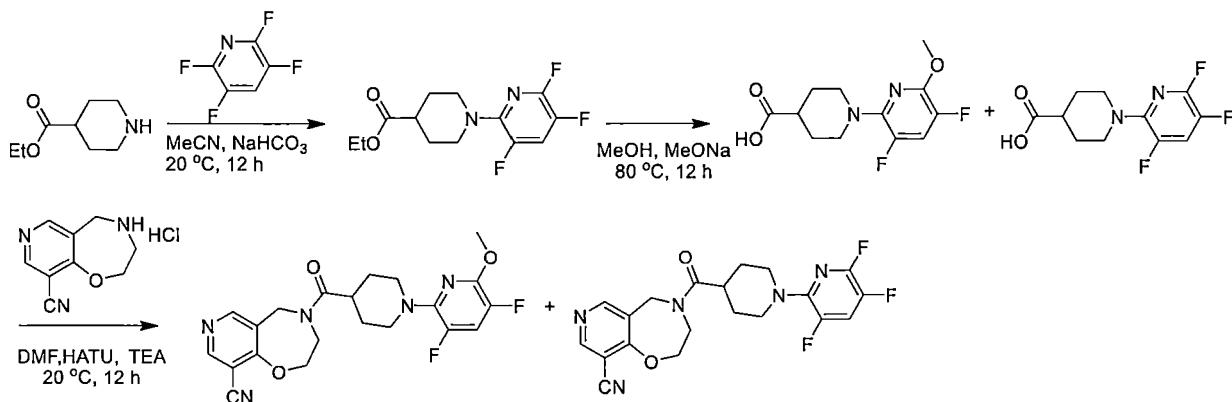


【0479】 2-[4-(9-氟基-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-4-羧基)-4-氟-1-六氫吡啶基]-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸第三丁基酯：在 15°C 下向 4-(4-氟六氫吡啶-4-羧基)-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈二鹽酸鹽(100 mg, 0.265 mmol)及 2-氟-5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸第三丁基酯(101 mg, 0.398 mmol)於甲苯(2 mL)中之混合物一次性添加 Pd₂(dba)₃ (24 mg, 0.026 mmol)、BINAP (33 mg, 0.053 mmol)及 2-甲基丙-2-醇鈉(153 mg, 1.59 mmol)。將混合物在 110°C 下加熱且在 N₂ 下攪拌 2 h。用水(5 mL)稀釋該混合物且用 EtOAc (2 × 3 mL)

萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈棕色油狀物之標題化合物(50 mg, 36%)。LCMS: $m/z = 523.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0480】 4-[1-(6,7-二氟-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-4-氟-六氟吡啶-4-羧基]-3,5-二氟-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈：在 15°C 下將 2-[4-(9-氟基-3,5-二氟-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-4-羧基)-4-氟-1-六氟吡啶基]-5,7-二氟吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸第三丁基酯(50 mg, 0.96 mmol)於 $\text{HCl}/1,4$ -二噁烷(10 mL, 4 M)中之溶液攪拌 1 h。用水(10 mL)稀釋該混合物且在減壓下濃縮以去除 1,4-二噁烷。用 EtOAc (2×5 mL)洗滌水相且將 pH 調整至 9 並用 $\text{DCM}:\text{i-PrOH}$ (5×5 mL, v:v = 3:1)萃取。使合併之有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 用以下條件來純化殘餘物以提供呈無色油狀物之標題化合物：
管柱：Xtimate C18 150×25 mm $\times 5 \mu\text{m}$ ；移動相 A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；B%：15%-45%，經 10.5 min.。LCMS: $m/z = 423.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 287 及 288：4-[1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)六氟吡啶-4-羧基]-3,5-二氟-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈(實例 287)及 4-[1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)六氟吡啶-4-羧基]-3,5-二氟-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈(實例 288)之製備



【0481】 1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)六氟吡啶-4-甲酸乙基酯：向 2,3,5,6-四氟吡啶(961 mg, 6.36 mmol)於 MeCN (20 mL)中之溶液添加 NaHCO_3 (267 mg, 3.18 mmol)及六氟吡啶-4-甲酸乙基酯(0.5 g, 3.18 mmol)。將反應混合物在 20°C 下攪拌 12 h，

之後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 20:1 至 3:1)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.3 g, 33%)。LCMS: m/z = 289.1 [M+H]⁺。

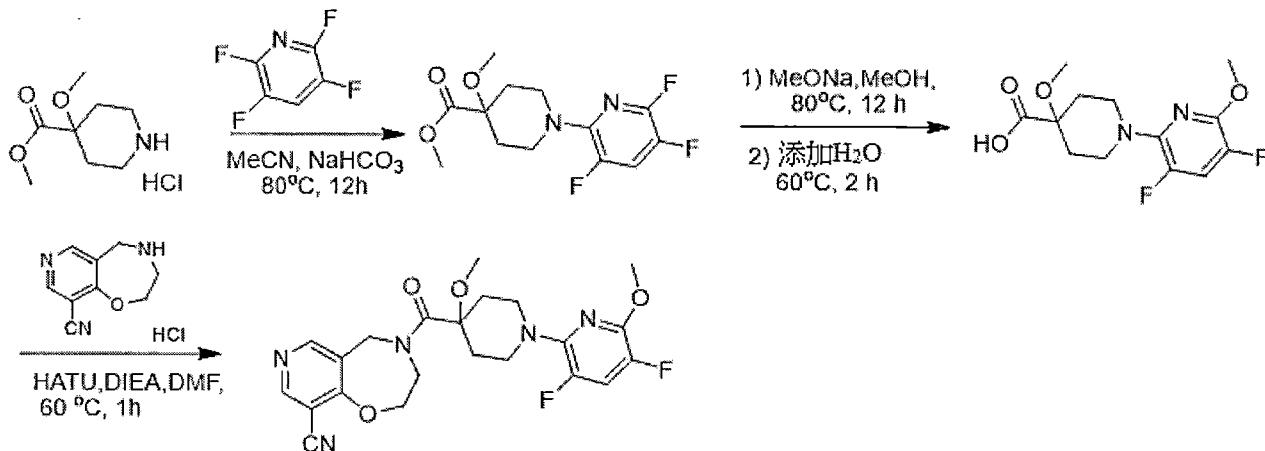
【0482】 1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)六氫吡啶-4-甲酸及 1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)六氫吡啶-4-甲酸：向 1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)六氫吡啶-4-甲酸乙基酯(150 mg, 0.52 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液添加 MeONa (281 mg, 5.20 mmol)。將反應溶液在 80°C 下加熱 12 h，之後在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶於水中且用 HCl 將 pH 調整至 4。用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取該水溶液且用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供呈白色固體之標題化合物之混合物(130 mg, 96%)，其直接用於下一步驟中。LCMS: m/z = 261.1, 273.1 [M+H]⁺。

【0483】 4-[1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-[1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈：向 1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)六氫吡啶-4-甲酸、1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)六氫吡啶-4-甲酸(120 mg, 0.44 mmol)及 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈二鹽酸鹽(109 mg, 0.44 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液添加 TEA (178 mg, 1.76 mmol, 245 μL) 及 HATU (201 mg, 0.53 mmol)。將反應混合物在 20°C 下攪拌 12 h，用水(10 mL)稀釋且用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取。將有機層合併，用鹽水(3 × 5 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 用以下條件來純化所得殘餘物以提供標題化合物：管柱：Nano-micro Kromasil C18 100 × 30 mm 5 μm；移動相 A：水(0.1%TFA)，移動相 B：ACN；B%：40%-50%，經 10 min.。

【0484】 4-[1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第二溶析峰，實例 287)。作為白色固體獲得。LCMS: m/z = 430.4 [M+H]⁺。

【0485】 4-[1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈(第一溶析峰, 實例 288)。作為白色固體獲得。LCMS: m/z = 418.3 [M+H]⁺。

實例 289 : 4-[1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)-4-甲氧基-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈之製備

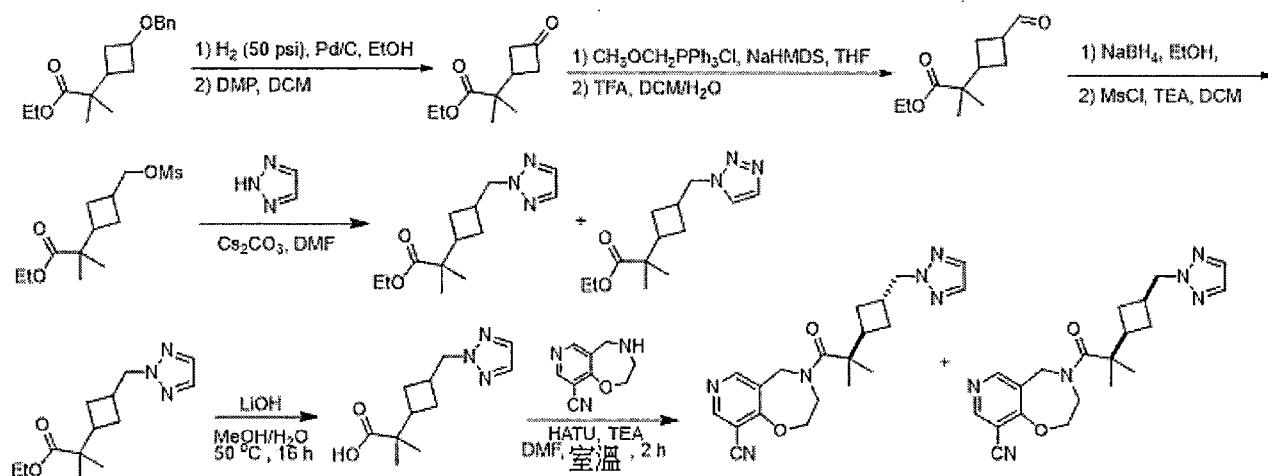


【0486】 4-甲氧基-1-(3,5,6-三氟吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲酸甲基酯。向 4-甲氧基六氫吡啶-4-甲酸甲基酯鹽酸鹽(200 mg, 0.95 mmol)及 2,3,5,6-四氟吡啶(288 mg, 1.91 mmol)於 MeCN (5 mL)中之溶液添加 NaHCO₃ (240 mg, 2.86 mmol)。將混合物在 80°C下攪拌 12 h。將反應混合物過濾且將濾液濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(287 mg, 99%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: m/z = 305.1 [M+H]⁺。

【0487】 1-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-甲氧基六氫吡啶-4-甲酸。向 4-甲氧基-1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)六氫吡啶-4-甲酸甲基酯(280 mg, 0.92 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液添加 NaOMe (249 mg, 4.60 mmol)。將混合物在 80°C下攪拌 12 h，之後用 H₂O (4 mL)稀釋。將混合物在 60°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮反應混合物以去除 MeOH。用 H₂O (4 mL)稀釋殘餘物且用 1 N HCl 調整至 pH = 4。在減壓下濃縮混合物以提供呈白色固體之標題化合物(300 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: m/z = 303.1 [M+H]⁺。

【0488】 4-(1-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-甲氧基六氢吡啶-4-羧基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈。向 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈盐酸盐(50 mg, 0.24 mmol)及 1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)-4-甲氧基-六氢吡啶-4-甲酸(143 mg, 0.24 mmol)于 DMF (2 mL) 中之溶液添加 DIEA (122 mg, 0.94 mmol) 及 HATU (108 mg, 0.28 mmol)。将混合物在 60°C 下搅拌 1 h。用 H₂O (1 mL) 使反应混合物淬灭且用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤且在真空中浓缩。藉由制备型 HPLC 用以下条件来纯化所得残余物以提供呈白色固体之标题化合物：管柱：Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm；移动相 A：水(10 mM NH₄HCO₃)，移动相 B：ACN；B%：43%-63%，经 10.5 min.。LCMS: m/z = 460.4 [M+H]⁺。

實例 290 及 291：反式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈(實例 290)及順式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈(實例 291)之製備



【0489】 2-(3-羟基环丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯：在 N₂ 下向 2-(3-苄基氧基环丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯(9 g, 32.57 mmol)于 EtOH (200 mL) 中之溶液添加 10% Pd/C (3 g)。将悬浮液在真空中脱气且用 H₂ 吹扫三次。将混合物在 50°C 下在 H₂ (50 psi) 下搅拌 16 h。经由矽藻土垫过滤反应混合物且将滤液在减压下浓缩，以提供

呈無色油狀物之標題化合物(6.3 g) , 其不經純化即用於下一步驟中。

【0490】 2-甲基-2-(3-側氧基環丁基)丙酸乙基酯:在 N_2 下在 $0^\circ C$ 下向 2-(3-羥基環丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯(6.3 g, 33.83 mmol)於 DCM (150 mL) 中之溶液添加 DMP (17.22 g, 40.59 mmol)。使反應混合物升溫至 $25^\circ C$ 且攪拌 1 h。用 DCM (50 mL) 稀釋該混合物，且用 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液(2×50 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (2×50 mL) 及鹽水(50 mL)洗滌。使有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 30:1 至 15:1)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(4.5 g, 72%)。

【0491】 2-[3-(甲氧基亞甲基)環丁基]-2-甲基-丙酸乙基酯:在 N_2 下在 $-40^\circ C$ 下向甲氧基甲基(三苯基)氯化鎳(13.4 g, 39.08 mmol)於 THF (80 mL) 中之混合物添加 $NaHMDS$ (36.64 mmol, 36.6 mL, 於 THF 中 1 M)。將混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌 30 min.，接著冷卻至 $-40^\circ C$ 且添加 2-甲基-2-(3-側氧基環丁基)丙酸乙基酯(4.5 g, 24.43 mmol)於 THF (20 mL) 中之溶液。將反應混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌 16 h 且接著傾倒至飽和 NH_4Cl (100 mL) 中。用 MTBE (3×30 mL) 萃取水相。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 50:1 至 20:1)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(4.3 g, 83%)。

【0492】 2-(3-甲醯基環丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯:在 N_2 下在 $25^\circ C$ 下向 2-[3-(甲氧基亞甲基)環丁基]-2-甲基-丙酸乙基酯(4.3 g, 20.26 mmol)於 DCM (80 mL) 中之溶液添加 TFA (3 mL) 及 H_2O (9 mL)。將混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌 3 h，且分離各層。用 DCM (10 mL) 萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 30:1 至 20:1)純化所得殘餘物，得到分離為無色油狀物之為順式及反式異構物之 1:1 混合物的標題化合物(3 g, 75%)。

【0493】 2-[3-(羥基甲基)環丁基]-2-甲基-丙酸乙基酯：在 N_2 下在 $0^\circ C$ 下向 2-(3-甲醯基環丁基)-2-甲基-丙酸乙基酯(3 g, 15.13 mmol)於 EtOH (30 mL) 中之溶液添加 NaBH₄ (859 mg, 22.70 mmol)。將混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌 1 h 且藉由在 $0^\circ C$ 下添加水(50 mL)來淬滅。將溶液在減壓下濃縮以去除 EtOH。用 EtOAc (3×15 mL) 萃取剩餘水相。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 7:1)純化所得殘餘物，以提供分離為無色油狀物之為順式及反式異構物之 1:1 混合物的標題化合物(2.2 g, 73%)。

【0494】 2-甲基-2-[3-(甲基磺醯基氧基甲基)環丁基]丙酸乙基酯：在 N_2 下在 $0^\circ C$ 下向 2-[3-(羥基甲基)環丁基]-2-甲基-丙酸乙基酯(1.1 g, 5.49 mmol)於 DCM (20 mL) 中之溶液添加 TEA (834 mg, 8.24 mmol, 1.15 mL) 及 MsCl (755 mg, 6.59 mmol)。將反應混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌 1 h 且接著用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到分離為無色油狀物之為順式及反式異構物之 1:1 混合物的標題化合物(1.4 g, 92%)。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0495】 2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)環丁基]丙酸乙基酯及 2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)環丁基]丙酸乙基酯：在 N_2 下在 $25^\circ C$ 下向 2-甲基-2-[3-(甲基磺醯基氧基甲基)環丁基]丙酸乙基酯(1.4 g, 5.03 mmol)及 2H-三唑(521 mg, 7.54 mmol)於 DMF (28 mL) 中之混合物添加 Cs₂CO₃ (3.28 g, 10.06 mmol)。將混合物加熱至 $70^\circ C$ 且攪拌 16 h。使該混合物冷卻至 $25^\circ C$ 且傾倒至冰水(140 mL)中。用 EtOAc (3×40 mL) 萃取水相。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 20:1 至 1:1)純化所得殘餘物，得到分離為無色油狀物之為順式及反式異構物之 1:1 混合物的第一溶析產物 2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)環丁基]丙酸乙基酯(0.7 g, 55%)及分離為無色油狀物之為順式及反式異構物之 1:1 混合物的第二溶析產物 2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)環

丁基]丙酸乙基酯(0.5 g, 40%)。

【0496】 2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)環丁基]丙酸：在 25°C 下向 2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)環丁基]丙酸乙基酯(250 mg, 1 mmol)於 H₂O (2 mL) 及 EtOH (4 mL) 中之混合物添加 LiOH·H₂O (167 mg, 3.98 mmol)。將混合物在 50°C 下加熱 16 h。將該混合物添加至水(40 mL)。用 MTBE (10 mL) 洗滌水相，用稀 HCl 將 pH 調整至 3-4 且用 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，以提供呈無色油狀物之標題化合物(0.19 g, 86%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: m/z = 224.1 [M+H]⁺。

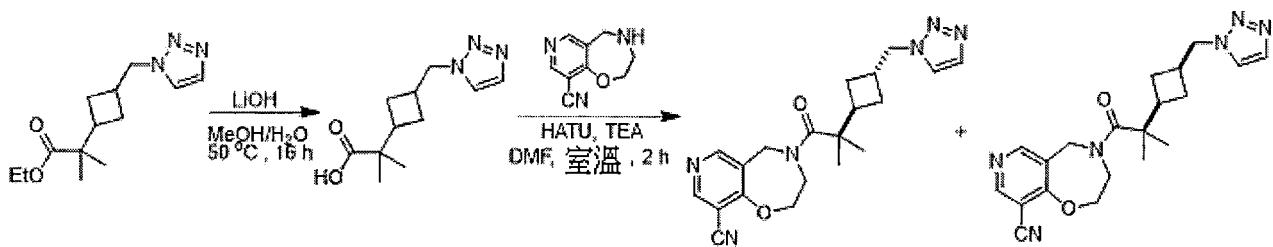
【0497】 反式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-9-甲腈及順式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-9-甲腈：在 N₂ 下在 0°C 下向 2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)環丁基]丙酸(190 mg, 0.85 mmol) 及 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-9-甲腈二鹽酸鹽(422 mg, 1.70 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之混合物添加 TEA (430 mg, 4.25 mmol) 及 HATU (388 mg, 1.02 mmol)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 2 h。將該混合物傾倒至水(60 mL)中。用 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取水相。用鹽水(15 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(MTBE:MeOH = 50:1 至 30:1)純化所得殘餘物，得到呈無色糖漿之順式及反式異構物之混合物。藉由 SFC 用以下條件純化得到兩種異構物：(管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm × 30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O IPA]；B%：35%-35%，經 3 min.)。

【0498】 反式 4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-9-甲腈(第一溶析峰，實例 290)。分離為白色固體。LCMS: m/z = 381.2 [M+H]⁺。

【0499】 順式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡

啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第二溶析峰, 實例 291)。分離為白色固體。LCMS: $m/z = 381.4 [M+H]^+$ 。

實例 292 及 293: 反式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(實例 292)及順式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(實例 293)之製備



【0500】 2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)環丁基]丙酸: 在 N_2 下在 $25^\circ C$ 下向 2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)環丁基]丙酸乙基酯(250 mg, 1 mmol)於 H_2O (2 mL)及 EtOH (4 mL)中之混合物添加 $LiOH \cdot H_2O$ (167 mg, 3.98 mmol)。將反應混合物在 $50^\circ C$ 下加熱 16 h。將該混合物添加至水(40 mL)且用 MTBE (10 mL)洗滌。用稀 HCl 將水相調整至 $pH = 3-4$ ，且用 EtOAc (3×20 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供分離為無色油狀物之為順式及反式異構物混合物之標題化合物(0.18 g, 81%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $m/z = 224.2 [M+H]^+$ 。

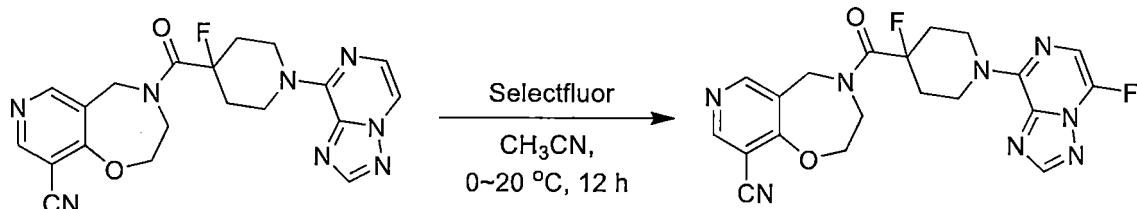
【0501】 反式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及順式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈: 在 N_2 下在 $0^\circ C$ 下向 2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)環丁基]丙酸(180 mg, 0.81 mmol)及 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈二鹽酸鹽(400 mg, 1.61 mmol)於 DMF (10 mL)中之混合物添加 TEA (408 mg, 4.03 mmol)及 HATU (368 mg, 0.97 mmol)。將混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌 2 h。將該混合物傾倒至水(60 mL)中。用 EtOAc (3×20 mL)萃取水相。

用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(MTBE:MeOH = 10:1 至 5:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之順式及反式異構物之混合物。藉由 SFC 用以下條件純化提供兩種異構物：(管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm × 30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]；B%：40%-40%，經 3 min.)。

【0502】 反式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-9-甲腈(第一溶析峰，實例 292)。分離為白色固體。LCMS: $m/z = 381.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

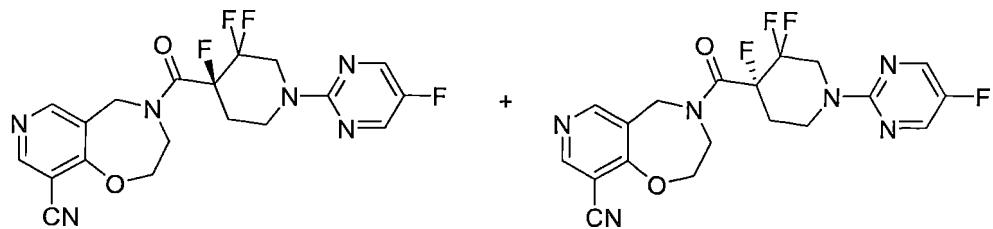
【0503】 順式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)環丁基]丙醯基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-9-甲腈(第二溶析峰，實例 293)，為白色固體。LCMS: $m/z = 381.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 294：4-[4-氟-1-(5-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-9-甲腈之製備



【0504】 在-30°C下向 4-[4-氟-1-(5-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-9-甲腈(45 mg, 0.11 mmol)於 MeCN (5 mL)中之溶液添加 Selectfluor (34 mg, 95.88 μmol)。將反應溶液在 20°C下攪拌 12 h 且接著在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (DCM:MeOH = 10:1)純化所得殘餘物，以提供呈無色糖漿之標題化合物。LCMS: $m/z = 441.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 295 及 296：4-[(4S)-3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-9-甲腈及 4-[(4R)-3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呡-9-甲腈之製備

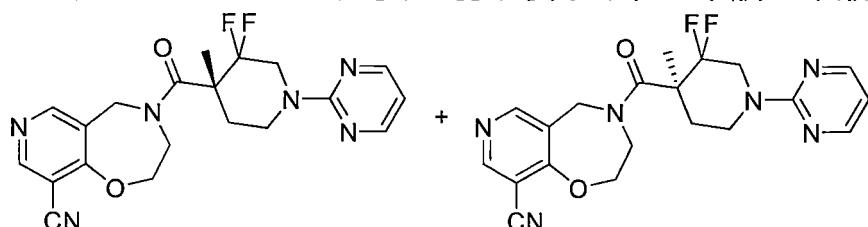


【0505】 外消旋 4-[3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈係藉由 SFC 在以下條件下分離以提供兩種鏡像異構物：管柱：DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm × 30 mm 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O EtOH]；B%：29%-29%，經 5.76 min.)。

【0506】 4-[3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈(第一溶析峰，實例 295)。分離為無色膠狀物。LCMS: m/z = 437.3 [M+H]⁺。

【0507】 4-[3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈(第二溶析峰，實例 296)。分離為白色固體。LCMS: m/z = 437.3 [M+H]⁺。

實例 297 及 298：4-[(4R)-3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈及 4-[(4S)-3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈之製備



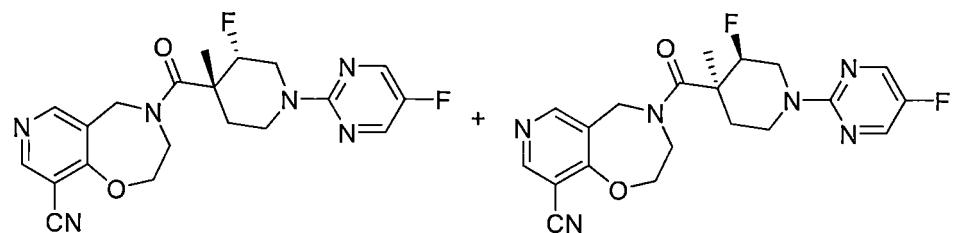
【0508】 外消旋 4-[3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呼-9-甲腈係藉由 SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm × 30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O EtOH]；B%：24%-24%，經 12min)來純化，以提供兩種鏡像異構物。

【0509】 4-[3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-六氢吡啶-4-羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶

并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第一溶析峰, 實例 297)。分離為白色固體。LCMS: $m/z = 415.3 [M+H]^+$ 。

【0510】 4-[3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈(第二溶析峰,實例 298)。分離為白色固體。LCMS: m/z = 415.4 [M+H]⁺。

實例 299 及 300:4-[(3S,4R)-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-[(3R,4S)-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈之製備



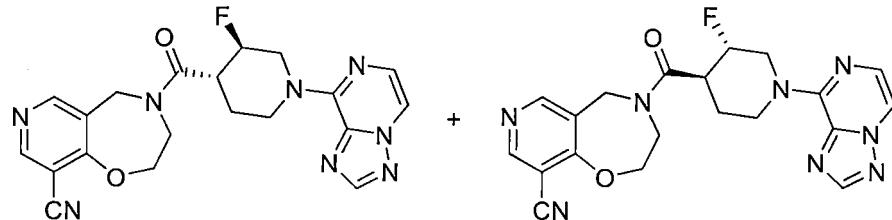
【0511】 外消旋 4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化氮呼-9-甲腈係藉由 SFC 用以下條件來分離以提供兩種鏡像異構物：管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm × 30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1%NH₃H₂O IPA]；B%：28%-28%，經 13.5 min.。

【0512】 4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氢吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮环-9-甲腈(第一溶析峰, 實例 299)。分離為白色固體。LCMS: $m/z = 415.4 [M+H]^+$ 。

【0513】 4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第二溶析峰, 實例 300)。分離為白色固體。LCMS: $m/z = 415.4 [M+H]^+$ 。

實例 301 及 302 : 4-[(3R,4R)-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-[(3S,4S)-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)六氫吡啶-4-羰基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴

-9-甲腈之製備

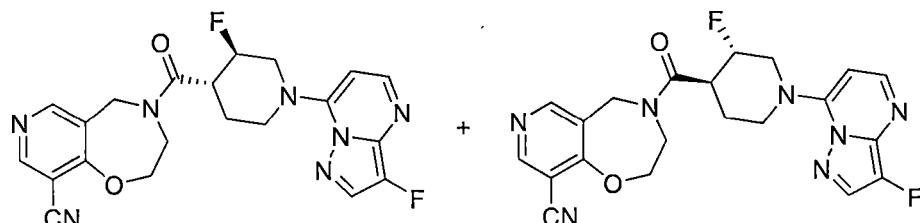


【0514】 外消旋 4-[3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈係藉由 SFC 用以下條件來分離以提供兩種鏡像異構物：管柱：DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm × 30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O IPA]；B%：35%-35%，經 5 min.。

【0515】 4-[3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第一溶析峰，實例 301)。作為無色油狀物獲得。LCMS: m/z = 423.3 [M+H]⁺。

【0516】 4-[3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第二溶析峰，實例 302)。作為無色油狀物獲得。LCMS: m/z = 423.1 [M+H]⁺。

實例 303 及 304：4-[(3R,4R)-3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-[(3S,4S)-3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈之製備



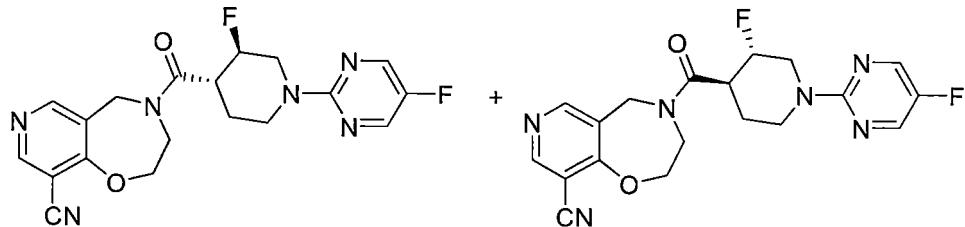
【0517】 外消旋 4-[3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈係藉由 SFC 用以下條件來分離以提供兩種鏡像異構物：管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm × 30 mm, 10 μm)；

移動相：[0.1% NH₃H₂O MeOH]；B%：40%-40%，經 4.5 min.。

【0518】 4-[3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第一溶析峰，實例 303)。作為白色固體獲得。LCMS: m/z = 440.2 [M+H]⁺。

【0519】 4-[3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第二溶析峰，實例 304)。作為白色固體獲得。LCMS: m/z = 440.1 [M+H]⁺。

實例 305 及 306：4-[(3R,4R)-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈及 4-[(3S,4S)-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈之製備



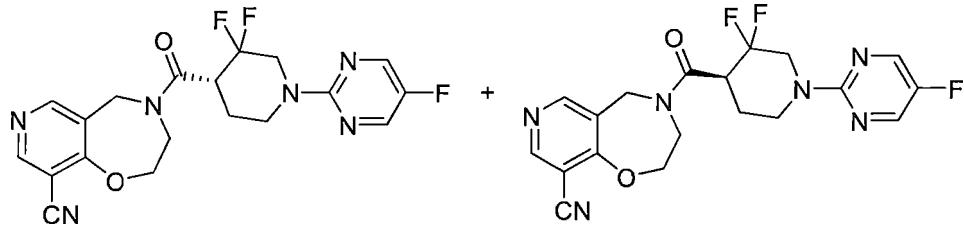
【0520】 外消旋 4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈係藉由 SFC 用以下條件來分離以提供兩種鏡像異構物：管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm × 30 mm, 5 μm)；移動相：IPA；B%：24%-24%，經 12 min.)。

【0521】 4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第一溶析峰，實例 305)。作為白色固體獲得。LCMS: m/z = 401.4 [M+H]⁺。

【0522】 4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮呴-9-甲腈(第二溶析峰，實例 306)。作為白色固體獲得。LCMS: m/z = 401.4 [M+H]⁺。

實例 307 及 308：4-[(4R)-3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫

-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈及4-[(4S)-3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈之製備



【0523】 外消旋 4-[(3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈係藉由 SFC 用以下條件來分離以提供兩種鏡像異構物：(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm × 30 mm, 5 μm)；移動相：IPA；B%：24%-24%，經 12 min.)。

【0524】 4-[(3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈(第一析出峰，實例 307)係作為白色固體獲得。LCMS: m/z = 419.3 [M+H]⁺。

【0525】 4-[(3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈(第二析出峰，實例 308)。作為白色固體獲得。LCMS: m/z = 419.4 [M+H]⁺。

實例 309：4-[(1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈之製備



【0526】 向 4-[(1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-羥基-六氫吡啶-4-羧基]-3,5-二氫-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧化呑-9-甲腈(50.0 mg, 0.130 mmol)於 DMF (5 mL) 中之溶液添加氫化鈉(7.5 mg, 0.19 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min.，之後添加碘甲烷(21.4 mg, 0.15 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h。用水(25 mL)稀釋該反應混合物，

接著用乙酸乙酯($30\text{ mL} \times 2$)萃取。將有機層合併且在真空中濃縮。採用反相 HPLC 純化所得殘餘物，以提供呈無色固體之標題產物。LCMS: $m/z = 413.4 [M+H]^+$ 。

實例 310：受體相互作用蛋白激酶 1 抑制之評估。

【0527】 螢光偏振結合(FP 結合)分析(Berger S.B.等人(2015) Cell Death Discovery, 1: 15009 ; Maki J.L.等人(2012) Anal Biochem., 427(2): 164-174)係在聚苯乙烯低體積 384 孔黑色板中在室溫下以 10.1 μ l/孔之終體積使用 10 nM GST-hRIPK1 (8-327)酶及 5 nM 螢光標記配體(14-(2-{{3-({2-{{4-(氟基甲基)苯基}胺基}}-6-[(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)胺基]-4-嘧啶基}胺基)丙基}胺基}-2-側氨基乙基)-16,16,18,18-四甲基-6,7,7a,8a,9,10,16,18-八氫苯并[2",3"]呡|噪并[8",7":5',6']哌喃并[3',2':3,4]吡啶并[1,2-a]呡|噪-5-鎓-2-磺酸鹽來實施。

【0528】 在分析中將測試化合物以 100 倍終濃度於 DMSO 中連續稀釋(1% DMSO 最終)。在 384 孔板之每一孔中分配 0.1 μ L 化合物溶液(或用於對照之 DMSO)，之後於分析緩衝液(50 mM HEPES pH 7.5、10 mM NaCl、50 mM MgCl₂、0.02% CHAPS、0.5 mM DTT 及 0.01% Pluronic F127)中以兩倍於終濃度分配 5 μ L GST-hRIPK1 (8-327)。對於陰性對照，酶添加由僅分析緩衝液替代。

【0529】 在分析緩衝液中以兩倍於終濃度添加 5 μ L 螢光標記配體後，將板在室溫下培育 30 min。最終，利用 Envision (PerkinElmer) 讀板儀使用激發 $\lambda = 531$ nm FP 及發射 $\lambda = 595$ nm FP 之濾波器(S & P-pol)將結合量測為 FP 值。GST-hRIPK1 (8-327) 酶係經由桿狀病毒(Baculovirus)表現來產生。

【0530】 測試化合物抑制表示為內部分析對照之抑制百分比。對於濃度反應曲線，使正規化數據擬合且使用 Excel 之 XL-fit (IDBS)來確定 IC_{50} 。將 IC_{50} 值平均以確定最少兩個獨立實驗之平均值。結果示於表 2 中 (RIPK1 IC_{50} 值 : +++ = 0.1 nM < IC_{50} < 100 nM ; ++ = 100 nM < IC_{50} < 1 μ M ; + = 1 μ M < IC_{50}) 。

表 2A

實例	RIPK1 IC ₅₀	實例	RIPK1 IC ₅₀	實例	RIPK1 IC ₅₀
1	+	34	+	67	+++
2	+++	35	++	68	++
3	++	36	+	69	+++
4	++	37	++	70	++
5	++	38	+	71	+
6	+++	39	++	72	++
7	+++	40	+++	73	++
8	+++	41	++	74	+++
9	+++	42	++	75	+++
10	++	43	++	76	++
11	++	44	+	77	+++
12	++	45	+++	78	+++
13	+++	46	++	79	++
14	+++	47	+++	80	++
15	+++	48	++	81	+
16	+++	49	+++	82	++
17	+	50	++	83	+
18	+++	51	+++	84	+++
19	+	52	+++	85	++
20	+++	53	++	86	+++
21	+++	54	+++	87	++
22	+++	55	++	88	++
23	+++	56	+++	89	+++
24	+++	57	+++	90	+++
25	+++	58	++	91	++
26	+++	59	++	92	++
27	+	60	++	93	++
28	++	61	++	94	++
29	+++	62	+	95	+
30	+++	63	++	96	+++
31	++	64	++	97	+++
32	+++	65	++	98	++
33	+++	66	+	99	++

表 2B

實例	RIPK1 IC ₅₀	實例	RIPK1 IC ₅₀	實例	RIPK1 IC ₅₀
100	++	133	++	166	++
101	++	134	++	167	++
102	++	135	+++	168	++
103	+++	136	+	169	++
104	+++	137	++	170	++
105	+++	138	++	171	++
106	++	139	+	172	++
107	++	140	+	173	++
108	++	141	++	174	+
109	++	142	+++	175	+++
110	+++	143	+	176	+

111	++	144	+++	177	+++
112	++	145	+++	178	+++
113	++	146	++	180	++
114	+++	147	+++	181	+
115	++	148	+++	182	++
116	++	149	++	183	+++
117	+++	150	++	184	+++
118	+++	151	+++	185	+++
119	+++	152	++	186	+
120	+++	153	+++	187	+++
121	+++	154	++	188	+++
122	+++	155	+++	189	++
123	++	156	+++	190	++
124	+++	157	+++	191	+++
125	+++	158	+++	192	+++
126	+++	159	++	193	+
127	++	160	++	194	+++
128	+++	161	+++	195	+
129	+++	162	++	196	++
130	+++	163	++	197	++
131	+++	164	+++	198	++
132	+++	165	++	199	+++

表 2C

實例	RIPK1 IC ₅₀	實例	RIPK1 IC ₅₀	實例	RIPK1 IC ₅₀
200	+++	249	+++	272	+++
201	+++	250	++	273	++
202	+++	251	++	274	+
203	++	252	++	275	++
205	++	253	+++	276	+
206	+++	254	++	277	++
207	++	255	++	278	+++
208	++	256	+++	279	+++
209	++	257	++	280	+
210	++	258	+++	281	+++
211	++	259	++	282	++
212	++	260	+++	283	++
215	+++	261	+++	284	+++
216	++	262	++	285	++
217	+++	263	+++	286	+
218	++	264	+++	287	+++
219	++	265	+++	288	+++
220	++	244	+++	289	+++
221	++	245	++	290	++
222	+++	246	++	291	++
224	+	247	+++	292	+
225	+++	248	++	293	+

226	+++	249	+++	294	+++
227	+++	250	++	295	++
228	+++	251	++	296	+++
229	+++	252	++	297	+++
230	++	253	+++	298	+
231	+	254	++	299	+++
232	++	255	++	300	+++
233	+++	256	+++	301	++
234	+++	257	++	302	+++
235	+++	258	+++	303	++
236	+++	259	++	304	+++
237	+++	260	+++	305	++
238	+++	261	+++	306	+++
239	+++	262	++	307	++
240	++	263	+++	308	+++
241	++	264	+++	309	++
242	+++	265	+++		
243	++	266	++		
244	+++	267	++		
245	++	268	++		
246	++	269	++		
247	+++	270	+++		
248	++	271	+++		

【0531】 應理解，本文所闡述之實例及實施例僅係出於說明性目的，且基於其之各種修改或變化應為熟習此項技術者所瞭解且欲包括在本申請案之精神及範圍內以及隨附申請專利範圍之範圍內。

【符號說明】

無

201900618

201900618

【發明摘要】

【中文發明名稱】激酶抑制劑及其用途

【英文發明名稱】KINASE INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本揭示案概言之係關於化合物及組合物、中間體、其製備方法及其作為激酶抑制劑之用途。

【英文】

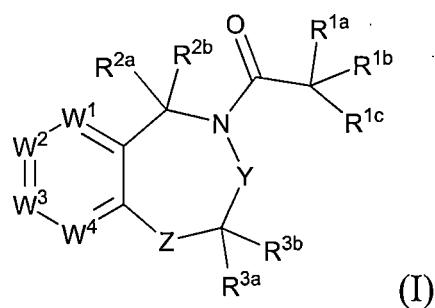
The present disclosure relates generally to compounds and compositions, intermediates, processes for their preparation, and their use as kinase inhibitors.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

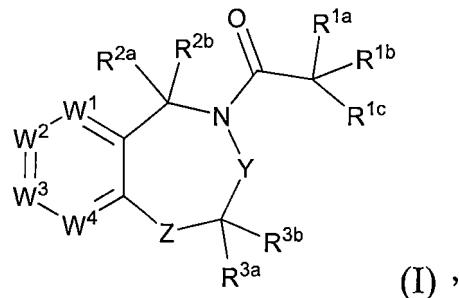
無

【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種符合式 I 之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、同位素類似物或異構物，其中

W^1 、 W^3 及 W^4 係 CR^7 ；

W^2 係 N 或 CR^7 ；

條件係當 W^2 係 CR^7 時，則

a) W^4 係 $C-CN$ 或

b) R^{1a} 不係氫且 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成由 $(R^5)_n$ 取代之六氫吡啶基環且 n 係 0 至 9；

R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地係氫、鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、-OH、-SF₅、-SCF₃、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 雜烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₈ 鹵烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 鹵烷氧基、4 員至 12 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基、5 員至 12 員雜芳基、-N(R^{1d})₂、-C(O)R^{1e}、-C(O)OR^{1d}、-C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)R^{1e}、-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)OR^{1d}、-OC(O)N(R^{1d})₂、-OC(O)OR^{1d}、-SR^{1d}、-S(O)R^{1e}、-S(O)₂R^{1e}、-S(O)₃R^{1d}、-S(O)N(R^{1d})₂、-S(O)₂N(R^{1d})₂、-NR^{1d}S(O)R^{1e}、-NR^{1d}S(O)₂R^{1e}、-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})₂ 或 -NR^{1d}S(O)₂N(R^{1d})₂，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 中之每一者視情況且獨立地經 1 至 8 個 R^5 取代且 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 中之至少一者不同於氫；或

R^{1b} 及 R^{1c} 視情況一起形成 C₃₋₁₀ 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，其各自視情

況經 1 至 8 個 R^5 取代；或

R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 視情況一起形成 C_{5-10} 環烷基或 6 員至 8 員雜環基，其各自視情況經 1 至 8 個 R^5 取代；或

R^{1a} 不存在且 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成 C_{6-10} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經 1 至 8 個 R^5 取代；

每一 R^{1d} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

同一原子上之兩個 R^{1d} 視情況一起形成 4 員至 8 員雜環基，其視情況由側
氧基、鹵基或 C_{1-6} 烷基取代，其中該烷基視情況經 1 至 8 個 R^5 取代；

每一 R^{1e} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環
基；

R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基，
或

R^{2a} 及 R^{2b} 視情況一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其各自視情況
經 1 至 8 個 R^6 取代；

R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、
 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經 1 至 8
個 R^6 取代，或

R^{3a} 及 R^{3b} 視情況一起形成側氧基、 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其中
該環烷基及該雜環基視情況經 1 至 8 個 R^6 取代；

Y 係 O 、 $C(O)$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $CR^{4a}R^{4b}$ 或 NR^{4c} ；

R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、
 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經 1 至 8
個 R^6 取代，或

R^{4a} 及 R^{4b} 視情況一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經 1 至 8 個 R^6 取代，或

R^{4a} 及 R^{1b} 視情況一起形成 4 員至 12 員雜環基，其視情況經 1 至 8 個 R^6 取代，或

R^{4a} 及 R^{3a} 視情況一起形成 C_{3-8} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，其各自視情況經 1 至 8 個 R^6 取代，或

R^{4c} 係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基；
每一 R^5 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、(4 員至 12 員雜環基)(C_{1-8} 雜烷基)、(C_{6-10} 芳基)(C_{1-8} 雜烷基)、(5 員至 12 員雜芳基)(C_{1-8} 雜烷基)、-N(R^{5a})₂、-C(O)R^{5b}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)R^{5b}、-NR^{5a}C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)OR^{5a}、-OC(O)N(R^{5a})₂、-OC(O)OR^{5a}、-SR^{5a}、-S(O)R^{5b}、-S(O)₂R^{5b}、-S(O)₃R^{5a}、-S(O)N(R^{5a})₂、-S(O)₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}S(O)R^{5b}、-NR^{5a}S(O)₂R^{5b}、-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})₂或-NR^{5a}S(O)₂N(R^{5a})₂，其各自視情況經 1 至 8 個 R^{5c} 取代，或

兩個 R^5 視情況一起形成側氧基；

每一 R^{5a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，且

每一 R^{5b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 員至 12 員雜環基或 5 員至 12 員雜芳基；

每一 R^{5c} 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 鹵烷氧基、(C_{1-8} 烷氧基)(C_{1-8} 烷氧基)、羥基、SR^{5d}、N(R^{5d})₂、N(R^{5d})₂(C_{1-8} 烷氧基)、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

兩個 R^{5c} 視情況一起形成側氧基；

每一 R^{5d} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

每一 R^6 係鹵素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、- $N(R^{6a})_2$ 、- $C(O)R^{6b}$ 、- $C(O)N(R^{6a})_2$ 或- $C(O)OR^{6a}$ ，或

兩個 R^6 一起形成側氧基；

每一 R^{6a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基，或

同一原子上之兩個 R^{6a} 視情況一起形成 4 員至 6 員雜環基；

每一 R^{6b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

每一 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、- N_3 、- NO_2 、- SF_5 、- SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、- OR^{7a} 、- $C(O)R^{7b}$ 、- $N(R^{7a})_2$ 、- $C(O)OR^{7a}$ 、- $C(O)N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、- $NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、- $OC(O)N(R^{7a})_2$ 、- $OC(O)OR^{7a}$ 、- SR^{7a} 、- $S(O)R^{7b}$ 、- $S(O)_2R^{7b}$ 、- $S(O)_3R^{7a}$ 、- $S(O)N(R^{7a})_2$ 、- $S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、- $NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、- $NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$ 或- $NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$ ，其各自視情況且獨立地經 1 至 8 個 R^8 取代；

每一 R^{7a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

同一原子上之兩個 R^{7a} 視情況一起形成 4 員至 8 員雜環基，其視情況由側氧基、鹵基或 C_{1-6} 烷基取代，其中該烷基視情況經 1 至 8 個 R^8 取代；

每一 R^{7b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基；

每一 R^8 係鹵素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、- $N(R^{8a})_2$ 、- $C(O)R^{8b}$ 或- $C(O)OR^{8a}$ ，或

兩個 R^8 視情況一起形成側氨基；

每一 R^{8a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

每一 R^{8b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

Z 係 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ 或 NR^9 ；

條件係當 Z 係 N 時，則 R^{3a} 及 R^{3b} 不係側氧基；

每一 R^9 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炫基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、4 員至 8 員雜環基或 $-C(O)R^{9a}$ ；且

R^{9a}係C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₈環烷基或4員至12員雜環基，或

R^9 及 R^{3a} 視情況一起形成 C_{3-8} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，其各自視情況至 1 至 8 個 R^6 取代。

【第2項】如申請專利範圍第1項之化合物，其中 W^2 為 N 。

【第3項】如申請專利範圍第2項之化合物，其中

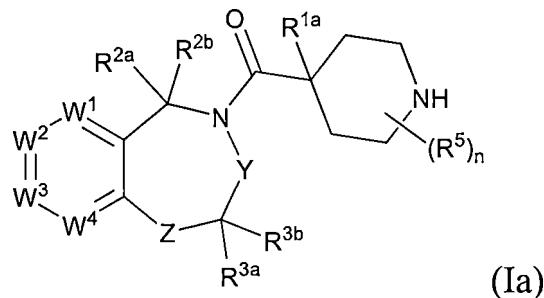
Z 係 0 ;

Y 係 $CR^{4a}R^{4b}$;

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 係H；且

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^5 、 R^7 及 R^8 係如針對式 I 所定義。

【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物，其符合式 Ia：



其中

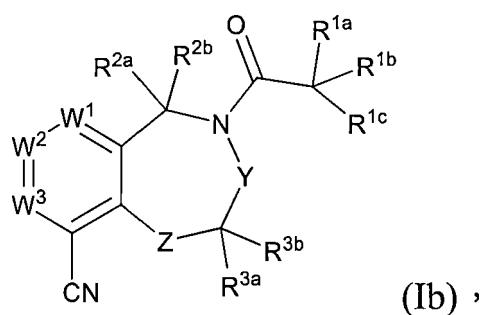
R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 、 R^7 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 Y 及 Z 係如針對式 I 所定義；且

n 係 0 至 9；

條件係當 W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 係 CR^7 時，則 R^{1a} 不係氫。

【第 5 項】 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中至少一個 R^5 連接至六氫吡啶氮原子。

【第 6 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其符合式 Ib：



其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、Y 及 Z 係如針對式 I 所定義。

【第 7 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 W^2 係 N 且 W^1 、 W^3 、 W^4 係 CR^7 。

【第 8 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 W^2 係 N 且 W^3 係 CH。

【第 9 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 W^2 係 N 且每一 R^7 獨立地係氫、鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基或 C_{1-8} 烷氧基。

【第 10 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 W^2 係 CR^7 。

【第 11 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中每一 R^7 獨立地係氫、鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹤烷基或 C_{1-8} 烷氧基。

【第 12 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中至少一個 R^7 係鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或氰基。

【第 13 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中至少一個 R^7 係氯、氟、甲基、甲氧基、氰基或溴。

【第 14 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中一個或兩個 R^7 係

7-氯、7-甲基、8-甲氧基、9-氟、6-氟、6-氟-9-氟基、7-氟-9-氟基、9-氟基、6-氟基、8-氟基、7-氟-或9-溴-7-氟-。

【第 15 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 W^1 係 CH 、 CF 或 CCN 。

【第 16 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 W^2 係 CH 、 CCl 、 CF 或 CCH_3 。

【第 17 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 W^3 係 CH 、 $COCH_3$ 、 CCN 、 CF 、 CCl 或 CCF_3 。

【第 18 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 W^4 係 CH 、 CCN 、 CF 、 Br 、 Cl 、 CCl 或 CCF_3 。

【第 19 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 Z 係 CH_2 。

【第 20 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 Z 係 O 。

【第 21 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 Y 係 $CR^{4a}R^{4b}$ 。

【第 22 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 Y 係 O 。

【第 23 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{1a} 係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基，其各自視情況經鹵素及-CN 取代。

【第 24 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基，其各自視情況經鹵素及-CN 取代。

【第 25 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 中之至少一者係氯、甲基、 $-CD_3$ 、乙基、二氟甲基、氰基甲基、環丙基、環丙基甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙基、1,1-二氟乙基、2-氟乙基、三氟甲氧基、1-氰基乙基、氟甲基、1-羥基環丙基、二氟甲基環丙基、氰基環丙基、3,3-二氟環丁基、1,1,2,2,2-五氟乙基、1-甲基乙基、甲基硫基、甲氧基甲基、5-氟嘧啶-2-基硫基、氮雜環丁烷-3-基、吡咯啶-3-

基、氟基或羥基。

【第 26 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成 4 賁至 12 賁雜環基，其視情況經 1 至 8 個 R^5 取代。

【第 27 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成含有氮環原子之 4 賁、5 賁、6 賁或 7 賁雜環基且視情況經 1 至 8 個 R^5 取代。

【第 28 項】 如申請專利範圍第 26 項或第 27 項之化合物，其中該雜環基經 1 至 4 個 R^5 取代。

【第 29 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中至少一個 R^5 係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、鹵素、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、-OH 或氟基。

【第 30 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中至少一個 R^5 係甲基、乙基、氟、氯、二氟甲基、氟甲基、甲氧基、羥基、 C_{1-8} 鹵烷基、鹵素、 C_{1-8} 鹤烷基、 C_{1-8} 烷氧基或氟基。

【第 31 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中至少一個 R^5 係 4 賁至 12 賁雜環基或 5 賁至 12 賁雜芳基，其各自視情況經 1 至 8 個 R^{5c} 取代。

【第 32 項】 如申請專利範圍第 31 項之化合物，其中至少一個 R^5 係 5 賁至 12 賁雜芳基，其視情況經 1 至 8 個 R^{5c} 取代。

【第 33 項】 如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中該 5 賁至 12 賁雜芳基係選自嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基、[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基、吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基、嘧啶-4-基、喹唑啉-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基、吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基、吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基、咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基、6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、甲氧基嗒嗪-3-基、5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基、嘌呤-2-基、喹唑啉-2-基、喹喏啉-2-

基、異噁啉 3-基、噁啉-2-基及 1,3,5-三噁-2-基及咪唑并[2,1-f][1,2,4]三噁-4-基，其各自視情況經 1 至 8 個 R^{5c} 取代。

【第 34 項】 如申請專利範圍第 32 項或第 33 項之化合物，其中該雜環基經 1 至 3 個 R^{5c} 取代。

【第 35 項】 如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中 R^{5c} 獨立地係氟、甲氧基、二氟甲氧基、甲基、甲基胺基、環丙基胺基、2,2-二氟乙氧基、甲基硫基、二甲基胺基丙氧基、氯、2-甲氧基乙氧基、二甲基胺基乙氧基、氰基、三氟甲基、乙氧基、二氟甲基、環丙基及側氧基。

【第 36 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成 2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、(5-氟嘧啶-2-基)六氫吡啶-4-基、四氫哌喃-4-基、四氫哌喃-3-基、四氫呋喃-3-基、環丙基或環丁基。

【第 37 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{1a} 係氫。

【第 38 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{1a} 係氯、氟、甲基、乙基、二氟甲基、氟甲基、氰基或羥基。

【第 39 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成二環[1.1.1]戊烷、氮雜二環[4.1.0]庚烷、氮雜環庚烷-4 基、1,4-氧雜環庚烷-7-基、四氫哌喃-2-基或 3,6-二氫-2H-吡啶-4-基。

【第 40 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{2a} 係氫且 R^{2b} 係 C_{1-8} 烷基。

【第 41 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 係氫。

【第 42 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{4a} 係氫或甲基。

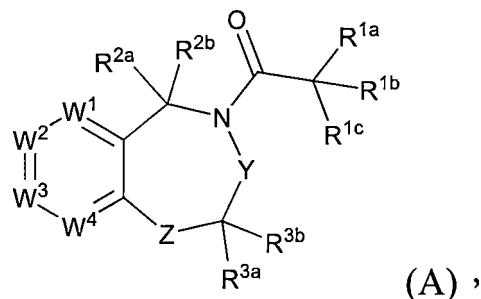
【第 43 項】 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地係氫或甲基。

【第 44 項】 一種選自表 1 或實例 258 至 309 之化合物，或其醫藥學上可接受

之鹽、溶劑合物、前藥、同位素類似物或異構物。

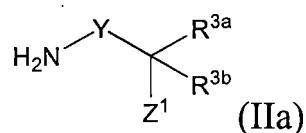
【第 45 項】 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 44 項中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第 46 項】 一種製備符合式 A 之化合物

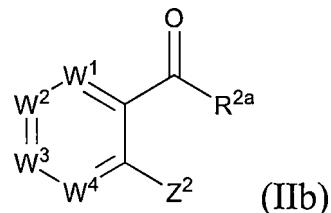


或其鹽之方法，該方法包括：

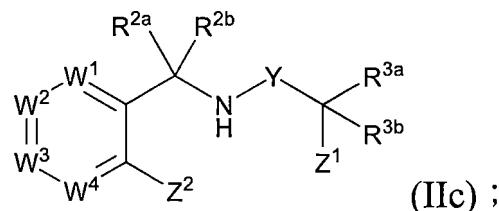
使符合式 IIa 之化合物



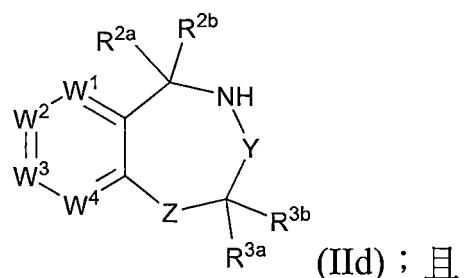
與符合式 IIb 之化合物



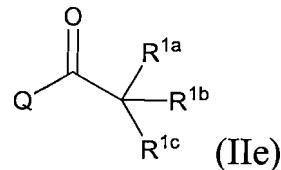
在足以形成符合式 IIc 之化合物之條件下接觸，



將該式 IIc 化合物轉化為式 IIId 化合物



使該式 II^d 化合物與式 II^e 化合物



在足以形成該式 A 化合物之條件下接觸；

其中：

Z^1 係視情況經保護之第一反應性基團；

Z^2 係視情況經保護之第二反應性基團；

Q 係-OH 或離去基團；且

W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 獨立地係 N 或 CR⁷；

R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地係氫、鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、-OH、-SF₅、-SCF₃、

C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 雜烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₈ 鹵烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 鹵烷氧基、4 員至 12 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基、5 員至 12 員雜芳基、-N(R^{1d})₂、-C(O)R^{1e}、-C(O)OR^{1d}、-C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)R^{1e}、-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)OR^{1d}、-OC(O)N(R^{1d})₂、-OC(O)OR^{1d}、-SR^{1d}、-S(O)R^{1e}、-S(O)₂R^{1e}、-S(O)₃R^{1d}、-S(O)N(R^{1d})₂、-S(O)₂N(R^{1d})₂、-NR^{1d}S(O)R^{1e}、-NR^{1d}S(O)₂R^{1e}、-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})₂ 或 -NR^{1d}S(O)₂N(R^{1d})₂，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 中之每一者視情況且獨立地經 1 至 8 個 R^5 取代且 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 中之至少一者不同於氫；或

R^{1b} 及 R^{1c} 視情況一起形成 C₃₋₁₀ 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，其各自視情況經 1 至 8 個 R^5 取代；或

R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 視情況一起形成 C₅₋₁₀ 環烷基或 5 員至 12 員雜環基，其各自視情況經 1 至 8 個 R^5 取代；或

R^{1a} 不存在且 R^{1b} 及 R^{1c} 一起形成 C₆₋₁₀ 芳基或 5 員至 12 員雜芳基或 5 員至 12 員雜環基，其各自視情況經 1 至 8 個 R^5 取代；

每一 R^{1d} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

同一原子上之兩個 R^{1d} 視情況一起形成 4 員至 8 員雜環基，其視情況由側
氧基、鹵基或 C_{1-6} 烷基取代，其中該烷基視情況經 1 至 8 個 R^5 取代；

每一 R^{1e} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環
基；

R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基，
或

R^{2a} 及 R^{2b} 視情況一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其各自視情況
經 1 至 8 個 R^6 取代；

R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、
 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經 1 至 8
個 R^6 取代，或

R^{3a} 及 R^{3b} 視情況一起形成側氧基、 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其中
該環烷基及該雜環基視情況經 1 至 8 個 R^6 取代；

Y 係 O 、 $C(O)$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $CR^{4a}R^{4b}$ 或 NR^{4c} ；

R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、
 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經 1 至 8
個 R^6 取代，或

R^{4a} 及 R^{4b} 視情況一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其中該環烷基
及該雜環基視情況經 1 至 8 個 R^6 取代，或

R^{4a} 及 R^{1b} 視情況一起形成 4 員至 12 員雜環基，其視情況經 1 至 8 個 R^6 取
代，或

R^{4a} 及 R^{3a} 視情況一起形成 C_{3-8} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，其各自視情

況經 1 至 8 個 R⁶取代，或

R^{4c}係氫、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基或 4 員至 12 員雜環基；
 每一 R⁵獨立地係鹵素、-CN、-OH、-SF₅、-SCF₃、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、
 C₂₋₈炔基、C₁₋₈鹵烷基、C₁₋₈雜烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₁₋₈烷氧基、
 C₁₋₈鹵烷氧基、4 員至 12 員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5 員至 12 員雜芳基、(4 員至
 12 員雜環基)(C₁₋₈雜烷基)、(C₆₋₁₀芳基)(C₁₋₈雜烷基)、(5 員至 12 員雜芳基)(C₁₋₈
 雜烷基)、-N(R^{5a})₂、-C(O)R^{5b}、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)R^{5b}、
 -NR^{5a}C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)OR^{5a}、-OC(O)N(R^{5a})₂、-OC(O)OR^{5a}、-SR^{5a}、
 -S(O)R^{5b}、-S(O)₂R^{5b}、-S(O)₃R^{5a}、-S(O)N(R^{5a})₂、-S(O)₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}S(O)R^{5b}、
 -NR^{5a}S(O)₂R^{5b}、-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})₂ 或 -NR^{5a}S(O)₂N(R^{5a})₂，其各自視情況經 1 至
 8 個 R^{5c}取代，或

兩個 R⁵視情況一起形成側氧基；

每一 R^{5a}獨立地係氫、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基或 4 員至 12 員
 雜環基，且

每一 R^{5b}獨立地係 C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4 員至 12 員雜環
 基或 5 員至 12 員雜芳基；

每一 R^{5c}獨立地係鹵素、氟基、C₁₋₈鹵烷基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈
 鹵烷氧基、(C₁₋₈烷氧基)(C₁₋₈烷氧基)、羥基、SR^{5d}、N(R^{5d})₂、N(R^{5d})₂(C₁₋₈烷
 氧基)、C₃₋₁₀環烷基及 4 員至 12 員雜環基，或

兩個 R^{5c}視情況一起形成側氧基；

每一 R^{5d}獨立地係氫、C₁₋₈烷基或 C₁₋₈鹵烷基；

每一 R⁶係鹵素、-CN、-OH、C₁₋₈烷基、C₁₋₈雜烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₈鹵
 烷基、C₁₋₈烷氧基、4 員至 12 員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5 員至 12 員雜芳基、
 -N(R^{6a})₂、-C(O)R^{6b}、-C(O)N(R^{6a})₂ 或 -C(O)OR^{6a}，或

兩個 R^6 一起形成側氧基；

每一 R^{6a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基，或

同一原子上之兩個 R^{6a} 視情況一起形成 4 員至 6 員雜環基；

每一 R^{6b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

每一 R^7 獨立地係氫、鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)R^{7b}、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}、-S(O)₃R^{7a}、-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O)R^{7b}、-NR^{7a}S(O)₂R^{7b}、-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂ 或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂，其各自視情況且獨立地經 1 至 8 個 R^8 取代；

每一 R^{7a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

同一原子上之兩個 R^{7a} 視情況一起形成 4 員至 8 員雜環基，其視情況由側氧基、鹵基或 C_{1-6} 烷基取代，其中該烷基視情況經 1 至 8 個 R^8 取代；

每一 R^{7b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基；

每一 R^8 係鹵素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員至 12 員雜芳基、-N(R^{8a})₂、-C(O)R^{8b} 或-C(O)OR^{8a}，或

兩個 R^8 視情況一起形成側氧基；

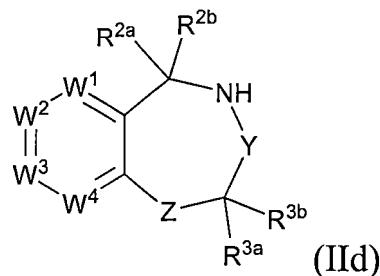
每一 R^{8a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

每一 R^{8b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹤烷基；

Z 係 C(R⁹)₂、C(O)、O、S、S(O)、S(O)₂、S(O)NR⁹ 或 NR⁹；

每一 R^9 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、4員至8員雜環基或 $-C(O)R^{9a}$ ；且
 R^{9a} 係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹤烷基、 C_{3-8} 環烷基或4員至12員雜環基，或
 R^9 及 R^{3a} 視情況一起形成 C_{3-8} 環烷基或4員至12員雜環基，其各自視情況
 經1至8個 R^6 取代。

【第47項】 一種符合式 II(d) 之化合物，



或其鹽，其中

W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 獨立地係 N 或 CR^7 ；

R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹤烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基，

或

R^{2a} 及 R^{2b} 視情況一起形成 C_{3-6} 環烷基或4員至6員雜環基，其各自視情況
 經1至8個 R^6 取代；

R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹤烷基、
 C_{3-6} 環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經1至8
 個 R^6 取代，或

R^{3a} 及 R^{3b} 視情況一起形成側氧基、 C_{3-6} 環烷基或4員至6員雜環基，其中
 該環烷基及該雜環基視情況經1至8個 R^6 取代；

Y 係 O 、 $C(O)$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $CR^{4a}R^{4b}$ 或 NR^{4c} ；

R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地係氫、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹤烷基、
 C_{3-6} 環烷基或4員至6員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經1至8

個 R⁶取代，或

R^{4a} 及 R^{4b} 視情況一起形成 C₃₋₆ 環烷基或 4 員至 6 員雜環基，其中該環烷基及該雜環基視情況經 1 至 8 個 R⁶取代，或

R^{4a} 及 R^{1b} 視情況一起形成 4 員至 12 員雜環基，其視情況經 1 至 8 個 R⁶取代，或

R^{4a} 及 R^{3a} 視情況一起形成 C₃₋₈ 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，其各自視情況經 1 至 8 個 R⁶取代，或

R^{4c} 係氫、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基或 4 員至 12 員雜環基；
每一 R⁶ 係鹵素、-CN、-OH、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 雜烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₈ 鹵烷基、C₁₋₈ 烷氧基、4 員至 12 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基、5 員至 12 員雜芳基、-N(R^{6a})₂、-C(O)R^{6b}、-C(O)N(R^{6a})₂ 或 -C(O)OR^{6a}，或

兩個 R⁶一起形成側氧基；

每一 R^{6a} 獨立地係氫、C₁₋₈ 烷基或 C₁₋₈ 鹵烷基，或

同一原子上之兩個 R^{6a} 視情況一起形成 4 員至 6 員雜環基；

每一 R^{6b} 獨立地係 C₁₋₈ 烷基或 C₁₋₈ 鹤烷基；

每一 R⁷ 獨立地係氫、鹵素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、-SCF₃、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 雜烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₈ 鹤烷基、4 員至 12 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基、5 員至 12 員雜芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)R^{7b}、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}、-S(O)₃R^{7a}、-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O)R^{7b}、-NR^{7a}S(O)₂R^{7b}、-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂ 或 -NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂，其各自視情況且獨立地經 1 至 8 個 R⁸取代；

每一 R^{7a} 獨立地係氫、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 鹤烷基、C₃₋₁₀ 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

同一原子上之兩個 R^{7a} 視情況一起形成 4 員至 8 員雜環基，其視情況由側
氧基、鹵基或 C_{1-6} 烷基取代，其中該烷基視情況經 1 至 8 個 R^8 取代；

每一 R^{7b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基或 4 員至 12 員雜環
基；

每一 R^8 係鹵素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 雜烷基、
 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4 員至 12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5 員
至 12 員雜芳基、- $N(R^{8a})_2$ 、- $C(O)R^{8b}$ 或- $C(O)OR^{8a}$ ，或

兩個 R^8 視情況一起形成側氧基；

每一 R^{8a} 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

每一 R^{8b} 獨立地係 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 鹵烷基；

Z 係 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ 或 NR^9 ；

每一 R^9 獨立地係氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-8} 環
烷基、4 員至 8 員雜環基或- $C(O)R^{9a}$ ；且

R^{9a} 係 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，或

R^9 及 R^{3a} 視情況一起形成 C_{3-8} 環烷基或 4 員至 12 員雜環基，其各自視情況
經 1 至 8 個 R^6 取代。

【第 48 項】 一種抑制受體相互作用蛋白激酶 1 之方法，該方法包括使該受體
相互作用蛋白激酶 1 與有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 44 項中任一項
之化合物接觸。

【第 49 項】 一種治療受體相互作用蛋白激酶 1 介導之疾病或病症之方法，其
包括向有需要之個體投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 44 項中
任一項之化合物或如申請專利範圍第 45 項之醫藥組合物。

【第 50 項】 如申請專利範圍第 49 項之方法，其中該受體相互作用蛋白激酶
1 介導之疾病或病症係壞死小腸結腸炎、結節性硬化症、丹吉爾病(Tangier's

Disease)、沃爾曼氏症候群(Wohlman's Syndrome)、發炎性腸病、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、牛皮癬、視網膜剝離、色素性視網膜炎、黃斑變性、胰臟炎(例如，急性胰臟炎)、特應性皮炎、類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、脊椎關節炎、痛風、SoJIA、全身性紅斑狼瘡、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性硬皮症、抗磷脂症候群、血管炎、骨關節炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自體免疫性肝炎、自體免疫性肝膽疾病、原發性硬化性膽管炎、腎炎、乳糜瀉病、自體免疫性 ITP、移植排斥、局部缺血、實體器官之局部缺血再灌注損傷、腦局部缺血、敗血症、全身性發炎性反應症候群、腦血管意外、心肌梗塞、亨庭頓氏病(Huntington's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、過敏性疾病、氣喘、特應性皮炎、多發性硬化、I型糖尿病、韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、肺結節病、貝賽特氏病(Behçet's disease)、介白素-1 轉化酶相關之發燒症候群、慢性阻塞性肺病、腫瘤壞死因子受體相關之週期性症候群、牙周炎、感染、細菌感染、葡萄球菌(staphylococcus)感染、分枝桿菌(mycobacterium)感染、流行性感冒、移植排斥、燒傷、低氧、創傷、中風、心梗塞、溶酶體儲積病、尼曼-匹克氏病(Niemann-Pick disease)、高雪氏病(Gaucher's disease)、克拉伯病(Krabbe disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS/盧伽雷氏病(Lou Gehrig's Disease))、HIV 相關性失智症、腦病、視網膜變性疾病、青光眼、年齡相關性黃斑變性、弗里德賴希共濟失調(Friedreich's ataxia)、路易氏體病(Lewy body disease)、糖尿病神經病變、多麩醯胺酸(多 Q)疾病、法爾病(Fahr disease)、孟克氏病(Menke's disease)、威爾森氏病(Wilson's disease)、普里昂蛋白(prion)病症、動脈粥樣硬化、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變、重度抑鬱症、雙極性障礙、

譫妄、手術後認知損害、自閉症、精神分裂症或化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)。