202404969

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202404969 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：112114928 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
C07D215/233(2006.01) *C07D401/04 (2006.01)*
A61K31/444 (2006.01) *A61K31/55 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61K31/497 (2006.01)*
A61K31/4709(2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61K31/4375(2006.01) *A61K31/47 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P25/02 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/22 美國 63/333,875

(71)申請人：美商維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)
美國

(72)發明人：米勒 馬克 湯瑪斯 MILLER, MARK THOMAS (US)；赫里 丹尼斯 詹姆士 HURLEY, DENNIS JAMES (US)；紐伯特 堤摩希 唐諾 NEUBERT, TIMOTHY DONALD (US)；阿魯穆格 維札亞拉克斯米 ARUMUGAM, VIJAYALAKSMI (US)；哈迪達 儒雅 莎拉 賽賓娜 HADIDA RUAH, SARA SABINA (US)；麥卡尼 傑森 MCCARTNEY, JASON (US)；周 競蘭 ZHOU, JINGLAN (US)；周 賈克林 CHAU, JACLYN (US)；德莫雷 羅伯特 馬丁 DEMORET, ROBERT MARTIN (US)；吉爾麥 西奈特 G GHIRMAI, SENAIT G. (US)；瓦魯林 羅曼 阿斯卡托維奇 VALIULIN, ROMAN ASKATOVICH (US)；金澤 亞歷山大 弗雷德里克 KINTZER, ALEXANDER FREDERIK (US)；斯洛克威爾 大衛 羅伯特 SLOCHOWER, DAVID ROBERT (US)；阿爾特吉爾特 凱瑟琳 AERTGEERTS, KATHLEEN (US)；貝克 伊莉莎白 瑪莉 BECK, ELIZABETH MARY (GB)；梅振邦 MUI, JAMES JUN BON (GB)；懷特 米蘭達 愛戴兒 WRIGHT, MIRANDA ADELE (GB)；尼格特爾 拉諾 馬塞勒斯 阿爾方索斯 KNEGTEL, RONALD MARCELLUS ALPHONSUS (NL)；楚迪克 愛娃 伊沃那 CHUDYK, EWA IWONA (GB)；平德 瓊安 路易斯 PINDER, JOANNE LOUISE (GB)；達德 詹姆士 DODD, JAMES (GB)；辛普森 伊恩 SIMPSON, IAIN (GB)

(74)代理人：陳長文；金若芸

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：82 項 圖式數：0 共 514 頁

(54)名稱

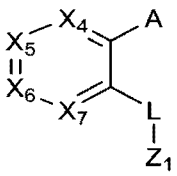
用於治療疼痛之雜芳基化合物

(57)摘要

提供適用作鈉通道抑制劑之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。亦提供包含該等化合物或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物及使用該等化合物、醫藥學上可接受之鹽及醫藥組合物治療各種病症，包括疼痛之方法。

Compounds, and pharmaceutically acceptable salts thereof, useful as inhibitors of sodium channels are provided. Also provided are pharmaceutical compositions comprising the compounds or pharmaceutically acceptable salts and methods of using the compounds, pharmaceutically acceptable salts, and pharmaceutical compositions in the treatment of various disorders, including pain.

特徵化學式：



I

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療疼痛之雜芳基化合物

【英文發明名稱】

HETEROARYL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF PAIN

【中文】

提供適用作鈉通道抑制劑之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。亦提供包含該等化合物或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物及使用該等化合物、醫藥學上可接受之鹽及醫藥組合物治療各種病症，包括疼痛之方法。

【英文】

Compounds, and pharmaceutically acceptable salts thereof, useful as inhibitors of sodium channels are provided. Also provided are pharmaceutical compositions comprising the compounds or pharmaceutically acceptable salts and methods of using the compounds, pharmaceutically acceptable salts, and pharmaceutical compositions in the treatment of various disorders, including pain.

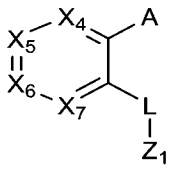
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療疼痛之雜芳基化合物

【英文發明名稱】

HETEROARYL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF PAIN

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 疼痛係一種保護機制，允許健康動物避免組織損傷，且防止對受傷組織造成進一步損傷。然而，在許多情況下，疼痛持續存在以致超出其效用，或患者將受益於抑制疼痛。神經性病變疼痛為一種慢性疼痛形式，其由感覺神經損傷引起(Dieleman, J.P.等人, Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. **137**(3): 第681-8頁)。神經性病變疼痛可分成兩種類別：由神經之全身性代謝損傷引起之疼痛及由個別神經損傷引起之疼痛。代謝性神經病變包括疱疹後神經病變、糖尿病性神經病變及藥物誘發性神經病變。個別神經損傷適應症包括切除術後疼痛、手術後神經損傷性疼痛及神經卡壓性損傷，如神經性病變背痛。

【0002】 電壓閘控型鈉通道(Na_V)涉及疼痛傳訊。Na_V為電子傳訊之生物介體，此係因為其介導許多可激發細胞類型(例如神經元、骨骼肌細胞、心肌細胞)之動作電位之快速上行衝程。此等通道在正常生理學中之作用的證據、由鈉通道基因突變所產生之病理學病況、動物模型中之臨床前研究及已知鈉通道調節劑之臨床藥理學均指出Na_V在疼痛感覺中之中心作用(Rush, A.M.及T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a*

Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $Na_V1.8$ Sodium Channels. Mol. Interv., 2007. **7**(4): 第192-5頁)；England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin. Investig. Drugs* **17** (12),第 1849-64頁(2008)；Krafte, D. S.及Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* **8** (1),第 50-56頁(2008))。Na_V介導多種可激發細胞類型(例如神經元、骨胳肌細胞、心肌細胞)之動作電位的快速上行衝程，且因此涉及起始彼等細胞中之傳訊(Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, 第三版 (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001))。由於Na_V在神經元訊號之起始及傳播中所起的作用，因此減少Na_V電流之拮抗劑可阻止或減少神經傳訊，且Na_V通道已被視為降低觀測到過度興奮性之病狀中之疼痛的可能目標(Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O.及Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **7** (2), 第144-58頁(2008))。已鑑別若干臨床上適用之鎮痛劑為Na_V通道之抑制劑。局部麻醉藥(諸如利多卡因(lidocaine))藉由抑制Na_V通道阻斷疼痛，且已證實有效降低疼痛之其他化合物(諸如卡馬西平(carbamazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)及三環抗抑鬱劑)亦已表明藉由鈉通道抑制起作用(Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur. J. Pain*第**6**增刊 **A**, 第3-9頁 (2002)；Wang, G. K., Mitchell, J.及Wang, S. Y., Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* **222** (2), 第79-90頁(2008))。

【0003】 Na_V形成電壓閘控型離子通道超家族之子族且包含命名為$Na_V1.1$至$Na_V1.9$之9種同功異型物。九種同功異型物之組織定位不同。$Na_V1.4$為骨骼肌之主要鈉通道，且$Na_V1.5$為心肌之主要鈉通道。$Na_V1.7$、1.8及1.9主要位於周邊神經系統，而$Na_V1.1$、1.2、1.3及1.6係見於中樞與周邊神經系統中之神經元通道。九種同功異型物之功能特性類似，但其電壓依賴性及動力學特性之細節不同(Catterall, W. A., Goldin, A. L.及Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.***57** (4), 第397頁(2005))。

【0004】 在其發現後，$Na_V1.8$通道鑑別為用於鎮痛之可能靶標(Akopian, A.N., L. Sivilotti 及 J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. **379**(6562):第257-62頁)。此後，已證實$Na_V1.8$為一種鈉電流載體，其保持小型背根神經節(DRG)神經元中之動作電位產生(Blair, N.T.及B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons.*J. Neurosci.*, 2002. **22**(23):第10277-90頁)。$Na_V1.8$涉及受損神經元(如驅動神經性病變疼痛之彼等神經元)中之自發性產生(Roza, C.等人, The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $Na_V1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice.*J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): 第921-6頁；Jarvis, M.F.等人, A-803467, a potent and selective $Na_V1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci.* U S

A, 2007. **104**(20): 第8520-5頁；Joshi, S.K.等人, Involvement of the TTX-resistant sodium channel $Na_V1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. **123**(1-2): 第75-82頁；Lai, J.等人, Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $Na_V1.8$. *Pain*, 2002. **95**(1-2): 第143-52頁；Dong, X.W.等人, Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $Na_V1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats.*Neuroscience*, 2007. **146**(2):第812-21頁；Huang, H.L.等人, Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves.*Mol. Pain*, 2008. **4**: 第33頁；Black, J.A.等人, Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. **64**(6): 第644-53頁；Coward, K.等人, Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states.*Pain*, 2000. **85**(1-2):第41-50頁；Yiangou, Y.等人, SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves.*FEBS Lett.*, 2000. **467**(2-3): 第249-52頁；Ruangsri, S.等人, Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ($Na_V1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats.*J. Biol. Chem.* **286**(46): 第39836-47頁)。表現$Na_V1.8$之小DRG神經元包括涉及疼痛傳訊之疼痛感受器。$Na_V1.8$在背根神經節之小型神經元中介導大振幅的動作電位(Blair, N.T.及B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-

sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23):第10277-90頁)。$Na_V1.8$為疼痛感受器中快速反覆動作電位及受損神經元之自發性活動所必需。(Choi, J.S.及S.G. Waxman, Physiological interactions between $Na_V1.7$ and $Na_V1.8$ sodium channels: a computer simulation study.*J. Neurophysiol.* **106**(6): 第3173-84頁；Renganathan, M., T.R. Cummins及S.G. Waxman, Contribution of $Na(_V)1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. **86**(2): 第629-40頁；Roza, C.等人, The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $Na_V1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice.*J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): 第921-6頁)。在去極化或受損DRG神經元中，$Na_V1.8$似乎為過度興奮之驅動因子(Rush, A.M.等人, A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. **103**(21):第8245-50頁)。在一些動物疼痛模型中，已展示DRG中$Na_V1.8$ mRNA表現量增加(Sun, W.等人, Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, **135**(Pt 2): 第359-75頁；Strickland, I.T.等人, Changes in the expression of $Na_V1.7$, $Na_V1.8$ and $Na_V1.9$ in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain.*Eur. J. Pain*, 2008. **12**(5): 第564-72頁；Qiu, F.等人, Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $Na_V1.8$ and $Na_V1.9$

within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain.*Neurosci. Lett.*,**512**(2):第61-6頁)。

【0005】 本發明人已發現一些電壓閘控型鈉通道抑制劑由於例如不良治療窗(例如，由於缺乏Na_V同功異型物選擇性、低效能及/或其他原因)而作為治療劑具有侷限性。因此，仍需要研發選擇性電壓閘控型鈉通道抑制劑，諸如選擇性$Na_V1.8$抑制劑。

【發明內容】

【0006】 在一個態樣中，本發明係關於一種本文所描述之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

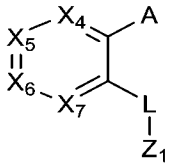
【0007】 在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含該化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑或媒劑。

【0008】 在又一態樣中，本發明係關於一種藉由向個體投與該化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物來抑制該個體中之電壓閘控型鈉通道之方法。

【0009】 在又一態樣中，本發明係關於一種用於治療個體中之多種疾病、病症或病狀或減輕其嚴重程度之方法，該等疾病、病症或病狀包括(但不限於)慢性疼痛、腸痛、神經性病變疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛(例如，拇囊炎切除術(bunionectomy)疼痛、赫尼亞縫合術(herniorrhaphy)疼痛或腹壁成形術疼痛)、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁、病理性咳嗽及心律不整，該方法係藉由向個體投與該化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物來進行。

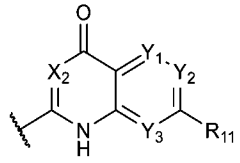
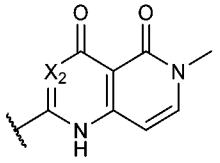
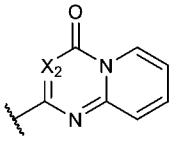
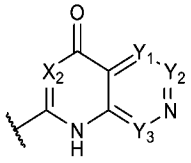
【實施方式】

【0010】 在一個態樣中，本發明係關於一種式(I)化合物



I ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  、  、  或  ；

L為-O-、單鍵、-O-C(R)$_2$-、-C(R)$_2$-、-C(R)$_2$-O-或-N(R)-；

各R獨立地為H、鹵基或C$_1$-C$_6$烷基；

X$_2$為N或CR$_2$；

X$_4$為N或CR$_4$；

X$_5$為N或CR$_5$；

X$_6$為N或CR$_6$；

X$_7$為N或CR$_7$；

Y$_1$為N或CR$_{1a}$；

Y$_2$為N、$^+$N-O$^-$或CR$_{2a}$；

Y$_3$為N或CR$_{3a}$；

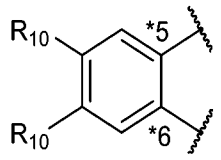
R$_2$為H、鹵基、C$_1$-C$_6$烷基、(C$_1$-C$_6$伸烷基)-NR$_8$R$_9$、C$_2$-C$_6$烯基、C$_1$-C$_6$烷氧基、(C$_1$-C$_6$伸烷基)-OH、C(O)OR$_8$或CH(OH)(CH$_2$)$_m$(CHOH)$_n$(CH$_2$)$_p$H；

R$_4$、R$_5$、R$_6$及R$_7$定義如下：

(i) R$_4$、R$_5$、R$_6$及R$_7$各自獨立地為H、鹵基、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$鹵烷

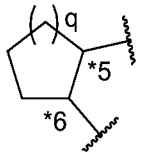
基或視情況經一或多個烷基、鹵基或OH取代之C_3-C_6環烷基；

(ii) R_4及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經一或多個鹵基取代之C_3-C_6環烷基；且R_5及R_6連同其所附接之碳原子一起形成下式之環：



；或

(iii) R_4及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基或經一或多個鹵基取代之C_3-C_6環烷基；且R_5及R_6連同其所附接之碳原子一起形成下式之環：



；

R_8及R_9各自獨立地為H或C_1-C_6烷基；

各R_{10}獨立地為H或鹵基；

R_{1a}為H、鹵基、CN、C_1-C_6烷基、OH、$C(O)NR_{12}R_{13}$、C_1-C_6烷氧基、$NR_{12}R_{13}$、$NR_8C(O)NR_8R_9$、(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR_8R_9$、(C_1-C_6伸烷基)-OH、$C(O)OR_{12}$、OR_{12}、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、$N=S(=O)(CH_3)_2$、N=S(=O)R'R''、5員至10員雜芳基或4員至10員雜環基，其中該5員至10員雜芳基或4員至10員雜環基中之雜環基或雜芳基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、鹵基、側氧基、$C(O)NR_8R_9$、NR_8R_9、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6伸烷基)-OH、(C_1-C_6伸烷基)-O-(C_1-C_6烷基)及(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9；

R'及R''連同其所連接之S原子一起形成4員至7員雜環基；

R_{11}、R_{2a}及R_{3a}各自獨立地為H、鹵基、CN、C_1-C_6烷基、

$C(O)NR_8R_9$或C_1-C_6烷氧基；

R_{12}及R_{13}各自獨立地為H、$C(O)(C_1$-C_6烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9、$CH_2CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、視情況經一或多個OH取代之$C_1$-$C_6$烷基、茚滿基、($C_1$-$C_6$伸烷基)-($C_3$-$C_6$環烷基)、($C_1$-$C_6$伸烷基)-苯基、($C_1$-$C_6$伸烷基)-(5員雜環基)、$C_4$-$C_7$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5員至6員雜芳基或4員至7員雜環基，其中茚滿基、(C_1-C_6伸烷基)-(C_3-C_6環烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-苯基、(C_1-C_6伸烷基)-(5員雜環基)、C_4-C_7環烷基、C_6-C_{10}芳基、5員至6員雜芳基或4員至7員雜環基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基；

Z_1為3員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基、4員至10員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該3員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基、4員至10員雜環基或5員至6員雜芳基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、CD_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、CH_2OH、C(O)H及C_1-C_6鹵烷氧基；

m、*n*及*p*各自獨立地為0或1；且

*q*為1、2或3，

其中當X_2為N時，則：

L為O，且Z_1為苯基，其中該苯基經2至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基；或

L為單鍵，且Z_1為4員至10員雜環基，其中該4員至10員雜環基經2至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-

C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基；及

其中當X_2、X_4、X_5、X_6及X_7各自為CH，L為單鍵且Z_1為苯基時，則該苯基經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

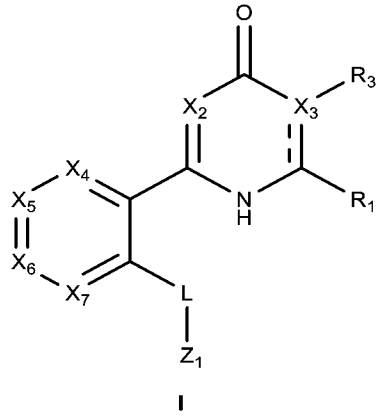
【0011】 出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版本, Handbook of Chemistry and Physics,第75版鑑別。此外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, Smith, M. B.及March, J.編,John Wiley & Sons, New York: 2001，其全部內容以全文引用之方式併入本文中。

【0012】 如本文所用，術語「本發明之化合物」係指如本文所描述之式(I)、(II)及(III)之化合物及其所有實施例(例如，式(I-A-1)等)，及表A及表B中所鑑別之化合物。

【0013】 如本文中所述，本發明之化合物包含多個可變基團(例如R_1、X_1、R_{1a}等)。作為本領域一般技術人員之一，將認知到，由本發明設想之基團之組合為導致形成穩定或化學可行化合物之組合。在此上下文中，術語「穩定」係指當化合物經受允許其生產、偵測及較佳地其回收、純化及用於本文所揭示之一或多個目的之用途的條件時，實質上不改變。在一些實施例中，穩定化合物或化學可行化合物為當在不存在水分或其他化學反應性條件下保持於40°C或更低之溫度下至少一週時實質上未改變的化合物。

【0014】 本文所描繪之化學結構意欲理解為熟悉此項技術者可理解

之化學結構。舉例而言，關於式(I)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-C-1)、及(I-C-2)，X_4及X_5由單鍵連接，X_5及X_6由雙鍵連接，且X_6及X_7由單鍵連接，即使此等基團間之鍵可由化學結構中之原子標記覆蓋。使用不同ChemDraw式樣，式(I)可如下繪製以展示所討論之鍵：



I

此外，化學結構中描繪為「CF_3」或「F_3C」之取代基係指三氟甲基取代基，無論該描述出現在化學結構中。

【0015】 如本文所用，術語「鹵基」意指F、Cl、Br或I。

【0016】 如本文所用，術語「烷基」係指僅由碳及氫原子組成、不含有不飽和且具有藉由單鍵附接至分子其餘部分之指定數目碳原子的直鏈或分支鏈烴鏈基團。舉例而言，「C_1-C_6烷基」為具有一至六個碳原子之間的烷基。

【0017】 如本文所用，術語「烯基」係指僅由碳及氫原子組成、含有一或多個碳-碳雙鍵且具有指定數目之碳原子的直鏈或分支鏈烴鏈基團，該碳原子藉由單鍵附接至分子之其餘部分。舉例而言，「C_2-C_6烯基」為具有二至六個碳原子之間的烯基。

【0018】 如本文所用，術語「環烷基」係指僅由碳及氫原子組成、具有指定數目之碳環原子且藉由單鍵連接至分子之其餘部分的穩定、非芳族、單環或雙環(稠合、橋接或螺接)飽和烴基團。舉例而言，「C_3-C_8環

烷基」為具有三至八個碳原子之間的環烷基。

【0019】 如本文所用，術語「鹵烷基」係指具有指定數目之碳原子的烷基，其中烷基之氫原子中之一或多者經鹵基置換。舉例而言，「C_1-C_6鹵烷基」為具有一至六個碳原子之間的烷基，其中烷基之氫原子中之一或多者經鹵基置換。

【0020】 如本文所用，術語「烷氧基」係指式-OR_a之基團，其中R_a為具有指定數目之碳原子的烷基。舉例而言，「C_1-C_6烷氧基」為式-OR_a之基團，其中R_a為具有一至六個碳原子之間的烷基。

【0021】 如本文所用，術語「鹵烷氧基」係指具有指定數目之碳原子的烷氧基，其中烷基之氫原子中之一或多者經鹵基置換。

【0022】 如本文所用，術語「伸烷基」係指僅由碳及氫原子組成、不含有不飽和且具有指定數目之碳原子的二價、直鏈或分支鏈烴鏈基團，該碳原子藉由兩個單鍵附接至分子之其餘部分。舉例而言，「C_1-C_6伸烷基」為具有一至六個碳原子之間的伸烷基。

【0023】 如本文所用，術語「環烯基」係指僅由碳及氫原子組成、含有一或多個碳-碳雙鍵且具有指定數目之碳環原子(由單鍵附接至分子之其餘部分)的穩定、非芳族、單環或雙環(稠合、橋接或螺接)烴基團。舉例而言，「C_3-C_8環烯基」為具有三至八個碳原子之間的環烯基。

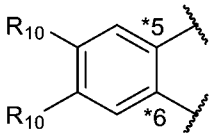
【0024】 如本文中所使用，術語「雜環基」係指一或多個環原子為雜原子(例如，獨立地選自N、O、P及S之雜原子)、具有指定數目之環原子、藉由單鍵連接至分子之其餘部分的穩定、非芳族、單環、雙環或三環(稠合、橋接或螺接)基團。雜環可為飽和的或可含有一或多個雙鍵或三鍵。在一些實施例中，「雜環基」具有指定數目之環成員，其中一或多個

環成員為獨立地選自氧、硫、氮及磷之雜原子，且環系統中之各環含有3至7個環成員。舉例而言，6員雜環基包括總共6個環成員，其中之至少一者為雜原子(例如，獨立地選自N、O、P及S之雜原子)。

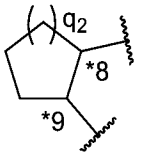
【0025】 如本文中所使用，術語「雜芳基」係指具有指定數目之環原子的穩定單環、雙環或三環基團，其中系統中之至少一個環為芳族，系統中之至少一個芳族環含有一或多個雜原子(例如，一或多個獨立地選自N、O、P及S之雜原子)。在一些實施例中，系統中之各環含有3至7個環成員。舉例而言，6員雜芳基包括總共6個環成員，其中之至少一者為選自N、S、O及P之雜原子。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」或術語「雜芳族」互換使用。

【0026】 如本文中所使用，術語「視情況經取代」係指未經取代或經隨後鑑別之取代基取代之基團。舉例而言，「視情況經1至2個鹵基取代」之基團係未經取代、經1個鹵基取代或經2個鹵基取代。

【0027】 如本文中所使用，諸如「*5」及「*6」之標記，諸如以下結構中展示之彼等標記，表示連接對應R基團(在此情況下，分別為R_5及R_6基團)之原子。



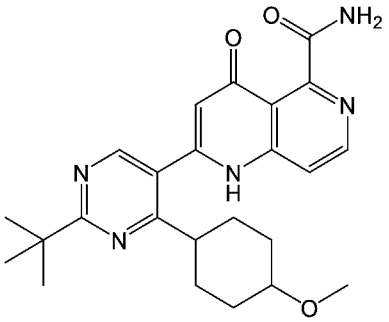
【0028】 類似地，以下結構中之標記「*8」及「*9」表示分別連接R_{8a}及R_{9a}基團之原子。



【0029】 除非另外指定，否則本發明之化合物(無論由化學名稱或化

學結構鑑別)包括由本文所提供之化學名稱及化學結構鑑別的化合物之全部立體異構物(例如，鏡像異構物及非鏡像異構物)、雙鍵異構物(例如，(*Z*)及(*E*))、構形異構物及互變異構物。此外，單一立體異構物、雙鍵異構物、構形異構物及互變異構物，以及立體異構物、雙鍵異構物、構形異構物及互變異構物之混合物皆在本發明之範疇內。

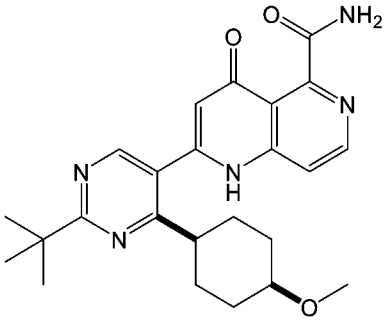
【0030】 如本文所用，在任何化學結構或式中，諸如在以下結構中，與化合物之立構中心連接之非粗體直鏈鍵



，

表示未指定立構中心之組態。化合物可在立構中心具有任何組態或組態之混合物。

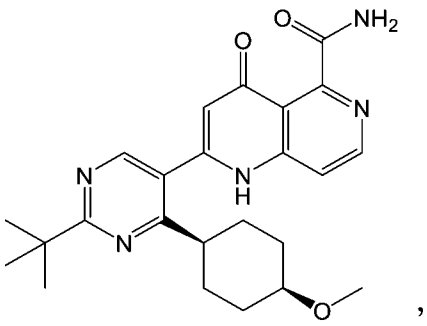
【0031】 如本文所用，在任何化學結構或式中，諸如在以下結構中，與化合物之立構中心連接之粗體或散列直鍵



，

表示該立構中心相對於粗體或散列直鍵所連接之其他立構中心之相對立體化學。

【0032】 如本文所用，在任何化學結構或式中，諸如在以下結構中，與化合物之立構中心連接之粗體或散列楔形鍵



，

表示該立構中心之絕對立體化學，以及該立構中心相對於粗體或散列楔形鍵所連接之其他立構中心之相對立體化學。

【0033】 如本文中所使用，當與對掌性化合物結合使用時，前綴「*外消旋-(rac-)*」係指化合物之外消旋混合物。在帶有「*外消旋-*」前綴之化合物中，化學名稱中之(*R*)-及(*S*)-指定符反映化合物之相對立體化學。

【0034】 如本文中所使用，當與對掌性化合物結合使用時，前綴「*相對-(rel-)*」係指具有未知絕對組態之單一鏡像異構物。在帶有「*相對-*」前綴之化合物中，化學名稱中之(*R*)-及(*S*)-指定符反映化合物之相對立體化學，但未必反映化合物之絕對立體化學。若給定立構中心之相對立體化學未知，則不提供立體化學指定符。在一些情況下，一些立構中心之絕對組態為已知的，而其他立構中心之僅相對組態為已知的。在此等情況下，與已知絕對組態之立構中心相關的立體化學指定符用星號(*)標記，例如，(*R**)-及(*S**)-，而與未知絕對組態之立構中心相關的立體化學指定符並未如此標記。與未知絕對組態之立構中心相關的未標記立體化學指定符反映彼等立構中心相對於未知絕對組態之其他立構中心的相對立體化學，但不一定反映相對於已知絕對組態之立構中心的相對立體化學。

【0035】 如本文中所使用，當提及本發明之化合物時，術語「化合物」係指除了在分子之組成原子中可能存在同位素變化以外，具有相同化

學結構之分子的集合。術語「化合物」包括此類分子之集合，而與含有該分子集合之既定樣本之純度無關。因此，術語「化合物」包括呈純形式、呈與一或多種其他物質之混合物(例如，溶液、懸浮液、膠質或醫藥組合物，或劑型)形式或呈水合物、溶劑合物或共晶體形式的此類分子之集合。

【0036】 除非另外規定，否則在說明書及申請專利範圍中，在任何本發明化合物中不特定稱為特定同位素之任何原子意欲表示指定元素之任何穩定同位素。在實例中，當原子不特定稱為任何本發明化合物中之特定同位素時，未進行富集特定同位素之原子工作，且因此一般技術者應理解，此類原子可能大致以指定元素之天然豐度同位素組成存在。

【0037】 如本文所用，當提及同位素時，術語「穩定」意謂尚未知曉經歷自發放射性衰減之同位素。穩定同位素包括(但不限於)不存在V.S. Shirley及C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (1980年1月)中鑑別之衰減模式之同位素。

【0038】 如本文所用，在說明書及申請專利範圍中，「H」係指氫，且包括氫之任何穩定同位素，亦即^{1}H及D。在實例中，當原子指定為「H」時，未進行富集特定氫同位素之原子工作，且因此一般技術者應理解，此類氫原子可能以大致氫之天然豐度同位素組成存在。

【0039】 如本文中所使用，「^{1}H」係指氕。當本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中之原子指定為氕時，氕在指定位置處以氕之至少天然豐度濃度存在。

【0040】 如本文所用，「D」、「d」及「^{2}H」係指氘。

【0041】 在一些實施例中，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽包括在指定元素之大致天然豐度同位素組成下之各組成原子。

【0042】 在一些實施例中，本發明之化合物及其醫藥學上可接受之鹽包括一或多個具有與指定元素之最高豐度同位素之原子質量或質量數不同的原子質量或質量數的原子(「經同位素標記之」化合物及鹽)。可商購且適用於本發明之穩定同位素之實例包括(但不限於)氫、碳、氮、氧及磷之同位素，例如分別為^{2}H、^{13}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O及^{31}P。

【0043】 經同位素標記之化合物及鹽可以多種有利方式使用，包括作為藥劑。在一些實施例中，經同位素標記之化合物及鹽為氘(^{2}H)標記的。經氘(^{2}H)標記之化合物及鹽為治療學上有用的，具有優於未經^{2}H標記之化合物之潛在治療優勢。一般而言，因下文所描述之動力學同位素作用之緣故，與未經同位素標記之化合物及鹽相比，經氘(^{2}H)標記之化合物及鹽可具有更高的代謝穩定性。較高的代謝穩定性直接轉換成活體內半衰期延長或劑量降低，此在大部分情形下將表示本發明之較佳實施例。經同位素標記之化合物及鹽可通常藉由以下來製備：進行合成流程、實例及相關說明中所揭示之程序，用易於獲得的經同位素標記之反應物替代未經同位素標記之反應物。

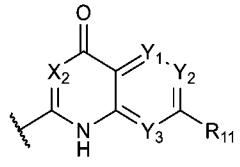
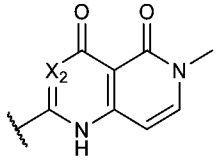
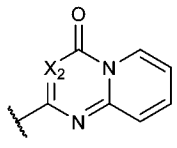
【0044】 經氘(^{2}H)標記之化合物及鹽可藉由一級動力學同位素效應操縱該化合物之氧化代謝率。一級動力學同位素效應為由同位素核交換引起的化學反應之速率改變，同位素核交換又由參與反應之共價鍵之基態能量改變引起。較重的同位素之交換通常引起化學鍵之基態能量之降低且因此引起限速鍵斷裂之減少。若鍵斷裂發生在沿著多產物反應座標的鞍點區域中或附近，則可實質上改變產物分佈比率。舉例而言，若氘鍵結至不可

交換位置處之碳原子，則k_H/k_D=2-7之速率差異為典型的。關於其他論述，參見S. L. Harbeson及R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417，其以引用的方式併入本文中。

【0045】 在本發明之經同位素標記之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的既定位置處併入的同位素(例如氘)之濃度可由同位素增濃因數定義。如本文所用，術語「同位素增濃因數」意謂在同位素標記之化合物(或鹽)中之既定位置處之同位素的豐度與該同位素的天然豐度之間的比率。

【0046】 當本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中之原子指定為氘時，此類化合物(或鹽)之針對此原子之同位素增濃因數為至少3000 (約45%氘併入)。在一些實施例中，同位素增濃因數為至少3500 (約52.5%氘併入)、至少4000 (約60%氘併入)、至少4500 (約67.5%氘併入)、至少5000 (約75%氘併入)、至少5500 (約82.5%氘併入)、至少6000 (約90%氘併入)、至少6333.3 (約95%氘併入)、至少6466.7 (約97%氘併入)、至少6600 (約99%氘併入)或至少6633.3 (約99.5%氘併入)。

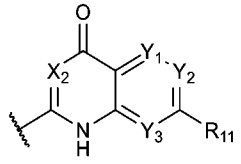
【0047】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  、  或  ；

R_{1a}為H、鹵基、CN、C_1-C_6烷基、OH、$C(O)NR_{12}R_{13}$、C_1-C_6烷氧基、$NR_{12}R_{13}$、(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR_8R_9$、(C_1-C_6伸烷基)-OH、$C(O)OR_{12}$、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$或$N=S(=O)(CH_3)_2$；及

R_{12}及R_{13}各自獨立地為H、$C(O)(C_1$-C_6烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-

NR_8R_9、$CH_2CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、視情況經一或多個OH取代之$C_1$-$C_6$烷基。

【0048】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為  。

【0049】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

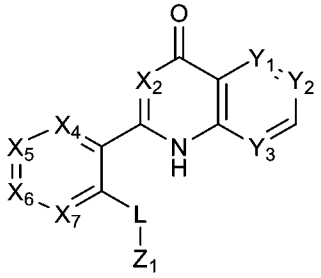
L為單鍵或$-C(R)_2-$；

X_2為CR_2；

Z_1為4員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基或5員至6員雜芳基，其中該4員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基或5員至6員雜芳基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【0050】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R為H或C_1-C_6烷基。

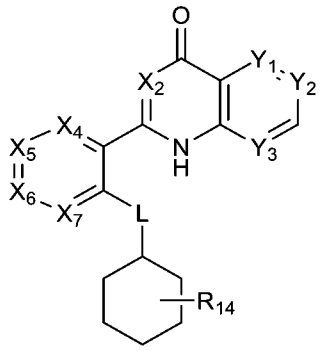
【0051】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-A-1)化合物



I-A-1 ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、X_2、X_4、X_5、X_6、X_7、Y_1、Y_2、Y_3及Z_1係如上文關於式(I)或其任何實施例所定義。

【0052】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-A-2)化合物



I-A-2 ,

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、X_2、X_4、X_5、X_6、X_7、Y_1、Y_2及Y_3係如上文關於式(I)或其任何實施例所定義。各R_{14}係選自鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【0053】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為單鍵；

X_2為CR_2；

R_{1a}為H、鹵基、CN、OH、$C(O)NR_{12}R_{13}$、C_1-C_6烷氧基、-$NR_{12}R_{13}$、(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR_8R_9$、(C_1-C_6伸烷基)-OH、$C(O)OR_{12}$、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$或$N=S(=O)(CH_3)_2$；

Z_1為4員至10員雜環基，其中該4員至10員雜環基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【0054】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為單鍵；

X_2為CR_2；

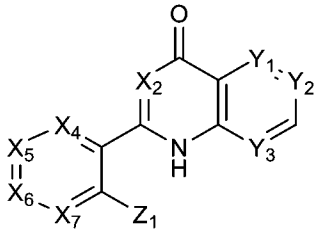
R_{1a}為H、鹵基、CN、OH、$C(O)NR_{12}R_{13}$、C_1-C_6烷氧基、-

$NR_{12}R_{13}$、(C_1-C_6伸烷基)-C(O)NR_8R_9、(C_1-C_6伸烷基)-OH、C(O)OR_{12}、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$或$N=S(=O)(CH_3)_2$；

Z_1為5員至10員雜環基，其中該5員至10員雜環基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【0055】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-A-1)或(I-A-2)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R 為H或C_1-C_6烷基。

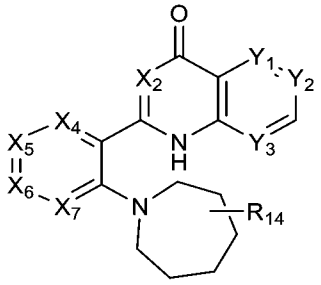
【0056】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-B-1)化合物



I-B-1 ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X_2、X_4、X_5、X_6、X_7、Y_1、Y_2、Y_3及Z_1係如上文關於式(I)或其任何實施例所定義。

【0057】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-B-2)化合物



I-B-2 ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X_2、X_4、X_5、X_6、X_7、Y_1、Y_2、Y_3及Z_1係如上文關於式(I)，包括其任何實施例所闡述。各R_{14}係選自鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【0058】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為O、-O-C(R)$_2$-或-C(R)$_2$-O-；

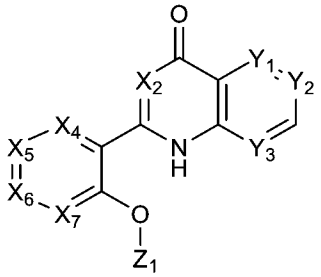
Z_1為苯基、4員至10員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該苯基、4員至10員雜環基或5員至6員雜芳基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、CH_2OH、C(O)H及C_1-C_6鹵烷氧基。

【0059】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為O、-O-C(R)$_2$-或-C(R)$_2$-O-；

Z_1為苯基、5員至10員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該苯基、5員至10員雜環基或5員至6員雜芳基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、CH_2OH、C(O)H及C_1-C_6鹵烷氧基。

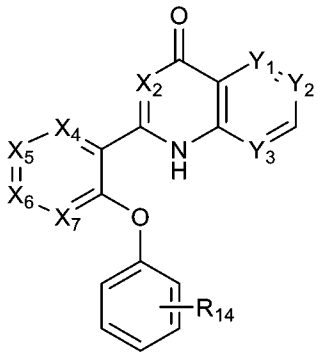
【0060】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-C-1)化合物



I-C-1 ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X_2、X_4、X_5、X_6、X_7、Y_1、Y_2、Y_3及Z_1係如上文關於式(I)或其任何實施例所定義。

【0061】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-C-2)化合物



I-C-2 ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X_2、X_4、X_5、X_6、X_7、Y_1、Y_2及Y_3係如上文關於式(I)或其任何實施例所定義。各R_{14}係選自鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【0062】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為-O-或單鍵；

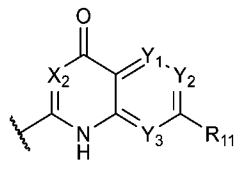
X_4為CR_4；

X_6為CR_6；

R_4、R_5、R_6及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經一或多個鹵基取代之C_3-C_6環烷基；

Z_1為3員至10員環烷基或苯基，其中該3員至10員環烷基或苯基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷基。

【0063】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  ；

X_2為CR_2；

Y_1為CR_{1a}；

Y_2為N或CR_{2a}；

Y_3為CR_{3a}；

R_{11}、R_{2a}及R_{3a}各自為H；

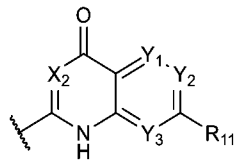
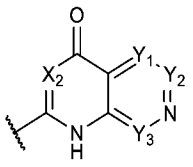
R_{1a}為$C(O)NR_{12}R_{13}$、$NR_{12}R_{13}$、$NR_8C(O)NR_8R_9$、OR_{12}、N=S(=O)R'R''、5員至10員雜芳基或4員至10員雜環基，其中該5員至10員雜芳基或4員至10員雜環基中之雜環基或雜芳基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、鹵基、側氧基、$C(O)NR_8R_9$、NR_8R_9、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6伸烷基)-OH、(C_1-C_6伸烷基)-O-(C_1-C_6烷基)及(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9；

R'及R''連同其所連接之S原子一起形成4員至7員雜環基；及

R_{12}及R_{13}各自獨立地為H、$C(O)(C_1$-C_6烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9、$CH_2CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、視情況經一或多個OH取代之$C_1$-$C_6$烷基、茚滿基、($C_1$-$C_6$伸烷基)-($C_3$-$C_6$環烷基)、($C_1$-$C_6$伸烷基)-苯基、($C_1$-$C_6$伸烷基)-(5員雜環基)、$C_4$-$C_7$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5員至6員雜芳基或4員至7員雜環基，其中該茚滿基、(C_1-C_6伸烷基)-(C_3-C_6環烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-苯基、(C_1-C_6伸烷基)-(5員雜環基)、C_4-C_7環烷基、C_6-C_{10}芳基、5員至6員雜芳基或4員至7員雜環基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基。

【0064】在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為-O-；

A為  或  ；

X_2為CR_2；

X_4為CR_4；

X_5為CR_5；

X_6為CR_6；

Y_1為CR_{1a}；

Y_3為CR_{3a}；

R_2為H；

R_4、R_5、R_6及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R_8及R_9各自獨立地為H或C_1-C_6烷基；

R_{1a}為$C(O)NR_{12}R_{13}$或$NR_8C(O)NR_8R_9$；

R_{12}及R_{13}各自為H；及

【0065】 Z_1為苯基，其中該苯基可未經取代或可經1至4個選自鹵基或C_1-C_6烷基之取代基取代。在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C-1)及(I-C-2)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y_2為N。在其他實施例中，Y_2為^+N-O^-。在一些實施例中，Y_2為CR_{2a}；且R_{2a}為H、鹵基、CN、C_1-C_6烷基、$C(O)NR_8R_9$或C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{2a}為H。在一些實施例中，R_{2a}為鹵基。在一些實施例中，R_{2a}為CN。在一些實施例中，R_{2a}為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R_{2a}為$C(O)NR_8R_9$。在一些實施例中，R_{2a}為C_1-C_6烷氧基。

【0066】在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C-1)及(I-C-2)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X_4為CR_4；X_5為N；X_6為CR_6；X_7為CR_7。在一些實施例中，X_4為CR_4；X_5為N；X_6為CR_6；X_7為N。在一些實施例中,X_4為CR_4；X_5為CR_5；X_6為N；X_7為CR_7。在一些實施例中，X_4為CR_4；X_5為CR_5；X_6為CR_6；X_7為N。

【0067】在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C-1)及(I-C-2)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4、R_5、R_6及R_7各自獨立地經H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經一或多個烷基、鹵基或OH取代之C_3-C_6環烷基。在一些實施例中，R_4、R_5、R_6及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或經一或多個鹵基取代之C_3-C_6環烷基。在一些實施例中，R_4、R_5、R_6及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或經一個、兩個或三個鹵取代之C_3-C_6環烷基。在一些實施例中，R_4為H、鹵基或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R_5為H、鹵基或C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_5為H或C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_5為F。在一些實施例中，R_5為-CF_3。在一些實施例中，R_6為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或經兩個鹵基取代之C_3-C_6環烷基。在一些實施例中，R_6為H。在一些實施例中，R_6為-CF_3。在一些實施例中，R_6為經兩個F取代之C_4環烷基。在一些實施例中，R_7為H。

【0068】在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C-1)及(I-C-2)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y_1為CR_{1a}。在一些實施例中，R_{1a}為

$C(O)NR_{12}R_{13}$。在一些實施例中，R_{1a}為H。在一些實施例中，R_{1a}為鹵基。在一些實施例中，R_{1a}為CN。在一些實施例中，R_{1a}為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R_{1a}為OH。在一些實施例中，R_{1a}為C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{1a}為$NR_{12}R_{13}$。在一些實施例中，R_{1a}為(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR_8R_9$。在一些實施例中，R_{1a}為(C_1-C_6伸烷基)-OH。在一些實施例中，R_{1a}為$C(O)OR_{12}$。在一些實施例中，R_{1a}為OR_{12}。在一些實施例中，R_{1a}為$NR_8C(O)NR_8R_9$。在一些實施例中，R_{1a}為N=S(=O)R'R''，其中R'及R''與其所附接之S原子一起形成4員至7員雜環基。在一些實施例中，R_{1a}為5員至10員雜芳基，其中5員至10員雜芳基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、鹵基、側氧基、$C(O)NR_8R_9$、NR_8R_9、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6伸烷基)-OH、(C_1-C_6伸烷基)-O-(C_1-C_6烷基)及(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9。在一些實施例中，R_{1a}為4員至10員雜環基，其中4員至10員雜環基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、鹵基、側氧基、$C(O)NR_8R_9$、NR_8R_9、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6伸烷基)-OH、(C_1-C_6伸烷基)-O-(C_1-C_6烷基)及(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9。

【0069】在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C-1)及(I-C-2)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X_2為CR_2。在一些實施例中，R_2為H。在一些實施例中，R_2為鹵基。在一些實施例中，R_2為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R_2為(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9。在一些實施例中，R_2為C_2-C_6烯基。在一些實施例中，R_2為C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_2為(C_1-C_6伸烷基)-OH。在一些實施例中，R_2為$C(O)OR_8$。在一些實施例中，R_2為$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$。

【0070】在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為O、單鍵、O-$C(R)_2$、$C(R)_2$、$C(R)_2$-O或N(R)。在一些實施例中，L為O。在一些實施例中，L為單鍵。在一些實施例中，L為O-$C(R)_2$。在一些實施例中，L為$C(R)_2$。在一些實施例中，L為$C(R)_2$-O。在一些實施例中，L為N(R)。

【0071】在一些實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為O、單鍵、O-$C(R)_2$、$C(R)_2$、$C(R)_2$-O或N(R)，且R為H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，L為O。在一些實施例中，L為單鍵。在一些實施例中，L為O-$C(R)_2$，且R為H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，L為$C(R)_2$，且R為H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，L為$C(R)_2$-O，且R為H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，L為N(R)，且R為H或C_1-C_6烷基。

在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C-1)及(I-C-2)中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{12}及R_{13}各自為H。在一些實施例中，R_{12}及R_{13}各自獨立地為H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R_{12}及R_{13}各自獨立地為H或視情況經一或多個OH取代之C_1-C_6烷基。

【0072】在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C-1)及(I-C-2)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{12}為C(O)(C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R_{12}為(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9。在一些實施例中，R_{12}為$CH_2CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$。在一些實施例中，$R_{12}$為葡滿基，其中葡滿基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6

烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{12}為(C_1-C_6伸烷基)-(C_3-C_6環烷基)，其中(C_1-C_6伸烷基)-(C_3-C_6環烷基)視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{12}為(C_1-C_6伸烷基)-苯基，其中(C_1-C_6伸烷基)-苯基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{12}為(C_1-C_6伸烷基)-(5員雜環基)，其中(C_1-C_6伸烷基)-(5員雜環基)視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{12}為C_4-C_7環烷基，其中C_4-C_7環烷基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{12}為C_6-C_{10}芳基，其中C_6-C_{10}芳基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{12}為5員至6員雜芳基，其中5員至6員雜芳基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{12}為4員至7員雜環基，其中4員至7員雜環基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{12}為C_3-C_6環烷基或5員至6員雜環基，其中C_3-C_6環烷基或5員至6員雜環基視情況經1至4個C_1-C_6烷氧基取代基取代。

【0073】在一些實施例中，本發明係關於式(I-A-2)、(I-B-2)及(I-C-2)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{14}為鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6鹵烷氧基。在一些

實施例中，R_{14}為鹵基。在一些實施例中，R_{14}為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R_{14}為C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_{14}為C_1-C_6鹵烷氧基。在一些實施例中，R_{14}為OH。在一些實施例中，R_{14}為C_1-C_6烷氧基。

【0074】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-B-1)及(I-C-1)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z_1為3員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基、5員至10員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該3員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基、5員至10員雜環基或5員至6員雜芳基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、CH_2OH、C(O)H及C_1-C_6鹵烷氧基。在一些實施例中，該3員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基、5員至10員雜環基或5員至6員雜芳基經D、OCD_3或CD_3取代。

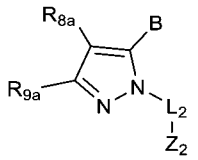
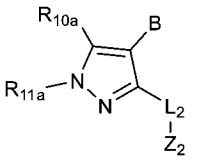
【0075】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-B-1)、及(I-C-1)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z_1為4員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基或5員至6員雜芳基。在一些實施例中，Z_1為4員至10員環烷基。在一些實施例中，Z_1為4員至7員環烷基。在一些實施例中，Z_1為5員至6員環烷基。在一些實施例中，Z_1為環己烷。在一些實施例中，Z_1為苯基。在一些實施例中，Z_1為5員至6員雜芳基。在一些實施例中，4員至10員環烷基、4員至7員環烷基、5至6員環烷基或環己烷經1、2、3或4個選自鹵基及C_1-C_6鹵烷基之取代基取代。在一些實施例中，4員至10員環烷基、4員至7員環烷基、5員至6員環烷基或環己烷經1、2、3或4個鹵基取代。在一些實施例中，4員至10員環烷基、4員至7員環烷基、5至6員環烷基或環己烷經1、2、3或4個C_1-C_6鹵烷基取代。

【0076】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-B-1)及(I-C-1)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z_1為4員至10員雜環基。在一些實施例中，Z_1為5員至10員雜環基。在一些實施例中，Z_1為5員至9員雜環基。在一些實施例中，Z_1為6員至9員雜環基。在一些實施例中，Z_1為6員至8員雜環基。在一些實施例中，Z_1為6員至7員雜環基。在一些實施例中，Z_1為7員至8員雜環基。在一些實施例中，Z_1為7員雜環基。

【0077】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-B-1)、及(I-C-1)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z_1為苯基或4員至10員雜環基。在一些實施例中，Z_1為苯基或5員至10員雜環基。在一些實施例中，Z_1為苯基。在一些實施例中，Z_1為4員至10員雜環基。在一些實施例中，Z_1為5員至10員雜環基。在一些實施例中，苯基經1、2、3或4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、CH_2OH、C(O)H及C_1-C_6鹵烷氧基。在一些實施例中，苯基經1、2、3或4個選自以下之取代基取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CH_2OH、C(O)H及C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，苯基經2個選自以下之取代基取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CH_2OH、C(O)H及C_1-C_6鹵烷基。

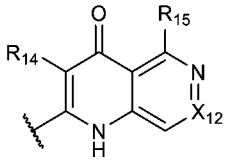
【0078】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C-1)及(I-C-2)中之任一者之化合物，或其任一實施例，亦即呈非鹽形式之化合物。

【0079】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)或(III)之化合物

II 或 III ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

B為  ；

L_2為單鍵或-CH_2-；

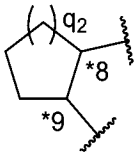
X_{12}為CH或N；

R_{14}為H、鹵基或C_1-C_6烷氧基；

R_{8a}及R_{9a}定義如下：

(i) R_{8a}及R_{9a}各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基；

(ii) R_{8a}及R_{9a}連同其所附接之碳原子一起形成下式之環：

 ，其中該環視情況經1至4個C_1-C_6烷基取代；

R_{10a}為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基；

R_{11a}為H或C_1-C_6烷基；

R_{15}為C(O)N$R_{16}R_{17}$或5員雜芳基，其中5員雜芳基視情況經1至4個C_1-C_6烷基取代；

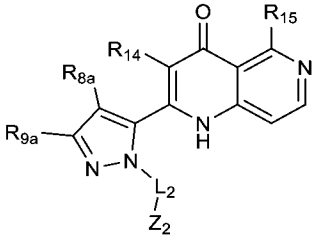
R_{16}及R_{17}各自獨立地為H或C_1-C_6烷基；

Z_2為C_4-C_6環烷基或苯基，其中該C_4-C_6環烷基或苯基視情況經1至4

個選自鹵基及C_1-C_6烷基之取代基取代；及

q_2為1、2或3。

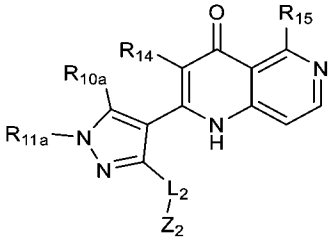
【0080】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)化合物



II ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{14}、R_{15}、R_{8a}、R_{9a}、L_2及Z_2係如上文關於式(II),或其任何實施例所定義。

【0081】 在一些實施例中，本發明係關於式(III)化合物



III ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{14}、R_{15}、R_{10a}、R_{11a}、L_2及Z_2係如上文關於式(III)或其任何實施例所定義。

【0082】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)及(III)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中L_2為單鍵。在一些實施例中，L_2為-CH_2-。

【0083】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)及(III)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{14}為H、鹵基或C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{14}為H。在一些實施例中，R_{14}為鹵基。在一些實施例中，R_{14}為Br。在一些實施例中，R_{14}為C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R_{14}為甲氧基。

【0084】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)及(III)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{15}為C(O)$NR_{16}R_{17}$或5員雜芳基，其中5員雜芳基視情況經1至4個C_1-C_6烷基取代。在一些實施例中，R_{15}為C(O)$NR_{16}R_{17}$。在一些實施例中，R_{15}為5員雜芳基，其中5員雜芳基視情況經1至4個C_1-C_6烷基取代。在一些實施例中，R_{15}為5員雜芳基，其中5員雜芳基視情況經1至2個甲基取代。

【0085】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)及(III)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{16}及R_{17}各自獨立地為H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R_{16}及R_{17}各自獨立地為H。在一些實施例中，R_{16}及R_{17}各自獨立地為C_1-C_6烷基。

【0086】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)及(III)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{8a}為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_{8a}為H。在一些實施例中，R_{8a}為鹵基。在一些實施例中，R_{8a}為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R_{8a}為C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_{8a}為視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_{8a}為H。在一些實施例中，R_{8a}為Br。在一些實施例中，R_{8a}為Cl。

【0087】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)及(III)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{9a}為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1至4個選自之取代基取代的C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_{9a}為C_1-C_6烷基。在一些實

施例中，R_{9a}為C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_{9a}為視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_{9a}為三級丁基。在一些實施例中，R_{9a}為-CH_2CF_3。在一些實施例中，R_{9a}為視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_3環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中,R_{9a}為視情況經一個-CF_3取代之C_3環烷基。在一些實施例中，R_{9a}為視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_4環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_{9a}為視情況經一個取代基-CF_3取代之C_4環烷基。在一些實施例中，R_{9a}為視情況經1至2個取代基F取代之C_4環烷基。在一些實施例中，R_{9a}為視情況經1至2個C_1-C_6烷基取代基之取代之C_4環烷基。在一些實施例中，R_{9a}為視情況經1至2個甲基取代基取代之C_4環烷基。在一些實施例中，R_{9a}為視情況經1至2個選自鹵基及C_1-C_6烷基之取代基取代的C_4環烷基。在一些實施例中，R_{9a}為視情況經1至2個選自F及甲基之取代基取代的C_4環烷基。在一些實施例中，R_{9a}為視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_5環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_{9a}為視情況經一個取代基-CF_3取代之C_5環烷基。

【0088】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)及(III)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{10a}為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R_{10a}為H。在一些實施例中，R_{10a}為C_1-C_6烷基。

【0089】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)及(III)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{11a}為H、鹵基或C_1-C_6烷基。在

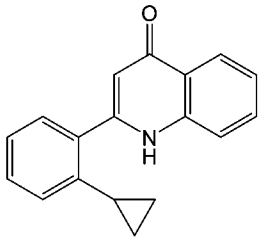
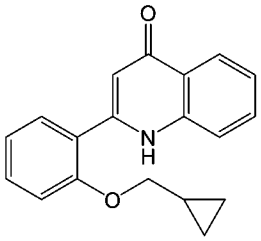
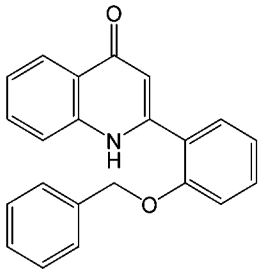
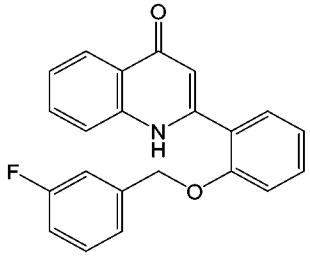
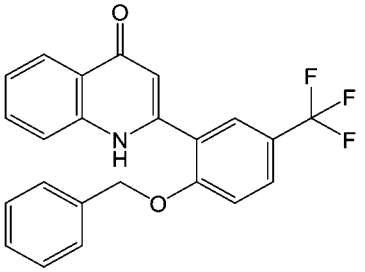
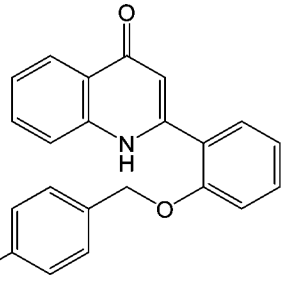
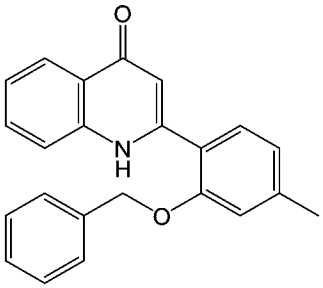
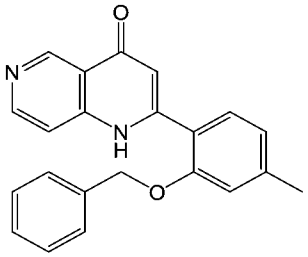
一些實施例中，R_{11a}為H。在一些實施例中，R_{11a}為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，本發明係關於式(II)及(III)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z_1為4員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基或5員至6員雜芳基。在一些實施例中，Z_1為4員至10員環烷基。

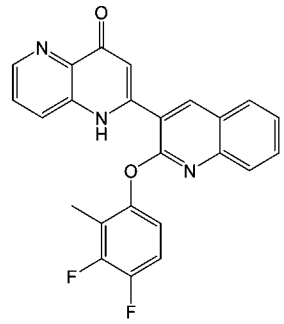
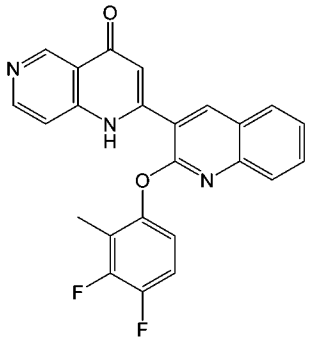
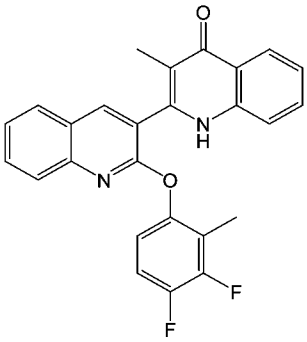
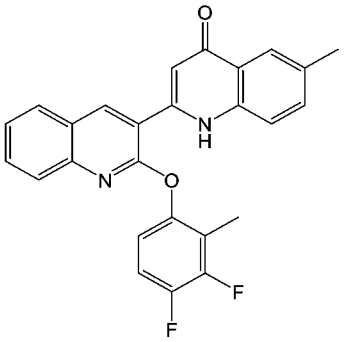
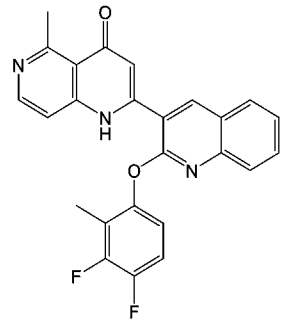
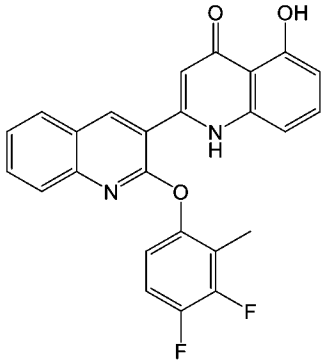
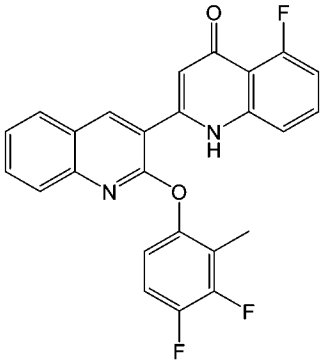
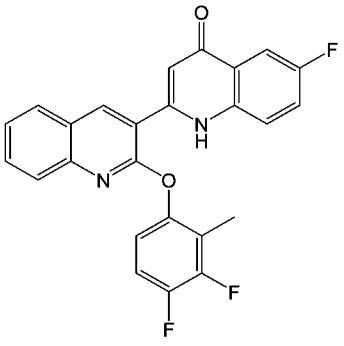
【0090】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)及(III)中之任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z_2為C_1-C_6環烷基或苯基，其中C_1-C_6環烷基或苯基視情況經1至4個選自鹵基及C_1-C_6烷基之取代基取代。在一些實施例中，Z_2為C_4環烷基，其中C_4環烷基視情況經1至4個選自鹵基及C_1-C_6烷基之取代基取代。在一些實施例中，Z_2為C_4環烷基，其中C_4環烷基視情況經1至4個F取代基取代。在一些實施例中，Z_2為環己烷，其中環己烷視情況經1至4個選自F及CF_3之取代基取代。在一些實施例中，Z_2為苯基，其中苯基視情況經1至4個選自F及甲基之取代基取代。

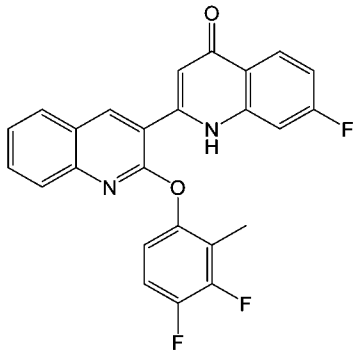
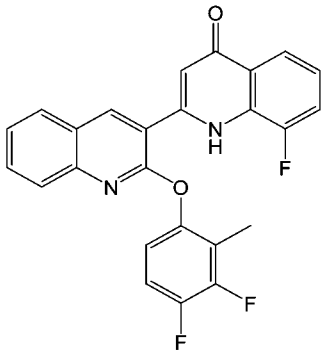
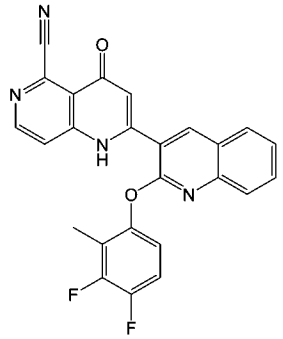
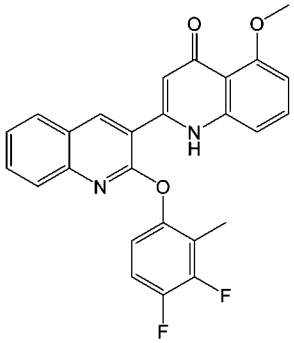
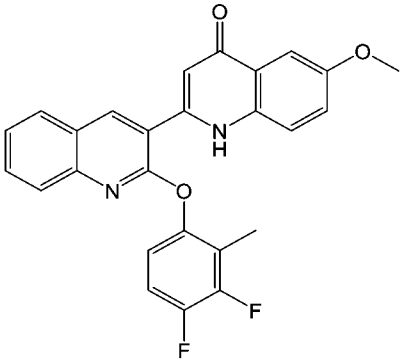
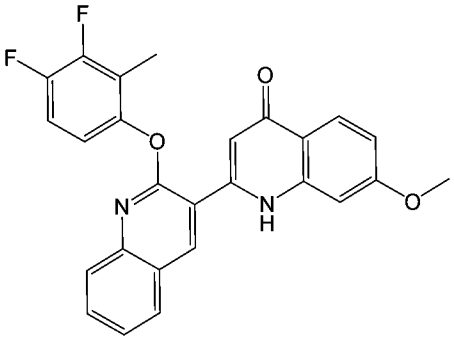
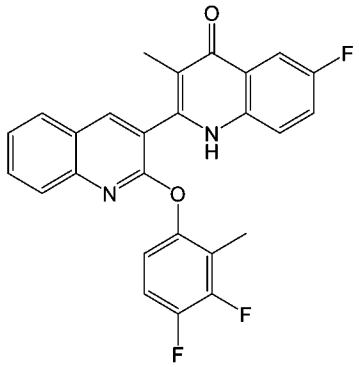
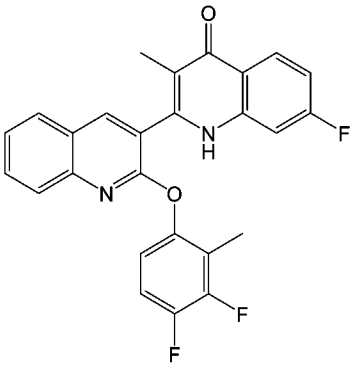
【0091】 在一些實施例中，本發明係關於式(II)及(III)中之任一者之化合物，或其任一實施例，亦即呈非鹽形式之化合物。

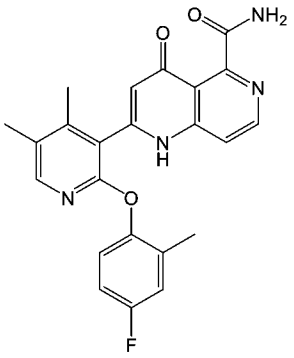
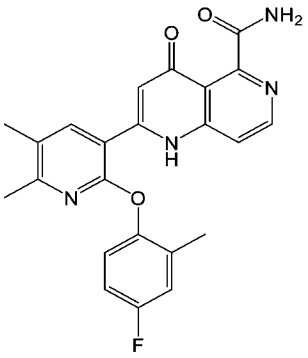
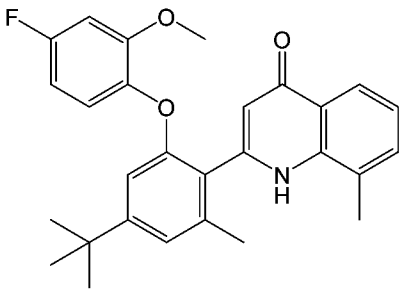
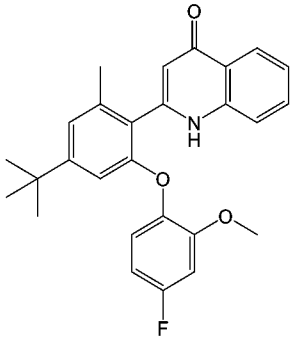
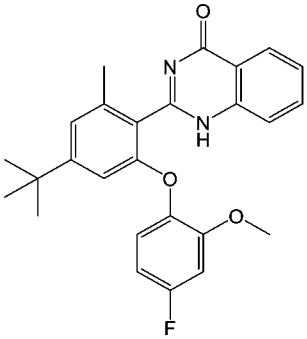
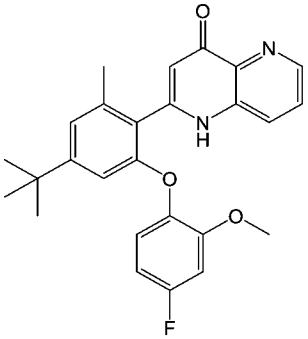
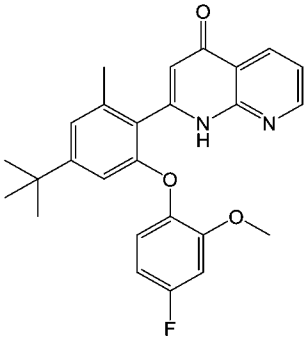
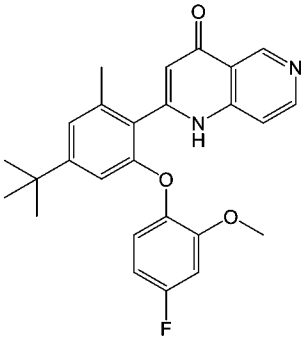
【0092】 在一些實施例中，本發明係關於選自表A之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於選自表A之化合物，亦即呈非鹽形式之化合物。

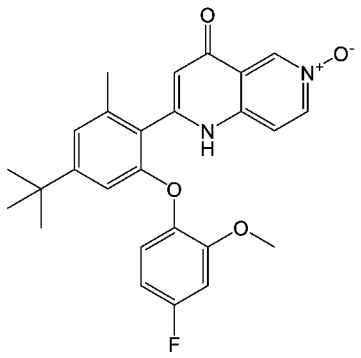
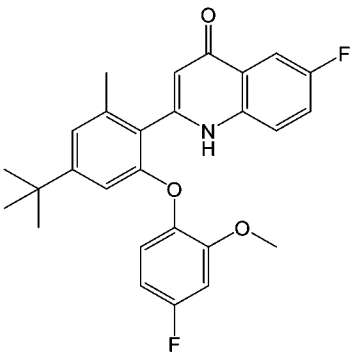
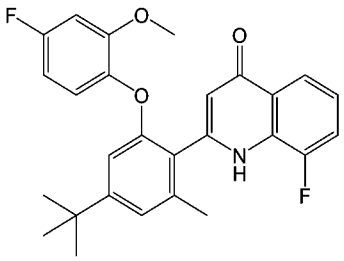
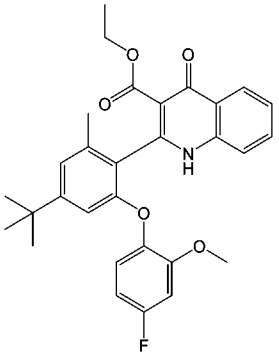
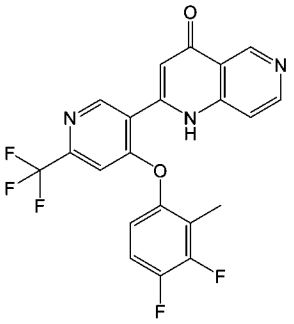
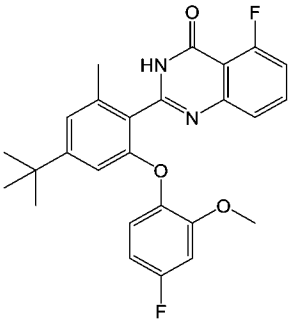
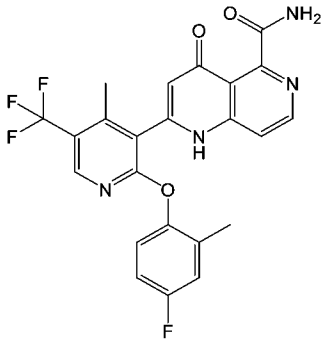
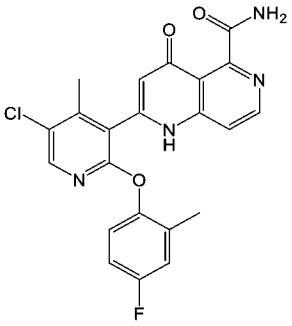
表A.化合物結構及名稱。

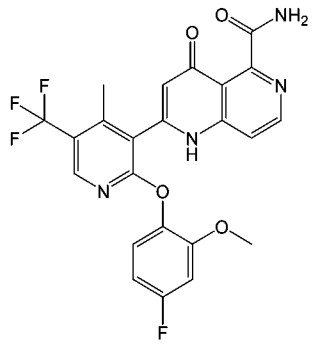
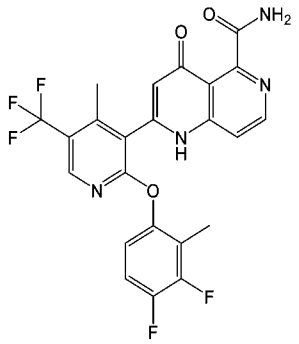
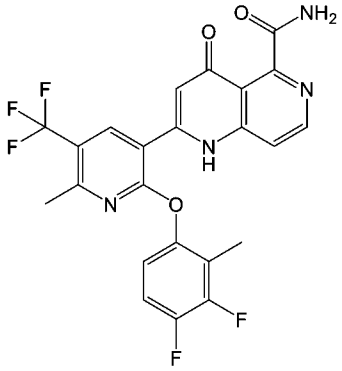
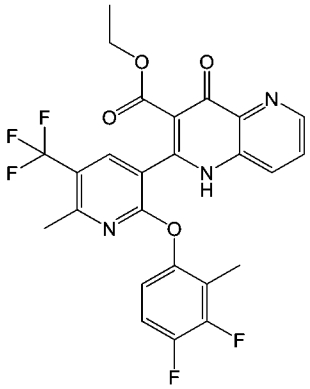
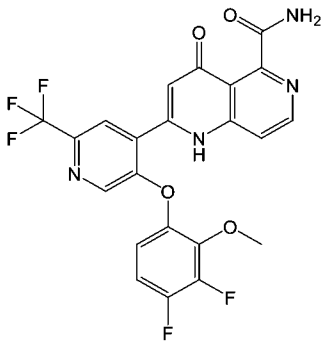
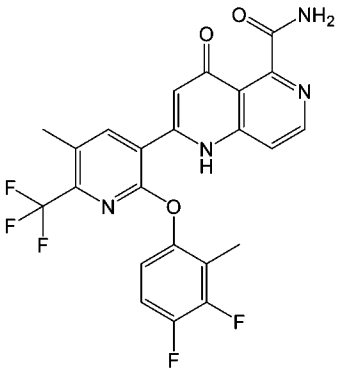
 2-(2-環丙基苯基)-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(環丙基甲氧基)苯基]-1*H*-喹啉-4-酮
 2-(2-苯甲氧基苯基)-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-苯甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基]-1*H*-喹啉-4-酮
 2-(2-苯甲氧基-4-甲基-苯基)-1*H*-喹啉-4-酮	 2-(2-苯甲氧基-4-甲基-苯基)-1*H*-1,6-啥啶-4-酮

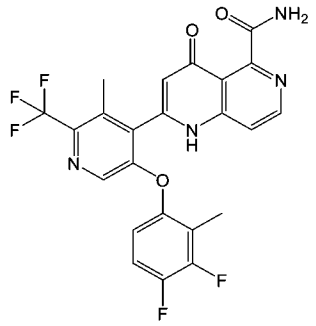
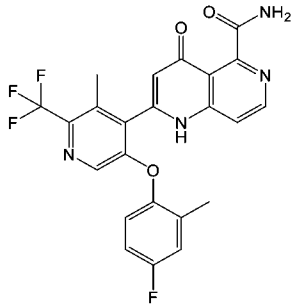
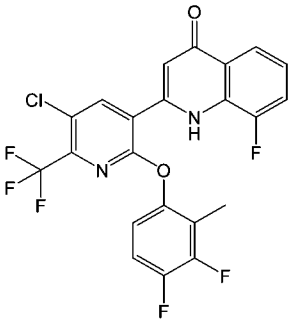
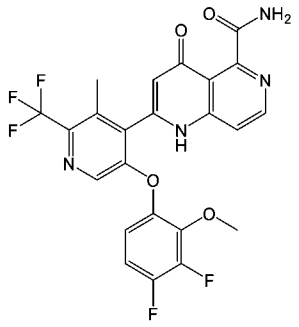
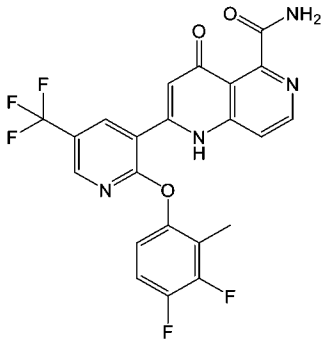
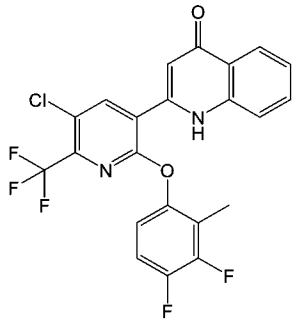
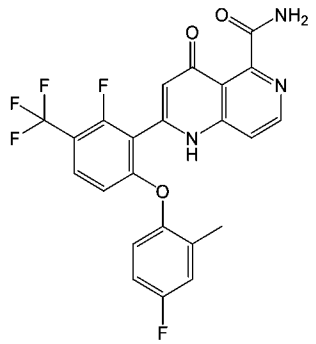
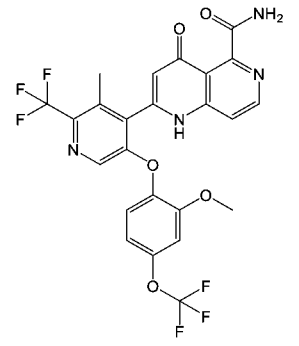
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1*H*-1,5-啶啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1*H*-1,6-啶啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲基-1*H*-1,6-啶啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-羥基-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-氟-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-氟-1*H*-喹啉-4-酮

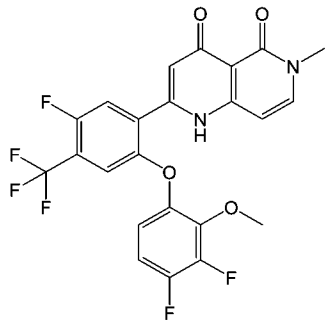
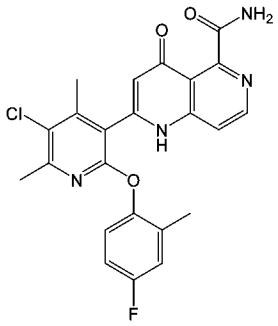
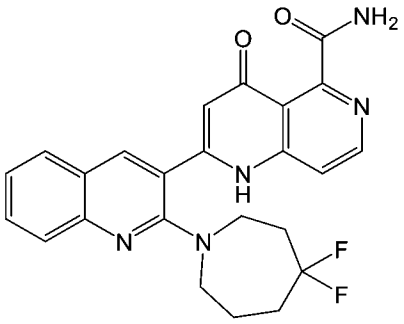
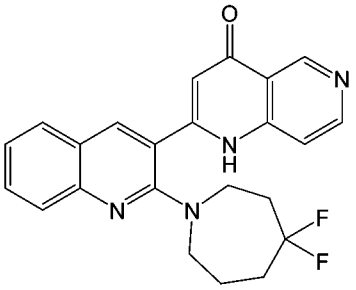
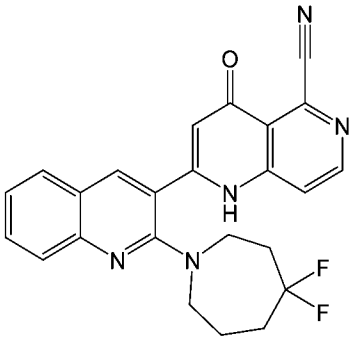
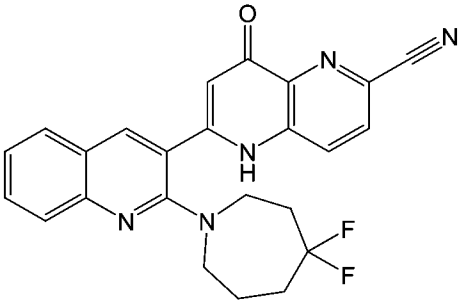
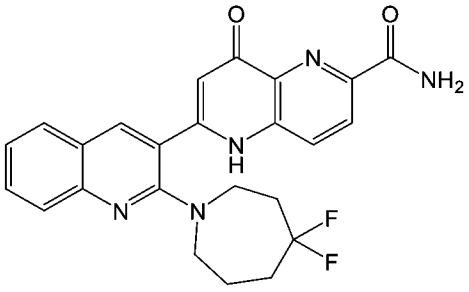
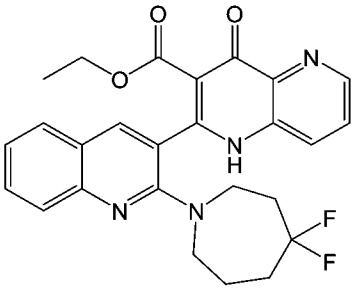
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-7-氟-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-8-氟-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲腈	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-7-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-氟-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-7-氟-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮

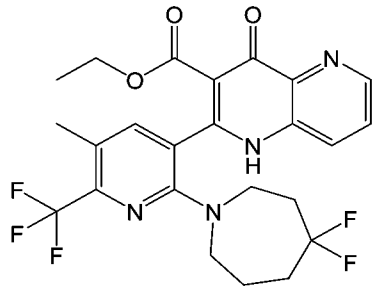
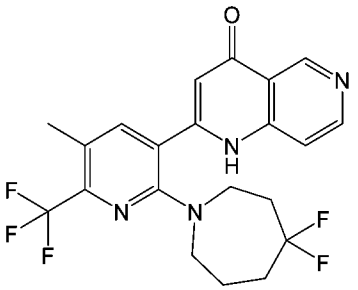
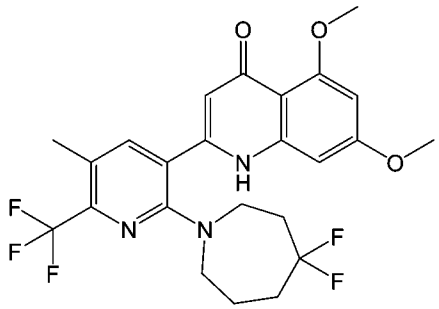
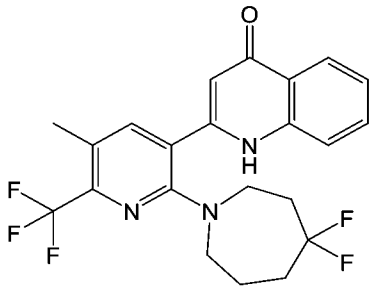
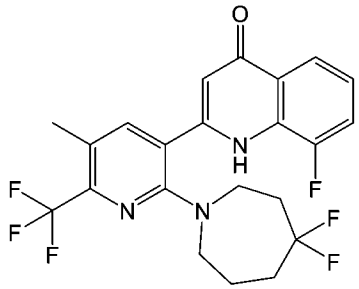
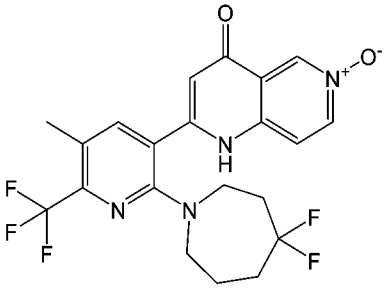
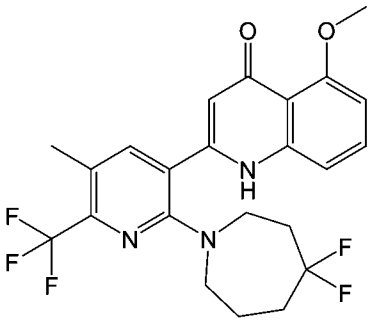
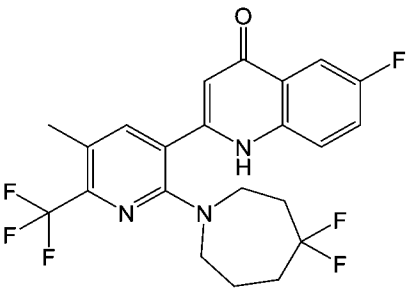
 2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,5-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-8-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹唑啉-4-酮	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-1,5-萘啶-4-酮
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-1,8-萘啶-4-酮	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮

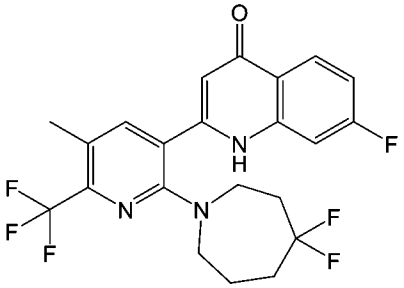
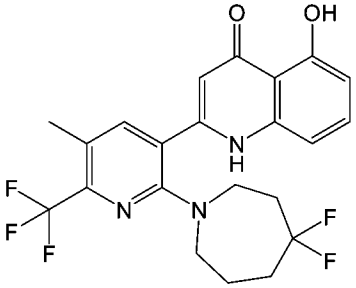
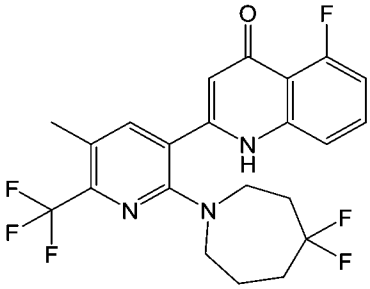
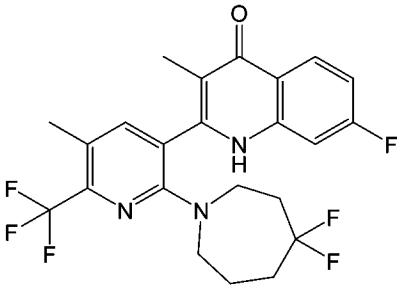
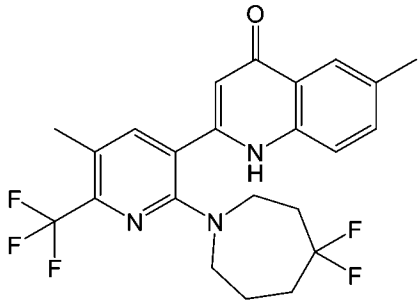
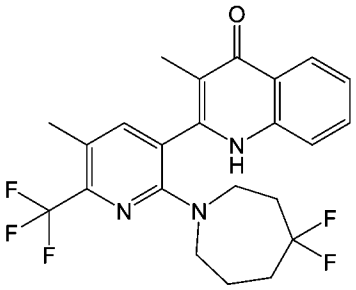
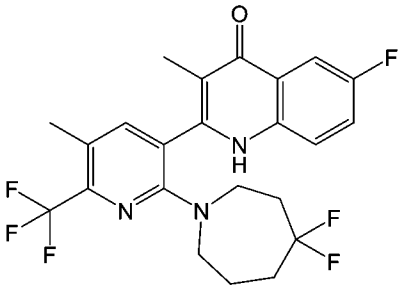
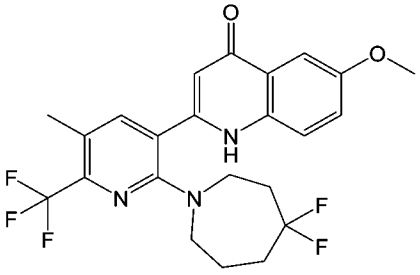
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-氧負離子基-1*H*-1,6-嗦啶-6-鎓-4-酮	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-氟-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-8-氟-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-喹啉-3-甲酸乙酯
 2-[4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮
 2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺

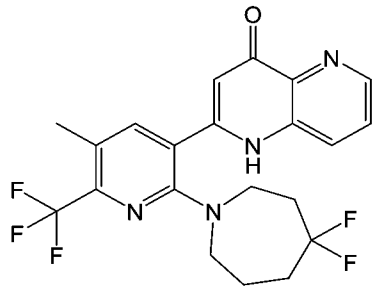
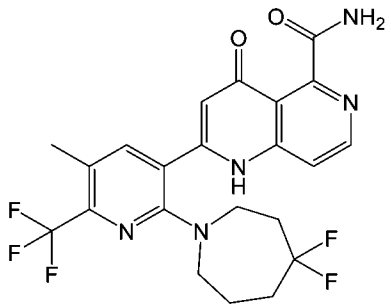
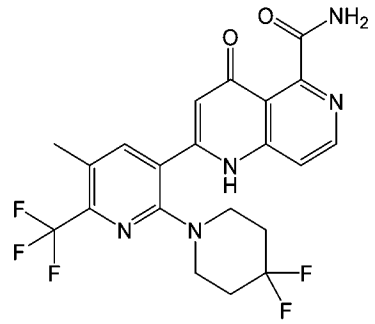
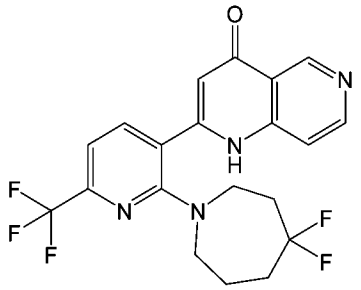
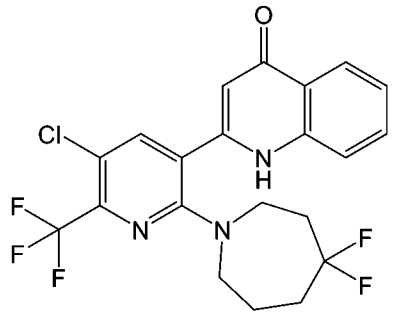
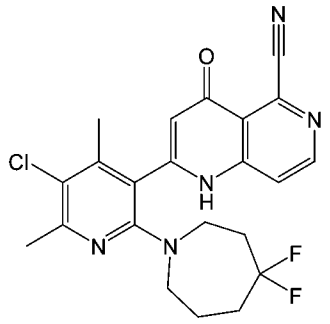
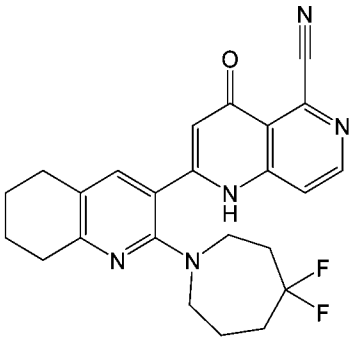
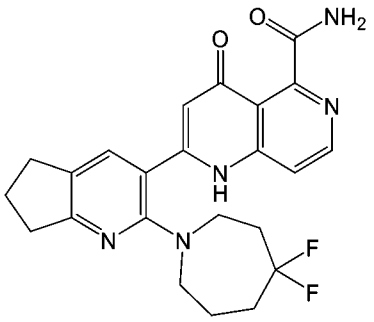
 2-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,5-啉啶-3-甲酸乙酯
 2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺

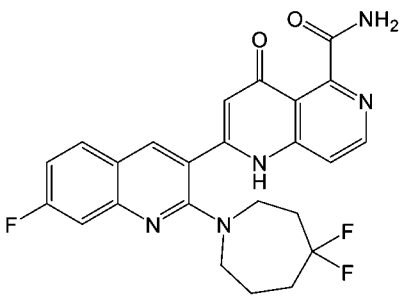
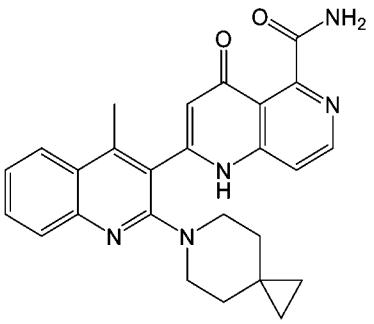
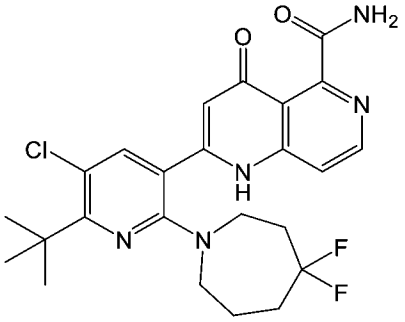
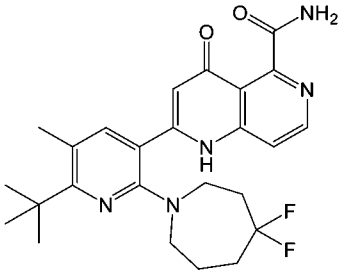
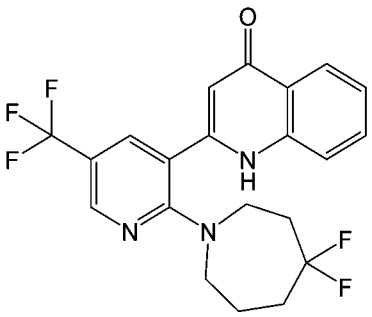
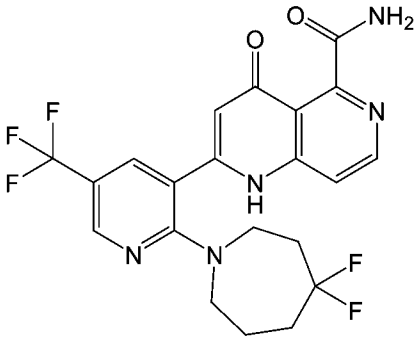
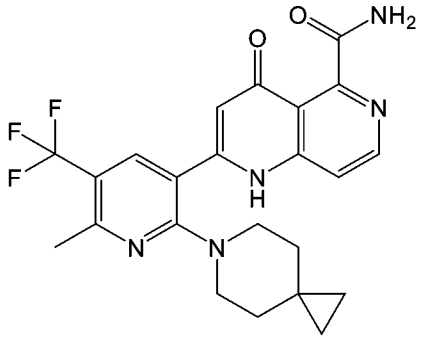
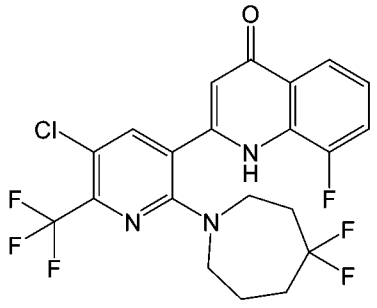
 2-[5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-8-氟-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-氟-6-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺

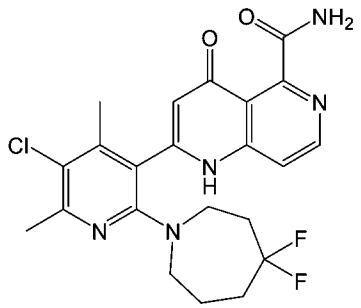
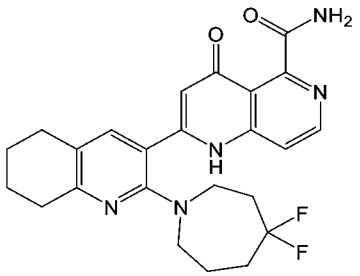
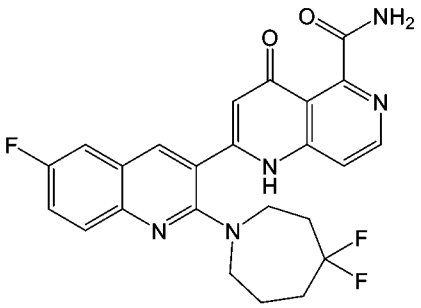
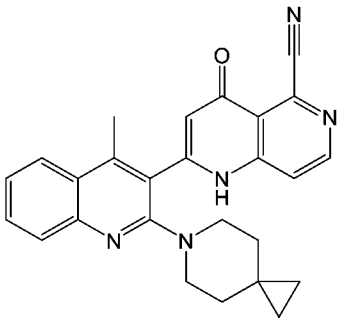
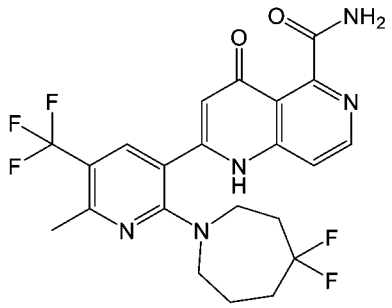
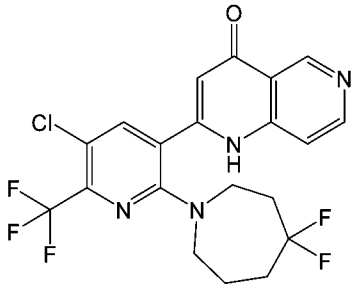
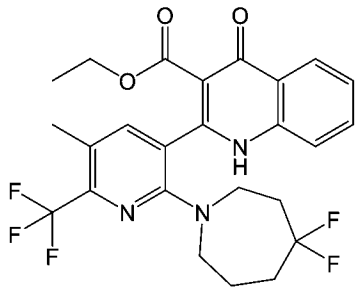
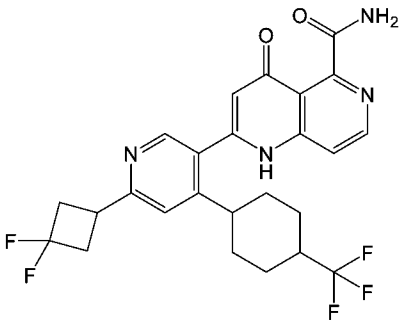
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-1,6-嗦啶-4,5-二酮	 2-[5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲腈	 6-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-8-側氧基-5H-1,5-嗦啶-2-甲腈
 6-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-8-側氧基-5H-1,5-嗦啶-2-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,5-嗦啶-3-甲酸乙酯

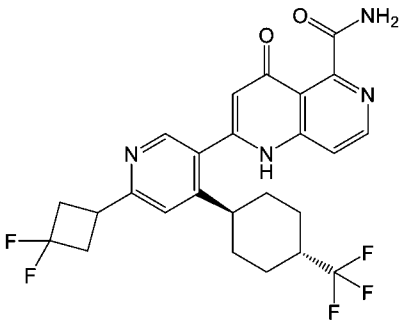
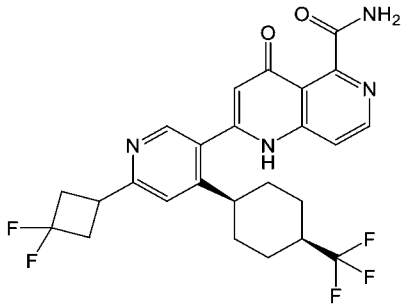
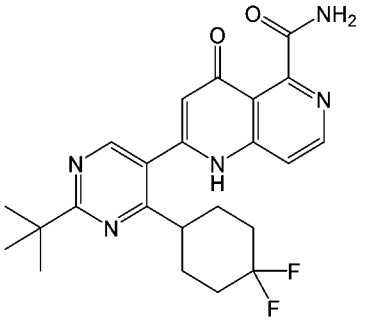
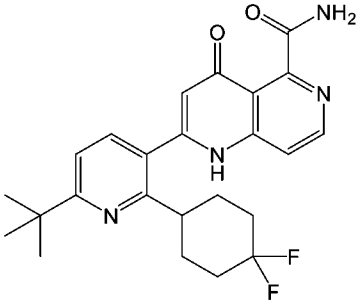
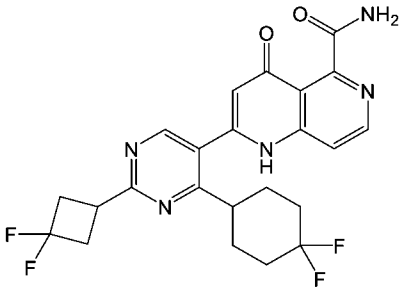
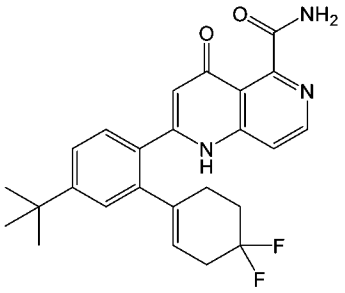
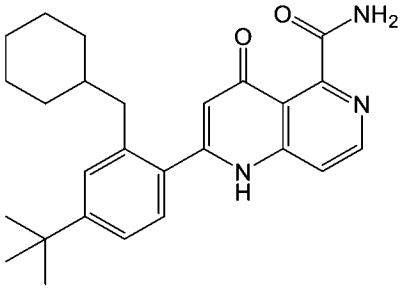
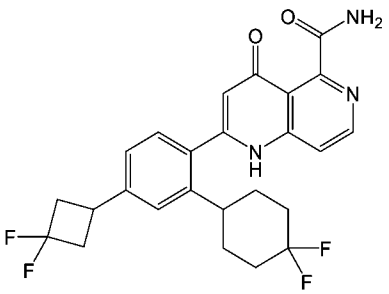
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,5-啶啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-啶啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,7-二甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-8-氟-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1*H*-1,6-啶啶-6-鎓-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氟-1*H*-喹啉-4-酮

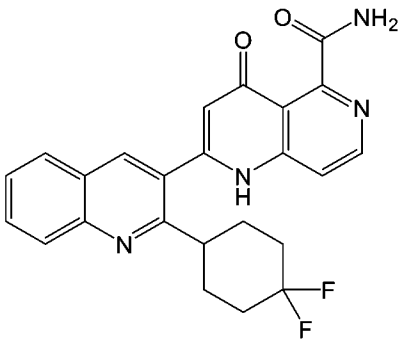
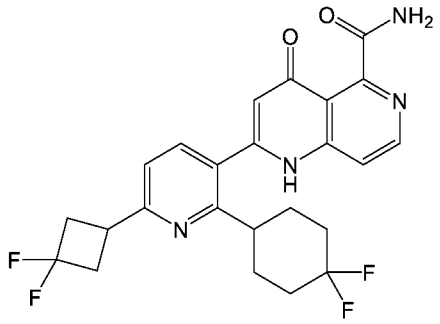
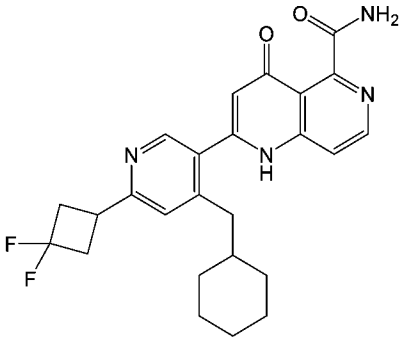
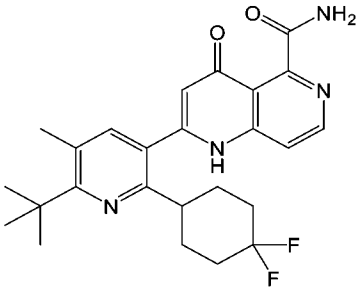
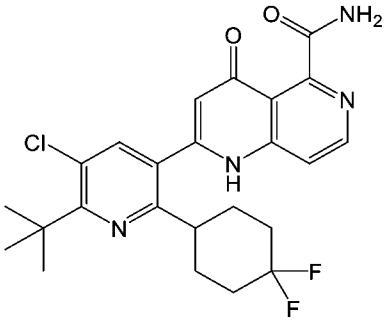
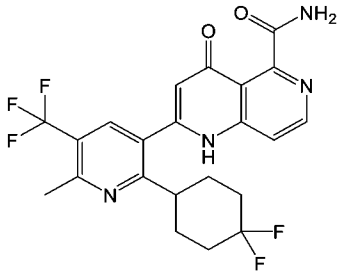
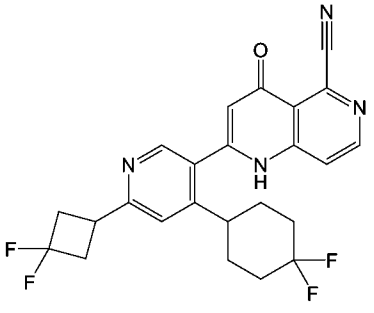
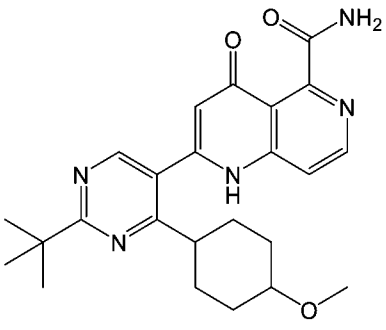
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-7-氟-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-氟-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-7-氟-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氟-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮

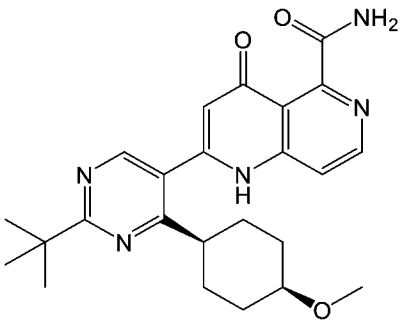
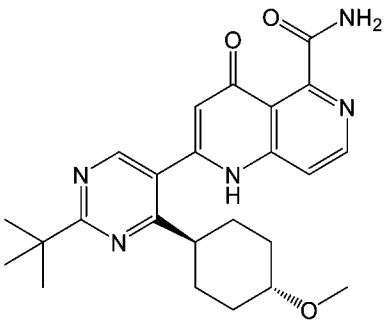
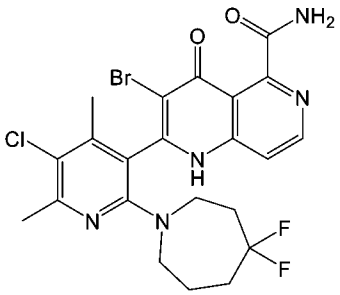
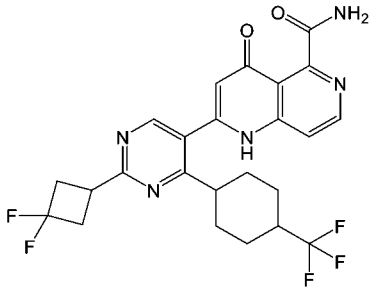
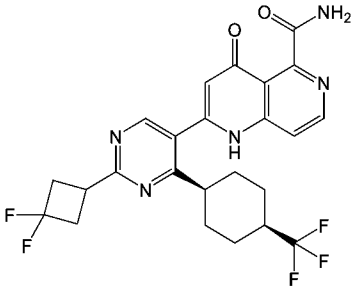
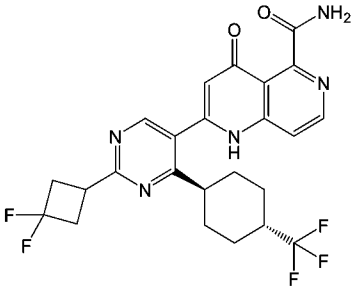
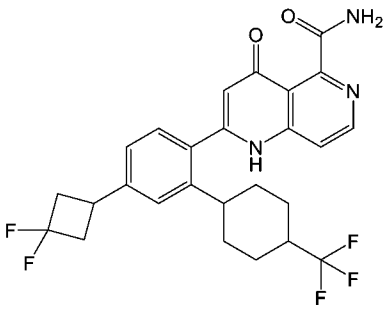
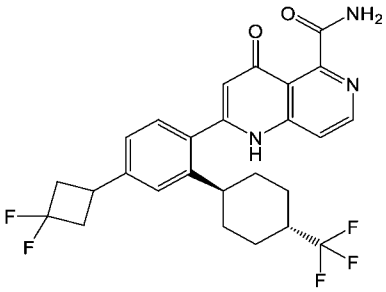
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,5-萘啶-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮
 2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲腈
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲腈	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺

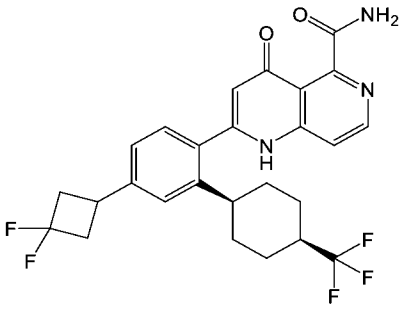
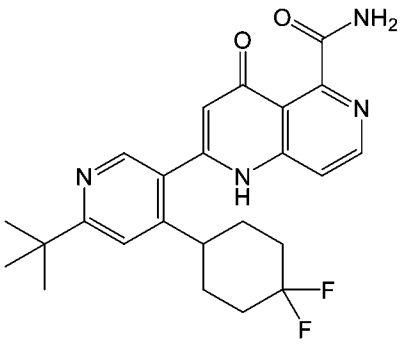
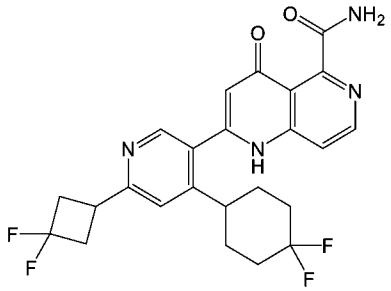
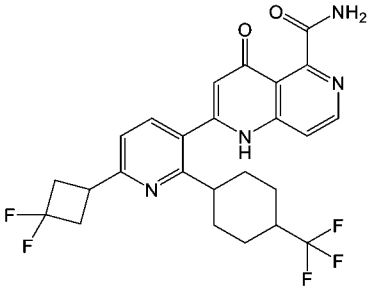
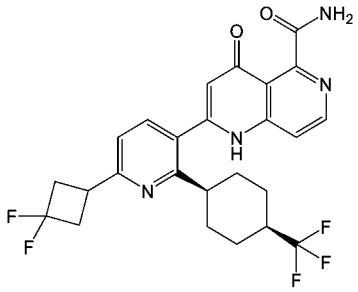
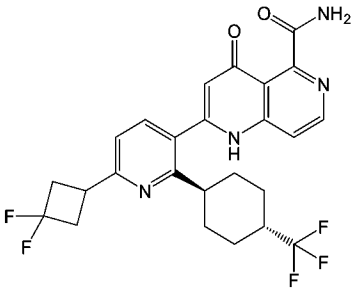
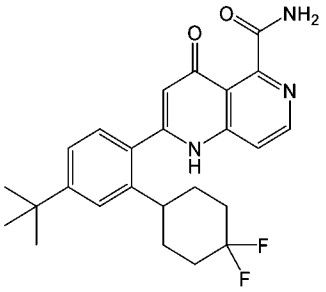
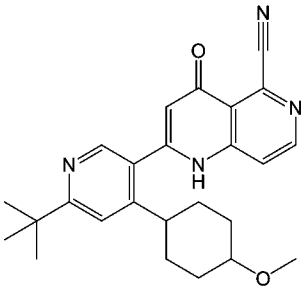
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-7-氟-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-甲基-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[6-三級丁基-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-8-氟-1*H*-喹啉-4-酮

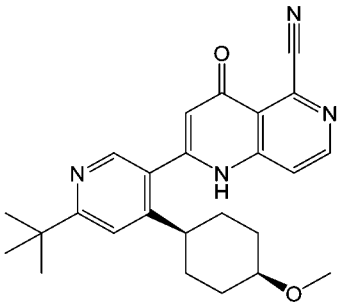
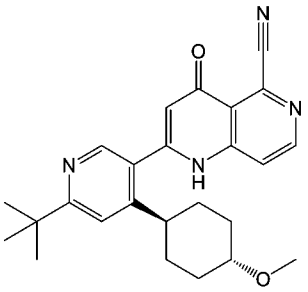
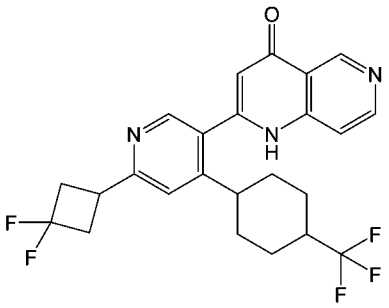
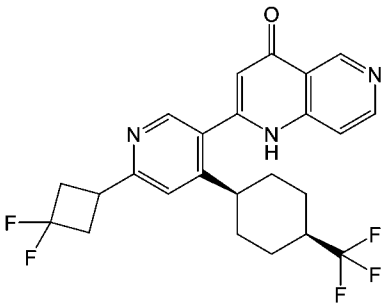
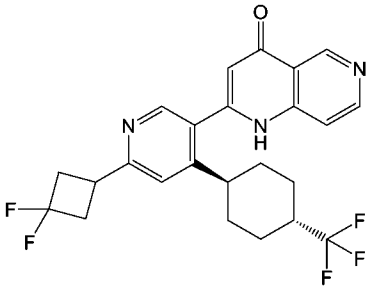
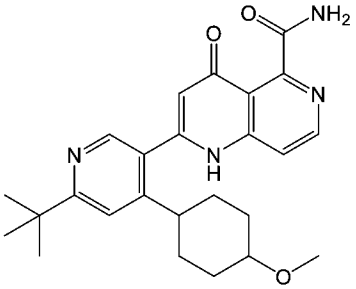
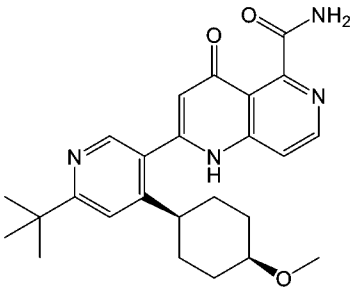
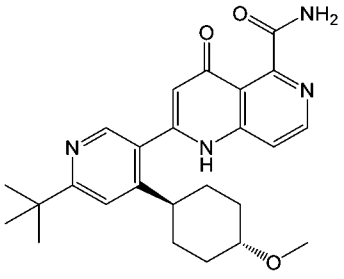
 2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-氟-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-甲基-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲腈
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-喹啉-3-甲酸乙酯	 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環已基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺

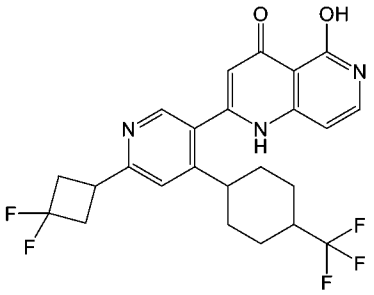
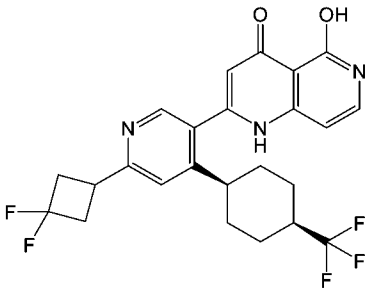
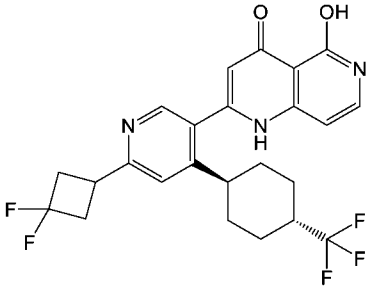
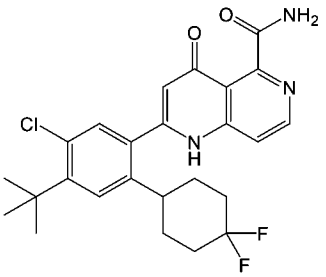
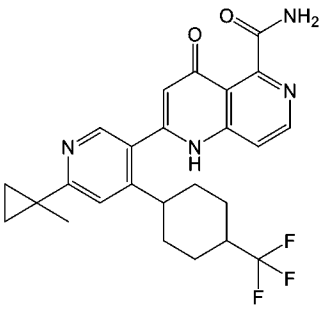
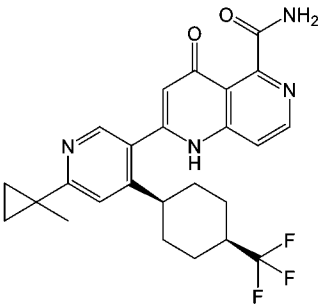
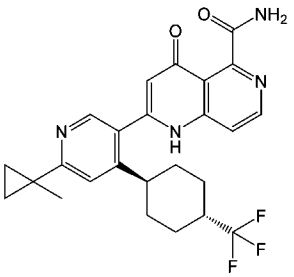
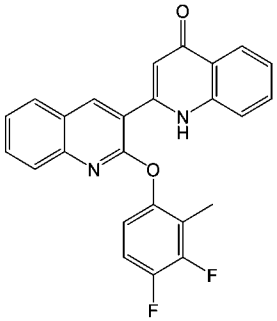
 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺 (順式異構物)
 2-[2-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[4-三級丁基-2-(環己基甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺

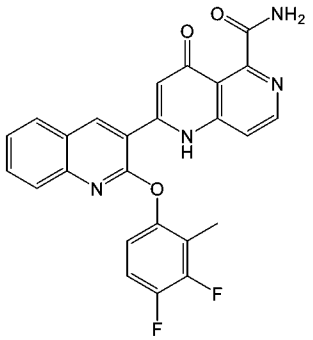
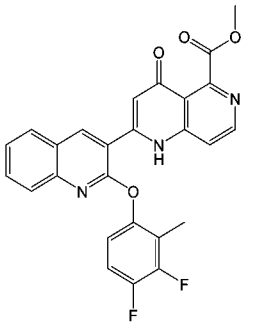
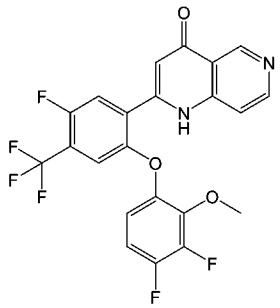
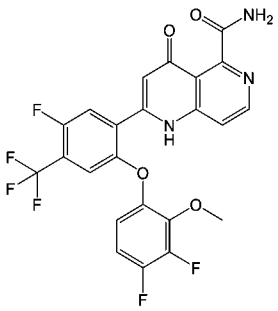
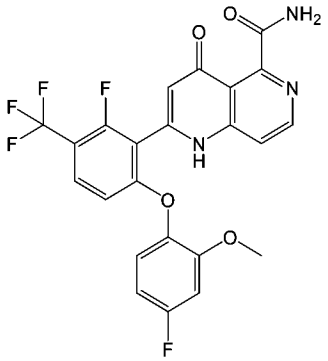
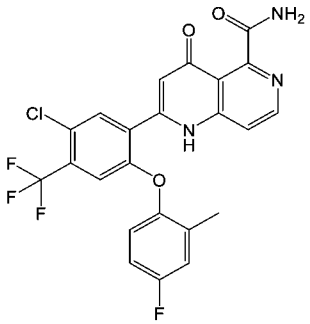
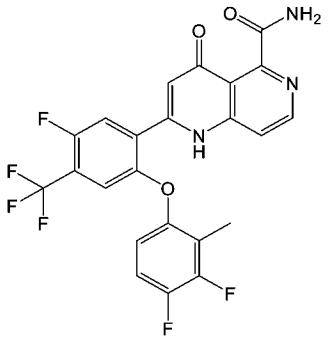
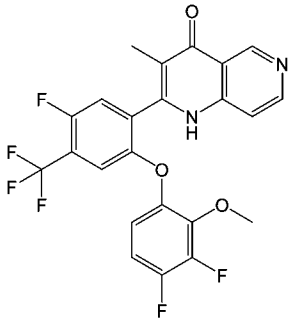
 2-[2-(4,4-二氟環已基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環已基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[4-(環已基甲基)-6-(3,3-二氟環丁基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[6-*三級*丁基-2-(4,4-二氟環已基)-5-甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[6-*三級*丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環已基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟環已基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環已基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲腈	 2-[2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環已基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺

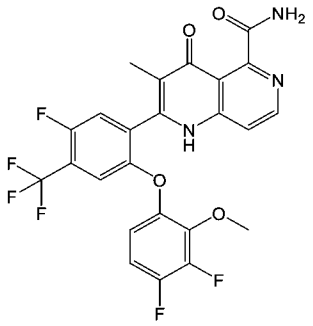
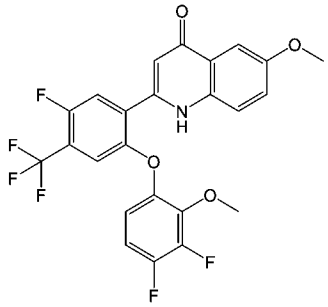
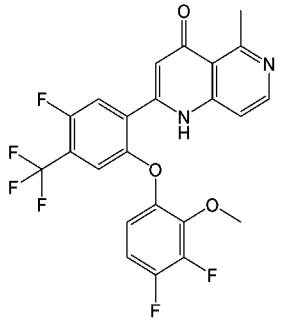
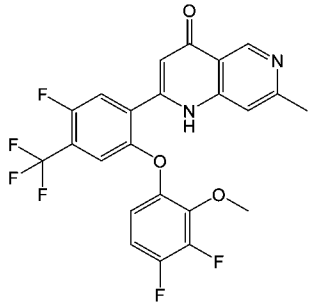
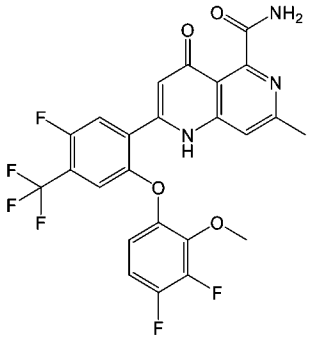
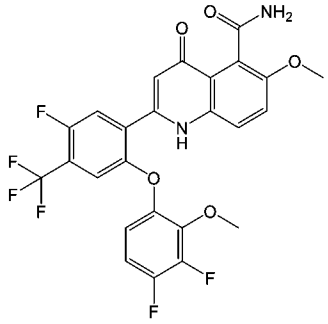
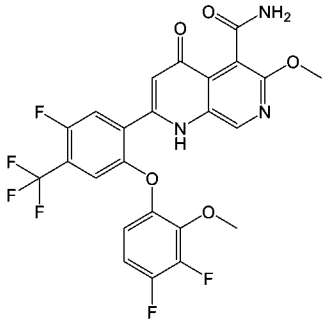
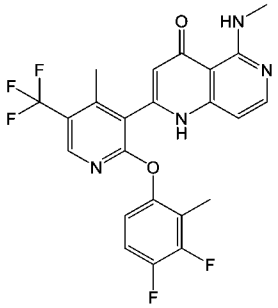
 2-[2-三級丁基-4-((1*s*,4*s*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-三級丁基-4-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 3-溴-2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮吔-1-基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)環己基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺

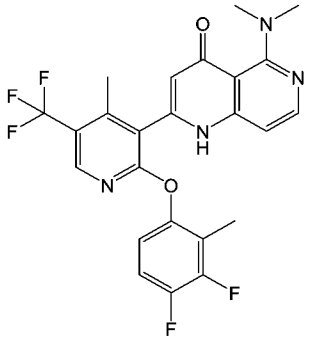
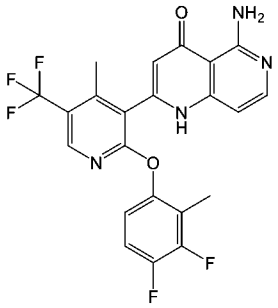
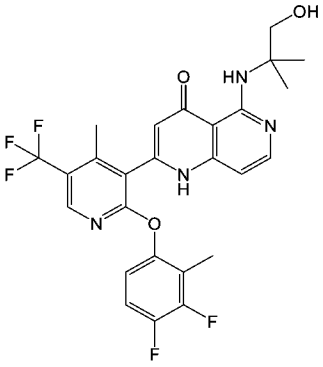
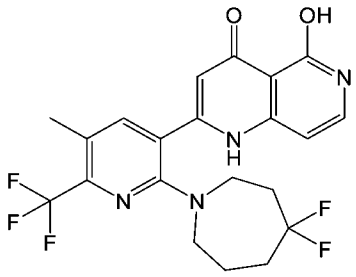
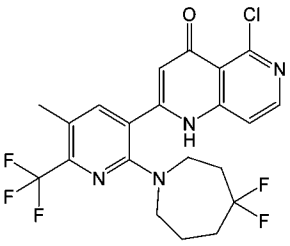
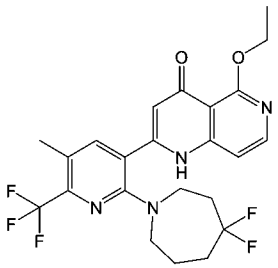
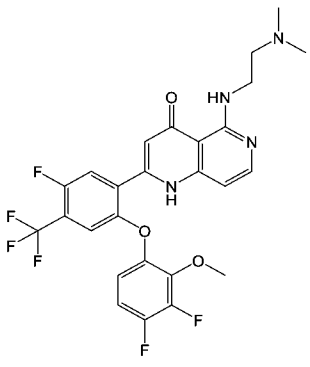
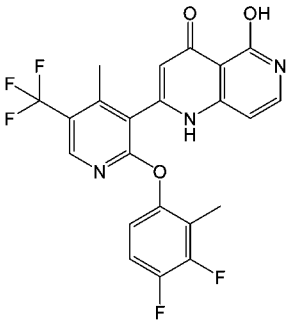
 2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-((1*s*4*s*)-4-(三氟甲基)環己基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺	 2-[6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺
 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺	 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺
 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-2-((1s,4s)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺	 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-2-((1r,4r)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺
 2-[4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺	 2-[6-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲腈

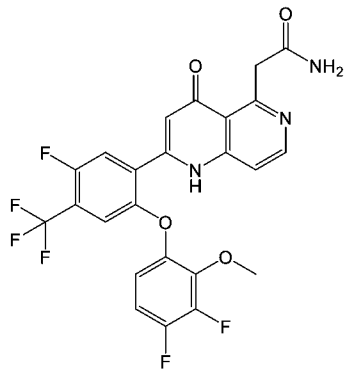
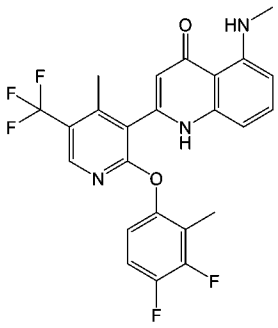
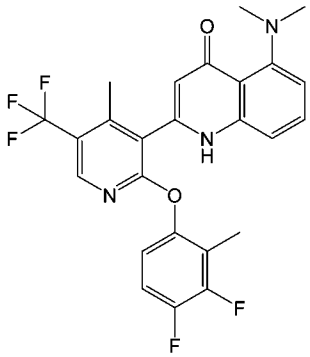
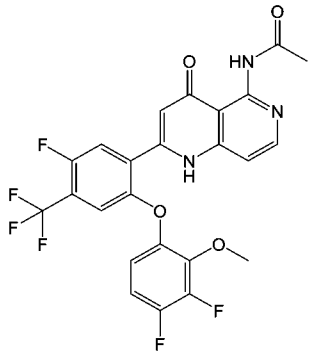
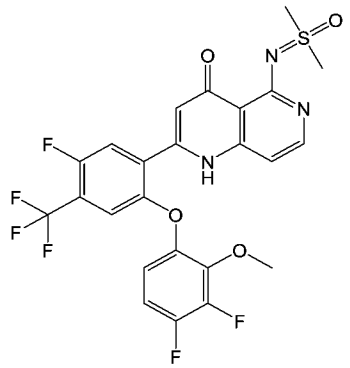
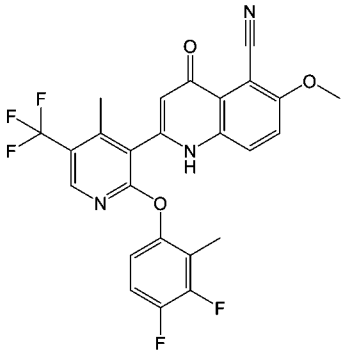
 2-[6-三級丁基-4-((1*s*,4*s*)-4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲腈	 2-[6-三級丁基-4-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲腈
 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-1*H*-1,6-啶啶-4-酮	 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-啶啶-4-酮
 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-啶啶-4-酮	 2-[6-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[6-三級丁基-4-((1*s*,4*s*)-4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[6-三級丁基-4-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺

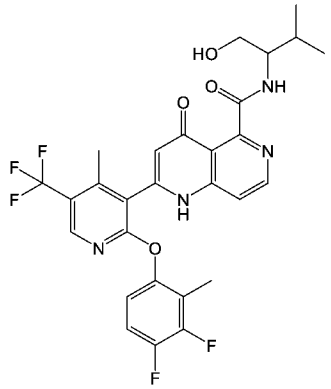
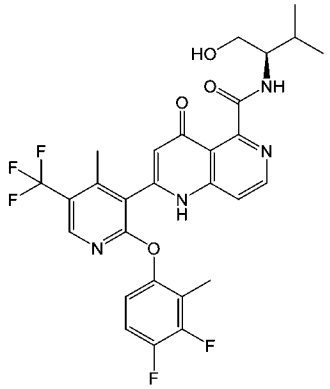
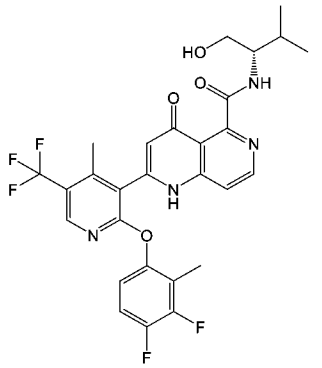
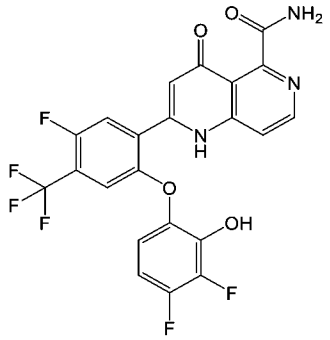
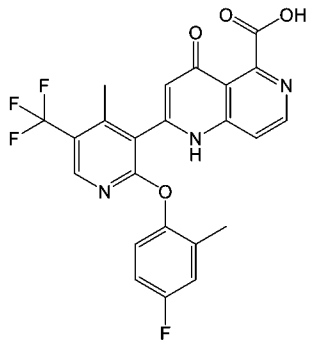
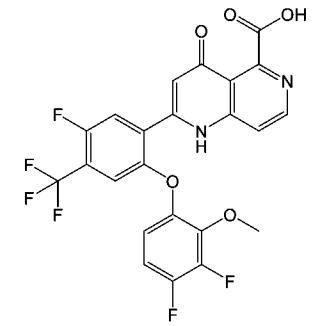
 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮
 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	 2-[4-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[6-(1-甲基環丙基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[6-(1-甲基環丙基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[6-(1-甲基環丙基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1H-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1*H*-喹啉-4-酮

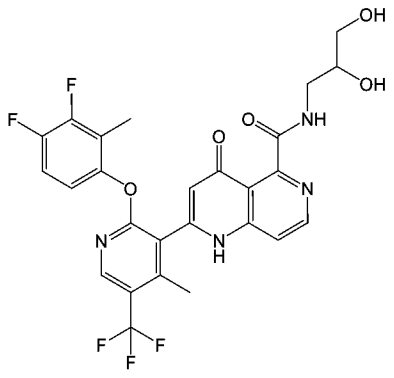
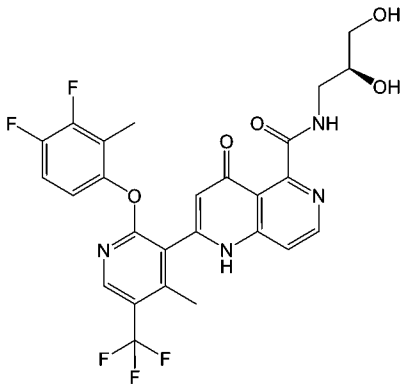
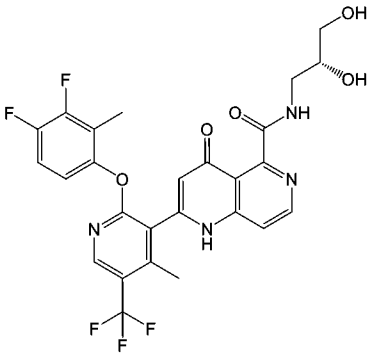
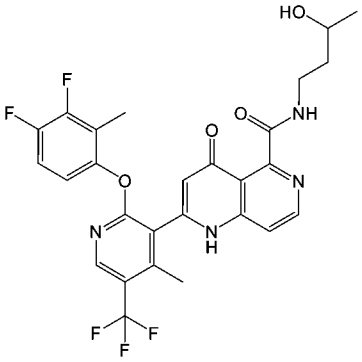
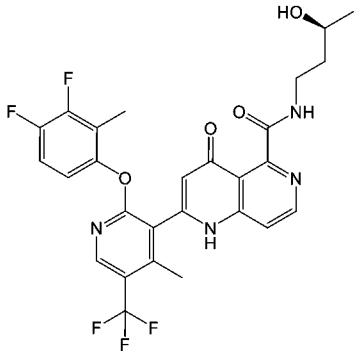
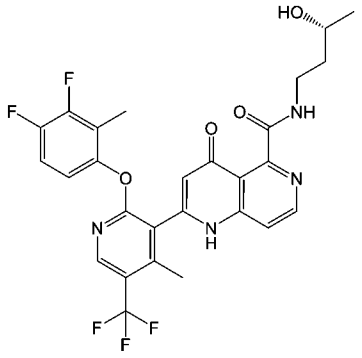
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲酸甲酯
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,6-啶啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-氟-6-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基-1*H*-1,6-啶啶-4-酮

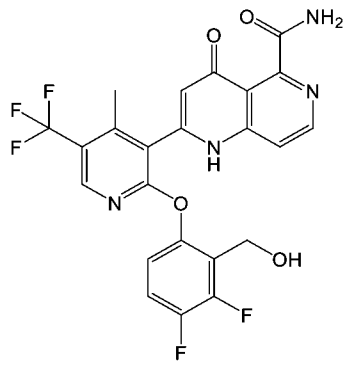
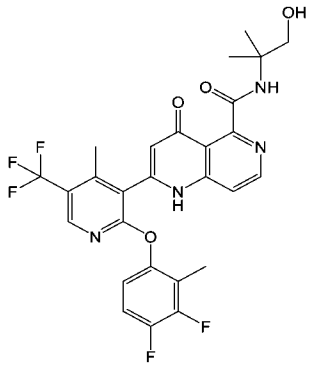
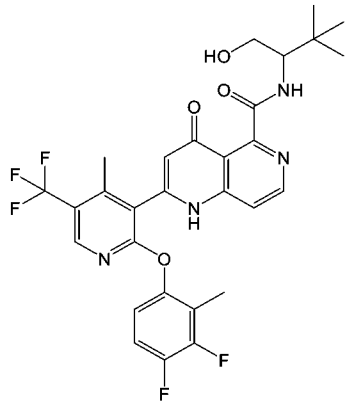
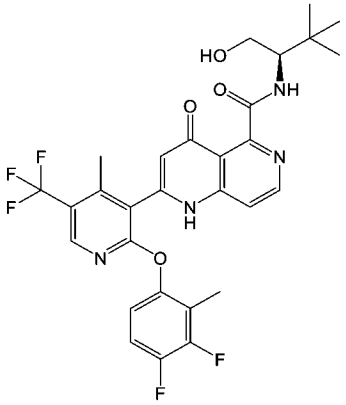
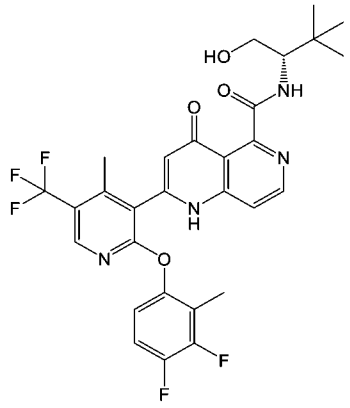
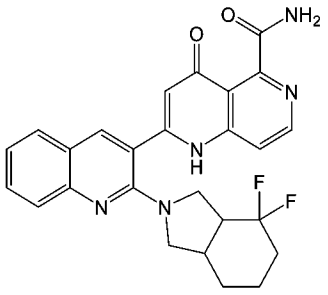
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-甲基-1*H*-1,6-啶啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-1*H*-1,6-啶啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,7-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(甲胺基)-1*H*-1,6-啶啶-4-酮

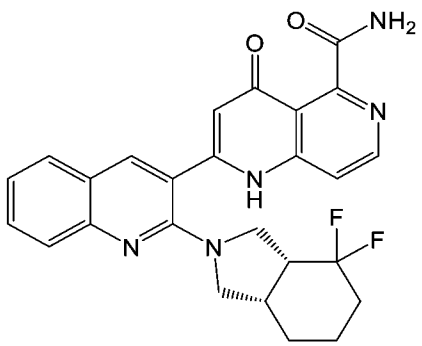
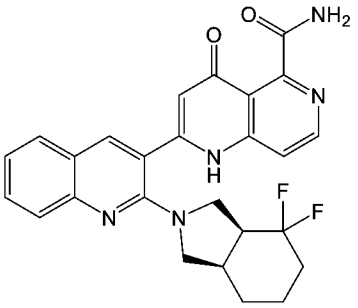
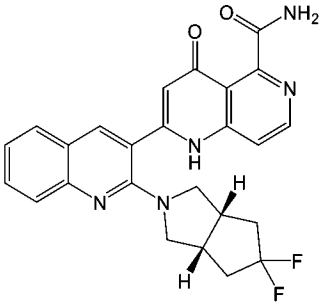
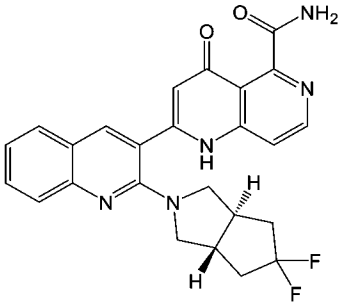
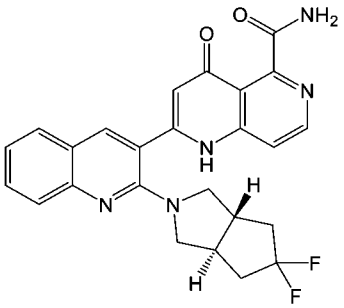
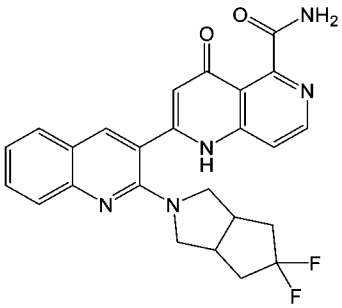
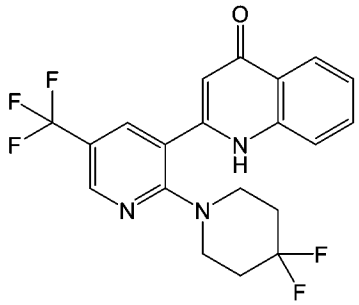
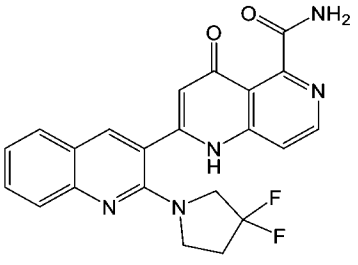
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(二甲胺基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	 5-胺基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)胺基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮
 5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-乙氧基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(二甲胺基)乙基胺基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮

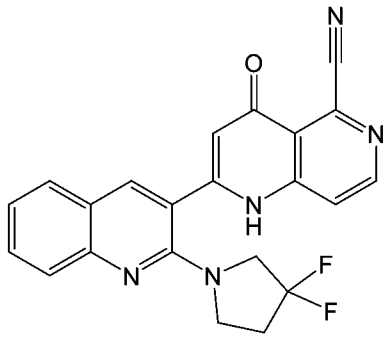
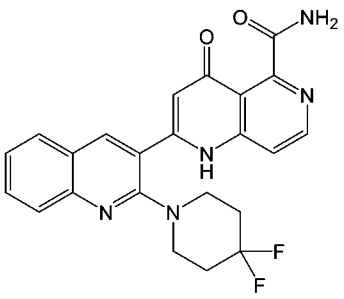
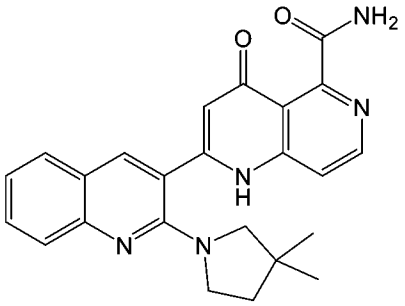
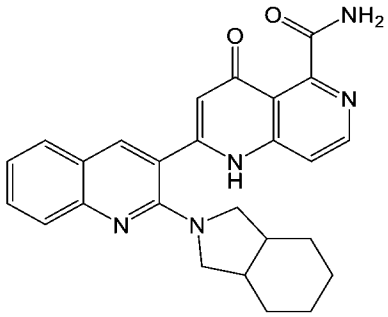
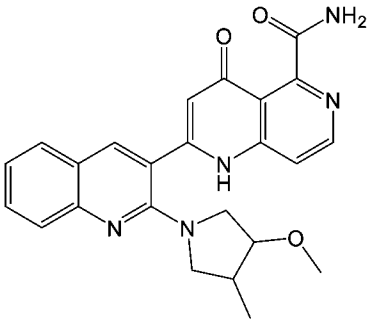
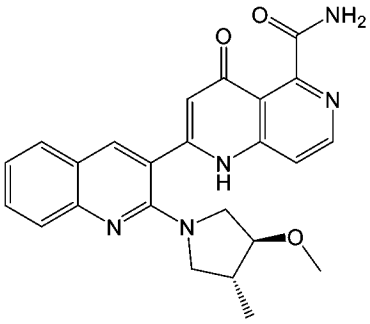
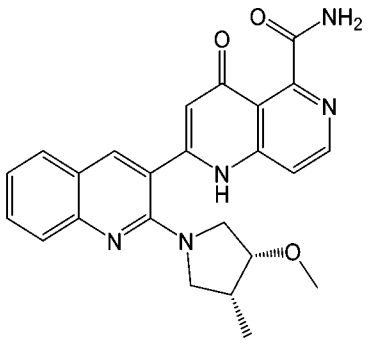
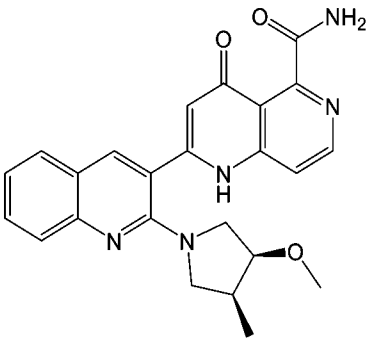
 2-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-基]乙醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(甲胺基)-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(二甲胺基)-1*H*-喹啉-4-酮	 N-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-基]乙醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[[二甲基(側氧基)-λ6-亞氫硫基]胺基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲腈

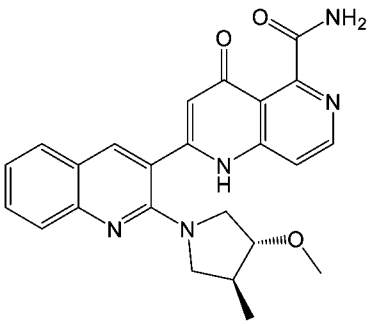
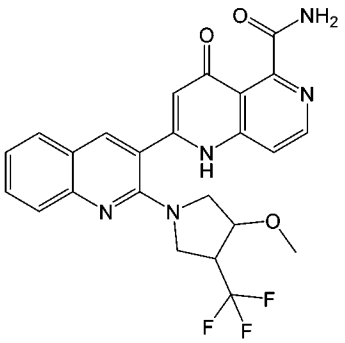
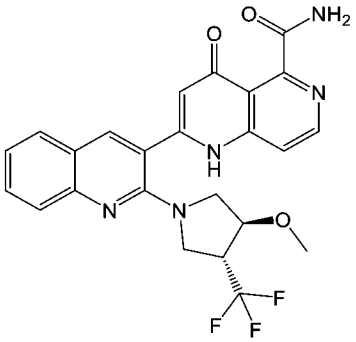
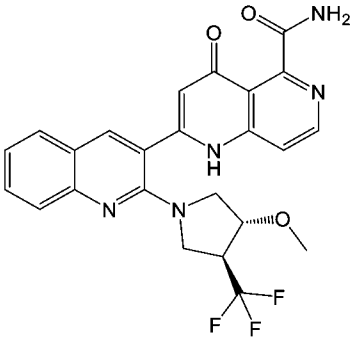
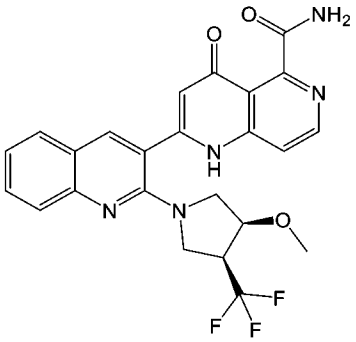
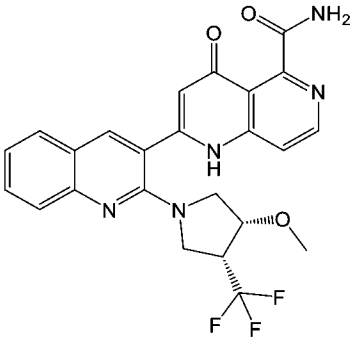
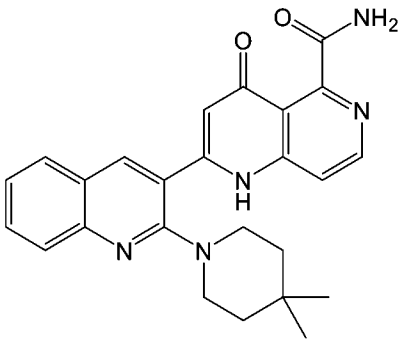
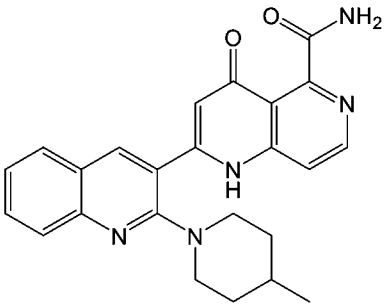
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[1-(羥基甲基)-2-甲基-丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1*R*)-1-(羥基甲基)-2-甲基-丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1*S*)-1-(羥基甲基)-2-甲基-丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-羥基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-羧酸	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-羧酸

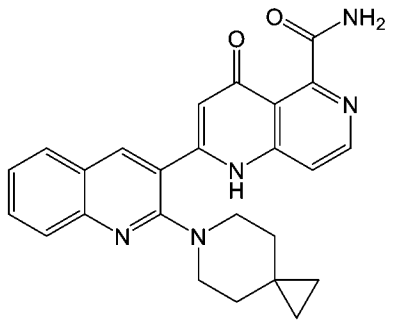
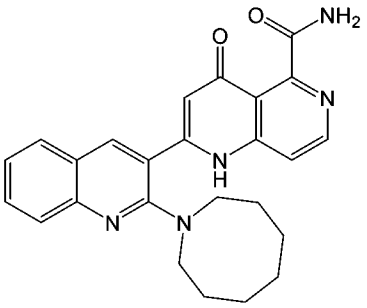
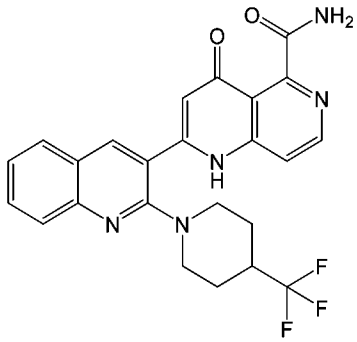
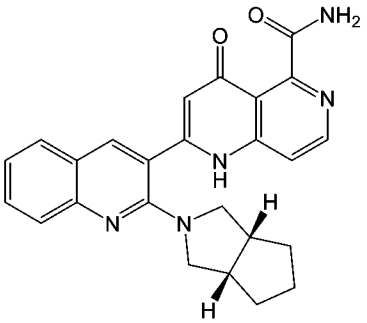
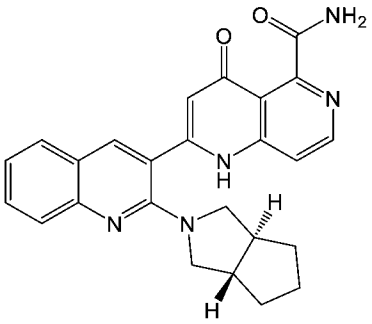
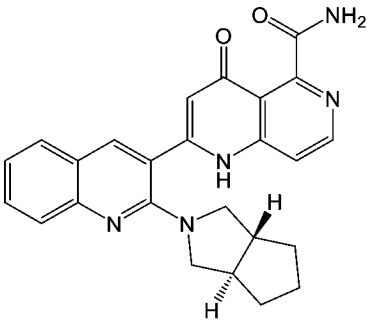
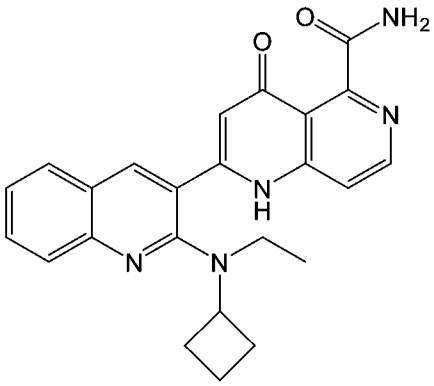
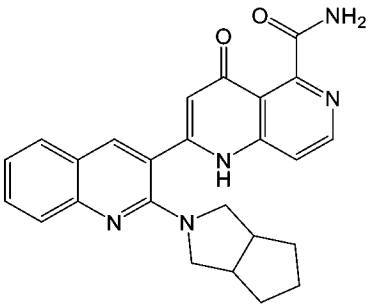
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[2,3-二羥基丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(2*S*)-2,3-二羥基丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(2*R*)-2,3-二羥基丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-(3-羥基丁基)-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 (*S*)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-(3-羥基丁基)-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 (*R*)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-(3-羥基丁基)-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺

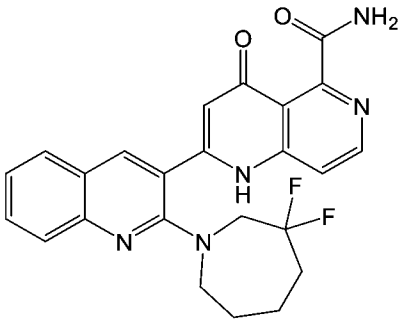
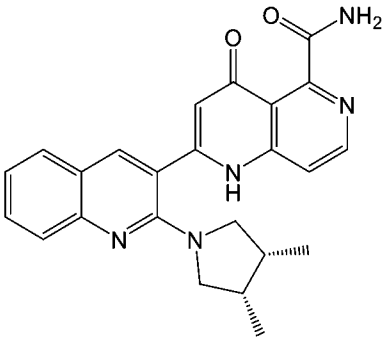
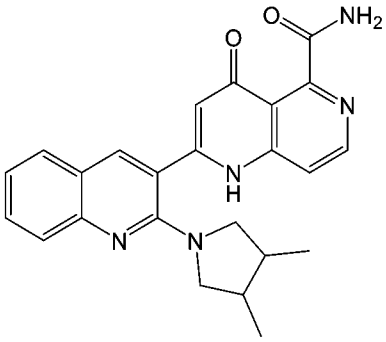
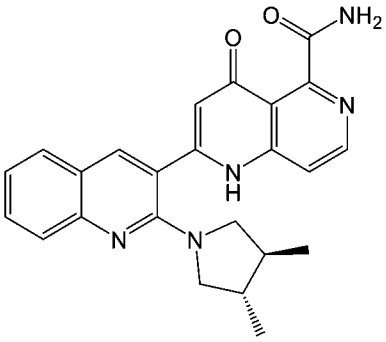
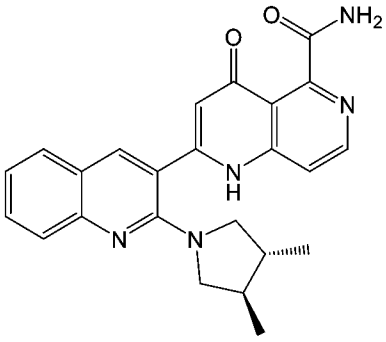
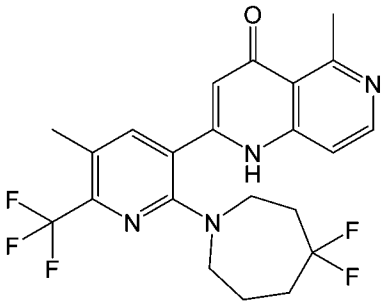
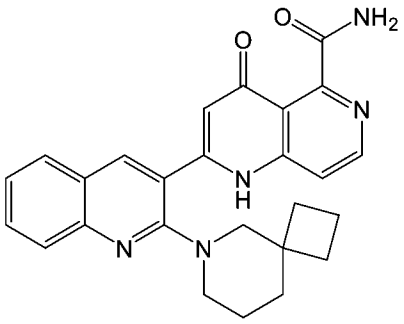
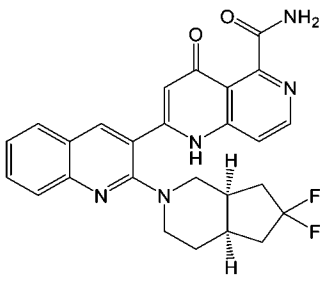
 2-[2-[3,4-二氟-2-(羥基甲基)苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[1-(羥基甲基)-2,2-二甲基-丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺	 (*R*)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[1-(羥基甲基)-2,2-二甲基-丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺
 (*S*)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[1-(羥基甲基)-2,2-二甲基-丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺	 2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺

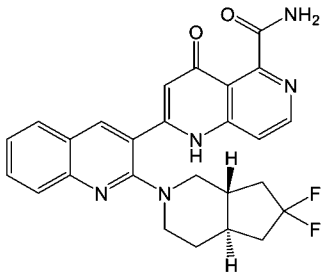
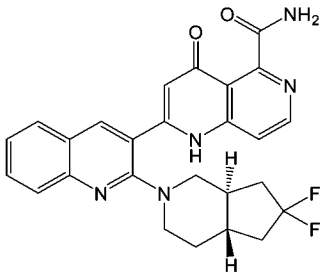
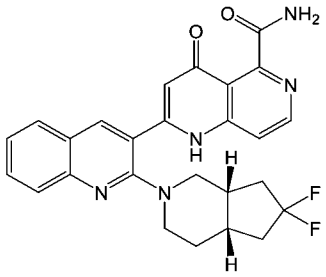
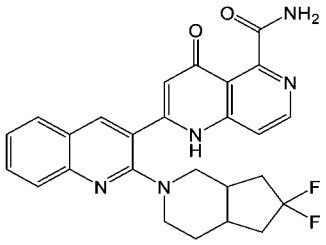
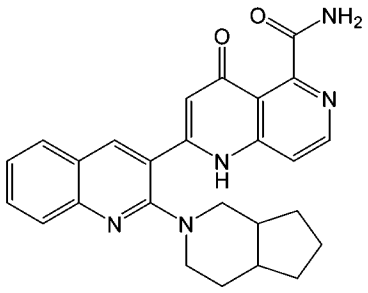
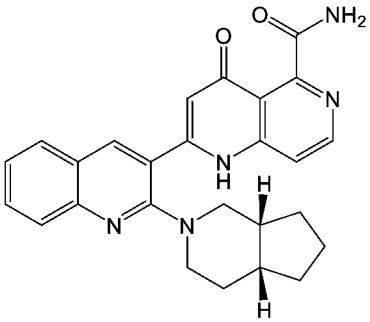
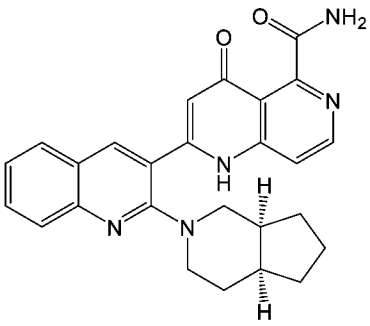
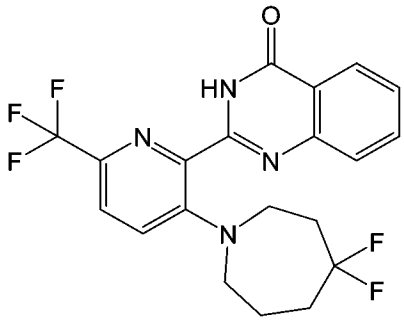
 2-[2-((3a*R*,7a*S*)-7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-((3a*S*,7a*R*)-7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氫環戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(3a*R*,6a*R*)-5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氫環戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-[(3a*S*,6a*S*)-5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氫環戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-[5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氫環戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺

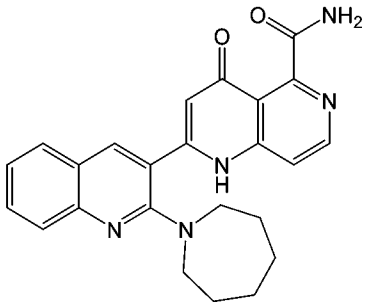
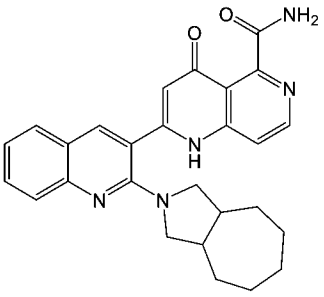
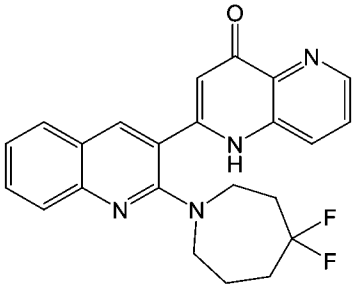
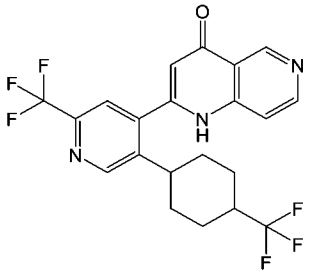
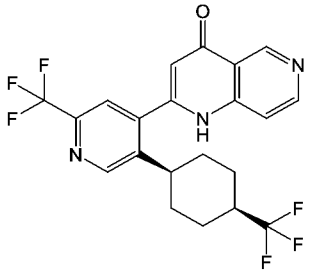
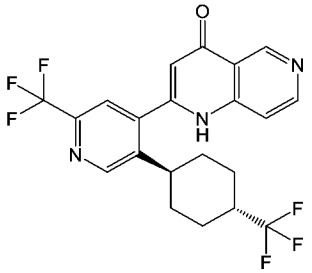
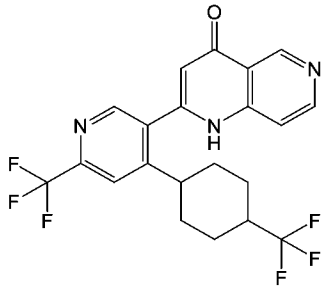
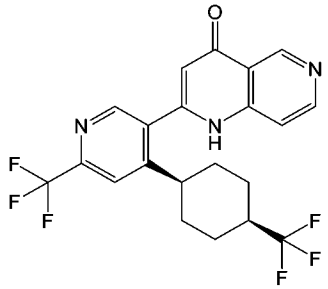
 2-[2-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲腈	 2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,3-二甲基吡咯啶-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫異吲哚-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-[3-甲氧基-4-甲基-吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(3*S*,4*R*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-[(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(3*R*,4*R*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺

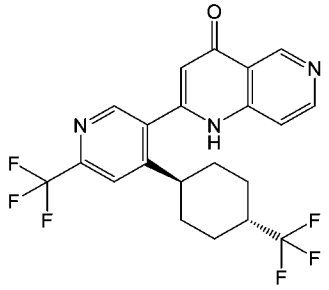
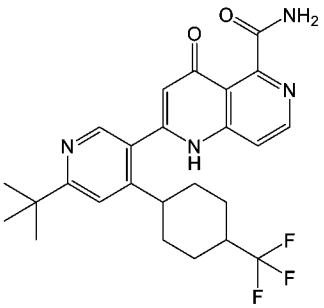
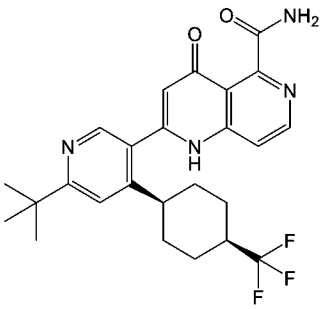
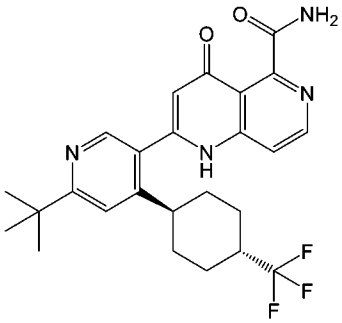
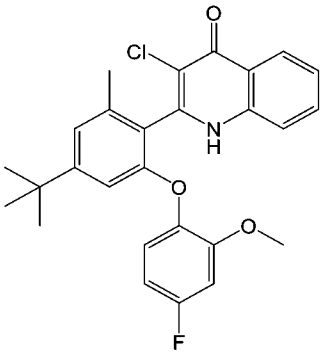
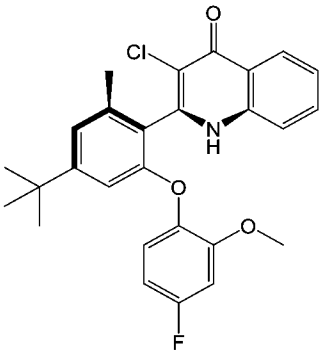
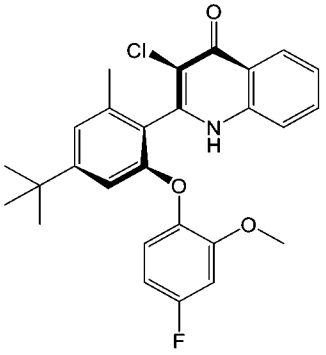
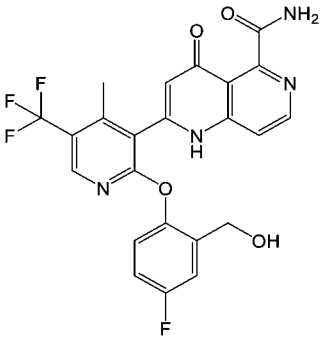
 2-[2-[(3*R*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[2-[(3*S*,4*R*)-3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(3*R*,4*S*)-3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[2-[(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(3*R*,4*R*)-3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4,4-二甲基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4-甲基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺

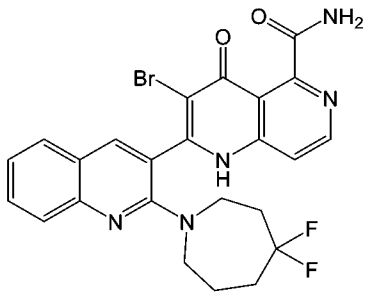
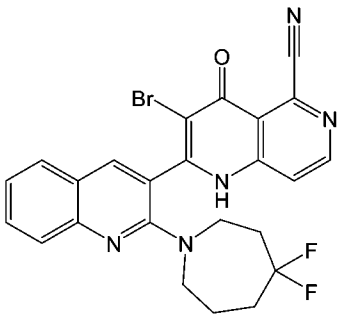
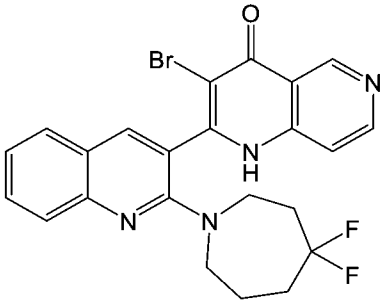
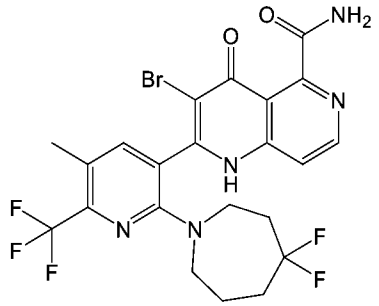
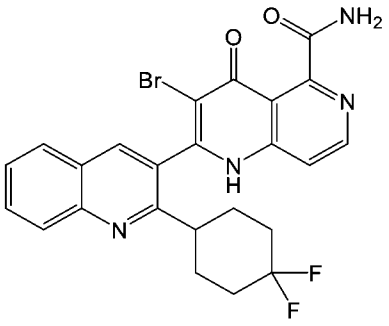
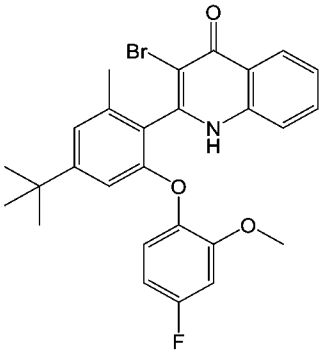
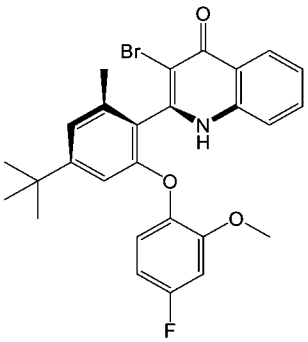
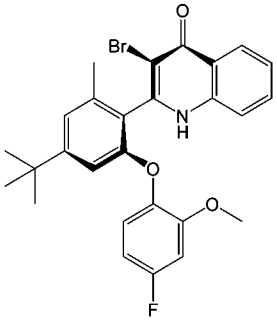
 2-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(氮雜環辛-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 4-側氧基-2-[2-[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]-3-喹啉基]-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1*H*-環戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-[(3a*R*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1*H*-環戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(3a*S*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1*H*-環戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-[環丁基(乙基)胺基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-[3,3a,4,5,6,6a-六氫-1*H*-環戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺

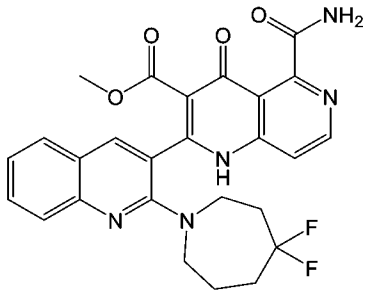
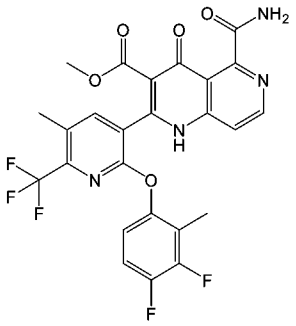
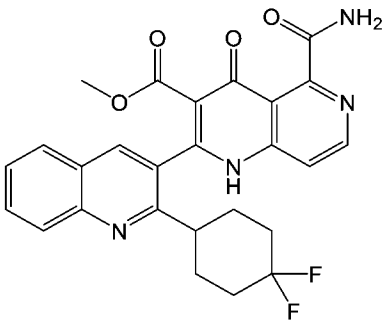
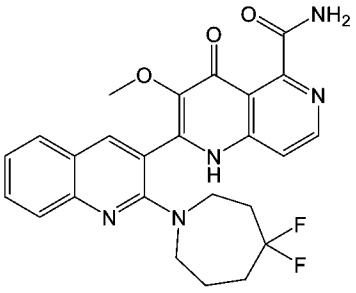
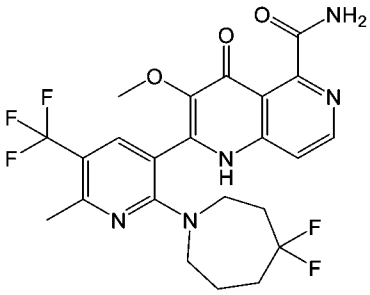
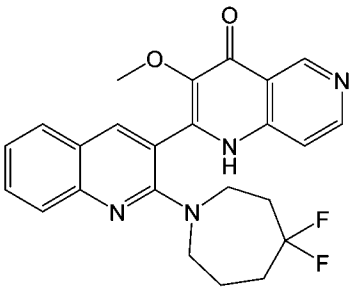
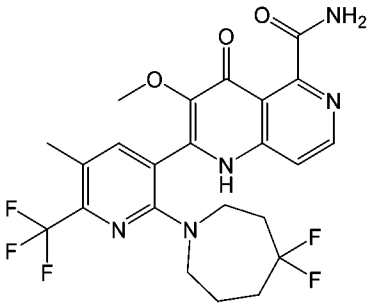
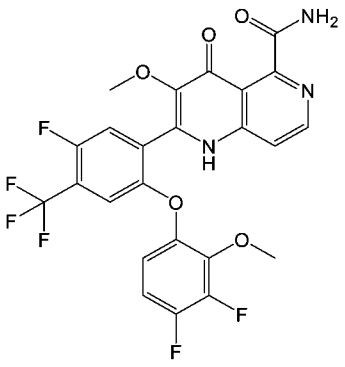
 2-[2-(3,3-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(3*R*,4*S*)-3,4-二甲基吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-[3,4-二甲基吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(3*R*,4*R*)-3,4-二甲基吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-[(3*S*,4*S*)-3,4-二甲基吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲基-1*H*-1,6-啶啶-4-酮
 2-[2-(6-氮雜螺[3.5]壬-6-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(4a*S*,7a*R*)-6,6-二氟-3,4,4a,5,7,7a-六氫-1*H*-環戊[c]吡啶-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺

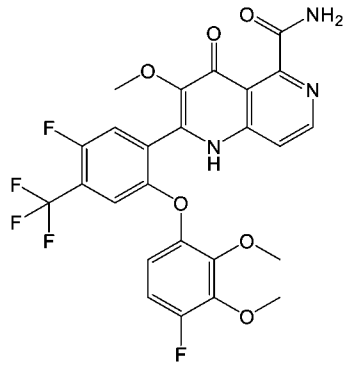
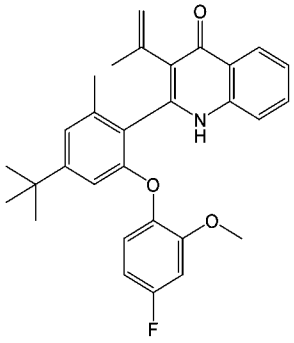
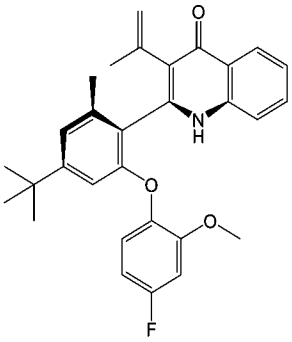
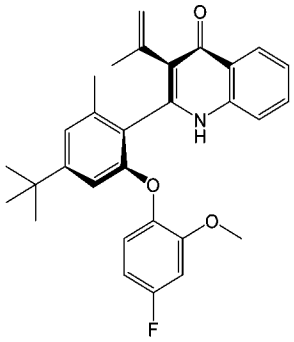
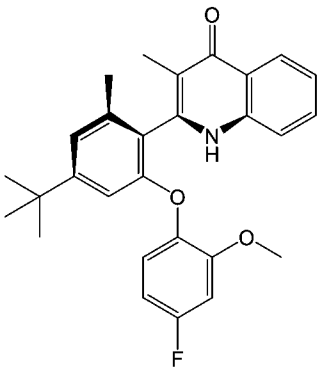
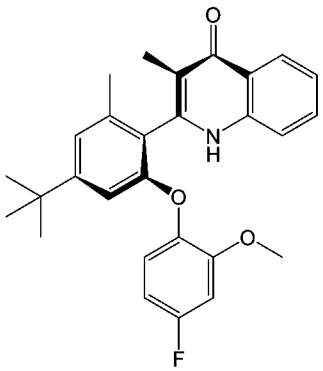
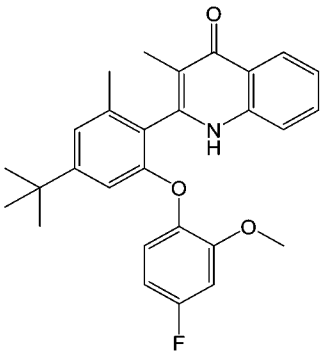
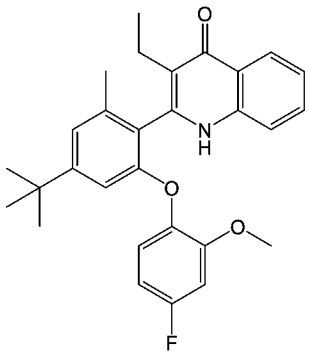
 2-[2-[(4a*S*,7a*S*)-6,6-二氟-3,4,4a,5,7,7a-六氫-1*H*-環戊[c]吡啶-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(4a*R*,7a*R*)-6,6-二氟-3,4,4a,5,7,7a-六氫-1*H*-環戊[c]吡啶-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[2-[(4a*R*,7a*S*)-6,6-二氟-3,4,4a,5,7,7a-六氫-1*H*-環戊[c]吡啶-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-[6,6-二氟-3,4,4a,5,7,7a-六氫-1*H*-環戊[c]吡啶-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[2-(1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氫環戊[c]吡啶-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-((4a*R*,7a*R*)-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氫環戊[c]吡啶-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[2-((4a*S*,7a*S*)-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氫環戊[c]吡啶-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[3-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3*H*-喹唑啉-4-酮

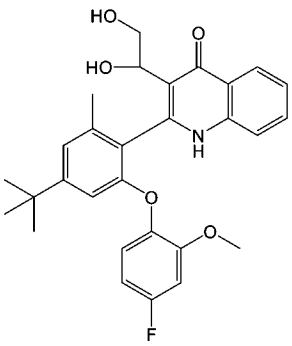
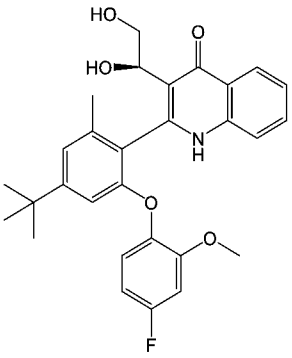
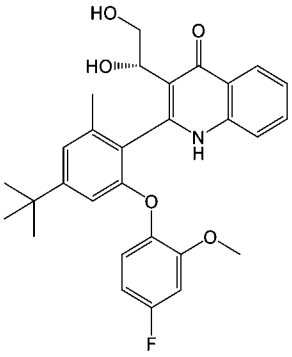
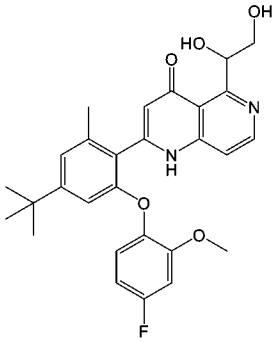
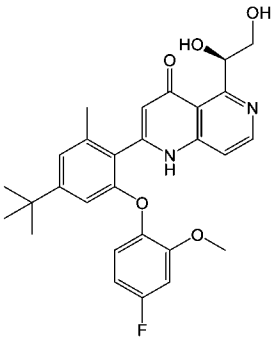
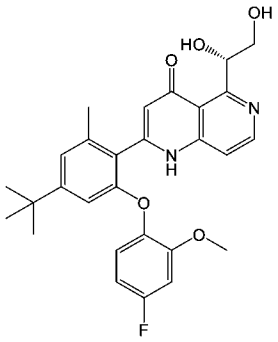
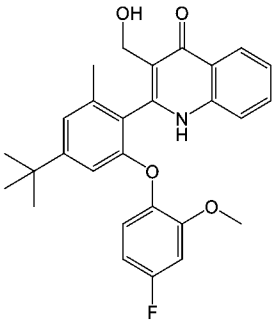
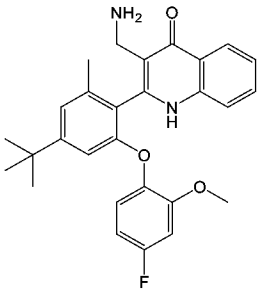
 2-[2-(氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,3a,4,5,6,7,8,8a-八氫-1*H*-環庚[c]吡咯-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-1*H*-1,5-嗦啶-4-酮	 2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮
 2-[2-(三氟甲基)-5-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)環己基)-4-吡啶基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	 2-[2-(三氟甲基)-5-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)環己基)-4-吡啶基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮
 2-[6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	 2-[6-(三氟甲基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮

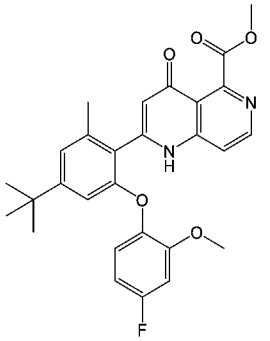
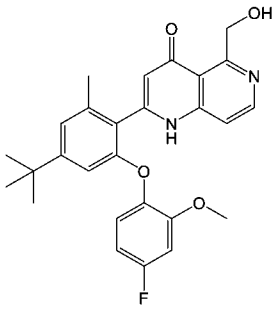
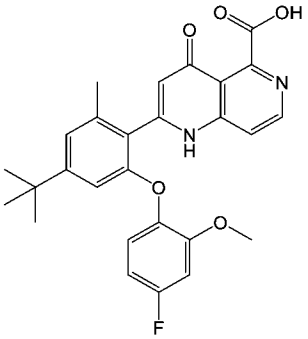
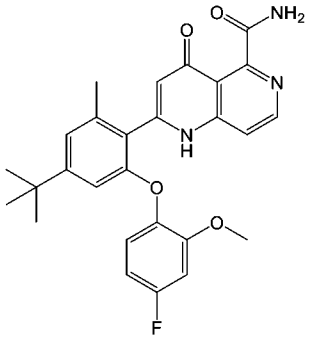
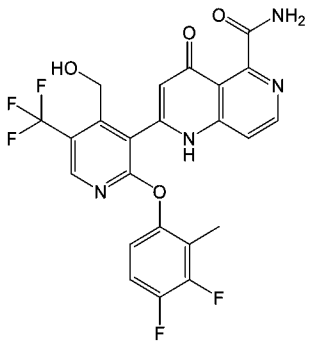
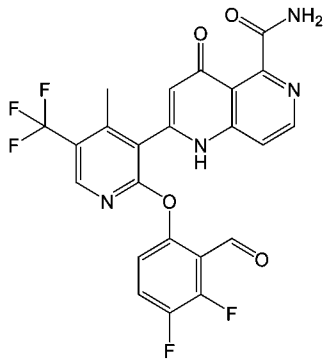
 2-[6-(三氟甲基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	 2-[6-三級丁基-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[6-三級丁基-4-((1*S*,4*S*)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[6-三級丁基-4-((1*R*,4*R*)-4-(三氟甲基)環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-氯-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-氯-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-氯-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[2-[4-氟-2-(羥基甲基)苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺

 3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮卑-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮卑-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲腈
 3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮卑-1-基)-3-喹啉基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	 3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮卑-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 3-溴-2-[2-(4,4-二氟環已基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 3-溴-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮
 3-溴-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮	 3-溴-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮

 5-胺甲醯基-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-3-甲酸甲酯	 5-胺甲醯基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-3-甲酸甲酯
 5-胺甲醯基-2-[2-(4,4-二氟環己基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-3-甲酸甲酯	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺

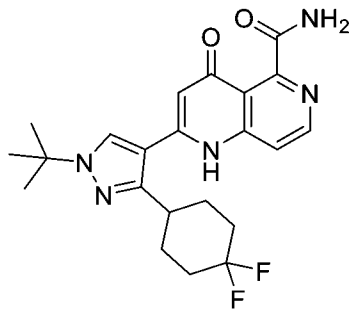
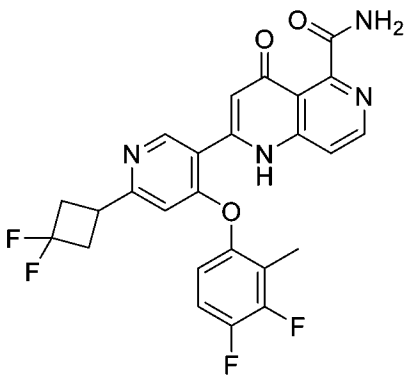
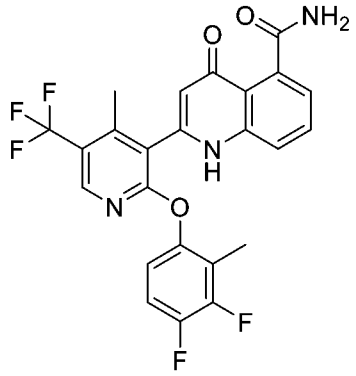
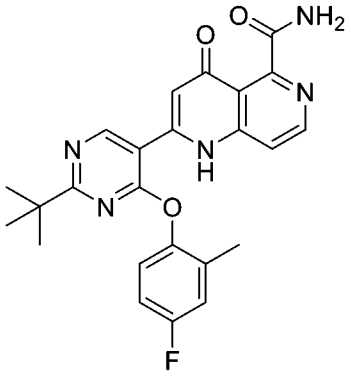
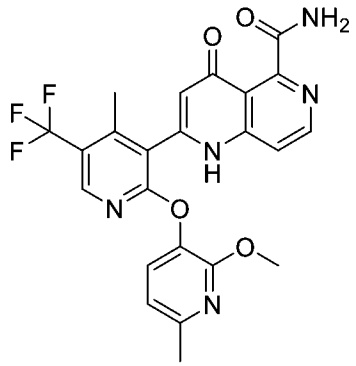
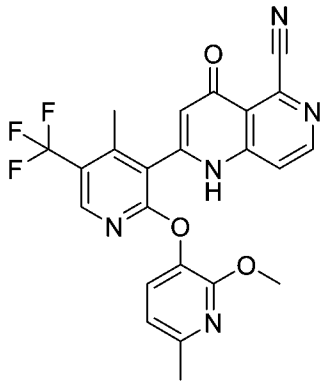
 2-[5-氟-2-(4-氟-2,3-二甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-異丙烯基-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-異丙烯基-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-異丙烯基-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-乙基-1*H*-喹啉-4-酮

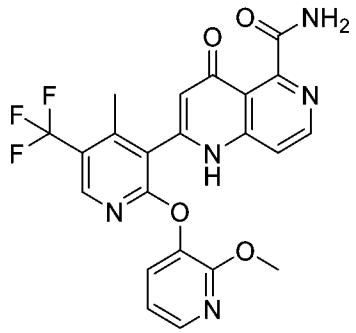
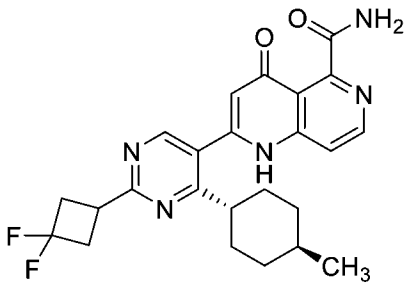
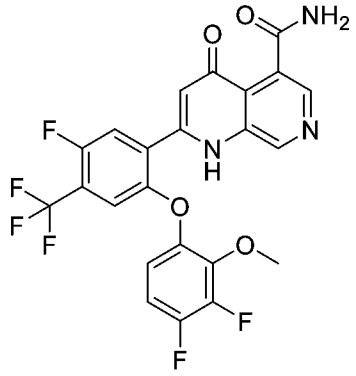
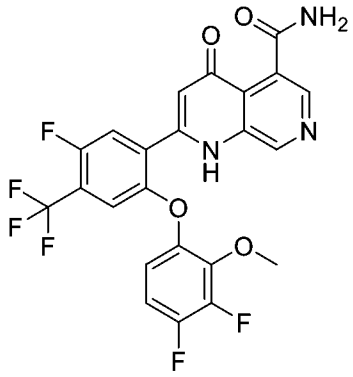
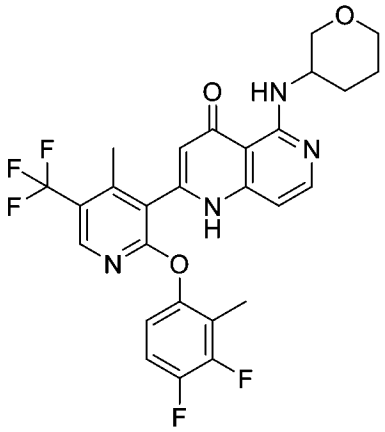
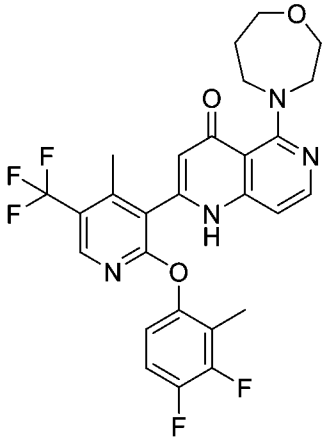
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-喹啉-4-酮	 (*R*)-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-喹啉-4-酮
 (*S*)-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-喹啉-4-酮	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-1,6-啉啶-4-酮
 (*R*)-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-1,6-啉啶-4-酮	 (*S*)-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-1,6-啉啶-4-酮
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(羥基甲基)-1*H*-喹啉-4-酮	 3-(胺基甲基)-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮

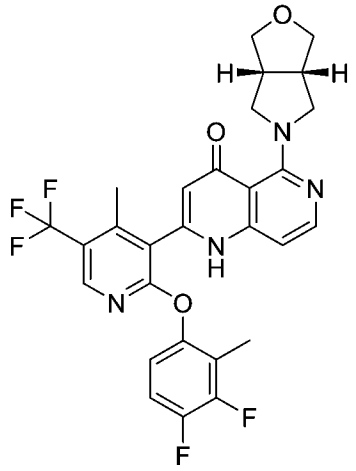
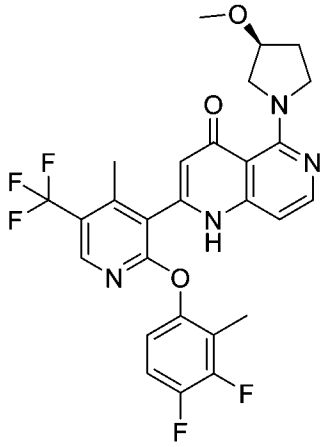
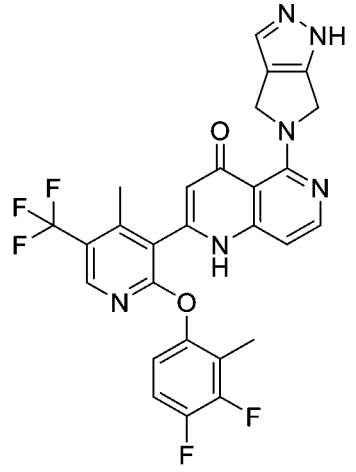
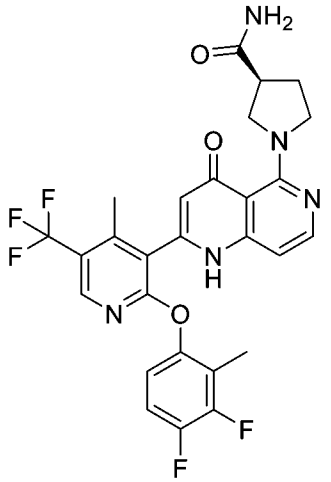
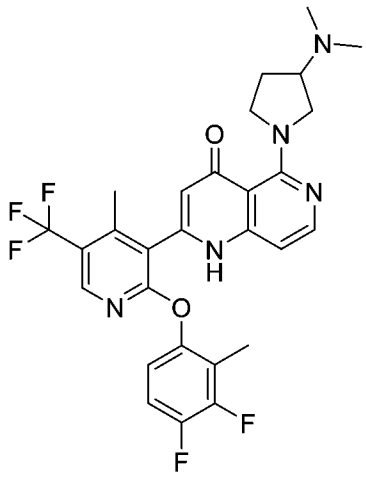
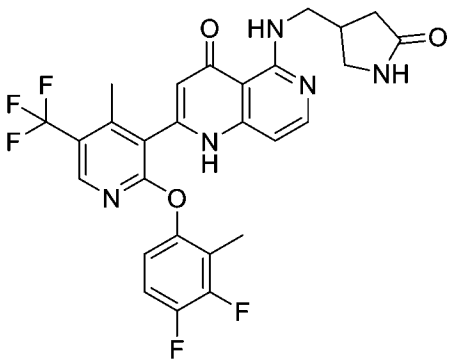
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啼啶-5-甲酸甲酯	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-(羥基甲基)-1*H*-1,6-啼啶-4-酮
 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啼啶-5-羧酸	 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啼啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-(羥基甲基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啼啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲醯基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啼啶-5-甲醯胺

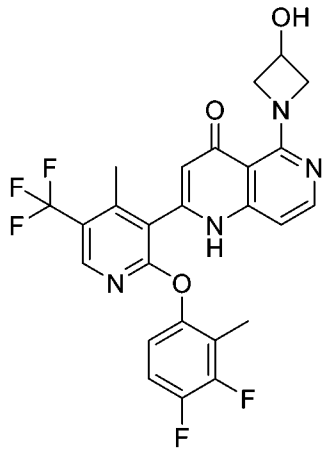
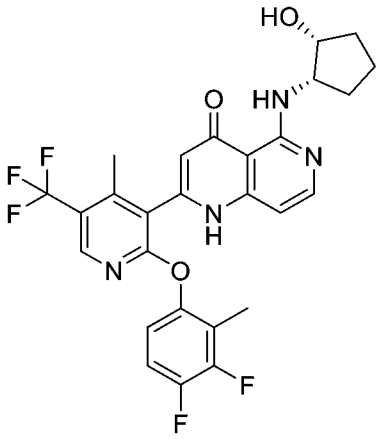
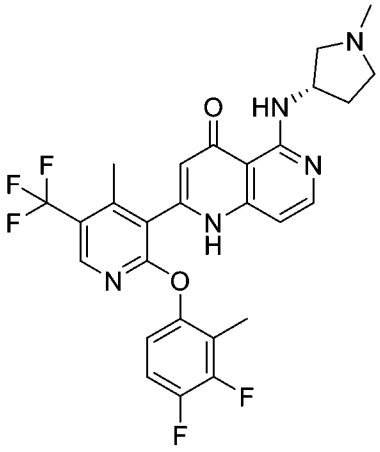
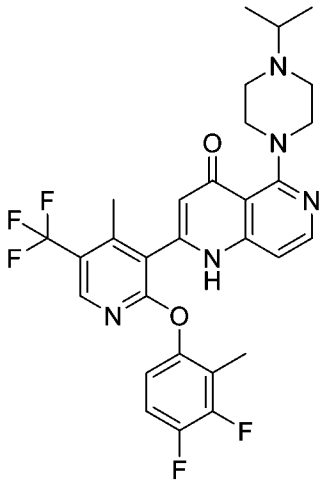
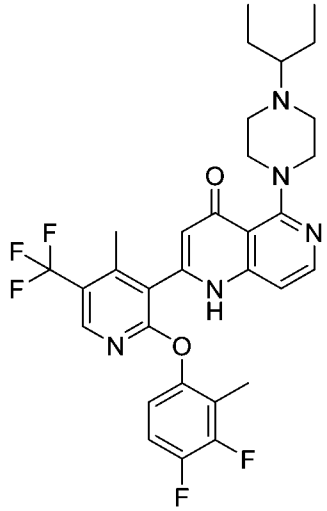
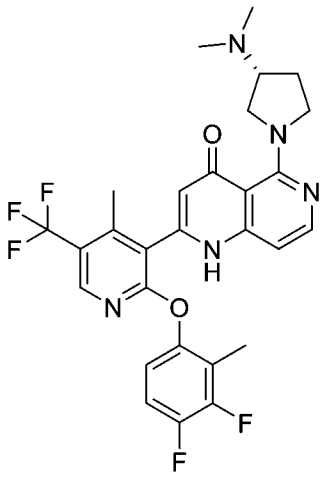
【0093】在一些實施例中，本發明係關於選自表B之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於選自表B之化合物，亦即呈非鹽形式之化合物。

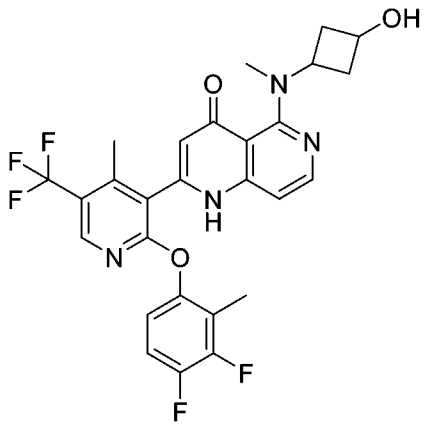
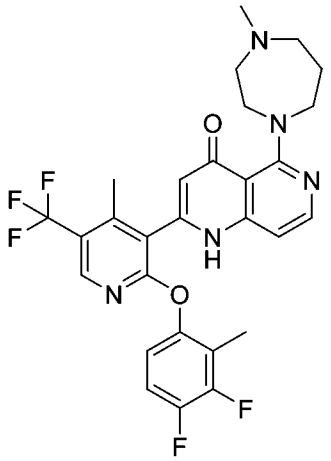
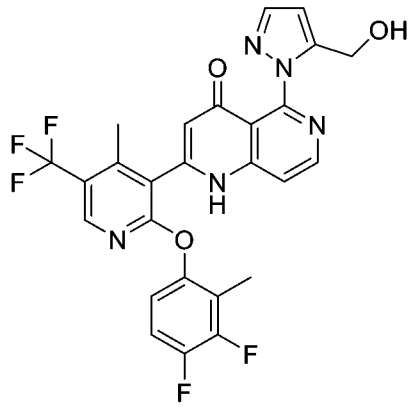
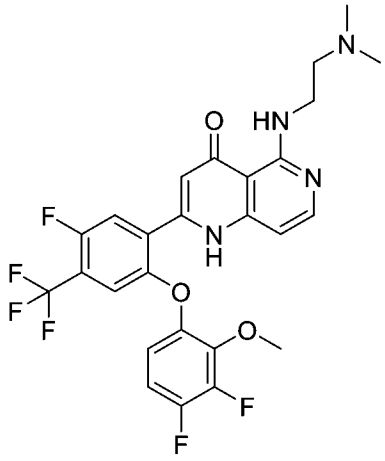
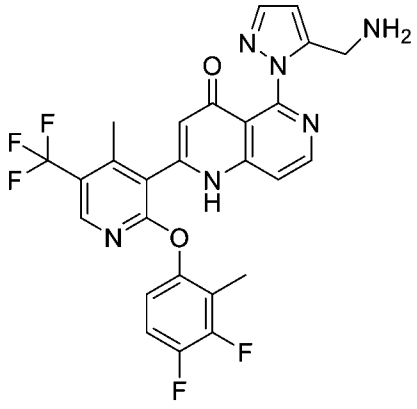
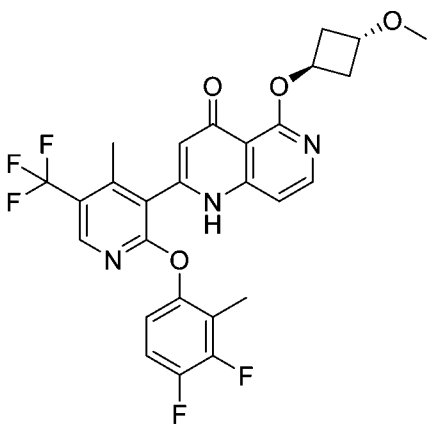
表B.化合物結構及名稱。

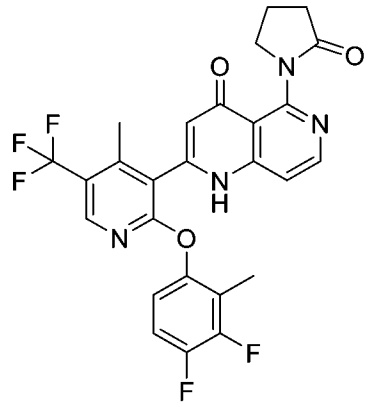
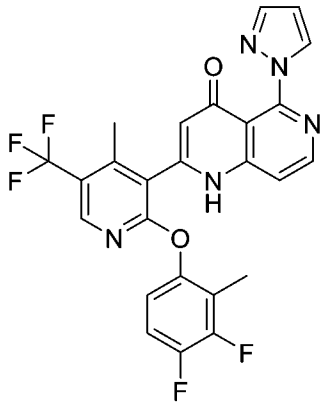
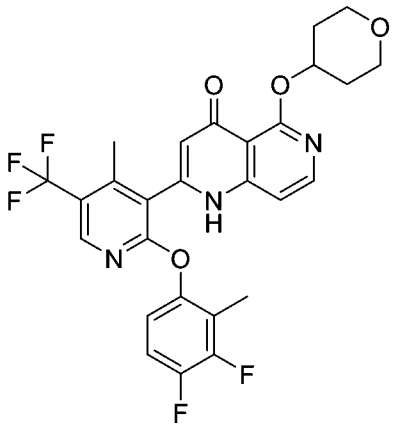
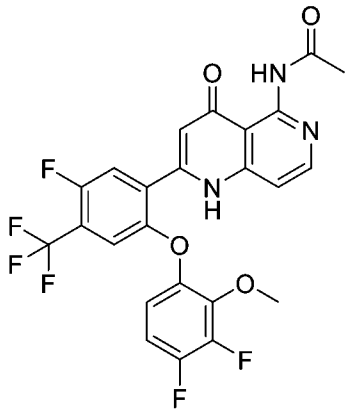
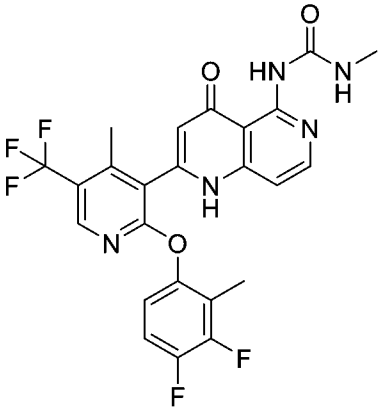
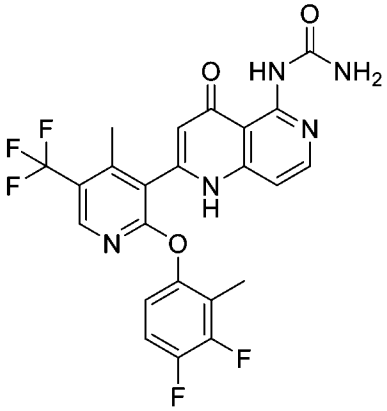
 2-[1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺	 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1H-喹啉-5-甲醯胺	 2-[2-三級丁基-4-(4-氟-2-甲基-苯氧基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺
 2-[2-[(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺	 2-[2-[(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲腈

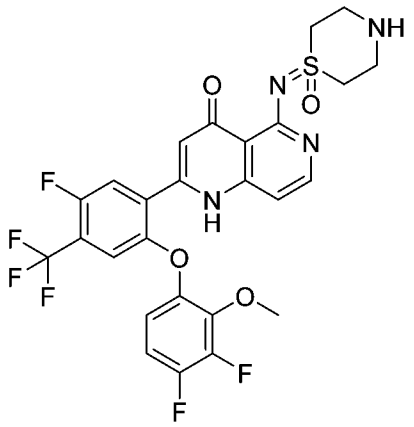
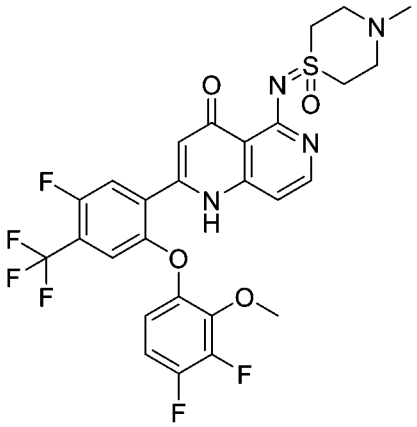
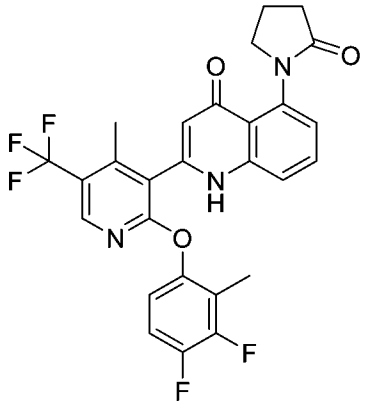
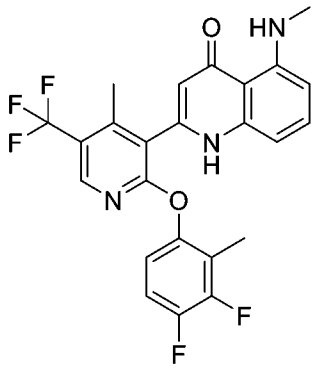
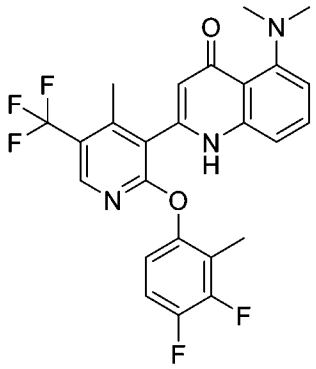
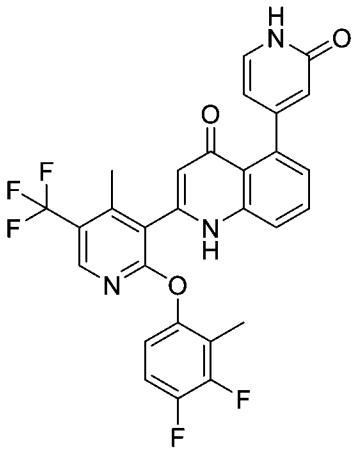
 2-[2-[(2-甲氧基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1H-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-甲基環己基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1H-1,6-萘啶-5-甲醯胺(反式異構物)
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基- 1H-1,7-萘啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-(1H-四唑-5-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(四氫吡喃-3-基胺基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1,4-氧雜氮𠯿-4-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮

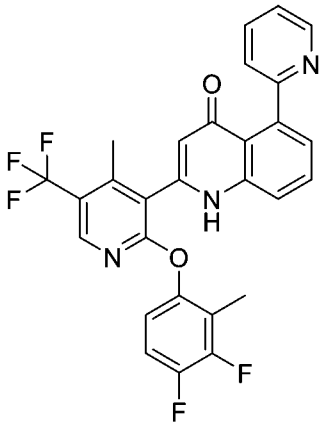
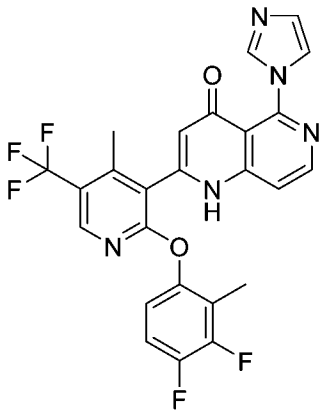
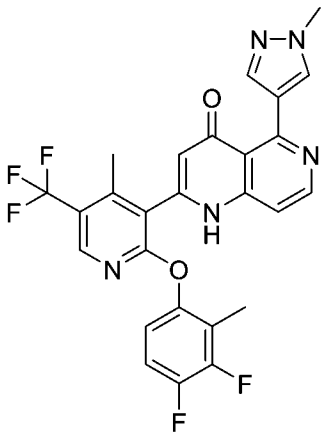
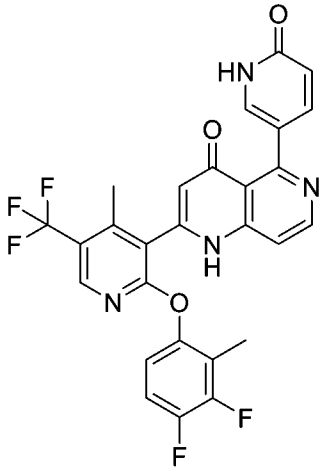
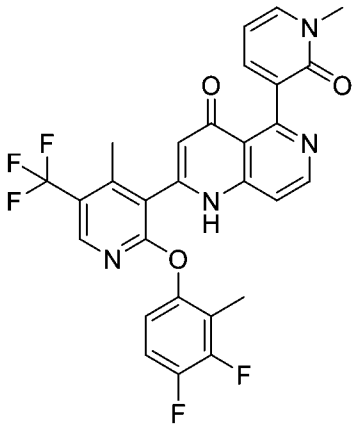
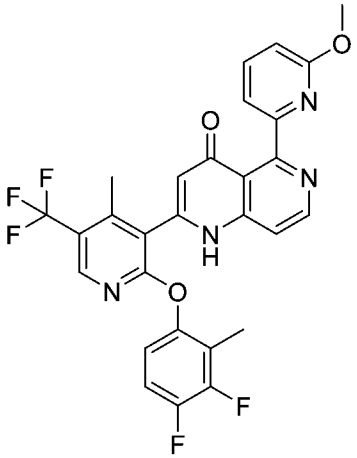
 5-[(3aS,6aR)-1,3,3a,4,6,6a-六氫氟并[3,4-c]吡咯-5-基]-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(4,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 (3S)-1-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1H-1,6-萘啶-5-基]吡咯啶-3-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[(5-側氧基吡咯啶-3-基)甲胺基]-1H-1,6-萘啶-4-酮

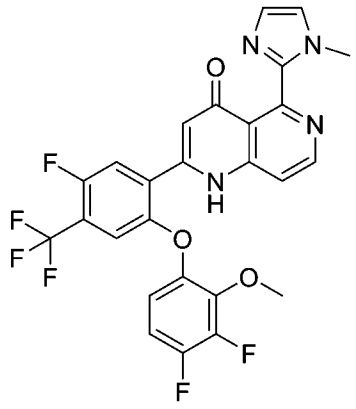
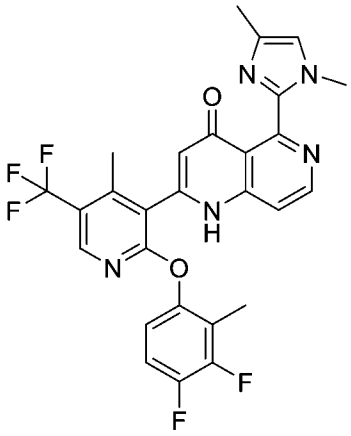
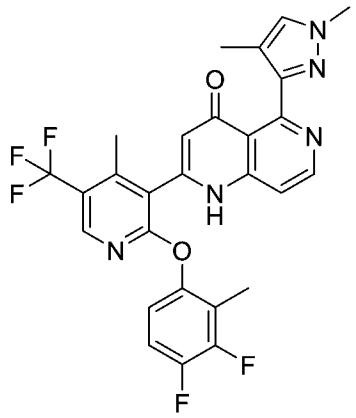
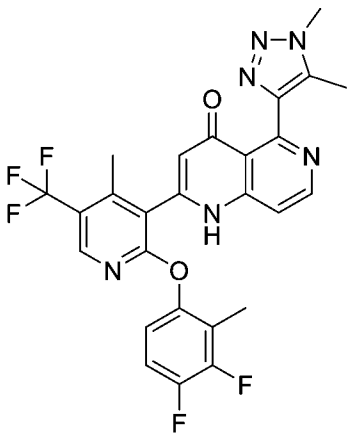
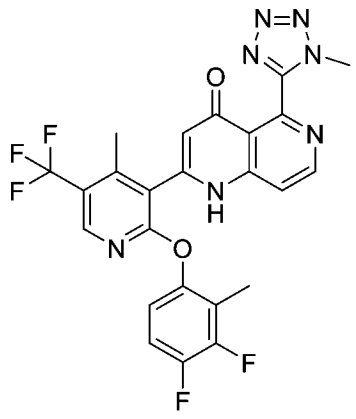
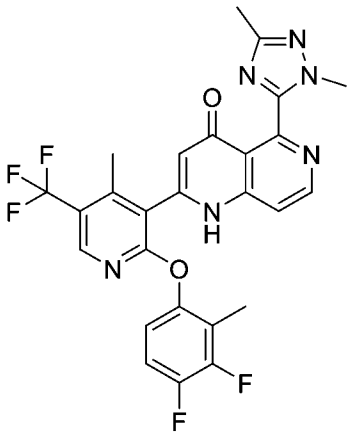
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5- (3-羥基氮雜環丁-1-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[[(1S,2R)-2-羥基環戊基]胺基]-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]胺基]-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[4-(1-乙基丙基)哌啡-1-基]-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[(3R)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]-1H-1,6-萘啶-4-酮

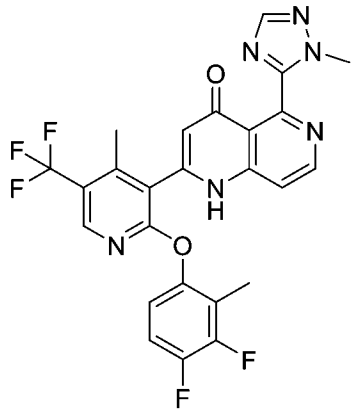
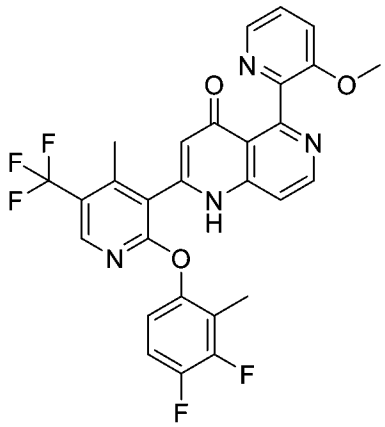
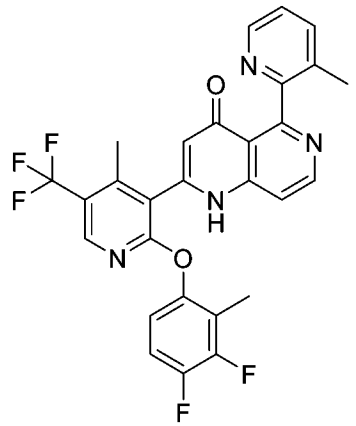
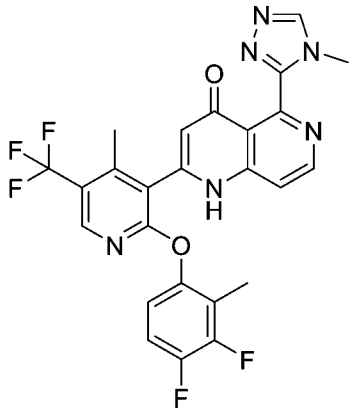
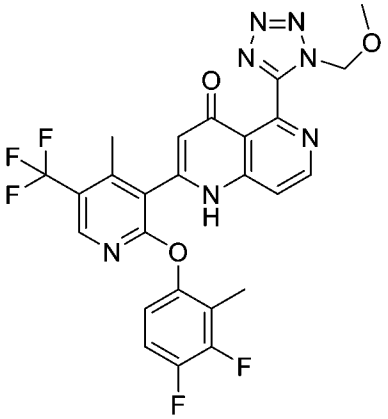
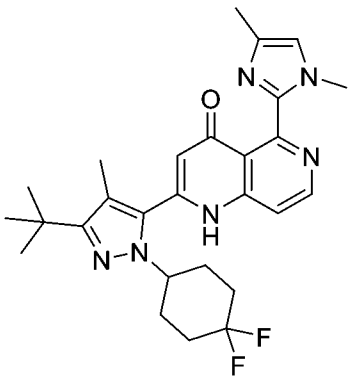
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[(3-羥基環丁基)-甲基-胺基]-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(4-甲基-1,4-二氮呯-1-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[5-(羥基甲基)吡唑-1-基]-1H- 1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(二甲胺基)乙基胺基]-1H-1,6-萘啶-4-酮
 5-[5-(胺基甲基)吡唑-1-基]-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(3-甲氧基環丁氧基)-1H-1,6-萘啶-4-酮

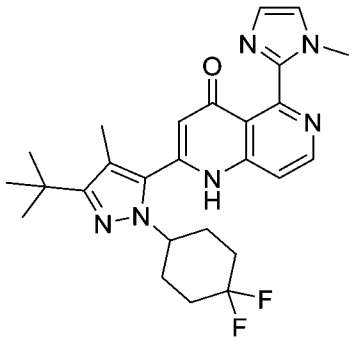
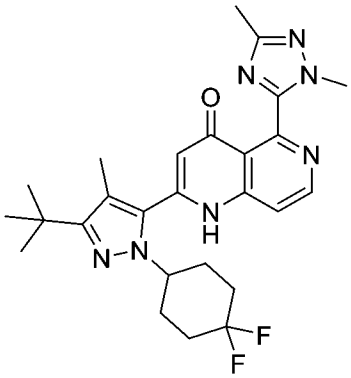
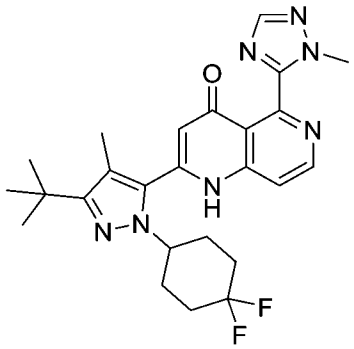
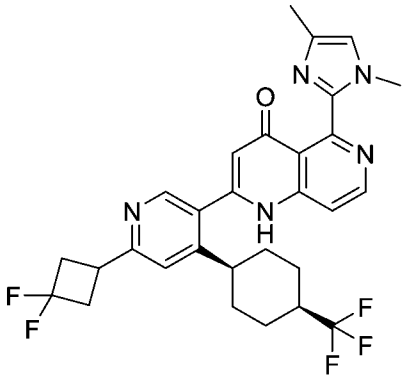
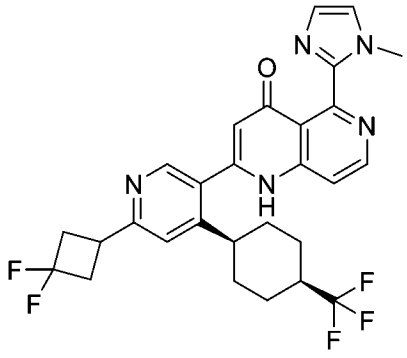
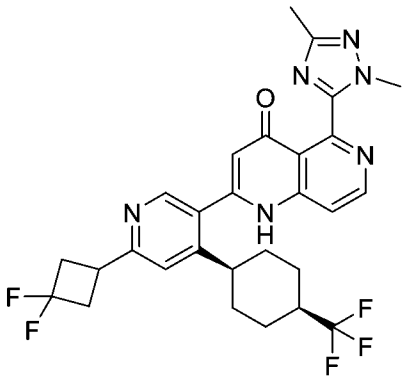
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-吡唑-1-基-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-四氫吡喃-4-基氧基-1H-1,6-萘啶-4-酮	 N-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1H-1,6-萘啶-5-基]乙醯胺
 1-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1H-1,6-萘啶-5-基]-3-甲基-脲	 [2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1H- 1,6-萘啶-5-基]脲

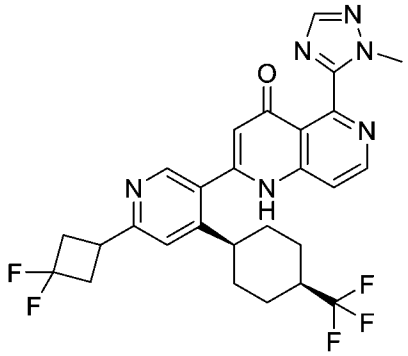
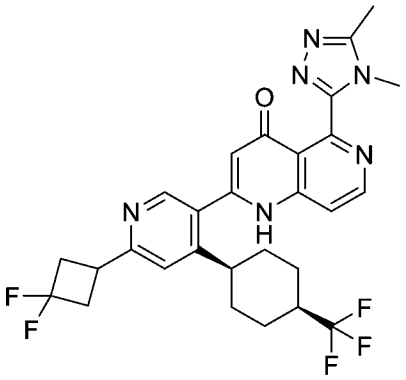
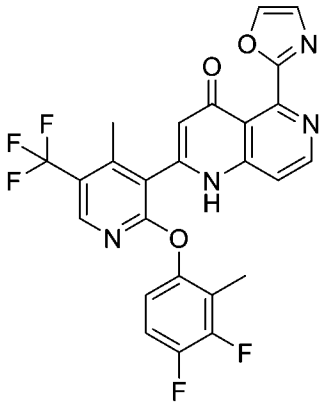
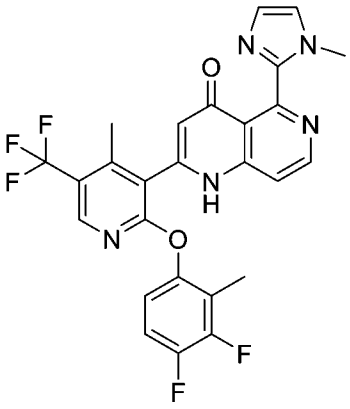
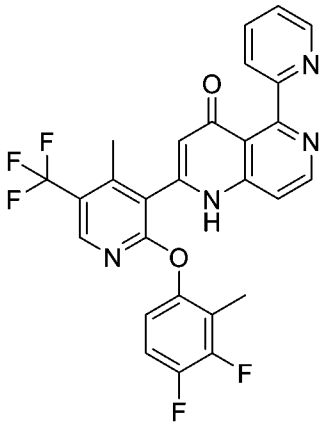
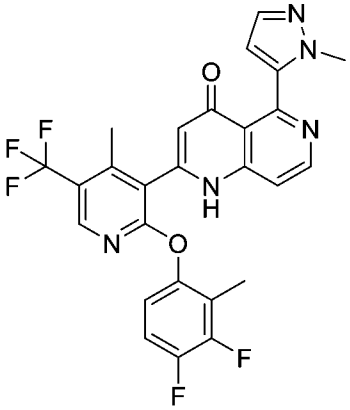
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[(1-側氧基-1,4-噻啡-1-亞基)胺基]-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[(4-甲基-1-側氧基-1,4-噻啡-1-亞基)胺基]-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1H-喹啉-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(甲胺基)-1H-喹啉-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(二甲胺基)-1H-喹啉-4-酮	 N-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1H-1,6-萘啶-5-基]乙醯胺

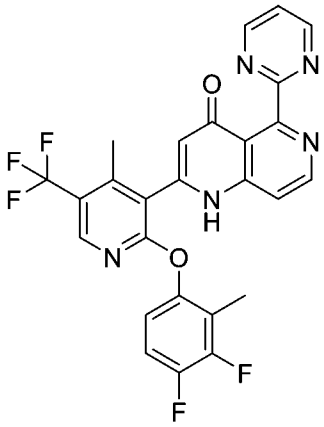
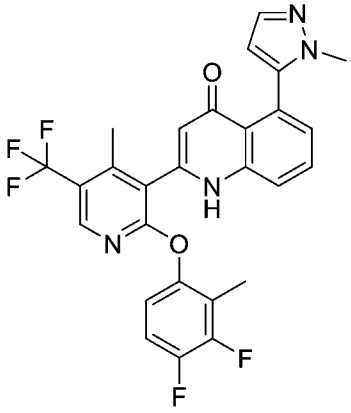
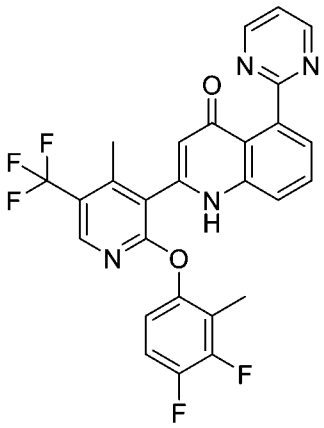
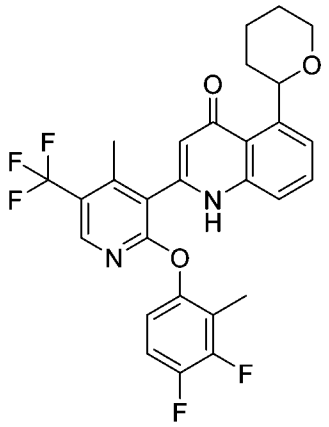
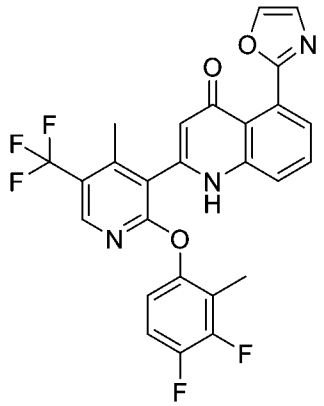
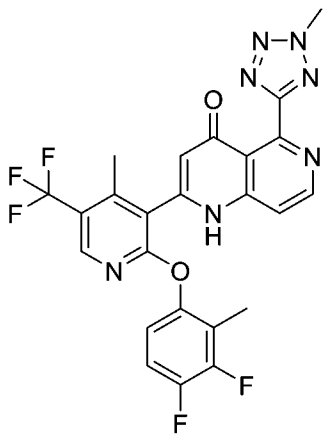
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-吡啶基)-1H-喹啉-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-咪唑-1-基-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(6-側氧基-1H-吡啶-3-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(6-甲氧基-2-吡啶基)-1H-1,6-萘啶-4-酮

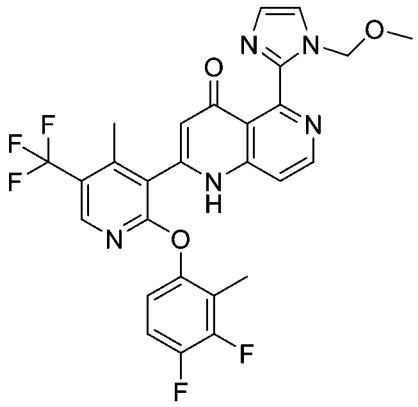
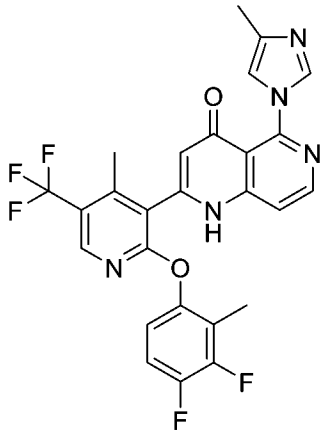
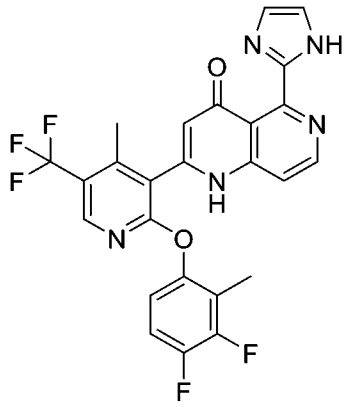
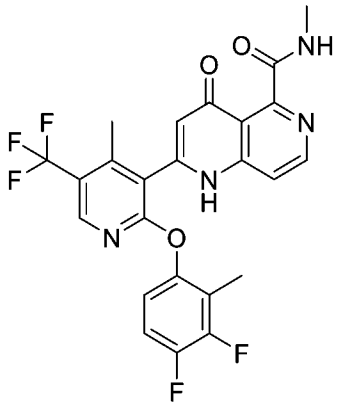
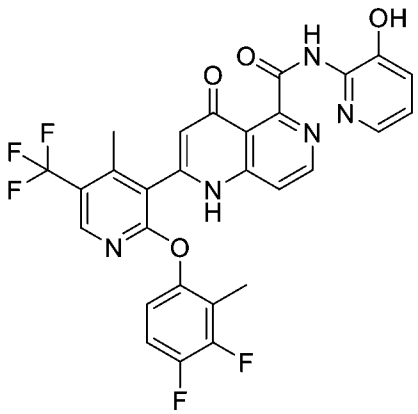
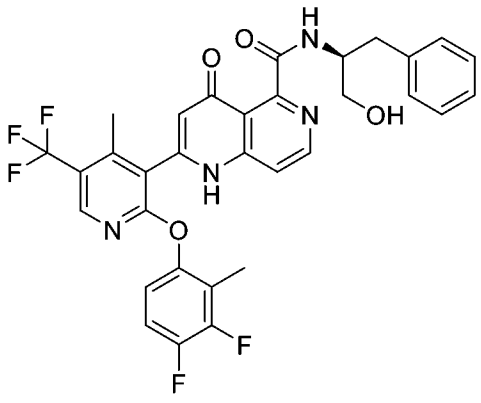
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1,4-二甲基咪唑-2-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1,4-二甲基吡唑-3-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1,5-二甲基三唑-4-基)-1H-1,6-萘啶-4 -酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1-甲基四唑-5-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2,5-二甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮

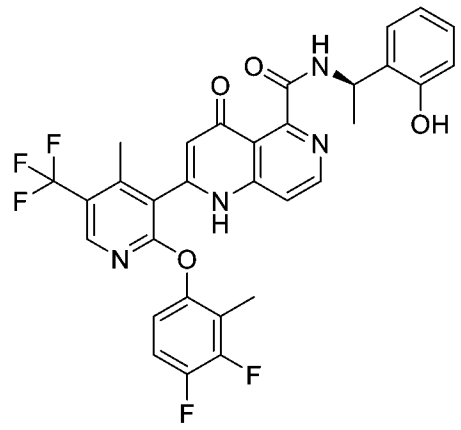
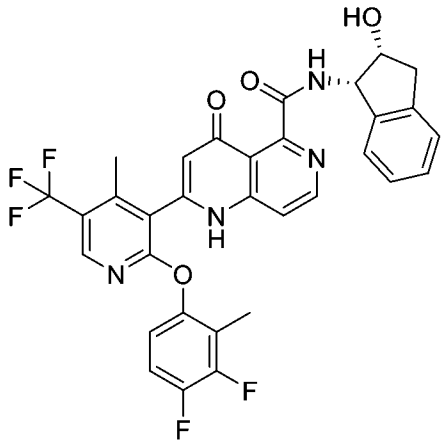
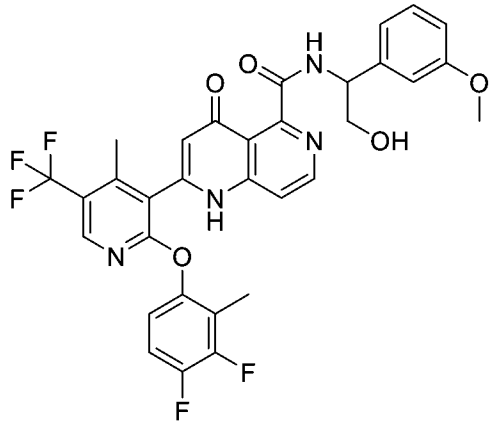
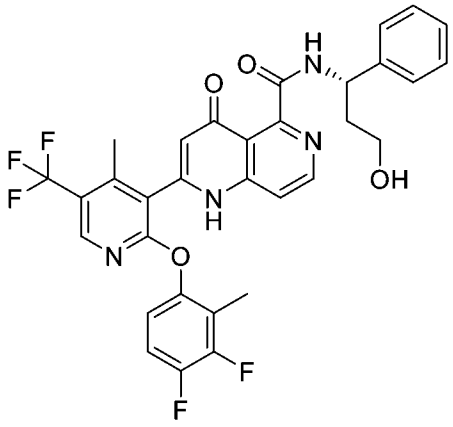
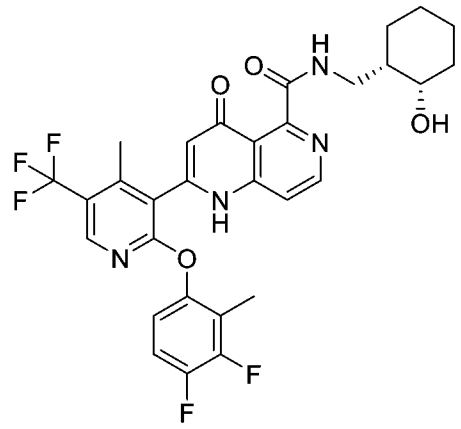
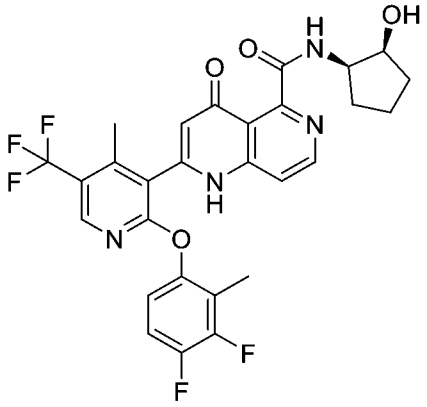
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H -1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(3-甲氧基-2-吡啶基)-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[1-(甲氧基甲基)四唑-5-基]-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-5-(1,4-二甲基咪唑-2-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮

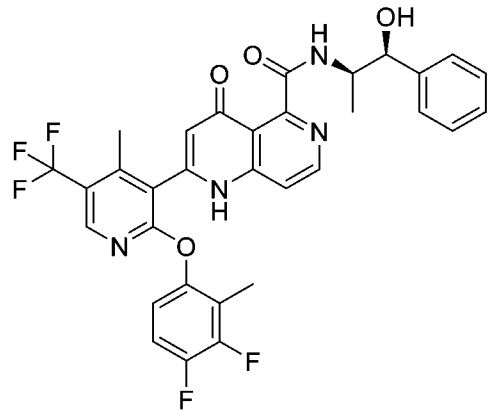
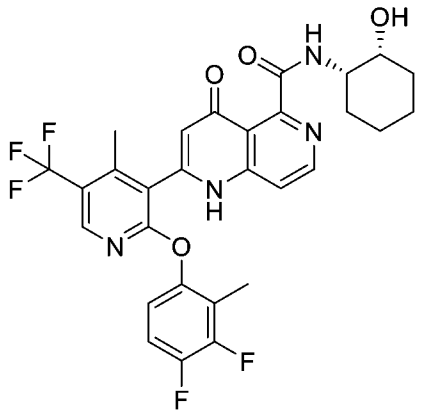
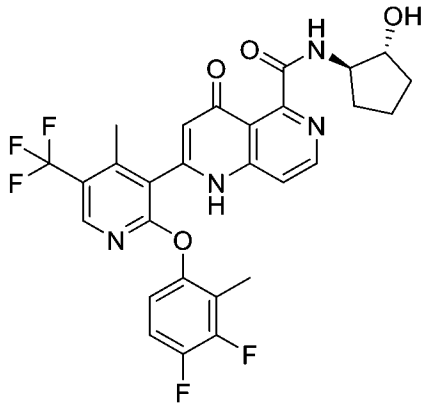
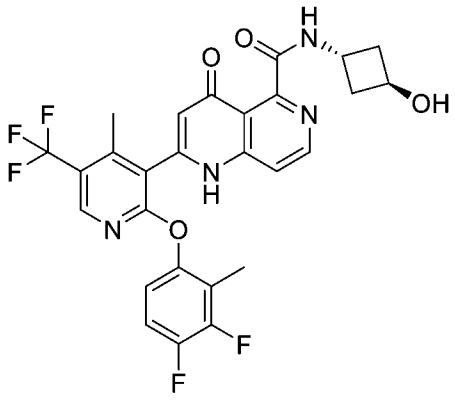
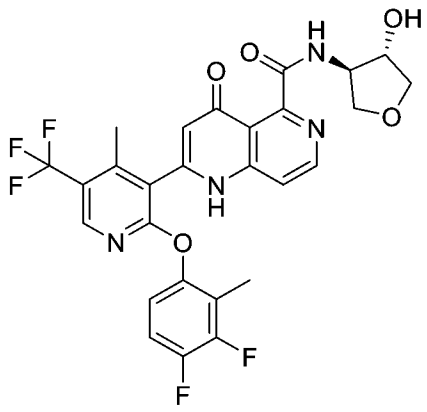
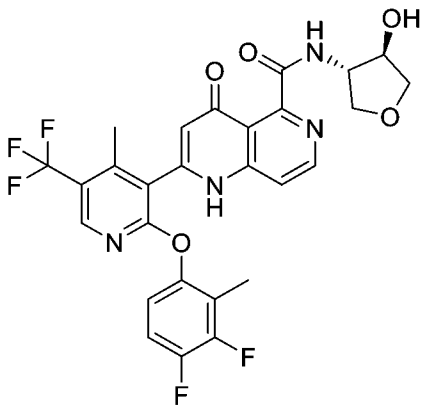
 2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-5-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-5-(2,5-二甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-5-(2-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-5-(1,4-二甲基咪唑-2-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮 (順式異構物)
 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-5-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮 (順式異構物)	 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-5-(2,5-二甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮 (順式異構物)

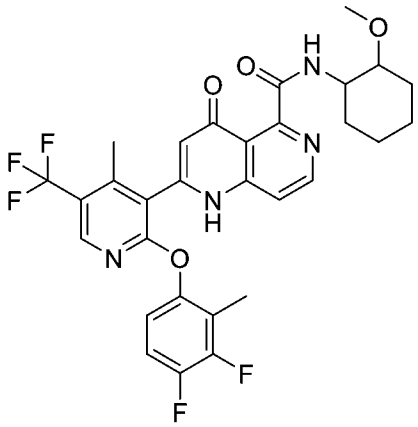
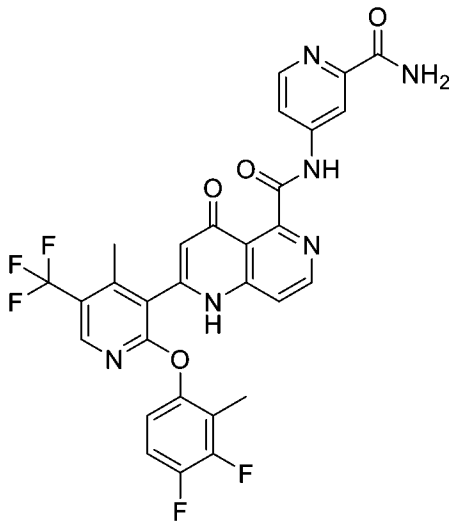
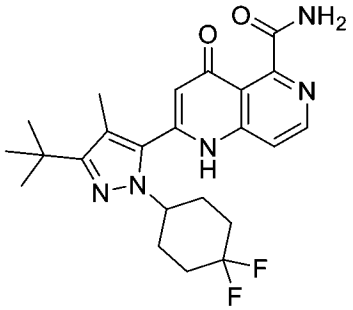
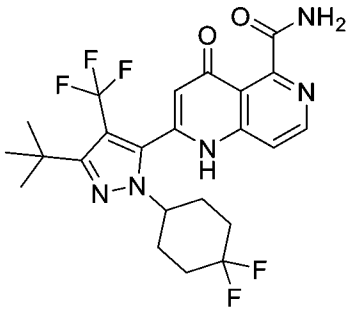
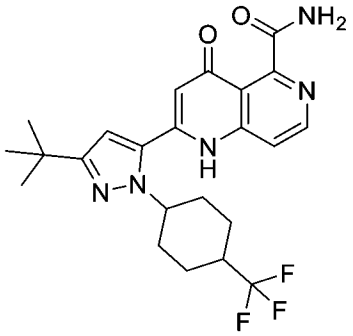
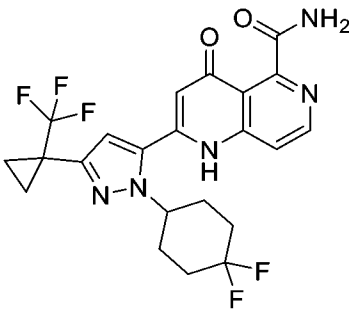
 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-5-(2-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮 (順式異構物)	 2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-5-(4,5-二甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮 (順式異構物)
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-噁唑-2-基-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-吡啶基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-甲基吡唑-3-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮

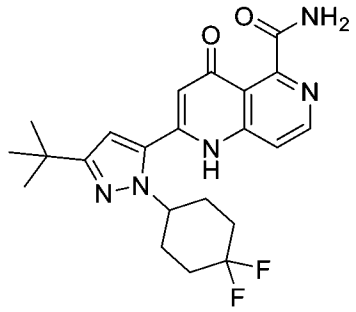
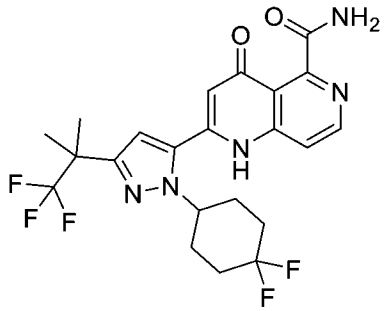
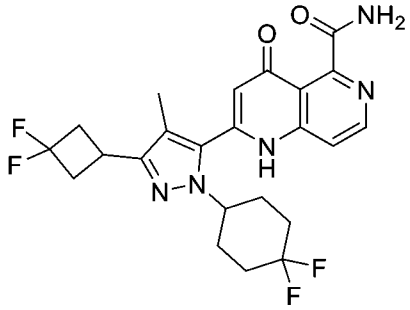
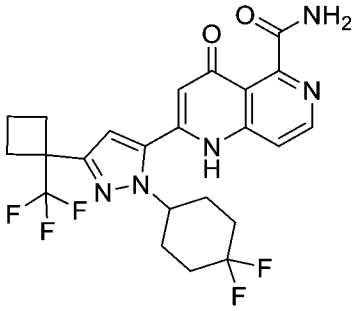
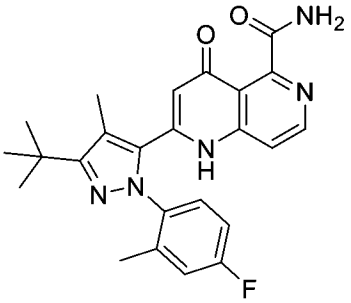
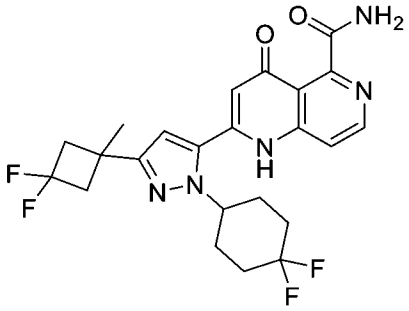
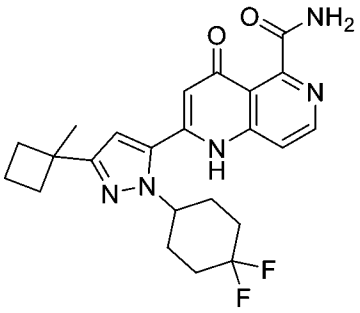
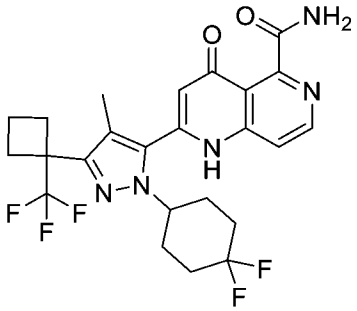
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-嘧啶-2-基-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-甲基吡唑-3-基)-1H-喹啉-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-嘧啶-2-基-1H-喹啉-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-四氫吡喃-2-基-1H-喹啉-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-噁唑-2-基-1H-喹啉-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-甲基四唑-5-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮

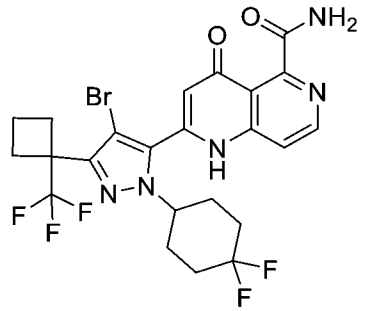
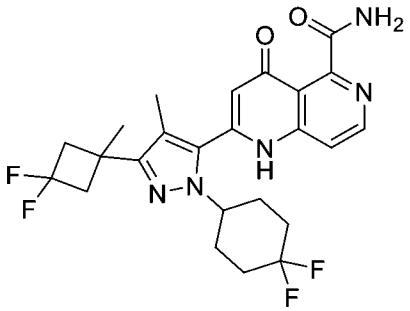
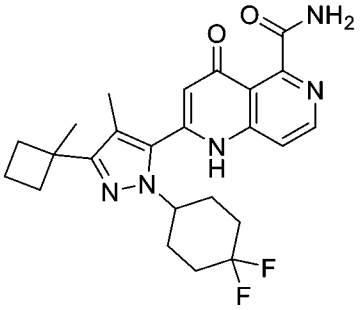
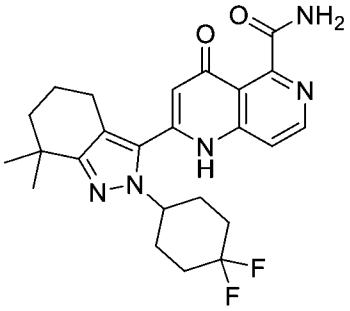
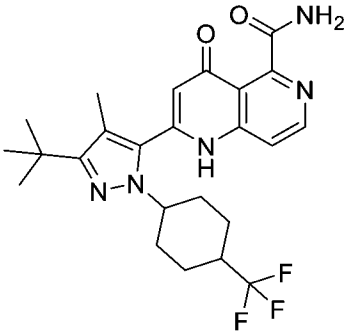
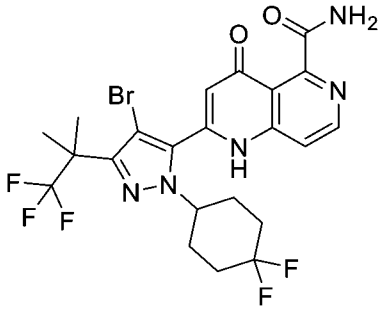
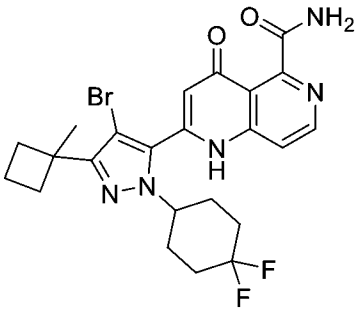
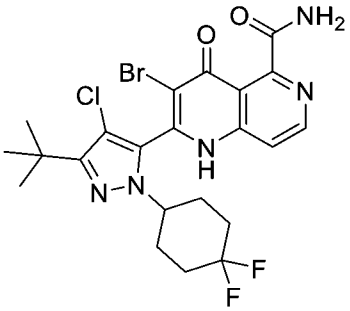
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基]-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(4-甲基咪唑-1-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1H-咪唑-2-基)-1H-1,6-萘啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-甲基-4-側氧基-1H-1,6-萘啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-(3-羥基-2-吡啶基)-4-側氧基-1H-1,6-萘啶-5-甲醯胺	 N-[(1S)-1-苯甲基-2-羥基-乙基]-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1H-1,6-萘啶-5-甲醯胺

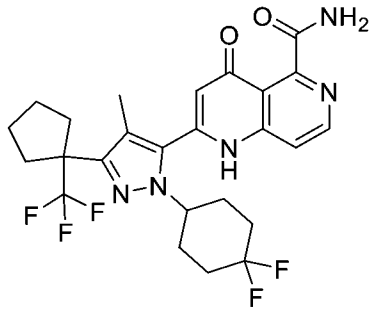
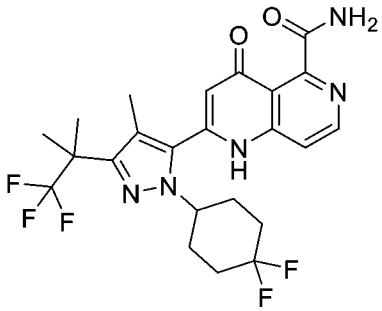
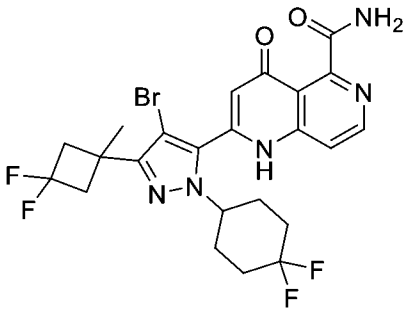
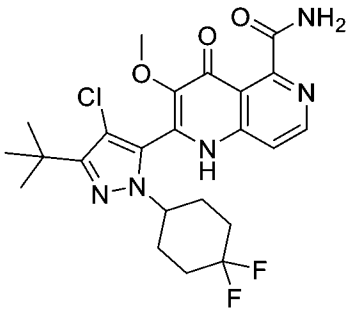
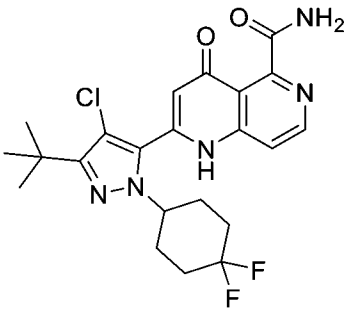
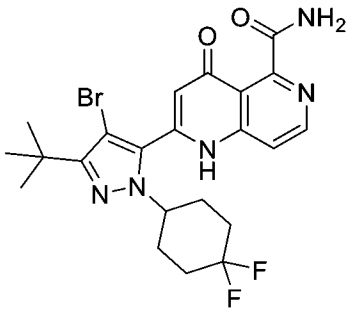
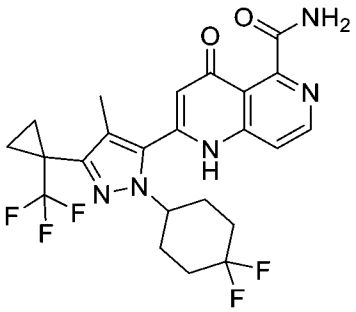
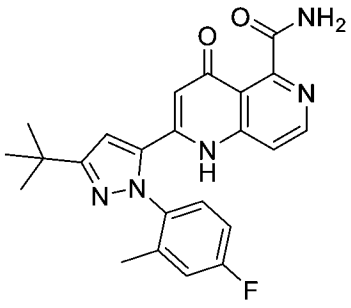
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-(2-羥基苯基)乙基]-4-側氧基-1H-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-[(1S,2R)-2-羥基二氫茚-1-基]-4-側氧基-1H-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-[2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-4-側氧基-1H-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-[(1S)-3-羥基-1-苯基-丙基]-4-側氧基-1H-1,6-嗦啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-[[(1S,2S)-2-羥基環己基]甲基]-4-側氧基-1H-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-[(1R,2S)-2-羥基環戊基]-4-側氧基-1H-1,6-嗦啶-5-甲醯胺

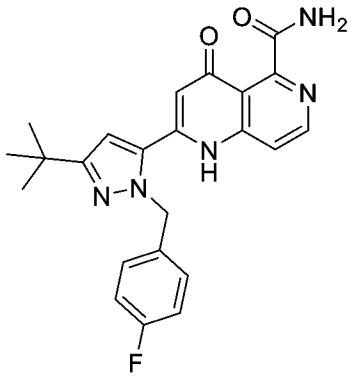
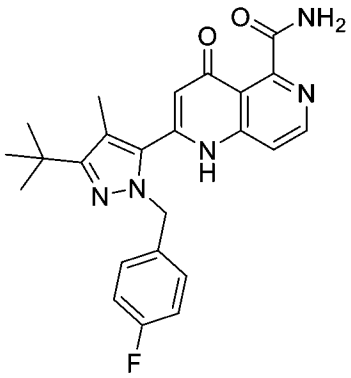
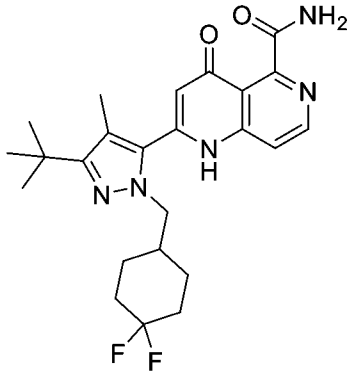
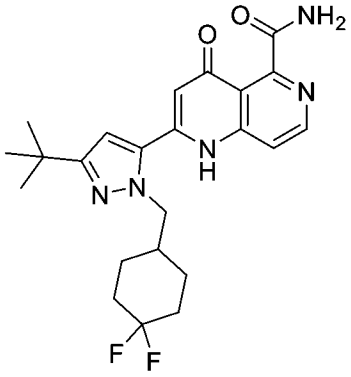
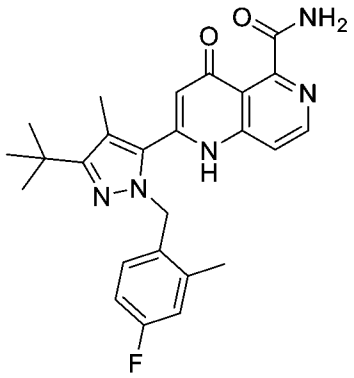
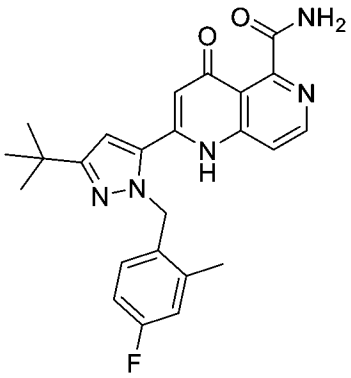
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基-2-苯基-乙基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-(3-羥基環丁基)-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺(反式異構物)
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-[(3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-[(3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺

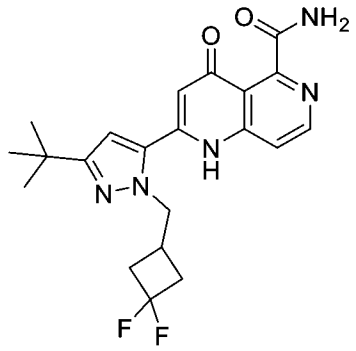
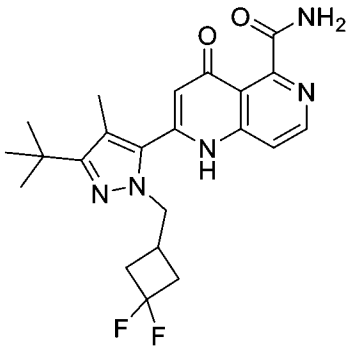
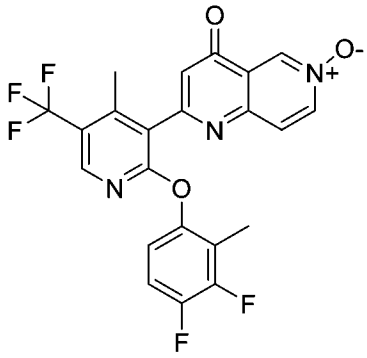
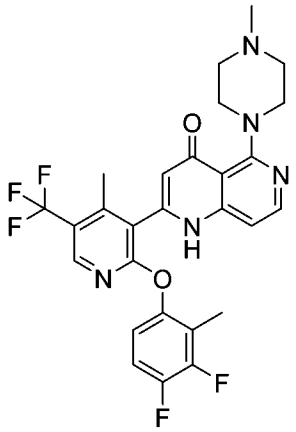
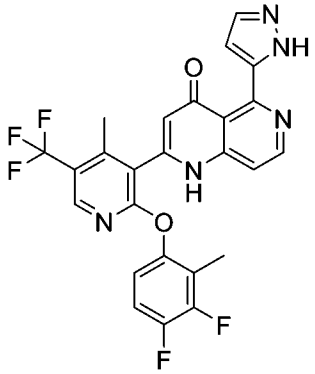
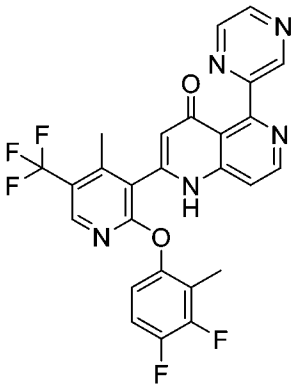
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-(2-甲氧基環己基)-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 N-(2-胺甲醯基-4-吡啶基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[5-三級丁基-2-[4-(三氟甲基)環己基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺

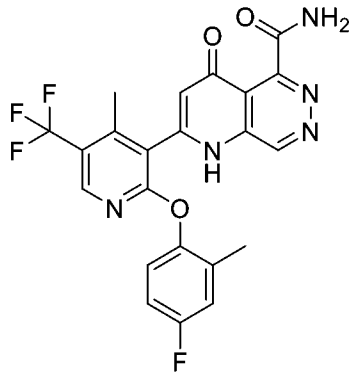
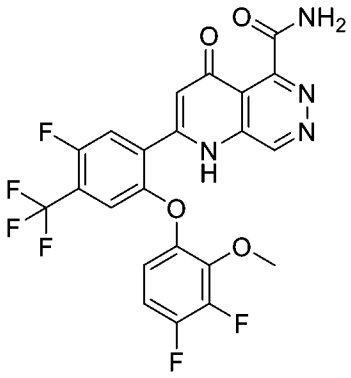
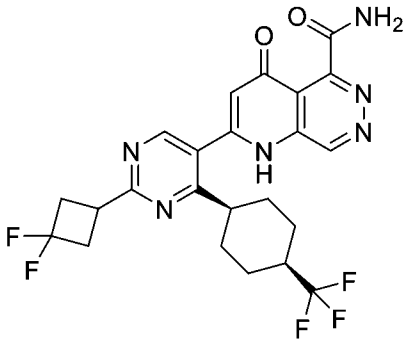
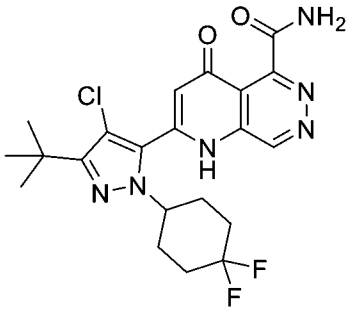
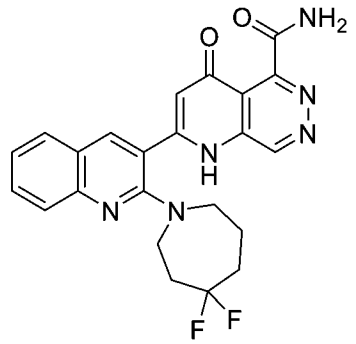
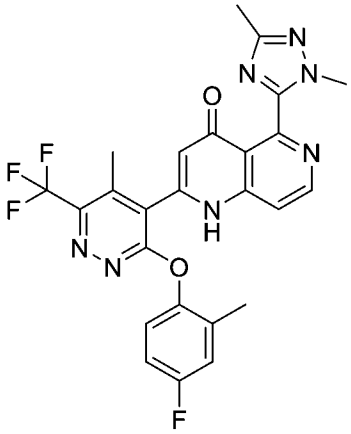
 2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺
 2-[5-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-[1-(三氟甲基)環丁基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺
 2-[5-三級丁基-2-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-甲基-吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-(1-甲基環丁基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-5-[1-(三氟甲基)環丁基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啼啶-5-甲醯胺

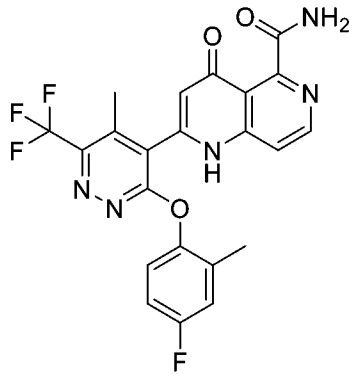
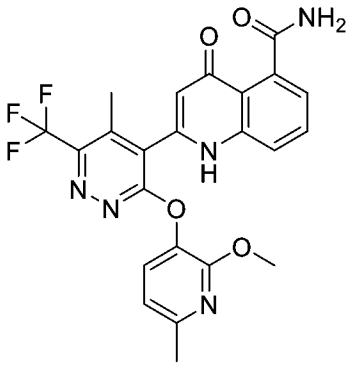
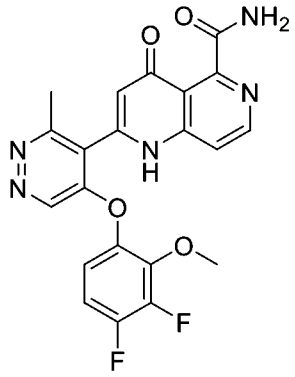
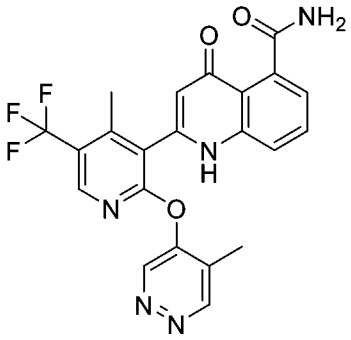
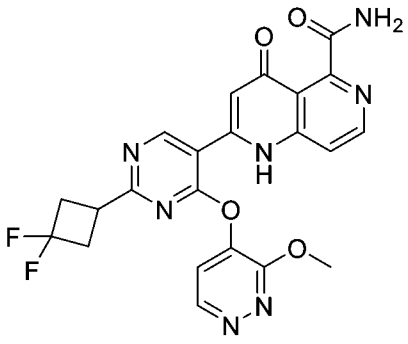
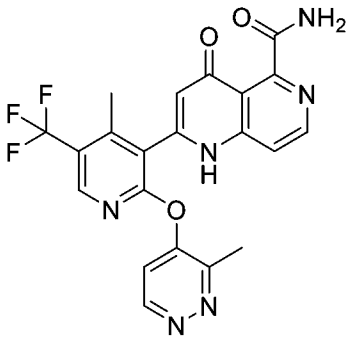
 2-[4-溴-2-(4,4-二氟環己基)-5-[1-(三氟甲基)環丁基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)-4-甲基-吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-5-(1-甲基環丁基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟環己基)-7,7-二甲基-5,6-二氫-4H-吲唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[5-三級丁基-4-甲基-2-[4-(三氟甲基)環己基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[4-溴-2-(4,4-二氟環己基)-5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[4-溴-2-(4,4-二氟環己基)-5-(1-甲基環丁基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 3-溴-2-[5-三級丁基-4-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺

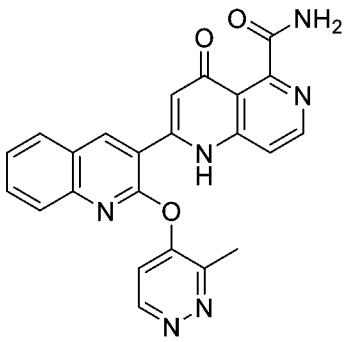
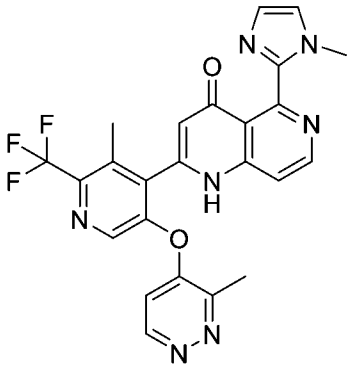
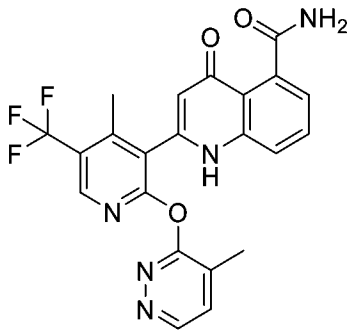
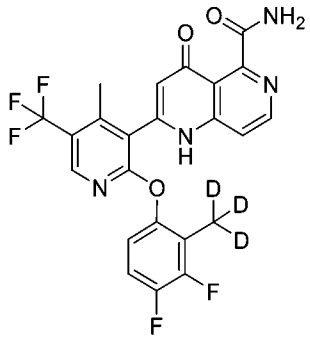
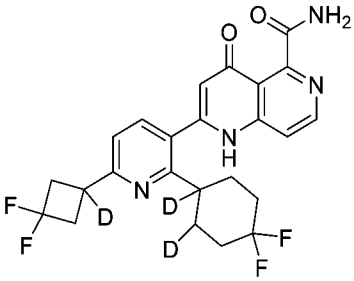
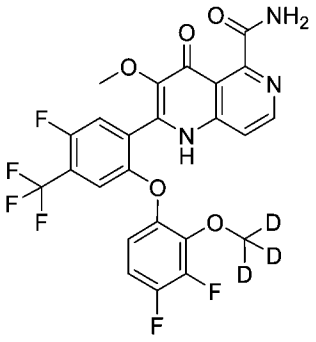
 2-[2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-5-[1-(三氟甲基)環戊基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5 -甲醯胺
 2-[4-溴-2-(4,4-二氟環己基)-5-(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[5-三級丁基-4-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-3-甲氧基-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[5-三級丁基-4-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[4-溴-5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-[2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡唑-3-基]-4-側氧基- 1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-[5-三級丁基-2-(4-氟-2-甲基-苯基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1H-1,6-啶啶-5-甲醯胺

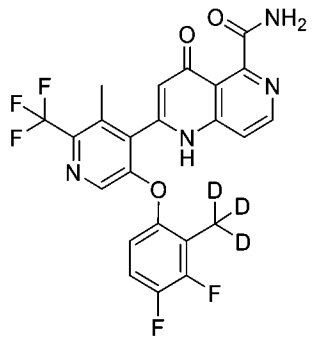
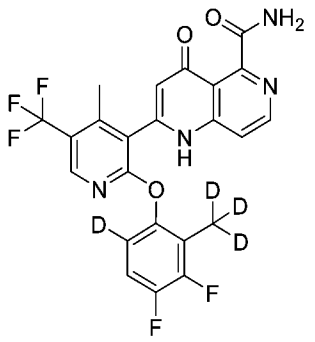
 2-(3-(三級丁基)-1-(4-氟苯甲基)-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-(3-(三級丁基)-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-(3-(三級丁基)-1-((4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-(3-(三級丁基)-1-((4,4-二氟環己基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-(3-(三級丁基)-1-(4-氟-2-甲基苯甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-(3-(三級丁基)-1-(4-氟-2-甲基苯甲基)-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺

 2-(3-(三級丁基)-1-((3,3-二氟環丁基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-(3-(三級丁基)-1-((3,3-二氟環丁基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-側氧基-415-1,6-啶啶6-氧化物	 2-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(4-甲基哌啡-1-基)-1,6-啶啶-4(1H)-酮
 2-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,6-啶啶-4(1H)-酮	 2-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(吡啡-2-基)-1,6-啶啶-4(1H)-酮

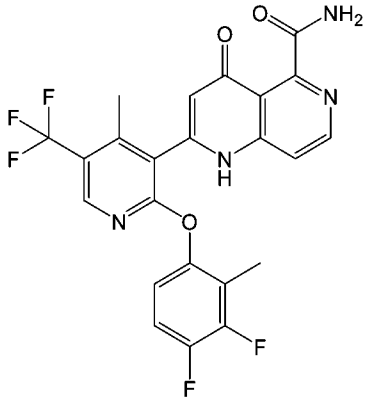
 2-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶并[2,3-d]嗒啡-5-甲醯胺	 2-(2-(3,4-二氟-2-甲氧基苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶并[2,3-d]嗒啡-5-甲醯胺
 2-(2-(3,3-二氟環丁基)-4-((1s,4s)-4-(三氟甲基)環已基)嘧啶-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶并[2,3-d]嗒啡-5-甲醯胺	 2-(3-(三級丁基)-4-氯-1-(4,4-二氟環已基)-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶并[2,3-d]嗒啡-5-甲醯胺
 2-(2-(4,4-二氟氮吡-1-基)喹啉-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶并[2,3-d]嗒啡-5-甲醯胺	 5-(1,3-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2-(3-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡-4-基)-1,6-啶啶-4(1H)-酮

 2-(3-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡-4-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-(3-((2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)嗒啡-4-基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-5-甲醯胺
 2-(5-(3,4-二氟-2-甲氧基苯氧基)-3-甲基嗒啡-4-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-(4-甲基-2-((5-甲基嗒啡-4-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-5-甲醯胺
 2-(2-(3,3-二氟環丁基)-4-((3-甲氧基嗒啡-4-基)氧基)嘧啶-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	 2-(4-甲基-2-((3-甲基嗒啡-4-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺

 2-(2-((3-甲基嗒吩-4-基)氧基)喹啉-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(3-甲基-5-((3-甲基嗒吩-4-基)氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,6-啶啶-4(1H)-酮
 2-(4-甲基-2-((4-甲基嗒吩-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-5-甲醯胺	 2-(2-(3,4-二氟-2-(甲基-d_3)苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺
 2-(6-(3,3-二氟環丁基-1-*d*)-2-(4,4-二氟環已基-1,2-d_2)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺	 2-(2-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-5-甲醯胺

	
2-(5-(3,4-二氟-2-(甲基-d_3)苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	2-(2-(3,4-二氟-2-(甲基-d_3)苯氧基-6-d)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺

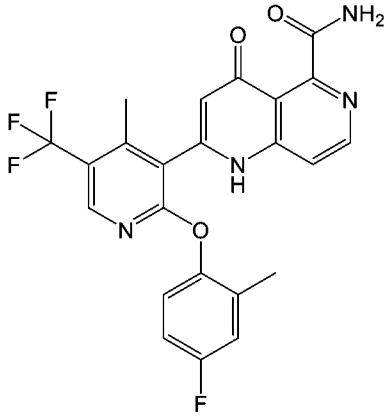
【0094】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0095】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物

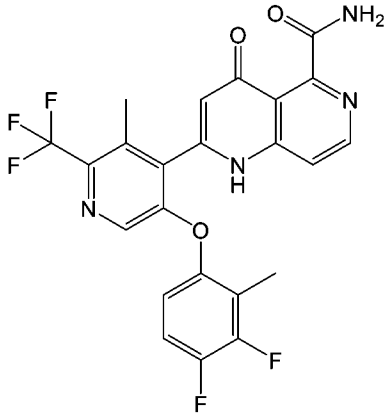


，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在

本文中所使用。

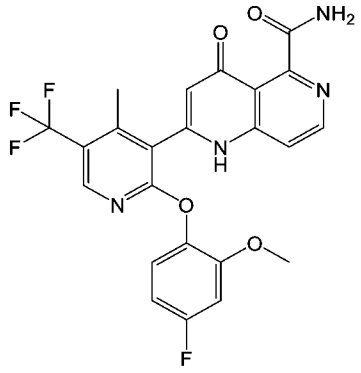
【0096】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

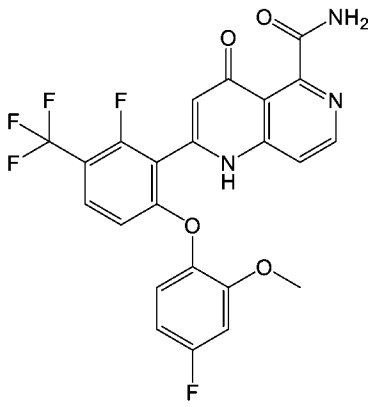
【0097】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

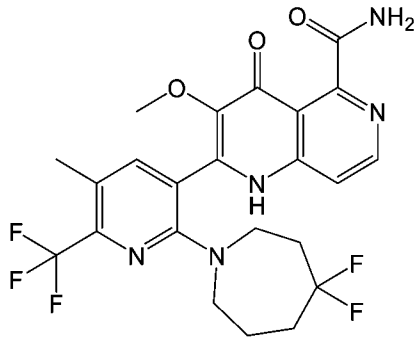
【0098】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

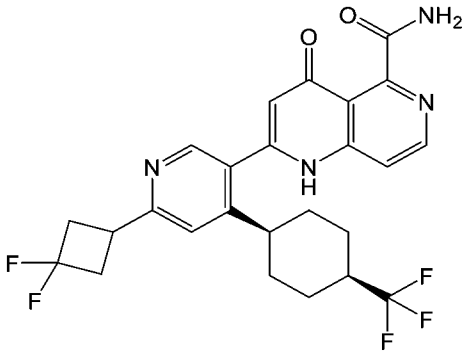
【0099】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0100】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物

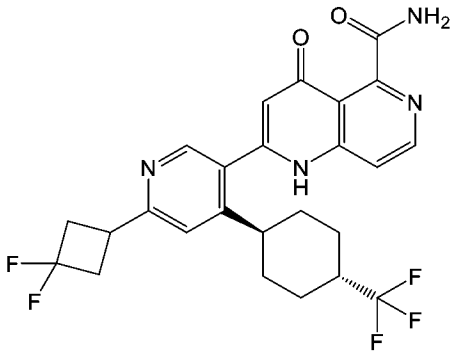


，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽

形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

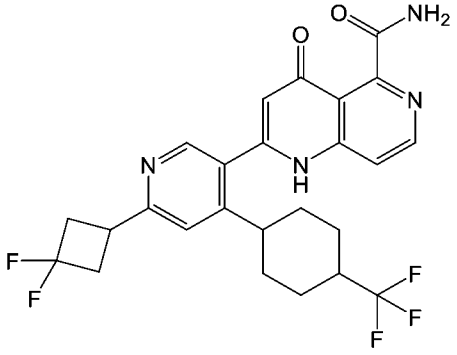
【0101】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

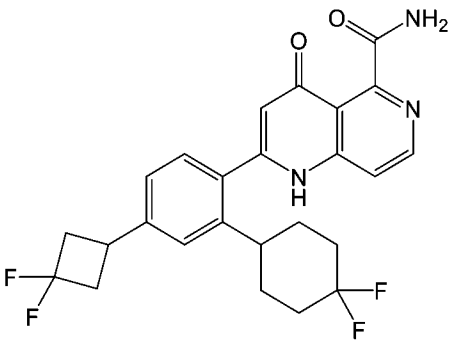
【0102】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

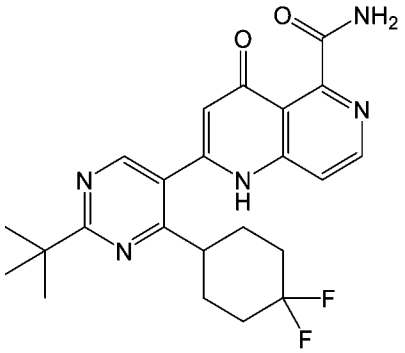
【0103】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

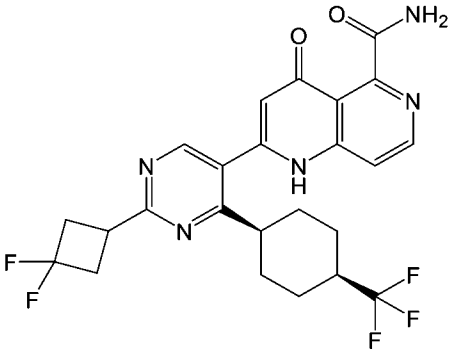
【0104】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0105】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物

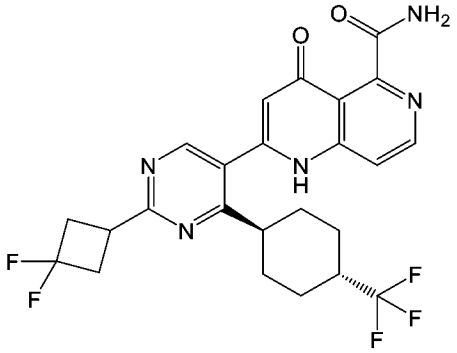


，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在

本文中所使用。

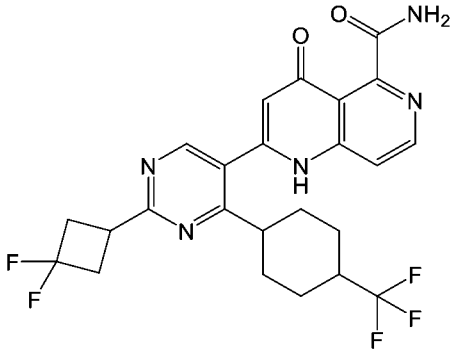
【0106】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

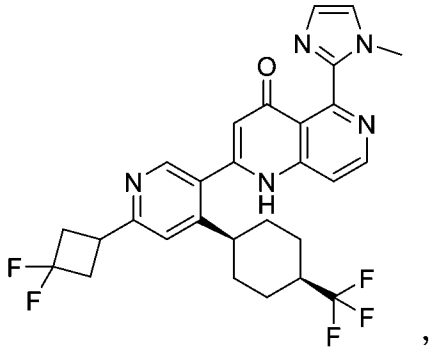
【0107】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

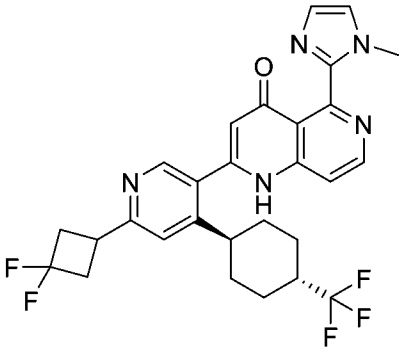
【0108】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

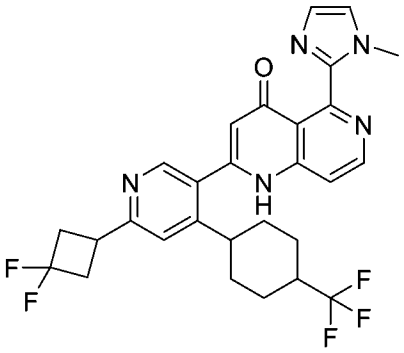
【0109】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

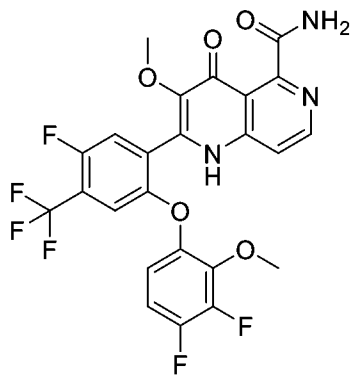
【0110】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

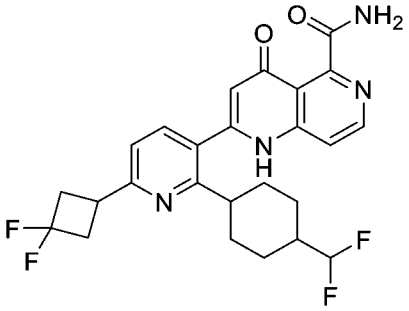
【0111】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

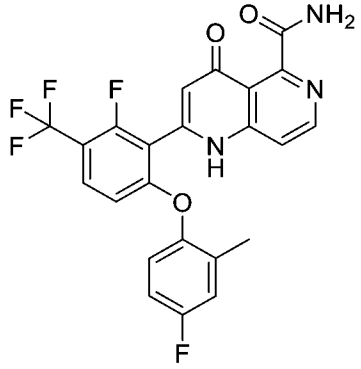
【0112】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0113】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物

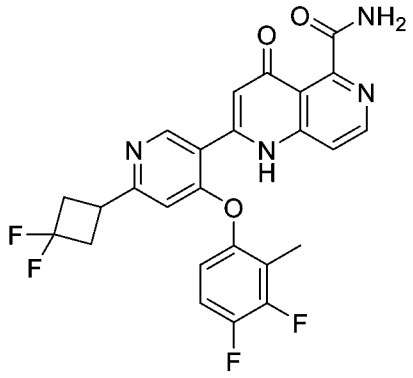


，

或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在

本文中所使用。

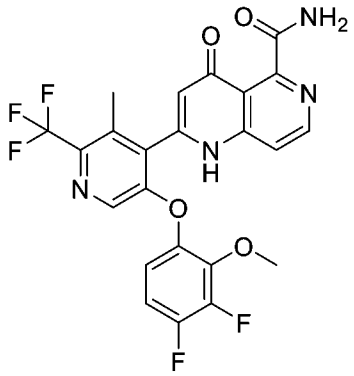
【0114】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



，

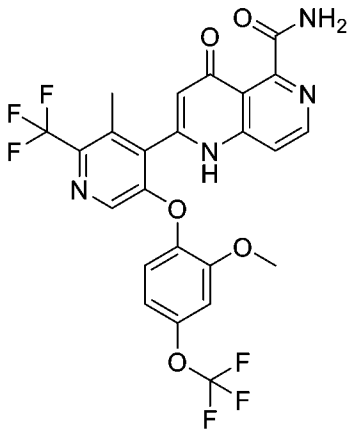
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0115】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



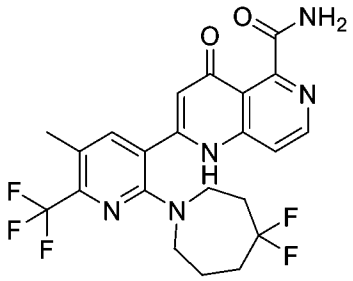
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0116】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



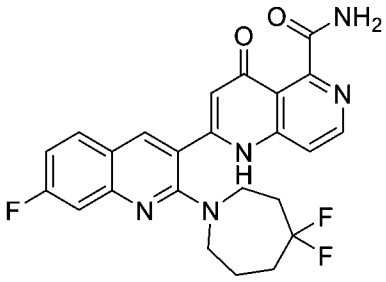
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0117】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



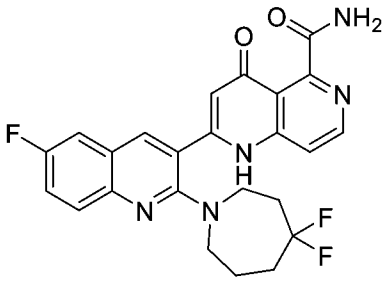
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0118】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



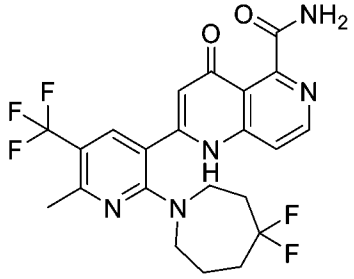
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0119】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



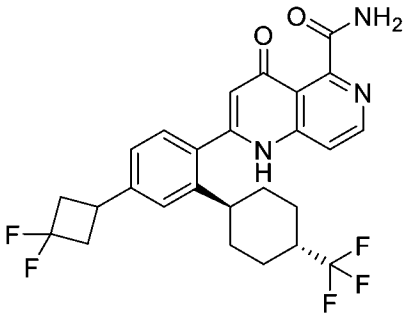
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0120】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



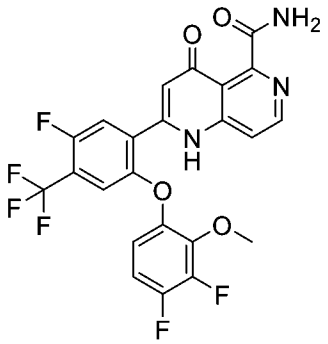
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0121】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



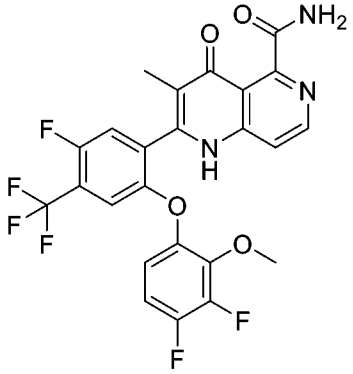
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0122】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



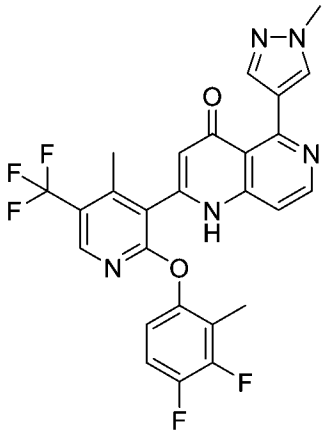
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0123】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



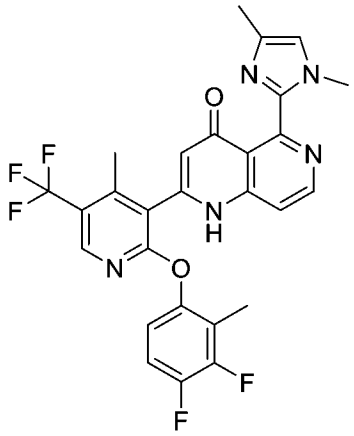
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0124】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



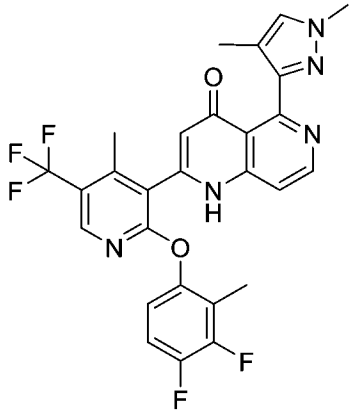
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0125】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



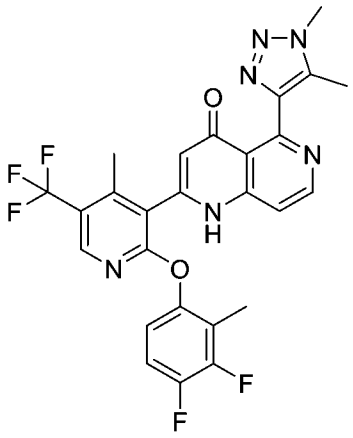
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0126】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



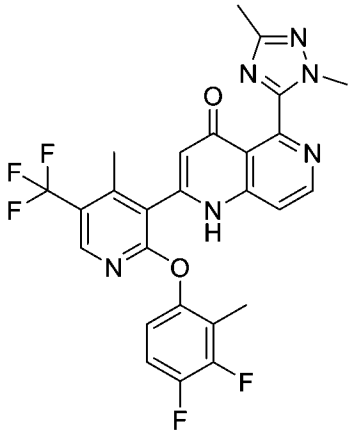
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0127】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



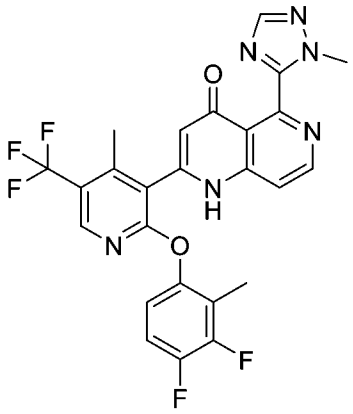
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0128】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



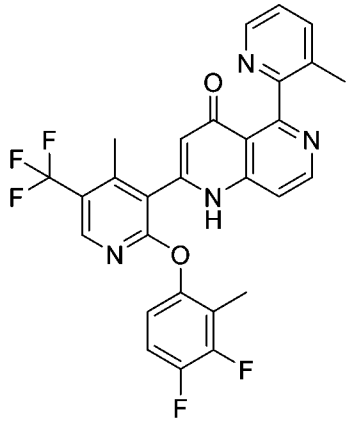
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0129】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



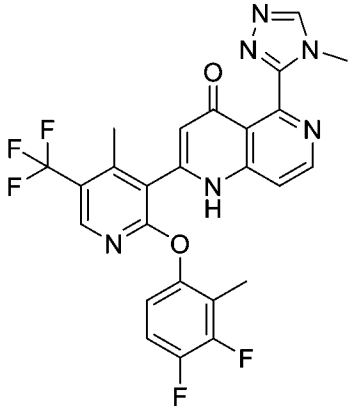
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0130】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



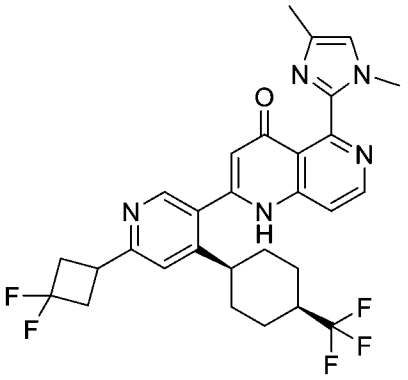
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0131】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



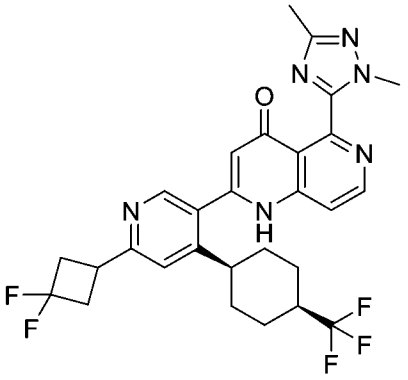
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0132】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



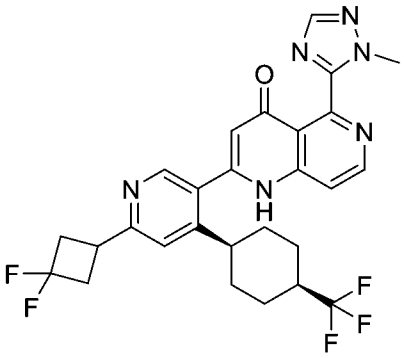
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0133】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



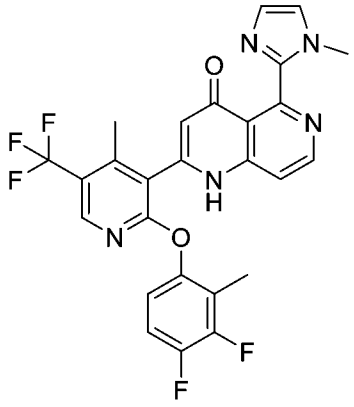
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0134】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



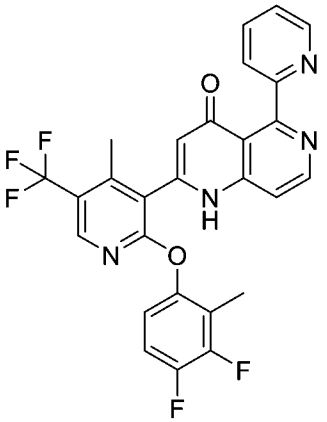
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0135】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



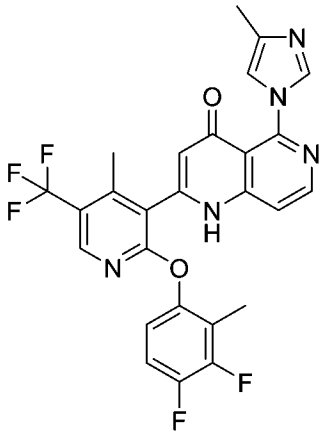
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0136】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



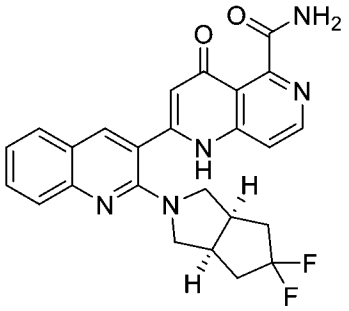
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0137】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



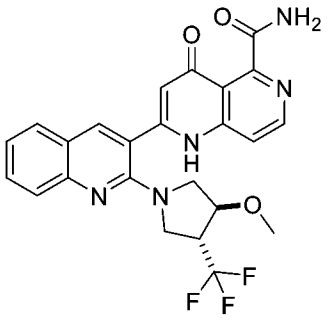
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0138】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



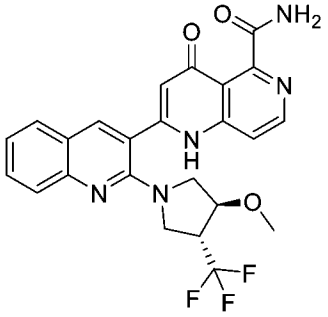
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0139】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



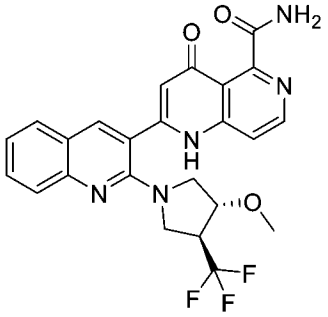
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0140】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



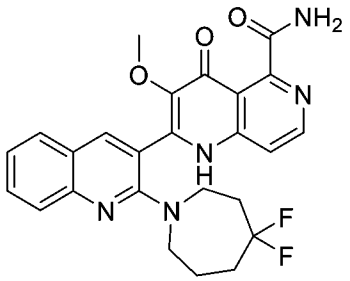
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0141】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



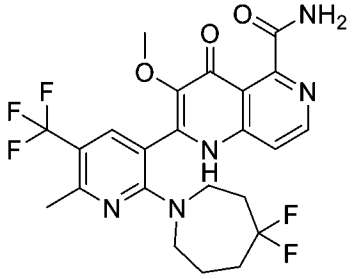
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0142】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



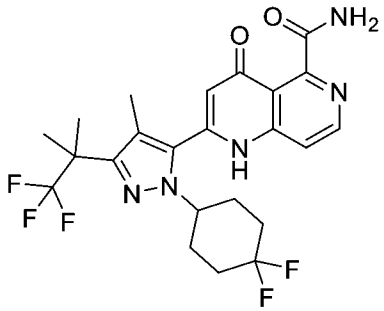
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0143】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



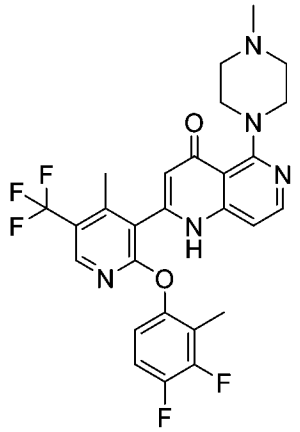
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0144】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



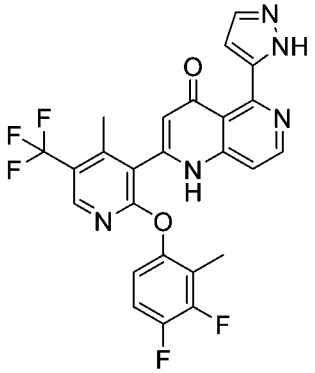
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0145】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



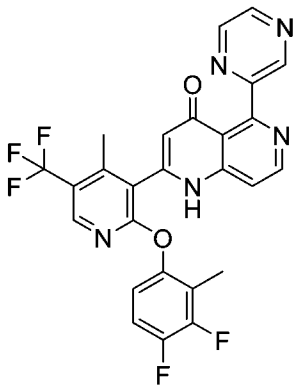
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0146】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



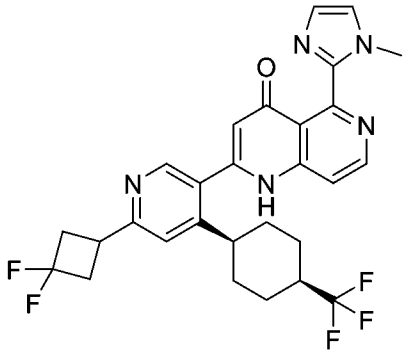
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0147】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

【0148】 在一些實施例中，本發明係關於下式之化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所使用。

鹽、組合物、用途、調配物、投與及額外藥劑

醫藥學上可接受之鹽及組合物

【0149】 如本文中所論述，本發明提供化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其為電壓閘控型鈉通道之抑制劑，且因此本發明之化合物及其醫藥學上可接受之鹽適用於治療包括(但不限於)以下的疾病、病症及病狀：慢性疼痛、腸痛、神經性病變疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛(例如，拇囊炎切除術疼痛、赫尼亞

縫合術疼痛或腹壁成形術疼痛)、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽或心律不整。因此，在本發明之另一態樣中，提供醫藥組合物，其中此等組合物包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且視情況包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在某些實施例中，此等組合物視情況進一步包含一或多種額外治療劑。在一些實施例中，額外治療劑為鈉通道抑制劑。

【0150】 如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷的範圍內，適於與人類及低等動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應及類似情形且與合理的效益/風險比相稱的鹽。本發明之化合物之「醫藥學上可接受之鹽」包括任何無毒性鹽，其在向接受者投與後能夠直接地或間接地提供本發明之化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物。鹽可呈純形式、呈與一或多種其他物質之混合物(例如溶液、懸浮液或膠質)形式，或呈水合物、溶劑合物或共晶體形式。如本文中所使用，術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂其代謝物或殘餘物亦為電壓閘控型鈉通道之抑制劑。

【0151】 醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，S. M. Berge,等人在以引用之方式併入本文中的*J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自合適的無機酸及有機酸以及無機鹼及有機鹼的醫藥學上可接受之鹽。醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽的實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上

可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。衍生於適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及$N^+(C_{1-4}烷基)_4$鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及類似鹽。在適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括使用相對離子(諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之無毒銨、四級銨及胺陽離子。

【0152】 如本文中所描述，本發明之醫藥學上可接受之組合物額外包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑，如本文中所使用，其包括任何及所有溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑、分散液或懸浮液助劑、界面活性劑、等張劑、增稠或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物，如適合於所需特定劑型。雷明頓氏醫藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第十六版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)揭示用於調配醫藥學上可接受之組合物的各種載劑及其已知製備技術。除非任何習知載劑介質諸如因產生任何不合需要之生物效應或另外以

有害方式與醫藥學上可接受之組合物之任何其他組分相互作用而與本發明化合物不相容，否則預期其使用屬於本發明範疇內。可充當醫藥學上可接受之載劑的物質之一些實例包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物；羊毛脂；糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇或聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液；以及其他無毒性相容潤滑劑，諸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、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可根據調配者之判斷而存在於組合物中。

【0153】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【0154】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之載劑或媒劑。

化合物及醫藥學上可接受之鹽及組合物之用途

【0155】在另一態樣中，本發明提供一種用於抑制個體中之電壓閘控型鈉通道之方法，其包含向該個體投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在另一態樣中，電壓閘控型鈉通道為$Na_V1.8$。

【0156】在又一態樣中，本發明提供一種治療個體中之多種疾病、病症或病狀或減輕其嚴重程度之方法，該等疾病、病症或病狀包括(但不限於)慢性疼痛、腸痛、神經性病變疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛(例如，拇囊炎切除術疼痛、赫尼亞縫合術疼痛或腹壁成形術疼痛)、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽及心律不整，該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0157】在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽或心律不整或減輕其嚴重程度的方法，其包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0158】在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之腸痛或減輕其嚴重程度的方法，其中腸痛包含發炎性腸病疼痛、克羅恩氏病(Crohn's disease)疼痛、腸激躁症候群、子宮內膜異位、多囊卵巢病、輸卵管炎、子宮頸炎或間質性膀胱炎疼痛，其中該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0159】在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之神經性病變疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些態樣中，神經性病變疼痛包含疱

疹後神經痛、小型纖維神經病變、糖尿病神經病變或特發性小型纖維神經病變。在一些態樣中，神經性病變疼痛包含糖尿病神經病變(例如，糖尿病性周邊神經病變)。如本文中所使用，片語「特發性小型纖維神經病變」應理解為包括任何小型纖維神經病變。

【0160】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之神經性病變疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其中神經性病變疼痛包含疱疹後神經痛、糖尿病性神經痛、疼痛性HIV相關感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、切除術後疼痛、幻肢痛、疼痛性神經瘤；創傷性神經瘤；摩頓氏神經瘤(Morton's neuroma)；神經卡壓性損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根疼痛、坐骨神經痛；神經撕裂性損傷、臂叢撕裂性損傷；複雜區域疼痛症候群、藥物療法誘發性神經痛、癌症化學療法誘發性神經痛、抗反轉錄病毒療法誘發性神經痛；HIV誘導性神經病變；脊髓損傷後疼痛、脊骨狹窄疼痛、小型纖維神經病、特發性小型纖維神經病、特發性感覺神經病變或三叉神經自主性頭痛，其中該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0161】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之肌肉骨骼痛或減輕其嚴重程度的方法，其包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些態樣中，肌肉骨骼痛包含骨關節炎疼痛。

【0162】 在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之肌肉骨骼痛或減輕其嚴重程度的方法，其中肌肉骨骼痛包含骨關節炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、燒傷疼痛或牙齒疼痛，其中該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0163】在又一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛、僵直性脊椎炎或外陰疼痛，其中該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0164】在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛，其中該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0165】在又一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之特發性疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其中特發性疼痛包含肌肉纖維疼痛，其中該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0166】在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之特發性疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其中特發性疼痛包含反射性交感神經失養症疼痛，其中該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0167】在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之病理性咳嗽或減輕其嚴重程度的方法，其中該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0168】在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之急性疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些態樣中，急性疼痛包含急性手術後疼痛。

【0169】 在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之手術後疼痛(例如，關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、胸空切開術後疼痛、乳房切除術後疼痛、痔切除術疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊炎切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)或減輕其嚴重程度的方法，其中該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0170】 在又一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之拇囊炎切除術疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0171】 在又一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之肩部關節造形術疼痛或肩部關節鏡檢查疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0172】 在又一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之赫尼亞縫合術疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0173】 在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之腹壁成形術疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0174】 在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之內臟疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些態樣中，內臟疼痛包含由腹壁成形術引起之內臟疼痛。

【0175】 在又一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之神經退化性疾病或減輕其嚴重程度的方法，其包含投與有效量之本發明化合物、其

醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些態樣中，神經退化性疾病包含多發性硬化。在一些態樣中，神經退化性疾病包含皮特霍普金斯症候群(Pitt Hopkins Syndrome；PTHS)。

【0176】 在另一態樣中，本發明提供一種方法，其中用一或多種額外治療劑治療個體，該一或多種額外治療劑係在用有效量之化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物治療同時、之前或之後投與。在一些實施例中，額外治療劑為鈉通道抑制劑。

【0177】 在另一態樣中，本發明提供一種抑制生物樣本中之電壓閘控型鈉通道的方法，其包含使生物樣本與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。在另一態樣中，電壓閘控型鈉通道為$Na_V1.8$。

【0178】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度的方法：急性疼痛、亞急性基慢性疼痛、傷害感受性疼痛、神經性病變疼痛、發炎性疼痛、非自主性疼痛、關節炎、偏頭痛、從集性頭痛、緊張頭痛及全部其他形式之頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般神經痛、癲癇、癲癇病狀、神經退化性病症、精神病症、焦慮、抑鬱、躁鬱症、肌強直、心律不整、運動障礙、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化及腸激躁症候群之中樞神經性病變疼痛、失禁、病理性咳嗽、內臟疼痛、骨關節炎疼痛、疱疹後遺神經痛、糖尿病神經病變、神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、非特異性慢性背痛、頭痛、頸痛、中度疼痛、嚴重疼痛、頑固性疼痛、感受傷害性疼痛、穿透疼痛、手術後疼痛(例如，關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、胸空切開術後疼痛、乳房切除術後疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊炎切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)、癌症痛

(包括慢性癌症痛及突發性癌症痛)、中風(例如，中風後中樞神經性病變疼痛)、鞭索相關病症(whiplash associated disorders)、脆性骨折、脊椎骨折、僵直性脊椎炎、天疱瘡、雷諾氏病(Raynaud's Disease)、硬皮病、全身性紅斑性狼瘡症、大皰性表皮鬆懈、痛風、幼年特發性關節炎、蠟淚樣骨病、風濕性多肌痛、壞疽性膿皮病、慢性廣泛疼痛、彌漫性特發性骨骼骨肥大、椎間盤退化症/疝氣疼痛、神經根病變、小面關節症候群、背面手術失敗症候群、燒傷、腕隧道症候群、佩吉特氏病疼痛(Paget's disease pain)、脊椎管狹窄、脊椎間盤炎、橫貫性脊髓炎、埃勒斯-當洛斯症候群(Ehlers-Danlos syndrome)、法布里疾病(Fabry's disease)、肥大細胞增生症、神經纖維瘤、眼部神經性病變疼痛、類肉瘤病、椎關節病、脊椎滑脫、化療誘發性口腔黏膜炎、恰克神經病變性骨關節病、顳下頜關節病症、聯合關節形成術疼痛、非心胸疼痛、陰部神經痛、腎絞痛、膽道疾病、血管性腿部潰瘍、帕金森氏病(Parkinson's disease)疼痛、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)疼痛、大腦缺血、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化、應激誘導性心絞痛、運動誘導性心絞痛、心悸、高血壓或胃腸活動異常，該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0179】在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度的方法：股骨癌症痛；非惡性慢性骨痛；類風濕性關節炎；骨關節炎；脊骨狹窄；神經病變性下背痛；肌筋膜疼痛症候群；纖維肌痛；顳下頜關節疼痛；慢性內臟疼痛、腹痛；胰臟疼痛；IBS疼痛；慢性及急性頭痛；偏頭痛；緊張性頭痛；從集性頭痛；慢性及急性神經性病變疼痛、疱疹後神經痛；糖尿病神經病變；HIV相關神經病變；三叉神經

痛；恰克-馬里耶-杜斯神經病變(Charcot-Marie-Tooth neuropathy)；遺傳性感官神經病變；周邊神經損傷；疼痛性神經瘤；異位近端及遠端放電；神經根病變；化療誘發性神經性病變疼痛；放射療法誘導性神經性病變疼痛；持久性/慢性手術後疼痛(例如，切除術後、胸空切開術後、心臟手術後)、乳房切除術後疼痛；中樞性疼痛；脊髓損傷疼痛；中風後疼痛；丘腦疼痛；幻覺痛(例如，在切除下肢、上肢、乳房後)；頑固性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性肌肉骨骼痛；關節疼痛；機械性下背痛；頸痛；肌腱炎；損傷性疼痛；運動性疼痛；急性內臟疼痛；腎盂腎炎；闌尾炎；膽囊炎；腸道梗阻；疝氣；胸部疼痛、心臟疼痛；骨盆疼痛、腎絞痛、急性產科疼痛、陣痛；剖腹產疼痛；發炎性疼痛、燒傷性疼痛、創傷性疼痛；急性間斷性疼痛、子宮內膜異位；急性帶狀疱疹疼痛；鐮狀細胞性貧血；急性胰臟炎；穿透性疼痛；口面痛；鼻竇炎疼痛；牙齒疼痛；多發性硬化症(MS)疼痛；抑鬱痛；麻風痛；白塞氏病(Behcet's disease)疼痛；痛性肥胖症；靜脈炎疼痛；格林-巴利疼痛(Guillain-Barre pain)；腿痛及趾動症；黑格隆德症候群(Haglund syndrome)；紅斑性肢痛；法布立氏病疼痛；膀胱及泌尿生殖器疾病；尿失禁、病理性咳嗽；高度活動性膀胱；疼痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；前列腺炎；I型複雜區域疼痛症候群(CRPS)、II型複雜區域疼痛症候群(CRPS)；廣泛性疼痛、陣發性劇痛、瘙癢、耳鳴或心絞痛誘導之疼痛，該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0180】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度的方法：三叉神經痛、用肉毒桿菌治療之偏頭痛、子宮頸神經根病變、枕骨神經痛、腋神經病變、橈骨神經病變、尺骨神經病變、臂

神經叢神經病變、胸神經根病變、肋間神經痛、腰骶神經根病變、胯鼠蹊神經痛、陰部神經痛、股骨神經病變、麻痛性股痛、隱靜脈神經病變、坐骨神經病變、腓骨神經病變、脛骨神經病變、腰骶神經叢神經病、創傷性神經瘤殘端疼痛或截肢後疼痛，該方法包含投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

化合物、醫藥學上可接受之鹽及組合物之用途

【0181】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用作藥物。

【0182】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於抑制個體中之電壓閘控型鈉通道的方法中。在另一態樣中，電壓閘控型鈉通道為$Na_V1.8$。

【0183】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體中之以下疼痛或減輕其嚴重程度之方法中：慢性疼痛、腸痛、神經性病變疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛(例如，赫尼亞縫合術疼痛、拇囊炎切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽及心律不整。

【0184】 在又一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊炎切除術疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁或心律不整或減輕其嚴重程度的方法中。

【0185】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學

上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之腸痛或減輕其嚴重程度的方法中，其中腸痛包含發炎性腸病疼痛、克羅恩氏病疼痛、腸激躁症候群、子宮內膜異位、多囊性卵巢疾病、輸卵管炎、子宮頸炎或間質性膀胱炎疼痛。

【0186】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之神經性病變疼痛或減輕其嚴重程度的方法中。在一些態樣中，神經性病變疼痛包含疱疹後神經痛、小型纖維神經病變、糖尿病神經病變或特發性小型纖維神經病變。在一些態樣中，神經性病變疼痛包含糖尿病神經病變(例如，糖尿病性周邊神經病變)。如本文中所使用，片語「特發性小型纖維神經病變」應理解為包括任何小型纖維神經病變。

【0187】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之神經性病變疼痛或減輕其嚴重程度的方法，其中神經性病變疼痛包含疱疹後神經痛、糖尿病性神經痛、疼痛性HIV相關感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、切除術後疼痛、幻肢痛、疼痛性神經瘤；創傷性神經瘤；摩頓氏神經瘤；神經卡壓性損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根疼痛、坐骨神經痛；神經撕裂性損傷、臂叢撕裂性損傷；複雜區域疼痛症候群、藥物療法誘發性神經痛、癌症化學療法誘發性神經痛、抗反轉錄病毒療法誘發性神經痛；HIV誘導性神經病變；脊髓損傷後疼痛、脊骨狹窄疼痛、小型纖維神經病、特發性小型纖維神經病、特發性感覺神經病變或三叉神經自主性頭痛。

【0188】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學

上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之肌肉骨骼痛或減輕其嚴重程度的方法中。在一些態樣中，肌肉骨骼痛包含骨關節炎疼痛。

【0189】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之肌肉骨骼痛或減輕其嚴重程度的方法中，其中肌肉骨骼痛包含骨關節炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、燒傷疼痛或牙齒疼痛。

【0190】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度的方法中，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛、僵直性脊椎炎或外陰疼痛。

【0191】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度的方法中，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛。

【0192】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之特發性疼痛或減輕其嚴重程度的方法中，其中特發性疼痛包含肌肉纖維疼痛。

【0193】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之特發性疼痛或減輕其嚴重程度的方法中，其中特發性疼痛包含反射性交感神經失養症疼痛。

【0194】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之病理性咳嗽或減輕其嚴重程度的方法中。

【0195】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥

學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之急性疼痛或減輕其嚴重程度的方法中。在一些態樣中，急性疼痛包含急性手術後疼痛。

【0196】 在又一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之手術後疼痛(例如，關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、胸空切開術後疼痛、乳房切除術後疼痛、痔切除術疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊炎切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)或減輕其嚴重程度的方法中。

【0197】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之拇囊炎切除術疼痛或減輕其嚴重程度的方法中。

【0198】 在又一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之肩部關節造形術疼痛或肩部關節鏡檢查疼痛或減輕其嚴重程度的方法中。

【0199】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之赫尼亞縫合術疼痛或減輕其嚴重程度的方法中。

【0200】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之腹壁成形術疼痛或減輕其嚴重程度的方法中。

【0201】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之內臟疼痛或減輕其嚴重程度的方法中。在一些態樣中，內臟疼痛包含由腹壁成形術引起之內臟疼痛。

【0202】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之神經退化性疾病或減輕其嚴重程度的方法中。在一些態樣中，神經退化性疾病包含多發性硬化。在一些態樣中，神經退化性疾病包含皮特霍普金斯症候群(PTHS)。

【0203】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於其中用一或多種額外治療劑治療個體的方法中，該一或多種額外治療劑係在用有效量之該化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物治療同時、之前或之後投與。在一些實施例中，額外治療劑為鈉通道抑制劑。

【0204】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於抑制生物樣本中之電壓閘控型鈉通道的方法中，該方法包含使生物樣本與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。在另一態樣中，電壓閘控型鈉通道為$Na_V1.8$。

【0205】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其係用於治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度的方法中：急性疼痛、亞急性基慢性疼痛、傷害感受性疼痛、神經性病變疼痛、發炎性疼痛、非自主性疼痛、關節炎、偏頭痛、從集性頭痛、緊張頭痛及全部其他形式之頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般神經痛、癲癇、癲癇病狀、神經退化性病症、精神病症、焦慮、抑鬱、躁鬱症、肌強直、心律不整、運動障礙、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化及腸激躁症候群之中樞神經性病變疼痛、失禁、病理性咳嗽、內臟疼痛、骨關節炎疼痛、疱疹後遺神經痛、糖尿病神經病變、神經根疼痛、坐

骨神經痛、背痛、非特異性慢性背痛、頭痛、頸痛、中度疼痛、嚴重疼痛、頑固性疼痛、感受傷害性疼痛、穿透疼痛、手術後疼痛(例如，關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、胸空切開術後疼痛、乳房切除術後疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊炎切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)、癌症痛(包括慢性癌症痛及突發性癌症痛)、中風(例如，中風後中樞神經性病變疼痛)、鞭索相關病症、脆性骨折、脊椎骨折、僵直性脊椎炎、天疱瘡、雷諾氏病、硬皮病、全身性紅斑性狼瘡症、大皰性表皮鬆懈、痛風、幼年特發性關節炎、蠟淚樣骨病、風濕性多肌痛、壞疽性膿皮病、慢性廣泛疼痛、彌漫性特發性骨骼骨肥大、椎間盤退化症/疝氣疼痛、神經根病變、小面關節症候群、背面手術失敗症候群、燒傷、腕隧道症候群、佩吉特氏病疼痛、脊椎管狹窄、脊椎間盤炎、橫貫性脊髓炎、埃勒斯-當洛斯症候群、法布里疾病、肥大細胞增生症、神經纖維瘤、眼部神經性病變疼痛、類肉瘤病、椎關節病、脊椎滑脫、化療誘發性口腔黏膜炎、恰克神經病變性骨關節病、顳下頜關節病症、聯合關節形成術疼痛、非心胸疼痛、陰部神經痛、腎絞痛、膽道疾病、血管性腿部潰瘍、帕金森氏病疼痛、阿茲海默氏症疼痛、大腦缺血、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化、應激誘導性心絞痛、運動誘導性心絞痛、心悸、高血壓或胃腸活動異常。

【0206】在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度的方法中：股骨癌症痛；非惡性慢性骨痛；類風濕性關節炎；骨關節炎；脊骨狹窄；神經病變性下背痛；肌筋膜疼痛症候群；纖維肌痛；顳下頜關節疼痛；慢性內臟疼痛、腹痛；胰臟疼痛；IBS疼痛；慢性及急性頭痛；偏頭痛；緊張性頭痛；從集性頭痛；慢性及急性神經性病變疼痛、疱

疹後神經痛；糖尿病神經病變；HIV相關神經病變；三叉神經痛；恰克-馬里耶-杜斯神經病變；遺傳性感官神經病變；周邊神經損傷；疼痛性神經瘤；異位近端及遠端放電；神經根病變；化療誘發性神經性病變疼痛；放射療法誘導性神經性病變疼痛；持久性/慢性手術後疼痛(例如，切除術後、胸空切開術後、心臟手術後)、乳房切除術後疼痛；中樞性疼痛；脊髓損傷疼痛；中風後疼痛；丘腦疼痛；幻覺痛(例如，在切除下肢、上肢、乳房後)；頑固性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性肌肉骨骼痛；關節疼痛；機械性下背痛；頸痛；肌腱炎；損傷性疼痛；運動性疼痛；急性內臟疼痛；腎盂腎炎；闌尾炎；膽囊炎；腸道梗阻；疝氣；胸部疼痛、心臟疼痛；骨盆疼痛、腎絞痛、急性產科疼痛、陣痛；剖腹產疼痛；發炎性疼痛、燒傷性疼痛、創傷性疼痛；急性間斷性疼痛、子宮內膜異位；急性帶狀疱疹疼痛；鐮狀細胞性貧血；急性胰臟炎；穿透性疼痛；口面痛；鼻竇炎疼痛；牙齒疼痛；多發性硬化症(MS)疼痛；抑鬱痛；麻風痛；白塞氏病疼痛；痛性肥胖症；靜脈炎疼痛；格林-巴利疼痛；腿痛及趾動症；黑格隆德症候群；紅斑性肢痛；法布立氏病疼痛；膀胱及泌尿生殖器疾病；尿失禁、病理性咳嗽；高度活動性膀胱；疼痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；前列腺炎；I型複雜區域疼痛症候群(CRPS)、II型複雜區域疼痛症候群(CRPS)；廣泛性疼痛、陣發性劇痛、瘙癢、耳鳴或心絞痛誘導之疼痛。

【0207】在另一態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度的方法中：三叉神經痛、用肉毒桿菌治療之偏頭痛、子宮頸神經根病變、枕骨神經痛、腋神經病變、橈骨神經病變、尺骨神經病變、臂神經叢

神經病變、胸神經根病變、肋間神經痛、腰骶神經根病變、胯鼠蹊神經痛、陰部神經痛、股骨神經病變、麻痛性股痛、隱靜脈神經病變、坐骨神經病變、腓骨神經病變、脛骨神經病變、腰骶神經叢神經病、創傷性神經瘤殘端疼痛或截肢後疼痛。

藥劑製造

【0208】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物之用途，其係用於製造藥劑。

【0209】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其係用於製造用以抑制電壓閘控型鈉通道之藥劑。在另一態樣中，電壓閘控型鈉通道為$Na_V1.8$。

【0210】 在另一態樣中，本發明提供本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其係用於製造用於治療個體中之以下疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑：慢性疼痛、腸痛、神經性病變疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛(例如，赫尼亞縫合術疼痛、拇囊炎切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽及心律不整。

【0211】 在又一態樣中，本發明提供本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其係用於製造用於治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊炎切除術疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁或心律不整或減輕其嚴重程度的藥劑。

【0212】在另一態樣中，本發明提供本文所描述之化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之腸痛或減輕其嚴重程度的藥劑，其中腸痛包含發炎性腸病疼痛、克羅恩氏病疼痛、腸激躁症候群、子宮內膜異位、多囊性卵巢疾病、輸卵管炎、子宮頸炎或間質性膀胱炎疼痛。

【0213】在又一態樣中，本發明提供一種本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用於製造用以治療個體之神經性疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑。在一些態樣中，神經性病變疼痛包含疱疹後神經痛、小型纖維神經病變、糖尿病神經病變或特發性小型纖維神經病變。在一些態樣中，神經性病變疼痛包含糖尿病神經病變(例如，糖尿病性周邊神經病變)。

【0214】在又一態樣中，本發明提供本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之神經性病變疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑，其中神經性病變疼痛包含疱疹後神經痛、糖尿病性神經痛、疼痛性HIV相關感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、切除術後疼痛、幻肢痛、疼痛性神經瘤；創傷性神經瘤；摩頓氏神經瘤；神經卡壓性損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根疼痛、坐骨神經痛；神經撕裂性損傷、臂叢撕裂性損傷；複雜區域疼痛症候群、藥物療法誘發性神經痛、癌症化學療法誘發性神經痛、抗反轉錄病毒療法誘發性神經痛；HIV誘導性神經病變；脊髓損傷後疼痛、脊骨狹窄疼痛、小型纖維神經病、特發性小型纖維神經病、特發性感覺神經病變或三叉神經自主性頭痛。

【0215】在又一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上

可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療個體之肌肉骨骼痛或減輕其嚴重程度的藥劑。在一些態樣中，肌肉骨骼痛包含骨關節炎疼痛。

【0216】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之肌肉骨骼痛或減輕其嚴重程度的藥劑，其中肌肉骨骼痛包含骨關節炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、燒傷疼痛或牙齒疼痛。

【0217】 在又一態樣中，本發明提供本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛、僵直性脊椎炎或外陰疼痛。

【0218】 在又一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛。

【0219】 在又一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之特發性疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑，其中特發性疼痛包含肌肉纖維疼痛。

【0220】 在又一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用於製造用於治療個體之特發性疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑，其中特發性疼痛包含反射性交感神經失養症疼痛。

【0221】 在又一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上

可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療個體之病理性咳嗽或減輕其嚴重程度的藥劑。

【0222】 在又一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療個體之急性疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑。在一些態樣中，急性疼痛包含急性手術後疼痛。

【0223】 在又一態樣中，本發明提供本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之手術後疼痛(例如，關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、胸空切開術後疼痛、乳房切除術後疼痛、痔切除術疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊炎切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)或減輕其嚴重程度的藥劑。

【0224】 在又一態樣中，本發明提供本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之赫尼亞縫合術疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑。

【0225】 在又一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑。

【0226】 在又一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之肩部關節造形術疼痛或肩部關節鏡檢查疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑。

【0227】 在又一態樣中，本發明提供本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之腹壁成形術疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑。

【0228】 在又一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之內臟疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑。在一些態樣中，內臟疼痛包含由腹壁成形術引起之內臟疼痛。

【0229】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物或醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用於製造用於治療個體之神經退化性疾病或減輕其嚴重程度的藥劑。在一些態樣中，神經退化性疾病包含多發性硬化。在一些態樣中，神經退化性疾病包含皮特霍普金斯症候群(PTHS)。

【0230】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其係用於製造用以與一或多種額外治療劑組合的藥劑，該一或多種額外治療劑係在用化合物或醫藥組合物治療同時、之前或之後投與。在一些實施例中，額外治療劑為鈉通道抑制劑。

【0231】 在另一態樣中，本發明提供本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑：急性疼痛、亞急性基慢性疼痛、傷害感受性疼痛、神經性病變疼痛、發炎性疼痛、非自主性疼痛、關節炎、偏頭痛、從集性頭痛、緊張頭痛及全部其他形式之頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般神經痛、癲癇、癲癇病狀、神經退化性病症、精神病症、焦慮、抑鬱、躁鬱症、肌強直、心律不整、運動障礙、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化及腸激躁症候群之中樞神經性病變疼痛、失禁、病理性咳嗽、內臟疼痛、骨關節炎疼痛、疱疹後遺神經痛、糖尿病神經病變、神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、非特異性慢性背痛、頭痛、頸痛、中度疼痛、嚴重疼痛、頑固性疼痛、感受傷害性疼痛、穿透疼痛、手術後疼痛

(例如，關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、胸空切開術後疼痛、乳房切除術後疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊炎切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)、癌症痛(包括慢性癌症痛及突發性癌症痛)、中風(例如，中風後中樞神經性病變疼痛)、鞭索相關病症、脆性骨折、脊椎骨折、僵直性脊椎炎、天疱瘡、雷諾氏病、硬皮病、全身性紅斑性狼瘡症、大皰性表皮鬆懈、痛風、幼年特發性關節炎、蠟淚樣骨病、風濕性多肌痛、壞疽性膿皮病、慢性廣泛疼痛、彌漫性特發性骨骼骨肥大、椎間盤退化症/疝氣疼痛、神經根病變、小面關節症候群、背面手術失敗症候群、燒傷、腕隧道症候群、佩吉特氏病疼痛、脊椎管狹窄、脊椎間盤炎、橫貫性脊髓炎、埃勒斯-當洛斯症候群、法布里疾病、肥大細胞增生症、神經纖維瘤、眼部神經性病變疼痛、類肉瘤病、椎關節病、脊椎滑脫、化療誘發性口腔黏膜炎、恰克神經病變性骨關節病、顳下頜關節病症、聯合關節形成術疼痛、非心胸疼痛、陰部神經痛、腎絞痛、膽道疾病、血管性腿部潰瘍、帕金森氏病疼痛、阿茲海默氏症疼痛、大腦缺血、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化、應激誘導性心絞痛、運動誘導性心絞痛、心悸、高血壓或胃腸活動異常。

【0232】 在另一態樣中，本發明提供本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑：股骨癌症痛；非惡性慢性骨痛；類風濕性關節炎；骨關節炎；脊骨狹窄；神經病變性下背痛；肌筋膜疼痛症候群；纖維肌痛；顳下頜關節疼痛；慢性內臟疼痛、腹痛；胰臟疼痛；IBS疼痛；慢性及急性頭痛；偏頭痛；緊張性頭痛；從集性頭痛；慢性及急性神經性病變疼痛、疱疹後神經痛；糖尿病神經病變；HIV相關神經病變；三叉神經

痛；恰克-馬里耶-杜斯神經病變；遺傳性感官神經病變；周邊神經損傷；疼痛性神經瘤；異位近端及遠端放電；神經根病變；化療誘發性神經性病變疼痛；放射療法誘導性神經性病變疼痛；持久性/慢性手術後疼痛(例如，切除術後、胸空切開術後、心臟手術後)、乳房切除術後疼痛；中樞性疼痛；脊髓損傷疼痛；中風後疼痛；丘腦疼痛；幻覺痛(例如，在切除下肢、上肢、乳房後)；頑固性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性肌肉骨骼痛；關節疼痛；機械性下背痛；頸痛；肌腱炎；損傷性疼痛；運動性疼痛；急性內臟疼痛；腎盂腎炎；闌尾炎；膽囊炎；腸道梗阻；疝氣；胸部疼痛、心臟疼痛；骨盆疼痛、腎絞痛、急性產科疼痛、陣痛；剖腹產疼痛；發炎性疼痛、燒傷性疼痛、創傷性疼痛；急性間斷性疼痛、子宮內膜異位；急性帶狀疱疹疼痛；鐮狀細胞性貧血；急性胰臟炎；穿透性疼痛；口面痛；鼻竇炎疼痛；牙齒疼痛；多發性硬化症(MS)疼痛；抑鬱痛；麻風痛；白塞氏病疼痛；痛性肥胖症；靜脈炎疼痛；格林-巴利疼痛；腿痛及趾動症；黑格隆德症候群；紅斑性肢痛；法布立氏病疼痛；膀胱及泌尿生殖器疾病；尿失禁、病理性咳嗽；高度活動性膀胱；疼痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；前列腺炎；I型複雜區域疼痛症候群(CRPS)、II型複雜區域疼痛症候群(CRPS)；廣泛性疼痛、陣發性劇痛、瘙癢、耳鳴或心絞痛誘導之疼痛。

【0233】在另一態樣中，本發明提供本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於製造用於治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度的藥劑：三叉神經痛、用肉毒桿菌治療之偏頭痛、子宮頸神經根病變、枕骨神經痛、腋神經病變、橈骨神經病變、尺骨神經病變、臂神經叢神經病變、胸神經根病變、肋間神經痛、腰骶神經根病變、

胯鼠蹊神經痛、陰部神經痛、股骨神經病變、麻痛性股痛、隱靜脈神經病變、坐骨神經病變、腓骨神經病變、脛骨神經病變、腰骶神經叢神經病、創傷性神經瘤殘端疼痛或截肢後疼痛。

化合物、醫藥學上可接受之鹽及組合物之投與

【0234】 在本發明之某些實施例中，本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之「有效量」為可有效治療以上敍述之病狀中之一或多者或減輕其嚴重程度之量。

【0235】 根據本發明方法之化合物、鹽及組合物可使用對治療本文列舉之疼痛或非疼痛性疾病中之一或多者或減輕其嚴重程度有效的任何量及任何投藥路徑投與。視個體之物種、年齡及一般狀況、病狀之嚴重程度、特定藥劑、其投藥模式及其類似因素而定，所需精確量將隨各個體而變化。本發明之化合物、鹽及組合物較佳地以單位劑型調配以易於投藥及劑量均勻。如本文所用，表述「單位劑型」係指適合於待治療之個體之藥劑之物理離散單位。然而，應理解，本發明之化合物、鹽及組合物之總日用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內來決定。用於任何特定個體或生物體之具體有效劑量水準將視多種因素而定，包括待治療病症及病症之嚴重程度；所用具體化合物或鹽之活性；所用具體組合物；個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投與時間、投與途徑及所用具體化合物或鹽之排泄速率；治療持續時間；與所用具體化合物或鹽組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文中所使用，術語「個體」或「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物且最佳為人類。

【0236】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療之病狀之嚴重程度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉

由粉劑、軟膏或滴劑)、經頰(如經口或鼻噴霧)或其類似方式向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明之化合物、鹽及組合物可以約0.001 mg/kg至約1000 mg/kg之劑量水準經口或非經腸投與，一天一或多次，以有效獲得所需治療效果。

【0237】 用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳劑、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物或鹽以外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑以外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0238】 可注射製劑(亦即，無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈1,3-丁二醇中之溶液的形式。在可接受之媒劑及溶劑中，可使用的有水、林格氏溶液(Ringer's solution)、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，脂肪酸(諸如油酸)用於製備可注射劑。

【0239】 其可藉由(例如)經由細菌截留過濾器過濾，或藉由併入呈在使用前可溶解於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式

之滅菌劑來滅菌。

【0240】 為延長本發明之化合物之效應，通常期望減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。這可藉由使用水溶性較差之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而反過來溶解速率可視晶體大小及結晶形式而定。替代地，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來達成非經腸投與之化合物之延遲吸收。藉由於可生物降解聚合物(諸如聚乳酸交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質來製造可注射積存形式。視化合物與聚合物之比率及所使用之特定聚合物的性質而定，可控制化合物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備積存式可注射調配物。

【0241】 用於經直腸或陰道投與之組合物較佳地為：栓劑，其可藉由將本發明之化合物或鹽與合適的非刺激賦形劑或載劑(諸如可可豆油、聚乙二醇)混合來製備；或栓劑蠟，其在環境溫度下為固體但在體溫下為液體，且因此在直腸或陰道腔中融化且釋放活性化合物。

【0242】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及粒劑。在此類固體劑型中，將活性化合物或鹽與至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸，b)黏合劑，諸如羧基甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠(acacia)，c)保濕劑，諸如甘油，d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)溶液阻滯劑，諸如石蠟，f)吸收加速劑，諸如四級銨化合物，g)濕潤劑，諸如十六醇及丙三

醇單硬脂酸酯，h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土，及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

【0243】 亦可使用相似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充的明膠膠囊中之填充劑，所述膠囊使用賦形劑，諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有失透劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。亦可使用相似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充的明膠膠囊中之填充劑，所述膠囊使用賦形劑，諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物。

【0244】 活性化合物或鹽亦可呈與一或多種如上文所指出之賦形劑之微膠囊化形式。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及殼層，諸如腸溶衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，活性化合物或鹽可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如通常實踐，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑之外的額外物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有失透劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。

【0245】 用於局部或經皮投與本發明之化合物或鹽之劑型包括軟

膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何所需防腐劑或緩衝劑混雜。亦預期眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑屬於本發明範疇內。另外，本發明預期使用經皮貼片，其具有向身體提供控制遞送化合物之附加優點。藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製備此類劑型。亦可使用吸收增進劑來增加化合物之透皮量。速率可藉由提供速率控制膜抑或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0246】 如上文一般描述，本發明之化合物適用作電壓閘控型鈉通道之抑制劑。在一個實施例中，化合物為$Na_V1.8$之抑制劑且因此，不希望受任何特定理論束縛，化合物、鹽及組合物尤其適用於治療其中$Na_V1.8$之活化或高度活化與疾病、病狀或病症有關之疾病、病狀或病症或減輕其嚴重程度。當特定疾病、病狀或病症中涉及$Na_V1.8$之活化或高度活化時，該疾病、病狀或病症亦可稱為「$Na_V1.8$介導之疾病、病狀或病症」。因此，在另一態樣中，本發明提供一種治療疾病、病狀或病症或減輕其嚴重程度的方法，其中在該疾病病況中涉及$Na_V1.8$之活化或高度活化。

【0247】 本發明中用作$Na_V1.8$之抑制劑的化合物之活性可根據國際公開案第WO 2014/120808 A9號及美國公開案第2014/0213616 A1號(其兩者以全文引用之方式併入)中通常所描述之方法、本文所描述之方法及一般熟習此項技術者已知且可使用之其他方法來分析。

額外治療劑

【0248】 亦應瞭解，本發明之化合物、鹽及醫藥學上可接受之組合物可以組合療法採用，亦即，該等化合物、鹽及醫藥學上可接受之組合物可與一或多個其他所需療法或醫學程序同時、之前或之後投與。用於組合

方案中之療法(治療劑或程序)之特定組合將考慮所需治療劑及/或程序之相容性以及欲獲得之所需治療作用。亦應瞭解，所使用之療法可實現針對相同病症之所需作用(例如，本發明之化合物可與用於治療相同病症之另一藥劑同時投與)，或其可實現不同作用(例如，控制任何副作用)。如本文中所使用，通常經投與以治療或預防特定疾病或病狀之額外治療劑被稱為「適合於所治療之疾病或病狀」。舉例而言，例示性額外治療劑包括(但不限於)：非類鴉片鎮痛劑(吲哚，諸如依託度酸(Etodolac)、吲哚美辛(Indomethacin)、舒林酸(Sulindac)、托美丁(Tolmetin)；萘基烷酮，諸如萘丁美酮(Nabumetone)；昔康(oxicam)，諸如吡羅昔康(Piroxicam)；對胺基酚衍生物，諸如對乙醯胺基酚(Acetaminophen)；丙酸，諸如非諾洛芬(Fenoprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、酮基布洛芬(Ketoprofen)、萘普生(Naproxen)、萘普生鈉、奧沙普嗪(Oxaprozin)；水楊酸鹽，諸如阿司匹林(Aspirin)、三水楊酸膽鹼鎂、二氟尼柳(Diflunisal)；芬那酯(fenamate)，諸如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid)；及吡唑，諸如苯基丁氮酮(Phenylbutazone))；或類鴉片(麻醉性)促效劑(諸如可待因(Codeine)、芬太尼(Fentanyl)、氫嗎啡酮(Hydromorphone)、左啡諾(Levorphanol)、麥啶(Meperidine)、美沙酮(Methadone)、嗎啡鹼(Morphine)、羥考酮(Oxycodone)、羥嗎啡酮(Oxymorphone)、丙氧吩(Propoxyphene)、丁基原啡因(Buprenorphine)、布托啡諾(Butorphanol)、地佐辛(Dezocine)、納布啡(Nalbuphine)及戊唑星(Pentazocine))。另外，無藥物鎮痛方法可結合投與一或多種本發明化合物使用。舉例而言，亦可使用麻醉學方法(脊柱內輸注、神經阻斷)、神經外科方法(CNS路徑之神經鬆解術)、神經

刺激方法(經皮電神經刺激、背柱刺激)、物理治療方法(物理療法、矯正裝置、透熱療法)或心理治療方法(認知方法-催眠、生物反饋，或行為方法)。額外的適當治療劑或方法通常描述於The Merck Manual，第十九版，Robert S. Porter及Justin L. Kaplan編, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2011，以及食品與藥物管理局網站(the Food and Drug Administration website), www.fda.gov，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0249】 在另一實施例中，額外的適當治療劑係選自以下：

【0250】 (1)類鴉片鎮痛劑，例如嗎啡鹼、海洛因(heroin)、氫嗎啡酮、羥嗎啡酮、左啡諾、左洛啡烷(levallorphan)、美沙酮、麥啶、芬太尼、可卡因(cocaine)、可待因、二氫可待因(dihydrocodeine)、羥考酮、氫可酮(hydrocodone)、丙氧芬(propoxyphene)、納美芬(nalmefene)、納洛芬(nalorphine)、納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、丁基原啡因、布托啡諾、納布啡、戊唑星或迪菲利福林(difelikefalin)；

【0251】 (2)非類固醇消炎藥物(NSAID)，例如阿司匹林、雙氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳、依託度酸、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬、氟苯柳(flufenisal)、氟比洛芬、布洛芬(包括(但不限於)靜脈內布洛芬(例如Caldolor®))、吲哚美辛、酮基布洛芬、酮咯酸(ketorolac)(包括(但不限於)酮咯酸緩血酸胺(例如Toradol®))、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康(meloxicam)、靜脈內美洛昔康(例如Anjeso®)、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟吡洛芬(nitroflurbiprofen)、奧沙拉嗪(olsalazine)、奧沙普嗪、苯基丁氮酮、吡羅昔康、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸、托美丁或佐美酸(zomepirac)；

【0252】(3)巴比妥酸鹽(barbiturate)鎮靜劑，例如異戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、布塔巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、甲苯巴比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、硫戊巴比妥(thiamylal)或硫噴妥(thiopental)；

【0253】(4)具有鎮靜作用之苯并二氮呯，例如氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)、氯氮平酸鹽(clorazepate)、安定(diazepam)、弗拉西泮(flurazepam)、勞拉西泮(lorazepam)、奧沙西泮(oxazepam)、替馬西泮(temazepam)或三唑侖(triazolam)；

【0254】(5)具有鎮靜作用之組胺(H_1)拮抗劑，例如苯海拉明(diphenhydramine)、比拉明(pyrilamine)、普魯米近(promethazine)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)或氯環嗪(chlorcyclizine)；

【0255】(6)鎮靜劑，諸如格魯米特(glutethimide)、安寧(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)或氯醛比林(dichloralphenazone)；

【0256】(7)骨骼肌鬆弛劑，例如氯苯胺丁酸(baclofen)、肌安寧(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、環苯紮平(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)或鄰甲苯海拉明(orphenadrine)；

【0257】(8) NMDA受體拮抗劑，例如右甲嗎喃(dextromethorphan)((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡烷)或其代謝物右羥嗎喃(dextrorphan)((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡烷)、氯胺酮(ketamine)、美金剛(memantine)、吡咯并喹啉奎

寧(pyrroloquinoline quinine)、順式-4-(膦酸基甲基)-2-哌啶甲酸、布地品(budipine)、EN-3231 (MorphiDex®，嗎啡鹼與右甲嗎喃之組合調配物)、托吡酯(topiramate)、奈拉美生(neramexane)或包括NR2B拮抗劑之培淨福太(perzinfotel)，該NR2B拮抗劑例如艾芬地爾(ifenprodil)、曲索羅地(traxoprodil)或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羥基-1-哌啶基]-1-羥乙基-3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮；

【0258】(9) α-腎上腺素能，例如多沙唑嗪(doxazosin)、他蘇洛辛(tamsulosin)、可樂定(clonidine)、胍法辛(guanfacine)、右旋美托咪啶(dexmedetomidine)、莫達非尼(modafinil)或4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉；

【0259】(10)三環抗抑鬱劑，例如地昔帕明(desipramine)、丙咪嗪(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline)；

【0260】(11)抗驚厥藥，例如卡馬西平(carbamazepine，Tegretol®)、拉莫三嗪(lamotrigine)、托吡酯(topiramate)、拉科醯胺(lacosamide，Vimpat®)或丙戊酸鹽(valproate)；

【0261】(12)速激肽(NK)拮抗劑，特定言之NK-3、NK-2或NK-1拮抗劑，例如(αR,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮雜環辛并[2,1-g][1,7]-嗪啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-味啉基]-甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦(aprepitant)、蘭比特(lanepitant)、達比特(dapitant)或3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲胺基]-2-苯基哌啶(2S,3S)；

【0262】(13)蕈毒鹼拮抗劑，例如氧基羥丁寧(oxybutynin)、托特

羅定(tolterodine)、丙哌維林(propiverine)、曲司氯銨(tropsium chloride)、達非那新(darifenacin)、素立芬新(solifenacin)、替米維林(temiverine)及異丙托銨(ipratropium)；

【0263】(14) COX-2選擇性抑制劑，例如塞內昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、德拉昔布(deracoxib)、依託昔布(etoricoxib)或盧米昔布(lumiracoxib)；

【0264】(15)煤焦油鎮痛劑，尤其撲熱息痛(paracetamol)；

【0265】(16)抗精神病藥，諸如氟哌利多(droperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、奮乃靜(perphenazine)、甲硫噠吡(thioridazine)、美索達嗪(mesoridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、氟非那嗪(fluphenazine)、氯氮平(clozapine)、奧氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、齊拉西酮(ziprasidone)、奎硫平(quetiapine)、舍吲哚(sertindole)、阿立哌唑(aripiprazole)、索納哌唑(sonepiprazole)、布南色林(blonanserin)、伊潘立酮(iloperidone)、哌羅匹隆(perospirone)、雷氯必利(raclopride)、佐替平(zotepine)、聯苯蘆諾(bifeprunox)、阿塞那平(asenapine)、魯拉西酮(lurasidone)、阿咪舒必利(amisulpride)、巴拉里酮(balaperidone)、巴林多(palindore)、依利色林(eplivanserin)、奧沙奈坦(osanetant)、利莫那班(rimonabant)、麥克林坦(meclinertant)、Miraxion®或沙立佐坦(sarizotan)；

【0266】(17)香草精類受體促效劑(例如樹脂氟瑞辛(resinferatoxin)或珠卡塞辛(civamide))或拮抗劑(例如辣椒平(capsazepine)、GRC-15300)；

【0267】(18) β-腎上腺素，諸如普萘洛爾(propranolol)；

【0268】 (19)局部麻醉劑，諸如美西律(mexiletine)；

【0269】 (20)皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)；

【0270】 (21) 5-HT受體促效劑或拮抗劑，尤其5-$HT_{1B/1D}$促效劑，諸如依來曲普坦(eletriptan)、舒馬曲普坦(sumatriptan)、那拉曲普坦(naratriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)或利紮曲普坦(rizatriptan)；

【0271】 (22) 5-HT_{2A}受體拮抗劑，諸如R(+)-α-(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇(MDL-100907)；

【0272】 (23)膽鹼能(菸鹼)鎮痛劑，諸如依普克林(ispronicline)(TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-吖丁啶基甲氧基)-2-氯吡啶(ABT-594)或菸鹼；

【0273】 (24)Tramadol® 、 Tramadol ER (Ultram ER®) 、 IV Tramadol、Tapentadol ER (Nucynta®)；

【0274】 (25) PDE5抑制劑，諸如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌啡基-磺醯基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非(sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-(3,4-亞甲基二氧基苯基)-吡啡并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吲哚-1,4-二酮(IC-351或他達拉非(tadalafil))、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌啡-1-基-1-磺醯基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三啡-4-酮(伐地那非(vardenafil))、5-(5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-吖呾基)-2,6-二氫-7*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-7-酮、5-(5-乙醯基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-異丙基-3-吖呾基)-2,6-二氫-7*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌啡-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苯甲基)胺基]-2-[(2S)-2-

(羥基甲基)吡咯啶-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲醯胺、3-(1-甲基-7-側氧基-3-丙基-6,7-二氫-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺；

【0275】(26)α-2-δ配位體，諸如加巴噴汀(gabapentin；Neurontin®)、加巴噴汀GR (Gralise®)、加巴噴汀、艾納卡比(enacarbil；Horizant®)、普瑞巴林(pregabalin；Lyrica®)、3-甲基加巴噴汀、(1[α],3[α],5[α])(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸、(2S,4S)-4-(3-氟苯甲基)-脯胺酸、[(1R,5R,6S)-6-(胺甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基-庚酸及(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基-辛酸；

【0276】(27)類大麻酚，諸如KHK-6188；

【0277】(28)代謝型麩胺酸酯亞型1受體(mGluR1)拮抗劑；

【0278】(29)血清素再吸收抑制劑，諸如舍曲林(sertraline)、舍曲林代謝物去甲基舍曲林、氟西汀(fluoxetine)、去甲氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀去甲基代謝物)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)、西它普蘭(citalopram)、西它普蘭代謝物去甲西它普蘭、依地普蘭(escitalopram)、d,l-氟苯丙胺(d,l-fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、依夫西汀(ifoxetine)、氰基多沙必(cyanodothiepin)、立替

西汀(litoxetine)、達泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、塞瑞拉明(cericlamine)及曲唑酮(trazodone)；

【0279】(30)去甲腎上腺素(正腎上腺素)再吸收抑制劑，諸如麥普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羥丙替林(oxaprotiline)、非左拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安色林(mianserin)、丁胺苯丙酮(bupropion)、丁胺苯丙酮代謝物羥基丁胺苯丙酮、諾米芬辛(nomifensine)及維洛沙嗪(viloxazine) (Vivalan®)，尤其為選擇性去甲腎上腺素再吸收抑制劑，諸如瑞波西汀(reboxetine)，尤其為(S,S)-瑞波西汀；

【0280】(31)雙血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑，諸如文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛代謝物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代謝物去甲基氯米帕明、度洛西汀(duloxetine，Cymbalta®)、米那普侖(milnacipran)及丙咪嗪(imipramine)；

【0281】(32)誘導性一氧化氮合酶(iNOS)抑制劑，諸如S-[2-[(1-亞胺基乙基)胺基]乙基]-L-高半胱胺酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)-胺基]乙基]-4,4-二側氧基-L-半胱胺酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)胺基]乙基]-2-甲基-L-半胱胺酸、(2S,5Z)-2-胺基-2-甲基-7-[(1-亞胺基乙基)胺基]-5-庚烯酸、2-[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫基]-S-氯-S-吡啶甲腈；2-[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-4-氯苯并腈、(2S,4R)-2-胺基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫基]-5-噻唑丁醇、2-[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶甲腈、2-[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-5-氯苯并腈、N-[4-[2-

(3-氯苯甲基胺基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒、NXN-462或胍基乙基二硫化物；

【0282】(33)乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈哌齊(donepezil)；

【0283】(34)前列腺素E2亞型4 (EP4)拮抗劑，諸如*N*-[({2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基}胺基)-羰基]-4-甲基苯磺醯胺或4-[(15)-1-({[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}胺基)乙基]苯甲酸；

【0284】(35)白三烯B4拮抗劑；諸如1-(3-聯苯基-4-基甲基-4-羥基-吭唍-7-基)-環戊烷甲酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧基乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-戊酸(ONO-4057)或DPC-11870；

【0285】(36) 5-脂肪加氧酶抑制劑，諸如齊留通(zileuton)、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-哌喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹諾酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504)；

【0286】(37)鈉通道阻斷劑，諸如利多卡因、利多卡因加四卡因(tetracaine)乳膏(ZRS-201)或乙酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate)；

【0287】(38) $Na_V1.7$阻斷劑，諸如XEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893 BIIB-074 (Vixotrigine)、BIIB-095、ASP-1807、DSP-3905、OLP-1002、RQ-00432979、FX-301、DWP-1706、DWP-17061、IMB-110、IMB-111、IMB-112以及諸如以下中揭示之彼等抑制劑：WO2011/140425(US2011/306607)；WO2012/106499 (US2012196869)；WO2012/112743 (US2012245136)；WO2012/125613 (US2012264749)、

WO2012/116440 (US2014187533)、WO2011026240 (US2012220605)、US8883840 、 US8466188 、 WO2013/109521 (US2015005304) 、WO2020/117626及CN111217776，各申請案之全部內容以引用之方式併入本文中；

【0288】 (38a) Nav1.7阻斷劑，諸如(2-苯甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲醯基]-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丁氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮、1-(4-二苯甲基哌啉-1-基)-3-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙氧基]丙-2-醇、(4-丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-基]-(5-異丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮、(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、5-[2-甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯基]吡啶-2-甲腈、(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異戊基氧基吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-

6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異戊基氧基吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[(3S)-2,3-二甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙烷-1-酮、(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(3,3,3-三氟丙氧甲基)苯基]甲酮、4-溴-N-(4-溴苯基)-3-[(1-甲基-2-側氧基-4-哌啶基)胺磺醯基]苯甲醯胺或(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮；

【0289】(39)$Na_V1.8$阻斷劑，諸如PF-04531083、PF-06372865及諸如以下中揭示之彼等：WO2008/135826 (US2009048306)、WO2006/011050 (US2008312235)、WO2013/061205 (US2014296313)、US20130303535、WO2013131018、US8466188、WO2013114250 (US2013274243)、WO2014/120808 (US2014213616)、WO2014/120815 (US2014228371)、WO2014/120820 (US2014221435)、WO2015/010065 (US20160152561)、WO2015/089361 (US20150166589)、WO2019/014352 (US20190016671)、WO2018/213426、

WO2020/146682、WO2020/146612、WO2020/014243、WO2020/014246、WO2020/092187、WO2020/092667 (US2020140411)、WO2020/261114、WO2020/140959、WO2020/151728、WO2021/032074、CN112390745、CN111808019、CN112225695、CN112457294、CN112300051、CN112300069、CN112441969及CN112479996 (WO2021/047622)，各申請案之全部內容以引用之方式併入本文中；

【0290】(39a) $Na_V1.8$阻斷劑，諸如4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、2-((5-氟-2-羥基苯甲基)

氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(O-甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、磷酸二氫鹽[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯、2-(4-氟-2-(甲基-d_3)苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、磷酸二氫鹽(4-(2-(4-氟-2-(甲基-d_3)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲基磺醯基)苯基)喹噁啉-2-甲醯胺、3-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹噁啉-2-甲醯胺、3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹噁啉-2-甲醯胺、3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹噁啉-2-甲醯胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹噁啉-2-甲醯胺基)吡啶甲酸、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-3-甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-3-甲醯胺、3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹噁啉-2-甲醯胺、N-(3-胺磺醯基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺、N-(3-胺磺醯基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹噁啉-2-甲醯胺、3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹噁啉-2-甲醯胺、5-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹噁啉-2-甲醯胺基)吡啶甲酸、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹噁啉-2-甲醯胺、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)喹噁啉-2-甲醯胺、3-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)

喹噁啉-2-甲醯胺、N-(3-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹噁啉-2-甲醯胺、N-(4-胺甲醯基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹噁啉-2-甲醯胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹噁啉-2-甲醯胺基)苯甲酸、N-(4-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹噁啉-2-甲醯胺、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4,5-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4-(三級-丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、

2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-6-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(二氟甲基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2,4-二氯-6-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2,4-二氯-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、5-氟-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-氰基-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、N-(3-胺磺醯基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氘化甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氘化甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲氧基)苯甲醯胺、4-[[2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)

苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、4-[[3-氯-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氘化甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-3-(二氟甲基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲醯胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氘化甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲氧基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-6-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2,3,4-三氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲醯胺、N-(2-胺甲醯基-4-吡啶基)-3-氟-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺、4-[[6-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(4-胺甲醯基-3-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氘化甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-5-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯胺、4-[[4-(二氟甲氧基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、4-[[4-環丙基-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲

氧基)苯氧基]苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、5-[[2-氟-6-[2-(三氘化甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶--2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-(4-氟苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺或4-[[2-氟-6-[3-氟-2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺；

【0291】 (40)組合型$Na_V1.7$及$Na_V1.8$阻斷劑，諸如DSP-2230、Lohocla201或BL-1021；

【0292】 (41) 5-HT3拮抗劑，諸如昂丹司瓊(ondansetron)；

【0293】 (42) TPRV 1受體促效劑，諸如辣椒鹼(capsaicin，NeurogesX®，Qutenza®)；及其醫藥學上可接受之鹽及溶合物；

【0294】 (43)菸鹼受體拮抗劑，諸如伐侖克林(varenicline)；

【0295】 (44) N型鈣通道拮抗劑，諸如Z-160；

【0296】 (45)神經生長因子拮抗劑，諸如他尼珠單抗(tanezumab)；

【0297】 (46)內肽酶刺激劑，諸如森瑞博太(senrebotase)；

【0298】 (47)血管緊張素II拮抗劑，諸如EMA-401；

【0299】 (48)對乙醯胺基酚(包括(但不限於)靜脈內對乙醯胺基酚(例如Ofirmev®))；

【0300】 (49)布比卡因(bupivacaine)(包括(但不限於)布比卡因脂質體可注射懸浮液((例如Exparel®)、布比卡因ER (泊斯米爾(Posimir))、布比卡因膠原蛋白(沙拉科爾(Xaracoll))及經皮布比卡因(Eladur®))；及

【0301】 (50)布比卡因及美洛昔康組合(例如HTX-011)。

【0302】 在一個實施例中，額外的適當治療劑係選自V-116517、普

瑞巴林、控制釋放普瑞巴林、依佐加濱(Ezogabine) (Potiga®)、氯胺酮/阿米曲替林局部乳膏(Amiket®)、AVP-923、派拉帕尼(Perampanel) (E-2007)、拉菲奈米(Ralfinamide)、經皮布比卡因(Eladur®)、CNV1014802、JNJ-10234094 (卡立胺酯(Carisbamate))、BMS-954561或ARC-4558。

【0303】在另一實施例中，額外的適當治療劑係選自N-(6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基)乙醯胺；N-(6-胺基-5-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺或3-((4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)氧雜環丁-3-胺。

【0304】在另一實施例中，額外治療劑係選自GlyT2/5HT2抑制劑，諸如奧派西林(Operanserin) (VVZ149)；TRPV調節劑，諸如CA008、CMX-020、NEO6860、FTABS、CNTX4975、MCP101、MDR16523或MDR652；EGR1抑制劑，諸如布瑞利德(Brivoglide) (AYX1)；NGF抑制劑，諸如他尼珠單抗、法神單抗(Fasinumab)、ASP6294、MEDI7352；Mu類鴉片促效劑，諸如西布帕多(Cebranopadol)、NKTR181 (奧克迪(oxycodegol))；CB-1促效劑，諸如NEO1940 (AZN1940)；咪唑啉12促效劑，諸如CR4056；或p75NTR-Fc調節劑，諸如LEVI-04。

【0305】在另一實施例中，額外治療劑為奧利瑞丁(oliceridine)或羅比卡因(ropivacaine) (TLC590)。

【0306】在另一實施例中，額外治療劑為$Na_V1.7$阻斷劑，諸如ST-2427，及/或WO2010129864、WO2015157559、WO2017059385、WO2018183781、WO2018183782、WO2020072835及WO2022036297中

所揭示之彼等，各申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0307】 在另一實施例中，額外治療劑為ASP18071、CC-8464、ANP-230、ANP-231、NOC-100、NTX-1175、ASN008、NW3509、AM-6120、AM-8145、AM-0422、BL-017881、NTM-006、奧派西林(Opiranserin) (Unafra^{TM})、布瑞吉德(brivoligide)、SR419、NRD.E1、LX9211、LY3016859、ISC-17536、NFX-88、LAT-8881、AP-235、NYX 2925、CNTX-6016、S-600918、S-637880、RQ-00434739、KLS-2031、MEDI 7352或XT-150。

【0308】 在另一實施例中，額外治療劑Olinvyk、Zynrelef、Seglentis、Neumentum、Nevakar、HTX-034、CPL-01、ACP-044、HRS-4800、Tarlige、BAY2395840、LY3526318、Eliapixant、TRV045、RTA901、NRD1355-E1、MT-8554、LY3556050、AP-325、河豚毒素鹼(tetrodotoxin)、奧坦普羅(Otenaproxesul)、CFTX-1554、Funapide、iN1011-N17、JMKX000623、ETX-801或ACD440。

【0309】 在另一實施例中，額外治療劑為鈉通道抑制劑(亦稱為鈉通道阻斷劑)，諸如上文標識之$Na_V1.7$及$Na_V1.8$阻斷劑。

【0310】 本發明之組合物中存在之額外治療劑之量可不超過將通常在包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中投與的量。本發明所揭示之組合物中之額外治療劑之量可在通常包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中存在之量的約10%至100%範圍內。

【0311】 本發明之化合物及鹽或其醫藥學上可接受之組合物亦可併入用於塗覆可植入之醫療裝置(諸如假體、人工瓣膜、血管移植物、血管內支架及導管)之組合物中。因此，在另一態樣中，本發明包括一種用於

塗覆可植入裝置之組合物，其包含如通常上文及本文中之類別及子類中所描述之本發明之化合物或鹽，及適合於塗覆該可植入裝置之載劑。在又一態樣中，本發明包括一種可植入裝置，其塗覆有組合物，該組合物包含如上文大體上描述及本文中之類別及子類中之本發明之化合物或鹽，及適合於塗覆該可植入裝置之載劑。合適的塗層及經塗覆可植入裝置之一般製備描述於美國專利6,099,562；5,886,026及5,304,121中。包衣通常為生物相容性聚合材料，諸如水凝膠聚合物、聚甲基二矽氧烷、聚己內酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙烯酯及其混合物。包衣可視情況進一步由適合的氟聚矽氧、多醣、聚乙二醇、磷脂或其組合之頂塗層覆蓋，以賦予組合物控制釋放特徵。

【0312】 本發明之另一態樣係關於抑制生物樣本或個體中之$Na_V1.8$活性，該方法包含向個體投與本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，或使該生物樣本與本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。如本文中所使用之術語「生物樣本」包括(但不限於)細胞培養物或其萃取物；自哺乳動物獲得之活檢材料或其萃取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其萃取物。

【0313】 抑制生物樣本中之$Na_V1.8$活性適用於熟習此項技術者已知之各種目的。此類目的之實例包括(但不限於)研究生物及病理性現象中之鈉通道；及比較評估新穎鈉通道抑制劑。

本發明之化合物之合成

【0314】 本發明之化合物可由已知材料藉由實例中描述之方法、其他類似方法及熟習此項技術者已知之其他方法來製備。如熟習此項技術者應瞭解，下文所描述之方法中之中間化合物之官能基可能需要由合適的保

護基團保護。可根據熟習此項技術者熟知之標準技術來添加或移除保護基團。保護基團之用途詳細描述於T.G.M. Wuts等人, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (第4版, 2006)中。

本發明之化合物之放射性標記類似物

【0315】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物之放射性標記類似物。如本文中所使用，術語「本發明之化合物之放射性標記類似物」係指除了一或多個原子已由本發明之化合物中存在的原子之放射性同位素置換以外，與如本文中所描述的本發明之化合物相同之化合物(包括其所有實施例)。

【0316】 如本文中所使用，術語「放射性同位素」係指元素之已知進行自發性放射性衰變的同位素。放射同位素之實例包括^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl及類似者，以及其衰變模式在V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (1980年1月)經鑑別之同位素。

【0317】 經放射性標記之類似物可以多種有利方式使用，包括用於各種類型之分析法，諸如受質組織分佈分析中。舉例而言，經氚(^{3}H)-及/或碳-14 (^{14}C)標記之化合物因相對簡單的製備及極佳的可偵測性可適用於各種類型之分析，諸如受質組織分佈分析。

【0318】 在另一態樣中，本發明係關於根據本文關於本發明化合物所描述之任一實施例之放射性標記類似物的醫藥學上可接受之鹽。

【0319】 在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含根據本文關於本發明化合物所描述之任一實施例的放射性標記類似物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0320】 在另一態樣中，本發明係關於抑制電壓閘控型鈉通道的方法及治療個體之各種疾病及病症(包括疼痛)或減輕其嚴重程度的方法，其包含投與有效量的根據本文關於本發明化合物所描述之任一實施例之放射性標記類似物、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物。

【0321】 在另一態樣中，本發明係關於根據本文關於本發明化合物所描述之任一實施例使用的放射性標記類似物、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物。

【0322】 在另一態樣中，本發明係關於放射性標記類似物或其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物之用途，其用於根據本文關於本發明化合物所描述之任一實施例製造藥劑。

【0323】 在另一態樣中，根據本文關於本發明之化合物所描述之任何實施例，可在組合療法中使用放射性標記類似物、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物。

實例

【0324】 **通用方法** 以於適當的氘化溶劑(諸如，二甲亞碸-d_6(DMSO-d_6))中之溶液形式獲得^{1}H NMR光譜。

【0325】 化合物純度、滯留時間及電噴霧質譜分析(ESI-MS)資料係藉由LC/MS分析測定。

【0326】 LC/MS方法：使用以下層析條件中之一者進行LC/MS測定：1) Waters BEH C8 (1.7 μm，2.1×50 mm) 2至98%乙腈/水(10 mM甲酸銨，pH 9)，45℃，流速0.6 mL/min，歷經5.0 min；2) Kinetex EVO C18 (2.6 μm，2.1×50 mm) 2至98%乙腈/水(10 mM甲酸銨，pH 9)，45℃，流速0.7 mL/min，歷經4.0 min；3) Kinetex EVO C18 (2.6 μm 2.1×50

mm) 2至98%乙腈/水(10 mM甲酸銨，pH 9)，45℃，流速1.0 mL/min，歷經1.5 min；4) Waters Acquity UPLC BEH C18 (1.7 μm，30×2.1 mm)，1至99%乙腈(0.035% TFA)/水(0.05% TFA)，60℃，流速=1.5 mL/min，歷經3 min；6) Kinetex Polar C18 (2.6 μm，3.0×50 mm) 5至95%乙腈/水(0.1%甲酸)，流速1.2 mL/min，歷經6 min；7) SunFire C18 (3.5 μm，75×4.6 mm)，起始5至95%乙腈/水(0.1%甲酸)，持續1 min，隨後線性梯度至95%乙腈，持續5 min，45℃，流速1.5 mL/min，歷經6 min；8) XBridge C18 (5 μm，4.6×75 mm)，起始梯度5至95%乙腈(NH_4HCO_3)，6 min運行，1 min平衡梯度，在95%乙腈下0至3 min且保持3 min，流速1.5 mL/min；9) Waters CSH C18 (1.7，2.1×50 mm) 2至98%乙腈/水(0.1% TFA，pH 2)，45℃，流速0.6 mL/min，歷經5.0 min；10) Waters CSH C18 (1.7 μm，2.1×50 mm) 2至95%乙腈/水(0.1%甲酸)，40℃，流速0.8 mL/min，歷經4.6 min；11) Waters BEH C18 (2.5 μm，2.1×50 mm) 2至95%乙腈/水(0.1% NH_3)，40℃，流速0.8 mL/min，歷經4.6 min；13) Waters BEH C18 (3.5 μm，75×4.6 mm)，起始梯度5至95%乙腈/水(0.1%甲酸)，隨後線性梯度至95%乙腈，持續4 min，在95%乙腈下保持2 min，45℃，流速1.5 mL/min，歷經6 min；14) Waters BEH C18 (2.5 μm，2.1×50 mm) 2至50%乙腈/水(0.1% NH_3)，40℃，流速0.8 mL/min，歷經4.6 min；15) Waters CSH C18 (1.7 μm，2.1×50 mm) 2至98%乙腈/水(0.1% TFA)，45℃，流速1.0 mL/min，歷經1.5 min；16) Waters CSH C18 (1.7 μm，2.1×50 mm) 2至95%乙腈/水(0.1%甲酸)，40℃，流速0.8 mL/min，歷經1.4 min；17) YMC Triart C18 (3 μm，33×2.1 mm) 2至98%乙腈/水(5 mM NH_4OAc)，流速1.0 mL/min，歷經3 min；18) Waters BEH

C18 (2.5 μm，2.1×50 mm) 2至95%乙腈/水(0.1% NH_3)，40℃，流速0.8 mL/min，歷經1.4 min；19) Waters Acquity UPLC BEH C18 (1.7 μm，30×2.1 mm) 1至99%乙腈(0.035% TFA)/水(0.05% TFA)，60℃，流速=1.5 mL/min，歷經5 min；20) Waters BEH C18 (2.5 μm，2.1×50 mm) 20至70%乙腈/水(0.1%NH_3)，40℃，流速0.8 mL/min，歷經4.60 min；21) Kinetex Polar C18 (2.6 μm，3.0×50 mm) 5至95%乙腈/水(0.1%甲酸)，流速1.2 mL/min，歷經3 min；22) Waters Acquity UPLC BEH C18 管柱(1.7 μm，30×2.1 mm) 1至99%乙腈(0.035% TFA)/水(0.05% TFA)，60℃，流速=1.5 mL/min，歷經1 min；23) YMC Triart C18 (3 μm，33×2.1 mm) 2至98%乙腈/水(0.05%甲酸)，流速1.0 mL/min，歷經3 min；24) Waters Acquity UPLC BEH C18 (1.7 μm，30×2.1 mm) 1至99%乙腈(0.05%甲酸銨)/水(0.05%甲酸銨)，60℃，流速=1.5 mL/min，歷經5 min；25) Waters CSH C18 (1.7 μm，2.1×50 mm) 2至98%乙腈/水(0.1% TFA)，45℃，流速0.6 mL/min，歷經4.0 min；26) Acquity BEH C8 (1.7 μm，50×2.1 mm) 2至98% 90:10乙腈:水(0.05%甲酸)，流速0.8 mL/min，歷經3 min；27) XBridge C18 (5 μm，50×4.6 mm) 10至90%乙腈/水(10 mM NH_4OAc)，流速1.2 mL/min，歷經6 min；28) YMC Triart C18 (3 μm，33×2.1 mm) 5至95%乙腈/水(0.05%甲酸)，流速1.0 mL/min，歷經12 min；29) Waters BEH C8 (1.7 μm，2.1×50 mm) 50至95%乙腈/水(0.1% NH_3)，40℃ 流速0.8 mL/min，歷經1.4 min。

縮寫

【0327】 除非另外指出或上下文另外指示，否則以下縮寫應理解為具有以下含義：

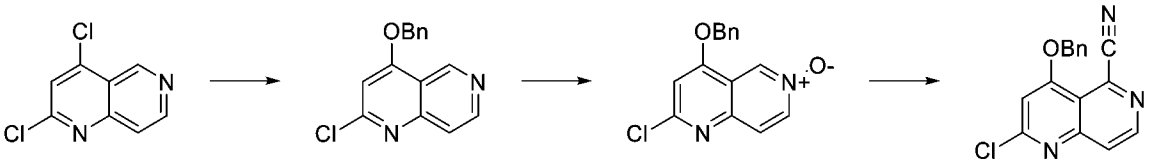
縮寫	含義
NMR	核磁共振
ESI-MS	電噴霧質譜分析
LC/MS	液相層析-質譜法
UPLC	超高效液相層析法
HPLC/MS/MS	高效液相層析法/串聯式質譜法
IS	內部標準物
HPLC	高效液相層析
SFC	超臨界流體層析法
ESI	電噴霧電離
g	公克
mg	毫克
kg	公斤
L	公升
mL	毫升
μL	微升
nL	奈升
mol	莫耳
mmol	毫莫耳毫莫耳
hr, h	小時
min	分鐘
ms	毫秒
mm	毫米
μm	微米
nm	奈米
MHz	百萬赫茲
Hz	赫茲
N	正常(濃度)
M	莫耳(濃度)
mM	毫莫耳(濃度)
μM	微莫耳(濃度)
ppm	百萬分率
% w/v	體重-體積濃度
% w/w	重量-重量濃度
t-BuOH	三級丁醇
CDI	1,1'-羰基二咪唑
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DCM	二氯甲烷
DCE	二氯乙烷

縮寫	含義
DIEA, DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	N,N-二甲胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DRG	背根神經節
EDC.HCl	乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	3-氧化六氟磷酸1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓
HOBt	羥基苯并三唑
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
T3P	丙基膦酸酐，亦即，2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷
KOAc	乙酸鉀
m-CPBA	*間*氯過氧苯甲酸
MeOH	甲醇
MTBE	甲基*三級*丁醚
NaOH	氫氧化鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NMP	N-甲基吡咯啶酮
NMO	N-甲基味啉N-氧化物
PPTS	對甲苯磺酸吡啶鎓
TBAB	溴化四正丁基銨
TBAF	氟化四正丁基銨
TBSCl	*三級*丁基二甲基矽烷基氯
TBSOTf	*三級*丁基二甲基矽烷基三氟甲烷磺酸酯
THF	四氫呋喃
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
RB	圓底(燒瓶)
RT	室溫
ca.	約(大致)
E-VIPR	電刺激電壓離子探針讀取器
HEK	人類胚胎腎臟
KIR2.1	內向整流鉀離子通道2.1
DMEM	杜爾貝科氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified

縮寫	含義
	Eagle's Medium)
FBS	胎牛血清
NEAA	非必要胺基酸
HEPES	2-[4-(2-羥乙基)哌啡-1-基]乙磺酸
DiSBAC$_6$(3)	雙-(1,3-二己基-硫基巴比妥酸)三次甲基氧喏
CC2-DMPE	氯香豆素-2-二肉豆蔻醯基磷脂醯乙醇胺
VABSC-1	電壓分析法背景抑止化合物
HS	人類血清
BSA	牛血清白蛋白

實例1

【0328】 **中間物A-1**



【0329】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-氯-1,6-嗦啶

在0℃向2,4-二氯-1,6-嗦啶(1.0 g，4.9 mmol)及苯甲醇(0.5 mL，4.8 mmol)於DCM (10 mL)及2-MeTHF (10 mL)中之混合物中逐份添加氫化鈉(60%於礦物油中，208 mg，5.20 mmol)。將反應混合物在0℃攪拌1 h，隨後逐漸升溫至室溫且攪拌2 h。將反應混合物倒入0.1 M HCl水溶液(50 mL)及2-MeTHF (50 mL)之攪拌混合物中。分離各層，且用2-MeTHF (2 × 100 mL)萃取水層。將合併之有機層用水(2 × 50 mL)、1:1水/鹽水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠層析(0-35%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈灰白色固體狀之4-苯甲氧基-2-氯-1,6-嗦啶(528 mg，38%)。ESI-MS*m/z*計算值270.06，實驗值271.1 (M+1)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 5.9, 0.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 5.34 (s, 2H)。

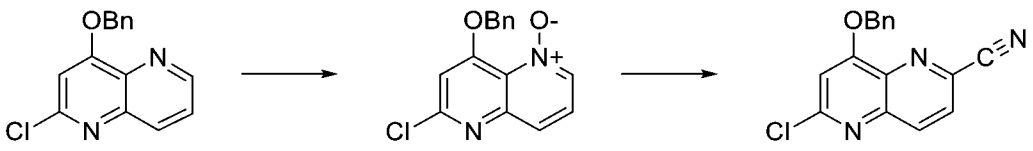
【0330】 **步驟2**：4-苯甲氧基-2-氯-6-氧負離子基-1,6-嗪啶-6-鎓

【0331】 在0℃向4-苯甲氧基-2-氯-1,6-嗪啶(1.75 g，6.46 mmol)於DCM (14 mL)之溶液中添加mCPBA (1.6 g，7.14 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌18 h，隨後用2 M碳酸鈉水溶液(60 mL)及水(90 mL)稀釋。水層用額外DCM (3×100 mL)萃取，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-苯甲氧基-2-氯-6-氧負離子基-1,6-嗪啶-6-鎓(1.796 g，97%)。ESI-MS *m/z*計算值286.05，實驗值287.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 - 8.94 (m, 1H), 8.30 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.6 Hz, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.29 (s, 2H)。

【0332】 **步驟3**：4-苯甲氧基-2-氯-1,6-嗪啶-5-甲腈

【0333】 在氮氣氛圍下向4-苯甲氧基-2-氯-6-氧負離子基-1,6-嗪啶-6-鎓(1.0 g，3.5 mmol)於DCM (10 mL)之溶液中添加三甲基矽基甲腈(1.3 mL，9.8 mmol)，接著添加TEA (1.25 mL，8.97 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌20 h。用水淬滅混合物且用DCM (3×)萃取水層。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/DCM)純化得到4-苯甲氧基-2-氯-1,6-嗪啶-5-甲腈(840 mg，81%)。ESI-MS *m/z*計算值295.05，實驗值296.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 5.61 (s, 2H)。

【0334】 **中間物A-2**



【0335】 **步驟1**：8-苯甲氧基-6-氯-1-氧負離子基-1,5-嗪啶-1-鎓

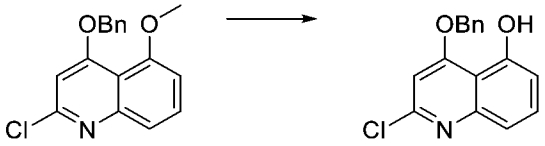
【0336】 8-苯甲氧基-6-氯-1-氧負離子基-1,5-喏啶-1-鎓係由4-苯甲氧基-2-氯-1,5-喏啶(中間物A-31)使用與中間物A-4步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值286.05，實驗值287.1 $(M+1)^+$；滯留時間：1.62分鐘。

【0337】 **步驟2**：8-苯甲氧基-6-氯-1,5-喏啶-2-甲腈

【0338】 8-苯甲氧基-6-氯-1,5-喏啶-2-甲腈係由8-苯甲氧基-6-氯-1-氧負離子基-1,5-喏啶-1-鎓使用與中間物A-4步驟3發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 5.50 (s, 2H)。 ESI-MS m/z計算值295.05，實驗值296.1 $(M+1)^+$。

【0339】 **中間物A-3**

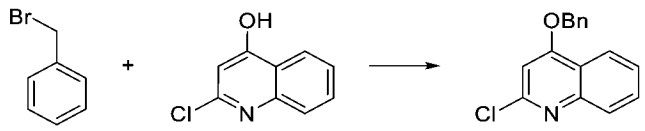
【0340】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-氯-喹啉-5-醇



【0341】 將4-苯甲氧基-2-氯-5-甲氧基-喹啉(100 mg，0.334 mmol)、溴化氫(2.0 mL之48w/v%，11.7 mmol)、碘化鈉(50 mg，0.33 mmol)之混合物加熱至90℃持續18 h。藉由逆相層析法(1-100% CH_3CN/水)純化得到4-苯甲氧基-2-氯-喹啉-5-醇(14 mg，15%)。ESI-MS *m/z*計算值285.06，實驗值286.05 $(M+1)^+$。

【0342】 **中間物A-4**

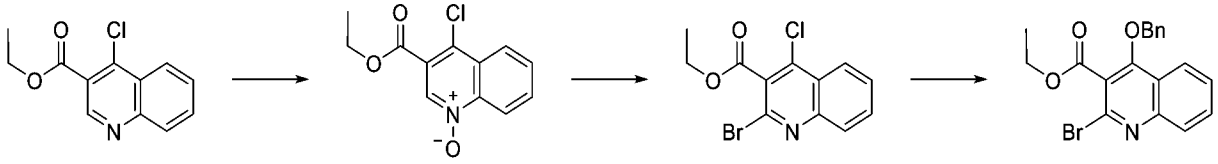
【0343】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-氯-喹啉



【0344】 在0℃在氮氣氛圍下將氫化鈉(16 mg，0.68 mmol)逐份添

加至含2-氯喹啉-4-醇(102 mg，0.570 mmol)之DCM (1 mL)中。將混合物在室溫下攪拌10 min且又在0℃下冷卻且添加苯甲基溴(75 μL，0.63 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，隨後分配於鹽水(20 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離各層，且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(1-100%乙酸乙酯/己烷)純化得到呈白色固體狀之4-苯甲氧基-2-氯-喹啉(139 mg，90%)。ESI-MS *m/z*計算值269.06，實驗值270.11 $(M+1)^+$。

【0345】 **中間物A-5**



【0346】 **步驟1**：4-氯-1-氧負離子基-喹啉-1-鎓-3-甲酸乙酯

【0347】 4-氯-1-氧負離子基-喹啉-1-鎓-3-甲酸乙酯係由4-氯喹啉-3-甲酸乙酯使用中間物A-4步驟2中發現之類似程序使用氯仿作為溶劑來製備。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值251.03，實驗值252.1 $(M+1)^+$。

【0348】 **步驟2**：2-溴-4-氯-喹啉-3-甲酸乙酯

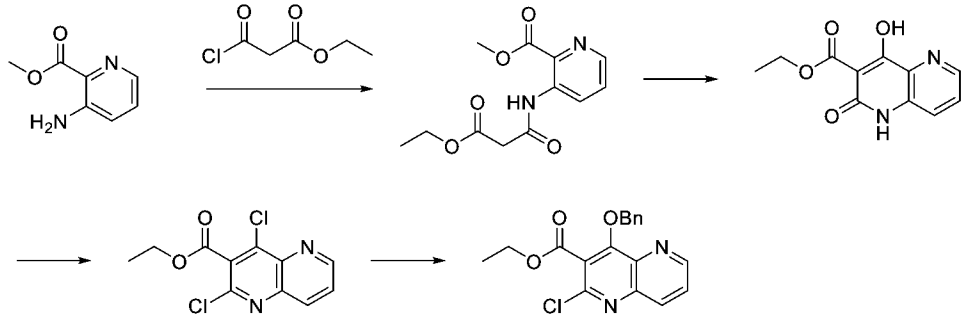
【0349】 將$POBr_3$(1.20 g，3.98 mmol)添加至4-氯-1-氧負離子基-喹啉-3-甲酸乙酯(1.0 g，3.5 mmol)於氯仿(15 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2 h 將冰水(30 mL)添加至反應混合物中且分離各層。水層用DCM (2 × 25 mL)萃取，且合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到1.17 g橙色固體。將粗產物在真空下吸附於矽

膠上且藉由矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈白色固體狀之2-溴-4-氯-喹啉-3-甲酸乙酯(771 mg，69%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值312.95,實驗值314.0 $(M+1)^+$。

【0350】 **步驟3**：4-苯甲氧基-2-溴-喹啉-3-甲酸乙酯

【0351】 4-苯甲氧基-2-溴-喹啉-3-甲酸乙酯係由2-溴-4-氯-喹啉-3-甲酸乙酯使用中間物A-1步驟1中發現之類似程序使用DMF作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值385.03，實驗值386.0 $(M+1)^+$。

【0352】 **中間物A-6**



【0353】 **步驟1**：3-[([3-乙氧基-3-側氧基-丙醯基)胺基]吡啶-2-甲酸甲酯

【0354】 向含3-胺基吡啶-2-甲酸甲酯(20.0 g，132 mmol)之DCM (200 mL)中添加3-氯-3-側氧基-丙酸乙酯(19.8 g，132 mmol)。將反應物在回流下攪拌45 min，隨後歷經20 min冷卻至室溫。添加DCM (600 mL)且有機溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液(600 mL)及鹽水(400 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之3-[(3-乙氧基-3-側氧基-丙醯基)胺基]吡啶-2-甲酸甲酯(26.16 g，72%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.53 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.46 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.52 (m,

1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.06 (d, 3H, *J* = 1.8 Hz), 3.57 (d, 2H, *J* = 1.1 Hz), 1.33 (td, 3H, *J* = 7.1, 1.8 Hz)。ESI-MS *m/z*計算值266.09，實驗值267.0 $(M+1)^+$。

【0355】 **步驟2**：4-羥基-2-側氧基-1*H*-1,5-啥啶-3-甲酸乙酯

【0356】 在5℃在氬氣下歷經5 min向含3-[(3-乙氧基-3-側氧基-丙醯基)胺基]吡啶-2-甲酸甲酯(24.16 g，87.65 mmol)之乙醇(240 mL)中添加含乙醇鈉(12.9 g，190 mmol)之乙醇(120 mL)。在室溫下攪拌反應物1 h，隨後冷卻至0℃且使用4 M HCl調節至pH 7。將溶液在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之粗製4-羥基-2-側氧基-1*H*-1,5-啥啶-3-甲酸乙酯(30.15 g，147%)，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H, *J* = 8.3, 4.4 Hz), 4.17 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz)。ESI-MS *m/z*計算值234.06，實驗值234.9 $(M+1)^+$。

【0357】 **步驟3**：2,4-二氯-1,5-啥啶-3-甲酸乙酯

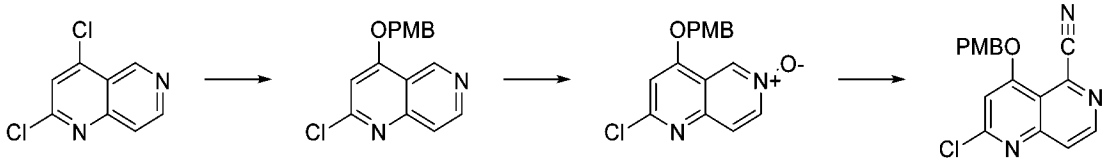
【0358】 向氧氯化磷(33.5 g，17 mL，218 mmol)中添加4-羥基-2-側氧基-1*H*-1,5-啥啶-3-甲酸乙酯(1.75 g，7.47 mmol)。將反應物在120℃下加熱16 h。歷經1 h將反應物冷卻至室溫，隨後在減壓下濃縮。使用甲苯(2 × 50 mL)使殘餘物共沸。將固體添加至冰水(100 mL)中且用碳酸鈉中和。用DCM (2 × 50 mL)萃取水性混合物。合併有機相，用鹽水溶液(30 mL)洗滌經合，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/庚烷)純化得到2,4-二氯-1,5-啥啶-3-甲酸乙酯(1.05 g，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (dd, 1H, *J* = 4.2, 1.6 Hz), 8.39 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.6 Hz), 7.81 (dd, 1H, *J* = 8.5, 4.2 Hz), 4.59 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz),

1.50 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz)。ESI-MS *m/z*計算值270.00，實驗值270.88 $(M+1)^+$。

【0359】 **步驟4**：4-苯甲氧基-2-氯-1,5-啶啶-3-甲酸乙酯

【0360】 4-苯甲氧基-2-氯-1,5-啶啶-3-甲酸乙酯係由2,4-二氯-1,5-啶啶-3-甲酸乙酯使用中間物A-1步驟1中發現之類似程序來製備]。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.99 (dd, 1H, *J* = 4.1, 1.7 Hz), 8.32 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.7 Hz), 7.71 (dd, 1H, *J* = 8.6, 4.0 Hz), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.42 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz)。ESI-MS m/z計算值342.08，實驗值343.0 $(M+1)^+$。

【0361】 **中間物A-7**



【0362】 **步驟1**：2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1,6-啶啶

【0363】 在0℃向2,4-二氯-1,6-啶啶(3.29 g，16.5 mmol)及(4-甲氧基苯基)甲醇(2.28 g，2.05 mL，16.47 mmol)於DCM(33 mL)及2-MeTHF (33 mL)中之混合物中逐份添加氫化鈉(715 mg，60%於礦物油中，17.88 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1 h，隨後逐漸升溫至室溫且攪拌19.5 h。將混合物倒入0.1 M HCl水溶液(100 mL)及2-MeTHF (100 mL)之攪拌混合物中。分離各層，且用額外的2-MeTHF (2 × 100 mL)萃取水層。有機層經合併且用水(2 × 50 mL)、1:1水/鹽水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。溶液經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(5-100%乙酸乙酯/庚烷)純化得到呈淡黃色固體狀之2-氯-4-[(4-甲氧基苯氧基)甲氧基]-1,6-啶啶(1.95 g，39%)。ESI-MS m/z計算值300.06，實驗值301.2 $(M+1)^+$。^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值300.06，實驗值301.2 $(M+1)^+$。

【0364】 **步驟2**：2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-氧負離子基-1,6-嗆啶-6-鎓

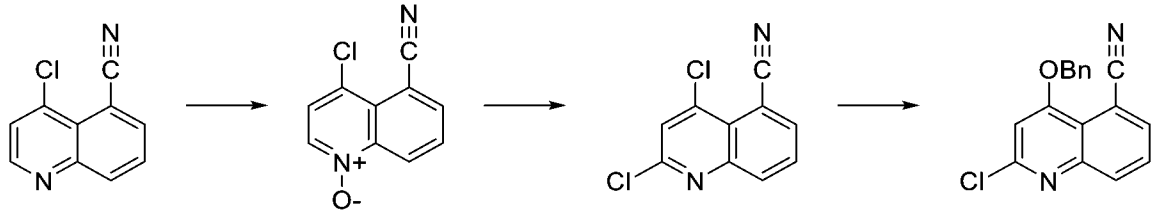
【0365】 將2-氯-4-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,6-嗆啶(5.0 g，16.6 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液冷卻至0℃且用固體3-氯過氧苯甲酸(4.7 g，21 mmol)處理。使反應物升溫至室溫且攪拌4 h。混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)淬滅且分離各層。水層用額外的DCM (3×25 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且*在真空*濃縮，得到2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-氧負離子基-1,6-嗆啶-6-鎓(5.1g，97%)。ESI-MS *m/z*計算值316.06，實驗值317.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)。

【0366】 **步驟3**：2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1,6-嗆啶-5-甲腈

【0367】 在氮氣氛圍下向2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-氧負離子基-1,6-嗆啶-6-鎓(6.1 g，19.3 mol)於DCM (50 mL)之溶液中添加氰化三甲基矽烷(6.8 mL，51 mmol)，接著添加TEA (8 mL，57.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20 h。用水淬滅反應物且用DCM (3×)萃取水層。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/DCM)純化得到2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1,6-嗆啶-5-甲腈(5.5 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (d,

J = 5.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)。

【0368】 **中間物A-8**



步驟1：4-氯-1-氧負離子基-喹啉-1-鎓-5-甲腈

將4-氯喹啉-5-甲腈(840 mg，4.45 mmol)及*m*-CPBA (1.36 g，5.52 mmol)於DCM (12 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅且用DCM (3×)萃取。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到4-氯-1-氧負離子基-喹啉-1-鎓-5-甲腈(910 mg，100%)。ESI-MS *m/z*計算值204.01，實驗值205.0 $(M+1)^+$。

步驟2：2,4-二氯喹啉-5-甲腈

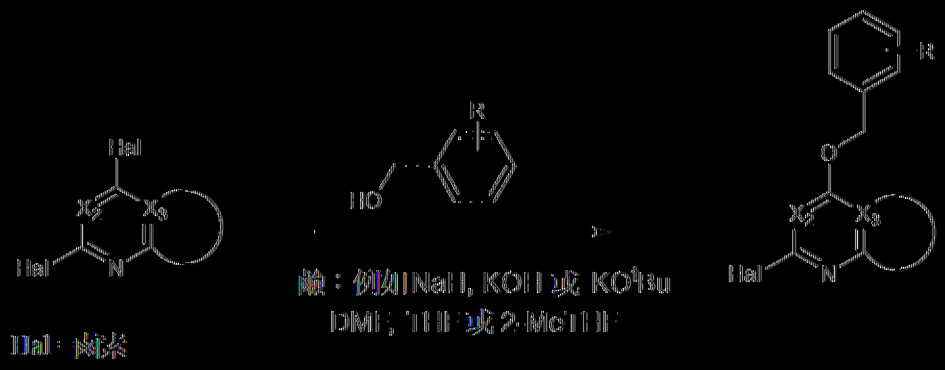
將裝有4-氯-1-氧負離子基-喹啉-1-鎓-5-甲腈(900 mg，4.40 mmol)及$POCl_3$(4.0 mL，42.9 mmol)之小瓶在50℃下加熱4 h。使混合物冷卻至室溫且倒入冰上。過濾所得沈澱物，且用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中且用飽和碳酸氫鈉溶液(2×)洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/己烷)純化得到2,4-二氯喹啉-5-甲腈(680 mg，69%)。ESI-MS *m/z*計算值221.97，實驗值223.0 $(M+1)^+$。

步驟3：4-苯甲氧基-2-氯-喹啉-5-甲腈

在0℃向苯甲醇(232 μL，2.24 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(98 mg，60 w/w%，2.45 mmol)且使混合物升溫至室溫且攪拌30 min。隨後將混合物冷卻至-40℃且添加2,4-二氯喹啉-5-甲腈(500 mg，2.24 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。將混合物冷卻至0℃，用

水淬滅且用乙酸乙酯(3×)萃取。有機相用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/己烷)純化得到呈灰白色固體狀之4-苯甲氧基-2-氯-吡啉-5-甲腈(410 mg，62%)。ESI-MS *m/z*計算值294.05，實驗值295.6 (M+1)$^+$。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.92 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 5.56 (s, 2H)。亦分離出區位異構物2-苯甲氧基-4-氯-吡啉-5-甲腈。ESI-MS *m/z*計算值294.06，實驗值295.1 (M+1)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (m, 2H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 5.53 (s, 2H)。

〔0369〕 用於製備中間物A之通用流程



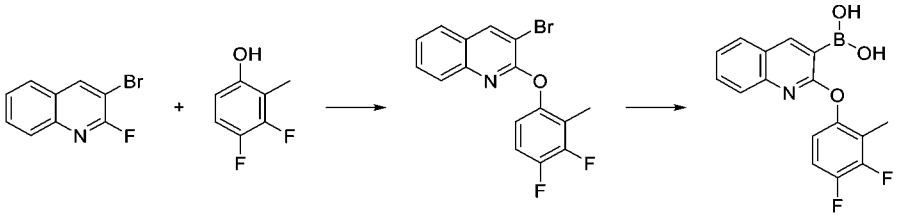
〔0370〕 表1中之中間物使用對應二氯-吡啶或二氯-嘧啶及於中間物A-1步驟1中發現之類似程序來製備。二氯-吡啶或二氯-嘧啶係獲自商業來源。可使用苯甲醇或經取代之苯甲醇，諸如2-甲氧基苯甲醇。DMF、THF、2-MeTHF或此等溶劑之混合物可用作反應溶劑。

【0371】 表1

中間物	化合物名稱	MW &實驗值 $[M+H]^+$	NMR (以ppm為單位的偏移量)
中間物A-9	4-苯甲氧基-2-氯-7-氟-3-甲基-喹啉	301.07; 302.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (dd, J = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。
中間物A-10	4-苯甲氧基-2-氯-6-氟-3-甲基-喹啉	301.07 302.3	NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。
中間物A-11	4-苯甲氧基-2-氯-3-甲基-喹啉	283.08 284.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。
中間物A-12	4-苯甲氧基-2-氯-6-甲基-喹啉	283.08 284.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)。
中間物A-13	2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-8-甲基-喹啉	313.09; 314.3	
中間物A-14	4-苯甲氧基-2-氯-6-甲氧基-喹啉	299.07; 300.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。
中間物A-15	4-苯甲氧基-2-氯-5-甲氧基-喹啉	299.07; 301.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 - 7.52 (m, 4H), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 1.56 (s, 3H)。
中間物A-16	4-苯甲氧基-2-氯-8-氟-喹啉	287.05; 288.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 - 7.91 (m, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 7H), 6.88 (s, 1H), 5.29 (s, 2H)。
中間物A-17	4-苯甲氧基-2-氯-7-氟-喹啉	287.05; 288.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 5H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.28 (s, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -107.64 - -108.00 (m, 1F)。
中間物A-18	4-苯甲氧基-2-氯-6-氟-喹啉	287.05; 288.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz,

中間物	化合物名稱	MW &實驗值 $[M+H]^+$	NMR (以ppm為單位的偏移量)
			1H), 7.53 - 7.38 (m, 6H), 6.83 (s, 1H), 5.27 (s, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -112.82 - -113.06 (m, 1F)。
中間物A-19	2-氯-5-氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹啉	317.06; 316.0 $(M-1)^-$	^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.63 (td, 1H, *J* = 8.2, 5.4 Hz), 7.47 (dd, 2H, *J* = 11.5, 2.8 Hz), 7.17 (ddd, 1H, *J* = 11.7, 7.9, 1.0 Hz), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。
中間物A-20	4-苯甲氧基-2-氯-1,5-嗌啶	270.06; 271.0	^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 5.44 (s, 2H)
中間物A-21	4-苯甲氧基-2-氯-1,8-嗌啶	270.06; 271.1	^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 6H), 6.91 (s, 1H), 5.29 (s, 2H)。
中間物A-22	4-苯甲氧基-2-氯-5-氟-喹唑啉	288.05; 289.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (td, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 4H), 5.65 (s, 2H)。
中間物A-23	4-苯甲氧基-2-氯-5,7-二甲氧基-喹啉	329.08; 330.01	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.88 (s, 6H)。
中間物A-24	4-苯甲氧基-2-氯-6-甲氧基-喹啉	299.07; 300.0	^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。

【0372】 **中間物B-1**



【0373】 **步驟1**：3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹啉

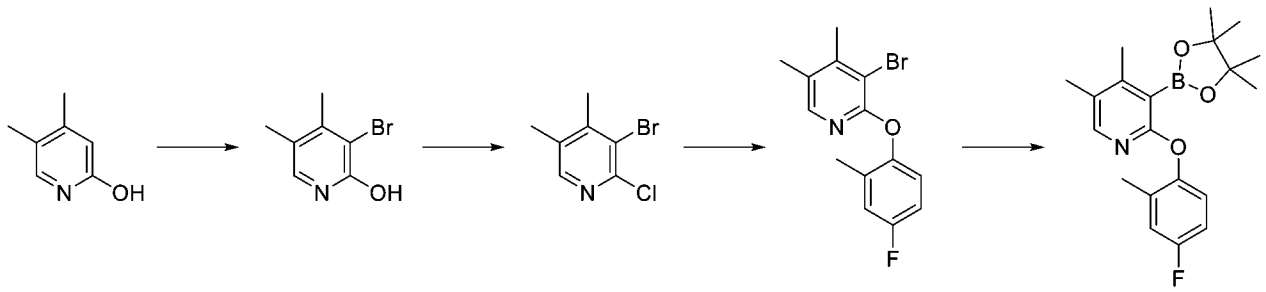
【0374】 向3-溴-2-氟-喹啉(500 mg，2.21 mmol)及3,4-二氟-2-甲基-苯酚(478 mg，3.32 mmol)於DMSO (12 mL)中之混合物中添加碳酸銫

(1.8 g，5.5 mmol)。將所得混合物在55℃攪拌4 h。將反應物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使用矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/己烷)純化得到3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)嗪啉(596 mg，77%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.17 (ddd, J = 9.1, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 2.2 Hz, 3H)。 ESI-MS m/z計算值348.99，實驗值350.0 $(M+1)^+$。

【0375】 **步驟2**：[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-嗪啉基]硼酸

【0376】 將3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)嗪啉(600 mg，1.71 mmol)於THF (4 mL)中之溶液在78℃用n-BuLi (750 µL，2.5 M於己烷中，1.9 mmol)逐滴處理。將反應混合物攪拌30 min，隨後用硼酸三異丙酯(550 µL，2.40 mmol)逐滴處理。將混合物在-78℃攪拌30 min，隨後自冷卻浴移除且用NH_4Cl飽和水溶液淬滅。混合物用二乙醚稀釋且分離各層。水層用額外的二乙醚(3×)萃取，且合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-嗪啉基]硼酸(505 mg，94%)。ESI-MS m/z計算值315.09，實驗值316.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.94 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 2.06 (dd, J = 5.4, 2.3 Hz, 3H)。

【0377】 **中間物B-2**



【0378】 **步驟1**：3-溴-4,5-二甲基-吡啶-2-醇

【0379】 向4,5-二甲基吡啶-2-醇(2.0 g，16 mmol)於乙酸(20 mL)中之溶液中添加溴(2.8 g，0.9 mL，17.5 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌90 h。將其傾入攪拌之碳酸鉀20%水溶液(250 mL)上，隨後用水(50 mL)稀釋。破碎之固體藉由布氏過濾(Büchner filtration)回收且*在真空中*乾燥，得到呈白色固體狀之3-溴-4,5-二甲基-吡啶-2-醇(2.79 g，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.45 (br. s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值200.98，實驗值202.1 $(M+1)^+$。

【0380】 **步驟2**：3-溴-2-氯-4,5-二甲基-吡啶

【0381】 將3-溴-4,5-二甲基-吡啶-2-醇(6.5 g，29 mmol)於$POCl_3$(52.6 g，32 mL，343 mmol)中之之溶液在110℃攪拌30 h。在減壓下移除氧氯化磷。將殘餘物溶解於DCM (100 mL)中，隨後倒入攪拌的飽和碳酸氫鈉水溶液(400 mL)中。分離各層且用DCM (2 × 100 mL)萃取水層。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物在真空下吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(120 g二氧化矽，0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈白色固體狀之3-溴-2-氯-4,5-二甲基-吡啶(6.06 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值218.95,實驗值220.0 $(M+1)^+$。

【0382】 **步驟3**：3-溴-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,5-二甲基-吡啶

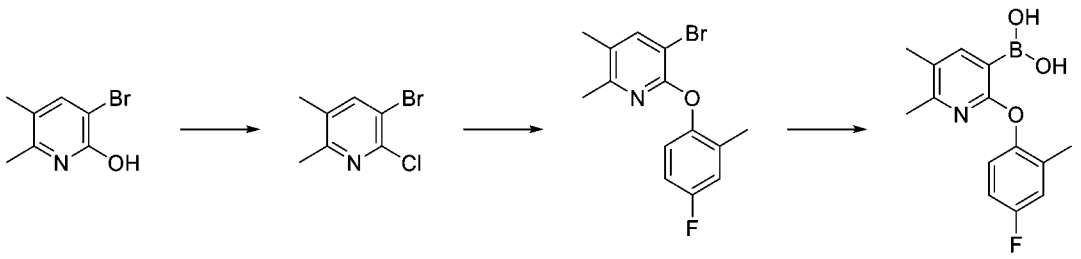
【0383】 3-溴-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,5-二甲基-吡啶係由3-溴-2-

氯-4,5-二甲基-吡啶及4-氟-2-甲基-苯酚使用於中間物B-1步驟1中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值309.02，實驗值310.1 $(M+1)^+$。

【0384】 **步驟4**：2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶

【0385】 將3-溴-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,5-二甲基-吡啶(2.05 g，6.60 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊烷(3.3 g，13 mmol)、乙酸鉀(1.9 g，19.4 mmol)及Pd(dppf)Cl_2.DCM (430 mg，0.527 mmol)於DMSO (30 mL)中之混合物在110℃攪拌4 h。將反應混合物冷卻至室溫且分配於水(100 mL)與MTBE (500 mL)之間。雙相混合物經由Celite®過濾，且分離各層。有機層用水(4×)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物在真空下吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(120 g二氧化矽，0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到1.4 g材料。將固體於戊烷(5 mL)中濕磨，過濾且*在真空中*乾燥固體，得到呈白色固體狀之2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶(749 mg，31%)。ESI-MS *m/z*計算值357.19，實驗值358.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.38 (s, 12H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -119.47 - -119.80 (m, 1F)。

【0386】 **中間物B-3**



【0387】 **步驟1**：3-溴-2-氯-5,6-二甲基-吡啶

【0388】 將3-溴-5,6-二甲基-吡啶-2-醇(2.0 g，9.9 mmol)於$POCl_3$(17.2 g，10.5 mL，112 mmol)中之溶液用氮氣吹掃10 min，隨後在110℃加熱30 h。在減壓下移除氧氯化磷。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)中，隨後傾入攪拌的飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)上。分離各層且用DCM (2 × 50 mL)萃取水層。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮，得到灰色粗殘餘物。粗殘餘物藉由矽膠層析(40 g二氧化矽，0-15%乙酸乙酯/庚烷)純化，獲得呈白色固體狀之3-溴-2-氯-5,6-二甲基-吡啶(2.11 g，97%)。ESI-MS *m/z*計算值218.95，實驗值220.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

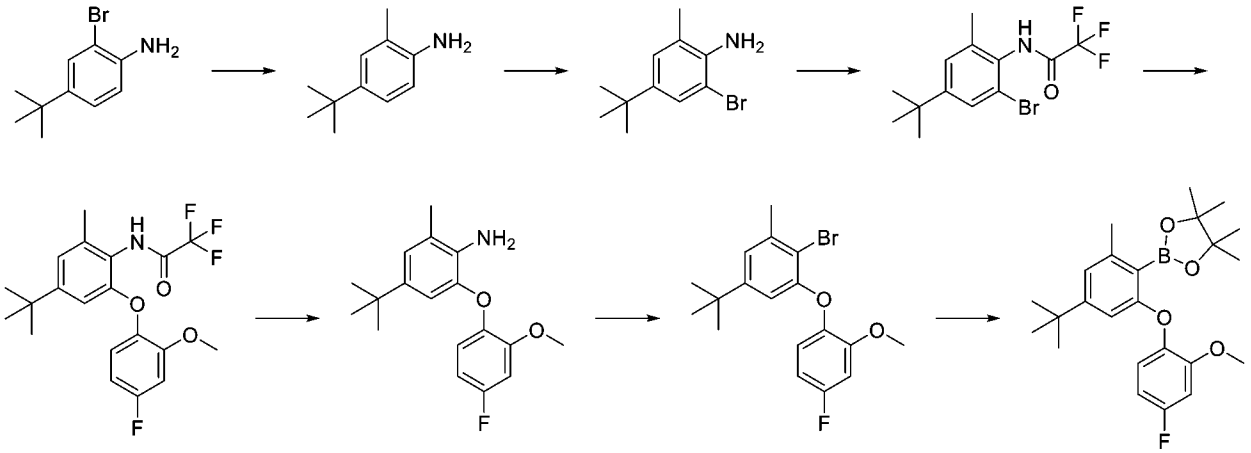
【0389】 **步驟2**：3-溴-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5,6-二甲基-吡啶

【0390】 3-溴-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5,6-二甲基-吡啶係由3-溴-2-氯-5,6-二甲基-吡啶及4-氟-2-甲基-苯酚使用中間物B-1步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值309.02，實驗值310.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

【0391】 **步驟3**：[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5,6-二甲基-3-吡啶基]硼酸

【0392】 在-78℃在氮氣氛下向3-溴-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5,6-二甲基-吡啶(160 mg，0.490 mmol)於二乙醚(2.4 mL)中之溶液中緩慢添加*n*-BuLi於己烷(210 μL，2.5 M，0.53 mmol)中之溶液。隨後將混合物在此溫度攪拌1 h，其後逐滴添加硼酸三甲酯(93 mg，100 μL，0.90 mmol)於二乙醚(0.8 mL)中之溶液。使所得反應混合物升溫至室溫(1.5 h)且在室溫下攪拌2 h。用氯化銨飽和水溶液(4 mL)淬滅反應物。分離各層，且用乙酸乙酯(3 × 8 mL)萃取水層。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由逆相層析法(C18，5-100% CH_3CN/0.1%甲酸)純化得到呈白色固體狀之[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5,6-二甲基-3-吡啶基]硼酸(98 mg，72%)。ESI-MS *m/z*計算值275.11，實驗值276.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

【0393】 **中間物B-4**



【0394】 **步驟1**：4-*三級*丁基-2-甲基-苯胺

【0395】 向2-溴-4-*三級*丁基-苯胺(25 g，110 mmol)於二噁烷(750 mL)及水(85 mL)中之溶液中添加甲基硼酸(32.8 g，548 mmol)、三環己基膦(6.3 g，22.5 mmol)及磷酸鉀(70 g，330 mmol)。混合物用氮氣鼓泡5 min，隨後添加乙酸鈀(2.5 g，11 mmol)。將混合物在110℃加熱18 h。粗

製物在Celite®上過濾且用二氯甲烷(300 mL)洗滌。濾液用鹽水(2×200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(330 g二氧化矽，0-30%乙酸乙酯/庚烷)純化得到呈深色油狀之4-*三級*丁基-2-甲基-苯胺(16.9 g，94%)。ESI-MS *m/z*計算值163.14，實驗值164.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.52 (br s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。

【0396】 **步驟2**：2-溴-4-*三級*丁基-6-甲基-苯胺

【0397】 將*N*-溴代丁二醯亞胺(20.5 g，115 mmol)緩慢添加至4-*三級*丁基-2-甲基-苯胺(19.57 g，119.9 mmol)於二氯甲烷(1.2 L)中之冷(-30℃)溶液中 將反應混合物在-30℃下攪拌3 h，隨後用水(700 mL)淬滅反應物。一旦升溫至室溫，將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈深色油狀之粗製2-溴-4-*三級*丁基-6-甲基-苯胺(29.14 g，96%)。粗產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS *m/z*計算值241.05，實驗值242.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

【0398】 **步驟3**：*N*-(2-溴-4-*三級*丁基-6-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺

【0399】 在0℃將三氟乙酸酐(20 mL，144 mmol)逐滴添加至2-溴-4-*三級*丁基-6-甲基-苯胺(29.14 g，114.6 mmol)及三乙胺(24 mL，172 mmol)於二氯甲烷(300 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌3 h，隨後添加水(200 mL)且使用二氯甲烷(3×100 mL)萃取混合物。有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下

濃縮，得到呈棕色固體狀之*N*-(2-溴-4-三級丁基-6-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(40.05 g，100%)。粗物質不經任何進一步純化即用於下一步驟。ESI-MS *m/z*計算值337.03，實驗值338.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。

【0400】 **步驟4**：*N*-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2,2,2-三氟-乙醯胺

【0401】 *N*-(2-溴-4-三級丁基-6-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(87.8 g，235 mmol)、4-氟-2-甲氧基-苯酚(39.9 g，32 mL，281 mmol)、碳酸銫(230 g，706 mmol)及*N*,*N*-二甲基甘胺酸(24.2 g，235 mmol)於二噁烷(920 mL)中之溶液用氬脫氣10 min，隨後添加碘化銅(I) (13.4 g，70.4 mmol)。使反應物在氬氣下升溫至60℃持續20 h，隨後使其冷卻。反應物經由Celite®過濾且濃縮。Celite®用溫水(1.2 l)及乙酸乙酯(600 mL)洗滌，將其與濃縮物合併且分離各相。用乙酸乙酯(3 × 400 mL)萃取水溶液。合併之有機物用水(3 × 400 mL)隨後鹽水(400 mL)洗滌，經硫酸鈉及矽膠乾燥，過濾且濃縮。將粗物質在庚烷(200 mL)中沸騰，使其緩慢冷卻至室溫，隨後冷卻至0℃。藉由過濾收集固體得到*N*-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(70.3 g，75%)。ESI-MS *m/z*計算值399.15，實驗值400.16 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (br s, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 6.61 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.21 (s, 9H)。

【0402】 **步驟5**：4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯

胺

【0403】 向*N*-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(70 g，175 mmol)於乙醇(875 mL)中之溶液中添加NaOH (350 mL，2 M，700 mmol)，且將混合物在回流下攪拌3 h。使反應物冷卻，隨後在減壓下移除乙醇。殘餘物用鹽水(300 mL)稀釋，隨後用CPME (3 × 250 mL)萃取。合併之有機物用1 N NaOH (200 mL)，隨後鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯胺(54.9 g，100%)。ESI-MS *m/z*計算值303.16，實驗值304.14 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.59-6.52 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。

【0404】 **步驟6**：2-溴-5-三級丁基-1-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-苯

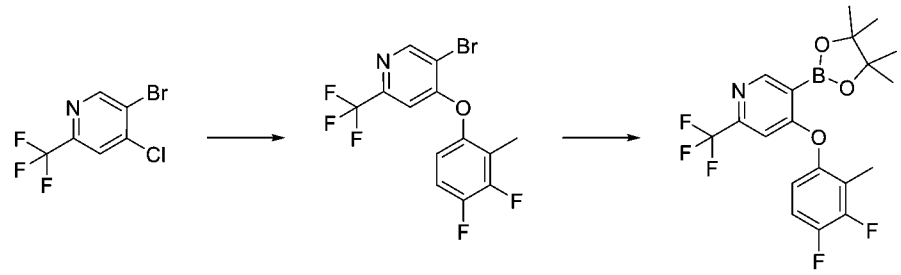
【0405】 在室溫下歷經40 min向溴化銅(II) (48.6 g，218 mmol)、溴化鋰(45.4 g，523 mmol)及亞硝酸三級丁酯(19.7 g，16 mL，172 mmol)於CH_3CN (700 mL)中之漿液中添加4-三級-丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯胺(54.9 g，174 mmol)於CH_3CN (420 mL)中之溶液。使反應物升溫至60℃持續4 h，隨後使其冷卻。反應物用1 N HCl(800 mL)淬滅且用CPME(3×300 mL)萃取。合併之有機物用水(2×300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(0-2%乙酸乙酯/庚烷)純化得到2-溴-5-三級丁基-1-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-苯(41.3 g，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.61-6.56 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.45

(s, 3H), 1.20 (s, 9H)。

【0406】 **步驟7**：2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷

【0407】 在-78℃將*n*-BuLi (1.2 mL，2.5 M，3.0 mmol)緩慢添加至2-溴-5-*三級*-丁基-1-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-苯(1.0 g，2.7 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌15 min，隨後緩慢添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(684 mg，0.75 mL，3.68 mmol)於THF (5 mL)中之預冷卻溶液。將反應混合物在-78℃攪拌1.5 h，隨後升溫至0℃。反應混合物用水(20 mL)淬滅，倒入1:1飽和氯化鈉/水溶液(50 mL)中且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。有機層經合併，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈透明油狀之2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(890 mg，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.76 - 6.62 (m, 3H), 6.59 - 6.47 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.24 (s, 12H)。

【0408】 **中間物B-5**



【0409】 **步驟1**：5-溴-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶

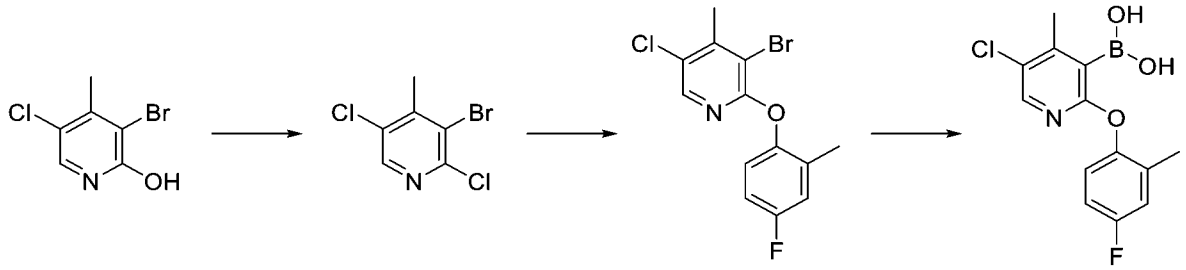
【0410】 5-溴-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶係由5-溴-4-氯-2-(三氟甲基)吡啶及3,4-二氟-2-甲基-苯酚使用中間物B-1步驟1中

發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值366.96，實驗值367.93 $(M+1)^+$。

【0411】 **步驟2**：4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶

【0412】 4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序來製備。藉由矽膠層析(40g二氧化矽，0-100%乙酸乙酯/己烷)純化，，得到呈透明油狀之4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(402 mg，54%)。ESI-MS *m/z*計算值415.14，實驗值334.16 $(M+1)^+$。咸信產物頻哪醇酯在LC/MS條件下水解為硼酸。

【0413】 **中間物B-6**



【0414】 **步驟1**：3-溴-2,5-二氯-4-甲基-吡啶

【0415】 將3-溴-5-氯-4-甲基-吡啶-2-ol(10 g，45 mmol)及$POCl_3$(65.8 g，40 mL，429 mmol)之混合物在90℃加熱24 h。使溫度升高至105℃且攪拌混合物18 h。隨後將其在120℃攪拌3 h。使其冷卻至室溫且在減壓下蒸發$POCl_3$。將殘餘物傾入水(400 mL)、乙酸乙酯(200 mL)及碳酸鈉(80 g)之攪拌混合物中。30 min之後，分離各層。水層用乙酸乙酯(200 mL)萃取。有機層經合併且用水(100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈棕色油狀之3-溴-2,5-二氯-

4-甲基-吡啶(9.38 g，87%)。ESI-MS *m/z*計算值238.89，實驗值240.0 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 2.59 (s, 3H)。

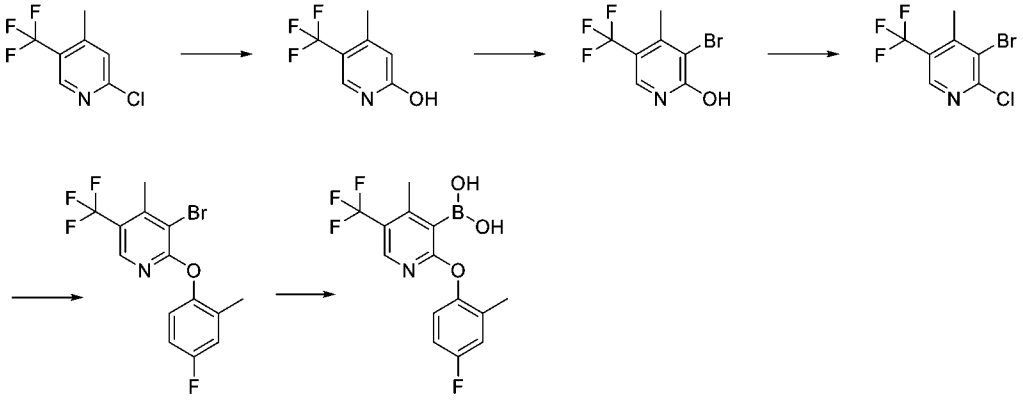
【0416】 **步驟2**：3-溴-5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-吡啶

【0417】 3-溴-5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-吡啶係由3-溴-2,5-二氯-4-甲基-吡啶及4-氟-2-甲基-苯酚使用中間物B-1步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值 328.96，實驗值329.9 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.05-6.89 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

【0418】 **步驟3**：[5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-3-吡啶基]硼酸

【0419】 5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-3-吡啶基]硼酸係由3-溴-5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-吡啶使用中間物B-3步驟3中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值295.06，實驗值296.2 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.05-6.86 (m, 3H), 5.69 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

【0420】 **中間物B-7**



【0421】

【0422】 **步驟1**：4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇

【0423】 將2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(5.0 g，25.6 mmol)、鹽

酸水溶液(20 mL，37 w/v%，203 mmol)、二噁烷(40 mL)及水(20 mL)之混合物在95℃攪拌48 h，隨後在80℃攪拌額外24 h。混合物用2 M氫氧化鈉水溶液(100 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)稀釋，隨後用乙酸乙酯(4 × 200 mL)萃取。合併之有機層用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-ol(4.82 g，98%)。ESI-MS *m/z*計算值177.04，實驗值178.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.21 (br. s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -61.29 (s, 3F)。

【0424】 **步驟2**：3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇

【0425】 向4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇(4.8 g，25 mmol)於乙酸(65 mL)中之溶液中添加溴(8.7 g，2.8 mL，54 mmol)。將混合物在室溫下攪拌65 h，隨後傾入碳酸鈉(90 g)、水(400 mL)及硫代硫酸鈉五水合物(17 g)之攪拌混合物中。水層用乙酸乙酯(3×250 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到米色固體(6.05 g)。將固體於1:1 MTBE/庚烷(30 mL)中濕磨且過濾。固體用1:1 MTBE/庚烷(15 mL)洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇(5.38 g，84%)。ESI-MS *m/z*計算值254.95，實驗值256.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.23 (br. s, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.53 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -60.81 (s, 3F)。

【0426】 **步驟3**：3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

【0427】 將3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇(4.09 g，16.0 mmol)及$POCl_3$(65.8 g，40 mL，429 mmol)之混合物在80℃攪拌23 h。使

混合物冷卻且緩慢倒入碳酸鈉(160 g)、水(400 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之攪拌混合物中。在添加期間添加冰以控制放熱。將混合物在室溫下攪拌30 min且分離各層。用額外的乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水層。合併之萃取物用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈淡棕色油狀之3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(3.87 g，87%)。ESI-MS *m/z*計算值272.92，實驗值273.8 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 2.63 (s, 3H)。19F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -61.06 (s, 3F)。

【0428】 **步驟4**：3-溴-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

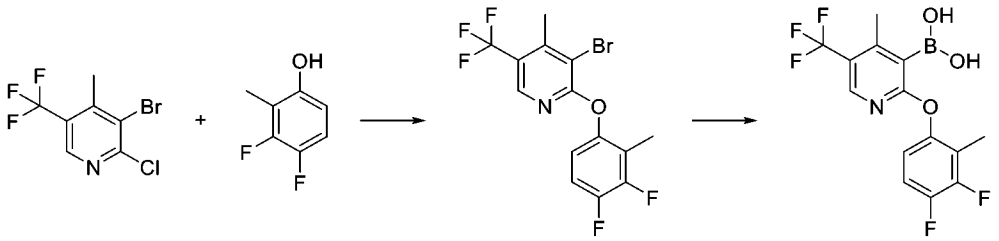
【0429】 將3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(11.30 g，41.17 mmol)、4-氟-2-甲基-苯酚(5.710 g，45.27 mmol)及碳酸銫(26.83 g，82.35 mmol)於DMSO (80 mL)中之混合物在室溫下攪拌90 min。將混合物分配於水與二乙醚之間且分離各層。水層用額外的二乙醚萃取且合併之有機層用1 N NaOH (2×)及鹽水洗滌，經MgSO4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(220 g二氧化矽，0-20%乙酸乙酯/己烷)純化得到3-溴-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(14.22 g，95%)。ESI-MS *m/z*計算值362.99，實驗值365.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.98 (td, J = 8.5, 3.4 Hz, 1H), 2.63 (app d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H)。

【0430】 **步驟5**：[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

【0431】 在-78℃在氬氣下將*n*-BuLi (4.7 mL，1.6 M於己烷中，7.5

mmol)之溶液緩慢添加至3-溴-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(2.56 g，6.82 mmol)於二乙醚(30 mL)中之攪拌溶液中。將混合物在-78℃下攪拌1 h。隨後逐滴添加硼酸三甲酯(1.2 g，1.3 mL，11.7 mmol)於二乙醚(10 mL)中之溶液。使混合物升溫至室溫，隨後用飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅。用額外的二乙醚(100 mL)萃取水相。經合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用己烷研磨且過濾得到呈淺黃色固體狀之[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(1.91 g，83%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.14-7.00 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.3--58.9 (3F), -118.3--117.9 (1F)。ESI-MS *m/z*計算值329.09,實驗值329.99 $(M+1)^+$。

【0432】 **中間物B-8**



【0433】 **步驟1**：3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

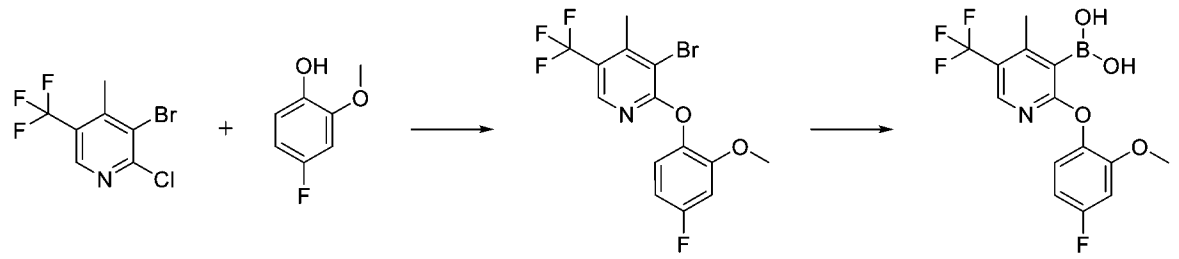
【0434】 將3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(2.63 g，9.58 mmol)及3,4-二氟-2-甲基-苯酚(2.6 g，18 mmol)之混合物溶解於DMSO (26 mL)中。向此溶液中添加碳酸銫(7.73 g，23.7 mmol)且將混合物在90℃攪拌2.5 h。使混合物冷卻至室溫，隨後用乙酸乙酯稀釋。有機溶液用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使用矽膠層析(120 g二氧化矽，0-20%乙酸乙酯/己烷)純化得到呈淡橙色固體狀之3-溴-2-(3,4-

二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(3.340 g，91%)。ESI-MS *m/z*計算值380.98，實驗值382.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.38 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 9.2, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。

【0435】 **步驟2**：[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

【0436】 在-78℃在氮氣氛圍下向3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(2.0 g，5.2 mmol)於二乙醚(20 mL)中之攪拌溶液中緩慢添加*n*-BuLi (2.5 mL，2.5 M於己烷中，6.25 mmol)中之溶液。將混合物在此溫度下攪拌20 min，之後逐滴添加硼酸三甲酯(1 mL，9 mmol)於二乙醚(6 mL)中之溶液。使所得混合物升溫至室溫且攪拌90 min。混合物用飽和氯化銨水溶液(150 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。材料藉由逆相層析(C18，5-95%乙腈/含有0.1%甲酸之水)純化且濃縮含產物之溶離份以移除乙腈。所得水溶液用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(1.64 g，90%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.06 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 3H), 2.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -60.66 (s, 3F), -137.75 - -137.88 (m, 1F), -140.42 - -140.54 (m, 1F)。 ESI-MS *m/z*計算值347.08，實驗值348.2 $(M+1)^+$。

【0437】 **中間物B-9**



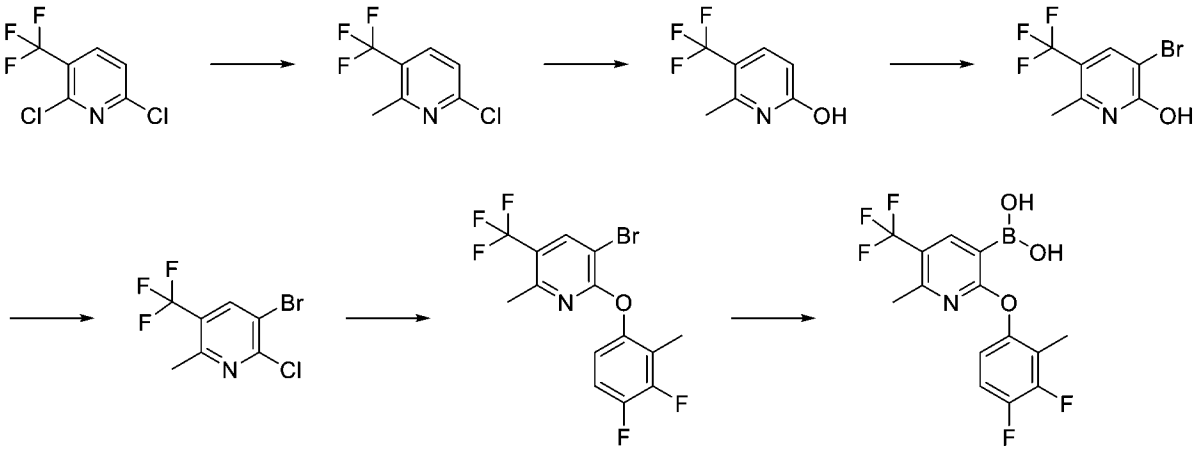
【0438】 **步驟1**：3-溴-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

【0439】 3-溴-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶係由3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶及4-氟-2-甲氧基-苯酚使用中間物B-7步驟4中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值378.98，實驗值380.15 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 10.4, 2.9 Hz, 1H), 6.72 (td, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)。

【0440】 **步驟2**：[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

【0441】 [2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸係由3-溴-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-1步驟2中發現之類似程序使用二乙醚作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值345.08，實驗值346.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 10.4, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H)。

【0442】 **中間物B-10**



【0443】 **步驟1**：6-氯-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶

【0444】 將密封燒瓶中之$Fe(acac)_3$(140 mg，0.394 mmol)及2,6-二氯-3-(三氟甲基)吡啶(2.0 g，9.3 mmol)之混合物抽成真空且置放於氮氣氛下。添加THF (40 mL)且使混合物冷卻至0℃。逐滴添加溴化甲基鎂(3.6 mL，3 M於二乙醚中，10.8 mmol)且將混合物在0℃攪拌3 h。混合物用水(50 mL)淬滅且使用乙酸乙酯(3 × 80 mL)萃取。有機層經合併，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之6-氯-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶(1.91 g，95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)。

【0445】 **步驟2**：6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇

【0446】 6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇係由6-氯-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-7步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值177.04，實驗值178.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.20 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.49 (m, 3H)。

【0447】 **步驟3**：3-溴-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇

【0448】 3-溴-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇係由6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇使用中間物B-7步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*

計算值254.95，實驗值255.79 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 2.33-2.25 (m, 3H)。

【0449】 **步驟4**：3-溴-2-氯-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

【0450】 3-溴-2-氯-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶係由3-溴-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇且使用中間物B-6步驟1中發現之類似程序來製。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 2.66-2.63 (m, 3H)。

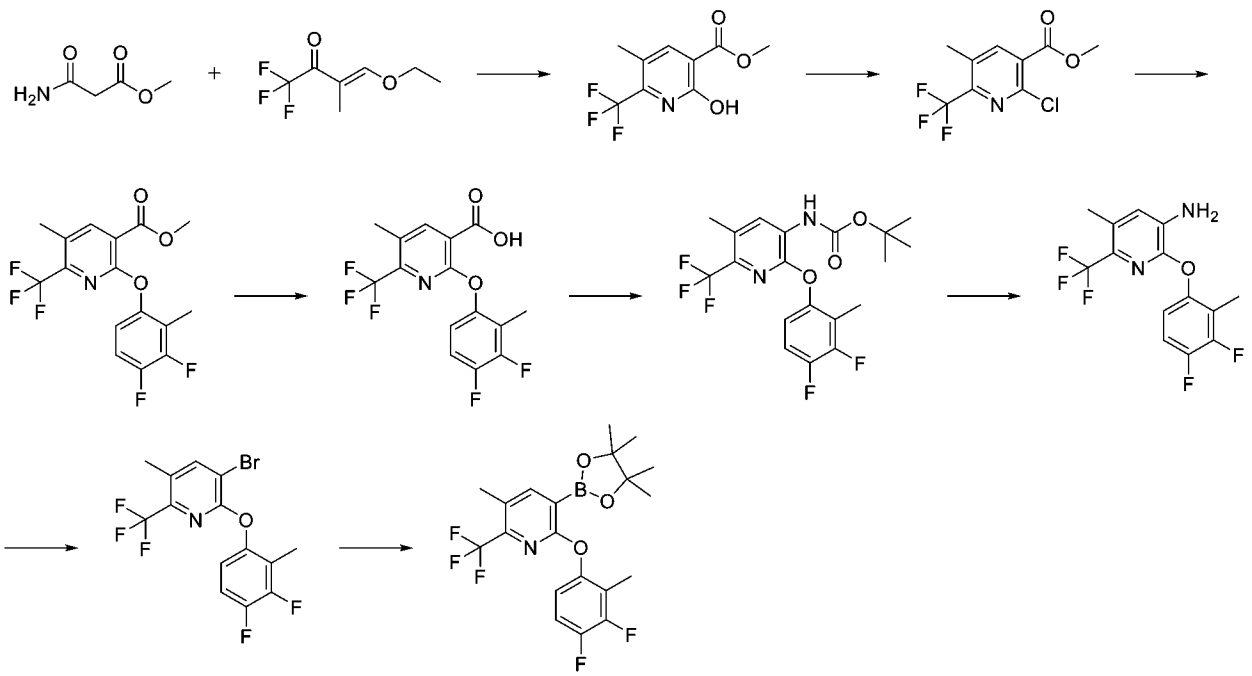
【0451】 **步驟5**：3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

【0452】 3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶係由3-溴-2-氯-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶及3,4-二氟-2-甲基-苯酚使用中間物B-1步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值380.98，實驗值381.96 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.02 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 2.40 (q, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。

【0453】 **步驟6**：[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

【0454】 [2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸係由3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-3步驟3中發現之類似程序使用硼酸三甲酯來製備。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.10 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 2.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H)。

【0455】 **中間物B-11**



【0456】 **步驟1**：2-羥基-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

【0457】 向3-胺基-3-側氧基-丙酸甲酯(9.6 g，82 mmol)及4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-甲基-丁-3-烯-2-酮(15 g，82 mmol)於甲醇(120 mL)中之溶液中添加含甲醇鈉之甲醇(23 mL，25 w/v%，106 mmol)。將反應混合物在回流下加熱1 h，隨後使其冷卻至室溫。藉由過濾移除沈澱物且用甲醇(2 × 250 mL)洗滌。將所得固體懸浮於乙酸乙酯(500 mL)及2 M鹽酸(500 mL)中。過濾固體且分離濾液。用乙酸乙酯(500 mL)再萃取水相。合併之有機萃取物用鹽水(500 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-羥基-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(11.4 g，56%)。ESI-MS *m/z*計算值235.04，實驗值233.97 $(M-1)^-$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.45 (m, 3H)。

【0458】 **步驟2**：2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

【0459】 將2-羥基-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(10 g，40.5 mmol)於純淨二氯磷酸苯酯(56.5 g，40 mL，268 mmol)中之溶液加熱至155℃持續6 h。將反應混合物冷卻至室溫，隨後以保持溫度低於45℃

之速率於乙酸乙酯(1000 mL)、水(250 mL)及碳酸鈉(60 g)之劇烈攪拌混合物中淬滅。隨後將混合物劇烈攪拌2 h。分離各層。用乙酸乙酯(200 mL)萃取水層。合併之有機層用水(500 mL)、鹽水(500 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/庚烷)純化得到呈白色固體狀之2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(6.15 g，56%)。ESI-MS *m/z*計算值253.01，實驗值253.96 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.53 (q, *J* = 1.7 Hz, 3H)。

【0460】 **步驟3**：2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

【0461】 2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯係由2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯及3,4-二氟-2-甲苯酚使用中間物B-1步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值361.07，實驗值362.06 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 6.99 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.45 (q, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。

【0462】 **步驟4**：2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸

【0463】 向2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(30 g，78.5 mmol)於甲醇(60 mL)、THF (120 mL)及水(60 mL)中之混合物中添加單水合氫氧化鋰(6.5 g，155 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h，且隨後在減壓下移除揮發物。使用2 M HCl將殘餘物酸化(約pH 6)。所得固體藉由過濾收集且乾燥，得到2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸(27 g，97%)。ESI-MS *m/z*計算值

347.06，實驗值346.0 $(M-1)^-$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 3H)。

【0464】 **步驟5**：*N*-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸*三級*丁酯

【0465】 向2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸(27 g，76 mmol)於甲苯(240 mL)中之溶液中添加三乙胺(16 mL，115 mmol)及DPPA (25.5 g，20 mL，93 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min且添加t-BuOH (45 mL)。隨後將混合物在110℃加熱2 h，冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯(400 mL)與水(200 mL)之間。用額外的乙酸乙酯(2×200 mL)萃取水層。合併之有機物用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使用矽膠層析(庚烷，接著10%乙酸乙酯/庚烷)純化得到*N*-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸*三級*丁酯(24 g，74%)。ESI-MS *m/z*計算值418.13，實驗值417.05 $(M-1)^-$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 2.40 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.56 (t, *J* = 5.0 Hz, 9H)。

【0466】 **步驟6**：2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺

【0467】 將*N*-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸*三級*-丁酯(24 g，56 mmol)於含HCl之二噁烷(150 mL，4 M，600 mmol)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。將混合物*在真空*中濃縮，得到2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(21.5 g，97%)。ESI-MS *m/z*計算值318.08，實驗值318.93 $(M+1)^+$。^1H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 2.33 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。

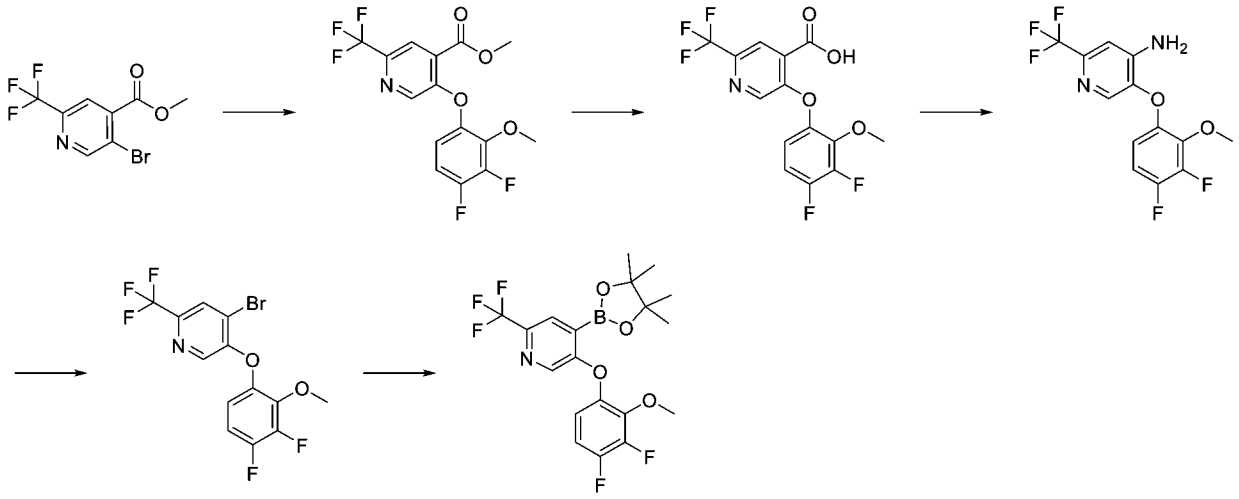
【0468】 **步驟7**：3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶

【0469】 在0℃在氬氣下將亞硝酸三級丁酯(208 mg，0.24 mL，2.02 mmol)逐滴添加至2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(300 mg，0.823 mmol)及溴化銅(II)(420 mg，1.88 mmol)於無水CH_3CN (6 mL)中之攪拌混合物中。在0℃下攪拌30 min之後，使混合物升溫至室溫且攪拌1 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。合併之有機物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。粗物質藉由矽膠急驟層析(0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化得到3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶(270 mg，83%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.91 (qd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 2.44 (q, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)。

【0470】 **步驟8**：2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶

【0471】 2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶係由3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-1步驟2中發現之類似程序使用2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷來製備。ESI-MS *m/z*計算值429.15，實驗值346.0 (M-頻哪醇)$^-$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.87 (qd, *J* = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 2.40 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.34 (s, 12H)。

【0472】 **中間物B-12**



【0473】 **步驟1**：5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯 5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯係由5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯及3,4-二氟-2-甲氧基-苯酚使用中間物B-4步驟4中發現之類似程序但無*N*,*N*-二甲基甘胺酸來製備。ESI-MS *m/z*計算值363.05，實驗值364.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.95 (td, *J* = 9.3, 7.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.3, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H)。

【0474】 **步驟2**：5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸

【0475】 5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸係由5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯使用中間物B-11步驟4中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值349.04，實驗值350.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.07 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.25 (td, *J* = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)。

【0476】 **步驟3**：5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-

4-胺

【0477】 5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺係由5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸使用中間物B-11步驟5中發現之類似程序經由步驟7來製備。ESI-MS *m/z*計算值320.06，實驗值321.1 $(M+1)^+$; 319.0 $(M-1)^-$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (td, *J* = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.3, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H)。

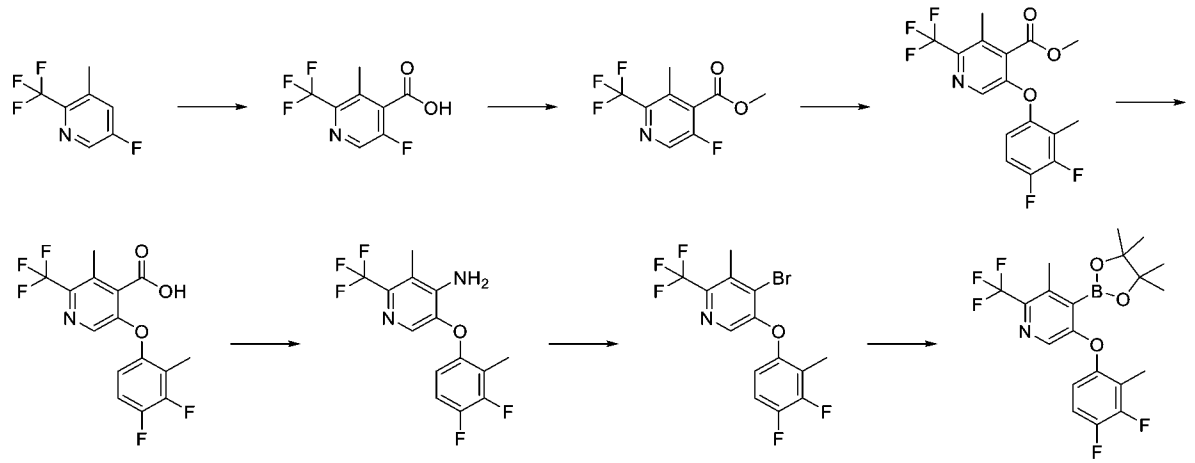
【0478】 **步驟4**：4-溴-5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶

【0479】 4-溴-5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶係由5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺使用中間物B-4步驟6中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值382.96，實驗值384.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.02 - 6.84 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H)。

【0480】 **步驟5**：5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶

【0481】 5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶係使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用$PdCl_2(PhP_3)_2$催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值431.13，實驗值350.1 (M-頻哪醇)$^+$。

【0482】 **中間物B-13**



【0483】 **步驟1**：5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸

【0484】 在-30℃將*n*-BuLi (62 mL，2.5 M於己烷中，155 mmol)之溶液逐滴添加至二異丙胺(16.3 g，22.5 mL，161 mmol)於THF (190 mL)中之溶液，且歷經30 min使反應混合物緩慢室溫至0℃。使反應混合物冷卻至-78℃且歷經25 min逐滴添加5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶(23.87 g，122.6 mmol)於THF (50 mL)中之溶液。1 h之後，一次性添加乾冰(55 g，1.2497 mol)(放熱= -74至-60℃)。10 min之後，使反應混合物緩慢升溫至室溫。1.5 h之後，添加庚烷(75 mL)、三級丁基甲基醚(100 mL)、氫氧化鈉之1.5 M水溶液(200 mL，8.4體積)及水(100 mL，4.2體積)且經由Celite®過濾雙相混合物。將有機層分離且用水(150 mL)萃取。將水層合併，用三級丁基甲基醚(150 mL)洗滌，用3.0 M鹽酸水溶液(200 mL，8.4體積)酸化，且用三級-丁基甲基醚(2× 200 mL，16.7體積)萃取。經合併之有機萃取物用15%氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮至42.6 g總重量。歷經30 min將此混合物緩慢冷卻至0℃，隨後用庚烷(50 mL)稀釋且將混合物在0℃攪拌15 min。濾出固體，用庚烷(50 mL)沖洗且在真空下乾燥，得到5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(15.59 g)。將母液在真空下濃縮至乾(9.04 g)，隨後將其引入三級丁基甲基醚(9 mL)中且將混合物在55℃加熱。10 min之後，歷經25 min添加

庚烷(20 mL，2.2體積)且使混合物緩慢冷卻至室溫隔夜。將所得固體過濾，用庚烷(25 mL)沖洗，且在真空下乾燥，得到5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸之第二產物(3.97 g)。將兩次產物合併，得到5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(19.56 g，70%)。ESI-MS *m/z*計算值223.03，實驗值222.1 $(M-1)^-$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.74 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.99 (s, 1F), -125.50 (s, 1F)。

【0485】 **步驟2**：5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

【0486】 在室溫下向5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(5.0 g，22 mmol)於甲醇(50.0 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加H_2SO_4(16 mL，300 mmol)。將反應混合物在80℃攪拌48 h。冷卻至室溫後，將混合物冷卻至0℃且添加2 M氫氧化鈉水溶液以將溶液調節至pH = 9。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋溶液且分離各層。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取水層。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(4.23 g，80%)。ESI-MS *m/z*計算值237.04，實驗值238.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.50 - 2.48 (m, 3H)。

【0487】 **步驟3**：5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

【0488】 5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯係由5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯及3,4-二氟-2-甲基-苯酚使用中間物B-1步驟1中發現之類似程序使用DMF作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值361.07，實驗值362.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.37 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.2, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 3H), 2.13 (d, J = 2.2 Hz, 3H)。

【0489】 **步驟4**：5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸

【0490】 將5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(407 mg，1.13 mmol)於乙醇(3 mL)中之溶液用NaOH (3 mL，2 M，6 mmol)處理且在70℃攪拌45 min。將反應物冷卻至室溫且分配於1 MHCl (10 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間。分離有機層且用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且*在真空中*濃縮，得到5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(400 mg，定量產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.36 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 9.3, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 3H), 2.15 (d, J = 2.1 Hz, 3H)。

【0491】 **步驟5**：5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺

【0492】 將DPPA (429 mg，1.56 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液逐滴添加至5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(391 mg，1.13 mmol)及DIPEA (300 μL，1.72 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)及*三級*丁醇(2 mL)中之攪拌混合物中。將反應混合物在70℃攪拌21 h。冷卻至室溫後，將反應混合物分配於水(10 mL)與乙酸乙酯(10 mL)之間。分離各相且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水相。合併之有機萃取物經乾燥(硫酸鈉)，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)中且在室溫下一次性添加三氟乙酸(6 mL，78 mmol)且攪拌隔夜。在減壓下移

除溶劑且使用2 M氫氧化鈉中和殘餘物。水層用二氯甲烷(3×)萃取且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/庚烷)純化得到5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(327 mg，91%)。ESI-MS *m/z*計算值318.08，實驗值319.2 $(M+1)^+$。

【0493】 **步驟6**：4-溴-5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶

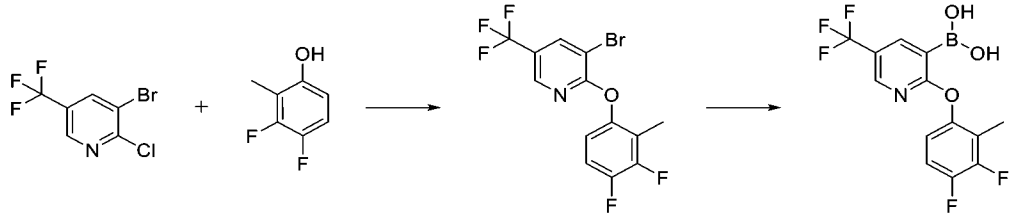
【0494】 4-溴-5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶係由5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺使用中間物B-11步驟7中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值380.98，實驗值382.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.35 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 9.2, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.19 (d, J = 2.2 Hz, 3H)。

【0495】 **步驟7**：5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶

【0496】 在0℃在氮氣下向4-溴-5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶(125 mg，0.3271 mmol)於2-MeTHF (2 mL)中之溶液中添加氯化異丙基鎂氯化鋰複合物(400 μL，1.3 M於THF中，0.52 mmol)。在室溫下20 min之後，將反應混合物冷卻至0℃且在0℃在氮氣下用2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(119 mg，0.640 mmol)於2-MeTHF (1.5 mL)中之溶液處理。在室溫下2 h之後，添加氯化銨飽和水溶液(10 mL)且分離水相且用乙酸乙酯(15 mL)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且*在真空中*濃縮。藉由矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/己烷)純化得

到5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(29.9 mg，21%)。ESI-MS *m/z*計算值429.15，實驗值430.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.30 (q, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.27 (s, 12H)。

【0497】 **中間物B-14**



【0498】 **步驟1**：3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

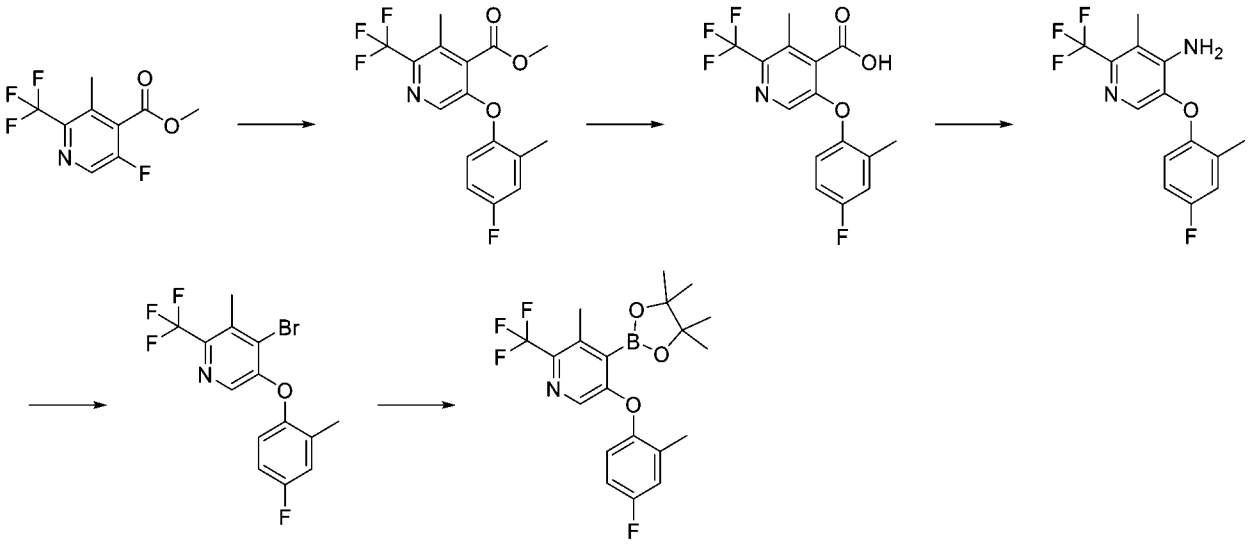
【0499】 3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶係由3-溴-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶及3,4-二氟-2-甲基-苯酚使用中間物B-1步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值366.96，實驗值368.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 - 8.67 (m, 1H), 8.57 - 8.44 (m, 1H), 7.39 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。

【0500】 **步驟2**：[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

【0501】 [2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸係由3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-3步驟3中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值 333.06，實驗值334.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 2H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 7.33 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H),

2.10 - 2.01 (m, 3H)。

【0502】 **中間物B-15**



【0503】 **步驟1**：5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

【0504】 5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯係由5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(中間物B-13，步驟2)及4-氟-2-甲基-苯酚使用中間物B-13步驟3中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 3H), 2.19 (s, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值343.08實驗值344.1 $(M+1)^+$。

【0505】 **步驟2**：5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸

【0506】 5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸係由5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯使用中間物B-13步驟4中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.07 - 6.88 (m, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 2.20 (s, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值329.07,實驗值330.2 $(M+1)^+$。

【0507】 **步驟3**：5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺

【0508】 5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺係由5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸使用中間物B-13步驟5中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (d, J = 1.7 Hz, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值300.09，實驗值301.2 $(M+1)^+$。

【0509】 **步驟4**：4-溴-5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶

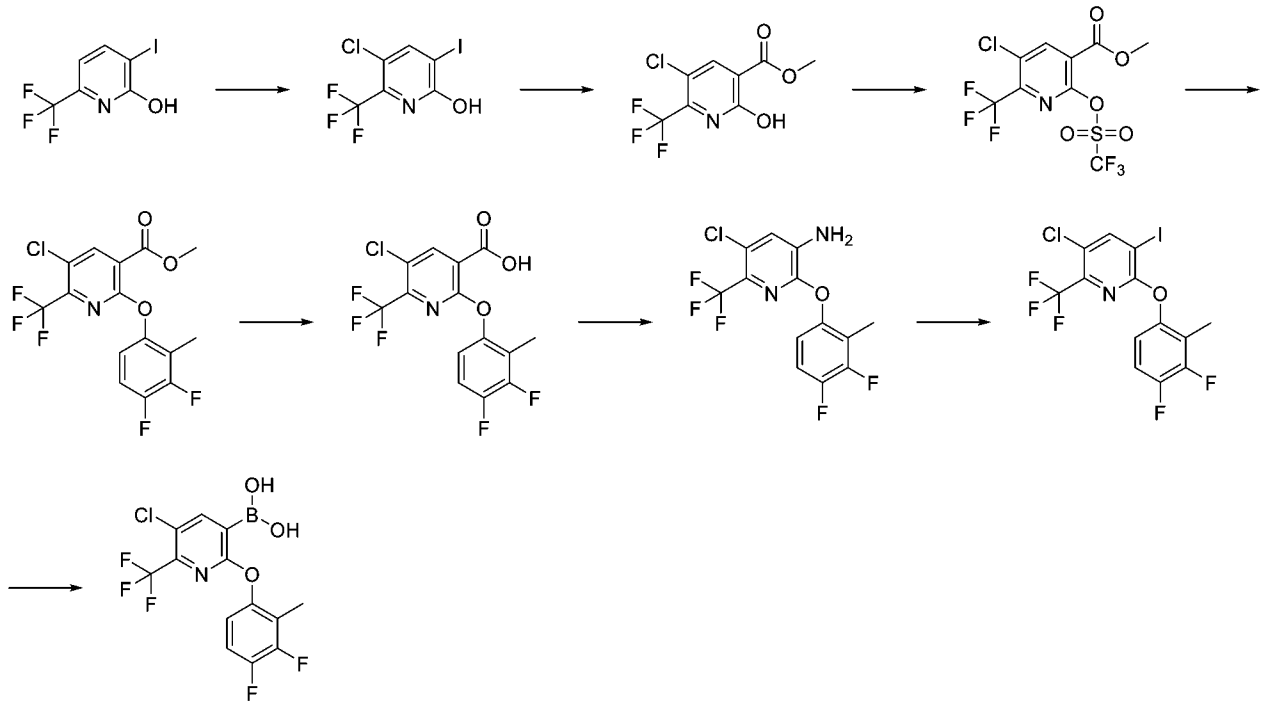
【0510】 4-溴-5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶係由5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺使用中間物B-11步驟7中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 2.57 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值362.99，實驗值364.1 $(M+1)^+$。

【0511】 **步驟5**：5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶

【0512】 5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶係由4-溴-5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-13步驟7中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 2.47 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.29 (s, 12H)。 ESI-MS *m/z*計算值411.16，實驗值

412.1 $(M+1)^+$。

【0513】 **中間物B-16**



【0514】 **步驟1**：5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇

【0515】 向3-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(13.3 g，45.2 mmol)於DCM (70 mL)中之溶液中添加1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲(15.960 g，81.005 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌24 h，隨後分配於乙酸乙酯(500 mL)與水(200 mL)之間。將雙相混合物冷卻至0-10℃，劇烈攪拌且用10%硫代硫酸鈉水溶液(200 mL)緩慢處理。分離各層且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取水層。水層之pH藉由添加3 M HCl水溶液(約10mL)調節至3且用額外的乙酸乙酯(200 mL)萃取。合併之有機層用50%飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-5%甲醇/二氯甲烷)純化得到5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(8.68 g，57%)。ESI-MS *m/z*計算值322.88，實驗值323.9 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 - 8.67 (m, 1H), 8.22 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -65.53 - -65.89 (m, 3F)。

【0516】 **步驟2**：5-氯-2-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

【0517】 將乙酸鈀(II) (250 mg，1.11 mmol)添加至密封管中5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(7.08 g，20.8 mmol)、三乙胺(6.5 g，9.0 mL，64.6 mmol)及1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯基膦) (1.2 g，2.2 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中。將一氧化碳鼓泡至溶液中5 min，隨後密封管且將反應混合物在60℃在CO氣氛下攪拌5 h。將額外的CO鼓泡至溶液中且將反應混合物在60℃在CO氣氛下攪拌隔夜。將混合物冷卻至室溫，經由Celite®過濾，用甲醇洗滌且在減壓下濃縮濾液。殘餘物用二氯甲烷(150 mL)稀釋且用1 M HCl水溶液(100 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-5%甲醇/二氯甲烷)純化得到5-氯-2-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(4.99 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.30 (br. s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.08 (s, 3H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.91 (s, 3F)。ESI-MS *m/z*計算值254.99，實驗值256.0 $(M+1)^+$。

【0518】 **步驟3**：5-氯-6-(三氟甲基)-2-(三氟甲基磺醯基氧基)吡啶-3-甲酸甲酯

【0519】 在0℃向5-氯-2-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(4.59 g，17.96 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加DIPEA (10.2 g，13.8 mL，79.2 mmol)及三氟甲磺酸酐(15.4 g，9.2 mL，54.7 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用飽和氯化銨水溶液(20 mL)稀釋且分離各層。水層用DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物在真空下吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(120 g二氧化矽，0-20%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到5-氯-6-(三氟甲基)-2-(三氟甲

基磺醯基氧基)吡啶-3-甲酸甲酯(6.36 g，91%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 4.07 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.81 (s, 3F), -72.64 (s, 3F)。 ESI-MS *m/z*計算值386.94，實驗值387.9 $(M+1)^+$。

【0520】 **步驟4**：5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

【0521】 5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯係由5-氯-6-(三氟甲基)-2-(三氟甲基磺醯基氧基)吡啶-3-甲酸甲酯及3,4-二氟-2-甲基-苯酚使用中間物B-1步驟1中發現之類似程序使用DIPEA作為鹼及DMF作為溶劑來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 18.1, 10.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.69 (s, 3F), -138.33 (d, *J* = 20.4 Hz, 1F), -140.88 (d, *J* = 21.8 Hz, 1F)。 ESI-MS *m/z*計算值381.02，實驗值382.0 $(M+1)^+$。

【0522】 **步驟5**：5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸

5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸係由5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯使用中間物B-11步驟4中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值367.00，實驗值367.9 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 18.6, 9.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。

【0523】 **步驟6**：***N*-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸***三級*丁酯

【0524】 *N*-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸*三級*丁酯係由5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸使用中間物B-11步驟5中發現之類似程序使用*三級*丁醇作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值438.08，實驗值439.1 $(M+1)^+$。

【0525】 **步驟7**：5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺

【0526】 5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺係由*N*-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸*三級*丁酯使用中間物B-11步驟6中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z* 計算值338.02，實驗值339.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (s, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 4.42 (br. s, 2H), 2.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.18 (s, 3F), -138.52 (d, *J* = 20.4 Hz, 1F), -141.43 (d, *J* = 20.4 Hz, 1F)。

【0527】 **步驟8**：5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶

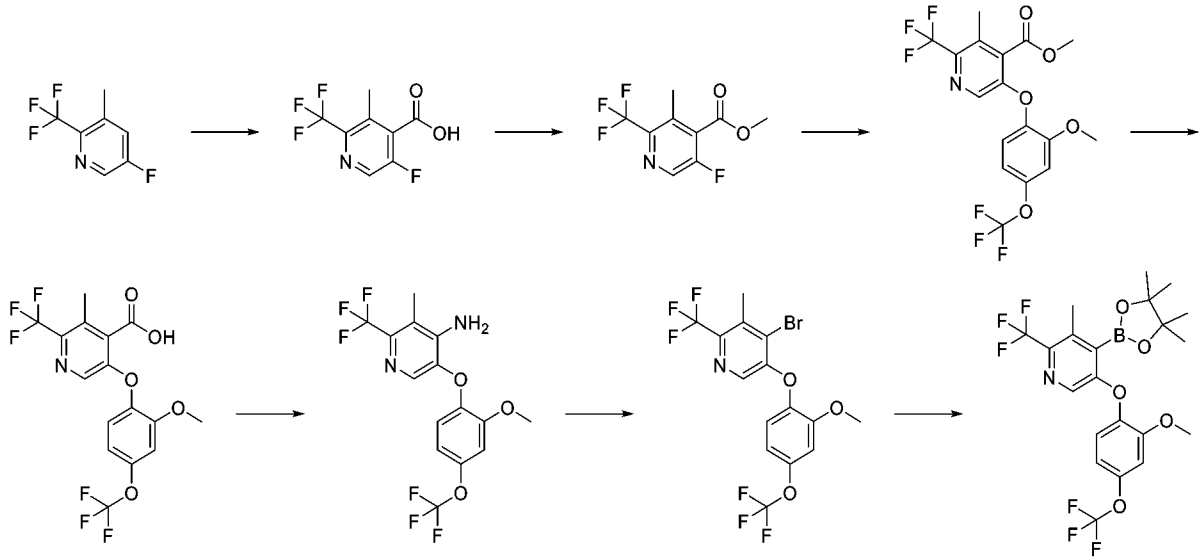
【0528】 向在0℃冷卻的5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(683 mg，1.88 mmol)及*對*甲苯磺酸單水合物(462 mg，2.43 mmol)於乙腈(20 mL)中之懸浮液中緩慢地逐滴添加亞硝酸異戊酯(305 mg，0.35 mL，2.6 mmol)。將所得混合物在0℃攪拌90 min。在0℃將碘化鉀(400 mg，2.41 mmol)添加至混合物中且將其在該溫度下攪拌2 h。歷經1 h使混合物升溫至室溫且將所得懸浮液在減壓下濃縮。將混合物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中且添加碳酸氫鈉水溶液(25 mL)，接著添加水(25 mL)。分離各相且將有機層用碳酸氫鈉水溶液(25 mL)洗滌，隨後藉由

硫代硫酸鈉水溶液(2 ×25)及鹽水(25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化得到5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶(363 mg，43%)。ESI-MS *m/z*計算值448.91，實驗值450.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 19.6, 9.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.31 (s, 3F), -138.21 (d, *J* = 21.8 Hz, 1F), -140.67 (d, *J* = 23.2 Hz, 1F)。

【0529】 步驟**9**：[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸係由5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-13步驟7中發現之類似程序來製備。ESI-MS m/z計算值367.02，實驗值368.1 (M+1)+。

【0530】 **中間物B-17**



【0531】 **步驟1**：5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸

【0532】 5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸係由5-氟-3-甲基-2-

(三氟甲基)吡啶使用中間物B-13步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值223.03，實驗值222.1 $(M-1)^-$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.74 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 3H)。^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.99 (s, 1F), -125.50 (s, 1F)。

【0533】 **步驟2**：5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

【0534】 在0℃向5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(8.20 g，36.8 mmol)於甲醇(75 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加亞硫醯氯(4.9 g，3 mL，41 mmol)。將反應混合物加熱至70℃且攪拌24 h。使反應混合物冷卻至室溫且分配於水與二氯甲烷之間。有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(2×)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且隨後*在真空中*濃縮。藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/庚烷)純化得到呈透明無色油狀之5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(1.085 g，8%)。ESI-MS *m/z*計算值237.04，實驗值238.03 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.50 - 2.48 (m, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -64.4 (s, 3F), -124.2 (s, 1F)。

【0535】 **步驟3**：5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

【0536】 5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯係由5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯及2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯酚使用中間物B-1步驟1中發現之類似程序使用甲苯作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值425.07，實驗值426.04 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.44-2.44 (m, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz,

$CDCl_3$) δ -57.9--58.0 (m, 3F), -64.0--64.0 (m, 3F)。

【0537】 **步驟4**：5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸

【0538】 5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸係由5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯使用中間物B-13步驟4中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值411.05，實驗值411.98 $(M+1)^+$。

【0539】 **步驟5**：5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺

【0540】 5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺係由5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸使用中間物B-13步驟5中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值382.08，實驗值383.02 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.86-6.78 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -57.9--58.0 (m, 3F), -63.3 (d, *J* = 18.8 Hz, 3F)。

【0541】 **步驟6**：4-溴-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶

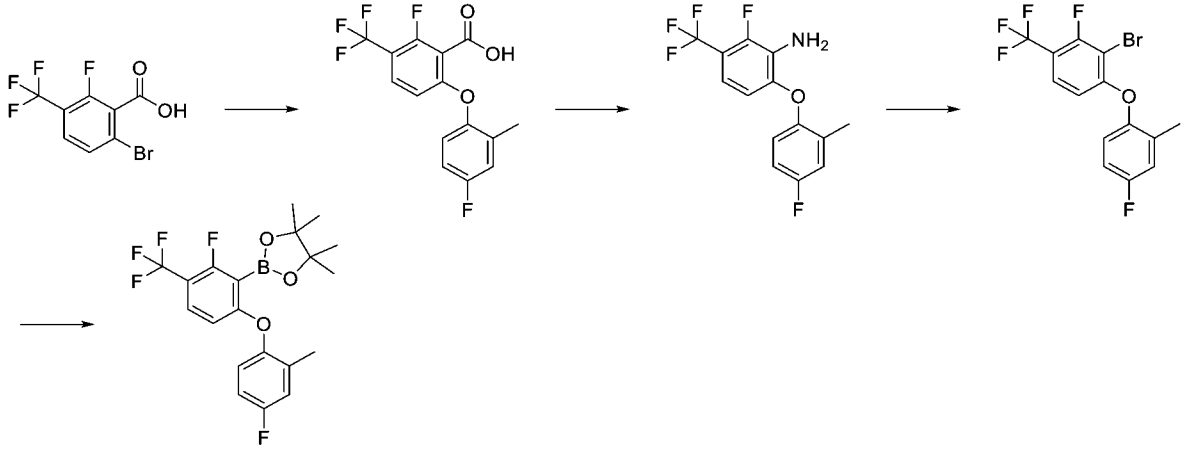
【0542】 4-溴-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶係由5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺使用中間物B-4步驟6中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值444.98，實驗值445.89 $(M+1)^+$。

【0543】 **步驟7**：5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶

【0544】 5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶係由4-溴-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-13步驟7中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值493.15，實驗值494.06 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.34 (s, 12H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -58.0 (s, 3F), -64.0 (d, *J* = 1.6 Hz, 3F)。

【0545】 **中間物B-18**



【0546】 **步驟1**：2-氟-6-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸

【0547】 2-氟-6-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸係使用中間物B-4步驟4中發現之類似程序而無*N*,*N*-二甲基甘胺酸且使用甲苯作為溶劑來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (br. s, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.8 (d, *J* = 12.3 Hz, 3F), -112.1 - -112.2 (m, 1F), -116.3 (s, 1F)。

【0548】 **步驟2**：2-氟-6-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯胺

【0549】 2-氟-6-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯胺係由2-氟-6-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸使用中間物B-13步驟5中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值303.07，實驗值303.94 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.31 - 6.26 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.6 (d, *J* = 12.3 Hz, 3F), -117.7 (s, 1F), -135.6 (q, *J* = 12.5 Hz, 1F)。

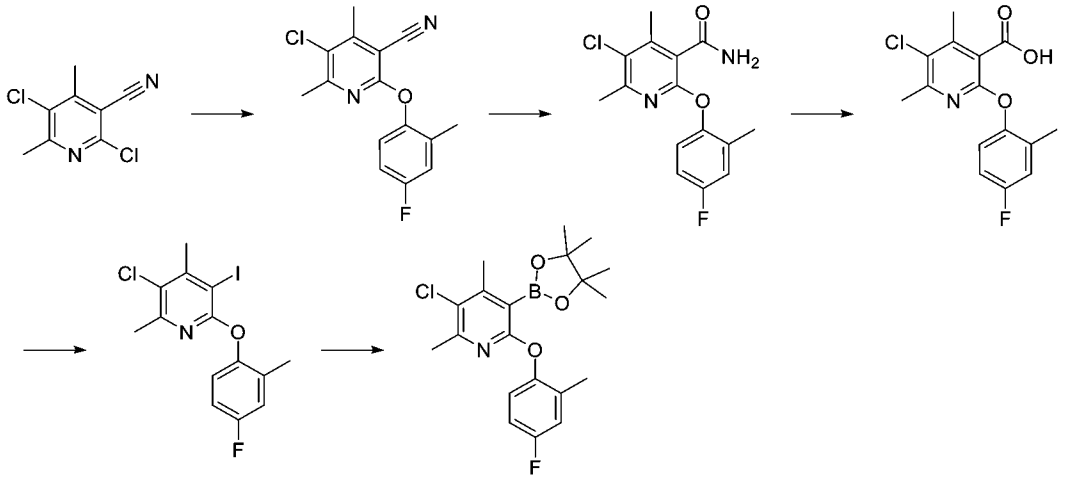
【0550】 **步驟3**：2-溴-3-氟-1-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯

【0551】 2-溴-3-氟-1-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯係由2-氟-6-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯胺使用中間物B-4步驟6中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 6.43 - 6.37 (m, 1H), 2.17 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.9 (d, *J* = 12.3 Hz, 3F), -103.9 - -104.0 (m, 1F), -116.6 (s, 1F)。

【0552】 **步驟4**：2-[2-氟-6-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷

【0553】 2-[2-氟-6-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷係由2-溴-3-氟-1-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯使用中間物B-13步驟7中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 - 6.84 (m, 3H), 6.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.8 (d, *J* = 12.2 Hz, 3F), -103.6 - -103.8 (m, 1F), -118.0 (s, 1F)。

【0554】 **中間物B-19**



【0555】 **步驟1**：5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-吡啶-3-甲腈

【0556】 5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-吡啶-3-甲腈係由2,5-二氯-4,6-二甲基-吡啶-3-甲腈及4-氟-2-甲基-苯酚使用中間物B-1步驟1中發現程序使用碳酸鉀作為鹼及NMP作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值290.06，實驗值291.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl3) δ -117.65 (s, 1F)。

【0557】 **步驟2**：5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-吡啶-3-甲腈

【0558】 在室溫下向5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-吡啶-3-甲腈(1.09 g，3.75 mmol)於DMSO (25 mL)之溶液中添加過氧化氫(35%於水中) (2.6 mL，10.394 mmol)及NaOH (2.7 g，67.5 mmol)。將所得混合物在50℃攪拌4 h。將混合物冷卻至0℃，隨後歷經5 min緩慢添加10%硫代硫酸鈉水溶液(50 mL)及5%檸檬酸水溶液(50 mL)。將所得混合物攪

拌10 min，且隨後用乙酸乙酯(3 × 75 mL)萃取。有機層經合併，用鹽水(75 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(10-80%乙酸乙酯/庚烷)純化得到呈白色固體狀之5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-吡啶-3-甲醯胺(952 mg，82%)。ESI-MS *m/z*計算值308.07，實驗值309.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 - 6.86 (m, 3H), 6.13 - 5.82 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -118.51 (s, 1F)。

【0559】 **步驟3**：5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-吡啶-3-甲酸

【0560】 將硫酸(10 g，5.5 mL，103 mmol)及5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-吡啶-3-甲醯胺(900 mg，2.91 mmol)攪拌直至完全溶解。將溶液冷卻至0℃且歷經5 min逐滴添加亞硝酸鈉(500 mg，7.25 mmol)於水(2.5 mL)中之溶液。使所得混合物達至室溫且攪拌5 h。將1 M氫氧化鈉水溶液添加至反應混合物中直至pH 4-5且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取所得懸浮液。合併之有機層用鹽水(75 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相層析(5-80%乙腈/0.1%甲酸)純化得到呈白色固體狀之5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-吡啶-3-甲酸(792 mg，79%)。ESI-MS *m/z*計算值309.06，實驗值310.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.78 (br s, 1H), 7.16 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d6) δ -118.27 - -118.47 (m, 1F)。

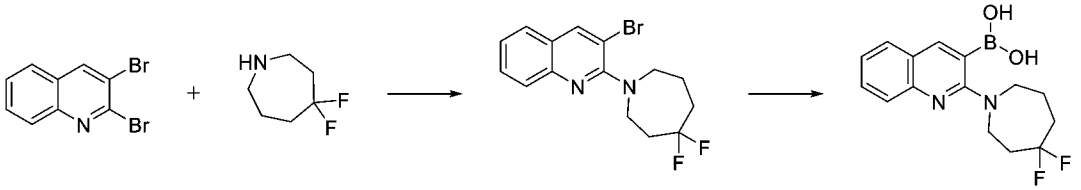
【0561】 **步驟4**：5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-碘-4,6-二甲基-吡啶

【0562】 5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-碘-4,6-二甲基-吡啶係由5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-碘-4,6-二甲基-吡啶使用中間物B-26步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值390.97，實驗值392.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -118.77 (s, 1F)。

【0563】 **步驟5**：5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶

【0564】 5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶係由5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-碘-4,6-二甲基-吡啶使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值391.15，實驗值392.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -119.98 (s, 3F)。

【0565】 **中間物B-20**



【0566】 **步驟1**：3-溴-2-(4,4-二氟氮呯-1-基)喹啉

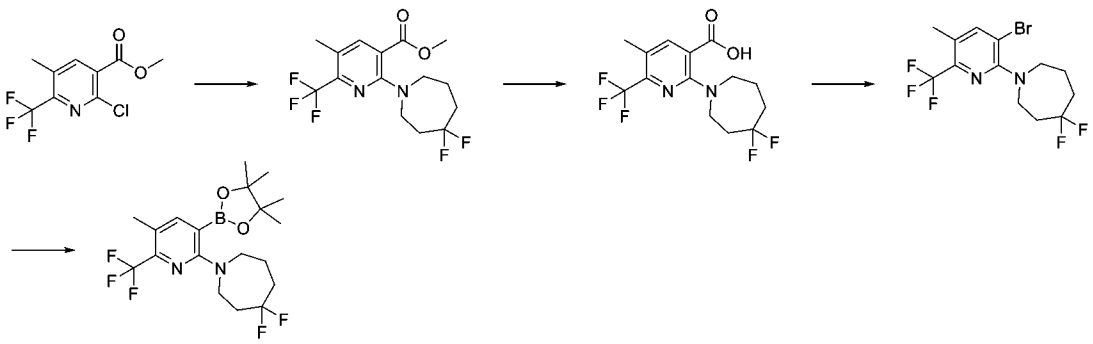
【0567】 2,3-二溴喹啉(8.16 g，28.4 mmol)及4,4-二氟氮呯鹽酸鹽(5.0 g，29 mmol)於NMP (65 mL)中之溶液用K_2CO_3 (7.9 g，57.16 mmol)處理且在80至85℃加熱2 h。添加額外的4,4-二氟氮呯鹽酸鹽(0.5 g，2.9 mmol)且將混合物在80至85℃再攪拌19 h。添加額外的4,4-二氟氮呯鹽酸鹽(0.5 g，2.9 mmol)且將混合物在80至85℃再攪拌6 h。混合物用MTBE

(250 mL)/水(500 mL)萃取且有機相用水(500 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。水相用額外的MTBE (100 mL)萃取且合併之有機相經乾燥，過濾且蒸發，得到3-溴-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)喹啉(9.48 g，94%)。ESI-MS *m/z*計算值340.04，實驗值341。0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.34 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.61 (m, 4H), 2.58 - 2.38 (m, 2H), 2.35 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 2H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -88.51.

【0568】 **步驟2**：[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]硼酸

【0569】 在-78℃在氬氣下將*n*-BuLi (16 mL，1.6 M於己烷中，25.6 mmol)緩慢添加至3-溴-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)喹啉(7.42 g，20.95 mmol)於二乙醚(95 mL)中之攪拌溶液中。將混合物在-78℃攪拌1 h，隨後用硼酸三甲酯(3.3 g，3.5 mL，31 mmol)於二乙醚(35 mL)中之溶液逐滴處理。使反應物升溫至室溫且攪拌18 h。混合物用飽和氯化銨水溶液(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。有機萃取物用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。固體用10%乙酸乙酯/庚烷(10體積)濕磨，過濾且乾燥，得到呈白色固體狀之[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]硼酸(2.6 g，32%)。ESI-MS *m/z*計算值306.14，實驗值307.15 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H) 7.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -92.0--92.1 (m, 2F)。

【0570】 **中間物B-21**



【0571】 **步驟1**：2-(4,4-二氟氮𠯿-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

【0572】 2-(4,4-二氟氮𠯿-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯係由2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(中間物B-11，步驟2)及4,4-二氟氮𠯿使用中間物B-20步驟1中發現之類似程序使用碳酸銫作為鹼及DMF作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值352.12，實驗值353.15 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 4H)。

【0573】 **步驟2**：2-(4,4-二氟氮𠯿-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸

【0574】 2-(4,4-二氟氮𠯿-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸係由2-(4,4-二氟氮𠯿-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯使用中間物B-11步驟4中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值338.11，實驗值338.99 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43-2.30 (m, 5H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H)。

【0575】 **步驟3**：1-[3-溴-5-甲基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮𠯿

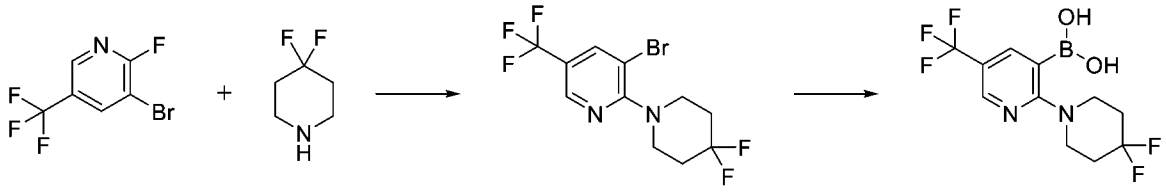
【0576】 向小瓶中裝入2-(4,4-二氟氮𠯿-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)

吡啶-3-甲酸(1.5 g，4.4 mmol)、磷酸鉀(941 mg，4.43 mmol)及三溴化四丁銨(3.2 g，6.6 mmol)。將小瓶加蓋且用氮氣吹掃。經由注射器添加乙腈(22 mL)且將反應物在90℃攪拌1.5 h。使反應物冷卻且在減壓下濃縮。藉由逆相層析法(C18，1-99%乙腈/5 mM HCl)純化得到呈黃色油狀之1-[3-溴-5-甲基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮卑(1.3 g，79%)。ESI-MS *m/z*計算值372.03，實驗值372.9 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 2H)。

【0577】 **步驟4**：4,4-二氟-1-[5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮卑

【0578】 4,4-二氟-1-[5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮卑係由1-[3-溴-5-甲基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮卑使用中間物B-20步驟2中發現之類似程序及2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷來製備。ESI-MS *m/z*計算值420.21，實驗值339.12 $(M-頻哪醇)^+$；藉由LC/MS觀測之對應硼酸之質量。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.52 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.37-2.26 (m, 5H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.34 (s, 12H)。

【0579】 **中間物B-22**



【0580】 **步驟1**：3-溴-2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)吡啶

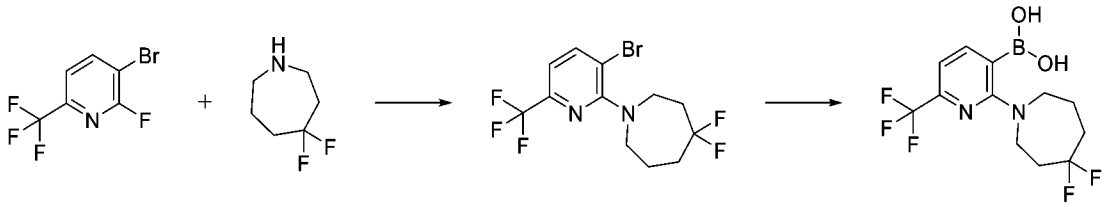
【0581】 在0℃向3-溴-2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(1.224 g，5.017 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中逐滴添加4,4-二氟哌啶(1.22 g，10.1

mmol)於THF (2 mL)中之溶液。將混合物自冰浴移出且歷經1 h達至室溫，隨後在50℃加熱24 h。將混合物分配於水與乙酸乙酯之間。分離有機層且用50%NH_4Cl飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且*在真空中*濃縮。藉由矽膠層析(40 g二氧化矽，10-100%乙酸乙酯/己烷)純化得到3-溴-2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)吡啶(1.68 g，97%)。ESI-MS *m/z*計算值343.99，實驗值345.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 4H), 2.19 - 2.06 (m, 4H)。

【0582】 **步驟2**：[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

【0583】 [2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸係由3-溴-2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-3步驟3中發現之類似程序及硼酸三異丙酯來製備。ESI-MS *m/z*計算值310.09，實驗值311.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (dd, *J* = 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 4H), 2.16 - 1.98 (m, 4H)。

【0584】 **中間物B-23**



【0585】 **步驟1**：1-[3-溴-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮呯

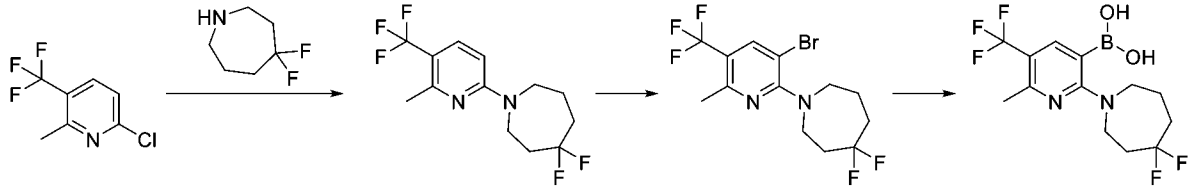
【0586】 1-[3-溴-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮呯係由3-溴-2-氟-6-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-20步驟1中發現之類似程序及DMSO作為溶劑及DIEA作為鹼來製備。ESI-MS *m/z*計算值358.01，實驗值359.0

(M+1)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* =7.9 Hz, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 4H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H)。

【0587】 **步驟2**：[2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

【0588】 [2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸係由1-[3-溴-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮䓬使用中間物B-20步驟2中發現之類似程序及硼酸三異丙酯來製備。ESI-MS *m/z*計算值324.11，實驗值325.2 (M+1)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 3H), 2.39 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 1.83 (m, 5H)。

【0589】 **中間物B-24**



【0590】 **步驟1**：4,4-二氟-1-[6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮䓬

【0591】 4,4-二氟-1-[6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮䓬係由6-氯-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-20步驟1中發現之類似程序及DMSO作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值294.12，實驗值295.5 (M+1)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.11 - 1.94 (m, 4H)。

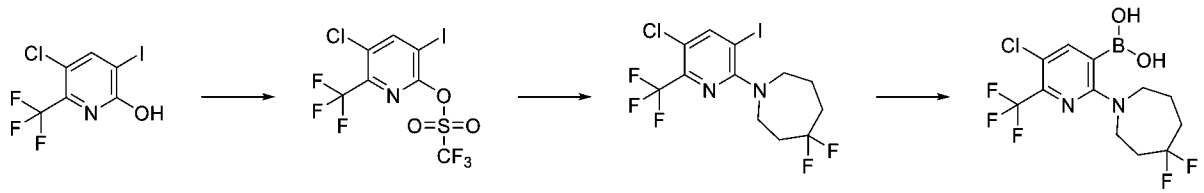
【0592】 **步驟2**：1-[3-溴-6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮䓬

【0593】 將4,4-二氟-1-[6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮吔 (1.29 g，4.38 mmol)及NBS (786 mg，4.42 mmol)合併於DCM (25 mL)中且在室溫下攪拌16 h。蒸發反應物且所得材料藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈透明油狀之1-[3-溴-6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮吔 (1.34 g，82%)。ESI-MS *m/z*計算值372.03，實驗值373.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 3.77 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 2.50 - 2.46 (m, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H)。

【0594】 **步驟3**：[2-(4,4-二氟氮吔-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

【0595】 [2-(4,4-二氟氮吔-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸係由1-[3-溴-6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮吔使用中間物B-20步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值338.12，實驗值339.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (s, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 4H)。

【0596】 **中間物B-25**



【0597】 **步驟1**：三氟甲烷磺酸[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]酯

【0598】 三氟甲烷磺酸[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]酯係由5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(中間物B-16，步驟1)使用中間物B-16步

驟3中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值454.83，實驗值456.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.56 (s, 3F), -71.85 (s, 3F)。

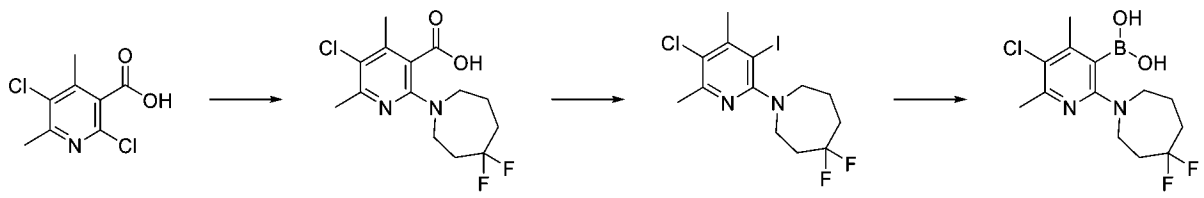
【0599】 **步驟2**：1-[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮䓬

【0600】 1-[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮䓬係由三氟甲烷磺酸[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]酯使用中間物B-20步驟1中發現之類似程序及DIPEA作為鹼及DMF作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值439.96，實驗值441.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 4H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.38 (s, 3F), -89.34 (quin, J = 15.0 Hz, 2F)。

【0601】 **步驟3**：[5-氯-2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

【0602】 [5-氯-2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸係由1-[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮䓬使用中間物B-20步驟2中發現之類似程序及硼酸三異丙酯及THF作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值358.07，實驗值359.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 4H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -65.93 (s, 3F), -91.23 (quin, J = 14.3 Hz, 2F)。

【0603】 **中間物B-26**



【0604】 **步驟1**：5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-4,6-二甲基-吡啶-3-甲酸

【0605】 5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-4,6-二甲基-吡啶-3-甲酸係由2,5-二氯-4,6-二甲基-吡啶-3-甲酸及4,4-二氟氮吡鹽酸鹽使用中間物B-20步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值318.09，實驗值319.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.02 (dt, *J* = 11.7, 6.0 Hz, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -88.93 (br s, 2F)。

【0606】 **步驟2**：1-(5-氯-3-碘-4,6-二甲基-2-吡啶基)-4,4-二氟-氮吡

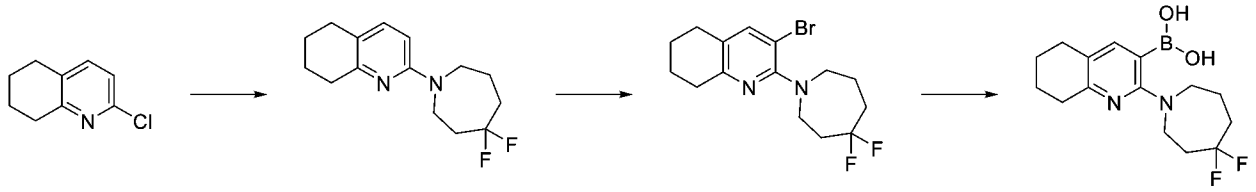
【0607】 5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-4,6-二甲基-吡啶-3-甲酸(1.0 g，3.1 mmol)、磷酸鉀(670 mg，3.16 mmol)及碘(2.42 g，9.54 mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液用氮氣吹掃5 min。將反應容器密封且將混合物在100℃下攪拌3 h。將反應混合物冷卻至室溫，用10%硫代硫酸鈉水溶液(50 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)稀釋，且用二氯甲烷(3 × 75 mL)萃取。合併之萃取物用10%硫代硫酸鈉(2 × 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗產物在真空下吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈淡黃色油狀之1-(5-氯-3-碘-4,6-二甲基-2-吡啶基)-4,4-二氟-氮吡 (1.03 g，82%)。ESI-MS *m/z*計算值400.00，實驗值401.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.42 - 3.33 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.42 - 2.24 (m, 4H), 1.98 - 1.91 (m, 2H)。 ^{19}F

NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -86.90 (quin, *J* = 15.7 Hz, 2F)。

【0608】 **步驟3**：[5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]硼酸

【0609】 [5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]硼酸係由1-(5-氯-3-碘-4,6-二甲基-2-吡啶基)-4,4-二氟-氮吡使用中間物B-20步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值318.11，實驗值319.1 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.66 - 3.59 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.34 - 2.15 (m, 5H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H)。

【0610】 **中間物B-27**



【0611】 **步驟1**：2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉

【0612】 將2-氯-5,6,7,8-四氫喹啉(505 mg，3.01 mmol)、4,4-二氟氮吡鹽酸鹽(535 mg，3.12 mmol)、碳酸鉀(1.321 g，9.558 mmol)、二環己基-[2-(2,6-二異丙氧基苯基)苯基]磷烷(88.6 mg，0.190 mmol)及二乙醯氧基鈀(35 mg，0.16 mmol)合併於DMSO (2.5 mL)中。反應混合物用氮氣吹掃且在110℃下加熱24 h。使反應物冷卻，用DCM (2 mL)稀釋且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，得到2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉(532 mg，66%)。ESI-MS *m/z*計算值266.16，實驗值267.4 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 4H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H)。

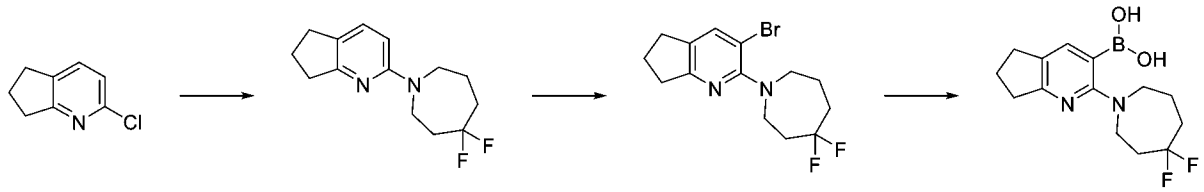
【0613】 **步驟2**：3-溴-2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉

【0614】 3-溴-2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉係由2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉使用中間物B-24步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值344.07，實驗值345.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 4H), 2.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H)。

【0615】 **步驟3**：[2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基]硼酸

【0616】 [2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基]硼酸係由3-溴-2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉使用中間物B-20步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值310.17，實驗值311.2 $(M+1)^+$。

【0617】 **中間物B-28**



【0618】 **步驟1**：2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[b]吡啶

【0619】 2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[b]吡啶係由2-氯-6,7-二氫-5*H*-環戊[b]吡啶使用中間物B-27步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值252.14，實驗值253.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 1.92 (m, 6H)。

【0620】 **步驟2**：3-溴-2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[b]

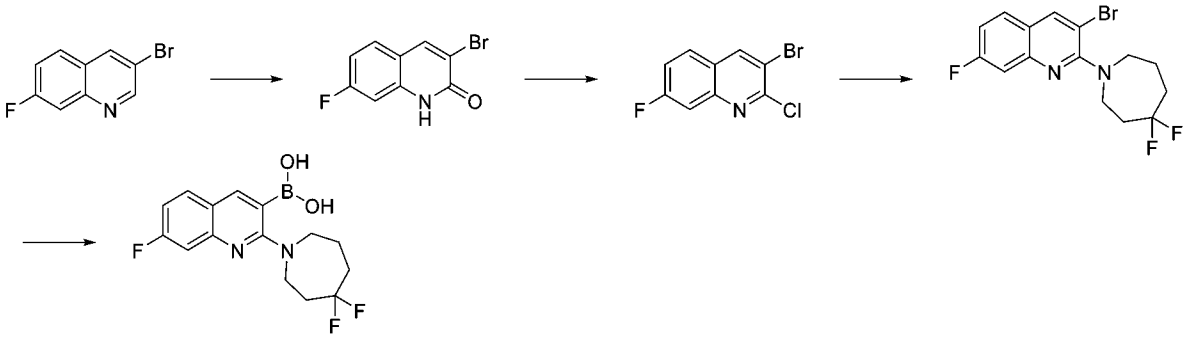
吡啶

【0621】 3-溴-2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[b]吡啶係由2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[b]吡啶使用中間物B-24步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值330.05，實驗值331.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 4H), 2.89 - 2.79 (m, 4H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.11 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H)。

【0622】 **步驟3：**[2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[b]吡啶-3-基]硼酸

【0623】 [2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[b]吡啶-3-基]硼酸係由-溴-2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[b]吡啶使用中間物B-20步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值296.15，實驗值297.1 $(M+1)^+$。

【0624】 **中間物B-29**



【0625】 **步驟1：**3-溴-7-氟-1*H*-喹啉-2-酮

【0626】 將甲基三側氧基銣(70 mg，0.20 mmol)添加至過氧化氫(23 mL，30 w/v%於水中，202.85 mmol)於THF (18 mL)中之溶液中且將混合物攪拌15 min。添加3-溴-7-氟-喹啉(4.5 g，20 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20 h。混合物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，冷卻至5℃且使用10%硫

代硫酸鈉水溶液(150 mL)淬滅。分離有機層，且用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取水層。合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗產物吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(120 g二氧化矽，0-80%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈茶色固體狀之3-溴-7-氟-1*H*-喹啉-2-酮(4.19 g，87%)。ESI-MS *m/z*計算值240.95，實驗值242.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -104.95 - -105.05 (m, 1F)。

【0627】 **步驟2**：3-溴-2-氯-7-氟-喹啉

【0628】 3-溴-2-氯-7-氟-喹啉係由3-溴-7-氟-1*H*-喹啉-2-酮使用中間物B-6步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值258.92，實驗值260.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -106.35 - -106.44 (m, 1F)。

【0629】 **步驟3**：3-溴-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-7-氟-喹啉

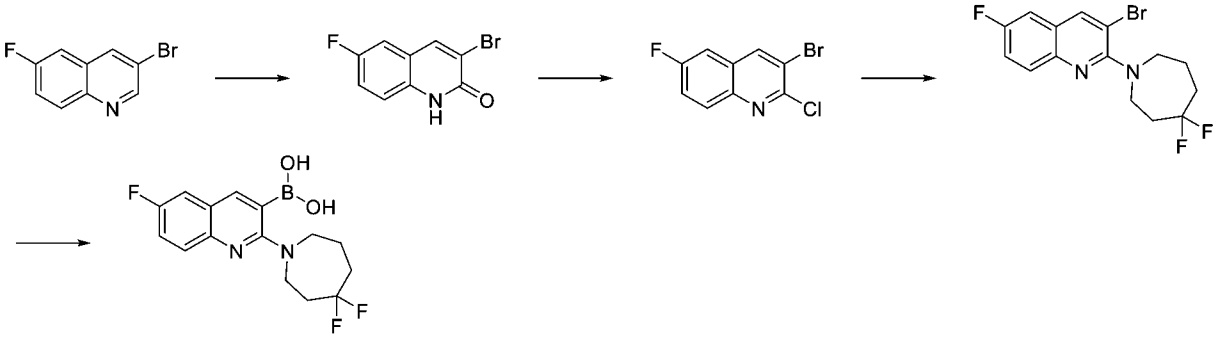
【0630】 將3-溴-2-氯-7-氟-喹啉(4.14 g，15.5 mmol)、4,4-二氟氮吡鹽酸鹽(4.0 g，23 mmol)、碳酸銫(12.7 g，39.0 mmol)、碘化銅(300 mg，1.58 mmol)及*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基乙烷-1,2-二胺(186 mg，0.24 mL，1.6 mmol)於NMP (50 mL)中之溶液在105℃攪拌隔夜。一旦冷卻至室溫，反應混合物用水(50 mL)稀釋且使用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。有機層經合併，用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/庚烷)，接著逆相層析法(C18，5-95%

CH_3CN/0.1%甲酸)純化，得到呈淡黃色油狀之3-溴-2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-7-氟-喹啉(2.3 g，37%)。ESI-MS *m/z*計算值358.03，實驗值359.0 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 4H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -88.99 (quin, *J* = 15.0 Hz, 2F), -109.50 - -109.60 (m, 1F)。

【0631】 **步驟4**：[2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-7-氟-3-喹啉基]硼酸

【0632】 [2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-7-氟-3-喹啉基]硼酸係由3-溴-2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-7-氟-喹啉使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊烷及二噁烷作為有機溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值324.11，實驗值325.2 $(M+1)^+$。

【0633】 **中間物B-30**



【0634】 **步驟1**：3-溴-6-氟-1*H*-喹啉-2-酮

【0635】 3-溴-6-氟-1*H*-喹啉-2-酮係由3-溴-6-氟-喹啉使用中間物B-29步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值240.95，實驗值242.0 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.53 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.70

(m, 1H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -109.88 (s, 1F)。

【0636】 **步驟2**：3-溴-2-氯-6-氟-喹啉

【0637】 3-溴-2-氯-6-氟-喹啉係由3-溴-6-氟-1*H*-喹啉-2-酮使用中間物B-6步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值258.92，實驗值259.9 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -110.94 (s, 1F)。

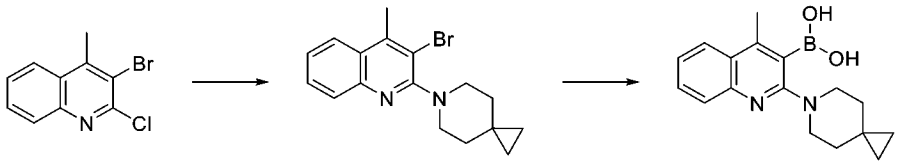
【0638】 **步驟3**：3-溴-2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6-氟-喹啉

【0639】 3-溴-2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6-氟-喹啉係由3-溴-2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6-氟-喹啉及4,4-二氟氮呯鹽酸鹽使用中間物B-29步驟3中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值358.03，實驗值359.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.49 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 4H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -86.16 (s, 2F), -116.86 (s, 1F)。

【0640】 **步驟4**：[2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6-氟-3-喹啉基]硼酸

【0641】 [2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6-氟-3-喹啉基]硼酸係由3-溴-2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6-氟-喹啉使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊烷及二噁烷作為有機溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值324.11，實驗值325.1 $(M+1)^+$。

【0642】 **中間物B-31**



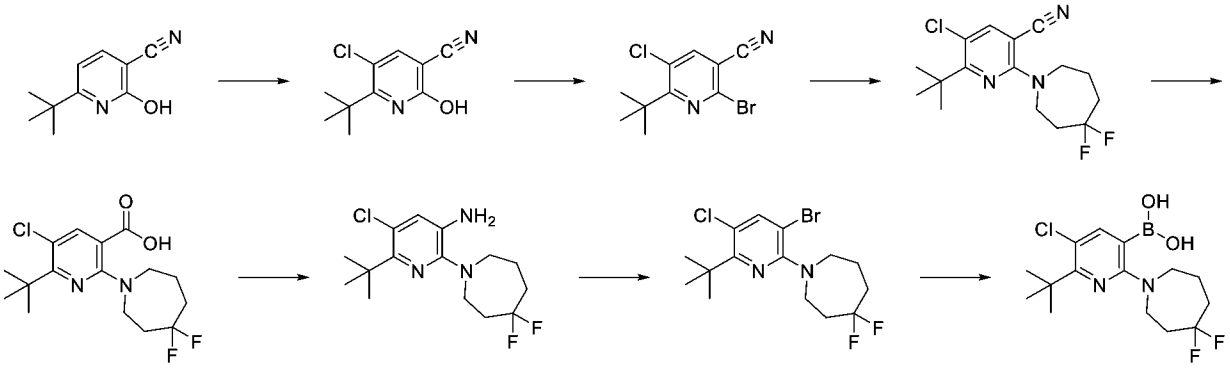
【0643】 **步驟1**：2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3-溴-4-甲基-喹啉

【0644】 2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3-溴-4-甲基-喹啉係由3-溴-2-氯-4-甲基-喹啉及6-氮雜螺[2.5]辛烷使用中間物B-29步驟3中發現之類似程序使用DMSO作為溶劑來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.85 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 3.43 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.61 (br s, 4H), 0.38-0.34 (m, 4H)。

【0645】 **步驟3**：[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-甲基-3-喹啉基]硼酸

【0646】 [2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-甲基-3-喹啉基]硼酸係使用中間物B-20步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值296.17，實驗值297.04 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 4H), 0.39 (s, 4H)。 未觀測到硼酸質子。

【0647】 **中間物B-32**



【0648】 **步驟1**：6-三級丁基-5-氯-2-羥基-吡啶-3-甲腈

【0649】 將6-三級丁基-2-羥基-吡啶-3-甲腈(5.0 g，28 mmol)及NCS (4.7 g，35 mmol)於無水1,2-二氯乙烷(25 mL)中之溶液在80℃攪拌4

h。使反應物冷卻至室溫，用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及水(100 mL)稀釋，且用DCM (2 ×300 mL)萃取。合併之有機層用水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈米色固體狀之6-*三級*丁基-5-氯-2-羥基-吡啶-3-甲腈(5.99 g，100%)。ESI-MS *m/z*計算值210.06，實驗值211.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。

【0650】 **步驟2**：2-溴-6-*三級*丁基-5-氯-吡啶-3-甲腈

【0651】 向6-*三級*丁基-5-氯-2-羥基-吡啶-3-甲腈(5.9 g，28 mmol)於甲苯(90 mL)中之攪拌懸浮液中添加$POBr_3$ (11 g，38 mmol)。將反應混合物在95℃攪拌16 h。將反應混合物冷卻至室溫後，其藉由緩慢添加碳酸氫鈉飽和水溶液(150 mL)淬滅。將混合物與水(200 mL)一起傾入分液漏斗中，且用乙酸乙酯(2 × 200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物在真空下吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(120 g二氧化矽，0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到2-溴-6-*三級*丁基-5-氯-吡啶-3-甲腈(6.29 g，82%)。ESI-MS *m/z*計算值271.97，實驗值273.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【0652】 **步驟3**：6-*三級*丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮𠰌-1-基)吡啶-3-甲腈

【0653】 6-*三級*丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮𠰌-1-基)吡啶-3-甲腈係由2-溴-6-*三級*丁基-5-氯-吡啶-3-甲腈使用中間物B-20步驟1中發現之類似程序及DMF溶劑及DIPEA來製備。ESI-MS *m/z*計算值327.13，實驗值328.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 3.89 (t, J = 5.9 Hz,

2H), 3.87 - 3.83 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.74 (s, 2F)。

【0654】 **步驟4**：6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)吡啶-3-甲酸

【0655】 將6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)吡啶-3-甲腈(3.8 g，11 mmol)於乙醇(50 mL)及NaOH水溶液(11.2 mL，10 M，112 mmol)中之溶液在100℃下攪拌24 h。添加額外的NaOH水溶液(11.2 mL，10 M，112 mmol)且將混合物在115℃攪拌24 h。將混合物冷卻至室溫，在減壓下移除乙醇且添加6 M HCl水溶液直至pH 6至7。混合物用水(400 mL)及乙酸乙酯(300 mL)稀釋且分離各層。用額外的乙酸乙酯(3×200 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相層析法(C18，0-35% CH_3CN/0.1%甲酸)純化得到呈茶色固體狀之6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)吡啶-3-甲酸(3.03 g，75%)。ESI-MS *m/z* 計算值346.13，實驗值347.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.32 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -89.67 (br s, 2F)。

【0656】 **步驟5及6**：6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)吡啶-3-胺

【0657】 6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)吡啶-3-胺係由6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)吡啶-3-甲酸使用中間物B-11步驟5及步驟6中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值317.15，實驗值318.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (s, 1H), 3.92 - 3.73 (m,

4H), 2.39 - 2.21 (m, 4H), 1.70 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -87.95 - -89.92 (m, 1F), -92.01 - -93.92 (m, 1F)。

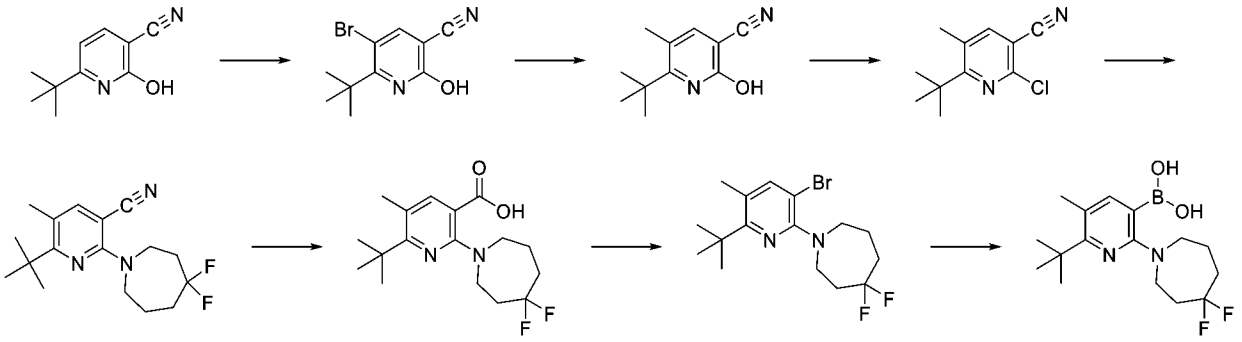
【0658】 **步驟7**：1-(3-溴-6-三級丁基-5-氯-2-吡啶基)-4,4-二氟-氮䓬

【0659】 1-(3-溴-6-三級丁基-5-氯-2-吡啶基)-4,4-二氟-氮䓬係由6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)吡啶-3-胺使用中間物B-4步驟6中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值380.05，實驗值381.2 $(M+1)^+$。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -89.67 (s, 2F)。

【0660】 **步驟8**：[6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-3-吡啶基]硼酸

【0661】 [6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-3-吡啶基]硼酸係由1-(3-溴-6-三級-丁基-5-氯-2-吡啶基)-4,4-二氟-氮䓬使用中間物B-1步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值346.14，實驗值347.2 $(M+1)^+$。

【0662】 **中間物B-33**



【0663】 **步驟1**：5-溴-6-三級丁基-2-羥基-吡啶-3-甲腈

【0664】 將6-三級丁基-2-羥基-吡啶-3-甲腈(10.9 g，61.8 mmol)及

NBS (16.5 g，92.7 mmol)於無水1,2-二氯乙烷(85 mL)中之溶液在回流下攪拌2.5 h。將混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋，用DCM (3×300 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(120 g二氧化矽，0-10%甲醇/DCM)純化得到呈黃色固體狀之5-溴-6-*三級*丁基-2-羥基-吡啶-3-甲腈(16.11 g，100%)。ESI-MS *m/z*計算值254.01，實驗值255.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)。

【0665】 **步驟2**：6-*三級*丁基-2-羥基-5-甲基-吡啶-3-甲腈

【0666】 將5-溴-6-*三級*丁基-2-羥基-吡啶-3-甲腈(1.0 g，3.9 mmol)、碳酸鉀(1.65 g，11.9 mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM (700 mg，0.857 mmol)及2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼環己烷(2.25 g，2.5 mL，17.9 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物在120℃在密封小瓶中攪拌8 h。將混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。混合物經由Celite®過濾，用乙酸乙酯(50 mL)沖洗且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(40 g二氧化矽，5-90%乙酸乙酯/DCM)純化得到呈黃色固體狀之6-*三級*丁基-2-羥基-5-甲基-吡啶-3-甲腈(642 mg，82%)。ESI-MS *m/z*計算值190.11，實驗值191.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

【0667】 **步驟3**：6-*三級*丁基-2-氯-5-甲基-吡啶-3-甲腈

【0668】 6-*三級*丁基-2-氯-5-甲基-吡啶-3-甲腈係由6-*三級*丁基-2-羥基-5-甲基-吡啶-3-甲腈使用中間物B-6步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值208.08，實驗值209.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0669】 **步驟4**：6-三級丁基-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-吡啶-3-甲腈

【0670】 6-三級丁基-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-吡啶-3-甲腈係由6-三級-丁基-2-氯-5-甲基-吡啶-3-甲腈及4,4-二氟氮吡鹽酸鹽使用中間物B-20步驟1中發現之類似程序及DIPEA作為鹼來製備。ESI-MS *m/z*計算值307.19，實驗值308.4 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (dt, *J* = 5.4, 2.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.53 (s, 2F)。

【0671】 **步驟5**：6-三級丁基-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-吡啶-3-甲酸

【0672】 6-三級丁基-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-吡啶-3-甲酸係由6-三級丁基-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-吡啶-3-甲腈使用中間物B-32步驟4中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值326.18，實驗值327.4 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.54 - 2.42 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -87.53 (br s, 2F)。

【0673】 **步驟6**：1-(3-溴-6-三級丁基-5-甲基-2-吡啶基)-4,4-二氟-氮吡

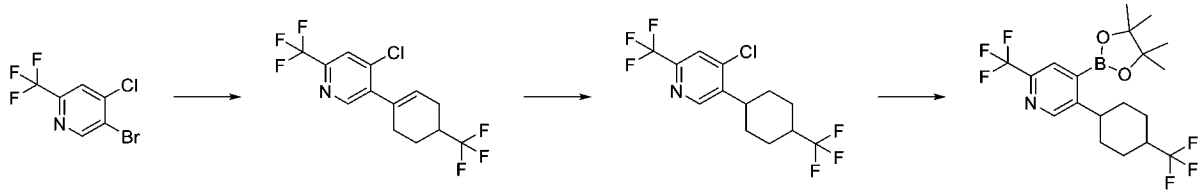
【0674】 將6-三級丁基-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-吡啶-3-甲酸(720 mg，2.21 mmol)及乙酸鈉(400 mg，4.88 mmol)於乙酸(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌30 min。緩慢添加溴(47 mg，0.15 mL，2.9 mmol)於乙

酸(3 mL)中之溶液且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用水(50 mL)稀釋且使用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化得到呈透明油狀之1-(3-溴-6-三級丁基-5-甲基-2-吡啶基)-4,4-二氟-氮呯(426 mg，53%)。ESI-MS *m/z*計算值360.10，實驗值361.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (s, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -89.01 (s, 2F)。

【0675】 **步驟7**：[6-三級丁基-2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]硼酸

【0676】 圓底燒瓶中裝入1-(3-溴-6-三級丁及-5-甲基-2-吡啶基)-4,4-二氟-氮呯(300 mg，0.830 mmol)、XPhos Pd G4(60 mg，0.070 mmol)、XPhos (60 mg，0.13 mmol)、連二硼酸(300 mg，3.35 mmol)及含乙酸鉀(360 mg，3.67 mmol)之乙醇(12 mL)。混合物用氮氣鼓泡5 min且在85℃攪拌1.5 h。藉由在減壓下濃縮移除乙醇且將殘餘物分配於水(20 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。水相用額外的乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到[6-三級丁基-2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]硼酸(389 mg，76%)。ESI-MS *m/z*計算值326.20，實驗值327.2 $(M+1)^+$。

【0677】 **中間物B-34**



【0678】 **步驟1**：4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己-1-基]吡

啶

【0679】 向小瓶中裝入5-溴-4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(617 mg，2.37 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)環己-1-基]-1,3,2-二氧雜硼戊烷(654 mg，2.37 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (223 mg，0.304 mmol)及碳酸鉀(1.11 g，8.03 mmol)。添加二噁烷(14 mL)及水(2 mL)且將混合物脫氣5 min。將小瓶密封且將混合物在110℃在氮氣氛下加熱4 h。將混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷(20 mL)稀釋且用飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/庚烷，歷經20 min)純化得到4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己-1-基]吡啶(616 mg，79%)。ESI-MS *m/z*計算值329.04，實驗值330.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.93 - 5.88 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66.35, -72.13.

【0680】 **步驟2：**4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶

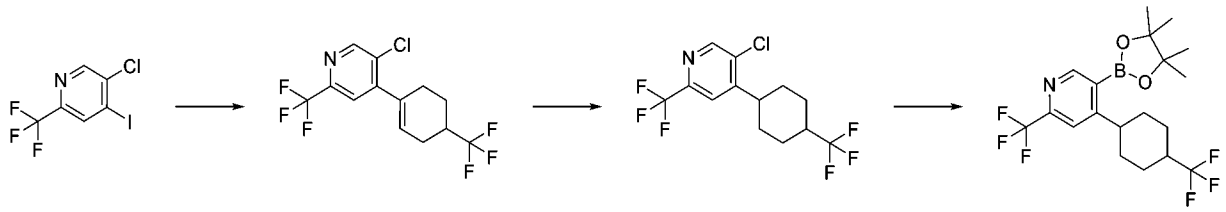
【0681】 將4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己-1-基]吡啶(300 mg，0.910 mmol)及5%銠/氧化鋁(350 mg，0.170 mmol)於異丙醇(12 mL)中之混合物在氫氣氛圍下攪拌3 h。過濾混合物，且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/庚烷，歷經15 min)純化得到作為*順式*-異構物及*反式*-異構物之混合物的4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶(178.1 mg，59%)。ESI-MS *m/z*計算值331.06，實驗值332.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 0.25H), 8.73 (s, 0.75H), 8.10 (s, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 0.75H), 2.46 -

2.35 (m, 0.25H), 2.05 - 1.90 (m, 2.5H), 1.89 - 1.64 (m, 5H), 1.47 (qd, *J* = 12.8, 3.4 Hz, 0.5H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66.03 (主要)、-66.34 (次要) 與-66.35 (主要)、-72.31 (次要)重疊。

【0682】 **步驟3**：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶

【0683】 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶係由4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序及二噁烷作為有機溶劑來製備。產物係以*順*-異構物及*反式*-異構物之混合物形式分離。ESI-MS *m/z*計算值423.18，實驗值424.153 (M+1)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 0.25H), 8.70 (s, 0.75H), 7.86 (s, 0.75H)與7.85 (s, 0.25H)重疊, 3.31 - 3.11 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 2H), 1.75 (m, 5H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 1.17 (s, 12H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -65.92 (主要), -66.28 (主要次要), -72.34 (次要)。

【0684】 **中間物B-35**



【0685】 **步驟1**：5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶

【0686】 5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶係由5-氯-4-碘-2-(三氟甲基)吡啶且使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值329.04，實驗值330.1 (M+1)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.01 - 5.91 (m, 1H), 2.74 -

2.54 (m, 2H), 2.47 – 2.32 (m, 2H), 2.31 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 1H)。

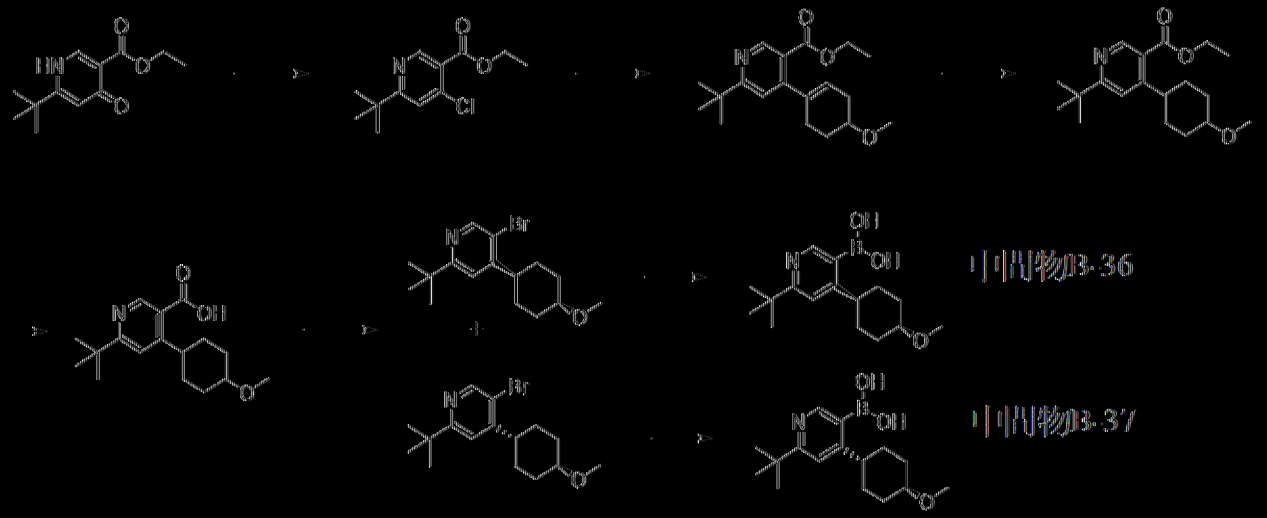
[0687] 步驟2：5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環丁基]吡啶

[0688] 5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環丁基]吡啶係由5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環丁烯-1-基]吡啶使用中間物B-34步驟2中發現之類似程序來製備。產物係以順式/反式異構物異構物之3:1混合物形式分離。ESI-MS *m/z*計算值331.05，實驗值332.1 (M+1)+。

[0689] 步驟3：5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環丁基]吡啶

[0690] 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環丁基]吡啶係由5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環丁基]吡啶使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用二噁烷作為有機溶劑來製備。產物係以順式/反式異構物異構物之3:1混合物形式分離。ESI-MS *m/z*計算值423.18，實驗值424.1 (M+1)+。

[0691] 中間物B-36



[0692] 步驟1：6-[(三級)丁基]-4-氯吡啶-3-甲酸乙酯

[0693] 6-[(三級)丁基]-4-氯吡啶-3-甲酸乙酯係由6-[(三級)丁基]-4-側氧

基-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯使用中間物B-6步驟1中發現之類似程序用1.5 h之反應時間來製備。ESI-MS *m/z*計算值241.09，實驗值241.5 $(M+1)^+$。

【0694】 **步驟2**：6-三級丁基-4-(4-甲氧基環己烯-1-基)吡啶-3-甲酸乙酯

【0695】 6-三級丁基-4-(4-甲氧基環己烯-1-基)吡啶-3-甲酸乙酯係由6-三級丁基-4-氯-吡啶-3-甲酸乙酯及2-(4-甲氧基環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序且使用$PdCl_2$(dtbpf)作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值317.20，實驗值318.5 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0696】 **步驟3**：6-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)吡啶-3-甲酸乙酯

【0697】 將6-三級丁基-4-(4-甲氧基環己烯-1-基)吡啶-3-甲酸乙酯溶解於甲醇(9 mL)中且在氫氣氛下與10% Pd/C(潤濕) (96 mg，0.045 mmol)一起攪拌30 min。將反應物過濾且濃縮，得到6-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)吡啶-3-甲酸乙酯。ESI-MS *m/z*計算值319.22，實驗值320.6 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.17 - 1.94 (m, 2H), 1.84 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 4H), 1.37 - 1.28 (m, 12H), 1.26 - 1.09 (m, 1H)。

【0698】 **步驟4**：6-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)吡啶-3-甲酸

【0699】 6-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)吡啶-3-甲酸係由6-三級丁

基-4-(4-甲氧基環己基)吡啶-3-甲酸乙酯使用中間物B-13步驟4中發現之類似程序在室溫下在攪拌下隔夜來製備。ESI-MS *m/z*計算值291.18，實驗值292.4 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.19 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.41 (m, 4H), 1.34 - 1.29 (m, 9H), 1.26 - 1.11 (m, 1H)。

【0700】 **步驟5**：5-溴-2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)吡啶

【0701】 將6-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)吡啶-3-甲酸(345 mg，1.13 mmol)、三溴化四丁銨(1.09 g，2.26 mmol)及磷酸鉀(238 mg，1.12 mmol)於CH_3CN (2.5 mL)及二噁烷(0.5 mL)中之混合物用氮氣脫氣5 min，隨後在100℃在氮氣氛下於密封小瓶中攪拌24 h。將混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋且用飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/庚烷，歷經20 min)純化得到主要*順式*異構物5-溴-2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)吡啶(50 mg，13%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.85 (tt, *J* =11.8, 3.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.30 (s, 9H)。ESI-MS *m/z*計算值325.10，實驗值326.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.27 min，且次要*反式*異構物產物5-溴-2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)吡啶(15 mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.27 - 1.17 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值325.10，實驗值326.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.19 min。

【0702】 *順式*及*反式*異構物之滯留時間係藉由逆向UPLC使用Waters製成之Acquity UPLC BEH C18管柱(50×2.1 mm，1.7 μm粒子)及移動相B歷經4.5 min自1-99%之雙重梯度運行來測定。移動相A=水(0.05% TFA)。移動相B = CH_3CN (0.035 % TFA)。流速= 1.2 mL/min，注射體積= 1.5 μL，及管柱溫度= 60℃。

【0703】 **步驟6**：[6-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]硼酸(*順式異構物*)

【0704】 [6-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]硼酸係由5-溴-2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)吡啶(*順式*異構物)使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用Pd(dppf)Cl_2催化劑及二噁烷作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值291.19，實驗值292.2 $(M+1)^+$。

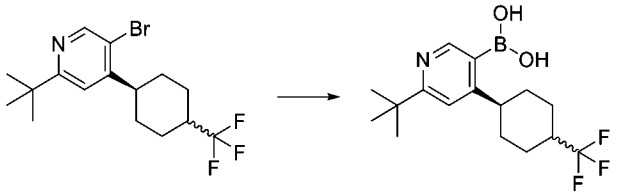
【0705】 **中間物B-37**

【0706】 **步驟1**：[6-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]硼酸(*反式異構物*)

【0707】 [6-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]硼酸係由5-溴-2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)吡啶(自中間物B-36步驟5分離之*反式*異構物)使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用Pd(dppf)Cl_2催化劑及二噁烷作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值291.19，實驗值292.3 $(M+1)^+$。

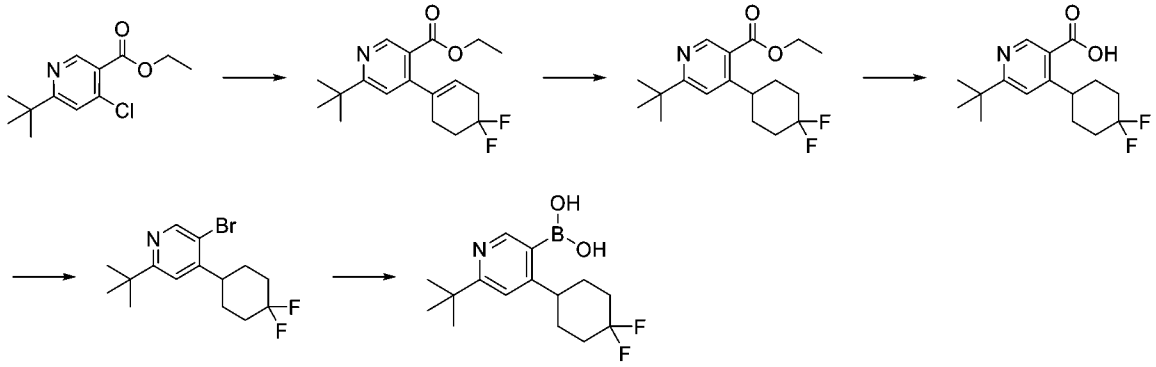
【0708】 **中間物B-38**(順式/反式混合物)

【0709】 **步驟1**：[6-*三級*丁基-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]硼酸



【0710】 向小瓶中裝入5-溴-2-三級丁基-4-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶(順式/反式異構物之3:1混合物，使用中間物B-36步驟5之類似程序合成) (140 mg，0.384 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(151 mg，0.595 mmol)、乙酸鉀(121 mg，1.23 mmol)及CataCXium A Pd G3 (20 mg，0.026 mmol)。將小瓶密封且用氮沖洗。隨後在氮氣氛下添加*N*,*N*-二甲基乙醯胺(1 mL)且將反應物在80℃下攪拌4 h。將反應物冷卻至室溫，過濾且藉由逆相HPLC (C18，1-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到呈*順式/反式*異構物之混合物形式的[6-三級丁基-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]硼酸。ESI-MS *m/z* 計算值329.18，實驗值330.1 $(M+1)^+$。

【0711】 **中間物B-39**



【0712】 **步驟1：**6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡啶-3-甲酸乙酯

【0713】 6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡啶-3-甲酸乙酯係由6-三級丁基-4-氯-吡啶-3-甲酸乙酯(中間物B-36，步驟1)及2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序使用$Pd(PPh_3)_4$催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值323.17，實驗值324.3 $(M+1)^+$；滯留時間：1.62 min。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.59 - 2.44 (m, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 1.39 - 1.32

(m, 12H)。

【0714】 **步驟2**：6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲酸乙酯

【0715】 6-丁基-4-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲酸乙酯係由6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡啶-3-甲酸乙酯使用中間物B-36步驟3中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值325.19，實驗值326.3 $(M+1)^+$；滯留時間：1.57 min。

【0716】 **步驟3**：6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲酸

【0717】 6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲酸係由6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲酸乙酯使用中間物B-13步驟4中發現之類似程序在室溫下在攪拌下16 h來製備。ESI-MS *m/z*計算值297.15，實驗值298.3 $(M+1)^+$。

【0718】 **步驟4**：5-溴-2-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)吡啶

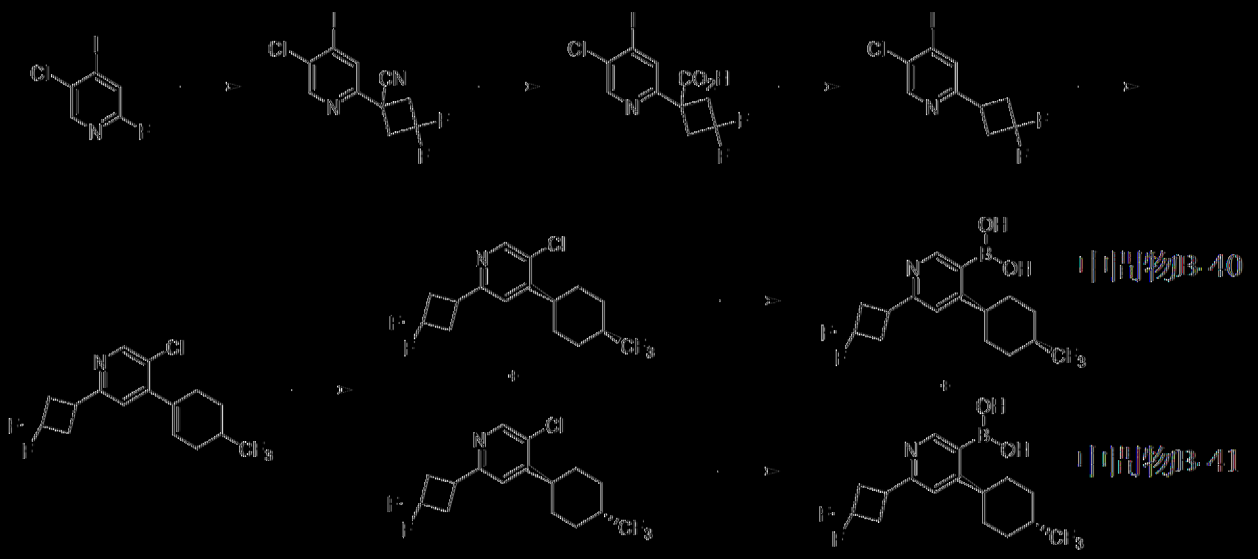
【0719】 5-溴-2-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)吡啶係由6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲酸使用中間物B-36步驟5中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值331.07，實驗值332.1 $(M+1)^+$；滯留時間：1.78 min。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.01 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.65 (m, 3H), 1.36 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -91.74 (d, *J* = 237.3 Hz), -102.22 (d, *J* = 237.3 Hz)。

【0720】 **步驟5**：[6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]硼酸

【0721】 [6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]硼酸係由5-溴-2-三級-丁基-4-(4,4-二氟環己基)吡啶使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用CataCXium A Pd G3催化劑及N, N-二甲基乙醯胺作為溶劑來製

備。ESI-MS *m/z*計算值297.17，實驗值298.3 (M+1)+。

[0722] 中間物B-40



[0723] 步驟1：1-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)-3,3-二氟環丁烷-1-甲腈之合成

[0724] 在0℃向3,3-二氟環丁腈(5.0 g，42.7 mmol)於甲苯(200 mL)中之溶液中添加LiHMDS(50 mL，1 M於甲苯中，50 mmol)且將混合物攪拌10 min。添加5-氯-2-氟-4-碘吡啶(11.37 g，42.10 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。反應物用飽和氯化銨溶液(200 mL)淬滅且將混合物用乙酸乙酯(400 mL)萃取。有機萃取物用鹽水(150 mL)洗滌，隨後經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。在矽膠上純化(0-2.9%乙酸乙酯/庚烷)得到呈白色固體狀之1-(5-氯-4-碘-2-吡啶基)-3,3-二氟環丁腈(19%產率)。。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H)。

[0725] 步驟2：1-(5-氯-4-碘-2-吡啶基)-3,3-二氟-環丁烷甲酸

[0726] 向含1-(5-氯-4-碘-2-吡啶基)-3,3-二氟-環丁腈(8.07 g，22.3 mmol)之AcOH (90 mL)中添加水(45 mL)及硫酸(濃) (45 mL，95

w/v%，844 mmol)。將所得混合物在85℃加熱6 h。冷卻時，反應混合物用水(800 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 ×800 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(250 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到棕色膠狀物1-(5-氯-4-碘-2-吡啶基)-3,3-二氟-環丁烷甲酸(8.26 g，97%)。ESI-MS *m/z* 計算值372.92，實驗值327.86 $(M-45)^-$。

【0727】 **步驟3**：5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-碘吡啶

【0728】 將1-(5-氯-4-碘-2-吡啶基)-3,3-二氟-環丁烷甲酸(8.26 g，21.3 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液在100℃加熱隔夜。將反應混合物在減壓下濃縮，得到呈奶黃色固體狀之5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-碘吡啶(7 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 4H)。

【0729】 **步驟4**：5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-(三氟甲基)環己烯-1-基)吡啶

【0730】 5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶係由5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-碘-吡啶使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值351.08，實驗值352.09 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 4H), 2.49-2.29 (m, 5H), 2.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.71 (qd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H)。

【0731】 **步驟5**：5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-((1S,4S)-4-(三氟甲基)環己基)吡啶及5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-((1R,4R)-4-(三氟甲基)環己基)吡啶

【0732】 5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-(三氟甲基)環己基)吡啶(*順*

*式*及*反式*異構物)係由5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶使用中間物B-34步驟2中發現之類似程序來製備。使用矽膠層析(0-3.5%乙酸乙酯/庚烷，歷經41 min)純化得到含產物之溶離份，將其合併且在減壓下移除溶劑得到呈白色固體狀之5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-(三氟甲基)環己基)吡啶(*順異構物*，1.12 g，19%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.48-2.32 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值353.10，實驗值354.16 $(M+1)^+$；滯留時間：3.23 min及呈白色固體狀之5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-(三氟甲基)環己基)吡啶(*反式異構物*, 0.69 g，11%)。ESI-MS *m/z*計算值353.10，實驗值354.14 $(M+1)^+$；滯留時間：3.2 min。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ.

【0733】 8.50-8.48 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.03-2.83(m, 5H), 2.18-2.00 (m, 5H), 1.58-1.37 (m, 4H)。*順式*及*反式*產物異構物之滯留時間係使用以下條件測定：Waters UPLC，BEH C18管柱，2.1×50 mm，2.5 μm粒子，2-95% CH_3CN/水(0.1% NH_3改質劑)，4.6 min運行，0.8ml/min，40℃。

【0734】 **步驟6：**2-(3,3-二氟環丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-4-(4-(三氟甲基)環己基)吡啶(*順式*異構物)

【0735】 2-(3,3-二氟環丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-4-(4-(三氟甲基)環己基)吡啶(*順式*異構物)係由5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-(三氟甲基)環己基)吡啶(*順式異構物*)使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用SPhos Pd G3作為催化劑來製備。產物係以硼酸及頻哪醇酯之約1:1混合物形式分離且不經進一步純化即使用。ESI-MS *m/z*計

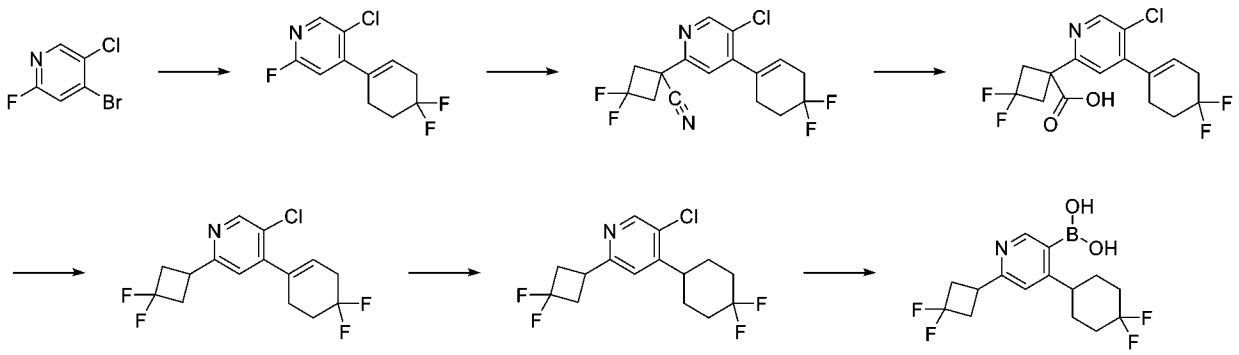
算值445.22，實驗值446.3 $(M+1)^+$；滯留時間：3.40 min (頻哪醇酯)，及ESI-MS *m/z*計算值363.14，實驗值364.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.03 min (硼酸)。混合物之^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 0.46H), 8.36 (s, 0.5H), 7.26-7.12 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 2H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.54-2.35 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 6H), 1.36 (s, 6H)。^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -68.4--68.5 (m, 3F), -83.0--83.7 (m, 1F), -100.4--101.1 (m, 1F)。滯留時間係使用以下條件測定：Waters UPLC，BEH C18管柱，2.1×50 mm，2.5 μm粒子，2-95% CH_3CN/水(0.1% NH_3改質劑)，4.6 min運行，0.8ml/min，40℃。

【0736】 **中間物B-41**

【0737】 **步驟1**：2-(3,3-二氟環丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-4-(4-(三氟甲基)環己基)吡啶(*反式*異構物)

【0738】 2-(3,3-二氟環丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-4-(4-(三氟甲基)環己基)吡啶(*反式*異構物)係由5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-(三氟甲基)環己基)吡啶(自中間物B-40步驟6分離之*反式異構物*)使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用SPhos Pd G3作為催化劑來製備。產物係以硼酸及頻哪醇酯之約2:3混合物形式分離且不經進一步純化即使用。ESI-MS *m/z*計算值445.22,實驗值364.14 $(M+1)^+$，藉由LC/MS觀僅測到硼酸。混合物之^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 0.55H), 8.35-8.41 (0.38H), 7.25-7.30 (m, 0.42H), 7.24 (s, 0.58H), 3.53-3.40 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.30-2.14 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 4H), 1.35 (s, 7H)。

【0739】 **中間物B-42**



【0740】 **步驟1**：5-氯-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)-2-氟-吡啶

【0741】 5-氯-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)-2-氟-吡啶係由4-溴-5-氯-2-氟-吡啶及2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序及$PdCl_2$(dtbpf)作為催化劑及二噁烷作為有機溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值247.04，實驗值248.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -71.53, -94.49.

【0742】 **步驟2**：1-[5-氯-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)-2-吡啶基]-3,3-二氟-環丁腈

【0743】 1-[5-氯-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)-2-吡啶基]-3,3-二氟-環丁腈係由5-氯-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)-2-氟-吡啶及3,3-二氟環丁腈使用中間物B-40步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值344.07，實驗值345.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 4H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -83.62 (d, *J* = 194.9 Hz), -93.91 (d, *J* = 194.9 Hz), -94.47.

【0744】 **步驟3**：1-[5-氯-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)-2-吡啶基]-3,3-二氟-環丁烷甲酸

【0745】 1-[5-氯-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)-2-吡啶基]-3,3-二氟-環丁烷甲酸係由1-[5-氯-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)-2-吡啶基]-3,3-二氟-環丁腈使用中間物B-40步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值363.07，實驗值364.4 $(M+1)^+$。

【0746】 **步驟4**：5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡啶

【0747】 5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡啶係由1-[5-氯-4-(4-氟苯基)-2-吡啶基]-3,3-二氟-環丁烷甲酸使用中間物B-40步驟3中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值319.08，實驗值320.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.00 - 2.81 (m, 3H), 2.80 - 2.66 (m, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 2H)。解偶合：^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -79.87 (d, *J* = 190.0 Hz), -94.52, -96.93 (d, *J* = 190.0 Hz)。偶合：^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -79.55至-79.69 (m), -80.05至-80.20 (m), -94.52 (app pd, *J* = 14.5, 2.9 Hz), -96.68 (tt, *J* = 19.2, 14.8 Hz), -97.18 (tt, *J* = 19.4, 14.5 Hz)。

【0748】 **步驟5**：5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)吡啶

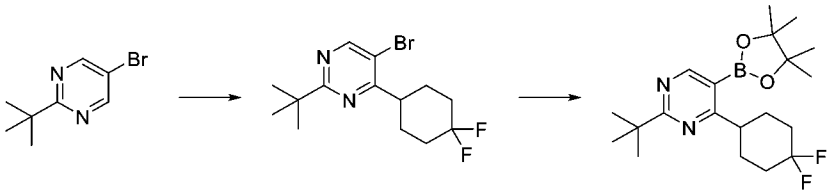
【0749】 5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)吡啶係由5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡啶使用中間物B-34步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值321.09，實驗值322.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.99 - 2.76 (m, 4H), 2.20 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 2H)。解偶合：^{19}F NMR (376

MHz, DMSO-d_6) δ -79.80 (d, J = 189.5 Hz), -89.42 (d, J = 233.6 Hz), -97.13 (d, J = 189.9 Hz), -99.83 (d, J = 233.7 Hz)。

【0750】 **步驟6**：[6-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]硼酸

【0751】 [6-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]硼酸使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用SPhos Pd G3催化劑及二噁烷作為有機溶劑來製備。ESI-MS m/z計算值331.14，實驗值332.2 $(M+1)^+$。

【0752】 **中間物B-43**



【0753】 **步驟1**：5-溴-2-三級-丁基-4-(4,4-二氟環己基)嘧啶

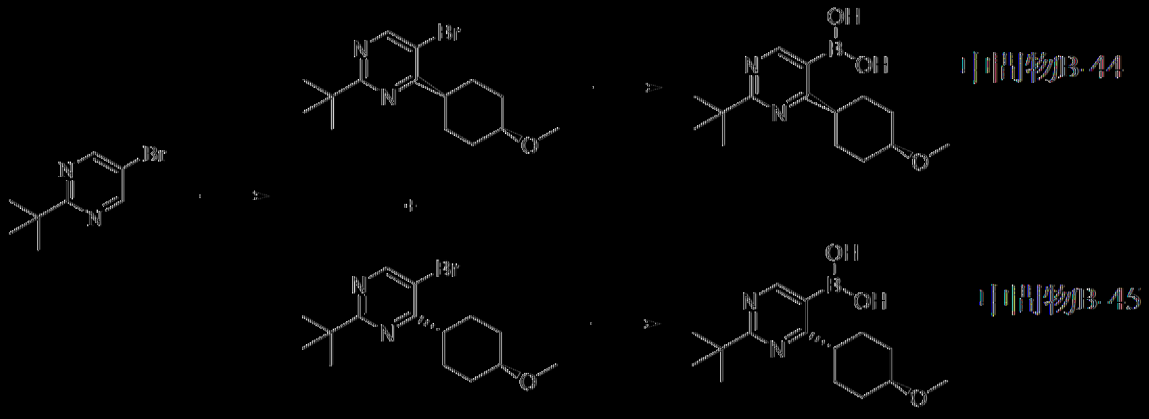
【0754】 將5-溴-2-三級丁基-嘧啶(2.48 g，11.0 mmol)、4,4-二氟環己烷甲酸(2.762 g，16.49 mmol)、$AgNO_3$ (3.752 g，22.08 mmol)及過硫酸銨(6.39 g，27.4mmol)合併於燒瓶中，隨後溶解於乙腈(50 mL)及水(50 mL)之混合物中且在60℃加熱3.5 h。添加額外的4,4-二氟環己烷甲酸(279 mg，1.67 mmol)、$AgNO_3$ (386 mg，2.27 mmol)及過硫酸銨(657 mg，2.82 mmol)且繼續攪拌1 h。將反應物冷卻至室溫，且在減壓下移除乙腈。將混合物分配於鹽水與乙酸乙酯之間且分離各層。有機相用額外的乙酸乙酯(3×)萃取，隨後合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(40 g，0-50%乙酸乙酯/己烷)純化得到呈透明無色油狀之5-溴-2-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)嘧啶(3.44 g，85%)。ESI-MS m/z計算值332.07，實驗值333.1 $(M+1)^+$；滯留時間：2.27 min。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.18 -

2.02 (m, 2H), 1.98 – 1.79 (m, 6H), 1.33 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -89.69, -90.31, -99.04, -99.66.

[0755] 步驟2：2-[紘]基-4-(4,4-二氟環己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)嘧啶

[0756] 2-[紘]基-4-(4,4-二氟環己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)嘧啶係由5-溴-2-[紘]基-4-(4,4-二氟環己基)嘧啶及2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-1步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值380.25，實驗值381.27 (M+1)$^+$。

[0757] 中間物B-44



[0758] 步驟1：5-溴-2-[紘]基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶(*順式及反式異構物*)

[0759] 5-溴-2-[紘]基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶(順式異構物)係使用4-甲氧基環己烷甲酸及中間物B-43步驟1中發現之類似程序來製備。藉由矽膠層析(120 g二氧化矽，0-10%乙酸乙酯/己烷)接著逆相HPLC (C18，10-99% CH_3CN/5mM HCl)純化得到分離之順式異構物及反式異構物，藉由矽膠層析(120 g二氧化矽，0-10%乙酸乙酯/己烷)接著逆相HPLC (C18，10-99% CH_3CN/5mM HCl)純化得到分離之*順式*異構物及反

式-異構物。

【0760】 峰1 (在正相純化期間第一次溶離)：5-溴-2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶(*順式*異構物) (165 mg，23%)。ESI-MS *m/z*計算值326.10,實驗值327.2 (M+1)+；滯留時間：0.75分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

【0761】 峰2 (在正相純化期間第二次溶離)：5-溴-2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶(*反式*異構物) (112 mg，16%)。ESI-MS *m/z*計算值326.10，實驗值327.2 (M+1)+；滯留時間：0.73分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.35 - 1.26 (m, 2H)。

【0762】 逆相滯留時間係使用Waters製成之Acquity UPLC BEH C18管柱(30 × 2.1 mm，1.7 μm粒子)及移動相B歷經1.0 min自1-99%之雙重梯度運行測定。移動相A=水(0.05% TFA)。移動相B = CH_3CN (0.035% TFA)。流動速率= 1.5 mL/min，注射體積= 1.5 μL，及管柱溫度= 60℃。

【0763】 **步驟2**：[2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶-5-基]硼酸(*順式*異構物)

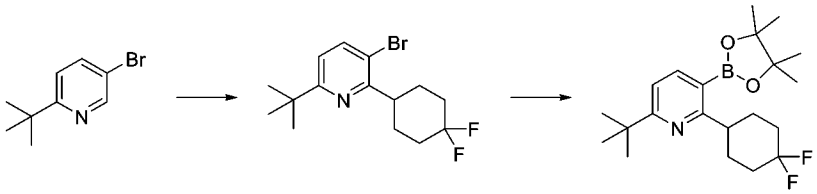
【0764】 [2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶-5-基]硼酸(*順式*異構物)係由5-溴-2-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶(*順式*異構物)使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用二噁烷作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值292.20，實驗值293.25 $(M+1)^+$。

【0765】 **中間物B-45**

【0766】 **步驟2**：[2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶-5-基]硼酸(*反式*異構物)

【0767】 [2-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶-5-基]硼酸(*反式*異構物)係由-溴-2-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶(自中間物B-44步驟1分離之*反式*異構物)使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用二噁烷作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值292.20，實驗值293.20 $(M+1)^+$。

【0768】 **中間物B-46**



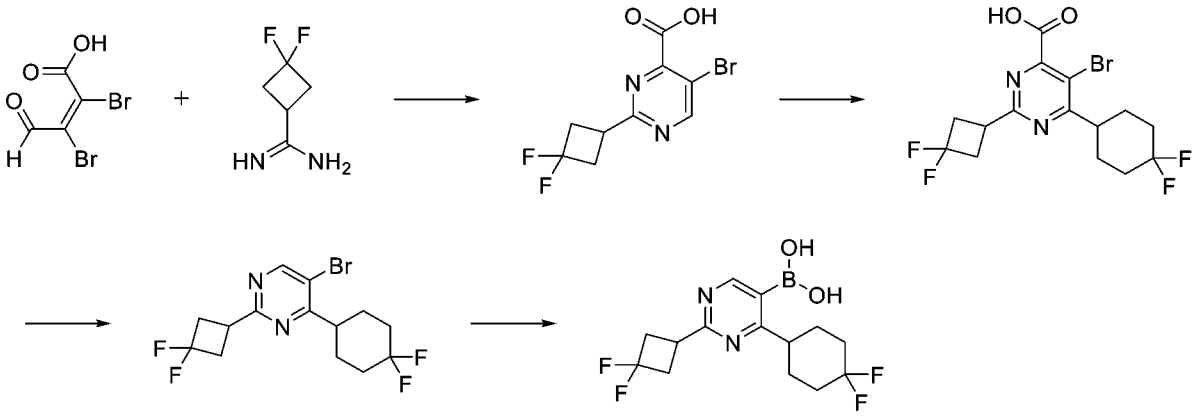
【0769】 **步驟1**：3-溴-6-*三級*丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡啶

【0770】 3-溴-6-*三級*丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡啶係由5-溴-2-*三級*丁基-吡啶及4,4-二氟環己烷甲酸使用中間物B-43步驟1中發現之類似程序來製備。藉由逆相HPLC (C18，10-99% CH_3CN/5mM HCl)純化得到兩種區位異構產物(峰1 = 0.75 min，峰2 = 0.95 min，1分鐘HPLC運行，1-99% CH_3CN/5 mM HCl)。逆相純化之峰2經濃縮，隨後分配於水與二氯甲烷之間。有機相經分離，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到3-溴-6-*三級*丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡啶(133 mg，21%)。ESI-MS *m/z*計算值331.08，實驗值332.1 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.77 (m, 6H), 1.32 (s, 9H)。

【0771】 **步驟2**：6-*三級*丁基-2-(4,4-二氟環己基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶

【0772】 6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶係由3-溴-6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡啶使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用$Pd(dppf)Cl_2$作為催化劑及二噁烷作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值379.25，實驗值380.3 $(M+1)^+$

【0773】 **中間物B-47**



【0774】 **步驟1**：5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)嘧啶-4-甲酸

【0775】 在-78℃在氮氣下將無水乙醇(2.5 mL)小心地添加至NaH (60%，128 mg，3.20 mmol)中。將所得混合物緩慢升溫至環境溫度且逐份添加3,3-二氟環丁烷甲脒鹽酸鹽(500 mg，2.93 mmol)。使混合物升溫至55℃且在此溫度下維持1 h，接著逐份添加(Z)-2,3-二溴-4-側氧基-丁-2-烯酸(305 mg，1.18 mmol)，同時將溫度保持在大約55℃。將混合物冷卻至室溫且將其再攪拌16 h。混合物用乙酸乙酯稀釋，用1 M HCl酸化，隨後用飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物在二氯甲烷/己烷中濕磨，過濾且乾燥，得到5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)嘧啶-4-甲酸(325mg，84%)。ESI-MS *m/z*計算值291.97，實驗值293.03 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.55 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 3.10 - 2.83 (m, 4H)。 解偶合：^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -80.54 (d, *J* = 188.7 Hz), -95.25 (d,

J = 90.1 Hz)。

【0776】 **步驟2**：5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-6-(4,4-二氟環己基)嘧啶-4-甲酸

【0777】 5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-6-(4,4-二氟環己基)嘧啶-4-甲酸係由5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)嘧啶-4-甲酸及4,4-二氟環己烷甲酸使用中間物B-43步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值410.03，實驗值411.13 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 6H)。 解偶合：^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -83.78 (d, *J* = 193.5 Hz), -93.18 (d, *J* =237.5 Hz), -99.43 (d, *J* =193.5 Hz), -103.45 (d, *J* =237.5 Hz)。

【0778】 **步驟3**：5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)嘧啶

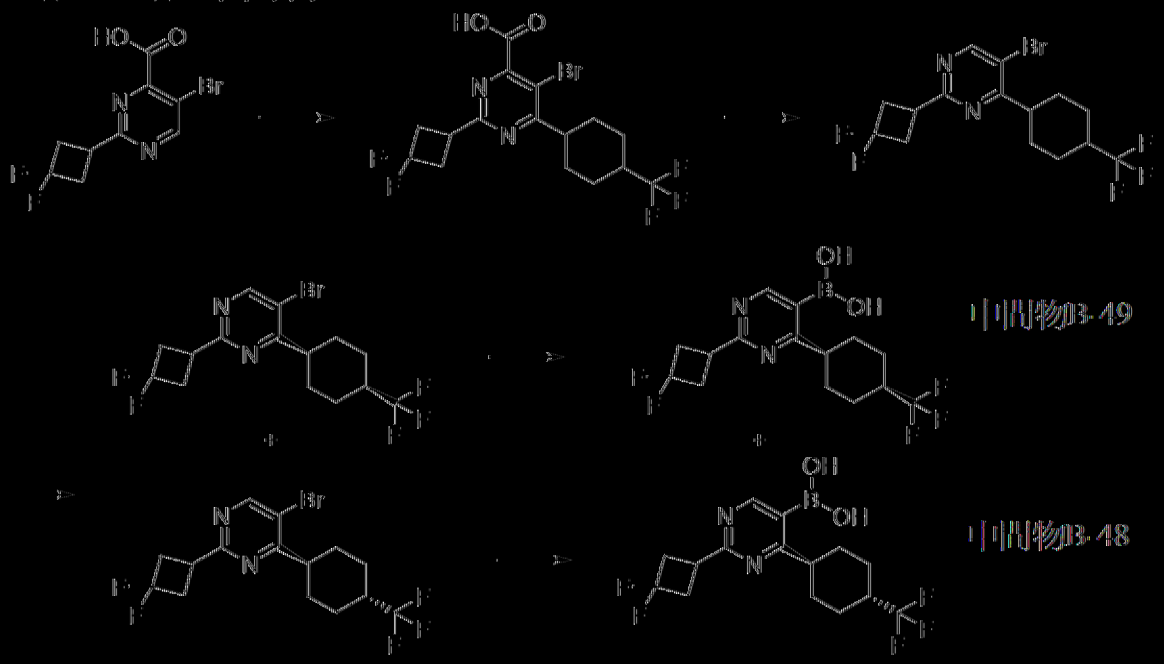
【0779】 5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)嘧啶係由5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-6-(4,4-二氟環己基)嘧啶-4-甲酸使用中間物B-40步驟3中發現之類似程序在60℃加熱90 min來製備。ESI-MS *m/z*計算值366.04，實驗值367.16 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H)與CHD_2OD重疊, 2.95 (dt, *J* =15.9, 8.6 Hz, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 1.84 (m, 6H)。解偶合：^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -83.78 (d, *J* =193.5 Hz), -93.16 (d, *J* =237.4 Hz), -99.63, -103.42 (d, *J* =237.4 Hz)。

【0780】 **步驟4**：[2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)嘧啶-5-基]硼酸

【0781】 [2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)嘧啶-5-基]硼酸係

5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)嘧啶使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用$Pd(dppf)Cl_2$作為催化劑及二噁烷/水(5:1)作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值332.10，實驗值333.3 $(M+1)^+$。

[0782] 中間物B-48



[0783] 步驟1：5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-6-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-4-甲酸

[0784] 5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-6-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-4-甲酸係由5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)嘧啶-4-甲酸(中間物B-47步驟1)及4-(三氟甲基)環己烷甲酸使用中間物B-43步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值442.0，實驗值443.2 $(M+1)^+$。

[0785] 步驟2：5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶(順式及反式異構物)

[0786] 5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶(順式及反式異構物)係由5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-6-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-4-甲酸使用中間物B-40步驟3中發現之類似程序在60℃加熱90 min來製

備。藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/己烷，歷經15 min)純化，得到呈透明油狀之主要*反式*異構物產物：5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶(*反式*異構物)(120 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.17 (tt, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 4H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.74 (app qd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.51 (app qd, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 2H)。 解偶合：^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -75.38, -83.72 (d, *J* = 193.5 Hz), -99.54 (d, *J* =193.5 Hz)。ESI-MS *m/z*計算值398.04，實驗值399.25 $(M+1)^+$；滯留時間3.25 min。

【0787】 次要*順式*異構物產物亦分離為透明油狀物：5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶(*順式*異構物) (36 mg，13%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.45 (app p, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 4H), 2.42 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 4H), 1.88 - 1.74 (m, 4H)。解偶合：^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -72.70, -83.70 (d, *J* = 193.1 Hz), -99.43 (d, *J* = 193.0 Hz)。ESI-MS *m/z*計算值398.04，實驗值399.25 $(M+1)^+$；滯留時間：3.14 min。逆相滯留時間係使用Waters製成之Acquity UPLC BEH C18管柱(30 × 2.1 mm，1.7 μm粒子)及移動相B歷經4.5 min自1-99%之雙重梯度運行測定。移動相A=水(0.05% TFA)。流動相B = CH_3CN (0.035% TFA)。流動速率= 1.5 mL/min，注射體積= 1.5 μL，及管柱溫度= 60℃。

【0788】 **步驟2：**[2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-5-基]硼酸(*反式*異構物)

【0789】 [2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-5-基]硼

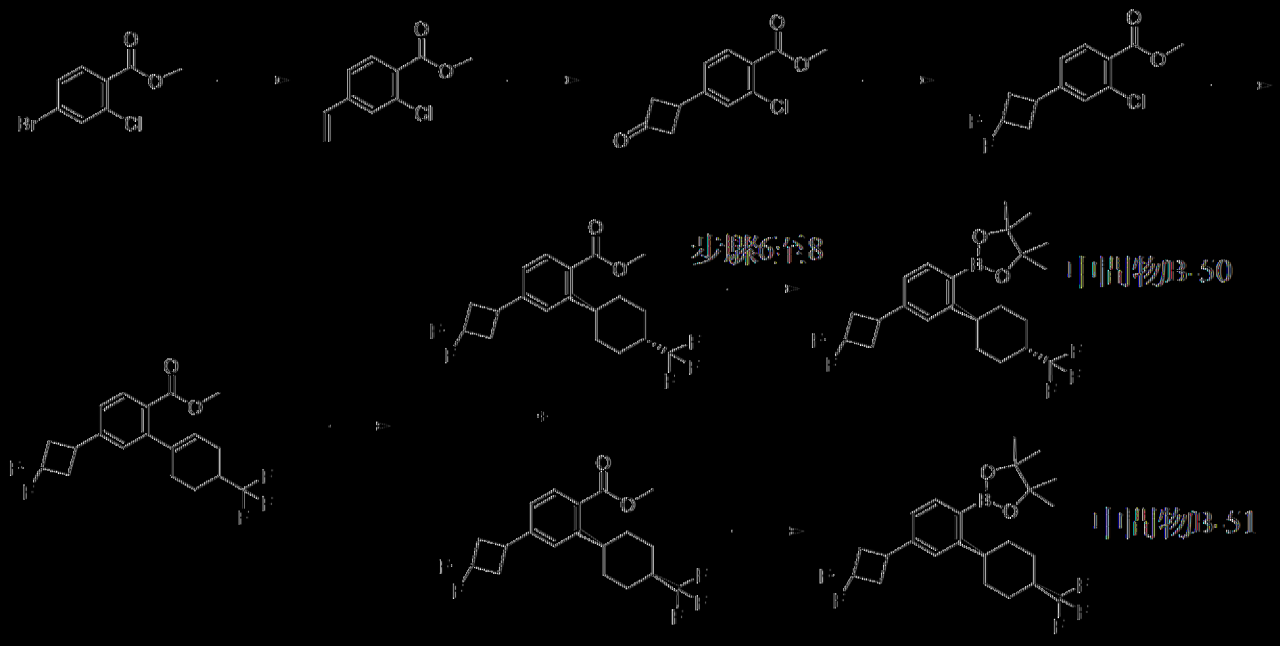
酸(反式異構物)係由5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶(反式異構物)使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用$Pd(dppf)Cl_2$作為催化劑及二噁烷/水(5:1)作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值364.12，實驗值365.2 $(M+1)^+$。

[0790] 中間物B-49

[0791] 步驟2：[2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-5-基]硼酸(順式異構物)

[0792] 步驟1：[2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-5-基]硼酸(順式異構物)係由5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶(順式異構物，中間物B-48步驟2)使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用二噁烷/水(5:1)作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值364.12,實驗值365.2 $(M+1)^+$。

[0793] 中間物B-50



[0794] 步驟1：2-氯-4-乙烯基苯甲酸甲酯

[0795] 將4-溴-2-氯苯甲酸甲酯(2.0 g，8.0 mmol)、乙烯基三氟硼

酸鉀(1.3 g，9.7 mmol)、碳酸銫(5.25 g，16.1 mmol)於二噁烷(40 mL)及水(6 mL)中之混合物藉由氮氣鼓泡來脫氣15 min，且隨後添加Pd(dppf)Cl_2.DCM (197 mg，0.241 mmol)。將混合物加熱至100℃且在此溫度下攪拌19 h。一旦冷卻至室溫，將反應混合物經由Celite®過濾且用乙酸乙酯(50 mL)沖洗。濾液用水(100 mL)稀釋且分離各層。水層用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取，且合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將所得殘餘物在真空下吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈無色油狀之2-氯-4-乙烯基-苯甲酸甲酯(1.14 g，71%)。ESI-MS *m/z*計算值196.03, 實驗值197.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。

【0796】 **步驟2**：2-氯-4-(3-側氧基環丁基)苯甲酸甲酯

【0797】 在-15℃下在氮氣下向*N*,*N*-二甲基乙醯胺(1.3 g，1.4 mL，15 mmol)於1,2-二氯乙烷(4 mL)中之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸酐(4.2 g，2.5 mL，15 mmol)於1,2-二氯乙烷(9 mL)中之溶液。隨後將混合物在-15℃攪拌10 min。隨後向獨立小瓶中裝入2-氯-4-乙烯基-苯甲酸甲酯(940 mg，4.781 mmol)及1,2-二氯乙烷(9 mL)，接著在-15℃下在攪拌下逐滴添加2,4,6-三甲基吡啶(917 mg，1.0 mL，7.6 mmol)於1,2-二氯乙烷(3 mL)中之溶液。將所得混合物逐滴添加至第一溶液中，且隨後將合併之混合物在80℃加熱65 h。冷卻至室溫後，混合物藉由水添加(50 mL)小心地淬滅且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，

經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到1.82 g棕色油狀物。粗產物在真空下吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈黃色油狀之2-氯-4-(3-側氧基環丁基)苯甲酸甲酯(271 mg，22%) (93%純度)。ESI-MS *m/z*計算值238.04，實驗值239.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.25 (br d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 2H)。

【0798】 **步驟3**：2-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯甲酸甲酯

【0799】 向2-氯-4-(3-側氧基環丁基)苯甲酸甲酯(270 mg，1.13 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加脫氧-Fluor® (2 mL，50 w/v%於THF中，4.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌40 h，隨後倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)及二氯甲烷(20 mL)之攪拌混合物中。水層用額外的二氯甲烷(2 × 30 mL)萃取。有機萃取物經合併，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。粗產物在真空下吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈無色油狀之2-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯甲酸甲酯(235 mg，78%)。ESI-MS *m/z*計算值260.04，實驗值261.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41 (quin, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -81.94 - -82.83 (m, 1F), -98.38 - -99.29 (m, 1F)。

【0800】 **步驟4**：4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己-1-基]苯甲酸甲酯

【0801】 4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己-1-基]苯甲酸甲酯

係由2-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯甲酸甲酯及4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)環己-1-基]-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序使用磷酸鉀作為鹼及XPhos Pd G2催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值374.13，實驗值375.1 $(M+1)^+$。

【0802】 **步驟5**：4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸甲酯(*反式*異構物)及4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸甲酯(*順式*異構物)

【0803】 4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸甲酯(*順式及反式*異構物)係由4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]苯甲酸甲酯使用中間物B-36步驟3中發現之類似程序來製備。藉由矽膠層析(0-8%乙酸乙酯/庚烷)純化得到呈78/22比率之非鏡像異構物形式的產物：4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸甲酯(*反式*異構物) (225 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 3.03 (tdd, *J* = 14.0, 9.0, 5.1 Hz, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 4H), 1.62 - 1.43 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -73.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 3F), -81.72 - -82.65 (m, 1F), -98.51 - -99.35 (m, 1F)。ESI-MS *m/z*計算值376.15，實驗值377.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.43 min。及4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸甲酯(*順式異構物*) (744 mg，72%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.04 (tdd, J = 14.0, 9.0, 5.1 Hz, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m,

6H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.68 (br d, *J* = 12.3 Hz, 3F), -81.94 - -82.62 (m, 1F), -98.59 - -99.32 (m, 1F)。 ESI-MS *m/z*計算值376.15，實驗值377.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.41 min。

【0804】 逆相滯留時間使用Kinetex Polar C18 (50×3.0 mm，2.6 μm粒子)、5-95% CH_3CN/0.1%甲酸水溶液)歷經3 min測定。流速= 1.2 mL/min。

【0805】 **步驟6**：4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸(*反式*異構物)

【0806】 4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸(*反式*異構物)係由4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸甲酯(*反式*異構物)使用中間物B-11步驟4中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (br s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.05 (tdd, *J* = 14.0, 9.0, 5.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 5H), 1.63 - 1.44 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -73.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 3F), -81.89 - -82.59 (m, 1F), -98.49 - -99.28 (m, 1F)。

【0807】 **步驟7**：1-溴-4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯(*反式*異構物)

【0808】 1-溴-4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯(*反式*異構物)係由4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸(*反式*異構物)使用中間物B-36步驟5中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 3.42 - 3.23 (m, 1H), 3.10 - 2.91 (m, 3H), 2.76 - 2.49 (m, 2H),

2.17 - 2.04 (m, 4H), 1.61 - 1.36 (m, 5H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -73.74, -82.16 (d, *J* = 194.1 Hz), -99.12 (d, *J* = 194.2 Hz)。

【0809】 **步驟8**：2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(*反式*異構物)

【0810】 2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(*反式*異構物)係由1-溴-4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯(*反式*異構物)使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用$Pd(dppf)Cl_2$催化劑及二噁烷作為溶劑來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 5H), 1.34 (s, 12H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -73.70, -81.97 (d, *J* = 193.5 Hz), -99.39 (d, *J* = 192.8 Hz)。

【0811】 **中間物B-51**

【0812】 **步驟1**：4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸(*順式*異構物)

【0813】 4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸(*順式*異構物)係由4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸甲酯(*順式*異構物，來自中間物B-50步驟5)使用中間物B-11步驟4中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.53 - 10.26 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.06 (tdd, *J* = 14.0, 9.0, 5.3 Hz, 2H), 2.79 - 2.62 (m, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 6H)。 ^{19}F

NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.67 (br d, *J* = 12.3 Hz, 3F), -81.97 - -82.67 (m, 1F), -98.45 - -99.21 (m, 1F)。ESI-MS *m/z*計算值362.13，實驗值363.0 $(M+1)^+$；滯留時間：3.42 min。

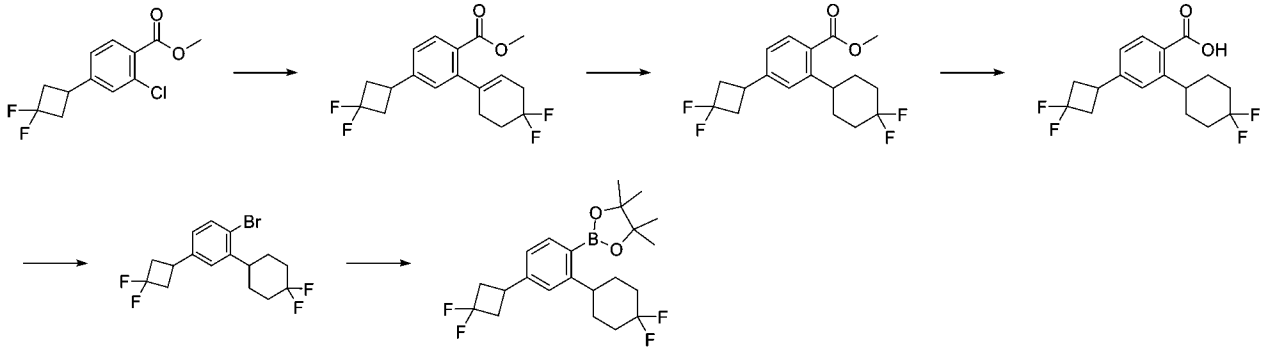
【0814】 **步驟2**：1-溴-4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯(*順式*異構物)

【0815】 1-溴-4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯(*順式*異構物)係由4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯甲酸(順式異構物)使用中間物B-36步驟5中發現之類似程序來製備。

【0816】 **步驟3**：2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷

【0817】 2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(*順式*異構物)係由1-溴-4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯(*順式*異構物)使用中間物B-50步驟8中發現之類似程序來製備。

【0818】 **中間物B-52**



【0819】 **步驟1**：4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯甲酸甲酯

【0820】 4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯甲酸甲酯係由2-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯甲酸甲酯及4,4-二氟-1-環己烯-1-硼酸頻哪

醇酯使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序使用$Pd(PPh_3)_4$作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值342.12，實驗值343.0 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.38 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.78 - 2.61 (m, 4H), 2.52 (br t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.21 (tt, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 2H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -81.62 - -82.46 (m, 1F), -95.90 - -96.41 (m, 2F), -98.74 - -99.64 (m, 1F)。

【0821】 **步驟2**：4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯甲酸甲酯

【0822】 4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯甲酸甲酯係由4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯甲酸甲酯使用中間物B-36步驟3中發現之類似程序來製備。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.57 (br t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 1.95 (br d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 1.90 - 1.71 (m, 3H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -81.72 - -82.70 (m, 1F), -91.39 (br d, *J* = 235.7 Hz, 1F), -98.52 - -99.50 (m, 1F), -102.14 (dtt, *J* = 235.7, 34.7, 10.9 Hz, 1F)。

【0823】 **步驟3**：4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯甲酸

【0824】 4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯甲酸係使用中間物B-13步驟4中發現之類似程序在室溫下攪拌19 h來製備。ESI-MS *m/z*計算值330.12，實驗值311.0 $(M-19)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.76 (br s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H),

3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.06 (tdd, *J* = 14.0, 9.0, 5.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.62 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.97 (br d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.92 - 1.75 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -81.84 - -82.66 (m, 1F), -91.42 (br d, *J* = 234.3 Hz, 1F), -98.43 - -99.36 (m, 1F), -101.51 - -102.66 (m, 1F)。

【0825】 **步驟4**：1-溴-4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯

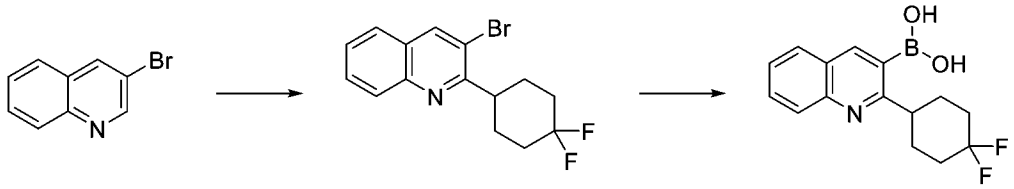
【0826】 1-溴-4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯係由4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯甲酸使用中間物B-36步驟5中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 3.12 - 2.91 (m, 3H), 2.79 - 2.60 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H)。

【0827】 **步驟5**：2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷

【0828】 2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷係由1-溴-4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯及使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用二噁烷作為溶劑及$Pd(dppf)Cl_2$作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值412.22，實驗值413.6 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 2H), 3.06 - 2.87 (m, 2H), 2.75 - 2.54 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.35 (s, 12H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -83.62 (dd, *J* = 193.8, 2.7 Hz), -92.38 (dd, *J* = 236.8, 2.7 Hz), -100.54 (d, *J* = 193.6

Hz), -103.49 (dd, *J* = 237.2, 2.7 Hz)。

【0829】 **中間物B-53**



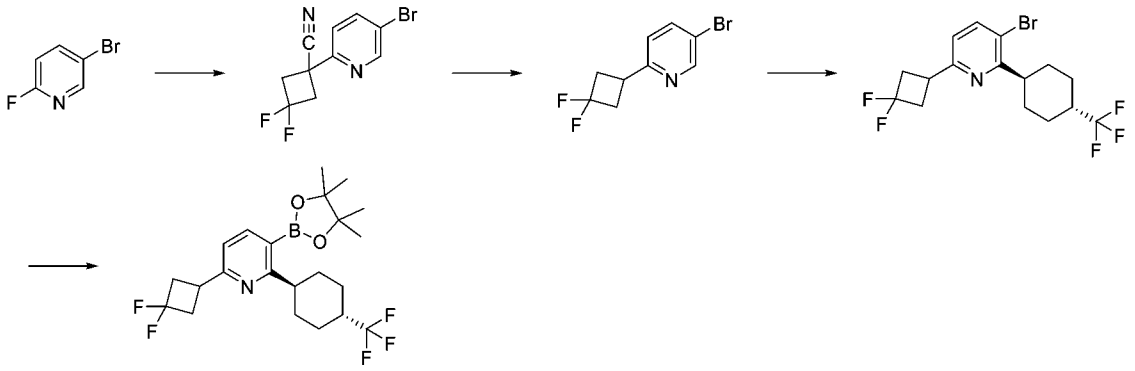
【0830】 **步驟1**：3-溴-2-(4,4-二氟環己基)喹啉

【0831】 3-溴-2-(4,4-二氟環己基)喹啉係由3-溴喹啉及4,4-二氟環己烷甲酸使用中間物B-43步驟1中發現之類似程序來製備。產物藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/己烷，歷經50 min)純化以移除異構物3-溴-4-(4,4-二氟環己基)喹啉，接著藉由逆相HPLC純化(10-99%乙腈/5 mM HCl，歷經20 min)。ESI-MS *m/z*計算值325.03，實驗值326.1 $(M+1)^+$；滯留時間：2.83 min。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (br s, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 1.86 (m, 6H)。

【0832】 **步驟2**：[2-(4,4-二氟環己基)-3-喹啉基]硼酸

【0833】 [2-(4,4-二氟環己基)-3-喹啉基]硼酸係由3-溴-2-(4,4-二氟環己基)喹啉使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用二噁烷作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值291.12，實驗值292.2 $(M+1)^+$。

【0834】 **中間物B-54**



【0835】 **步驟1**：1-(5-溴-2-吡啶基)-3,3-二氟-環丁腈

【0836】 1-(5-溴-2-吡啶基)-3,3-二氟-環丁腈係由5-溴-2-氟-吡啶使用中間物B-40步驟1中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 2H)。 ESI-MS *m/z* 計算值271.98，實驗值273.1 $(M+1)^+$。

【0837】 **步驟2**：5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)吡啶

【0838】 5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)吡啶係由1-(5-溴-2-吡啶基)-3,3-二氟-環丁腈使用中間物B-40步驟2及步驟3中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值246.98，實驗值248.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.41 (pd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 4H)。

【0839】 **步驟3**：3-溴-6-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶(*反式*異構物)

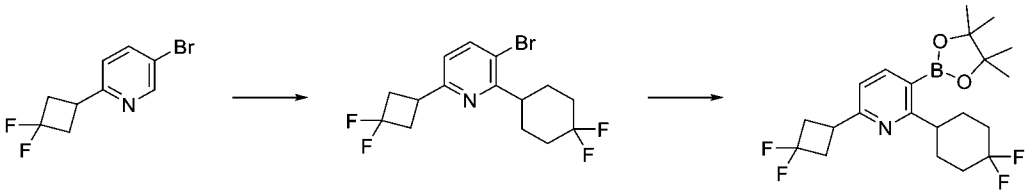
【0840】 3-溴-6-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶係由5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)吡啶及4-(三氟甲基)環己烷甲酸使用中間物B-43步驟1中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 4H), 2.18 (ddt, *J* = 13.0, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.72 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.51 (qd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 2H)。 ESI-MS *m/z*計算值397.05，實驗值398.0 $(M+1)^+$.

【0841】 **步驟4**：6-(3,3-二氟環丁基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

雜硼戊環-2-基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶(*反式*異構物)

【0842】 6-(3,3-二氟環丁基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶係使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值445.22，實驗值446.2 $(M+1)^+$。

【0843】 **中間物B-55**



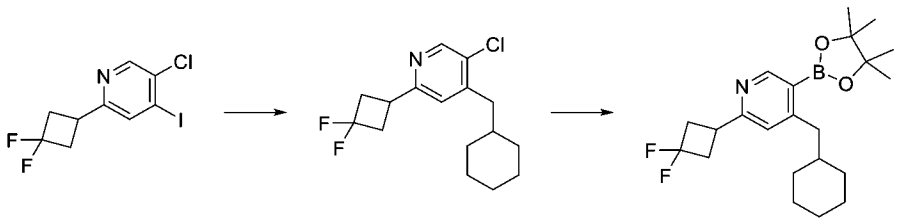
【0844】 **步驟1**：3-溴-6-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)吡啶

【0845】 3-溴-6-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)吡啶係由5-溴-2-(3,3-二氟環丁基)吡啶(中間物54，步驟2)及4,4-二氟環己烷甲酸使用中間物B-43步驟1中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.37 (pd, *J* = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 3.03 - 2.77 (m, 4H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.10 - 1.78 (m, 6H)。

【0846】 **步驟2**：6-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶

【0847】 6-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶係使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序及$Pd(dppf)Cl_2$作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值413.22，實驗值414.2 $(M+1)^+$。

【0848】 **中間物B-56**



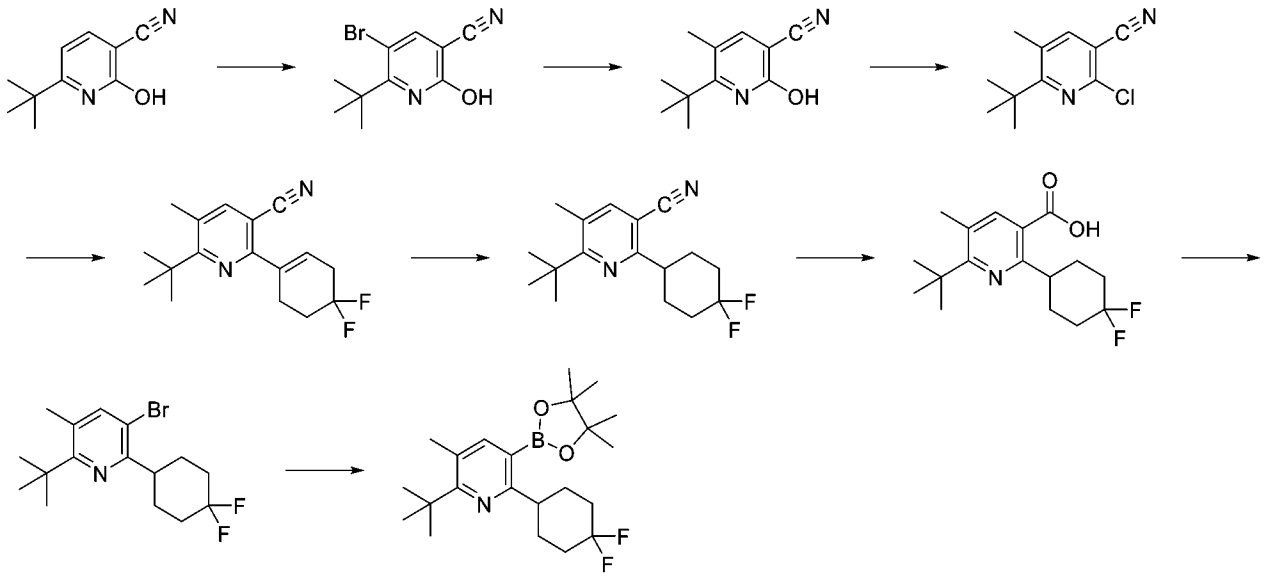
【0849】 **步驟1**：5-氯-4-(環己基甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)吡啶

【0850】 向微波小瓶中裝入5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-碘-吡啶(中間物B-40步驟3，100 mg 0.304 mmol)、$Pd(^tBu_3P)_2$(48 mg，0.094 mmol)且在0℃在氮氣氛下將THF (700 µL)緩慢添加至含溴(環己基甲基)鋅之THF (620 µL，0.5 M，0.31 mmol)中。使反應混合物逐步升溫至室溫且在此溫度下攪拌45 min，隨後加熱至60℃持續18 h。將混合物過濾，濃縮且藉由逆相HPLC (C18，10-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到5-氯-4-(環己基甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)吡啶(20 mg，22%)。ESI-MS *m/z*計算值299.13，實驗值300.2 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 4H), 2.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 6H), 1.23 - 1.15 (m, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 2H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -81.76 (d, *J* = 192.8 Hz), -99.46 (d, *J* = 192.7 Hz)。

【0851】 **步驟2**：4-(環己基甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶

【0852】 4-(環己基甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用二噁烷作為溶劑及SPhos Pd G3作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值391.25，實驗值392.2 $(M+1)^+$。

【0853】 **中間物B-57**



【0854】 **步驟1**：5-溴-6-三級丁基-2-羥基-吡啶-3-甲腈

【0855】 5-溴-6-三級丁基-2-羥基-吡啶-3-甲腈係由6-三級丁基-2-羥基-吡啶-3-甲腈使用中間物B-24步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值254.01，實驗值255.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)。

【0856】 **步驟2**：6-三級丁基-2-羥基-5-甲基-吡啶-3-甲腈

【0857】 將5-溴-6-三級丁基-2-羥基-吡啶-3-甲腈(1.0 g，3.9 mmol)、碳酸鉀(1.65 g，11.9 mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM (700 mg，0.857 mmol)及2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼環己烷(2.25 g，2.5 mL，17.9 mmol)於氮脫氣之1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液在120℃於密封小瓶中攪拌8 h。將混合物稀釋，冷卻至室溫且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。混合物經由Celite®過濾，用乙酸乙酯(50 mL)沖洗且在減壓下濃縮。殘餘物在真空下吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(40 g，5-90%乙酸乙酯/DCM)純化，得到6-三級丁基-2-羥基-5-甲基-吡啶-3-甲腈(642 mg，82%)。ESI-MS *m/z* 計算值190.11，實驗值191.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (br.s, 1H), 7.63 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

【0858】 **步驟3**：6-三級丁基-2-氯-5-甲基-吡啶-3-甲腈

【0859】 6-三級丁基-2-氯-5-甲基-吡啶-3-甲腈係由6-三級丁基-2-羥基-5-甲基-吡啶-3-甲腈使用中間物B-6步驟1中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。ESI-MS *m/z*計算值208.08，實驗值209.0 $(M+1)^+$。

【0860】 **步驟4**：6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-5-甲基-吡啶-3-甲腈

【0861】 6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-5-甲基-吡啶-3-甲腈係由6-三級丁基-2-氯-5-甲基-吡啶-3-甲腈及2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序且使用碳酸銫作為鹼來製備。ESI-MS *m/z*計算值290.16，實驗值291.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 6.50 (br. s, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl3) δ -96.15 - -96-51 (m, 2F)。

【0862】 **步驟5**：6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-吡啶-3-甲腈

【0863】 6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-吡啶-3-甲腈係由6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-5-甲基-吡啶-3-甲腈使用中間物B-34步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值292.18，實驗值293.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.42 min。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (s, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.73 (m, 6H), 1.34 (s, 9H)。

【0864】 **步驟6**：6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-吡啶-3-甲

酸

【0865】 6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-吡啶-3-甲酸係由6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-吡啶-3-甲腈使用中間物B-32步驟4中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值311.17，實驗值312.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -90.18 - -91.47 (m, 1F), -100.95 - -102.37 (m, 1F)。

【0866】 **步驟7**：5-溴-2-三級-丁基-6-(4,4-二氟環己基)-3-甲基-吡啶

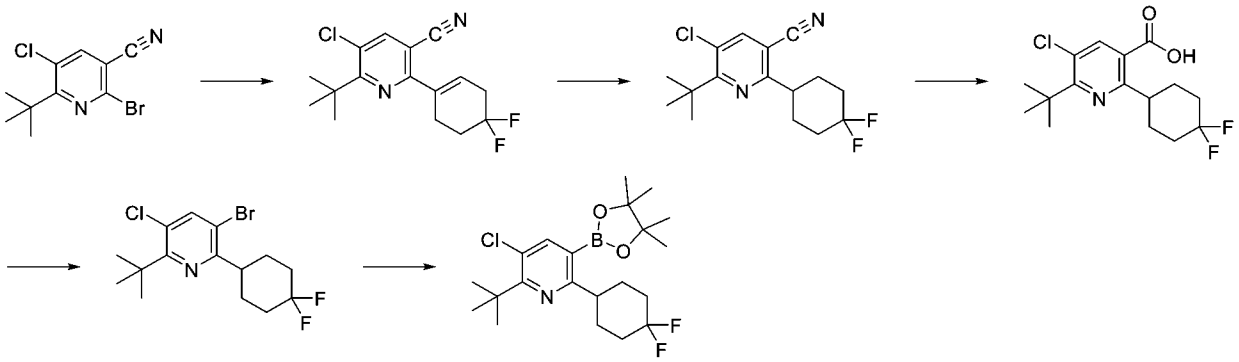
【0867】 5-溴-2-三級丁基-6-(4,4-二氟環己基)-3-甲基-吡啶係由6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-吡啶-3-甲酸使用中間物B-36步驟5中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值345.09，實驗值346.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.78 (m, 6H), 1.41 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.35 (d, J = 234.3 Hz, 1F), -101.48 (d, J = 235.7 Hz, 1F)。

【0868】 **步驟8**：2-三級-丁基-6-(4,4-二氟環己基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶

【0869】 2-三級丁基-6-(4,4-二氟環己基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶係由5-溴-2-三級丁基-6-(4,4-二氟環己基)-3-甲基-吡啶使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用1,4-二噁烷作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值393.27，實驗值394.4 $(M+1)^+$。^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.78 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (s, 12H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -90.87 (d, J = 234.3 Hz, 1F), -100.99 (d, J = 233.0 Hz, 1F)。

【0870】 **中間物B-58**



【0871】 **步驟1**：6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡啶-3-甲腈

【0872】 6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡啶-3-甲腈係由2-溴-6-三級丁基-5-氯-吡啶-3-甲腈(中間物B-32，步驟2)及2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序且使用碳酸銫作為鹼來製備。ESI-MS *m/z*計算值310.11，實驗值311.2 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -96.45 (s, 2F)。

【0873】 **步驟2**：6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲腈

【0874】 6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲腈係由6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡啶-3-甲腈使用中間物B-34步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值310.11，實驗值311.2 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 2.93

- 2.78 (m, 4H), 2.21 (tt, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -96.45 (s, 2F)。

【0875】 **步驟3**：6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲酸

【0876】 6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲酸係由6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲腈使用中間物B-32步驟4中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值331.12，實驗值332.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 6H), 1.45 (s, 9H)。

【0877】 **步驟4**：5-溴-2-三級丁基-3-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶

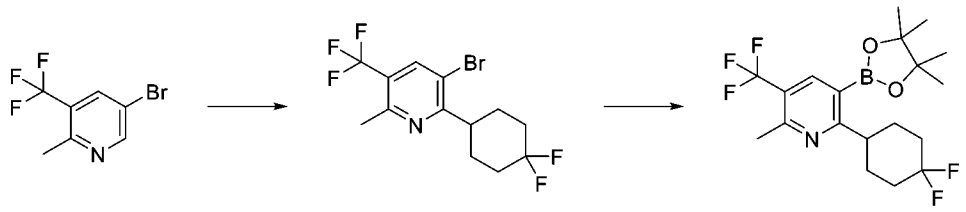
【0878】 5-溴-2-三級丁基-3-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶係由6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲酸使用中間物B-36步驟5中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值365.04，實驗值366.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.02 - 1.80 (m, 6H), 1.46 (s, 9H)。^{19}F NMR (377 MHz, CDCl3) δ -91.56 (d, *J* = 235.7 Hz, 1F), -101.66 (d, *J* = 234.3 Hz, 1F)。

【0879】 **步驟5**：2-三級丁基-3-氯-6-(4,4-二氟環己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶

【0880】 2-三級丁基-3-氯-6-(4,4-二氟環己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶係使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用二噁烷作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值413.21，實驗值414.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.03 - 1.78 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (s, 12H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.10 (d, *J* = 234.3 Hz, 1F), -101.20 (d, *J* =

235.7 Hz, 1F)。

【0881】 **中間物B-59**



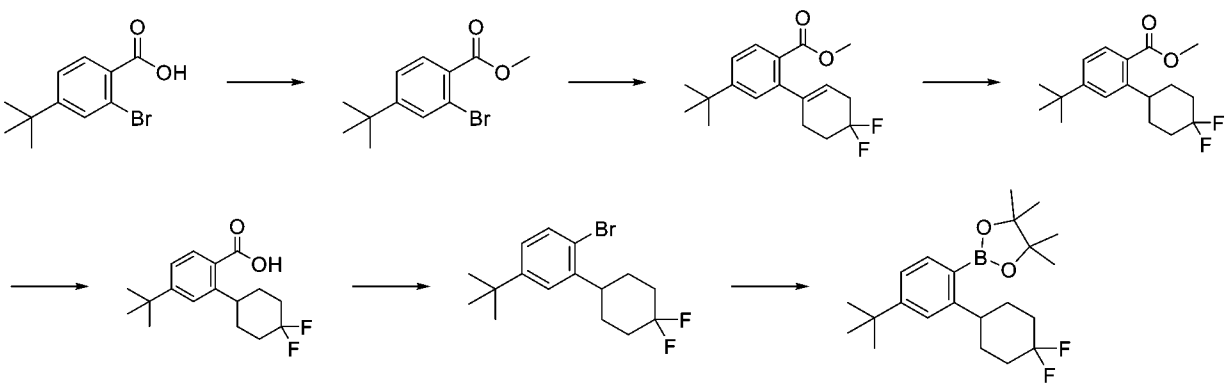
【0882】 **步驟1**：3-溴-2-(4,4-二氟環己基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

【0883】 3-溴-2-(4,4-二氟環己基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶係由5-溴-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶及4,4-二氟環己烷甲酸使用中間物B-43步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值357.02，實驗值357.93 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.62 (q, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.07-1.79 (m, 6H)。

【0884】 **步驟2**：2-(4,4-二氟環己基)-6-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶

【0885】 2-(4,4-二氟環己基)-6-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶係由3-溴-2-(4,4-二氟環己基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用二噁烷作為溶劑及$Pd(ddpf)_2Cl_2$作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值405.19，實驗值406.15 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 3H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 4H), 1.38 (s, 12H)。

【0886】 **中間物B-60**



【0887】 **步驟1**：2-溴-4-三級丁基-苯甲酸甲酯

【0888】 向2-溴-4-三級丁基-苯甲酸(0.95 g，3.7 mmol)於DCM (8.5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1.8 g，5.5 mmol)接著碘甲烷(500 µL，8.03 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16 h，隨後分配於乙酸乙酯與水之間。有機層用鹽水(2×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到2-溴-4-三級丁基-苯甲酸甲酯(935 mg，93%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

【0889】 **步驟2**：4-三級-丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯甲酸甲酯

【0890】 4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯甲酸甲酯係由2-溴-4-三級丁基-苯甲酸甲酯及2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序使用$Pd(PPh_3)_4$作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值308.16，實驗值309.4 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.42 - 5.29 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.77 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.30 - 2.12 (m, 2H), 1.33 (s, 9H)。

【0891】 **步驟3**：4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯甲酸甲酯

【0892】 4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯甲酸甲酯係由以上中間物4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯甲酸甲酯使用中間物B-36步驟3

中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值310.17，實驗值311.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.78 (d, *J* =8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 3H), 1.88 - 1.69 (m, 3H), 1.32 (s, 9H)。^{19}F NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -91.19 (d, *J* = 235.0 Hz), -102.04 (d, *J* =235.1 Hz)。

【0893】 **步驟4**：4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯甲酸

【0894】 4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯甲酸係由4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯甲酸甲酯使用中間物B-13步驟4中發現之類似程序在室溫下在攪拌下16小時來製備。ESI-MS *m/z*計算值296.16，實驗值295.2 $(M-1)^-$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -91.20 (d, *J* = 235.2 Hz), -101.98 (d, *J* = 235.2 Hz)。

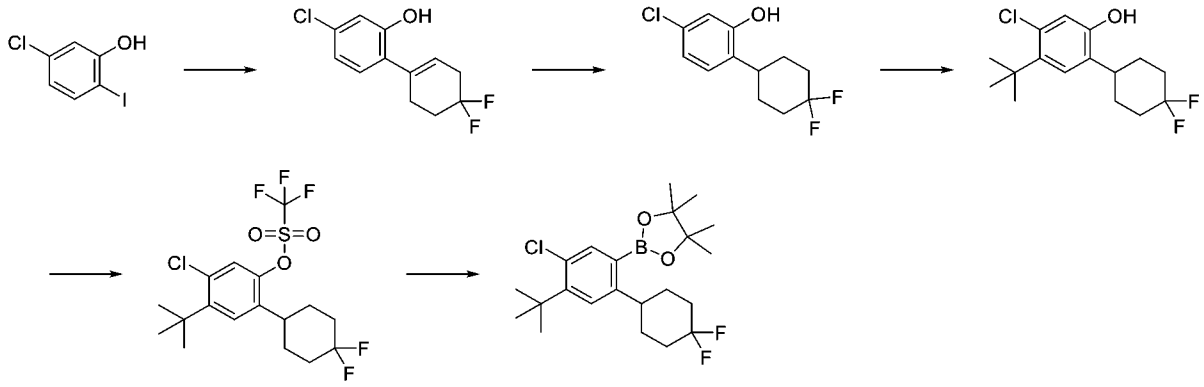
【0895】 **步驟5**：1-溴-4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯

【0896】 1-溴-4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯係由4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯甲酸使用中間物B-36步驟5中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.30 (s, 9H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -91.37 (d, *J* = 235.9 Hz), -102.08 (d, *J* = 235.9 Hz)。

【0897】 **步驟6**：2-[4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷

【0898】 2-[4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷係由1-溴-4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值378.25，實驗值379.4 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.71 (m, 3H), 1.33 (s, 12H), 1.31 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -90.87 (d, *J* = 234.7 Hz), -101.73 (d, *J* = 234.8 Hz)。

【0899】 **中間物B-61**



【0900】 **步驟1**：5-氯-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯酚

【0901】 5-氯-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯酚係由5-氯-2-碘-苯酚及2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序使用碳酸鈉作為鹼及$Pd(PPh_3)_4$來製備。ESI-MS *m/z*計算值244.05，實驗值243.1 $(M-1)^-$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 5.72 (br. s, 1H), 5.38 (s, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.52-2.29 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -97.01 (s, 2F)。

【0902】 **步驟2**：5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯酚

【0903】 5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯酚係由5-氯-2-(4,4-二氟環己烯-

1-基)苯酚使用中間物B-36步驟3中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z* 計算值246.06，實驗值245.0 $(M-1)^-$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.69 (m, 6H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.28 (d, *J* = 235.7 Hz, 1F), -102.31 (d, *J* = 234.3 Hz, 1F)。

【0904】 **步驟3**：4-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯酚

【0905】 將5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯酚(245 mg，0.854 mmol)添加至庚烷(2.5 mL)及2-甲基丙-2-醇(0.35 mL，3.66 mmol)之溶液中。將混合物冷卻至約10℃且逐滴添加硫酸(184 mg，0.1 mL，1.88 mmol)。反應混合物在室溫下劇烈攪拌18 h。添加額外的2-甲基-2-丙醇(0.35 mL，3.66 mmol)及硫酸(184 mg，0.1 mL，1.88 mmol)且將所得混合物在室溫下劇烈攪拌72 h。混合物藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅直至pH 8為止。所得混合物用二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-15%乙酸乙酯/庚烷)，接著逆相層析法(5-90% CH3CN/0.1%甲酸水溶液)純化得到4-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯酚(112 mg，43%)。ESI-MS *m/z*計算值302.12，實驗值301.1 $(M-1)^-$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.66 (br. s, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 1.99 - 1.73 (m, 6H), 1.45 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.21 (d, *J* = 235.7 Hz, 1F), -102.24 (d, *J* = 235.7 Hz, 1F)。

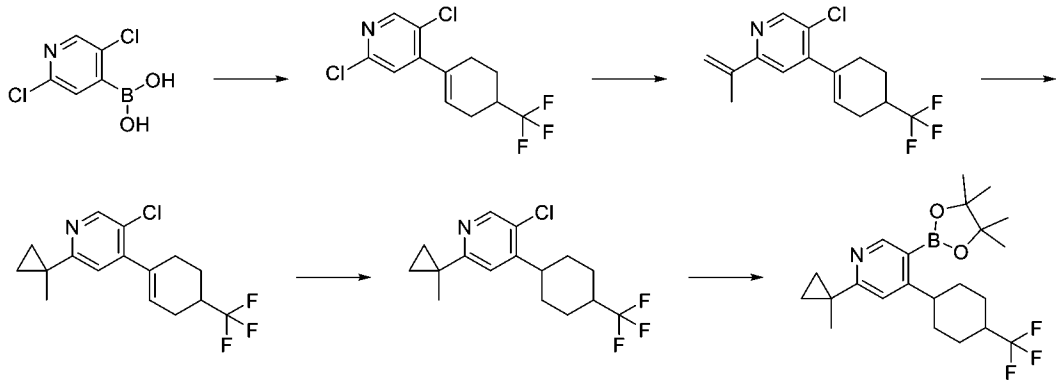
【0906】 **步驟4**：三氟甲烷磺酸[4-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯基]酯

【0907】 三氟甲烷磺酸[4-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯基]酯係由4-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯酚使用中間物B-16步驟3中發現之類似程序及吡啶作為鹼來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.00 - 1.71 (m, 6H), 1.49 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -73.70 (s, 3F), -91.85 (d, *J* = 237.1 Hz, 1F), -102.44 (d, *J* = 237.1 Hz, 1F)。

【0908】 **步驟5**：2-[4-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷

【0909】 2-[4-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷係由三氟甲烷磺酸[4-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯基]酯使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用二噁烷作為溶劑來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.36 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 1.98 - 1.69 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.34 (s, 12H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.12 (d, *J* = 234.3 Hz, 1F), -101.84 (d, *J* = 234.3 Hz, 1F)。

【0910】 **中間物B-62**



【0911】 **步驟1**：2,5-二氯-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶

【0912】 2,5-二氯-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶係由(2,5-二氯-4-吡啶基)硼酸及三氟甲烷磺酸[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]酯使用中間物B-

34步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值295.01，實驗值295.9 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.86 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 2.60-2.29 (m, 5H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -73.7 (s, 3F)。

【0913】 **步驟2**：5-氯-2-異丙烯基-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶

【0914】 5-氯-2-異丙烯基-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶係由2,5-二氯-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶及2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序使用磷酸鉀作為鹼來製備。ESI-MS *m/z*計算值301.09，實驗值302.05 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.87 (d, 1H, *J* = 0.6 Hz), 5.82 (s, 1H), 5.34 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 2.57-2.28 (m, 5H), 2.24-2.21 (m, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H)。

【0915】 **步驟3**：5-氯-2-(1-甲基環丙基)-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶

【0916】 將三級丁醇鉀(3.3 g，29.4 mmol)至含碘化三甲基氧化銕(6.5 g，29.5 mmol)之DMSO (22 mL)及THF (16.5 mL)中。將混合物攪拌30 min，隨後添加含5-氯-2-異丙烯基-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶(3.0 g，9.8 mmol)之THF (22 mL)。將反應物在室溫下攪拌2 h，隨後在60 ℃攪拌16 h。使反應物冷卻至室溫，用飽和碳酸氫鈉水溶液(40 ml)稀釋且用乙酸乙酯(500 mL)萃取。有機層用水(3 × 500 mL)、鹽水(500 mL)洗滌，經由矽柱過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相層析法(C8，50-95% CH_3CN/0.1%氨水溶液)純化得到5-氯-2-(1-甲基環丙基)-4-[4-(三氟甲基)

環己烯-1-基]吡啶(360 mg，11%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.55-2.29 (m, 5H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.26-1.23 (m, 2H), 0.84 (dd, 2H, *J* = 6.3, 3.9 Hz)。ESI-MS *m/z*計算值315.10，實驗值316.08 $(M+1)^+$。

【0917】 **步驟4**：5-氯-2-(1-甲基環丙基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶(*順式/反式*混合物)

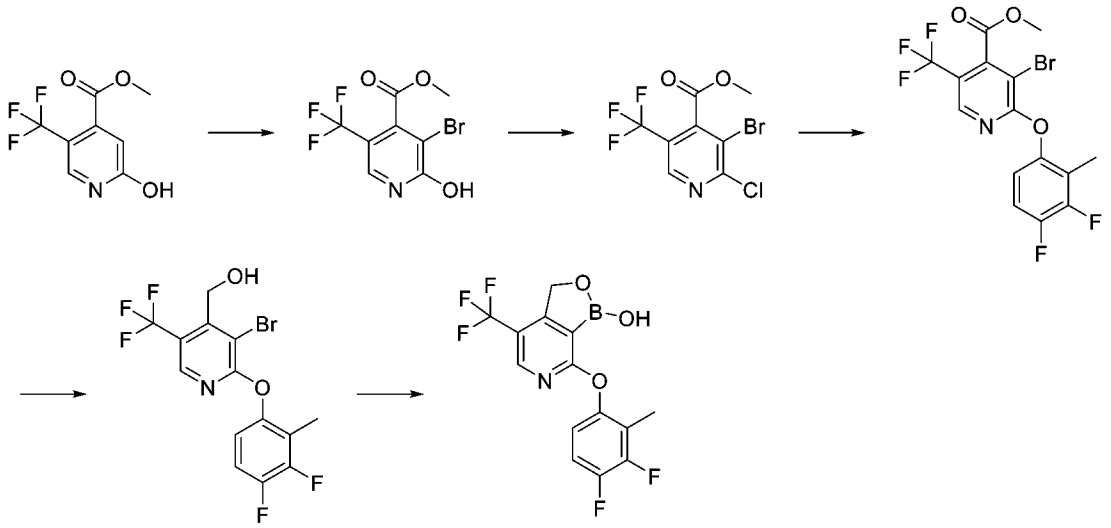
【0918】 5-氯-2-(1-甲基環丙基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶(*順式/反式*混合物)係由5-氯-2-(1-甲基環丙基)-4-[4-(三氟甲基)環己烯-1-基]吡啶使用中間物B-34步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值317.12，實驗值318.02 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39-8.36 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.51-2.32 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.25-1.21 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67.23 (s, 3F)。

【0919】 **步驟5**：2-(1-甲基環丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶(*順式/反式*混合物)

【0920】 2-(1-甲基環丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶(*順式/反式*混合物)係由5-氯-2-(1-甲基環丙基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶(*順式/反式*混合物)使用中間物B-2步驟4中發現之類似程序使用磷酸鉀作為鹼及SPhos Pd G3作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值409.24，實驗值410.23 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 7.15 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 4H), 1.49 (m, 5H), 1.39-1.27 (m, 12H), 1.27 (dd, 2H, *J* = 5.7, 3.7 Hz), 1.25-1.19 (m, 1H), 0.87-

0.76 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67.24 --67.31 (s, 3F)。

【0921】 **中間物B-63**



【0922】 **步驟1**：3-溴-2-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

【0923】 向2-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(250 mg，1.13 mmol)於乙酸(4 mL)中之攪拌懸浮液中添加溴(70 μL，1.4 mmol)且將混合物在室溫下攪拌4 h。添加額外的溴(100 μL，1.94 mmol)且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加額外的溴(100 μL，1.94 mmol)且將混合物攪拌72 h。將混合物倒入硫代硫酸鈉五水合物(100 mL)及碳酸氫鈉(100 mL)之飽和溶液中且用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到3-溴-2-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(357 mg，97%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.99 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.4--60.0 (3F)。 ESI-MS *m/z*計算值298.94，實驗值297.84 $(M-1)^-$。

【0924】 **步驟2**：3-溴-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

【0925】 將3-溴-2-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(5.5 g，18 mmol)於$POCl_3$(74 g，45 mL，483 mmol)中之混合物在110℃加熱隔夜。將混合物濃縮且分配於乙酸乙酯(750 mL)與飽和碳酸氫鈉(500 mL)之間。

用額外的乙酸乙酯(500 mL)萃取水相。合併之有機相用鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到3-溴-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(5.58 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值316.91，實驗值317.75 $(M+1)^+$。

【0926】 **步驟3**：3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

【0927】 將3-溴-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(2.79 g，8.49 mmol)、3,4-二氟-2-甲基-苯酚(1.35 g，9.37 mmol)及碳酸銫(5.59 g，17.2 mmol)於DMSO (25 mL)中之混合物在90℃加熱2 h。使反應物冷卻至室溫且分配於水(500 mL)與乙酸乙酯(500 mL)之間。有機相用鹽水(150 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化得到3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(1.9 g，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.07 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.84 (qd, *J* = 4.4, 2.1 Hz, 1H) 4.03 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。 ESI-MS*m/z*計算值424.97，實驗值425.98 $(M+1)^+$。

【0928】 **步驟4**：[3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲醇

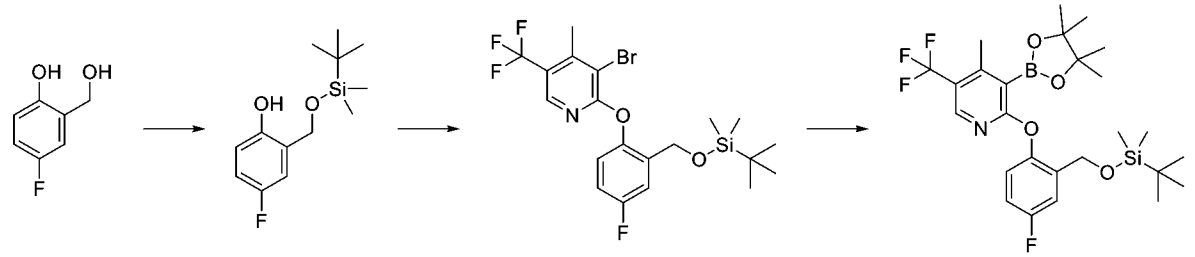
【0929】 向3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(1.9 g，3.9 mmol)於THF (120 mL)中之冰冷卻溶液中添加甲醇(1.6 g，2 mL，49 mmol)，接著添加硼氫化鋰(1.03 g，47.3 mmol)。3 h之後，添加額外的甲醇(1.6 g，2 mL，49 mmol)及硼氫化鋰(1.03 g，47.3 mmol)。2 h之後，添加額外的甲醇(790 mg，1 mL，25 mmol)及硼氫化鋰(500 mg，22.953 mmol)且使混合物達至室溫隔夜。將混合物倒入2 N鹽酸

水溶液(200 mL)中，隨後使用飽和碳酸氫銨水溶液鹼化。水相使用乙酸乙酯(2 × 500 mL)萃取，且合併之有機相用鹽水(150 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相層析法(C18，20-100%乙腈/水，各自具有0.1%甲酸)純化得到呈白色固體狀之[3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲醇(425 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 7.10-6.99 (m, 1H), 6.84 (qd, *J* = 4.4, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值396.97，實驗值398.04 $(M+1)^+$。

【0930】 **步驟5**：7-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-1-羥基-4-(三氟甲基)-3*H*-氧雜硼戊環[3,4-c]吡啶

【0931】 在氬氣下歷經5 min向[3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲醇(44 mg，0.11 mmol)及硼酸三甲酯(12 mg，13 μL，0.12 mmol)於無水THF (1 mL)中之混合物中逐滴添加*n*BuLi於己烷(135 μL，1.6 M於己烷中，0.22 mmol)中之溶液。將混合物在-78℃攪拌1 h，隨後使其升溫至室溫。反應混合物使用飽和氯化銨水溶液(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(20 mL)萃取。水相用額外的乙酸乙酯(20 mL)萃取，且合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到7-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-1-羥基-4-(三氟甲基)-3*H*-氧雜硼戊環[3,4-c]吡啶(35 mg，33%)。ESI-MS *m/z*計算值345.06，實驗值346.04 $(M+1)^+$。

【0932】 **中間物B-64**



【0933】 **步驟1**：2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-氟-苯酚

【0934】 在0℃向4-氟-2-(羥基甲基)苯酚(2.2 g，15.5 mmol)及咪唑(1.26 g，18.5 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌混合物中緩慢添加三級丁基-氯-二甲基-矽烷(2.56 g，17.0 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌5 h且藉由過濾移除所得固體。濃縮濾液且使用矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-氟-苯酚(3.2 g，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 6.86 (td, *J* = 8.5, 3.2 Hz, 1H), 6.78-6.78 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值256.13，實驗值255.04 $(M-1)^-$。

【0935】 **步驟2**：[2-[[3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]-5-氟-苯基]甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷

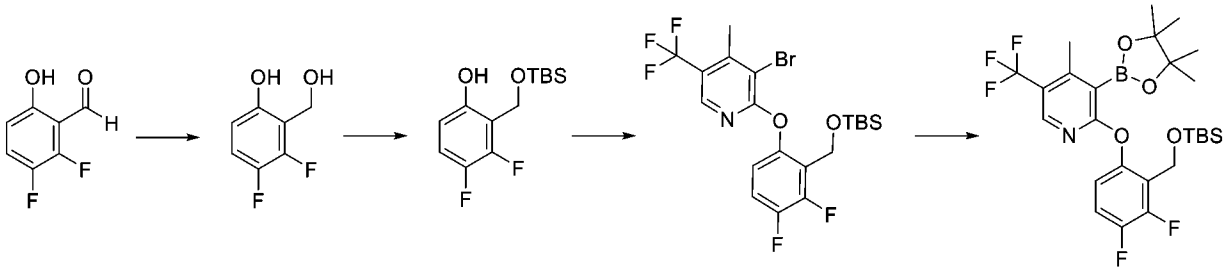
【0936】 在約0℃將3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(3.2 g，11 mmol)及2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-氟-苯酚(3.2 g，12 mmol)於DMSO (40 mL)中之混合物用碳酸銫(5.41 g，16.6 mmol)處理，隨後在室溫下攪拌1 h。將混合物分配於水(40 mL)與乙酸乙酯(100 mL)之間。合併之有機層經分離，且用水(40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0.2-5%乙酸乙酯/庚烷)純化得到[2-[[3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]-5-氟-苯基]甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 0.95-0.89 (m, 9H), 0.07 (t, *J* = 3.1 Hz, 6H)。

【0937】 **步驟3**：三級丁基-[[5-氟-2-[[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]甲氧基]-二甲基-矽烷

【0938】 在-78℃在氬氣下向[2-[[3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]-5-氟-苯基]甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷(200 mg，0.384 mmol)於甲苯(8 mL)之溶液中添加含*n*-BuLi之己烷(0.5 mL，2.5 M，1.25 mmol)。將所得淡黃色溶液在-78℃攪拌20 min，隨後在0℃攪拌30 min。將反應混合物冷卻至-78℃且添加含2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(180 mg，0.2 mL，0.1 mmol)之甲苯(1 mL)。在此溫度下繼續攪拌30 min，且隨後將混合物置放於0℃下之冰浴中。反應物用飽和氯化銨水溶液(5 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 × 25 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在真空濃縮，得到三級丁基-[[5-氟-2-[[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]甲氧基]-二甲基-矽烷(180 mg，78%)。ESI-MS *m/z*計算值541.24，實驗值542.17 $(M+1)^+$。

【0939】 **中間物B-65**



【0940】 **步驟1**：3,4-二氟-2-(羥基甲基)苯酚

【0941】 將2,3-二氟-6-羥基-苯甲醛(1.13 g，7.15 mmol)於乙醇(20 mL)中之攪拌溶液在約0℃用$NaBH_4$(135 mg，3.57 mmol)處理且在室溫下攪拌1 h。反應物藉由在氬氣下添加冰淬滅且在真空下濃縮。將殘餘物在1 N HCl溶液(20 mL)及乙酸乙酯(40 mL)之混合物中攪拌30 min。分離各層

且用額外的乙酸乙酯(20 mL)萃取水層。合併之萃取物用鹽水(20 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物由DCM (5 mL)再結晶，得到3,4-二氟-2-(羥基甲基)苯酚(520 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.01 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.62 (dq, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 2.36 (br s, 1H)。 ESI-MS *m/z* calc160.03，實驗值158.98 $(M-1)^-$。

【0942】 **步驟2**：2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,4-二氟-苯酚

【0943】 2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,4-二氟-苯酚係由3,4-二氟-2-(羥基甲基)苯酚使用中間物B-64步驟1中發現之類似程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 6.98 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.59 (dq, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.19 (s, 6H)。 ESI-MS *m/z*計算值274.12，實驗值273.03 $(M-1)^-$。

【0944】 **步驟3**：[6-[[3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]-2,3-二氟-苯基]甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷

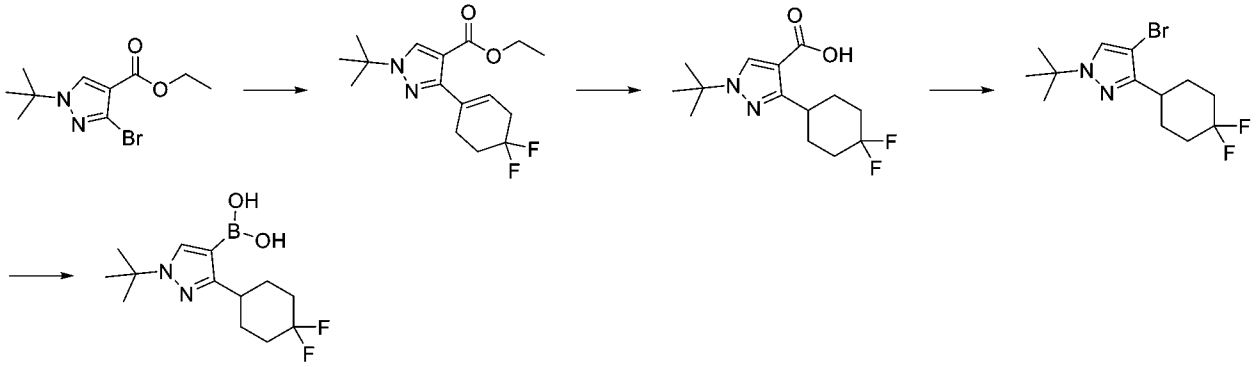
【0945】 [6-[[3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]-2,3-二氟-苯基]甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷係由2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,4-二氟-苯酚使用中間物B-64步驟2中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.17 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 0.72 (s, 9H), -0.06 (s, 6H)。 ESI-MS *m/z*計算值511.06，實驗值510.1 $(M-1)^-$。

【0946】 **步驟4**：三級丁基-[[2,3-二氟-6-[[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]甲氧基]-

二甲基-矽烷

【0947】 三級丁基-[[2,3-二氟-6-[[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]甲氧基]-二甲基-矽烷係由[6-[[3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]-2,3-二氟-苯基]甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷使用中間物B-64步驟3中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.12 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.85 (qd, *J* = 4.4, 2.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.50 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 3H), 1.38 (s, 12H), 0.76 (s, 9H), -0.04 (s, 6H)。 ESI-MS *m/z*計算值559.24，實驗值560.15 $(M+1)^+$。

【0948】 **中間物B-66**



【0949】 **步驟1**：1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡唑-4-甲酸乙酯

向3-溴-1-三級丁基-吡唑-4-甲酸乙酯(730 mg，2.65 mmol)、2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(782 mg，3.20 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (200 mg，0.173 mmol)於二噁烷(7 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(3 mL，2 M，6 mmol)。混合物用氮氣鼓泡，隨後在100℃加熱(微波輻射)45 min。將混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋且分離各層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(40 g二氧化矽，0-50%乙酸乙酯/己烷)純化得到1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡唑-4-甲酸乙酯

(562 mg，68%)。ESI-MS *m/z*計算值312.17，實驗值313.3 $(M+1)^+$

【0950】 **步驟2**：1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-甲酸

1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-甲酸乙酯係由1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己烯-1-基)吡唑-4-甲酸乙酯使用中間物B-36步驟3中發現之類似氫化程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值314.18，實驗值315.3 $(M+1)^+$。酯使用中間物B-11步驟4中發現之類似程序水解，得到1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.50 (s, 9H)。 ESI-MS *m/z*計算值286.15,實驗值287.4 $(M+1)^+$

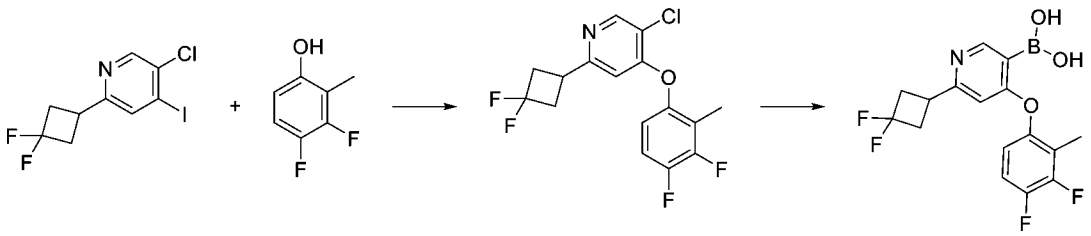
【0951】 **步驟3**：4-溴-1-三級-丁基-3-(4,4-二氟環己基)吡唑

4-溴-1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己基)吡唑係由1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-甲酸使用中間物B-21步驟3中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (s, 1H), 2.99 - 2.74 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 4H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.54 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -92.85 (d, J = 234.0 Hz), -99.84 (d, J = 234.2 Hz)。ESI-MS *m/z*計算值320.07,實驗值321.1 $(M+1)^+$。

【0952】 **步驟4**：[1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-基]硼酸

[1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-基]硼酸係由4-溴-1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己基)吡唑使用B-3步驟3中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值286.17，實驗值287.2 $(M+1)^+$。

【0953】 **中間物B-67**



步驟1：5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)吡啶

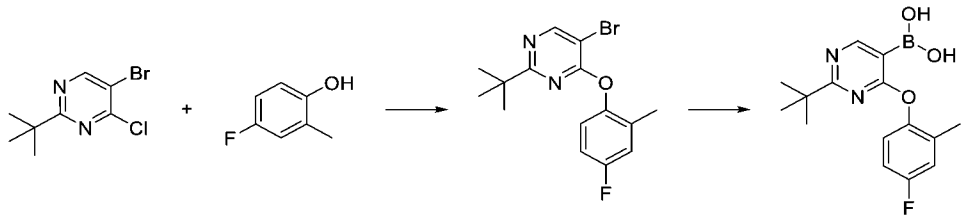
將5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-碘-吡啶(中間物B-40步驟3，250 mg，0.76 mmol)、3,4-二氟-2-甲基-苯酚(142 mg，0.985 mmol)、2-(2-甲基丙醯基)環己酮(50 µL，0.30 mmol)、碳酸鉀(500 mg，3.62 mmol)及CuI (90 mg，0.47 mmol)於DMSO (1.5 mL)中之混合物用氮氣脫氣2 min，隨後在80℃攪拌3 h。將反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。有機相用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(24 g二氧化矽，0-100%乙酸乙酯/己烷)純化得到5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)吡啶(51.4 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.22 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.76 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.91 - 2.71 (m, 5H), 2.16 - 2.05 (m, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值345.05，實驗值346.2 $(M+1)^+$。

步驟2：[6-(3,3-二氟環丁基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-吡啶基]硼酸

在氮氣氛下將5-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)吡啶(24.5 mg，0.07 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(22 mg，0.087 mmol)、2-乙基己酸鉀(30 mg，0.16 mmol)及X-phos (2 mg，0.004 mmol)中之混合物懸浮於乙酸異丙酯(500 µL)中。將混合物加熱至35℃，隨後在氮氣下添加XPhos Pd G3 (3 mg，0.0035 mmol)。將所得混合物在35℃攪拌1 h。使溫度升高至50℃，且攪拌混合物18 h。使混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙

酯與水之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到[6-(3,3-二氟環丁基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-吡啶基]硼酸。ESI-MS *m/z*計算值355.10，實驗值356.2 $(M+1)^+$。

【0954】 中間物B-68



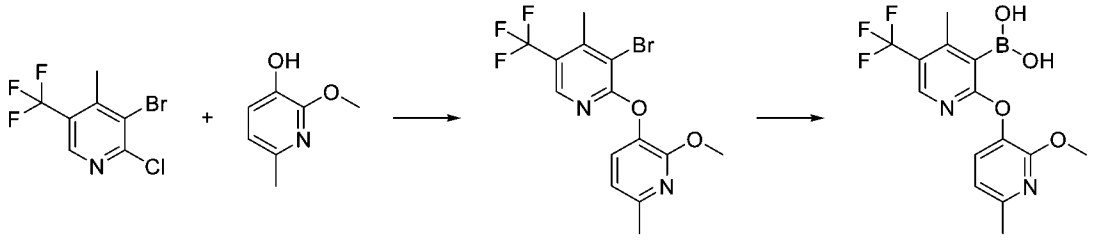
步驟1：5-溴-2-三級丁基-4-(4-氟-2-甲基-苯氧基)嘧啶

5-溴-2-三級丁基-4-(4-氟-2-甲基-苯氧基)嘧啶係由5-溴-2-三級丁基-4-氯-嘧啶及4-氟-2-甲基-苯酚使用中間物B-1步驟1中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (td, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.13 (s, 9H)。ESI-MS *m/z*計算值338.04，實驗值339.2 $(M+1)^+$。

步驟2：[2-三級丁基-4-(4-氟-2-甲基-苯氧基)嘧啶-5-基]硼酸

[2-三級丁基-4-(4-氟-2-甲基-苯氧基)嘧啶-5-基]硼酸係由5-溴-2-三級丁基-4-(4-氟-2-甲基-苯氧基)嘧啶使用中間物B-3步驟3中發現之類似程序來製備。經分離固體直接用於與中間物A進行鈴木偶合。

【0955】 中間物B-69



步驟1：3-溴-2-[(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

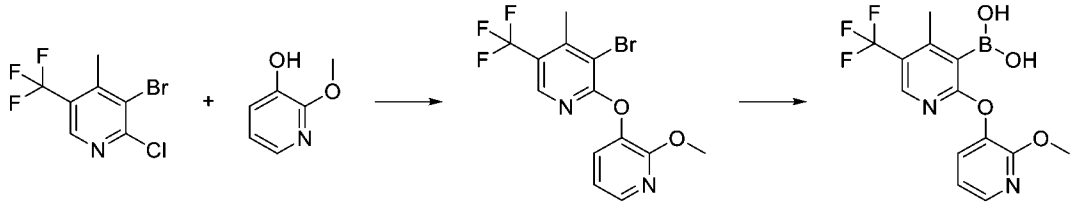
3-溴-2-[(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

係由3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶及2-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-醇使用中間物B-1步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值376.00，實驗值377.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.61 (m, 3H), 2.48 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.51.

步驟2：[2-[(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[2-[(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸係由3-溴-2-[(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-1步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值342.09，實驗值343.1 $(M+1)^+$。

【0956】 中間物B-70



步驟1：3-溴-2-[(2-甲氧基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

3-溴-2-[(2-甲氧基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶係由3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(125 mg，0.455 mmol)及2-甲氧基吡啶-3-醇使用中間物B-1步驟1之實驗值類似的程序來合成。ESI-MS *m/z*計算值361.99，實驗值363.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.62 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.54.

步驟2：[2-[(2-甲氧基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶

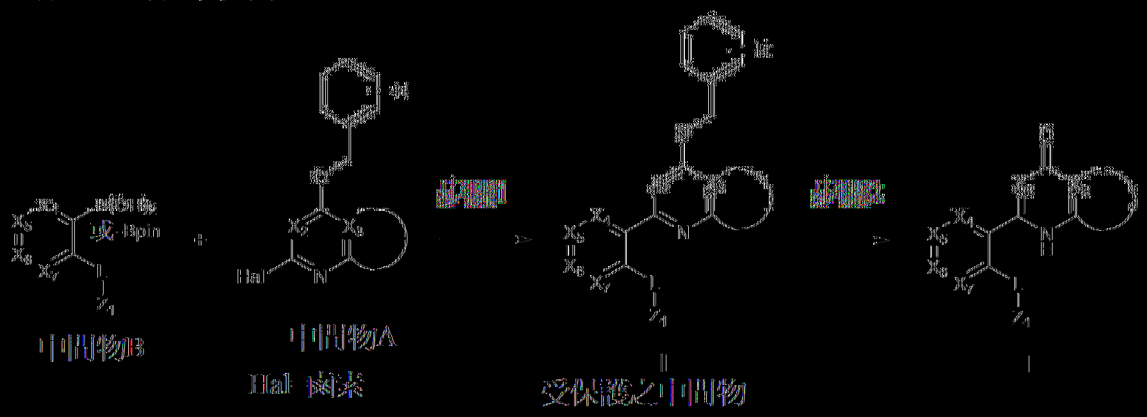
基]硼酸

[2-[(2-甲氧基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸係由3-溴-2-[(2-甲氧基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶使用中間物B-1步驟2之實驗值類似的程序來合成。ESI-MS *m/z*計算值328.08，實驗值329.0 (M+1)$^+$。

實例2

使用中間物A及中間物B合成式(I)化合物之方法

[0957] 方法A



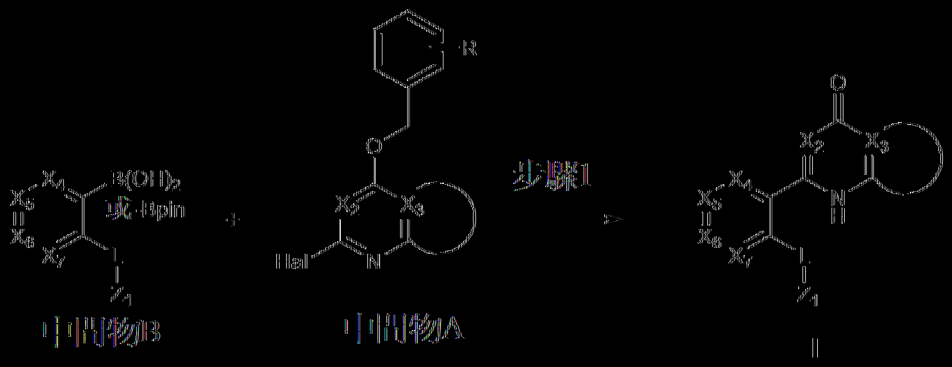
[0958] 步驟1：將中間物A (1當量)、中間物B (1-2當量，常規或商業硼酸或硼酸酯)、鈀催化劑(1-5莫耳%) (例如$PdCl_2$(dppf)或$PdCl_2$(dtbpf))、鹼(2-3當量，例如磷酸鉀)於有機溶劑(例如，二噁烷、DMSO、甲苯)及水中之混合物用氮氣鼓泡來脫氣且在惰性氛圍下在室溫至120℃範圍內之溫度下攪拌。將反應混合物過濾且經由矽膠管柱層析或逆相HPLC純化，得到受保護之中間物I。

[0959] 步驟2：將受保護之中間物I及Pd/C之混合物在氫氣氛下在適當之溶劑(例如，甲醇、乙醇或乙酸乙酯)中攪拌。將反應混合物過濾，濃縮且經由矽膠管柱層析或逆相管柱層析純化，得到所需產物I。

[0960] 替代地，受保護之中間物I於適當溶劑(DCM、二噁烷或甲

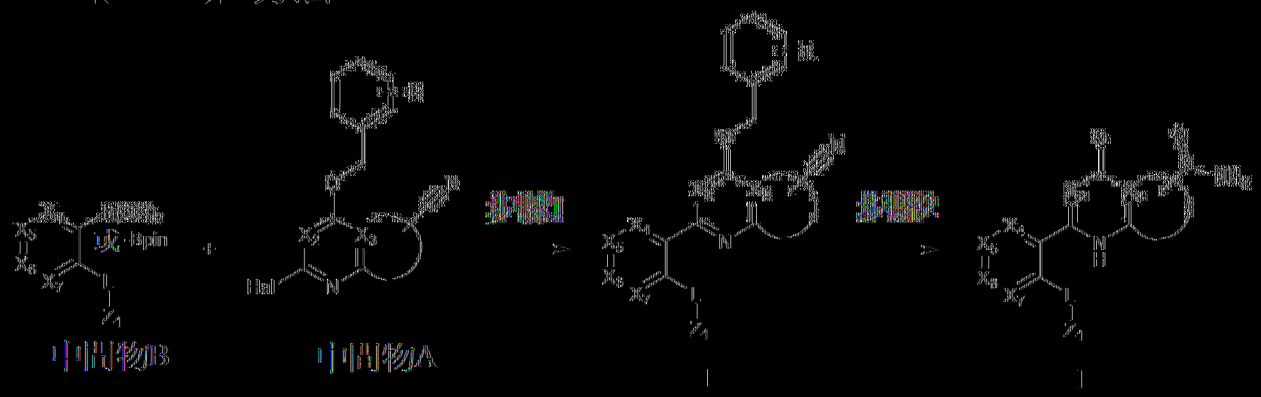
苯)中之溶液用酸(例如，HCl或TFA)處理且在室溫或60-70℃下攪拌。將混合物中和且經由矽膠管柱層析或逆相管柱層析純化，得到所需產物I。

[0961] 方法B



[0962] 將中間物A (1當量)、中間物B (1-2當量，常規或商業硼酸或硼酸酯)、鈀催化劑(例如，XPhos Pd G3、SPhos Pd G3、$PdCl_2$(dppf)，具有或不具有額外配位體(1-10莫耳%，例如X-phos)、鹼(2-3當量，例如碳酸鉀或磷酸鉀)於有機溶劑(例如，二噁烷、DMSO、甲苯)及水中之混合物用氮氣鼓泡來脫氣，密封且在60-120℃在惰性氣圍下加熱隔夜或在100-120℃經受微波輻射30-60 min。將反應混合物過濾，濃縮且經由矽膠管柱層析或逆相管柱層析純化，得到所需產物I。

[0963] 方法C

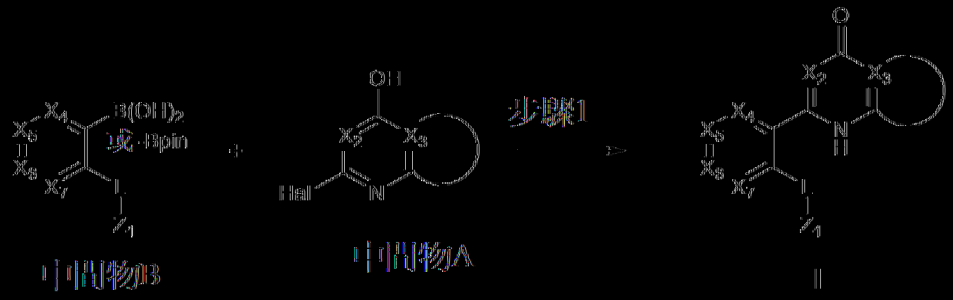


[0964] 步驟1：將中間物A (1當量)、中間物B (1-2當量，常規或商業硼酸或硼酸酯)、鈀催化劑(1-5莫耳%) (例如$PdCl_2$(dppf)或

$PdCl_2(dtbpf)$)、鹼(2-3當量，例如磷酸鉀)於有機溶劑(例如，二噁烷、DMSO、甲苯)及水中之混合物用氮氣鼓泡來脫氣且在惰性氛圍下在室溫至120℃範圍內之溫度下攪拌。將反應混合物過濾且經由矽膠管柱層析或逆相HPLC純化，得到受保護之中間物I。

[0965] 步驟2：受保護之中間物I於適當溶劑(例如，甲苯、二噁烷)中之溶液用酸(TFA或HCl)處理且在室溫或高溫(例如，70℃)攪拌以將肼官能基轉化成甲醯胺。將混合物中和且經由矽膠管柱層析或逆相管柱層析純化，得到所需產物I。

[0966] 方法D



[0967] 將中間物A (1當量)、中間物B (1-2當量，當規或商業硼酸或硼酸酯)、鈀催化劑(例如，XPhos Pd G3、SPhos Pd G3、$PdCl_2(dppf)$，具有或不具有額外配位體(1-10莫耳%)，例如X-phos)、鹼(2-3當量，例如碳酸鉀或磷酸鉀)於有機溶劑(例如，二噁烷、DMSO、甲苯)及水中之混合物用氮氣鼓泡來脫氣，密封且在60-120℃在惰性氛圍下加熱隔夜或在100-120℃經受微波輻射30-60 min。將反應混合物過濾，濃縮且經由矽膠管柱層析或逆相管柱層析純化，得到所需產物I。

[0968] 以下化合物使用對應的中間物A及中間物B硼酸/酯使用上文方法A、方法B或方法C中描述之條件來合成。

[0969] 化合物亦由適當的中間物A使用以下可商購之硼酸或酯來

合成：(2-環丙基苯基)硼酸、[2-(環丙基甲氧基)苯基]硼酸、(2-苯甲氧基苯基)硼酸、[2-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]硼酸、[2-苯甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]硼酸、[2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基]硼酸及(2-苯甲氧基-4-甲基-苯基)硼酸。

【0970】 **表2**

化合物編號	化合物名稱	方法	MW &實驗值 $[M+H]^+$	NMR (以ppm為單位的偏移量)
1	2-(2-環丙基苯基)-1*H*-喹啉-4-酮	D	261.32; 262.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.36 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 0.90 - 0.81 (m, 2H), 0.75 - 0.67 (m, 2H)。
2	2-[2-(環丙基甲氧基)苯基]-1*H*-喹啉-4-酮	D	291.34; 292.2	
3	2-(2-苯甲氧基苯基)-1*H*-喹啉-4-酮	D	327.38; 328.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 7.14 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.19 (s, 2H)。
4	2-[2-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-1*H*-喹啉-4-酮	D	345.37; 346.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.7, 3.0 Hz, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.16 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.22 (s, 2H)。
5	2-[2-苯甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-1*H*-喹啉-4-酮	D	395.37; 396.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.65 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.97 (d, 3H), 7.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 5.32 (s, 2H)。
6	2-[2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基]-1*H*-喹啉-4-酮	D	345.37; 346.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.31 - 7.99 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.15 (m,

				3H), 7.09 - 6.93 (m, 4H), 6.88 - 6.71 (m, 1H), 6.05 - 5.82 (m, 1H), 5.62 - 5.37 (m, 1H), 5.20 - 4.94 (m, 1H), 3.29 (s, 2H)。
7	2-(2-苯甲氧基-4-甲基-苯基)-1*H*-喹啉-4-酮	D	341.4; 342.3	
8	2-(2-苯甲氧基-4-甲基-苯基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	B	342.39; 343.2	
9	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1*H*-1,5-萘啶-4-酮	A	415.39; 416.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 - 8.81 (m, 2H), 8.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.24 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。
10	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	B	415.39; 416.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 3H)。
11	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	A	428.43; 429.3	
12	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	A	428.43; 429.3	
13	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	A	429.42; 430.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。
14	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉	A	430.4; 431.38	

	基]-5-羥基-1*H*-喹啉-4-酮			
15	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-氟-1*H*-喹啉-4-酮	B	432.39; 433.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.59 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.9, 7.9 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
16	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-氟-1*H*-喹啉-4-酮	A	432.39; 433.18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 3H), 7.71 - 7.54 (m, 3H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
17	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-7-氟-1*H*-喹啉-4-酮	B	432.39; 433.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
18	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-8-氟-1*H*-喹啉-4-酮	A	432.39; 433.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (td, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
19	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲腈	B	440.4; 441.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.19 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
20	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮	B	444.43; 445.42	
21	2-[2-(3,4-二氟-2-甲	A	444.43; 445.0	

	基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮			
22	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-7-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮	B	444.43; 445.42	
23	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-氟-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	A	446.42; 447.3	
24	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-7-氟-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	A	446.42; 447.2	
25	2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,5-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	418.42; 419.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.90 (td, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。
26	2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	418.42; 419.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。
27	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮	A	431.5; 432.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.77 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。
28	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹唑啉-4-酮	A	432.49; 433.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 8.4, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 6.77 (td, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.68

				(s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.19 (s, 9H)。
29	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-1,5-啶啶-4-酮	A	432.49; 433.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。
30	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-1,8-啶啶-4-酮	A	432.49; 433.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.95 (br s, 1H), 8.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.52 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)。
31	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-1,6-啶啶-4-酮	A	432.49; 433.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.19 (s, 9H)。
32	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-8-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	B	445.53; 446.5	
33	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-氧負離子基-1*H*-1,6-啶啶-6-鎓-4-酮	B	448.49; 449.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.19 (s, 9H)。
34	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-氟-1*H*-喹啉-4-酮	A	449.49; 450.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (br s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.61 (m, 2H), 6.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.22 (s, 9H)。

35	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-8-氟-1*H*-喹啉-4-酮	A	449.49; 450.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 11.3, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.75 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.21 (s, 9H)。
36	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-喹啉-3-甲酸乙酯	A	503.56; 504.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44 (td, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 10.4, 2.9 Hz, 1H), 6.65 (td, *J* = 8.9, 8.0, 2.9 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
37	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮	D	432.49; 433.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.14 - 7.97 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 3H), 6.74 (td, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.19 (s, 9H)。
38	2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮	A	450.48; 451.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 7.79 (td, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 11.0, 8.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.19 (s, 9H)。
39	2-[4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	A	433.33; 434.26	
40	2-[5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-	C	438.84; 439.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 8.4, 3.1

	5-甲醯胺			Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。
41	2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	472.39; 473.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.07 (td, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。
42	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	490.38; 491.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 3H), 7.06 (ddd, *J* = 8.9, 5.1, 2.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。
43	2-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	488.39; 489.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。
44	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯	A	519.42; 520.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (br s, 1H), 8.88 - 8.68 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.37 (app q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.51 - 2.47 (m, 3H)與DMSO重疊, 2.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
45	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	490.38; 491.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。
46	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	490.38; 491.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 2.54 (app q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。

47	2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺	C	492.36; 493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)。
48	2-[5-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-4-側氧基-1H-1,6-喏啶-5-甲醯胺	A	472.39; 473.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.39 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H)。
49	2-[5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺	C	490.38; 491.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 3H)。
50	2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺	C	506.38; 507.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.53-7.12 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 3.80 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H)。
51	2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-8-氟-1*H*-喹啉-4-酮	A	484.78; 485.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (br. s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 17.9, 9.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H)。
52	2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-喹啉-4-酮	A	466.79; 467.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (br. s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 18.6, 9.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.13 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H)。
53	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺	C	476.36; 477.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
54	2-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧	C	554.4; 555.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H),

	基]-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺			8.32 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H)。
55	2-[2-氟-6-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	475.37; 476.09	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.60 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 2.15 (s, 3H)
56	2-[5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	452.87; 453.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.56 (s, 1H), 9.03 - 8.92 (m, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 2H), 6.21 - 6.09 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。
57	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-1,6-萘啶-4,5-二酮	A	496.36; 497.11	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.62 (s, 3H)。
58	2-[2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-3-喹啉基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	A	406.43; 407.3	
59	2-[2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	449.45; 450.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 2H)。
60	2-[2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲腈	A	431.44; 432.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 2.51 - 2.34 (m, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H)。

61	6-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-8-側氧基-5*H*-1,5-嗦啶-2-甲腈	A	431.44; 432.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H)。
62	6-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-8-側氧基-5*H*-1,5-嗦啶-2-甲醯胺	C	449.45; 450.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 2.50 - 2.28 (m, 2H), 2.23 - 2.04 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H)。
63	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,5-嗦啶-3-甲酸乙酯	A	478.49; 479.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (br s, 1H), 8.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
64	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,5-嗦啶-3-甲酸乙酯	A	510.46; 511.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (br s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 2.34 (q, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
65	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	A	438.39; 439.14	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.45 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (tt, *J* = 10.5, 6.3 Hz, 2H), 1.94 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H)。

66	2-[2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-喹啉-4-酮	A	437.41; 438.14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。
67	2-[2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-8-氟-1*H*-喹啉-4-酮	A	455.4; 456.14	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (dt, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.83 (td, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.80 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H)。
68	2-[2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1*H*-1,6-嗦啶-6-鎓-4-酮	B	454.39; 455.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 2.41 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.31 (td, *J* = 16.2, 15.3, 10.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.82 (q, *J* = 5.5, 5.0 Hz, 2H)。
69	2-[2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮	B	467.43; 468.6	
70	2-[2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氟-1*H*-喹啉-4-酮	B	455.4; 456.14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (qd, *J* = 9.6, 9.1, 3.9 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)。
71	2-[2-(4,4-二氟氮䓬-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-7-氟-1*H*-喹啉-4-酮	B	455.4; 456.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 2.36 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.3 (m, 2H, 由水峰遮掩), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.79 - 1.63 (m, 2H)。
72	2-[2-(4,4-二氟氮䓬-	A	453.41; 454.49	

	1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-喹啉-4-酮			
73	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,7-二甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮	B	497.46; 498.79	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 1.96 (qd, *J* = 13.7, 12.1, 3.9 Hz, 2H), 1.79 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H)。
74	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-氟-1*H*-喹啉-4-酮	B	455.4; 456.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (td, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 11.8, 7.9 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.71 (s, 2H)。
75	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	A	451.43; 452.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H)。
76	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	A	451.43; 452.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.40 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 2H)。
77	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氟-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	A	469.42; 470.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 3.63 - 3.40 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.76 - 1.59 (m, 2H)。
78	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-1*H*-喹啉-	A	467.43; 468.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.32 (s, 2H),

	4-酮			2.37 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H)。
79	2-[2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-7-氟-3-甲基-1*H*-喹啉-4-酮	A	469.42; 470.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.15 (td, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.74 - 1.56 (m, 2H)。
80	2-[2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,5-啶啶-4-酮	A	438.39; 439.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.37 (q, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H)。
81	2-[2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	C	481.42; 482.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H, 由水峰遮掩), 2.37 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H)。
82	2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	C	467.39; 468.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 4H), 2.45 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.04 - 1.87 (m, 4H)。
83	2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-喹啉-4-酮	A	409.35; 410.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 8.68 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 4H), 2.02 - 1.88 (m, 4H)。
84	2-[2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-啶啶-4-酮	A	424.37; 425.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.0

				Hz, 2H), 2.41 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 1.84 (m, 2H), 1.85 - 1.65 (m, 2H)。
85	2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-喹啉-4-酮	A	457.82; 458.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.70 (br t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H)。
86	2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲腈	A	443.88; 444.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.81 (m, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 2H)。 -CH_3與DMSO峰重疊
87	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲腈	A	435.47; 436.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.26 (app t, *J* = 6.1 Hz, 2H)與CD2HOD重疊, 2.80 (app t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (app t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H)。
88	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[b]吡啶-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	C	439.46; 440.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.32 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.13 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H)。
89	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-7-氟-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	C	467.44; 468.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.57 (br. s, 1H), 3.74 (dt, *J* = 5.5, 2.6 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m,

				2H)。
90	2-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-甲基-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	C	439.51; 440.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 4H), 0.26 (s, 4H)。
91	2-[6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	C	489.95; 490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H, 與水重疊), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。
92	2-[6-三級丁基-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	C	469.53; 470.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.34 (s, 1H), 8.99 (br. s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.13 (br. s, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。
93	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-喹啉-4-酮	A	423.38; 424.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.6 (m, 2H, 由水峰遮掩), 3.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。
94	2-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	C	457.45; 458.25	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 2.59 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 4H), 0.31 (s, 4H)。
95	2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-8-	A	475.81; 476.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (br s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.17 (br s, 1H),

	氟-1*H*-喹啉-4-酮			3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H)。
96	2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	C	461.89; 462.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H)。
97	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	C	453.48; 454.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (br s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.27 (app t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.74 (app t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.68 (app t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H)。
98	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-氟-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	C	467.44; 468.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.56 (s, 1H), 9.01 (br. s, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.18 (br. s, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.31 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.50 - 2.32 (m, 2H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H)。
99	2-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-甲基-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲腈	A	421.49; 422.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.63 (br s, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.42 (br s, 4H), 0.39 (s, 4H)
100	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	C	467.39; 468.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.47 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.77 (m, 4H)。
101	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-	C	481.42; 482.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.57 (s, 1H), 9.09 - 8.88 (m, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H),

	4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺			8.00 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.21 - 6.09 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 3H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H)。
102	2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮杂-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	B	458.81; 459.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (br. s, 1H), 9.25 (br. s, 1H), 8.70 - 8.58 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H)。
103	2-[2-(4,4-二氟氮杂-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-喹啉-3-甲酸乙酯	A	509.47; 510.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (td, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 2.38 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.33 - 2.13 (m, 2H), 1.97 (q, *J* = 14.2, 13.1 Hz, 2H), 1.78 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
104	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺 *(順式異構物)*	C	506.47; 507.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 1H), 3.06 - 2.81 (m, 4H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.08 (s, 0H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.50 (m, 6H)。
105	2-[2-*三級*丁基-4-(4,4-二氟環己基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	441.47; 442.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 4H), 1.96 - 1.69 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)
106	2-[6-*三級*丁基-2-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	440.49; 441.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.23 - 2.05 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。
107	2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己	C	475.44; 476.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H),

	基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺			8.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 5H), 2.18 - 2.05 (m, 4H), 1.96 - 1.69 (m, 4H)。
108	2-[4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	437.48; 438.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.67 - 5.52 (m, 1H), 2.56 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。
109	2-[4-三級丁基-2-(環己基甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	417.54; 418.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 5H), 1.43 - 1.31 (m, 10H), 1.16 - 1.00 (m, 3H), 0.92 - 0.72 (m, 2H)。
110	2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	473.46; 474.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.84 - 2.63 (m, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.64 (m, 6H)。
111	2-[2-(4,4-二氟環己基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	434.44; 435.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 8.05 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.21 - 2.93 (m, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 4H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.54 (m, 2H)
112	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	474.45; 475.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 5H), 2.24 - 2.06 (m, 4H), 1.94 - 1.67 (m, 4H)。
113	2-[4-(環己基甲基)-6-(3,3-二氟環丁基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲	C	452.5; 453.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 - 8.90 (m, 1H), 8.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.95 -

	醯胺			3.78 (m, 1H), 3.28 - 2.99 (m, 4H), 2.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.51 (m, 6H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 1H), 1.00 - 0.84 (m, 2H)。
114	2-[6-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺	C	454.51; 455.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.22 (br. s, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 4H), 1.79 - 1.51 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。
115	2-[6-三級丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺	C	474.93; 475.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (br s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 2H, 與乙腈重疊), 1.97 - 1.75 (m, 6H), 1.50 (s, 9H)。
116	2-[2-(4,4-二氟環己基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺	C	466.4; 467.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 22.1 Hz, 1H), 7.61-7.31 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.03-1.75 (m, 8H)
117	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲腈	A	456.44; 457.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 5H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.75 (m, 6H)。
118	2-[2-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺 *(順式異構物)*	C	435.52; 436.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.90 (tt, *J* = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48 - 1.38 (m, 2H)。
119	2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲醯胺 *(反式異構物)*	C	507.46; 508.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H)與8.82 (s, 1H)重疊, 7.92 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 4H), 2.87 (tt, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.06 - 1.82 (m, 6H), 1.41 - 1.26 (m, 2H)。
120	2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)	C	505.48; 506.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.0

	環己基]苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺 *(順式異構物)*			Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 1H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.81 - 2.59 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H)。
121	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	506.47; 507.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.61 (pd, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 4H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 6H), 1.40 - 1.24 (m, 2H)。
122	2-[6-三級丁基-4-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	440.49; 441.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.54 (s, 9H)。
123	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-(4,4-二氟環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	474.45; 475.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 4H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 1.69 (m, 2H)。
124	2-[2-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺 *(反式異構物)*	C	435.52; 436.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 6.37 (br s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.21 - 1.06 (m, 2H)。
125	2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺 *(順式異構物)*	C	507.46; 508.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.73 (app pd, *J* = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 3.22 (app p, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 4H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 4H), 1.82 - 1.66 (m, 4H)。
126	2-[4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)苯	C	439.5; 440.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m,

	基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺			1H), 7.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.91- 1.85 (m, 4H), 1.81 - 1.61 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。
127	2-[4-(3,3-二氟環丁基)-2-[4-(三氟甲基)環己基]苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺 *(反式異構物)*	C	505.48; 506.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.16 - 2.96 (m, 2H), 2.83 - 2.52 (m, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.35 - 1.20 (m, 2H)。
128	2-[6-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲腈 *(順式異構物)*	A	416.52; 417.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.51 - 1.41 (m, 2H)。
129	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-1*H*-1,6-啶啶-4-酮 *(順式異構物)*	A	463.44; 464.3	
130	2-[6-三級丁基-4-(4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺 *(順式異構物)*	C	434.53; 435.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.39 - 1.27 (m, 2H)。
131	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-1,6-啶啶-4-酮	A	479.44; 480.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.51 - 2.33 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 2H), 1.95 - 1.58 (m, 6H)。

132	2-[6-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲腈 *(反式異構物)*		416.52; 417.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H)與3.33 (s, 3H)重疊, 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.28 - 1.13 (m, 2H)。
133	2-[6-*三級*丁基-4-(4-甲氧基環己基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺 *(反式異構物)*	C	434.53; 435.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H)與3.34 (s, 3H)重疊, 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.25 - 1.10 (m, 2H)。
134	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺 *(反式異構物)*	C	506.47; 507.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.08 - 2.80 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 4H), 1.74 - 1.57 (m, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 2H)。
135	2-[4-*三級*丁基-5-氯-2-(4,4-二氟環己基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	473.94; 474.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.29 (br. s, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.94 - 1.66 (m, 6H), 1.53 (s, 9H)。
136	2-[6-(1-甲基環丙基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺 *(順式異構物)*	C	470.49; 471.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.52 - 2.33 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.27 - 1.17 (m, 2H)。
137	2-[6-(1-甲基環丙基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺 *(反式異構物)*	C	470.49; 471.3	

138	2-[1-三級丁基-3-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	429.20; 430.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.82 (m, 6H), 1.65 (s, 9H)
139	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	498.13; 499.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.25 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 4H), 2.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
140	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲醯胺	C	489.11; 490.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (br s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 9.2, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)
141	2-[2-三級丁基-4-(4-氟-2-甲基-苯氧基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	447.17; 448.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。
142	2-[2-[(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	485.13; 486.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.42 (s, 3H)
143	2-[2-[(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲腈	A	467.12; 468.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.46 (m, 3H), 2.42 (s, 3H)
144	2-[2-[(2-甲氧基-3-吡啶基)氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-	C	471.12; 472.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.62 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (s,

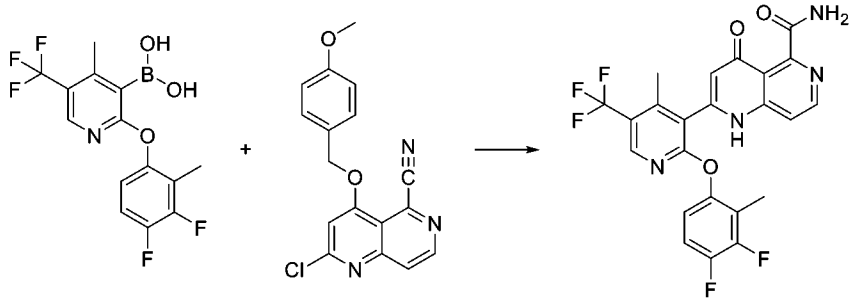
	吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺			1H), 8.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.37 - 2.33 (m, 3H)。
145	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-亞胺基-1-側氧基-2,3,4,5-四氫噻喃并[3,2-b]吡啶-8-酮	A	499.5; 500.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.92 (ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.51 - 2.45 (m,3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
146	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-(羥基甲基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	C	506.10; 507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.48-7.25 (m, 4H), 7.03 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.35-5.90 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 35.9 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H)。
147	2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-甲基環己基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(反式異構物)	C	453.20; 454.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 6H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(41)

【0971】 將4-苯甲氧基-2-氯-1,6-萘啶-5-甲腈(630 mg，2.13 mmol)及[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(702 mg，2.13 mmol)於二噁烷(15 mL)及磷酸鉀水溶液(5 mL，1 M，5 mmol)中之混合物用氮鼓泡10 min。添加$PdCl_2$(dtbpf) (137 mg，0.210 mmol)且又用氮鼓泡混合物5 min。將反應容器密封且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌10 min。將混合物分配於乙酸乙酯與鹽水之間且分離各層。水層用額

外的乙酸乙酯萃取，且合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(12 g二氧化矽，0-50%乙酸乙酯/己烷)純化得到4-苯甲氧基-2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-5-甲腈。ESI-MS *m/z*計算值544.15，實驗值545.4 $(M+1)^+$。將中間物溶解於甲苯(10 mL)及TFA (8 mL)中且將混合物在75℃加熱16 h。將混合物濃縮且用額外甲苯(3×)蒸發以移除殘餘TFA。使用矽膠層析(40 g二氧化矽，0-10%甲醇/二氯甲烷)進行純化，接著進行額外的矽膠層析純化(20-100%乙酸乙酯/二氯甲烷)。將產物溶離份濃縮，再溶解於二氯甲烷中且用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。溶液經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(41，585 mg，61%)。ESI-MS *m/z*計算值472.11，實驗值473.5 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

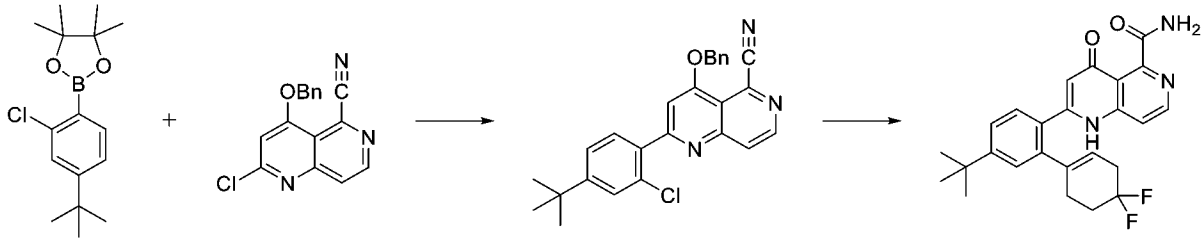
2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(42)



【0972】 將[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(35 mg，0.10 mmol)、2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1,6-萘啶-5-甲腈(35 mg，0.11 mmol)及磷酸鉀(41 mg，0.19 mmol)於二噁烷(720

μL)及水(240 μL)中之混合物用氮沖洗30秒，隨後添加SPhos Pd G3 (11 mg，0.014 mmol)。所得混合物用氮沖洗30秒，封蓋且在室溫下攪拌16 h。將混合物在減壓下濃縮且藉由矽膠層析(4 g二氧化矽，0-70%乙酸乙酯/己烷)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1,6-萘啶-5-甲腈。ESI-MS *m/z*計算值592.15，實驗值593.3 $(M+1)^+$。將PMB保護之中間物溶解於甲苯(1 mL)中且用TFA (500 μL，6.49 mmol)處理。將反應混合物在60℃攪拌3天。將混合物在減壓下濃縮且藉由逆相HPLC (C18管柱，1-99%乙腈/5 mM HCl)純化，得到呈灰白色固體狀之2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(42，21.9 mg，44%)。ESI-MS *m/z*計算值490.11，實驗值491.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s,1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.29, -139.15 (d, *J* = 22.4 Hz), -141.51 (d, *J* = 22.2 Hz)。

2-[4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(108)



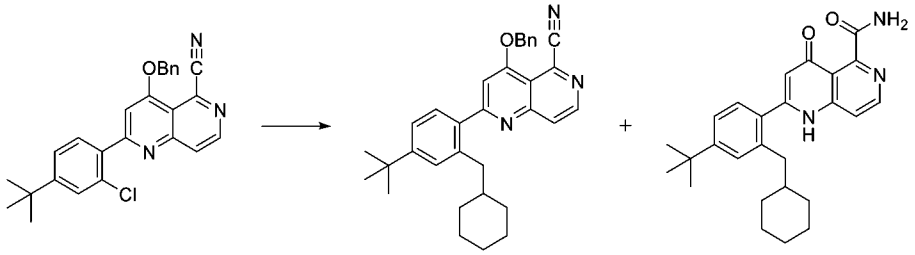
【0973】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-(4-三級丁基-2-氯-苯基)-1,6-萘啶-5-甲腈

【0974】 4-苯甲氧基-2-(4-三級丁基-2-氯-苯基)-1,6-嗦啶-5-甲腈係由4-苯甲氧基-2-氯-1,6-嗦啶-5-甲腈及2-(4-三級丁基-2-氯-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序使用Pd(dtbpf)Cl_2作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值427.15，實驗值428.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 3H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.1, 6.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 1.35 (s, 9H)。

步驟2：2-[4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺(108)

【0975】 4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯基]-1,6-嗦啶-5-甲腈係由4-苯甲氧基-2-(4-三級丁基-2-氯-苯基)-1,6-嗦啶-5-甲腈及2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序使用Pd(dtbpt)Cl_2作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值509.23，實驗值510.4 $(M+1)^+$。將苯甲基保護之中間物溶解於甲苯(2 mL)及TFA (1.6 mL)中且在60℃下在針通風孔中攪拌16 h。將混合物濃縮至乾且殘餘物藉由矽膠層析(0-20%甲醇/DCM)純化，得到2-[4-三級丁基-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺(108，83.9 mg，71%)。ESI-MS *m/z*計算值437.19，實驗值438.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.67 - 5.52 (m, 1H), 2.56 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

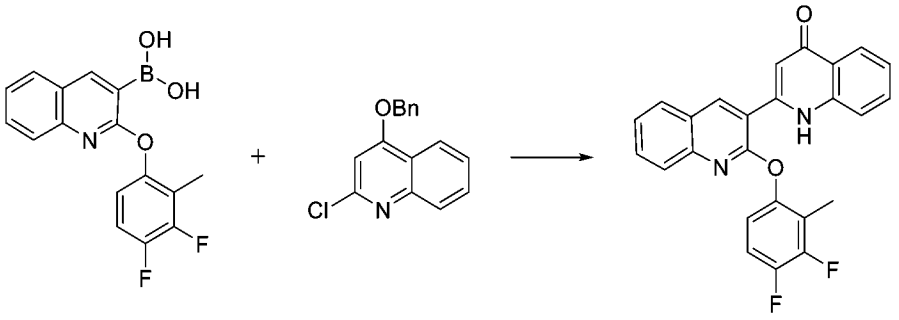
2-[4-三級丁基-2-(環己基甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺(109)



【0976】 在0℃在氮氣氛下向裝有4-苯甲氧基-2-(4-三級丁基-2-氯-苯基)-1,6-啶啶-5-甲腈(108，步驟1，30 mg，0.070 mmol)、$Pd(^tBu_3P)_2$ (11 mg，0.022 mmol)及THF (200 μL)之微波小瓶中緩慢添加含溴(環己基甲基)鋅之THF (210 μL，0.5 M，0.105 mmol)。使反應混合物逐步升溫至室溫且在此溫度下攪拌45 min，隨後加熱至60℃持續3 h。反應混合物用1 M HCl淬滅且用乙酸乙酯萃取水層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC (C18，30-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化得到4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(環己基甲基)苯基]-1,6-啶啶-5-甲腈(6 mg，17%)。ESI-MS *m/z*計算值489.3，實驗值490.4 $(M+1)^+$。將苯甲基保護之中間物溶解於甲苯(300 μL)及TFA (300 μL)中且將混合物在70℃攪拌16 h。將混合物濃縮且藉由逆相HPLC (C18，1-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到2-[4-三級丁基-2-(環己基甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺(109，3.7 mg，12%)。ESI-MS *m/z*計算值417.24，實驗值418.4 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 5H), 1.43 - 1.31 (m, 10H), 1.16 - 1.00 (m, 3H), 0.92 - 0.72 (m, 2H)。

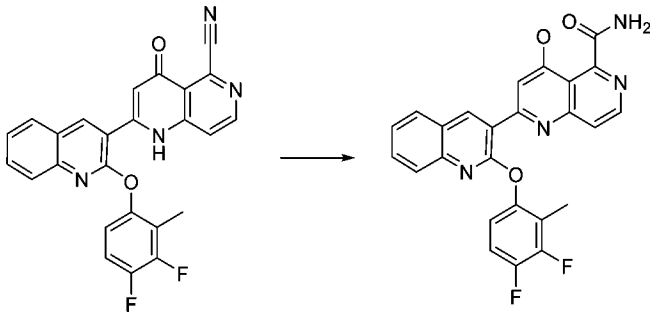
實例3

2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1*H*-喹啉-4-酮(148)



【0977】 [2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]硼酸(50 mg，0.16 mmol)、4-苯甲氧基-2-氯-喹啉(43 mg，0.16 mmol)、碳酸鉀(44 mg，0.32 mmol)、XPhos Pd G3 (4 mg，0.005 mmol)及XPhos (2.3 mg，0.0048 mmol)於二噁烷(500.0 μL)/乙醇(500.0 μL)/水(100.0 μL)中之混合物用氮氣脫氣2。將反應混合物在120℃在微波照射下攪拌30 min。將混合物過濾且藉由逆相HPLC (10-99%乙腈/5 mM HCl，歷經15 min)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1*H*-喹啉-4-酮(27.4 mg，42%)。ESI-MS *m/z*計算值414.12，實驗值415.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 4H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。

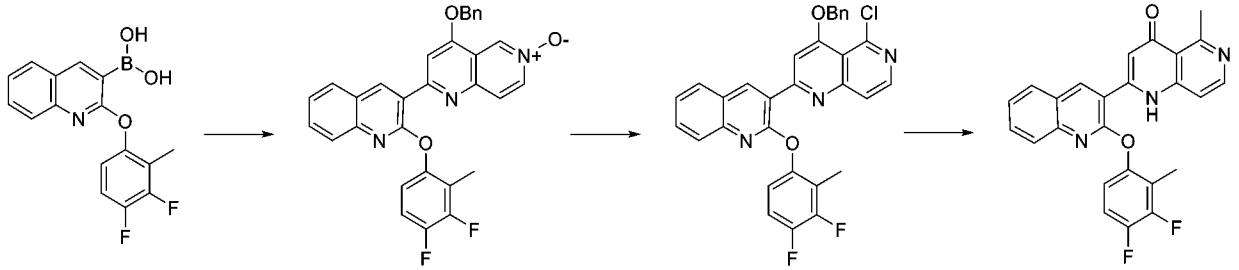
2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(149)



【0978】 將2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-

1,6-嗦啶-5-甲腈(19，45.9 mg)及乙醇(2.5 mL)添加至壓力小瓶中。將KOH (775 µL，10 w/v%，1.381 mmol)及H_2O_2 (315 µL，30 w/v%，2.78 mmol)添加至反應懸浮液中。將反應物在40℃攪拌18 h，隨後冷卻至室溫且濃縮。藉由逆相HPLC (10-99%乙腈/5 mM HCl，歷經25 min)純化得到呈黃色固體狀之2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺(149，24.5 mg，17%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.19 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值458.12，實驗值459.2 $(M+1)^+$。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲基-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮(13)



【0979】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-氧負離子基-1,6-嗦啶-6-鎓

【0980】 將[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]硼酸(105 mg，0.333 mmol)、4-苯甲氧基-2-氯-6-氧負離子基-1,6-嗦啶-6-鎓(95 mg，0.33 mmol)、碳酸氫鈉(123 mg，1.46 mmol)及水(0.5 mL)之二噁烷(5 mL)混合物用$Pd(PPh_3)_4$ (59 mg，0.051 mmol)處理且混合物用氮鼓泡3 min，且隨後在65℃微波處理105 min。反應物經由Celite®床過濾且濾液用乙酸乙酯(15 mL)稀釋，且用水(2×10 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，

過濾且*在真空中濃縮*。藉由矽膠層析(12 g二氧化矽，0-5%甲醇/DCM梯度，歷經25 min)純化得到4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-氧負離子基-1,6-嗦啶-6-鎓(100 mg，55%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.53 (ddd, 1H), 7.46 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 4H), 7.02 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 1.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值521.16，實驗值522.2 $(M+1)^+$。

【0981】 **步驟2**：4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1,6-嗦啶

【0982】 4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-氧負離子基-1,6-嗦啶-6-鎓(100 mg，0.192 mmol)用$POCl_3$ (400 μL，4.29 mmol)處理且在50℃攪拌2 h，且隨後*在真空中*濃縮。將粗殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 20 mL)、水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且*在真空中*濃縮。藉由矽膠層析(0-5%甲醇/DCM)純化得到4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1,6-嗦啶(85.9 mg，83%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.31 - 7.27 (m, 3H), 7.10 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。

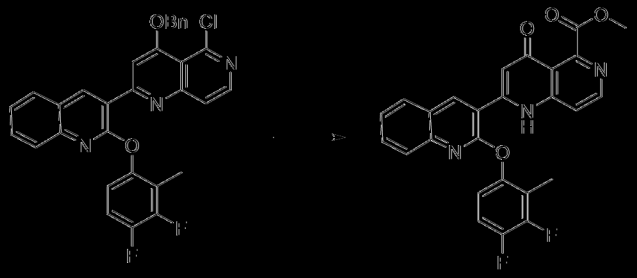
【0983】 **步驟3**：4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲基-1,6-嗦啶及2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲基

-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(13)

【0984】 將4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1,6-萘啶(25 mg，0.046 mmol)、三甲基鋁烷(9 μL，0.09 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (10.8 mg，0.0094 mmol)之混合物溶解於無水1,4-二噁烷(0.5 mL)中且在氮氣氛下回流2 h。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由HPLC (C18，1-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲基-1,6-萘啶。將受保護之中間物與Pd/C (0.5 mg，0.005 mmol)合併於膈膜封蓋之小瓶中且用氮氣吹掃，接著藉由注射器添加乙酸乙酯(0.5 mL)。反應混合物隨後用氫氣吹掃且在室溫下攪拌30 min。將反應物過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(13，18.2 mg，92%)。ESI-MS *m/z*計算值429.42，實驗值430.01 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲酸甲酯(150)

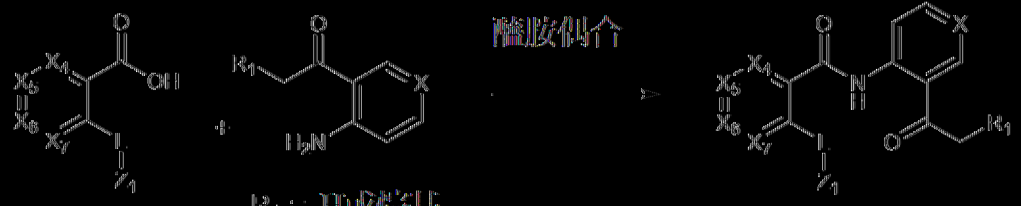
【0985】 **步驟1**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲酸甲酯(150)

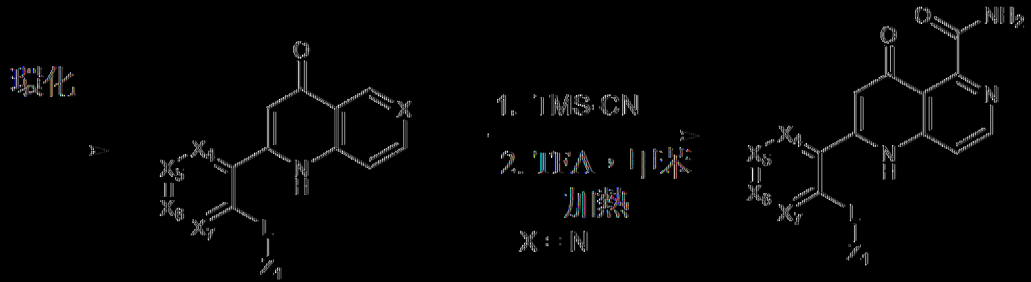


[0986] 將4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-吡啉基]-1,6-萘啶(化合物13之合成，步驟2，10 mg，0.019 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2.DCM$ (3.2 mg，0.0039 mmol)及DIPEA (20 μL，0.12 mmol)於甲醇(3 mL)中之混合物直接添加至不鏽鋼高壓力反應容器中。將系統抽成真空(真空)，隨後用一氧化碳氣體加壓。再重複此操作兩次。將密封容器在100 psi一氧化碳下加熱至90℃持續16 h。反應物經[]Celite®床過濾且在真空[]濃縮，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-吡啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲酸甲酯(150) (3.6 mg，41%)。ESI-MS *m/z*計算值473.12，實驗值474.2 $(M+1)^+$。

實例4

經由醯胺閉環之吡啶酮合成

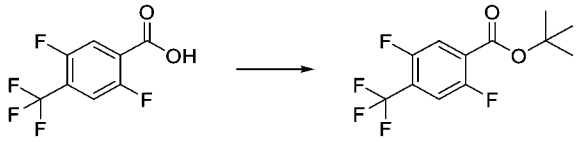




2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,6-萘

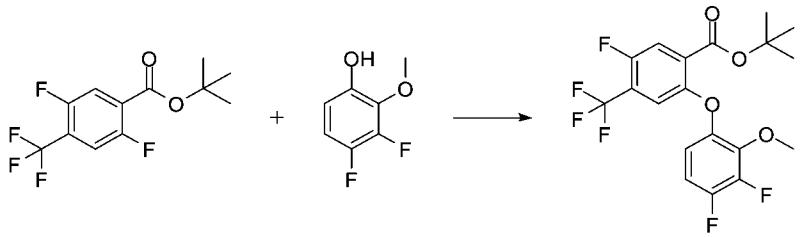
啶-4-酮(151)

【0987】 **步驟1**：2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯甲酸*三級*丁酯



【0988】 將DMAP (3.0 g，24.6 mmol)、2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(56 g，248 mmol)及Boc_2O (90 mL，392 mmol)之溶液溶解於DCM (300 mL)/tBuOH (150 mL)中且將混合物在環境溫度下攪拌1 h，隨後加熱至40℃持續72 h。將混合物*在真空中*濃縮且將殘餘物分配於乙酸乙酯(300 mL)、水(300 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)之間。將有機層分離且用檸檬酸(0.5 M，100 mL)洗滌，乾燥且使用Whatman 1PS疏水相分離器濾紙過濾。將濾液*在真空中*濃縮，得到2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯甲酸*三級*丁酯(69.8 g，100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (ddd, J = 10.9, 5.7, 3.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -58.91 - -63.69 (m), -114.33 (d, J = 19.5 Hz), -120.29 (dq, J = 20.2, 13.4 Hz)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -58.91 - -63.69 (m), -114.33 (d, J = 19.5 Hz), -120.29 (dq, J = 20.2, 13.4 Hz)。

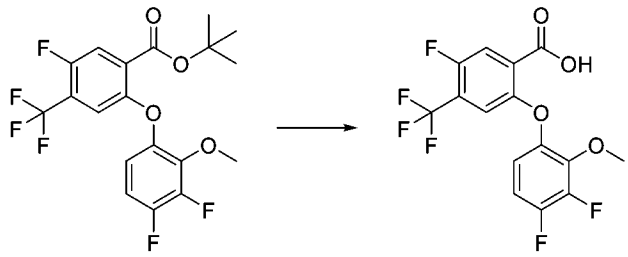
【0989】 **步驟2**：2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸*三級*丁酯



【0990】 將含2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯甲酸*三級*丁酯(69.8 g，247 mmol)、3,4-二氟-2-甲氧基-苯酚(55 g，344 mmol)及碳酸銫(140 g，430 mmol)之2-MeTHF (500 mL)在100℃加熱66 h。將反應混合物冷卻，且隨

後*在真空中*濃縮且將殘餘物分配於TBME (300 mL)與水(200 mL)之間。分離各相且將有機相用1 M NaOH水溶液(200mL)及鹽水(200 mL)洗滌兩次，乾燥且使用Whatman 1PS疏水相分離器濾紙過濾。將濾液*在真空中*濃縮，得到2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸*三級*丁酯(80.7 g，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.4, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。 δ ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -57.94 - -64.66 (m), -118.84 - -122.58 (m), -141.71 (d, J = 21.9 Hz), -152.92 (d, J = 21.9 Hz)。δ ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -57.94 - -64.66 (m), -118.84 - -122.58 (m), -141.71 (d, J = 21.9 Hz), -152.92 (d, J = 21.9 Hz)。

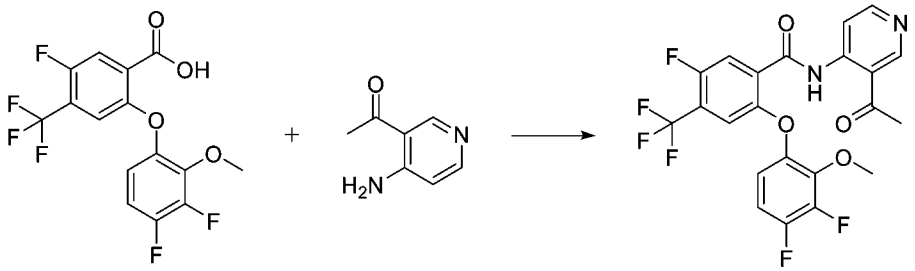
【0991】 **步驟3**：2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸



【0992】 向2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸*三級*丁酯(80.70 g，154.8 mmol)於DCM (400 mL)中之溶液中緩慢添加TFA (120 mL，1.56 mol)且將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜，隨後*在真空中*濃縮。將殘餘物分配於MTBE (200 mL)與水(100 mL)之間。分離各相且有機相用水(2 × 100 mL)洗滌。將有機相乾燥且使用Whatman 1PS疏水相分離器濾紙過濾且*在真空中*濃縮濾液，得到紅色油狀物。將油狀物再溶解於1:3 TBME/庚烷(200 mL)中，攪拌30 min且過濾。固體用庚烷洗滌

且在40℃下*在真空*中乾燥隔夜，得到2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(43.7241 g，77%)。δ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.77 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 9.8, 8.5 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.4, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 1.0 Hz, 3H)。 δ ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60.49 (d, J = 13.4 Hz), -121.36 (q, J = 13.5 Hz), -141.37 (d, J = 22.8 Hz), -152.76 (d, J = 22.1 Hz)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60.49 (d, J = 13.4 Hz), -121.36 (q, J = 13.5 Hz), -141.37 (d, J = 22.8 Hz), -152.76 (d, J = 22.1 Hz)。ESI-MS m/z 計算值366.03，實驗值365.0 $(M-1)^-$。

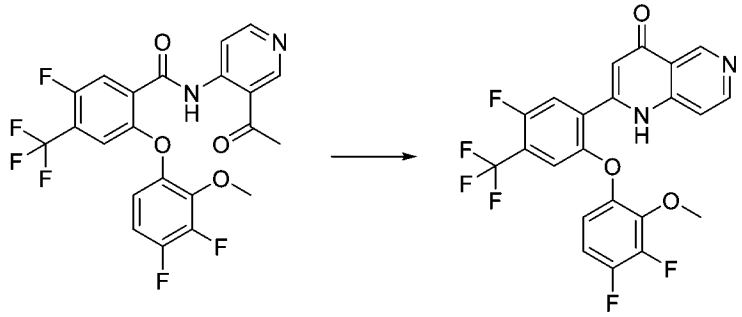
【0993】 **步驟4：***N*-(3-乙醯基-4-吡啶基)-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺



【0994】 向2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(50 g，131 mmol)於二氯甲烷(500 mL)之溶液中添加DMF(667 mg，0.707 mL，9.13 mmol)。逐滴添加草醯氯(33 g，22.7 mL，260 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。將所得溶液濃縮，用甲苯(500 mL)處理且進一步濃縮。將所得油狀物溶解於二氯甲烷(500 mL)中且逐份添加至1-(4-胺基-3-吡啶基)乙酮(18.6 g，136.6 mmol)及三乙胺(22 g，30.3 mL，217 mmol)於二氯甲烷(750 mL)中之混合物中。在攪拌2 h之後，混合物用1 M檸檬酸水溶液(300 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(500 mL)洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，濃縮至500 mL且用庚烷(1 L)處理。將混合物濃縮至

500 mL且將固體過濾，用庚烷(250 mL)洗滌且風乾，得到呈淡棕色固體狀之*N*-(3-乙醯基-4-吡啶基)-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(51.2 g，78%)。ESI-MS *m/z*計算值484.09，實驗值483.13 $(M-1)^-$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.73-8.68 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12-6.87 (m, 3H), 3.94-3.86 (m, 3H), 2.65-2.62 (m, 3H)。

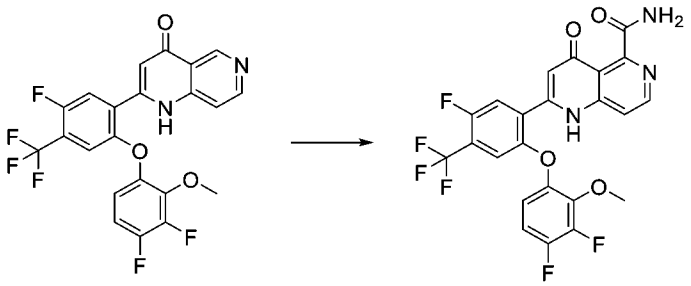
【0995】 **步驟5**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(151)



【0996】 將*N*-(3-乙醯基-4-吡啶基)-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(5.0 g，9.1 mmol)溶解於2-MeTHF (45 mL)及NMP (5 mL)中。將此溶液在40℃加熱且逐份添加2-甲基丙-2-醇化鉀(2.0341 g，2.2551 mL，18.127 mmol) (4次添加，歷經15 min)。將反應物在40℃攪拌1 h。將反應冷卻至室溫，隨後添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)。分離各層且使用2-MeTHF反萃取水相。將合併之有機萃取物用水(2 × 50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。殘餘物用MTBE (50 mL)處理且在回流下加熱15 min。將所得懸浮液冷卻至室溫且過濾。濾餅用MTBE (10 mL)沖洗，得到呈米色固體狀之2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(151) (3.01 g，70%)^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (br s, 1H), 9.21 (s,

1H), 8.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.19 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 7.0, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值466.08，實驗值467.0 $(M+1)^+$。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺(152)



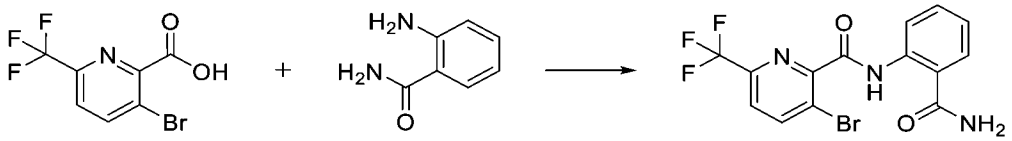
【0997】 向2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,6-啉啶-4-酮(151，3.0 g，5.6 mmol)於甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加過硫酸鉀(3.5 g，12.9 mmol)且將混合物加熱至70℃。在24 h之後，將反應混合物在亞硫酸氫鈉水溶液(10 w/w%，100 mL)中淬滅。隨後將混合物過濾且將固體回收在MTBE (50 mL)中，在矽膠(10 g)上過濾且用MTBE (50 mL)洗滌。蒸發得到呈米色固體狀之2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺(142，2.05 g，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (br s, 1H), 8.52 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.03 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (br d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.78 (s, 3H)。 ESI-MS*m/z*計算值509.08，實驗值510.0 $(M+1)^+$。

實例5

2-[3-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3*H*-喹唑啉-4-酮

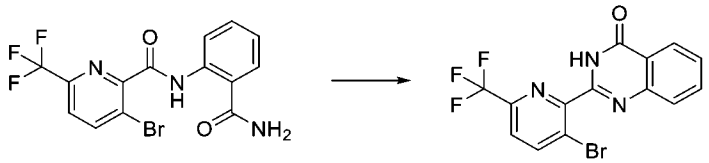
(153)

【0998】 **步驟1**：3-溴-*N*-(2-胺甲醯基苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



【0999】 向3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(345 mg，1.28 mmol)、2-胺基苯甲醯胺(183 mg，1.34 mmol)及DIPEA (0.65 mL，3.7 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物中添加BOP (623 mg，1.41 mmol)且將反應物在70℃攪拌4 h。將混合物分配於水(30 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間，且分離各層。水相用額外的乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取且合併層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使用矽膠層析(80 g二氧化矽，0-50%乙酸乙酯/庚烷)純化得到呈白色固體狀之3-溴-*N*-(2-胺甲醯基苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(213 mg，39%)。ESI-MS *m/z*計算值386.98，實驗值388.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13.09 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (br. s, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H)。

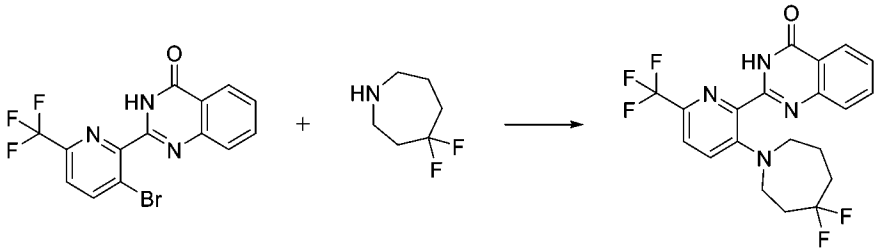
【1000】 **步驟2**：2-[3-溴-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3*H*-喹唑啉-4-酮



【1001】 向3-溴-*N*-(2-胺甲醯基苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(244 mg，0.592 mmol)於THF (11 mL)中之溶液中添加NaOH (15 mL，1 M，15 mmol)且將反應物在室溫下攪拌7 h。混合物用水(50 mL)稀釋且用

乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗物質吸附於矽膠上且使用矽膠層析(40 g二氧化矽，0-30%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈白色固體狀之2-[3-溴-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3*H*-喹唑啉-4-酮(120 mg，52%)。ESI-MS *m/z*計算值368.97，實驗值370.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 12.83 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H)。

【1002】 **步驟3**：2-[3-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3H-喹唑啉-4-酮



【1003】 2-[3-溴-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3*H*-喹唑啉-4-酮(120 mg，0.308mmol)、4,4-二氟氮呯鹽酸鹽(70 mg，0.41 mmol)、碳酸銫(230 mg，0.706 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液用氮鼓泡5 min，隨後添加*rac*-BINAP (32 mg，0.05 mmol)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (36 mg，0.039 mmol)。將混合物用氮氣再鼓泡5 min，隨後在100℃下攪拌18 h。將粗物質吸附於矽膠上且使用矽膠層析(40 g二氧化矽，0-30%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈淡黃色固體狀之2-[3-(4,4-二氟氮呯-1-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3*H*-喹唑啉-4-酮(37.14 mg，28%)。ESI-MS *m/z*計算值424.13，實驗值425.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.49 (br s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.47 -

2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H)。

【1004】 以下實例以與化合物151及化合物152類似之方式合成，其中經適當取代之苯酚及經適當取代之苯甲酸酯如化合物151步驟2中所示進行反應。酯後續轉化為羧酸及與經適當取代之1-(4-胺基-3-吡啶基)乙烯酮、1-(4-胺基-3-吡啶基)丙-1-酮或經適當取代之1-(2-胺基-苯基)乙烯酮的醯胺化反應得到關鍵的醯胺中間物。如化合物151步驟5中所示之環化及如化合物152中所示之甲醯胺的視情況安裝得到以下化合物。

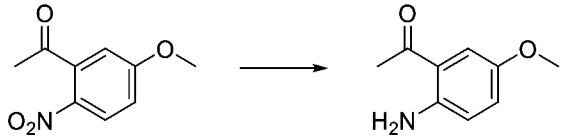
【1005】 表3

化合物編號	化合物名稱	MW &實驗值 $[M+H]^+$	NMR (以ppm為單位的偏移量)
154	2-[2-氟-6-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	491.37; 492.08	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (br s, 1H), 8.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 6.63 (td, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.16 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H)。
155	2-[5-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	491.82; 492.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.14 (s, 3H)。
156	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	493.36; 494.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。
157	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	480.36; 481.6	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.57 - 8.45 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 9.8, 8.5 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H),

			3.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H)。
158	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	523.38; 524.6	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.8, 8.5 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.84 (s, 3H)。
159	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮	495.37; 496.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 3H)。
160	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-甲基-1*H*-1,6-啶啶-4-酮	480.36; 481.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.19 (td, *J* = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 9.5, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.93 (s, 3H)。
161	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-1*H*-1,6-啶啶-4-酮	480.36; 481.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.78 (ddd, *J* = 9.5, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。
162	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	523.38; 524.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 9.7, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 3H), 2.53 (s, 3H)。

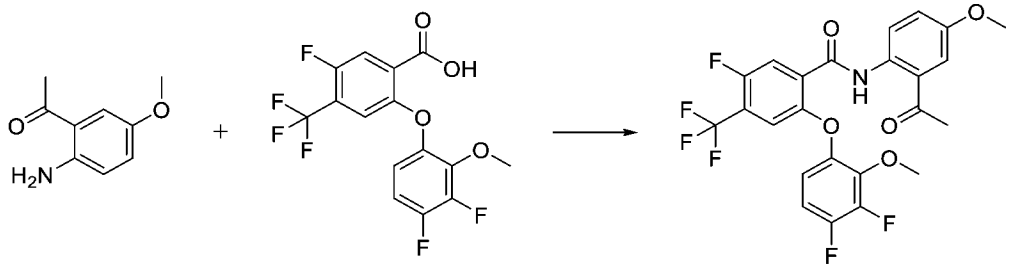
2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲醯胺(163)

【1006】 **步驟1**：1-(2-胺基-5-甲氧基-苯基)乙酮



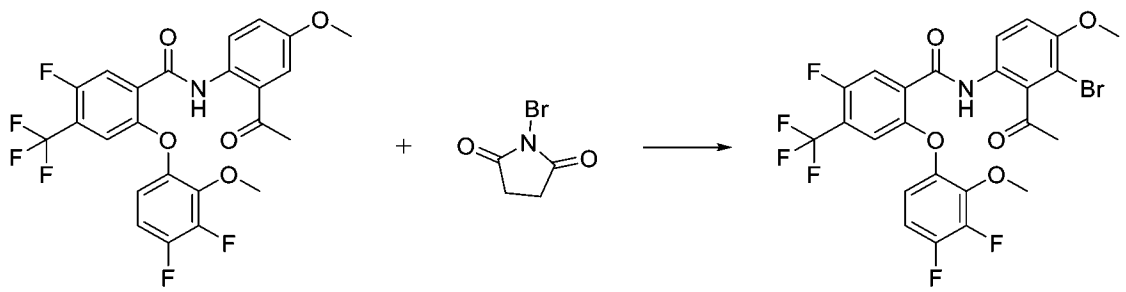
【1007】 將1-(5-甲氧基-2-硝基-苯基)乙酮(6.5 g，33.3 mmol)於乙醇(45 mL)中之溶液在Pd/C下在氫氣氛下攪拌12 h。經由Celite®過濾混合物且用甲醇洗滌墊。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/己烷)純化，得到1-(2-胺基-5-甲氧基-苯基)乙酮(5.5 g，94%)。ESI-MS *m/z*計算值165.08，實驗值166.0 $(M+1)^+$。

【1008】 **步驟2**：*N*-(2-乙醯基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺



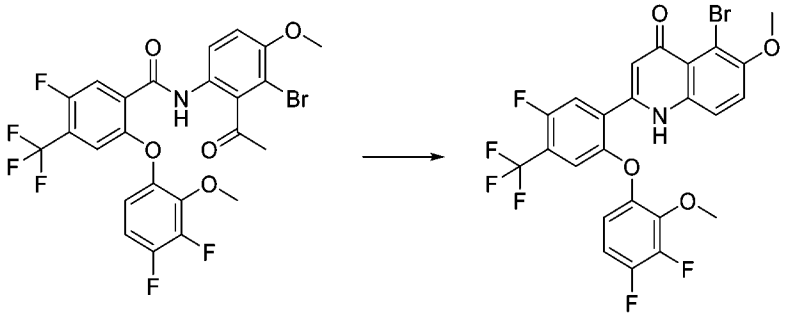
【1009】 含2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(2.0 g，5.3 mmol)之DCM (40 mL)用DMF，接著草醯氯(1.5 mL，17 mmol)處理。將混合物攪拌30 min，隨後濃縮混合物。將殘餘物再溶解於DCM (40 mL)中且用1-(2-胺基-5-甲氧基-苯基)乙酮(948 mg，5.74 mmol)及三乙胺(1.5 mL，10.8 mmol)處理。將混合物攪拌2 h，隨後濃縮。藉由矽膠層析(40 g二氧化矽，0-20%乙酸乙酯/庚烷)純化得到*N*-(2-乙醯基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(2.75 g，101%)。ESI-MS *m/z*計算值513.10，實驗值514.3 $(M+1)^+$。

【1010】 **步驟3**：*N*-(2-乙醯基-3-溴-4-甲氧基-苯基)-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺



【1011】 含*N*-(2-乙醯基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(638 mg，1.24 mmol)之乙腈(8 mL)用$FeCl_3$ (205 mg，1.27 mmol)，接著NBS (453 mg，2.54 mmol)處理。將混合物在室溫下在氮氣下攪拌1 h。混合物隨後用濃縮甲醇(5 mL)處理。經由二氧化矽(12g二氧化矽，0-20%乙酸乙酯/庚烷)純化得到*N*-(2-乙醯基-3-溴-4-甲氧基-苯基)-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(548 mg，74%)。ESI-MS *m/z*計算值591.01，實驗值592.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 9.4, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H)。

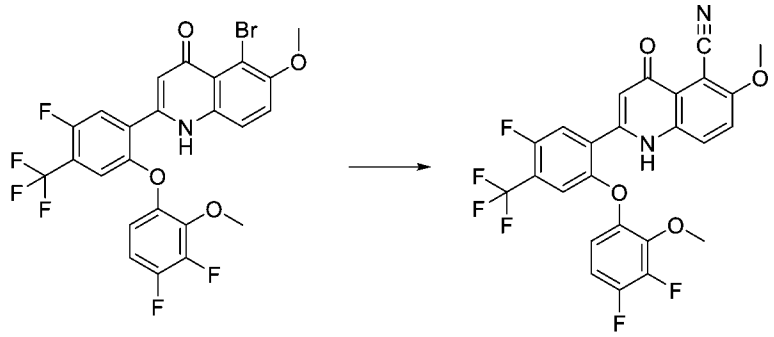
【1012】 **步驟4**：5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮



【1013】 含*N*-(2-乙醯基-3-溴-4-甲氧基-苯基)-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(90 mg，0.15 mmol)之二噁烷(10 mL)用三級-丁醇化鉀(46 mg，0.41 mmol)處理且在120℃在氮氣下加熱27

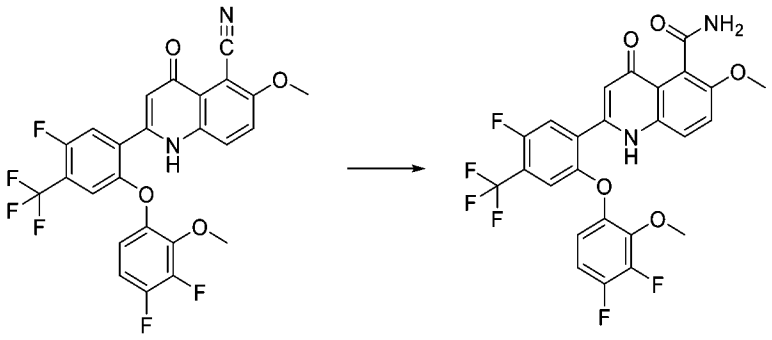
h。將反應混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。將有機層分離，經硫酸鎂乾燥，過濾且*在真空中*濃縮。經由二氧化矽(12 g二氧化矽，25-50%乙酸乙酯/庚烷)純化得到5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮(66 mg，76%)。ESI-MS *m/z*計算值573.00，實驗值574.2 $(M+1)^+$。

【1014】 **步驟5**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲腈



【1015】 將5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1*H*-喹啉-4-酮(250 mg，0.435 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液用氮氣/真空循環脫氣，隨後添加二氰基鋅(130 mg，1.11 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (75 mg，0.065 mmol)。將混合物在140℃在氮氣下攪拌3 h。混合物用乙酸乙酯稀釋且用飽和碳酸氫鈉水溶液(2×)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由HPLC (C18，CH_3CN/0.1%氫氧化銨梯度)純化得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲腈(156.5 mg，69%)。ESI-MS *m/z*計算值520.09，實驗值521.1 $(M+1)^+$。

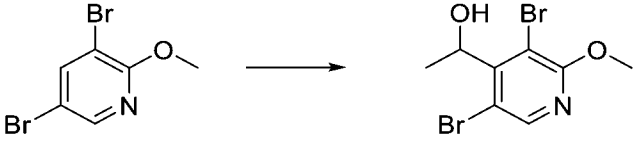
【1016】 **步驟6**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲醯胺(163)



【1017】 含2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲腈(156.5 mg，0.3007 mmol)之甲苯(3.5 mL)用TFA (2 mL，26 mmol)處理且在80℃ (暴露於空氣)加熱3 h，隨後濃縮且藉由HPLC (C18，CH_3CN/0.1%氫氧化銨梯度)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (23.5 mg，12%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 9.8, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值538.10，實驗值539.2 $(M+1)^+$。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,7-萘啶-5-甲醯胺(164)

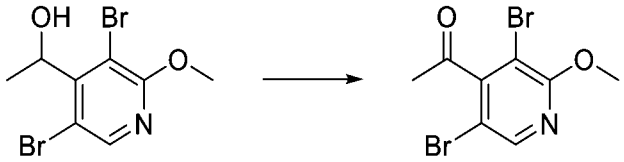
【1018】 **步驟1**：1-(3,5-二溴-2-甲氧基-4-吡啶基)乙醇



【1019】 在-78℃將*n*-BuLi (4 mL，2.5 M於己烷中，10 mmol)添加至二異丙胺(1.08 g，1.5 mL，10.7 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中。將反應物攪拌30 min，隨後緩慢添加含3,5-二溴-2-甲氧基-吡啶(2.0 g，7.5 mmol)之THF (20 mL)。在30 min之後，添加乙醛(1.2 g，1.5 mL，26.8

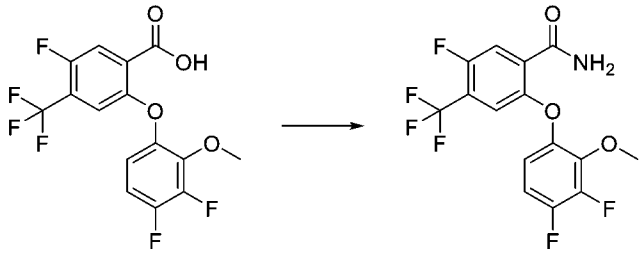
mmol)。將混合物在-78℃攪拌30 min，且歷經1 h使其升溫至室溫。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之1-(3,5-二溴-2-甲氧基-4-吡啶基)乙醇(2.05 g，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 5.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

【1020】 **步驟2**：1-(3,5-二溴-2-甲氧基-4-吡啶基)乙酮



【1021】 在0℃向1-(3,5-二溴-2-甲氧基-4-吡啶基)乙醇(2.0 g，4.5 mmol)及1-(3,5-二溴-2-甲氧基-4-吡啶基)乙醇(405 mg，0.912 mmol)於DCM (80 mL)之溶液中逐份添加戴斯馬丁高碘烷(3.5 g，8.3 mmol)。將反應物在環境溫度下攪拌2 h。使反應混合物通過矽膠墊，用DCM溶離，得到呈無色油狀之1-(3,5-二溴-2-甲氧基-4-吡啶基)乙酮，其在靜置時固化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值306.88，實驗值307.85 $(M+1)^+$。

【1022】 **步驟3**：2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

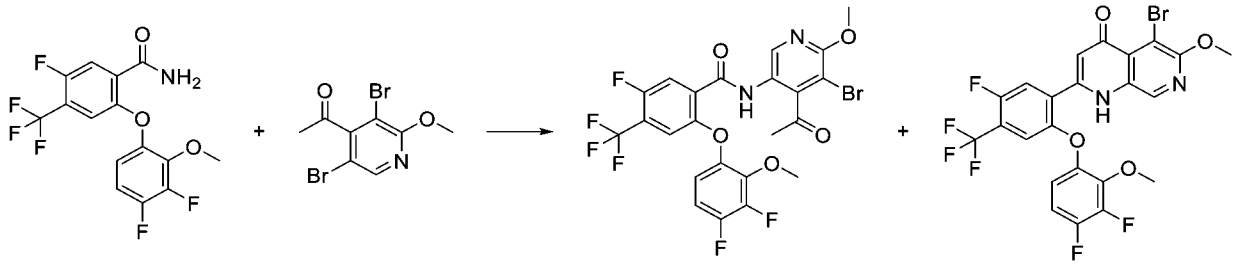


【1023】 在0℃向2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(601 mg，1.64 mmol)於2-MeTHF (10 mL)及DMF (5 μL，0.065 mmol)中之溶液中添加草醯二氯(280 μL，3.21 mmol)且使反應混合物升

溫至室溫且攪拌30 min。將混合物*在真空中*濃縮。將粗殘餘物溶解於2-MeTHF (5 mL)中且在0℃添加至氫氧化銨(2 mL，28 w/v%，16 mmol)於2-MeTHF (5 mL)中之溶液中且使反應混合物升溫至室溫且攪拌1 h。反應混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用水(30 mL)洗滌，且水層用額外的乙酸乙酯(2 × 30 mL)反萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且*在真空中*濃縮，得到2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(545 mg，91%)。ESI-MS *m/z*計算值365.05，實驗值366.4 $(M+1)^+$；364.4 $(M-1)^-$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H)。

【1024】 **步驟4**：*N*-(4-乙醯基-5-溴-6-甲氧基-3-吡啶基)-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

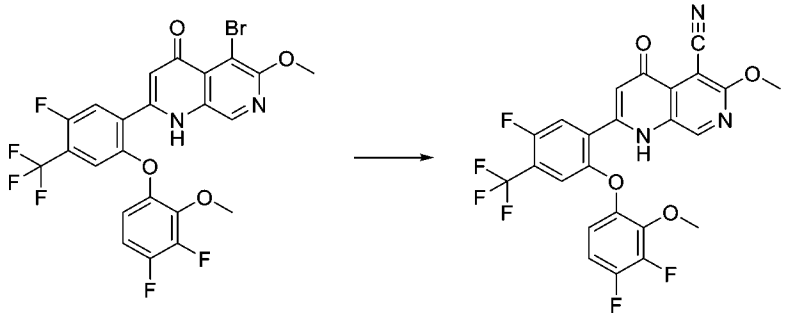
【1025】 5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1*H*-1,7-喏啶-4-酮



【1026】 將2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(200 mg，0.547 mmol)、1-(3,5-二溴-2-甲氧基-4-吡啶基)乙酮(260 mg，0.589 mmol)、碳酸銫(400 mg，1.23 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液脫氣5 min。添加Pd_2dba_3 (5 mg，0.02 mmol)及XantPhos(11 mg，0.019 mmol)於脫氣甲苯(0.5 mL)中之預混合溶液且隨後將反應混合物在100℃下攪拌24 h。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機層經硫酸鈉乾

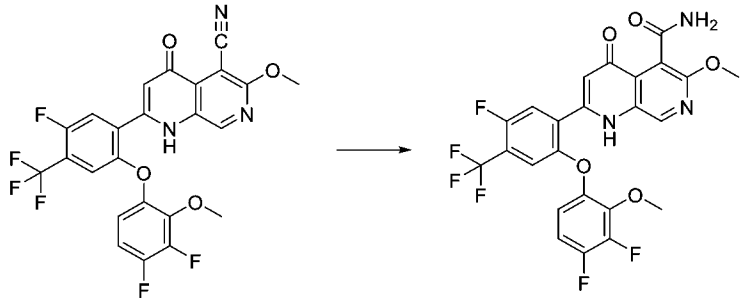
燥且濃縮。藉由逆相層析法(C18，10-60% CH_3CN/水，各自具有0.1%氫氧化銨)純化得到環化產物5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1*H*-1,7-萘啶-4-酮。ESI-MS *m/z*計算值574.00，實驗值574.91 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 6.98-6.85 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

【1027】 **步驟5**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,7-萘啶-5-甲腈



【1028】 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,7-萘啶-5-甲腈係由5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1*H*-1,7-萘啶-4-酮使用化合物163步驟5中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值521.08，實驗值521.99 $(M+1)^+$。

【1029】 **步驟6**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,7-萘啶-5-甲醯胺(164)

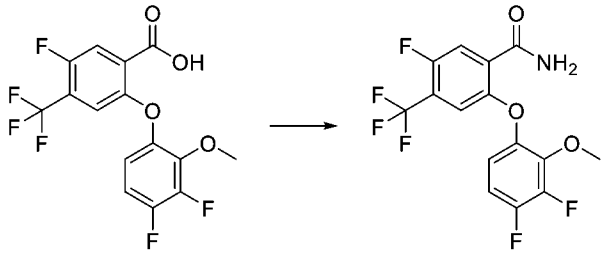


【1030】 在10℃向2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲

基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,7-啉啶-5-甲腈(47 mg，0.062 mmol)及碳酸鉀(30 mg，0.22 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中緩慢添加過氧化氫水溶液(150 μL，35 %w/w，0.600 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15 h，隨後分配於乙酸乙酯與水之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相層析法(C18，5-60%乙腈/水，皆為0.1%含有0.1%氫氧化銨)純化得到呈白色固體狀之2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,7-啉啶-5-甲醯胺(164，10.2 mg，30%)。ESI-MS *m/z*計算值539.09，實驗值539.99 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68-6.93 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -63.0 (d, *J* = 12.9 Hz, 3F), -123.0 (s, 1F), -141.6 (s, 1F), -153.8 (s, 1F)。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,7-啉啶-5-甲醯胺(165)

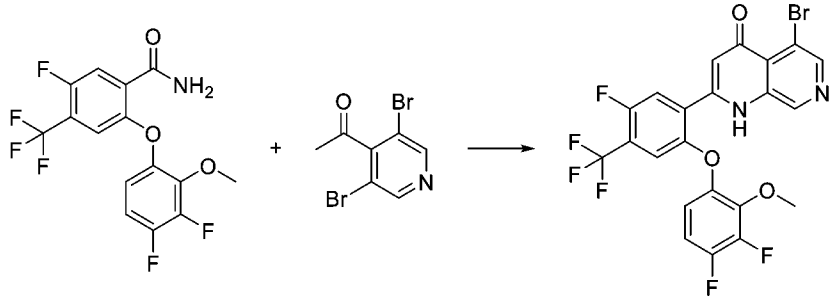
步驟1：2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺



在0℃向2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(601 mg，1.64 mmol)於2-MeTHF (10 mL)及DMF (5 μL，0.06 mmol)中之溶液中添加草醯二氯(280 μL，3.21 mmol)。使混合物升溫至室溫，攪拌30 min且隨後濃縮。將殘餘物溶解於2-MeTHF (5 mL)中且在0℃添加至氫氧化銨(2 mL，28 w/v%，15.98 mmol)於2-MeTHF (5 mL)中之溶液

中。使混合物升溫至室溫且攪拌1 h。將混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用水(30 mL)洗滌。水層用額外的乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取且合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(545 mg，91%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 3.88 (d, J = 1.0 Hz, 3H)。 ESI-MS m/z計算值365.05，實驗值366.4 $(M+1)^+$; 364.4 $(M-1)^-$。

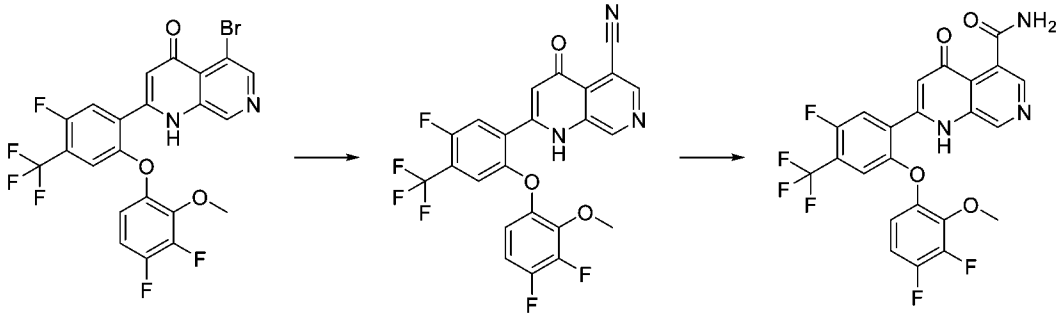
步驟2：5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,7-啉啶-4-酮



將2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(632 mg，1.65 mmol)於甲苯(5 mL)中之懸浮液用氬脫氣10 min，且隨後添加1-(3,5-二溴-4-吡啶基)乙酮(307 mg，1.10 mmol)、Pd_2dba_3 (101 mg，0.110 mmol)、Xantphos (127 mg，0.220 mmol)及碳酸銫(1.08 g，3.31 mmol)。將混合物在氬氣下加熱至100℃持續3 h，隨後在室溫下在氬氣下攪拌4天。混合物經由矽藻土過濾且用乙酸乙酯洗滌。將濾液濃縮且藉由逆相層析法(C18，5-80%乙腈/水，各自含有0.1%氫氧化銨)純化，得到5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,7-啉啶-4-酮(74 mg，12%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值

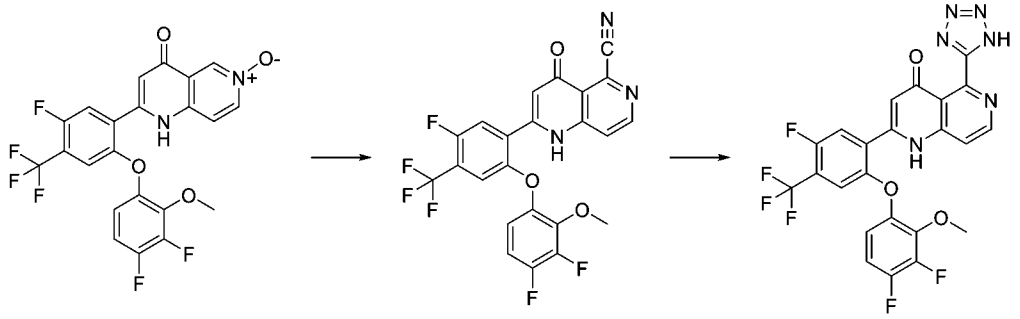
543.99，實驗值543.0 $(M-1)^-$。

步驟3：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,7-啉啶-5-甲腈



將5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,7-啉啶-4-酮(74 mg，0.1289 mmol)溶解於脫氣DMF (1.5 mL)中。添加氰化鋅(20 mg，0.17 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (15 mg，0.013 mmol)且將混合物在110℃在微波照射下攪拌90 min。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間且分離各層。水層用額外的乙酸乙酯萃取，且合併層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠(0-100%乙酸乙酯/庚烷)純化得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,7-啉啶-5-甲腈(30 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值491.07，實驗值492.08 $(M+1)^+$。使用實例2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺(149)中發現之條件將產物轉化成2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,7-啉啶-5-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.01-6.61 (m, 3H), 3.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值509.08，實驗值510.06 $(M+1)^+$。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-(1*H*-四唑-5-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(166)



步驟1：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲腈

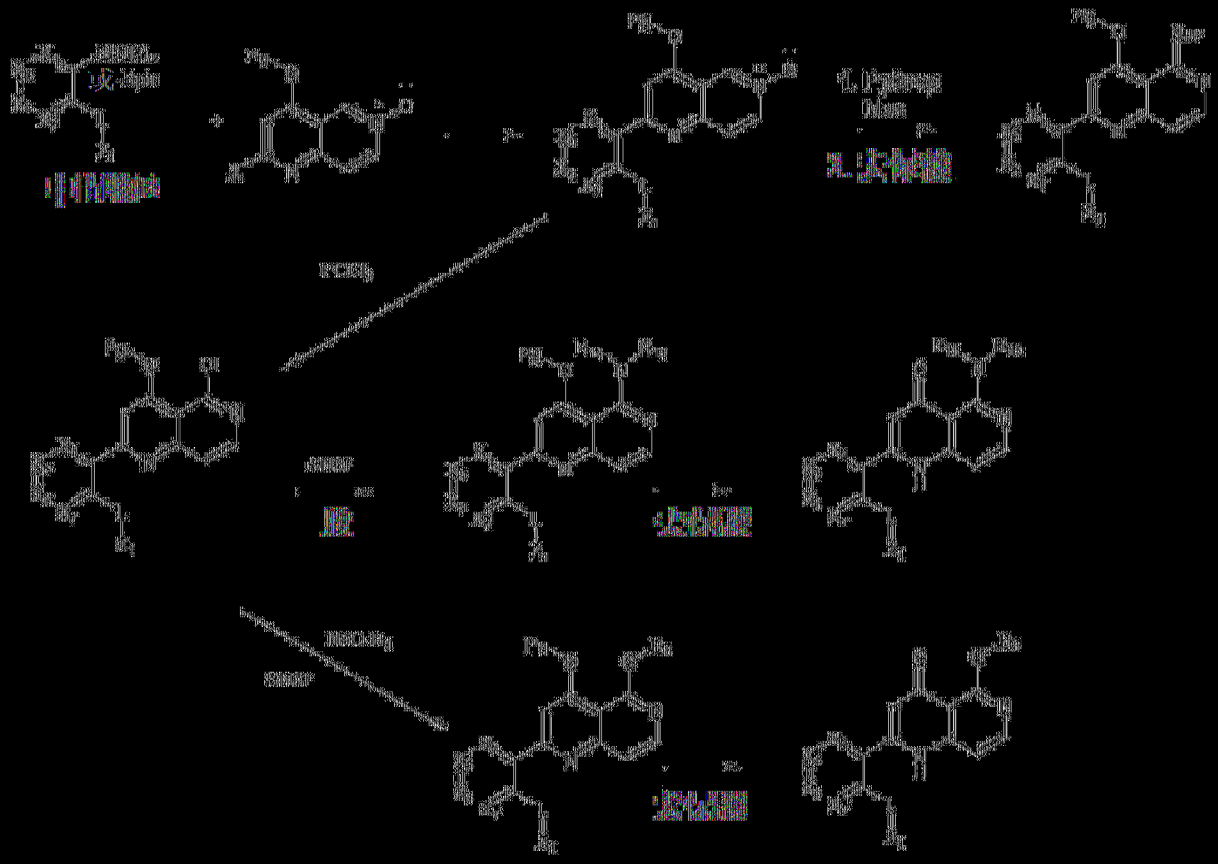
向在環境溫度下且在氮氣氛下2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氧負離子基-1*H*-1,6-萘啶-6-鎓-4-酮(975 mg，2.021 mmol)於DCM (25 mL)中之攪拌溶液中添加三甲基矽烷基甲腈(2 mL，15 mmol)，接著添加TEA (3 mL，22 mmol)。將混合物在相同溫度下攪拌60 min，隨後藉由添加10 mL飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅。將混合物用DCM (2×10 mL)萃取，且合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且*在真空中*濃縮。藉由矽膠層析(24 g二氧化矽，0-100% 3:1乙酸乙酯/乙醇梯度，於庚烷中)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲腈(650 mg，65%)。ESI-MS *m/z*計算值491.07，實驗值492.2 $(M+1)^+$; 490.2 (M-1)。

步驟2：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-(1*H*-四唑-5-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮

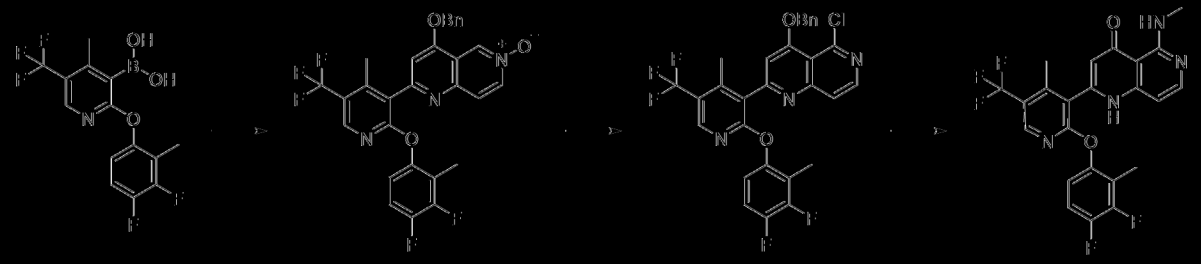
將2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲腈(50 mg，0.10 mmol)、NaN_3 (10 mg，0.15 mmol)及$ZnCl_2$ (15 mg，0.11 mmol)於*正*丙醇(600 μL)中之脫氣溶液在100℃攪

拌80 min。混合物直接使用矽膠層析(12 g二氧化矽，0-100% 3:1乙酸乙酯/乙醇梯度，於庚烷中)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-(1*H*-四唑-5-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(7.7 mg，14%)。ESI-MS *m/z*計算值534.09，實驗值535.2 (M+1)$^+$; 533.2 (M-1)$^-$。

實例6



2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(甲胺基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(16')



[1031] 步驟1：4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-萘啶-6-鎓

【1032】 將[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(6.66 g，16.7 mmol)、4-苯甲氧基-2-氯-6-氧負離子基-1,6-嗪啶-6-鎓(5.4 g，18.5 mmol)、SPhos Pd G3 (1.5 g，1.9 mmol)及磷酸鉀(15 g，71 mmol)於二噁烷(90 mL)及水(9 mL)中之混合物脫氣5 min且在75℃在氮氣氛下攪拌1.5 h。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋且用飽和氯化銨水溶液(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈米色固體狀之4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-嗪啶-6-鎓(7.35 g，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 5H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.78 - 6.69 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -60.71 (s, 3F), -137.95 (d, *J* = 21.8 Hz, 1F), -140.67 (d, *J* = 21.8 Hz, 1F)。 ESI-MS *m/z* 計算值553.14，實驗值554.2 $(M+1)^+$。

【1033】 **步驟2：**4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗪啶

【1034】 將4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-嗪啶-6-鎓(4.9 g，8.8 mmol)及三乙胺(2.5 mL，18 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液冷卻至-78℃。向反應混合物中逐滴添加草醯氯(2.2 g，1.5 mL，17.2 mmol)且將反應物在下-78℃攪拌90 min。將反應混合物在減壓下濃縮且於用DCM (100 mL)中共蒸發兩次。藉由逆相層析法(C18，5-100% CH_3CN/水，具有0.1%甲酸)純

化得到呈白色固體狀之4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗦啶(3.02 g，60%)。SI-MS *m/z*計算值571.11，實驗值572.2 $(M+1)^+$。

【1035】 **步驟3**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(甲胺基)-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮(167)

【1036】 將4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗦啶(50 mg，0.087 mmol)及含甲胺之乙醇(165 mg，1.75 mmol)之混合物在60℃在密封小瓶中加熱1小時。將混合物冷卻至室溫，用DMSO (500 uL)稀釋，過濾且藉由逆相層析法(C18，1-99%乙腈/5 mM HCl)純化，得到4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-甲基-1,6-嗦啶-5-胺。將苯甲基保護之中間物及10% Pd/C (19 mg，0.018mmol)在乙醇(1 mL)中於氫氣氛下攪拌1 h。將混合物過濾且藉由逆相層析法(C18，1-99%乙腈/5 mM HCl)純化，得到呈白色固體狀之2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(甲胺基)-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮(167，5.1 mg，12%)。ESI-MS *m/z*計算值476.13，實驗值477.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

【1037】 以下實例以與化合物167類似之方式使用適當的胺親核劑及中間物B來合成。

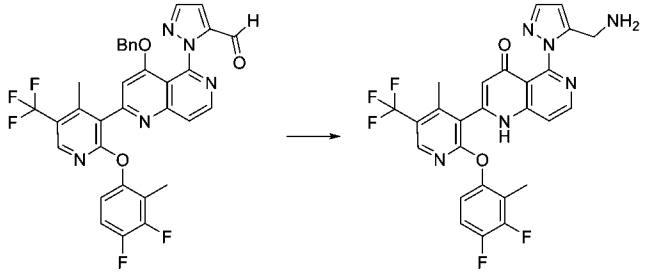
【1038】 表4

化合物編號	化合物名稱	MW &實驗值 $[M+H]^+$	NMR (以ppm為單位的偏移量)
168	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(二甲胺基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	490.43; 491.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.18 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。
169	5-胺基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	462.37; 463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.36 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。
170	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)胺基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	534.48; 535.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.48 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H)。
171	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(四氫吡喃-3-基胺基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	546.49; 547.3	
172	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1,4-氧雜氮卓-4-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	546.49; 547.3	
173	5-[(3aS,6aR)-1,3,3a,4,6,6a-六氫呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基]-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	558.5; 559.3	
174	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	546.49; 547.3	
175	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧	554.47; 555.3	

	基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(4,6-二氫-1*H*-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基)-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮		
176	(3S)-1-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-基]吡咯啶-3-甲醯胺	559.49; 560.3	
177	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	559.53; 560.3	
178	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[(5-側氧基吡咯啶-3-基)甲胺基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	559.49; 560	
179	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	518.44; 519.3	
180	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[[(1S,2R)-2-羥基環戊基]胺基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	546.49; 547.3	
181	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]胺基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	545.5; 546.3	
182	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(4-異丙基哌啡-1-基)-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	573.56; 574.4	
183	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[4-(1-乙基丙基)哌啡-1-基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮	601.61; 602.4	
184	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧	559.53; 560.3	

	基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[(3R)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮		
185	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[(3-羥基環丁基)-甲基-胺基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	546.49; 547.3	
186	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	559.53; 560.3	
187	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[5-(羥基甲基)吡唑-1-基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	543.13; 544.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 - 8.33 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.14 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.81 - 6.61 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.50 (m, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)
188	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(二甲胺基)乙基胺基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	552.16; 551.3 $(M-1)^-$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.20 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 3.51 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H)

5-[5-(胺基甲基)吡唑-1-基]-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(189)



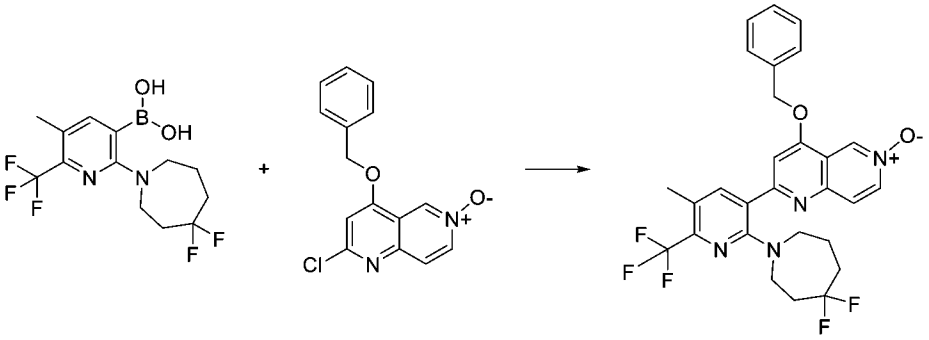
將2-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-5-基]吡唑-3-甲醛(9.2 mg，0.015 mmol)之甲醇(0.5 mL)溶液用乙酸銨(47 mg，0.61 mmol)及氰基硼氫化鈉(1.1 mg，

0.018 mmol)處理且將反應物在下50℃攪拌3 h。反應物用甲醇(0.5 mL)稀釋，過濾，且藉由HPLC (1-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化。將所得苯甲基保護之中間物溶解於乙醇(0.5 mL)中且在氫氣氛下在Pd/C (3 mg)下攪拌30 min。將混合物過濾且藉由HPLC (C18，1-99% CH_3CN/5 mM甲酸銨)純化，得到5-[5-(胺甲基)吡唑-1-基]-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮甲酸鹽(1.9 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.13 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.48 (m, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值542.15，實驗值543.4 $(M+1)^+$。

2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(190)

5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(191)

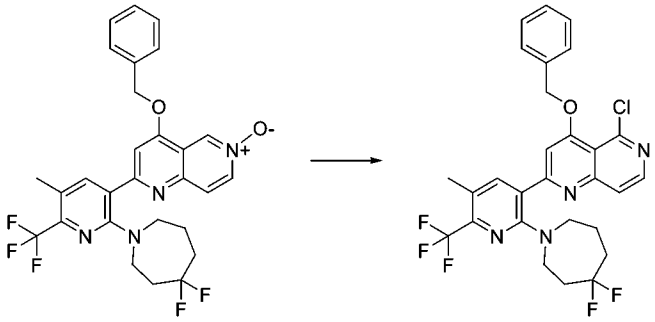
【1039】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-萘啶-6-鎓



【1040】 4-苯甲氧基-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-萘啶-6-鎓使用適合之中間物以化合物167之合成中使用的類似程序製備。ESI-MS *m/z*計算值544.19，實驗值

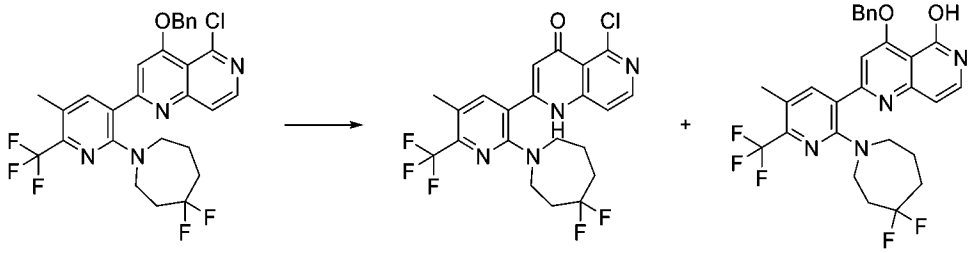
545.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J*= 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 7.84 (s , 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.33 (m, 3H), 7.29 (s , 1H), 5.52 (s , 2H), 2.76 (t, *J*= 6.1Hz, 2H), 2.53 (s , 0H), 2.36 (q, *J*= 2.2 Hz, 3H), 2.22 (s , 4H), 1.83 (q, *J*= 14.4, 10.1 Hz, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 2H) ppm.

【1041】 **步驟2**：4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗦啶



【1042】 4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗦啶係由4-苯甲氧基-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-嗦啶-6-鎓使用化合物13步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值562.16，實驗值563.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.32 min。

【1043】 **步驟3**：5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮(化合物191)及2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮(化合物159)



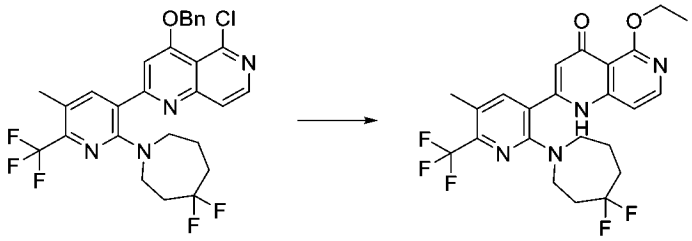
【1044】 向4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-

(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗒啶(25 mg，0.036 mmol)、碳酸鉀(15 mg，0.11 mmol)及乙醇(400 μL)之混合物中添加4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮杂-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗒啶(25 mg，0.0355 mmol)。將所得混合物在100℃加熱30 min。將混合物過濾且藉由逆相HPLC (C18，1-99% CH_3CN/5 mm HCl)純化，得到5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮杂-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-嗒啶-4-酮(191，2.1 mg，13%)，ESI-MS *m/z*計算值472.11，實驗值473.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.3 min，^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.63 (dd, *J* = 5.4, 2.8 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.40 (q, *J* = 2.1 Hz, 4H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 2H)。亦分離出4-苯甲氧基-2-[2-(4,4-二氟氮杂-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗒啶-5-醇(4 mg，21%)。ESI-MS *m/z*計算值544.19，實驗值545.3 $(M+1)^+$。

【1045】將苯甲基保護之中間物及Pd/C (1 mg)在甲醇(2 mL)中在氫氣氛下攪拌16 h。將混合物過濾且藉由HPLC (C18，15-60%乙腈/5 mM HCl)純化，得到2-[2-(4,4-二氟氮杂-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-1,6-嗒啶-4-酮(159)。ESI-MS *m/z*計算值454.14，實驗值455.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.31 min。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.32 (td, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.80 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H)。

2-[2-(4,4-二氟氮杂-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-乙氧基-

1*H*-1,6-萘啶-4-酮(192)

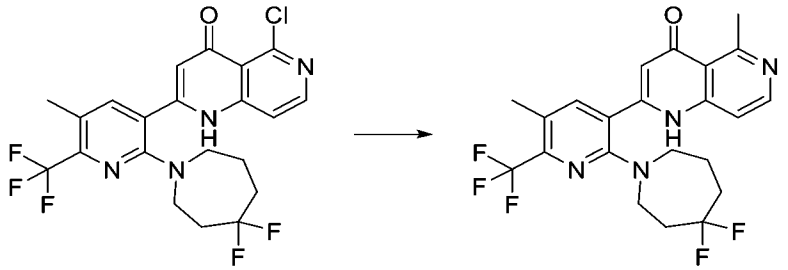


【1046】 向於冰浴中的乙醇(50 μL，0.8563 mmol)於THF (360 μL)中之溶液中添加NaH (25 mg，0.63 mmol)。自冰浴移除混合物且使其在室溫下攪拌。在攪拌15 min之後，添加4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮咔-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶(30 mg，0.043mmol)於THF (240 μL)中之溶液。將反應物在40℃攪拌16 h。藉由逆相HPLC (C18，10-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化得到4-苯甲氧基-2-[2-(4,4-二氟氮咔-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-乙氧基-1,6-萘啶(3.6 mg，15%)。ESI-MS *m/z*計算值572.22，實驗值573.3 $(M+1)^+$。將苯甲基保護之中間物溶解於甲醇(400 μL)中且在氫氣氛下在Pd/C (5 mg)下攪拌30 min。過濾且藉由逆相HPLC (C18，1-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到2-[2-(4,4-二氟氮咔-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-乙氧基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(1.9 mg，62%)。ESI-MS *m/z*計算值482.17，實驗值483.3 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.56 (q, *J* = 7.0, 6.1 Hz, 4H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 2.40 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.80 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

2-[2-(4,4-二氟氮咔-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(193)

【1047】 **步驟1**：2-[2-(4,4-二氟氮咔-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-

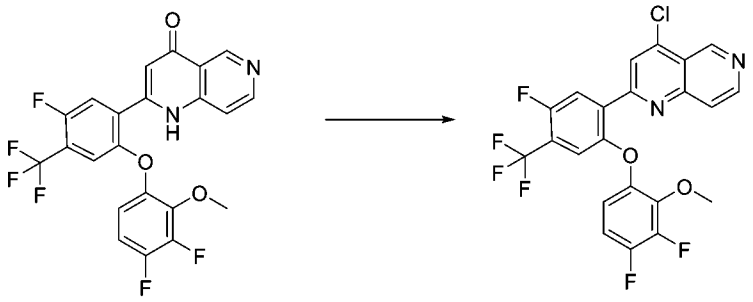
吡啶基]-5-甲基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(193)



【1048】 將5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(191，步驟2)、三甲基鋁烷(2.5 μL，0.026 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (5.5 mg，0.0048 mmol)之混合物溶解於無水二噁烷(0.5 mL)中，在氮氣氛下輕緩地回流2 h。使混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相層析法(C18，1-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化得到呈黃色固體狀之2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(2.2 mg，19%)。ESI-MS *m/z*計算值452.16，實驗值453.19 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (qd, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 2H), 1.92 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.80 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H)。

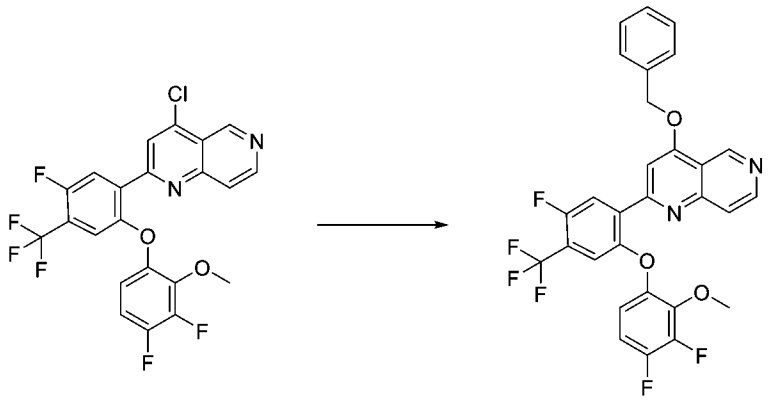
2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(二甲胺基)乙基胺基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(188)

【1049】 **步驟1**：4-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶



【1050】 4-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶係由2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(141)使用中間物B-6步驟1中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 8.93 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, *J*= 10.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*= 5.8, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 7.20 (td, *J*= 9.8, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (ddd, *J*= 9.4, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J*= 1.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值484.04，實驗值485.0 $(M+1)^+$。

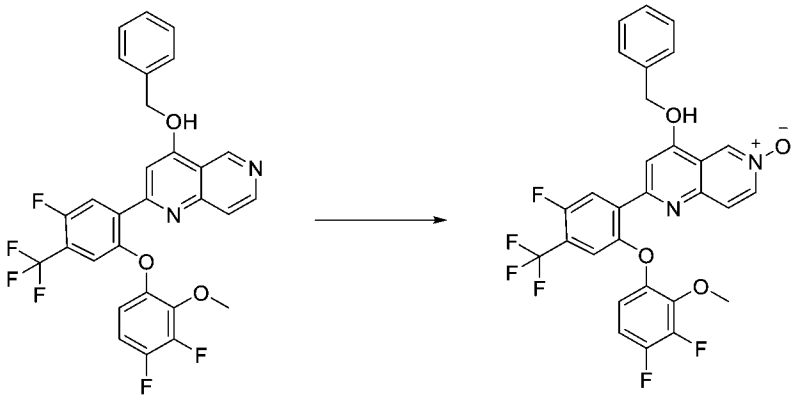
【1051】 **步驟2**：4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶



【1052】 4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶係由4-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶及苯甲醇使用中間物A-4步驟1中發現之類似程序使用THF作為溶劑來製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 8.81 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*= 10.9 Hz, 1H), 7.89 (dd,

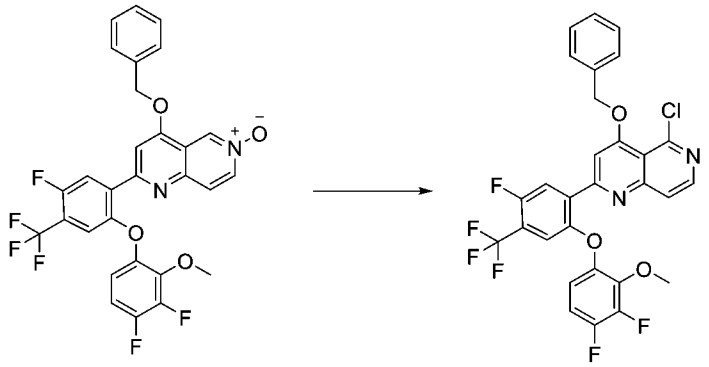
J= 5.9, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (td, *J*= 9.7, 8.5 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J*= 9.3, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.76 (d, *J*= 1.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值556.12，實驗值557.2 $(M+1)^+$。

【1053】 **步驟3**：4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氧負離子基-1,6-嗦啶-6-鎓



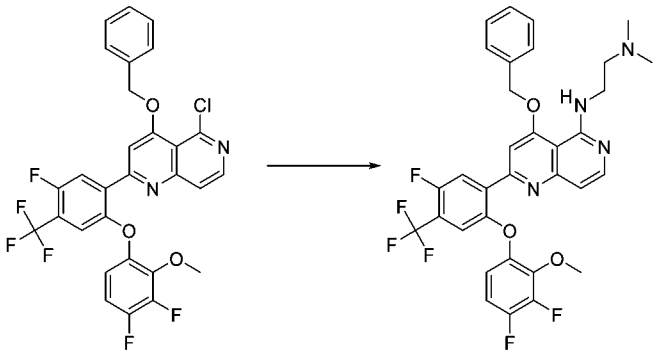
【1054】 4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氧負離子基-1,6-嗦啶-6-鎓係由4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-嗦啶使用中間物A-4步驟2發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (dd, *J*= 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J*= 7.3, 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*= 10.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*= 7.3, 0.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.27 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.03 (ddd, *J*= 9.3, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.74 (d, *J*= 1.3 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值572.12，實驗值573.1 $(M+1)^+$。

【1055】 **步驟4**：4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-嗦啶



【1056】 4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶係由4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氧負離子基-1,6-萘啶-6-鎓使用化合物13步驟2中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*= 10.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 4H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.04 (ddd, *J*= 9.3, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.75 (d, *J*= 1.3 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z* 計算值590.08，實驗值591.2 $(M+1)^+$。

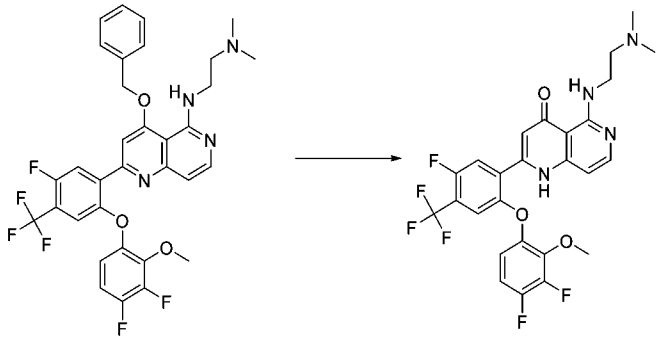
【1057】 **步驟5：***N*-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-*N*',*N*'-二甲基-乙烷-1,2-二胺



【1058】 將*N*',*N*'-二甲基乙烷-1,2-二胺(28 μL，0.26 mmol)添加至4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶(30 mg，0.051 mmol)於NMP (0.7 mL)中之溶液中且將混合物在100℃在密封小瓶中攪拌40 min。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(10

mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉(5 mL)、水(5 mL)及鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，*在真空中*濃縮，得到呈黃色油狀之*N*-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-啉啶-5-基]-*N*',*N*'-二甲基-乙烷-1,2-二胺(35 mg，107%)。ESI-MS *m/z*計算值642.21，實驗值643.2 $(M+1)^+$。

【1059】 **步驟6**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(二甲胺基)乙基胺基]-1*H*-1,6-啉啶-4-酮(188)

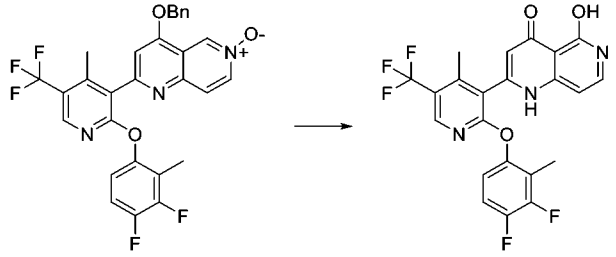


【1060】 將*N*-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-啉啶-5-基]-*N*',*N*'-二甲基-乙烷-1,2-二胺(35 mg，0.055 mmol)及5% Pd/C (23 mg，0.011 mmol)之混合物在氫氣氛下攪拌2 min。過濾及HPLC純化得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(二甲胺基)乙基胺基]-1*H*-1,6-啉啶-4-酮(188，12 mg，40%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.99 (d, *J*= 10.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.20 (q, *J*= 9.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.48 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.79 (d, *J*= 1.1 Hz, 3H), 3.51 (q, *J*= 6.1 Hz, 2H), 2.45 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值552.16，實驗值551.3 $(M-1)^-$。

實例7

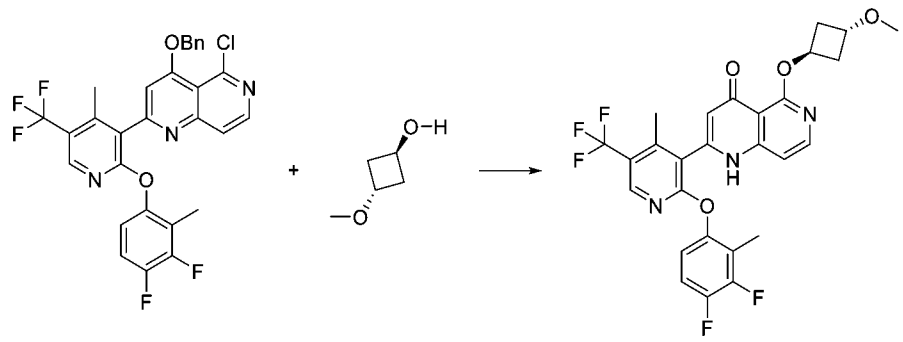
2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-羥

基-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮(194)



【1061】將4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-嗦啶-6-鎓(100 mg，0.181 mmol)、含氨之二噁烷(542 μL，0.5 M 0.27 mmol)、DIPEA (118 μL，0.678 mmol)及六氟磷酸溴(三吡咯啶-1-基)鏻(110 mg，0.236 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之混合物在室溫下在氮氣氛下在密封微波小瓶中攪拌17 h。混合物用甲醇(2 mL)稀釋，過濾且藉由逆相層析法(C18，1-99%乙腈/5 mM HCl)純化，得到4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗦啶-5-醇。ESI-MS *m/z*計算值553.14，實驗值554.0 $(M+1)^+$。將苯甲基保護之中間物溶解於乙醇(2 mL)中且於氫氣氛下在10% Pd/C (39 mg，0.037 mmol)下攪拌1 h。將混合物過濾且藉由逆相層析法(C18，1-99%乙腈/5 mM HCl)純化，得到呈白色固體狀之2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-羥基-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮鹽酸鹽(13 mg，14%)。ESI-MS *m/z*計算值463.10，實驗值464.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。

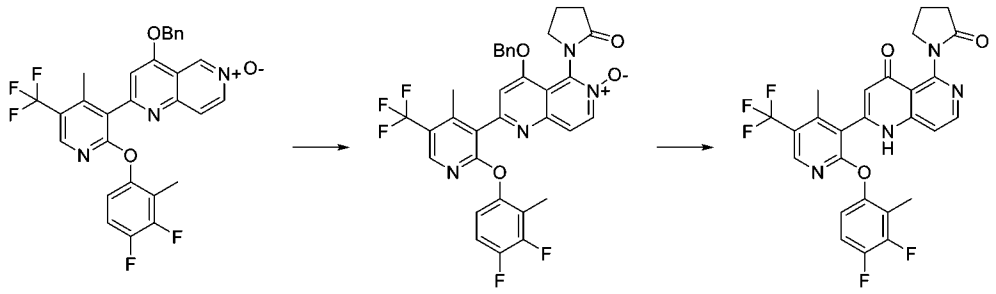
2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(3-甲氧基環丁氧基)-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮(反式異構物) (195)



在0℃在氮氣下向3-甲氧基環丁醇(反式異構物，9 mg，0.09 mmol)於THF中之攪拌溶液中添加氫化鈉(0.7 mg，0.03 mmol)。將混合物在0℃攪拌30 min，且隨後用4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶(20 mg，0.029 mmol)於THF (1 mL)中之溶液緩慢處理。將所得混合物在50℃攪拌16 h且隨後用水淬滅。將混合物過濾且藉由HPLC (C18，30-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(3-甲氧基環丁氧基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(1.2 mg，8%)。將中間物溶解於甲醇(2 mL)中且在氫氣氛下在10% Pd/C (8 mg)下攪拌2 h。將混合物過濾且藉由HPLC (C18，30-70% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(3-甲氧基環丁氧基)-1H-1,6-萘啶-4-酮(反式異構物)。ESI-MS *m/z*計算值547.15，實驗值548.0 $(M+1)^+$。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(196)

步驟1：1-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-萘啶-6-鎓-5-基]吡咯啶-2-酮



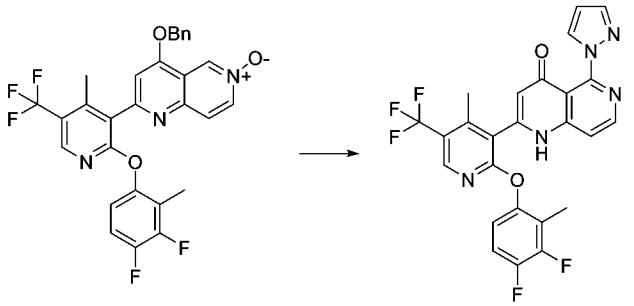
向小瓶中裝入4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-嗌啶-6-鎓(100 mg，0.181 mmol)、吡咯啶-2-酮(41 μL，0.54 mmol)、乙酸銅(II)(4 mg，0.02 mmol)、碳酸銀(I)(100 mg，0.363 mmol)及甲苯(1 mL)。將小瓶封蓋，用氮氣吹掃且將混合物在120℃加熱12 h。冷卻之混合物用甲醇(2 mL)稀釋，過濾，且藉由HPLC (1-99%乙腈/5 mM HCl)純化，得到呈白色固體狀之1-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-嗌啶-6-鎓-5-基]吡咯啶-2-酮(35 mg，30%)。ESI-MS *m/z*計算值636.18，實驗值637.1 $(M+1)^+$。

步驟2：2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1*H*-1,6-嗌啶-4-酮

將1-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-嗌啶-6-鎓-5-基]吡咯啶-2-酮(30 mg，0.047 mmol)、NH_4Cl (4 mg，0.075 mmol)及鋅(16 mg，0.25 mmol)於THF (300 μL)及水(30 μL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。混合物經由矽膠短床用乙酸乙酯(200 mL)溶離來過濾。濃縮濾液，得到1-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗌啶-5-基]吡咯啶-2-酮。將苯甲基保護之中間物溶解於乙醇(600 μL)中且在氫氣氛下在10% Pd/C (1 mg，0.009 mmol)下攪拌30 min。過濾及藉由逆相層析法(C18，0-1-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化得到呈白色固體狀之2-[2-

(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮鹽酸鹽(10 mg，37%)。ESI-MS *m/z*計算值530.14，實驗值531.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 1H), 7.35 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.92 - 3.73 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 5H), 2.27 - 2.09 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。

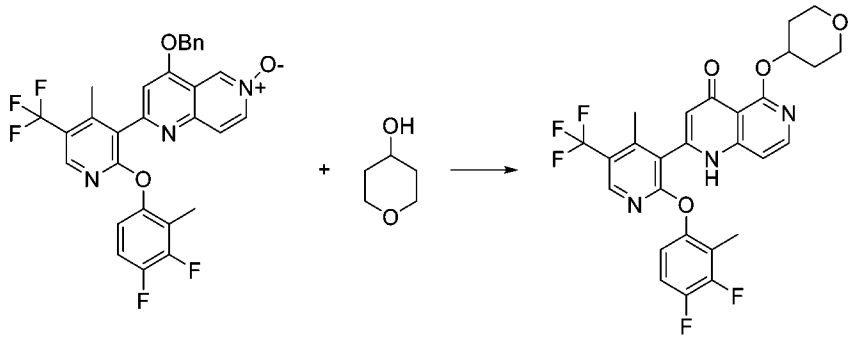
2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-吡唑-1-基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(197)



將4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-萘啶-6-鎓(100 mg，0.181 mmol)、1*H*-吡唑(19 mg，0.281 mmol)、DIPEA (118 μL，0.678 mmol)及溴(三吡咯啶-1-基)鏻(六氟化磷) (110 mg，0.236 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之混合物在室溫下在氮氣下在密封小瓶中攪拌17 h。混合物用甲醇(2 mL)稀釋，過濾且藉由逆相層析法(C18，1-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-吡唑-1-基-1,6-萘啶(61 mg，56%)。將苯甲基保護之中間物溶解於乙醇(2 mL)中且於氫氣氛下在10% Pd/C (4 mg，0.04 mmol)下攪拌2 h。過濾及藉由逆相層析(C18，1-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-吡唑-1-基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(19 mg，20%)。ESI-MS *m/z*計算值513.12，實驗值514.1 $(M+1)^+$。^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (d, J = 2.1 Hz, 3H)。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-四氫吡喃-4-基氧基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(198)

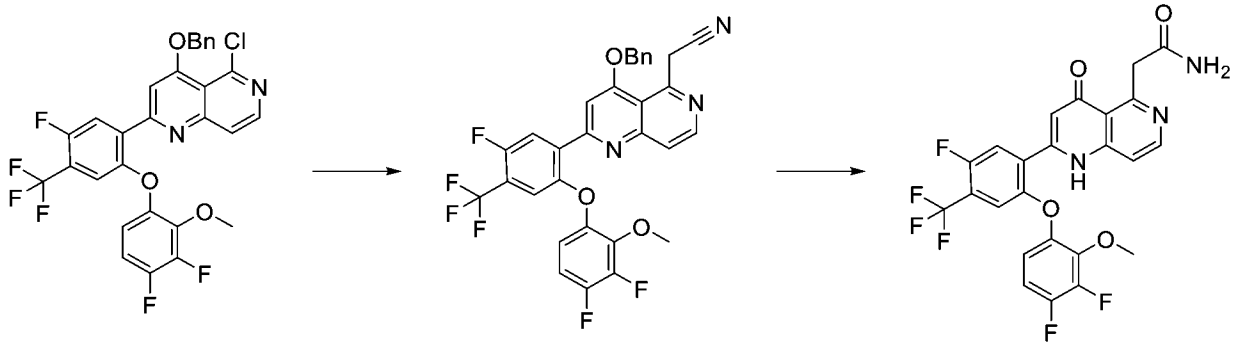


向4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氧負離子基-1,6-萘啶-6-鎓(50 mg，0.090 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加四氫吡喃-4-醇(28 mg，0.27 mmol)、碳酸鈉(30 mg，0.28 mmol)、3Å分子篩及溴(三吡咯啶-1-基)鏻(六氟化磷) (60 mg，0.13 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48 h。添加額外的碳酸鈉(30 mg，0.28 mmol)及溴(三吡咯啶-1-基)鏻(六氟化磷離子) (60 mg，0.13 mmol)且在室溫下繼續攪拌24 h。將混合物濃縮，溶解於DMSO中且過濾。藉由HPLC (C18，30-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-四氫吡喃-4-基氧基-1,6-萘啶(5.5 mg，9%)。ESI-MS m/z 計算值637.2，實驗值368.0 $(M+1)^+$。將苯甲基保護之中間物在氫氣氛下在10% Pd/C (5 mg)下於甲醇(2 mL)中攪拌2 h。過濾及藉由HPLC (C18，30-70% CH_3CN/5 mM HCl)純化得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-

5-四氫吡喃-4-基氧基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(1.7 mg，3%)。ESI-MS *m/z*計算值547.15，實驗值548.0 $(M+1)^+$。

實例8

2-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-基]乙醯胺(199)



【1062】 **步驟1**：2-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]乙腈

【1063】 將*n*-BuLi (70 μL，2.5 M，0.1750 mmol)添加至無水乙腈(10 μL，0.19 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中，冷卻至-78℃且將混合物在此溫度下攪拌。10 min之後，將此溶液逐滴添加至4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶(188，步驟4，50 mg，0.085 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中，冷卻至-78℃且將所得溶液在此溫度下攪拌。2 h之後，在獨立燒瓶中，將*n*-BuLi (70 μL，2.5 M，0.18 mmol)添加至乙腈(10 μL，0.19 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中，冷卻至-78℃且將混合物在此溫度下攪拌15 min。在-78℃將混合物逐滴添加至反應混合物中且在此溫度下攪拌。20 min之後，反應物用NH_4Cl飽和水溶液(2 mL)淬滅，接著添加水(5 mL)。將懸浮液升溫至室溫且用乙酸乙酯稀釋。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在*真空中*濃縮，得到呈黃色黏稠泡沫狀之粗製2-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二

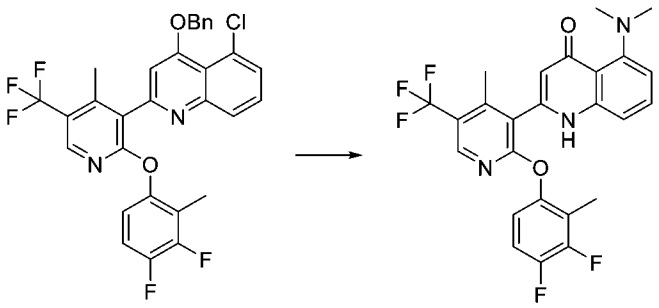
氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-嗌啶-5-基]乙腈(53.00 mg，105%)。ESI-MS *m/z*計算值595.49，實驗值596.2 $(M+1)^+$。

【1064】 **步驟2**：2-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗌啶-5-基]乙醯胺(199)

【1065】 將Ghaffar-Parkins催化劑(2.7 mg，0.0063 mmol)添加至2-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-嗌啶-5-基]乙腈(38 mg，0.064 mmol)於乙醇(1.6 mL)及水(0.4 mL)中之溶液中。將混合物在90℃攪拌130 min，隨後使其冷卻至室溫且*在真空中*濃縮。將混合物溶解於乙醇(1.5 mL)中且在氫氣氛下在5% Pd/C (27 mg)下攪拌20 min。將混合物過濾，濃縮，且再懸浮於乙醇(1.5 mL)及乙酸乙酯(1 mL)中。添加5% Pd/C (31 mg)且將混合物在氫氣氛下攪拌45 min。將混合物過濾，用乙酸乙酯洗滌過濾器，且濃縮。HPLC純化得到呈淡黃色固體狀之2-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗌啶-5-基]乙醯胺(199，12 mg，35%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.20 (td, *J* = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -60.23 (d, *J* = 12.7 Hz), -121.90 (d, *J* = 13.4 Hz), -139.87, -152.09 (d, *J* = 21.3 Hz)。ESI-MS *m/z*計算值523.10，實驗值524.0 $(M+1)^+$。

實例9

2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(二甲胺基)-1*H*-喹啉-4-酮(200)



【1066】 將4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]喹啉(35 mg，0.061 mmol)、*N*-甲基甲胺(100 µL，2 M，0.2 mmol)、Xantphos (5 mg，0.009 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (4.8 mg，0.0052 mmol)之混合物在100℃在氮氣下攪拌2 h。將混合物過濾且藉由逆相HPLC (10-60%乙腈/5 mM HCl))純化，得到4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*NN*-二甲基-喹啉-5-胺。將苯甲基保護之中間物在氫氣氛下在Pd/C (5 mg)下於甲醇(2 mL)中攪拌2 h。過濾且藉由逆相層析(C18，5-50%乙腈/5 mM HCl)純化得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(二甲胺基)-1*H*-喹啉-4-酮(200，1.3 mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.13 - 7.80 (m, 3H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.25, -139.10, -141.37。ESI-MS *m/z*計算值489.15，實驗值490.3 $(M+1)^+$。

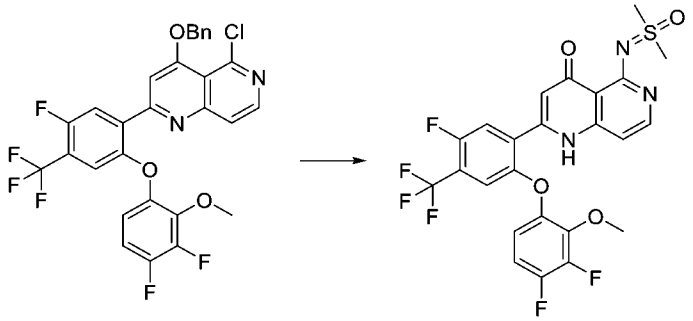
以下化合物使用與化合物200合成過程中所述之類似方法使用適當胺合成。化合物202、203及204係使用適當之脲或乙醯胺及碳酸銫作為鹼來合成。

【1067】 表5

化合物編號	化合物名稱	MW &實驗值 $[M+H]^+$	NMR (以ppm為單位的偏移量)
201	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(甲胺基)-1*H*-喹啉-4-酮	475.41; 476.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。
202	*N*-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-基]乙醯胺	523.38; 524.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H)。
203	1-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-基]-3-甲基-脲	519.133; 520.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 9.45 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。
204	[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-基]脲	505.12; 506.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 12.55 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。

實例10

2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[[二甲基(側氧基)-λ6-亞硫基]胺基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(205)



【1068】 將4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶(52 mg，0.088 mmol)、二甲基亞碸醯亞胺(17 mg，0.18 mmol)及*t*ButylXPhos Pd G3 (7 mg，0.009 mmol)添加至螺旋蓋小瓶中且用氮氣吹掃容器。添加經氮鼓泡之THF (550 µL)及磷氮烯鹼P_2-Et (Aldrich#79417，88 µL，0.27 mmol)且混合物用氮鼓泡1 min。將小瓶密封且將混合物在50℃在氮氣氛下攪拌50 min。使混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(10 mL)稀釋且用50%飽和氯化銨水溶液(5 mL)及鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(12 g二氧化矽，0-100%乙酸乙酯/庚烷)純化得到[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]亞胺基-二甲基-側氧基-λ6-硫烷(45 mg，79%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.94 (ddd, *J* = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.37 (s, 6H)。 ESI-MS *m/z*計算值647.13，實驗值648.4 $(M+1)^+$。將苯甲基保護之中間物在室溫下在氫氣氛下在氫充氣之乙醇中在5% Pd/C (29 mg，0.014 mmol)攪拌20 min。將混合物過濾且藉由逆相層析(C18，47-95%乙腈/水，含有0.1%氫氧化銨)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[[二甲基(側氧基)-λ6-亞硫基]胺基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(205，39 mg，79%)。ESI-MS *m/z*計算值557.08，實驗值558.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 9.6, 8.2 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.3, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* =

1.4 Hz, 3H), 3.65 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -63.08, -123.29, -142.01, -153.91.

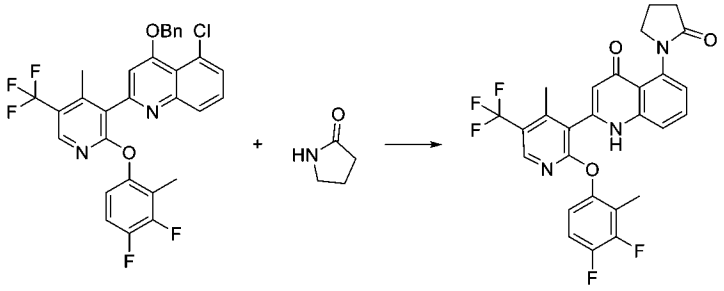
以下化合物係使用化合物205之合成中描述之類似方法使用1-亞胺基-1-側氧基-1,4-噻啡烷-4-甲酸三級丁酯來合成。Boc去保護接著還原胺化得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[(4-甲基-1-側氧基-1,4-噻啡-1-亞基)胺基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮。

表6

實例編號	化合物名稱	MW &實驗值 $[M+H]^+$	NMR (以ppm為單位的偏移量)
206	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[(1-側氧基-1,4-噻啡-1-亞基)胺基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	598.11; 599.1	
207	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-[(4-甲基-1-側氧基-1,4-噻啡-1-亞基)胺基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	612.13; 613.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.8, 8.6 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.79 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)

布克沃德交叉偶合(Buchwald Cross coupling)

2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1*H*-喹啉-4-酮(208)



將4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟

甲基)-3-吡啶基]喹啉(50 mg，0.088 mmol)、吡咯啶-2-酮(15 mg，0.18 mmol)、Xantphos (10 mg，0.017 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (8 mg，0.009 mmol)及三級丁醇鈉(25 mg，0.26 mmol)之混合物在微波小瓶中用氮氣吹掃。添加甲苯(1.0 mL)且將混合物在110℃攪拌16 h。將混合物過濾且藉由HPLC (C18，40-80% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到1-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-喹啉基]吡咯啶-2-酮。將苯甲基保護之中間物溶解於甲醇(2 mL)中且在氫氣氛下在10% Pd/C (5 mg)下攪拌2 h。將反應混合物濃縮，用DMSO (1 mL)稀釋，過濾且藉由HPLC (C18管柱，30-70% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到

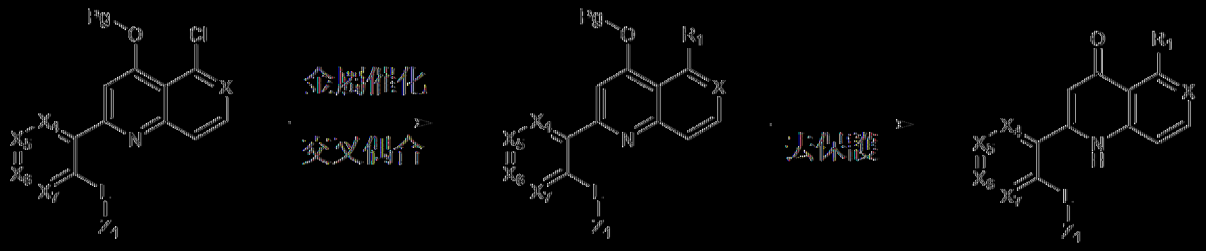
2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1*H*-喹啉-4-酮(5.4 mg，6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.02 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.30, -139.24, -141.60。ESI-MS *m/z*計算值529.14，實驗值530.0 $(M+1)^+$。

以下化合物係使用208中所描述之類似方法使用適當之胺來合成。化合物202係使用4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,6-嗒啶(188，步驟4)之類似條件及乙醯胺但使用碳酸銫作為鹼來合成。

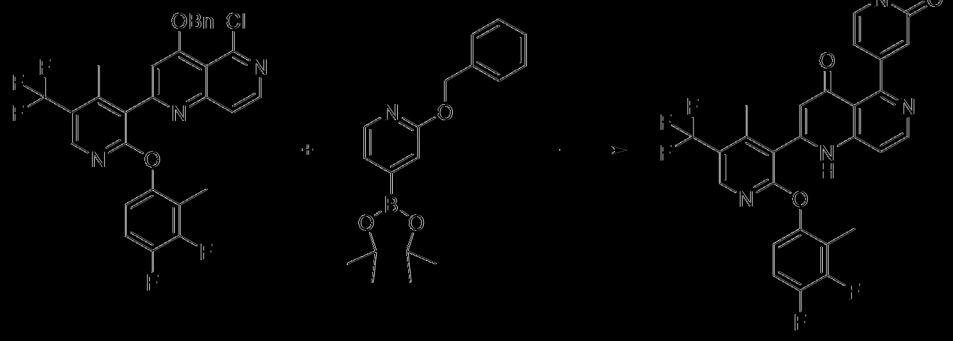
表7

實例編號	化合物名稱	MW &實驗值[M+H]+	NMR (以ppm為單位的偏移量)
202	*N*-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-基]乙醯胺	523.38; 524.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H)。

金屬催化之交叉偶合反應的通用流程



2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-側氧基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(211)

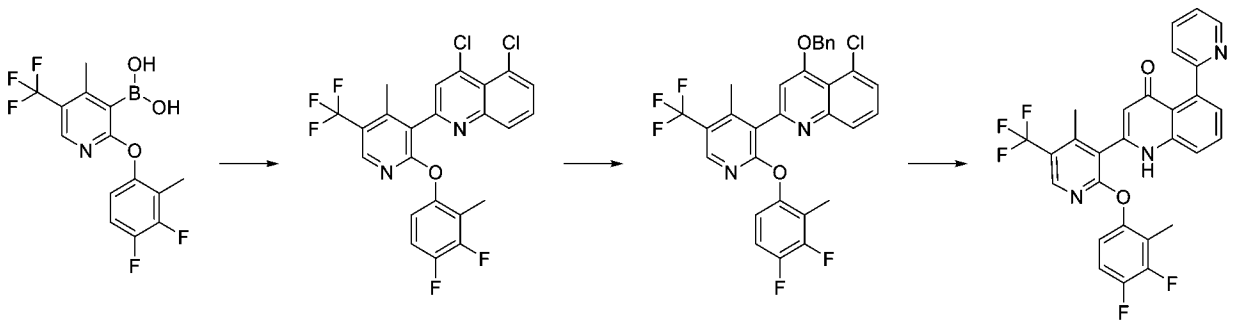


將4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶(50 mg，0.087 mmol)、2-苯甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶(35 mg，0.11 mmol)、$PdCl_2$(dtbpf) (11 mg，0.017 mmol)及磷酸鉀(56 mg，0.26 mmol)於二噁烷(1 mL)及水(250 µL)中之混合物用氮鼓泡10 min。將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h，隨後直接藉由矽膠管柱層析(1-100%乙酸乙酯/己烷)來純化，得到4-苯甲氧基-5-(2-苯甲氧基-4-吡啶基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-

5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶。將苯甲基保護之中間物溶解於乙醇中且於氫氣氛下在10% Pd/C (19 mg，0.018 mmol)下攪拌1 h。過濾且藉由逆相層析(C18，1-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-側氧基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(21 mg，44%)。ESI-MS *m/z*計算值540.44，實驗值541 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.42 - 6.22 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-吡啶基)-1*H*-喹啉-4-酮(212)

步驟1：4,5-二氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]喹啉



將2,4,5-三氯喹啉(100 mg，0.430 mmol)、[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(150 mg，0.428 mmol)、碳酸鉀(148 mg，1.07 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(30 mg，0.026 mmol)於THF (2.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物脫氣2 min，隨後密封且在80℃在氮氣下攪拌3 h。將混合物濃縮以移除有機溶劑，隨後用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析使用乙酸乙酯/己烷之

梯度純化得到4,5-二氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]喹啉(115 mg，54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.75 (dt, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.08 - 6.93 (m, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.69, -138.06 (dd, *J* = 21.0, 8.4 Hz), -140.78 (ddd, *J* = 21.3, 9.7, 4.2 Hz)。ESI-MS *m/z* 計算值498.03，實驗值499.0 $(M+1)^+$。

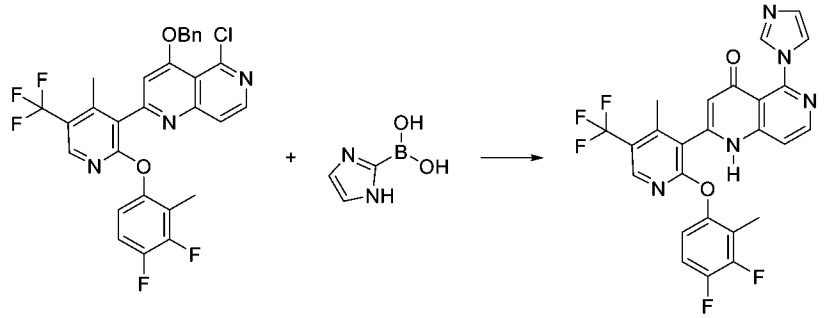
步驟2：4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]喹啉

在0℃將氫化鈉(114 mg，4.75 mmol)添加至含苯甲醇(400 μL，3.87 mmol)之THF (5 mL)中。將混合物在0℃攪拌15 min，隨後在室溫下攪拌20 min。將所得混合物緩慢添加至4,5-二氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]喹啉(1.45 g，2.90 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中。將反應物在60℃下加熱2 h，隨後分配於乙酸乙酯與水之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-25%乙酸乙酯/己烷)純化得到4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]喹啉(614 mg，33%)。ESI-MS *m/z*計算值570.11，實驗值571.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.18, -139.46 (dd, *J* = 22.5, 8.9 Hz), -141.88 (ddd, *J* = 22.0, 10.1, 4.0 Hz)。

步驟3：2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-吡啶基)-1*H*-喹啉-4-酮

將4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]喹啉(40 mg，0.07 mmol)、三丁基(2-吡啶基)錫烷(39 mg，0.11 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (8 mg，0.007 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物用氮氣吹掃1 min，封蓋且在110℃攪拌16 h。藉由逆相層析法(C18,40-80%乙腈/5 mM HCl，歷經15 min)純化得到苯甲基保護之中間物。將中間物溶解於甲醇(2 mL)中且在氫氣氛下在10% Pd/C (5 mg)下攪拌2 h。將混合物濃縮且藉由HPLC (C18，20-80%CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-吡啶基)-1*H*-喹啉-4-酮(22 mg，60%)。ESI-MS *m/z*計算值523.13，實驗值524.0 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-咪唑-1-基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(213)



將含有4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶(100 mg，0.175 mmol)、1*H*-咪唑-2-基硼

酸鹽酸鹽(55 mg，0.37 mmol)、XPhos Pd G3 (45 mg，0.053 mmol)及碳酸鉀(75 mg，0.54 mmol)之小瓶密封且用氮沖洗2 min。添加乙醇(900 μL)且將混合物在100℃加熱1 h。使用逆相層析法(C18，1-100% CH_3CN/5 mM HCl，歷經20 min)純化得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-咪唑-1-基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮鹽酸鹽(4.6 mg，5%)。ESI-MS *m/z*計算值513.12，實驗值514.6 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.40 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.50 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。

以下化合物係使用針對212或211所描述之類似方法使用適當之芳基或雜芳基氯化物及經適當保護之有機錫烷或硼酸來合成。

表8

實例編號	**化合物名稱**	**MW &實驗值 $[M+H]^+$**	**NMR (以ppm為單位的偏移量)**
214	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	527.45; 528.0	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 - 8.41 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
215	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(6-側氧基-1*H*-吡啶-3-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	540.44; 541.0	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。
216	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	554.47; 555.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.1, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (t, *J* = 6.9 Hz,

			1H), 3.66 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。
217	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(6-甲氧基-2-吡啶基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	554.47; 555.7	
218	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-(1-甲基咪唑-2-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	546.42; 547.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H)。
219	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1,4-二甲基咪唑-2-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	541.47; 542.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
220	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1,4-二甲基吡唑-3-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	541.47; 542.84	
221	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1,5-二甲基噻唑-4-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	542.46; 543.83	
222	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1-甲基四唑-5-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	529.42; 530.35	
223	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2,5-二甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	542.46; 543.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
224	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-1,6-萘	528.43; 529.55	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (app s, 2H), 7.78 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.52 - 2.47 (m, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz,

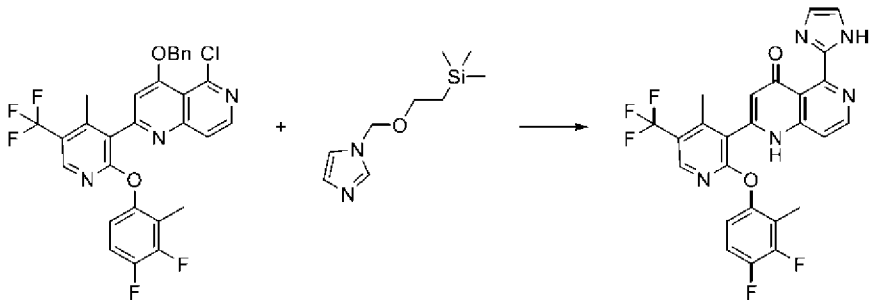
	啶-4-酮		3H)。
225	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(3-甲氧基-2-吡啶基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	554.47; 555.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.6, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
226	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(3-甲基-2-吡啶基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	538.47; 539.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.50 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
227	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	528.43; 529.42	
228	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[1-(甲氧基甲基)四唑-5-基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	559.45; 560.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
229	2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-5-(1,4-二甲基咪唑-2-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	494.58; 495.52	
230	2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-5-(1-甲基咪唑-2-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	480.55; 481.88	
231	2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-5-(2,5-二甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	495.57; 496.51	
232	2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-5-(2-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	481.54; 482.48	
233	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡	557.56; 558.74	

	啶基]-5-(1,4-二甲基咪唑-2-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮 (順式異構物)		
234	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-5-(1-甲基咪唑-2-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮 (順式異構物)	543.53; 544.60	
235	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-5-(2,5-二甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮 (順式異構物)	558.55; 559.68	
236	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-5-(2-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮 (順式異構物)	544.52; 545.76	
237	2-[6-(3,3-二氟環丁基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-5-(4,5-二甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮 (順式異構物)	558.55; 559.79	
238	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-噁唑-2-基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	514.4; 515.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.14 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
239	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1-甲基咪唑-2-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	527.45; 528.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。
240	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-吡啶基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	524.44; 525.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.68 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。

241	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-甲基吡唑-3-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	527.45; 528.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。
242	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-嘧啶-2-基-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	525.43; 526.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 8.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.13 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 9.1, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.49 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。
243	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(2-甲基吡唑-3-基)-1*H*-喹啉-4-酮	526.46; 527.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
244	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-嘧啶-2-基-1*H*-喹啉-4-酮	524.44; 525.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。
245	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-四氫吡喃-2-基-1*H*-喹啉-4-酮	530.49; 531.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.90 - 5.79 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.82 (s, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.20 - 1.02 (m, 1H)。
246	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-噁唑-2-基-1*H*-喹啉-4-酮	513.42; 514.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。
247	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲	529.42; 530.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.94

	基)-3-吡啶基]-5-(2-甲基四唑-5-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮		(ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.51 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。
248	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-[1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	557.47; 558.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 9.1, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。
249	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(4-甲基咪唑-1-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	527.14; 528.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)

2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(250)



在-78℃將2-(咪唑-1-基甲氧基)乙基-三甲基-矽烷(102 mg，0.514 mmol)於THF (6 mL)中之溶液在氮氣氛下用*n*-BuLi (240 μL，2.5 M於己烷中，0.60 mmol)處理且在-78℃攪拌30 min。隨後將溶液用氯化鋅(3.0 mL，0.5 M，1.5 mmol)於THF中之溶液逐滴處理。將含有4-苯甲氧基-5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶(100 mg，0.175 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (16 mg，0.018 mmol)及XPhos (16 mg，0.034 mmol)之獨立封蓋小瓶用氮氣吹掃。經由注射器添加THF (1.5 mL)且將反應混合物用氮鼓泡10 min。具有注射器一次性向混合物中添加以上鋅酸鹽溶液(2 mL，0.33當量)。將混合物在60℃劇烈攪拌18 h。反應

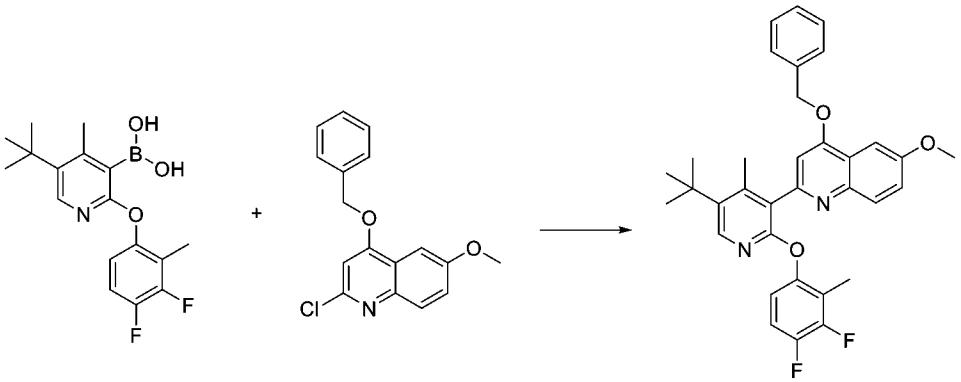
物用DMSO (500 uL)稀釋，過濾，且藉由逆相層析(C18，1-99%乙腈/5 mM HCl)純化，得到2-[[2-[4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗦啶-5-基]咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(20 mg，5%)。將固體溶解於乙醇(10 mL)中，用4 M HCl水溶液(10 mL)處理且在70℃攪拌18 h。將混合物濃縮且藉由逆相層析(C18，1-100% CH_3CN/5 mM HCl，歷經20 min)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-(1H-咪唑-2-基)-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮鹽酸鹽(4.5 mg，2%)。ESI-MS *m/z*計算值513.12，實驗值514.4 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.14 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.50 (q, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。

實例11

A-環溴化及偶合反應

2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲腈(251)

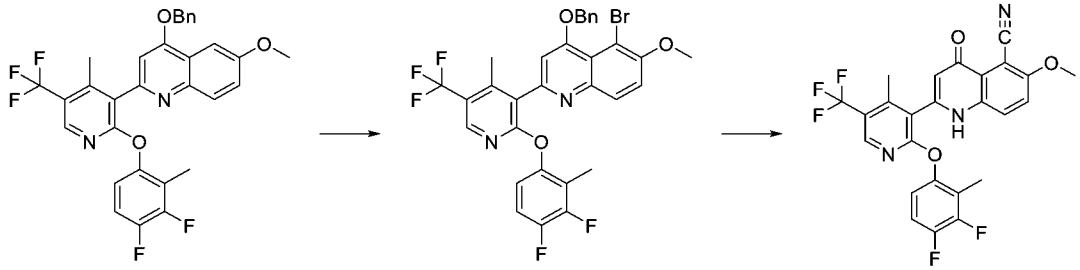
【1069】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-喹啉



【1070】 向玻璃瓶中裝入4-苯甲氧基-2-氯-6-甲氧基-喹啉(200 mg，

0.561 mmol)、[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(230 mg，0.663 mmol)、$PdCl_2$(dtbpf) (55 mg，0.084 mmol)及磷酸鉀(360 mg，1.70 mmol)。隨後添加二噁烷(5 mL)及水(3 mL)且將反應混合物用氮脫氣5 min。將小瓶密封，且將混合物在60℃在氮氣下攪拌1 h。在室溫下，添加額外的[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(230 mg，0.663 mmol)、$PdCl_2$(dtbpf) (55 mg，0.084 mmol)及磷酸鉀(360 mg，1.70 mmol)且將反應混合物在90℃加熱1 h。將混合物濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-50%乙酸乙酯/己烷，歷經30 min)來純化，得到4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-喹啉(181 mg，57%)；ESI-MS*m/z*計算值566.16，實驗值567.0$(M+1)^+$。

【1071】**步驟2**：4-苯甲氧基-5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-喹啉

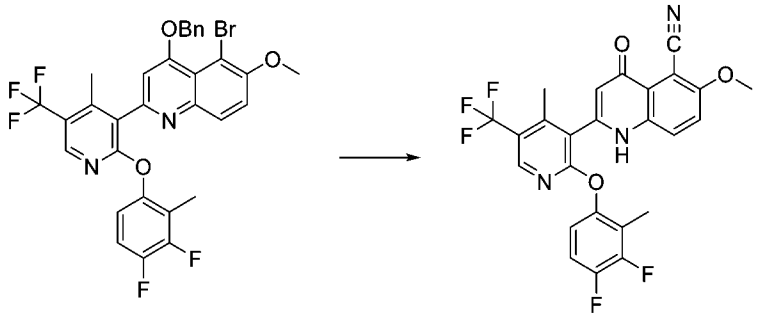


【1072】將*N*-溴-丁二醯亞胺(115 mg，0.646mmol)一次性添加至4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-喹啉(180 mg，0.318 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中。將反應混合物加熱至50℃持續1 h。將混合物冷卻至室溫，過濾且藉由HPLC (C18，10-99% CH_3CN/5 mM HCl，歷經25 min)純化，得到呈淡黃色油狀之4-苯甲氧基-5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-喹啉(鹽酸鹽) (105 mg，48%)。ESI-MS *m/z*計算值

644.07，實驗值645.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.87 min。

【1073】 **步驟3**：4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-喹啉-5-甲腈

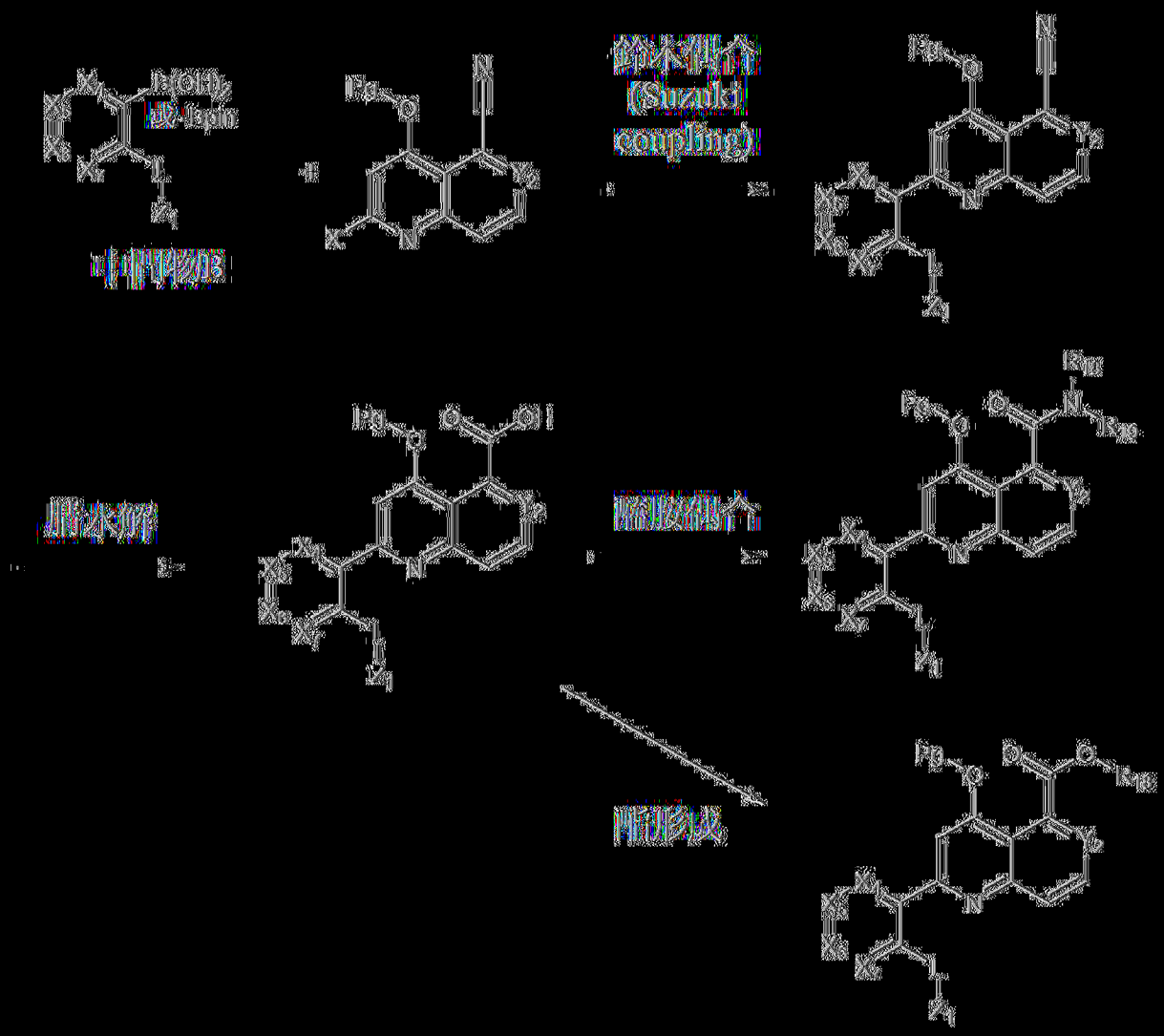
【1074】 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲腈(251)



【1075】 將4-苯甲氧基-5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-喹啉(鹽酸鹽) (100 mg，0.147 mmol)及氰化銅(I) (30 mg，0.34mmol)於DCM (2.5 mL)中之混合物在150℃加熱16 h。將混合物冷卻至室溫，過濾且藉由逆相HPLC (C18，1-99% CH_3CN/5 mM HCl，歷經30 min)純化得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲氧基-4-側氧基-1*H*-喹啉-5-甲腈鹽酸鹽(251，11.2 mg，14%)。ESI-MS *m/z*計算值501.11，實驗值502.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.12 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -62.13, -141.29 (d, *J* = 20.8 Hz), -143.50 (d, *J* = 20.1 Hz)。

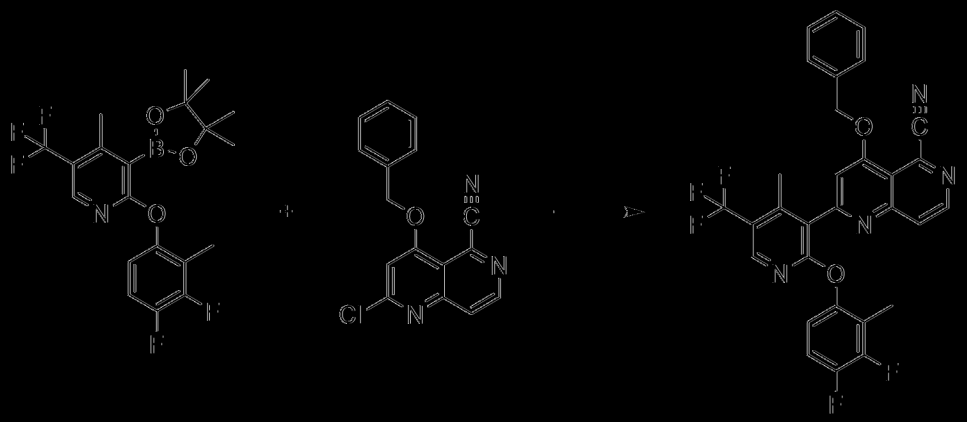
【1076】

實例12



2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1*S*)-1-(羥基甲基)-2-甲基-丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(252)

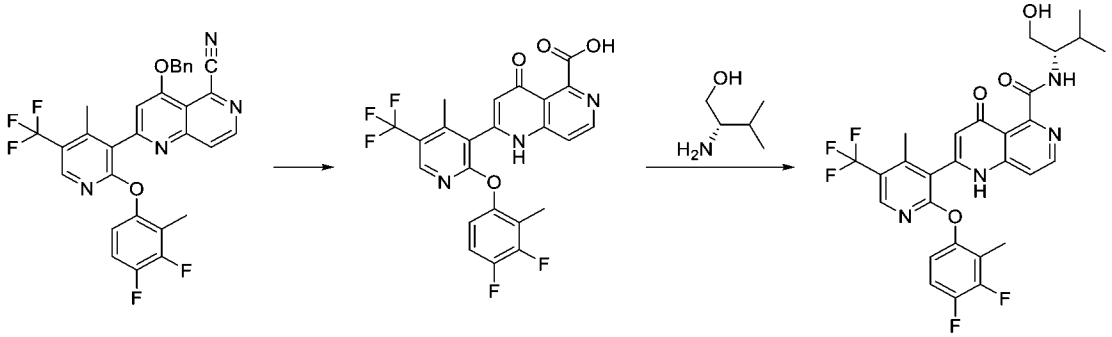
[1077] 步驟1：4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-5-甲腈



[1078] 將[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡

啶基]硼酸(1.2 g，3.5 mmol)、4-苯甲氧基-2-氯-1,6-喏啶-5-甲腈(1.217 g，4.115 mmol)及磷酸鉀(1.957 g，9.220 mmol)於二噁烷(18 mL)中之混合物用氮沖洗2 min。向此混合物中添加Pd(dtbpf)Cl_2 (230 mg, 0.353 mmol)，接著添加脫氣之水(3.6 mL)。所得混合物用氮沖洗30秒，封蓋且在室溫下攪拌3 h。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(20 g二氧化矽，0-30%乙酸乙酯/己烷)純化得到4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-喏啶-5-甲腈(1.642 g，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (dd, *J*= 5.8, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (dd, *J*= 5.7, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 7.26 (m, 4H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (d, *J*= 2.0 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值562.14，實驗值563.0 $(M+1)^+$。

【1079】 **步驟2**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-喏啶-5-甲酸



【1080】 將4-苯甲氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-喏啶-5-甲腈(3.2 g，5.7 mmol)於乙醇(64 mL)及KOH (36 mL，10 w/v%，64 mmol)中之溶液在70℃加熱18 h。將反應混合物冷卻至室溫且蒸發溶劑。將粗材料溶解於水中且用1 M HCl緩慢處

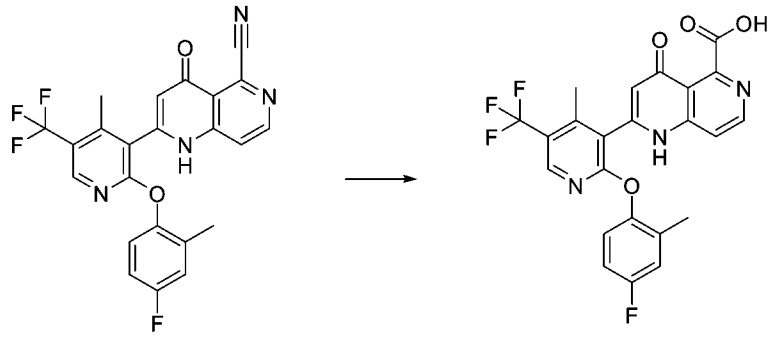
理直至酸性為止。水層用乙酸乙酯(3×)及DCM (2×)萃取。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(1-100%乙酸乙酯/己烷)純化，接著藉由HPLC (1-50% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲酸(1.2 g，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。 ESI-MS *m/z*計算值491.09，實驗值492.0 $(M+1)^+$。

【1081】 **步驟3**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1S)-1-(羥基甲基)-2-甲基-丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(252)

【1082】 將2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲酸(20 mg，0.041 mmol)、(2*S*)-2-胺基-3-甲基-丁-1-醇(5.0 mg，5.4 μL，0.049 mmol)、HATU (23 mg，0.061 mmol)及DIEA (21 μL，0.12 mmol)於NMP (0.5 mL)中之混合物在50℃攪拌1 h。過濾混合物且藉由逆相層析法(C18，10-70% CH_3CN/5 mM HCl)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1*S*)-1-(羥基甲基)-2-甲基-丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(252，8.8 mg，37%)。ESI-MS *m/z*計算值576.18，實驗值577.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 0.97

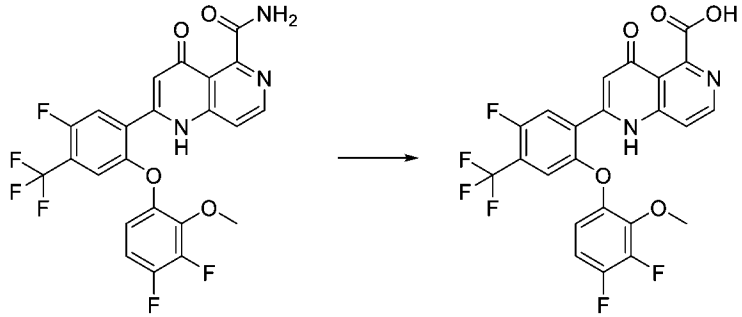
(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲酸(253)



【1083】 2-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲酸(253)(鹽酸鹽)可由2-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-萘啶-5-甲腈以與化合物252步驟2中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值473.10，實驗值474.0 $(M+1)^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 2H), 7.08 (td, *J* = 8.5, 3.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.28, -117.52。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲酸(254)



【1084】 含2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(12 mg，0.018 mmol)之二噁烷(1 mL)

及水(1 mL)用LiOH (22 mg，0.92 mmol)處理且在110℃於密封管中加熱30 min。混合物藉由逆相HPLC (CH_3CN/0.1%氫氧化銨)藉由純化且將產物溶離份凍乾，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲酸(254) (氨鹽) (5.8 mg，60%)。ESI-MS *m/z*計算值510.07，實驗值509.1 $(M-1)^-$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.17 (q, *J* = 9.4 Hz, 3H), 6.97 (ddd, *J* = 9.5, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)。

【1085】 以下實施例以與化合物252之類似方式使用醯胺鍵形成之適當胺或根據甲酸酯化合物253使用醯胺鍵形成之適當胺來合成。

【1086】 **表9**

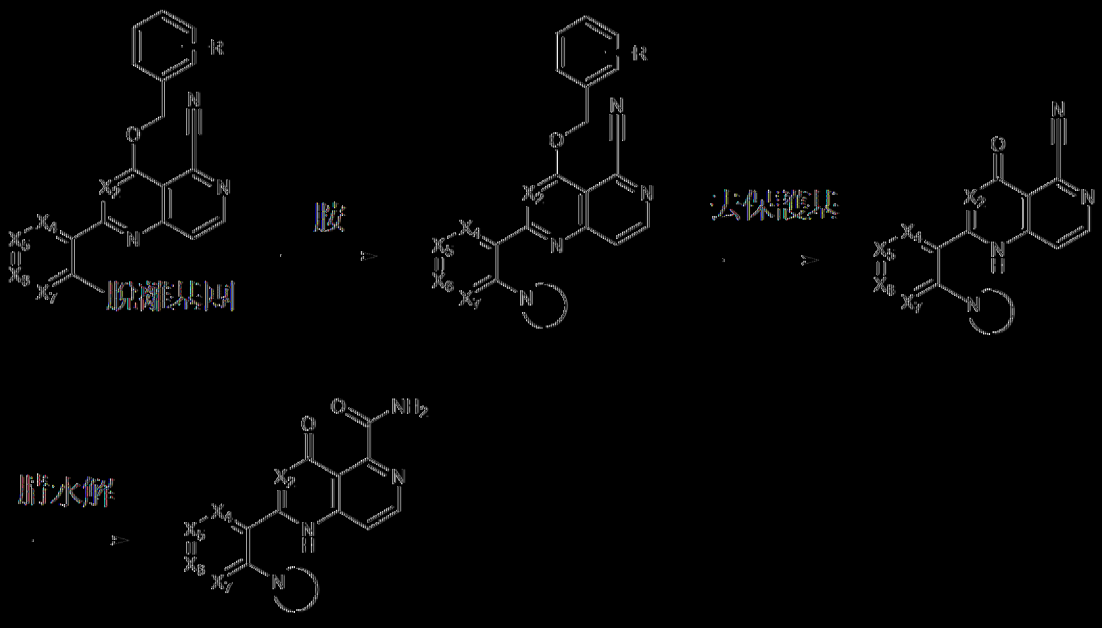
化合物編號	化合物名稱	MW &實驗值 $[M+H]^+$	NMR (以ppm為單位的偏移量)
255	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(2*S*)-2,3-二羥基丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	564.46; 565.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 3H), 3.45 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。
256	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-(3-羥基丁基)-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	562.49; 563.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。
257	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(2*R*)-2,3-二羥基丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	564.46; 565.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.70 - 8.44 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.83 - 3.70 (m,

			2H), 3.58 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。
258	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	562.49; 563.3	
259	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1*R*)-1-(羥基甲基)-2,2-二甲基-丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	590.54; 591.4	
260	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-甲基-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	504.12; 505.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.13 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.92 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)
261	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-(3-羥基-2-吡啶基)-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	583.47; 584.2	
262	*N*-[(1S)-1-苯甲基-2-羥基-乙基]-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	624.56; 625.4	
263	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1R)-1-(2-羥基苯基)乙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	610.53; 611.4	
264	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1S,2R)-2-羥基茚烷-1-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	622.54; 623.3	
265	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-4-	640.56; 641.4	

	側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺		
266	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1S)-3-羥基-1-苯基-丙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	624.56; 625.3	
267	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[[(1S,2S)-2-羥基環己基]甲基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	602.55; 603.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.93 (dt, J = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.76 - 1.50 (m, 4H), 1.50 - 1.28 (m, 4H), 1.27 - 1.13 (m, 1H)。
268	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1R,2S)-2-羥基環戊基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	574.5; 575.3	
269	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基-2-苯基-乙基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	624.56; 625.3	
270	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	588.53; 589.3	
271	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	574.5; 575.3	
272	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-(3-羥基環丁基)-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺 (反式異構物)	560.47; 561.3	
273	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯	576.47; 577.3	

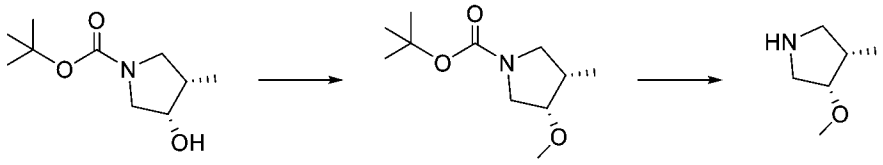
	氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-羥基四氫吡喃-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺		
274	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-[(3*S*,4*R*)-4-羥基四氫吡喃-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	576.47; 577.3	
275	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	602.55; 603.4	
276	N-(2-胺甲醯基-4-吡啶基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	610.49; 610.9	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 13.1, 6.4 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.14 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 9.1, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.50 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.04 (d, J = 2.1 Hz, 3H)

實例13



胺之製備

[(108')] 胺1: (3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-哌啶



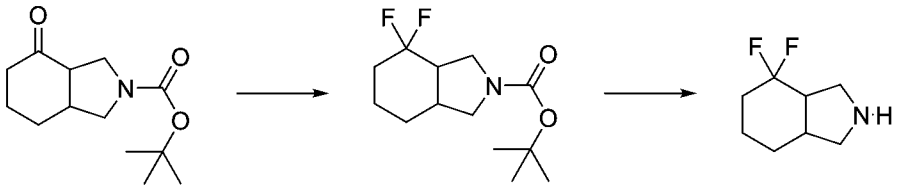
【1088】 **步驟1**：(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯啶-1-甲酸*三級*丁酯

【1089】 向在冰浴上冷卻的(3*S*,4*S*)-3-羥基-4-甲基-吡咯啶-1-甲酸*三級*丁酯(3.0 g，14.9 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加氫化鈉(720 mg，30.0 mmol)且將混合物攪拌20 min，接著添加碘甲烷(1.8 mL，29 mmol)。使溫度升高至室溫且將混合物再攪拌30 min。將反應混合物分配於乙酸乙酯(10 mL)與水(10 mL)之間。水層進一步用乙酸乙酯(10mL)萃取。有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。使用矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化得到(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯啶-1-甲酸*三級*丁酯(2.3 g，72%)。ESI-MS *m/z*計算值215.15，實驗值216.4 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (td, *J* = 4.5, 2.2 Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 10.3, 9.8, 4.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 3.02 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.11 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

【1090】 **步驟2**：(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯啶

【1091】 向(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯啶-1-甲酸*三級*丁酯(3.0 g，13.9 mmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加鹽酸(10.4 mL，4 M，42 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2 h。將溶液*在真空中*濃縮，得到(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯啶鹽酸鹽水合物(2.1 g，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.78 (ddd, *J* = 4.9, 3.9, 1.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.38 (m, 2H), 3.36 (s, 4H), 3.01 (tt, *J* = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 2.36 (dtd, *J* = 11.5, 7.1, 4.3 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【1092】 胺2：7,7-二氟-1,2,3,3a,4,5,6,7a-八氫異吲哚



【1093】 **步驟1**：7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-甲酸三級丁酯

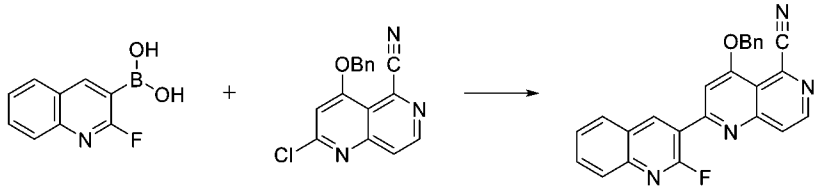
【1094】 將7-側氧基-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-甲酸三級丁酯(300 mg，1.25 mmol)於DCE (4.0 mL)中之溶液緩慢添加至Deoxo-Fluor® (411 mg，1.86 mmol)於DCE (4.0 mL)中之溶液中且將混合物在80℃攪拌隔夜。將混合物冷卻至0℃且緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液。攪拌20 min之後，反應物用DCM (3×)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(24 g二氧化矽，0-100%乙酸乙酯/己烷)純化得到7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-甲酸三級丁酯。ESI-MS *m/z* 計算值261.15，實驗值261.962 $(M+1)^+$。

【1095】 **步驟2**：7,7-二氟-1,2,3,3a,4,5,6,7a-八氫異吲哚

【1096】 在室溫下將7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-甲酸三級丁酯(1.25 g，3.83 mmol)溶解於HCl於二噁烷(10 mL，4 M，40 mmol)中之溶液中且攪拌64 h。將反應物濃縮，得到呈黃色固體狀之7,7-二氟-1,2,3,3a,4,5,6,7a-八氫異吲哚鹽酸鹽(1.08 g，100%)。^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 9.92 (br s, 2H), 3.50-3.05 (m, 4H), 2.83-2.64 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.81-1.63 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$) δ -90.8--91.9 (m, 1F), -96.4--97.3 (m, 1F)。

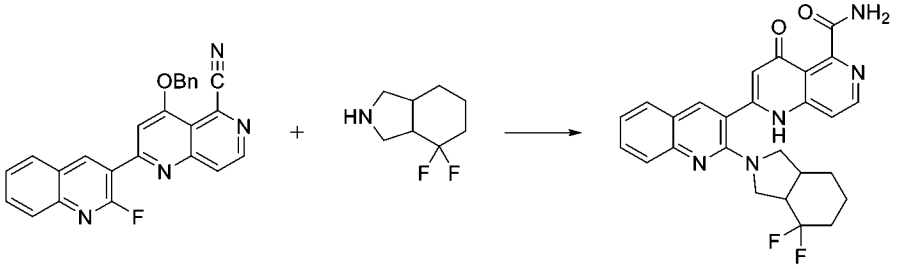
2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(277)

【1097】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-(2-氟-3-喹啉基)-1,6-萘啶-5-甲腈



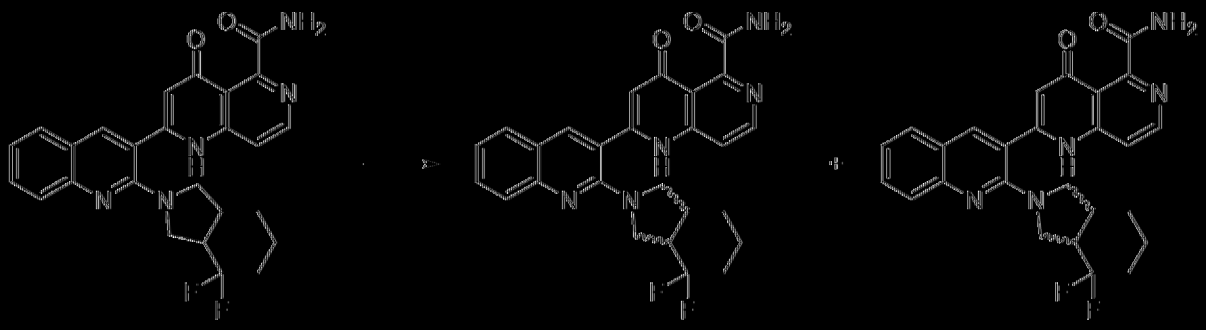
【1098】 4-苯甲氧基-2-(2-氟-3-喹啉基)-1,6-萘啶-5-甲腈係由4-苯甲氧基-2-氯-1,6-萘啶-5-甲腈及(2-氟-3-喹啉基)硼酸使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序使用$PdCl_2$(dtbpf)作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值406.12，實驗值407.2 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 3H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 5.68 (s, 2H)。

【1099】 **步驟2**：4-苯甲氧基-2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-喹啉基]-1,6-萘啶-5-甲腈



【1100】 4-苯甲氧基-2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-喹啉基]-1,6-萘啶-5-甲腈係由4-苯甲氧基-2-(2-氟-3-喹啉基)-1,6-萘啶-5-甲腈及7,7-二氟-1,2,3,3a,4,5,6,7a-八氫異吲哚(胺2)使用中間物B-20步驟1中發現之類似程序使用碳酸銫作為鹼及DMF作為溶劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值547.21，實驗值548.4 $(M+1)^+$。將苯甲基保護之中間物在70℃在甲苯(5 mL)及TFA (5 mL)中加熱15 h。將混合物濃縮，溶解於乙酸乙酯中且用飽和碳酸氫鈉水溶液(3×)洗滌。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC (1-99%乙腈/5 mM HCl，歷經15 min)純化得到外消旋2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-喹

啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺鹽酸鹽(277)。ESI-MS *m/z*計算值475.18，實驗值476.3 (M+1)⁺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.01 – 3.79 (m, 2H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 3.57 – 3.36 (m, 1H), 3.06 – 2.85 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 1H), 2.06 – 1.82 (m, 2H), 1.76 – 1.40 (m, 4H)。



立體異構物1　　立體異構物2

[1101] 將外消旋2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺277鹽酸鹽(50 mg，0.10 mmol)藉由[SFC [ChiralPak IG (21.2x250 mm，5 um)，溫度：40℃，等濃度模式，移動相：40%甲醇+20 mM NH_3，流速：70 mL/min]純化，得到經分離之立體異構物。

[1102] 化合物278立體異構物1：2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(14.6 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 1H), 2.49 –

2.37 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值475.18，實驗值476.3 $(M+1)^+$，SFC滯留時間9.66 min。

【1103】化合物279立體異構物2：2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(14.3 mg，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.15 (m, 1H)。 ESI-MS *m/z*計算值475.18，實驗值476.3 $(M+1)^+$; SFC滯留時間10.86 min。

【1104】兩種立體異構物之UPLC滯留時間使用以下條件測定：Waters Acquity UPC2 SFC，ChiralPak IG管柱(4.6×250mm，5 μm)，溫度：55℃，移動相：36%甲醇+20 mM NH_3(等濃度)，流速：2.25 mL/min。

【1105】以下化合物係使用與化合物277步驟2中所描述之彼等類似的條件使用可商購的胺或上文所描述之胺來合成。去保護及腈轉化成甲醯胺係使用如化合物277步驟3中所示之條件來進行。

【1106】 表10

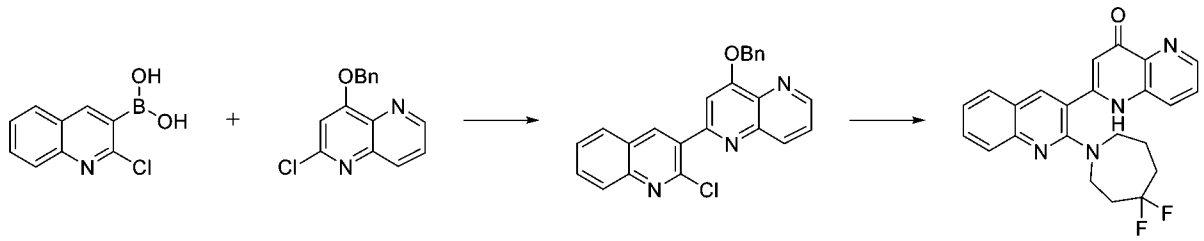
化合物編號	化合物名稱	MW &實驗值 $[M+H]^+$	NMR (以ppm為單位的偏移量)
278	2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	475.49; 476.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 1H)。
279	2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氫-1*H*-異吲哚-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	475.49; 476.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.15 (m, 1H)。
280	2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氫環戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	461.46; 462.3	
281	2-[2-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	421.4; 422.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.60 - 2.31 (m, 2H)。
282	2-[2-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲腈	403.38; 404.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H),

			2.61 - 2.39 (m, 2H)。
283	2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	435.43; 436.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 4H), 2.24 - 2.06 (m, 4H)。
284	2-[2-(3,3-二甲基吡咯啶-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	413.47; 414.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.99 - 3.39 (m, 4H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)。
285	2-[2-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫異吲哚-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	439.51; 440.3	
286	2-[2-[(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	429.47; 430.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 2H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.03 - 3.57 (m, 4H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.62 - 2.42 (m, 1H), 1.21 - 1.00 (m, 3H)。
287	2-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺 (反式異構物，外消旋)	483.44; 484.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 3.32 (s, 3H)。
288	2-[2-(4,4-二甲基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	427.5; 428.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 4H), 1.61 - 1.49 (m, 4H), 1.03 (s, 6H)。
289	2-[2-(4-甲基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	413.47; 414.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 8.05 - 7.96 (m, 1H),

			7.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 3H), 1.42 - 1.26 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。
290	2-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	425.48; 426.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 4H), 0.44 (s, 4H)。
291	2-[2-(氮雜環辛-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	427.5; 428.3	
292	4-側氧基-2-[2-[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]-3-喹啉基]-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	467.44; 468.2	
293	2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1*H*-環戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	425.48; 426.3	
294	2-[2-(3,3-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	449.45; 450.2	
295	2-[2-[(3*R*,4*S*)-3,4-二甲基吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	413.47; 414.3	
296	2-[2-(6-氮雜螺[3.5]壬-6-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	439.51; 440.3	
297	2-[2-[(4a*S*,7a*R*)-6,6-二氟-3,4,4a,5,7,7a-六氫-1*H*-環戊[c]吡啶-2-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	475.49; 476.307	
298	2-[2-(1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氫環戊[c]吡啶-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	439.51; 440.3	
299	2-[2-(氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	413.47; 414.3	

300	2-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺 (反式異構物，手性SFC之峰1)	483.44; 484.2	
301	2-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺 (反式異構物，手性SFC之峰2)	483.44; 484.2	
302	2-[2-(3,3a,4,5,6,7,8,8a-八氫-1*H*-環庚[c]吡咯-2-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	453.54; 454.3	
303	2-[2-[環丁基(乙基)胺基]-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	413.47; 414.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.16 - 8.00 (m, 4H), 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.17 (m, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-1*H*-1,5-萘啶-4-酮(304)



【1107】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-(2-氯-3-喹啉基)-1,5-萘啶

【1108】 4-苯甲氧基-2-(2-氯-3-喹啉基)-1,5-萘啶係由(2-氯-3-喹啉基)硼酸及4-苯甲氧基-2-氯-1,5-萘啶使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序使用$Pd(PPh_3)_4$作為催化劑來製備。ESI-MS *m/z*計算值397.10，實驗值398.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.5, 4.1

Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 5.50 (s, 2H)。

【1109】 **步驟2**：2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-1*H*-1,5-萘啶-4-酮(303)

【1110】 4-苯甲氧基-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-1,5-萘啶係由4-苯甲氧基-2-(2-氯-3-喹啉基)-1,5-萘啶及4,4-二氟氮吡使用中間物B-20步驟1中發現之類似程序及碳酸銫作為鹼來製備。ESI-MS m/z計算值496.21，實驗值497.3。將苯甲基保護之中間物在氫氣氛下在10% Pd/C下於1:1MeOH/乙酸乙酯中攪拌1 h。過濾及藉由逆相HPLC (1-99% CH_3CN/5 mM HCl)純化得到2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-1*H*-1,5-萘啶-4-酮(304，13.0 mg，26%)。ESI-MS *m/z*計算值406.16，實驗值407.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 - 8.84 (m, 1H), 8.54 (s,1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.67 (dd, *J* = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.99 (q, *J* = 14.3, 10.5 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -88.20.

實例14

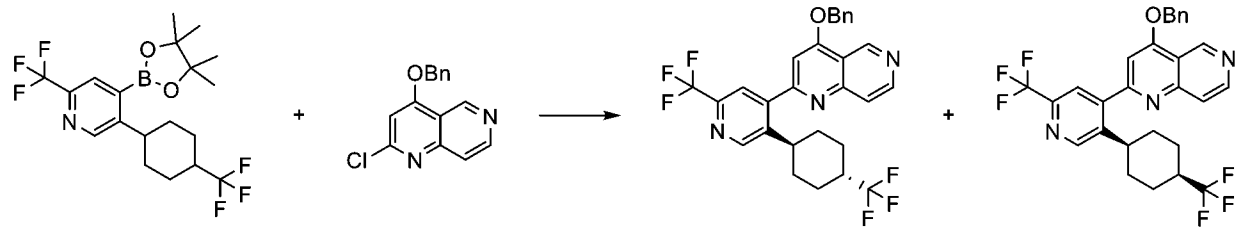
鈴木後順式-反式分離

2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(*反式*)(305)

2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(*順式*)(306)

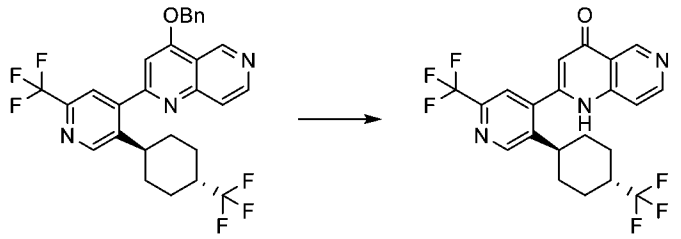
【1111】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己

基]-4-吡啶基]-1,6-嗦啶



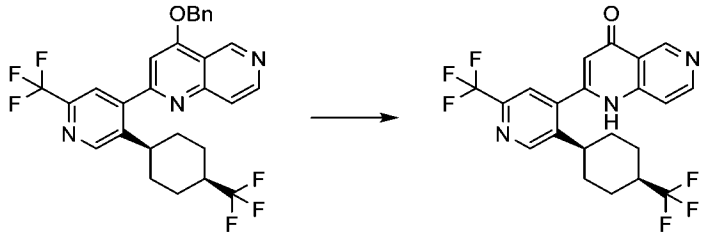
【1112】 4-苯甲氧基-2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1,6-嗦啶(*順式*及*反式*異構物之混合物)係由4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]吡啶(中間物B-34，*順式*異構物及*反式*異構物之混合物)及4-苯甲氧基-2-氯-1,6-嗦啶使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序來製備。藉由矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/庚烷，歷經20 min)純化，得到次要*反式*產物4-苯甲氧基-2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1,6-嗦啶ESI-MS *m/z*計算值531.18，實驗值532.3 $(M+1)^+$；滯留時間：2.55 min及主要*順式*產物4-苯甲氧基-2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1,6-嗦啶ESI-MS *m/z*計算值531.18，實驗值532.5 $(M+1)^+$；滯留時間2.58 min。經分離之立體異構物之滯留時間係使用逆相UPLC使用Waters製成之Acquity UPLC BEH C18管柱(50 × 2.1 mm，1.7 μm粒子)及移動相B歷經4.5 min自1-99%之雙重梯度運行來測定。移動相A =水(0.05% TFA)。移動相B = CH_3CN (0.035% TFA)。流速= 1.2 mL/min，注射體積= 1.5 μL，及管柱溫度= 60℃。

【1113】 步驟2a：2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1*H*-1,6-嗦啶-4-酮(305)



【1114】 將*反式*異構物4-苯甲氧基-2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1,6-萘啶在甲醇中在10% Pd/C下攪拌，隨後過濾且藉由逆相HPLC (10-99%乙腈/5 mM HCl，歷經15 min)純化兩次，得到呈白色固體狀之(*反式*異構物) 2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮鹽酸鹽(305，1.8 mg，7%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.51 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (dd, *J* = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 4H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -69.27, -75.41。ESI-MS *m/z*計算值441.13，實驗值442.2 $(M+1)^+$；滯留時間：1.62 min。

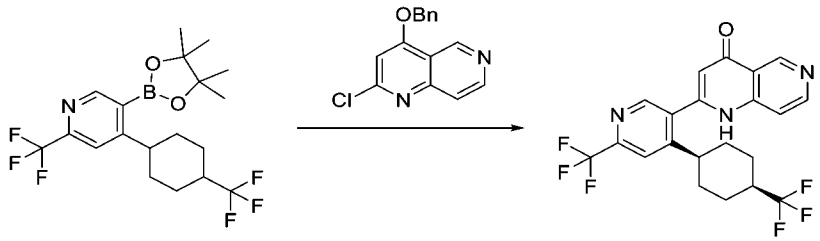
【1115】 步驟2b：2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(306)



【1116】 將*順式*4-苯甲氧基-2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1,6-萘啶在甲醇中在10% Pd/C下攪拌，隨後過濾且藉由逆相HPLC (10-99%乙腈/5 mM HCl，歷經15 min)純化兩次，得到(*順式*異構物) 2-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)環己基]-4-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮鹽酸鹽(306，15 mg，58%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.51 (s, 1H),

8.88 (s, 1H), 8.76 (app dd, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (app d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.53 - 2.32 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -68.19, -69.27.ESI-MS *m/z*計算值441.13，實驗值442.3 $(M+1)^+$；滯留時間：1.68 min。

2-[6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(307) (*順式*異構物)



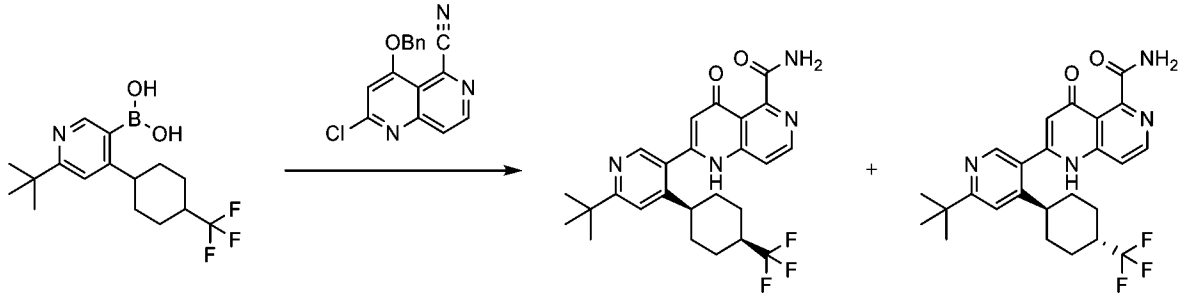
【1117】 4-苯甲氧基-2-[6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-1,6-萘啶(*順式/反式*之混合物)係由中間物B-35 (3:1*順式/反式*)及4-苯甲氧基-2-氯-1,6-萘啶使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值531.18，實驗值532.2 $(M+1)^+$。將苯甲基保護之中間物溶解於乙醇(1 mL)中且在10%Pd/C (5.3 mg)下攪拌及在氫氣氛下攪拌30 min。過濾及藉由逆相層析(C18，1-99% CH_3CN/HCl，歷經15 min)純化得到2-[6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(*順式異構物*) (307，1.4 mg，6%)ESI-MS *m/z*計算值441.13，實驗值442.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.50 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 6.7, 0.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 1.91 - 1.60 (m, 6H)。

2-[6-*三級*丁基-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-

啥啶-5-甲醯胺(*順式*) (308)

及

2-[6-三級丁基-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啥啶-5-甲醯胺(*反式*) (309)



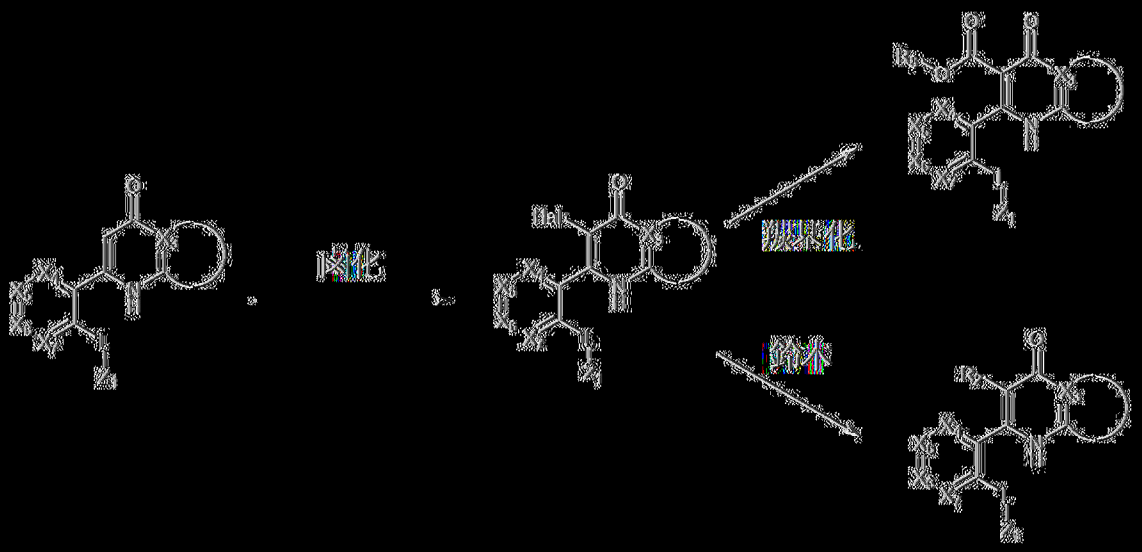
【1118】 4-苯甲氧基-2-[6-三級丁基-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-1,6-啥啶-5-甲腈係使用[6-三級丁基-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]硼酸(中間物B-38，*順式/反式*混合物，110 mg，0.287 mmol)及4-苯甲氧基-2-氯-1,6-啥啶-5-甲腈使用與中間物B-34步驟1中發現之彼等類似的條件使用$PdCl_2$(dtbpf)作為催化劑來合成。ESI-MS *m/z*計算值544.25，實驗值545.4 $(M+1)^+$。將苯甲基保護之中間物溶解於甲苯(1.5 mL)及TFA (1 mL)中且在60℃攪拌16 h。將混合物在減壓下濃縮且藉由逆相HPLC (C18，1-99% CH_3CN/5 mM HCl，歷經30 min)純化，得到經分離之*順式*及*反式*產物異構物。經分離之異構物的滯留時間使用逆相UPLC使用以下條件測定：Waters製成之Acquity UPLC BEH C18管柱(30 ×2.1 mm，1.7 μm粒子)及1-99%移動相B歷經1.0 min之雙重梯度運行。移動相A =水(0.05% TFA)。移動相B = CH_3CN (0.035% TFA)。流動速率= 1.5 mL/min，注射體積= 1.5 μL，及管柱溫度= 60℃。

【1119】 峰1 (309，*反式*異構物)：2-[6-三級丁基-4-[4-(三氟甲基)環己基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啥啶-5-甲醯胺鹽酸鹽。ESI-MS *m/z*計算值472.21，實驗值473.3 $(M+1)^+$；滯留時間：1.47 min。^1H NMR

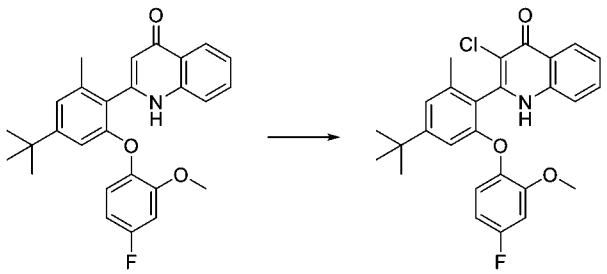
(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.03 – 2.83 (m, 1H), 2.44 – 2.23 (m, 1H), 2.08 – 2.01 (m, 4H), 1.91 – 1.70 (m, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.44 – 1.21 (m, 2H)。

[(1120)] 峰2 (308，*順式異構物*)：2-[6-三級]丁基-4-[4-(三氟甲基)環丙基]-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺鹽酸鹽。ESI-MS *m/z* 計算值472.21，實驗值473.3 $(M+1)^+$；滯留時間：1.54 min.，^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.16 – 2.98 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.72 (dd, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H)。

實例15



2-[4-三級]丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-氧-1*H*-吡啉-4-酮(310)



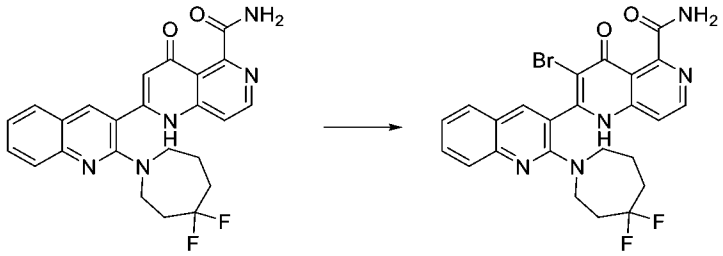
【1121】 將2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮(15 mg，0.035 mmol)溶解於DCM (350 μL)中且一次性添加NCS (6 mg，0.045 mmol)。將反應物攪拌3 h，隨後用額外的1-氯吡咯啶-2,5-二酮(6 mg，0.045 mmol)處理且將其攪拌隔夜。隨後將混合物濃縮，且隨後藉由矽膠層析(4 g二氧化矽，0-100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色固體狀之2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-氯-1*H*-喹啉-4-酮(7 mg，43%)。ESI-MS *m/z*計算值465.15，實驗值466.0 $(M+1)^+$。構型異構物之所得混合物在50℃藉由手性SFC使用Phenomenex LUX-4管柱(250 ×10 mm；5 μm)分離。移動相為28%甲醇(具有20 mM NH_3)、72% CO_2，10 mL/min流速。

【1122】 峰1 (310)：2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-氯-1*H*-喹啉-4-酮。ESI-MS *m/z*計算值465.15，實驗值466.30 $(M+1)^+$；滯留時間：2.36 min (Phenomenex Lux-4 (150 x 2.1 mm), 3 μm；55℃, 18%甲醇(20 mM NH_3), 82 % CO_2,1.8 mL/min, 5 min運行)

峰2 (312)：2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-氯-1*H*-喹啉-4-酮。ESI-MS *m/z*計算值466.3，實驗值468.0 $(M+1)^+$；滯留時間：3.26 min (Phenomenex Lux-4 (150 x 2.1 mm), 3 μm; 55℃, 18%甲醇(20 mM NH_3), 82% CO_2, 1.8 mL/min, 5 min運行)

3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮杂-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(313)

【1123】 **步驟1**：3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(313)



【1124】 向2-[2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(82 mg，0.18 mmol)於DCM (1.5 mL)及乙酸(676 μL)中之溶液中一次性添加NBS (46 mg，0.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h，隨後分配於DCM與飽和硫代硫酸鈉水溶液之間。分離兩個層且用乙酸乙酯(3×)萃取水層。合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-10%甲醇/DCM)純化，得到3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(313，30 mg，29%)。ESI-MS *m/z*計算值527.08，實驗值528.23 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 3.87 - 3.56 (m, 2H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 2.45 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 2H)。

【1125】 以下化合物以與化合物313類似的方式使用NBS且以分別化合物111、化合物81、化合物58及化合物60為起始物質來合成。

【1126】 表11

化合物編號	化合物名稱	MW &實驗值 $[M+H]^+$	NMR (以ppm為單位的偏移量)
314	3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲腈	509.07; 510.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 2.50 - 2.33 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.83 (m, 2H)。
315	3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-1*H*-1,6-萘啶-4-酮	484.07; 485.16	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.61 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.81 (dd, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 8.30 - 8.08 (m, 2H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.87 - 7.53 (m, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.51 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.78 (m, 2H)。
316	3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	559.06; 560.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H, 由水峰遮掩), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 2.37 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 2H)。
317	3-溴-2-[2-(4,4-二氟環己基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	512.07; 513.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.03 (m, 4H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.54 (m, 2H)。

3-溴-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮(317)及經分離之構型異構物(319)及(320)

【1127】 3-溴-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮(317)係由化合物27使用化合物313中發現之類似NBS溴

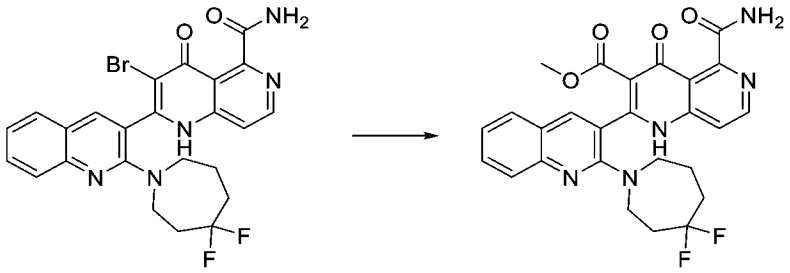
化程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值509.10，實驗值510.2 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 23.1, 7.8 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.77 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.21 (s, 9H)。 構型異構物之所得混合物在50℃藉由手性SFC使用Phenomenex LUX-4管柱(250 ×10 mm；5 μm)分離。移動相為20-45%甲醇(具有20 mM NH_3)、72%CO_2，10 mL/min流速，歷經15 min。

【1128】 峰1 (319)：3-溴-2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮。ESI-MS *m/z*計算值509.10，實驗值510.3 $(M+1)^+$；滯留時間：7.03 min，在製備型SFC分離條件下。

峰2 (320)：3-溴-2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮(5.2 mg，59%)。ESI-MS *m/z*計算值509.10，實驗值510.3 $(M+1)^+$；滯留時間：8.36 min，在製備型SFC分離條件下。

實例16

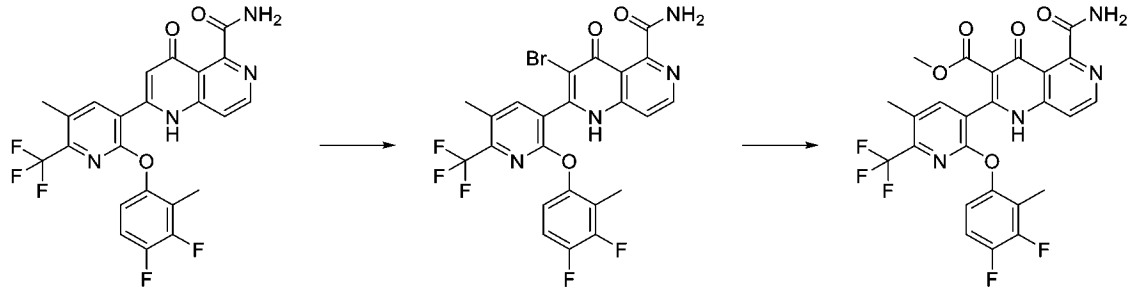
5-胺甲醯基-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-3-甲酸甲酯(321)



【1129】 向燒瓶中饋入3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺(313，20 mg，0.038 mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM (10 mg，0.012 mmol)、甲醇(3 mL)及Et_3N (16 μL，0.12 mmol)。反應物在室溫下用CO鼓泡5 min，隨後在65℃在CO氣氛下

攪拌17 h。將反應物過濾且藉由逆相HPLC (10-99%乙腈/5 mM HCl，歷經25 min)純化，得到5-胺甲醯基-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-3-甲酸甲酯(鹽酸鹽) (321，13.7 mg，67%)。ESI-MS *m/z*計算值507.17，實驗值508.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H)。

5-胺甲醯基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-3-甲酸甲酯(322)



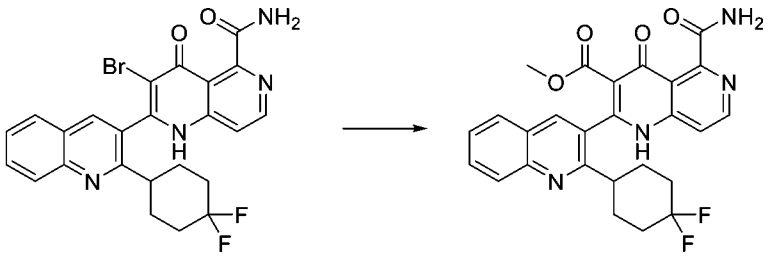
【1130】 **步驟1**：3-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺

【1131】 3-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基-3-)吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺係由46使用化合物313中發現之類似NBS溴化程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值568.02，實驗值569.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.12 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 2.53 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。

【1132】 **Step 2 :**5-胺甲醯基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-3-甲酸甲酯(322)

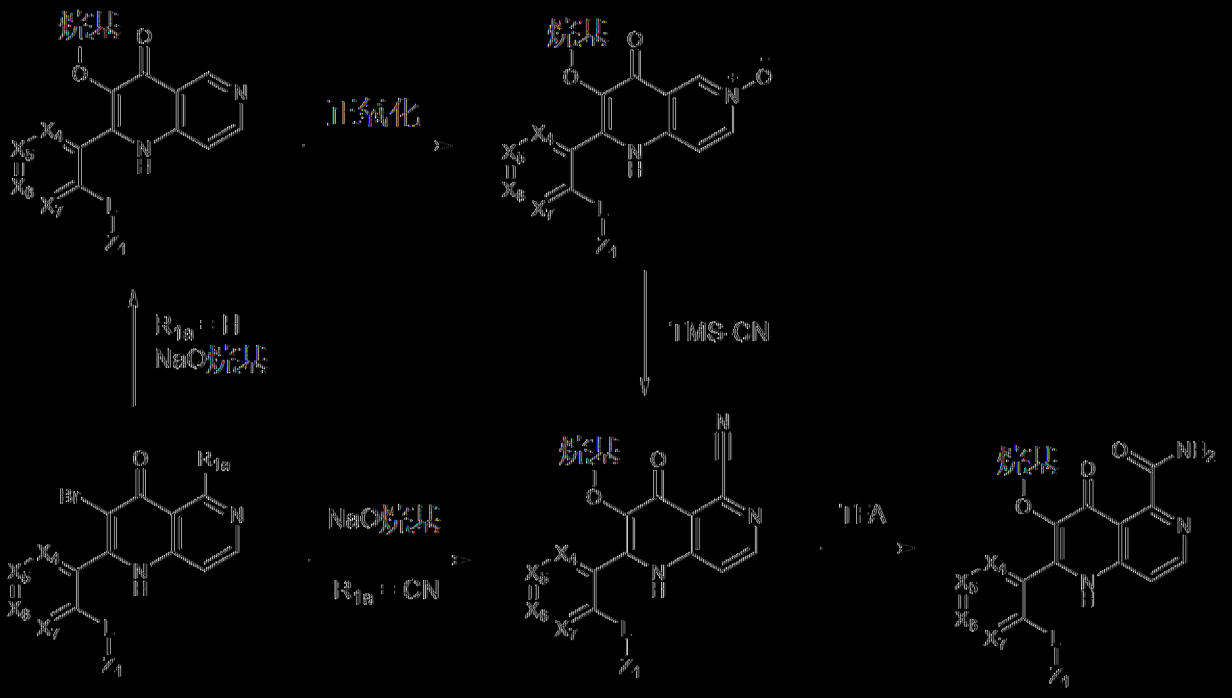
【1133】 5-胺甲醯基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-3-甲酸甲酯(322)係由3-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺使用化合物321中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值548.11，實驗值549.4 $(M+1)^+$。

5-胺甲醯基-2-[2-(4,4-二氟環己基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-3-甲酸甲酯(323)



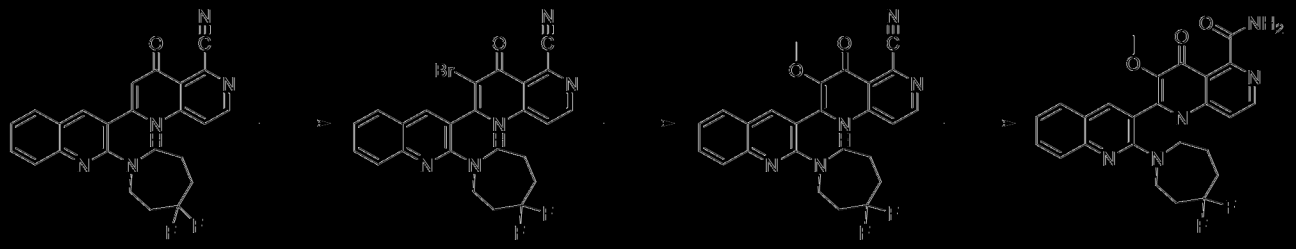
【1134】 5-胺甲醯基-2-[2-(4,4-二氟環己基)-3-喹啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-3-甲酸甲酯(323)係由化合物317使用化合物321中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值492.16，實驗值493.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.04 - 2.89 (m, 1H), 2.34 - 2.07 (m, 4H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.58 (m, 2H)。

實例17



2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-啶啉基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醛肟(324)

[1135] 步驟1：3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-啶啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲腈(314)



[1136] 3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-啶啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲腈(314)係以2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-啶啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲腈(化合物60)使用化合物313中發現之類似NBS溴化程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值509.07，實驗值510.1 (M+1)+。

[1137] 步驟2及3：2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-啶啉基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醛肟(324)

[1138] 將3-溴-2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-啶啉基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲腈(314，250 mg，0.490 mmol)及碘化亞銅(I)(127 mg，0.668

mmol)懸浮於環戊基甲基醚(2.0 mL)中。溶液用氮氣吹掃5 min且隨後添加甲醇鈉溶液(350 µL，25 wt%於甲醇中)。將反應混合物在70℃攪拌65 h。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，經由Celite®塞過濾且*在真空中*濃縮，得到2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲腈。ESI-MS *m/z*計算值461.17，實驗值462.3 $(M+1)^+$。將殘餘物溶解於甲苯(24 mL)及TFA (24 mL)中且在65℃攪拌4 h。將混合物濃縮且藉由逆相HPLC (10-99%乙腈/5 mM HCl，歷經15 min)純化，得到呈黃色固體狀之2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺(鹽酸鹽) (324，83.5 mg，33%)。ESI-MS *m/z*計算值479.18，實驗值480.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 5H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H)。

【1139】 以下化合物以與化合物324類似的方式分別以化合物101、化合物58及化合物315為起始物質來合成。

【1140】 **表12**

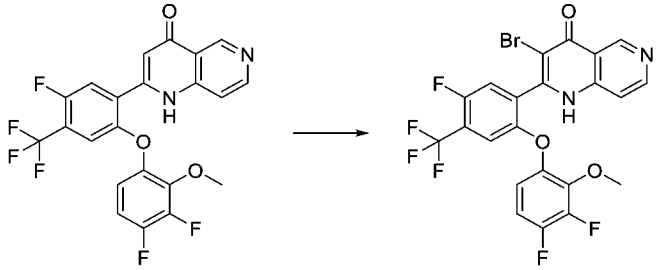
化合物編號	**化合物名稱**	**MW &實驗值 $[M+H]^+$**	**NMR (以ppm為單位的偏移量)**
325	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	511.44; 512.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 - 7.35 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 5H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 2.66 - 2.46 (m, 3H), 2.39 - 2.17 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.58 (m, 2H)。
326	2-[2-(4,4-二氟氮吡-1-基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-1*H*-1,6-啶啶-4-酮	436.45; 437.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 - 3.62 (m,

			2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 2H)。
327	2-[2-(4,4-二氟氮呯-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺	511.44; 512.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 2H)。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺(328)

2-[5-氟-2-(4-氟-2,3-二甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺(329)

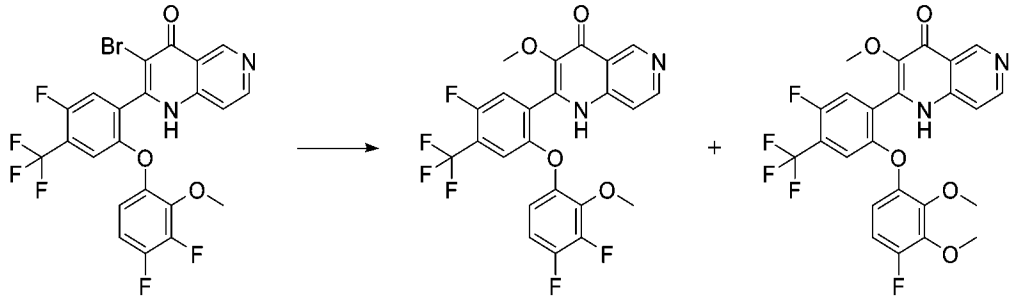
【1141】 **步驟1**：3-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,6-啉啶-4-酮



【1142】 3-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,6-啉啶-4-酮係由2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,6-啉啶-4-酮使用化合物313中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值543.99，實驗值545.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H)。

【1143】 **步驟2**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲

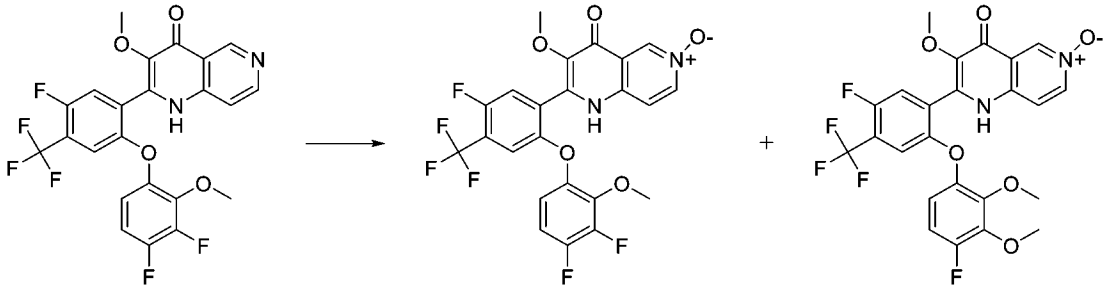
基)苯基]-3-甲氧基-1*H*-1,6-啉啶-4-酮



【1144】 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-1*H*-1,6-啉啶-4-酮係由3-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,6-啉啶-4-酮使用化合物324步驟2中發現之類似程序來製備。藉由矽膠層析(24 g二氧化矽，0-100%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到以下之不可分離的1:1混合物：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-1*H*-1,6-啉啶-4-酮(172 mg，29%) ESI-MS *m/z*計算值496.09，實驗值495.1 $(M-1)^-$及2-[5-氟-2-(4-氟-2,3-二甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-1*H*-1,6-啉啶-4-酮(172 mg，28%)。ESI-MS *m/z*計算值508.11，實驗值507.1 $(M-1)^-$。混合物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1145】 **步驟3**：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-6-氧負離子基-1*H*-1,6-啉啶-6-鎓-4-酮

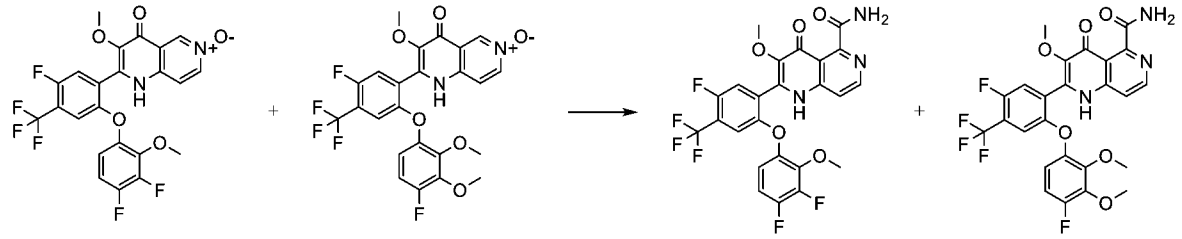
【1146】 及2-[5-氟-2-(4-氟-2,3-二甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-6-氧負離子基-1*H*-1,6-啉啶-6-鎓-4-酮



【1147】 在環境溫度下向以上步驟2之產物混合物(220 mg，大約

0.44 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(180 mg，1.043 mmol)。將混合物攪拌30 min，隨後用飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)稀釋且用10:1乙酸乙酯/甲醇(2×10 mL)萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且*在真空中*濃縮，得到之不可分離的1:1混合物：2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-6-氧負離子基-1*H*-1,6-嗦啶-6-鎓-4-酮(110 mg，97%)。ESI-MS*m/z*計算值512.08，實驗值515.1$(M+1)^+$及2-[5-氟-2-(4-氟-2,3-二甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-6-氧負離子基-1*H*-1,6-嗦啶-6-鎓-4-酮(110 mg，95%)。ESI-MS *m/z*計算值524.10，實驗值525.1 $(M+1)^+$。混合物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1148】 **步驟4：**2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺(328)及2-[5-氟-2-(4-氟-2,3-二甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺(329)

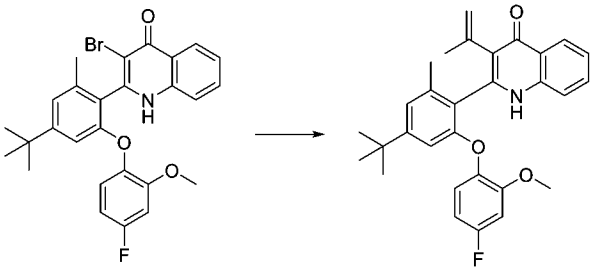


【1149】 在環境溫度下及在氮氣氛下向2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-6-氧負離子基-1*H*-1,6-嗦啶-6-鎓-4-酮(220 mg，0.429 mmol)及2-[5-氟-2-(4-氟-2,3-二甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-6-氧負離子基-1*H*-1,6-嗦啶-6-鎓-4-酮(220 mg，0.420 mmol)混合物於DCM (6 mL)中之攪拌溶液中添加三甲基矽基甲腈(400 µL，3.00 mmol)，接著添加TEA (600 µL，4.31 mmol)。將混合

物在80℃攪拌150 min，隨後用碳酸氫鈉飽和溶液(20 mL)稀釋且用DCM (2 × 10 mL)萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且*在真空中*濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(2.2 mL)及TFA (2 mL)中且在密封小瓶中加熱至70℃。完成後，混合物藉由添加飽和碳酸氫鈉溶液中和且用乙酸乙酯/甲醇10:1 (3 × 10 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(12 g二氧化矽，0-100%乙酸乙酯:乙醇，3:1於庚烷中)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(328，8 mg，3%)。ESI-MS *m/z*計算值539.09，實驗值540.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 6.42 - 6.33 (m, 1H), 6.13 (ddd, *J* = 9.3, 5.0, 2.1 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.92 (s, 3H)。^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -60.22 (d, *J* = 13.8 Hz), -122.34 - -122.53 (m), -139.78 (d, *J* = 32.4 Hz), -151.96 - -152.21 (m) ppm；及2-[5-氟-2-(4-氟-2,3-二甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(329，7 mg，3%)。ESI-MS *m/z*計算值551.11，實驗值552.1 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -60.34 (d, *J* = 14.1 Hz), -122.84 - -123.15 (m), -132.22 - -132.53 (m)。

2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-異丙烯基-

1*H*-喹啉-4-酮(330)



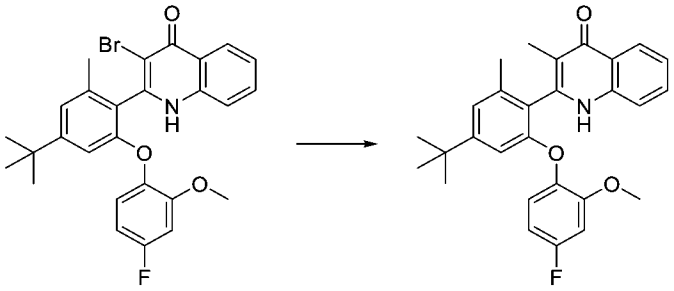
【1150】 將$Pd(PPh_3)_4$ (8 mg，0.007 mmol)、3-溴-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮(化合物318，25 mg，0.044 mmol，構型異構物之混合物)及異丙烯基硼酸(7 mg，0.08 mmol)於二噁烷(300 µL)及磷酸鉀水溶液(110 µL，1.0 M，0.11 mmol)中之混合物之在110℃在氮氣下加熱1 h。混合物藉由矽膠層析(8 g二氧化矽，0-60%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末狀之2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-異丙烯基-1*H*-喹啉-4-酮(330，7.2 mg，34%)。ESI-MS *m/z*計算值471.22，實驗值472.4 $(M+1)^+$。構型異構物之混合物藉由手性SFC使用ChiralPak IG管柱(250×10 mm)，5 µm；50℃分離，移動相為16%甲醇(20 mM NH_3)、84% CO_2，10.0 mL/min

【1151】 峰1 (331)：2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-異丙烯基-1*H*-喹啉-4-酮。ESI-MS *m/z*計算值471.22，實驗值472.4 $(M+1)^+$;滯留時間：4.49 min，在以下分析型SFC條件：ChiralPak IG (150 x 2.1 mm), 3 µm; 55 °C, 8%甲醇(20 mM NH_3), 92 % CO_2, 1.8 mL/min, 8分鐘運行。

【1152】 峰2 (332)：2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-異丙烯基-1*H*-喹啉-4-酮。ESI-MS *m/z*計算值471.22，實驗值472.4 $(M+1)^+$;滯留時間：5.61 min，在以下分析型SFC條件：ChiralPak

IG (150 x 2.1 mm), 3 μm; 55 °C, 8%甲醇(20 mM NH_3), 92 % CO_2, 1.8 mL/min, 8分鐘運行。

2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-甲基-1H-喹啉-4-酮(333及334)



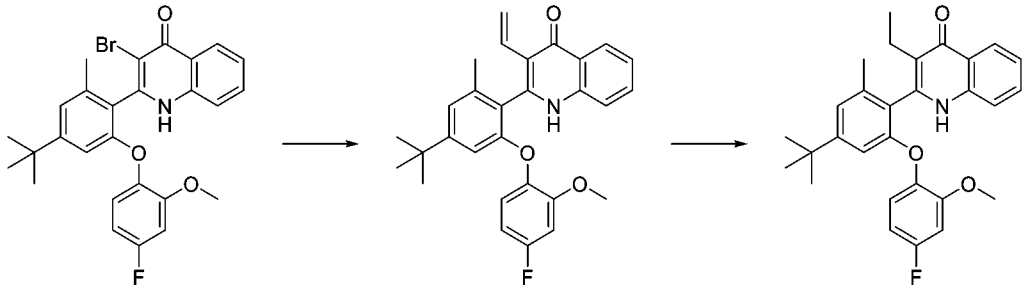
【1153】 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-甲基-1H-喹啉-4-酮係由3-溴-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1H-喹啉-4-酮(318)及2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼環己烷使用化合物330中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值445.1，實驗值446.0 $(M+1)^+$。構型異構物之所得混合物在55℃藉由手性SFC使用Phenomenex LUX-4管柱(250 ×10 mm；5 μm)分離。移動相為24% MeOH (具有20 mM NH_3)、76% CO_2，10 mL/min流速。

【1154】 峰1 (333)：2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-甲基-1H-喹啉-4-酮(1.8 mg，65%)ESI-MS*m/z*計算值445.21，實驗值446.0$(M+1)^+$；滯留時間：3.32分鐘。

峰2 (334)：2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-甲基-1H-喹啉-4-酮(2.2 mg，79%)ESI-MS*m/z*計算值445.1，實驗值446.0$(M+1)^+$；滯留時間：4.33分鐘。滯留時間使用以下分析型SFC條件測定：Phenomenex LUX-4管柱(150×2.1 mm；3 μm)，在55℃。移動相為15% MeOH (具有20 mM NH_3)、85% CO_2，1.8 mL/min流速。

2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-乙基-1*H*-

喹啉-4-酮(335)



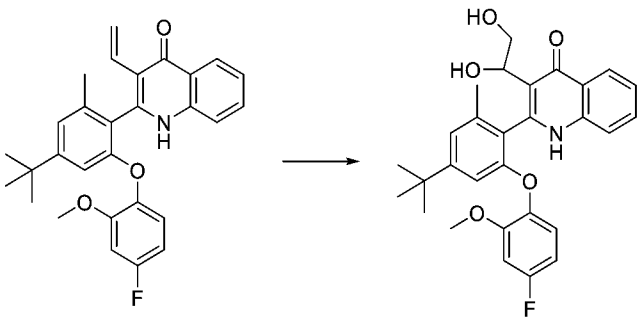
【1155】 **步驟1**：2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-乙烯基-1*H*-喹啉-4-酮

【1156】 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-乙烯基-1*H*-喹啉-4-酮係由3-溴-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮(318)使用化合物330中發現之類似程序及乙烯基硼酸來製備。ESI-MS *m/z*計算值457.21，實驗值458.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.71 min。

【1157】 **步驟2**：2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-乙基-1*H*-喹啉-4-酮(335)

【1158】 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-乙烯基-1*H*-喹啉-4-酮(7 mg，0.015 mmol)於甲醇(400 μL)中之溶液在氫氣氛下在10% Pd/C (1 mg)下攪拌12 h。反應溶液經由Celite®過濾，濃縮，隨後溶解於含10%甲醇之DCM中且經由矽柱過濾。濃縮濾液，得到呈構型異構物之混合物形式的2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-乙基-1*H*-喹啉-4-酮(335，5.0 mg，70%)。ESI-MS *m/z*計算值459.22，實驗值460.0 $(M+1)^+$。

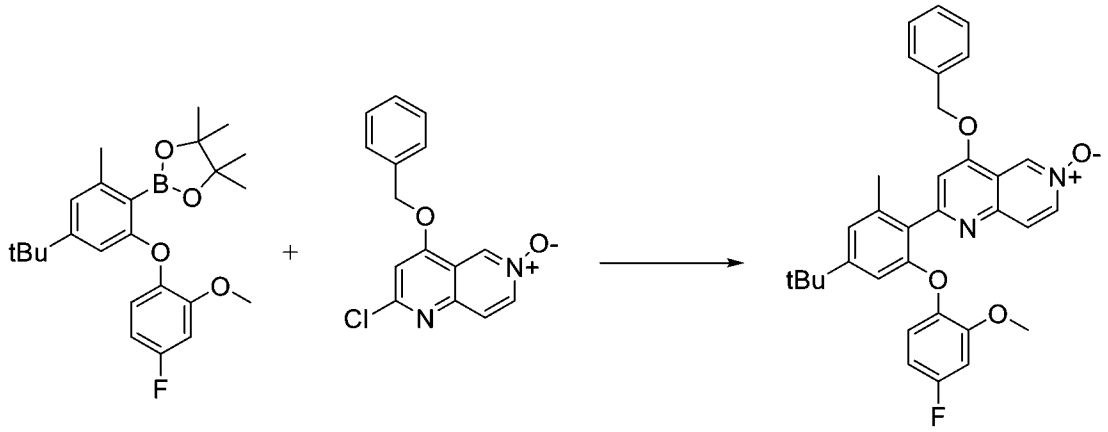
2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-喹啉-4-酮(336)



【1159】 將2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-乙烯基-1*H*-喹啉-4-酮(335，步驟1，11.2 mg，0.0245 mmol)溶解於丙酮(120 μL)及水(250 μL)中且用4-甲基-4-氧負離子基-味啉-4-鎓(8 μL，4.8 M，0.04 mmol)及OsO_4 (25 μL，2.5 w/v%於^{t}BuOH中，0.0025 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌20 min，隨後分配於10%亞硫酸氫鈉水溶液與乙酸乙酯之間。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且*在真空中*濃縮。藉由逆相HPLC (C18，1-99% CH_3CN/5mM HCl)純化，得到呈立體異構物之混合物形式的2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-喹啉-4-酮(336，0.9 mg，4%)。ESI-MS *m/z* 計算值491.21，實驗值492.4 $(M+1)^+$；滯留時間：2.21 min。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 4H), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 5H), 2.18 (d, *J* = 14.5 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 9H)。

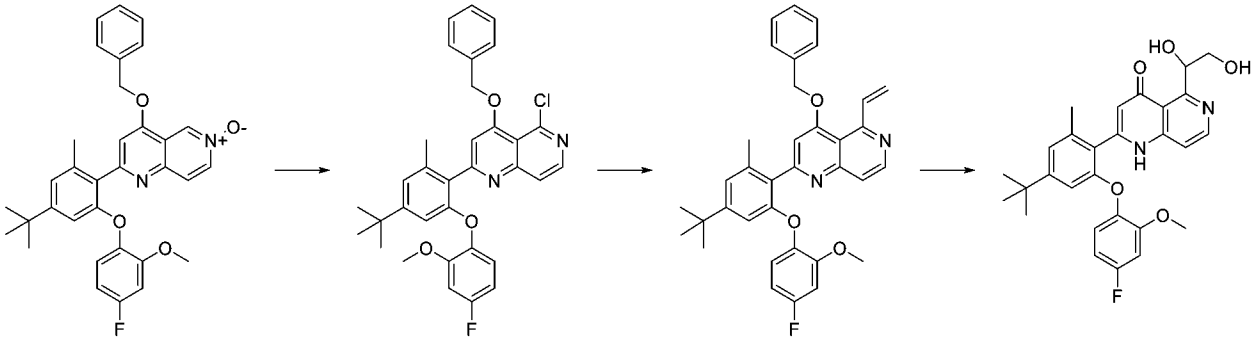
2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-1,6-啉啶-4-酮(337)

【1160】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-氧負離子基-1,6-啉啶-6-鎓



【1161】 4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-氧負離子基-1,6-啉啶-6-鎓係由中間物A-4步驟2及中間物B-4使用中間物B-34步驟1中發現之類似程序及碳酸氫鈉作為鹼來製備。ESI-MS *m/z*計算值538.23，實驗值539.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.29 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.81 (dd, *J*= 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (dd, *J*= 9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.57 - 6.50 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.25 (s, 9H) ppm; ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -115.99 - -116.17 (m, 1F) ppm。

【1162】 **步驟2**：4-苯甲氧基-2-[4-三級-丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-氯-1,6-啉啶



【1163】 4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-氯-1,6-啉啶係由4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-氧負離子基-1,6-啉啶-6-鎓使用化合物13步驟2中

發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值556.19，實驗值557.3 $(M+1)^+$；滯留時間：2.51 min。

【1164】**步驟3**：4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-乙烯基-1,6-萘啶

【1165】將4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-氯-1,6-萘啶(43 mg，0.073 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(15 mg，0.11 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2.DCM$ (3 mg，0.004 mmol)及DIPEA (15 mg，20 μL，0.11 mmol)於氮脫氣之乙醇(0.5 mL)中之混合物在100℃在密封管中攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑。殘餘物在真空下吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(12 g二氧化矽，5-60%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-乙烯基-1,6-萘啶(14 mg，33%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 17.0, 10.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 - 6.50 (m, 2H), 6.28 (dd, *J* = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -116.43 - -116.70 (m, 1F)。 ESI-MS *m/z*計算值548.25，實驗值549.3 $(M+1)^+$。

【1166】**步驟4**：1-[4-苯甲氧基-2-[4-三級-丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1,6-萘啶-5-基]乙烷-1,2-二醇

【1167】1-[4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1,6-萘啶-5-基]乙烷-1,2-二醇係由4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-乙烯基-1,6-萘啶使用化合物

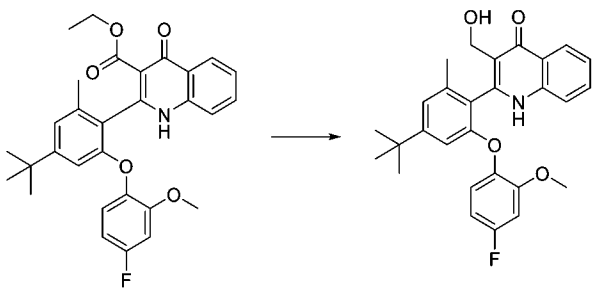
336中發現之類似程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值582.25，實驗值583.4 $(M+1)^+$。

【1168】 **步驟5**：2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(337)

【1169】 將1-[4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1,6-萘啶-5-基]乙烷-1,2-二醇(49 mg，0.08 mmol)及10% Pd/C (20 mg，50%潤濕，0.0094 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液在氫氣氛下攪拌4 h。過濾及藉由逆相層析(C18，2-60% CH_3CN (0.1%甲酸)/0.1%甲酸水溶液)純化，接著藉由製備型TLC純化(2×)使用含12%甲醇之乙酸乙酯作為溶離劑純化，得到呈白色固體狀之2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-1,6-萘啶-4-酮(337，6 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.19 (s, 9H)。^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -114.78 (s, 1F)。 ESI-MS *m/z*計算值492.21，實驗值493.2 $(M+1)^+$。

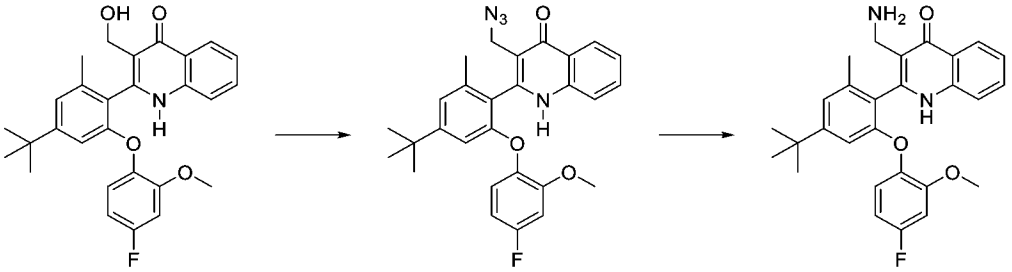
2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(羥基甲基)-1*H*-喹啉-4-酮(338)

【1170】 **步驟1**：2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(羥基甲基)-1*H*-喹啉-4-酮



【1171】 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-喹啉-3-甲酸乙酯(36，57 mg，0.11 mmol)於DCM (1.2 mL)中之溶液用LiBH4 (225 μL，0.5 M，0.1125 mmol)處理且在室溫下攪拌2 h。混合物藉由添加飽和NH_4Cl淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經乾燥，過濾且濃縮，得到2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(羥基甲基)-1*H*-喹啉-4-酮(338，43 mg，82%)。ESI-MS *m/z*計算值461.20，實驗值462.3 $(M+1)^+$。

3-(胺甲基)-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮(339)



【1172】 **步驟1：**3-(疊氮基甲基)-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮

【1173】 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(羥基甲基)-1*H*-喹啉-4-酮(338，117 mg，0.254 mmol)於THF (940 μL)中之溶液在0℃用DBU (95 μL，0.64 mmol)處理且攪拌5 min。逐滴添加DPPA (140 mg，110 μL，0.509 mmol)且歷經2 h使混合物逐漸升溫到室溫。混合物用飽和碳酸氫鈉稀釋，使用乙酸乙酯萃取且濃縮。藉由矽膠層

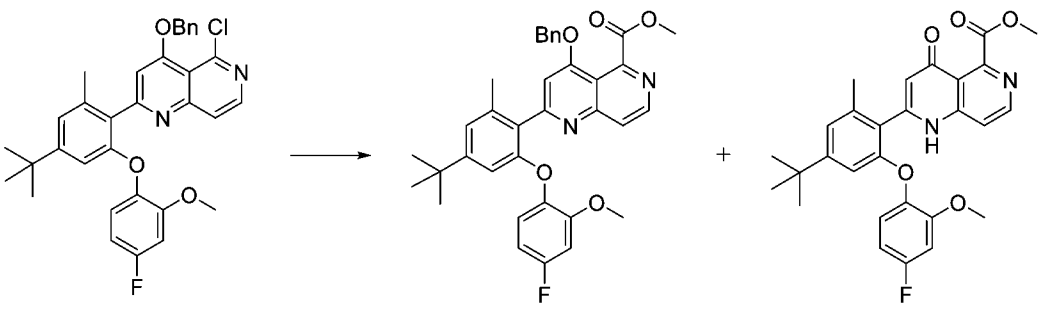
析純化，得到呈白色固體狀之3-(疊氮基甲基)-2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮(47.5 mg，38%)。ESI-MS *m/z* 計算值486.21，實驗值487.4 $(M+1)^+$。

【1174】 **步驟2**：3-(胺甲基)-2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮(339)

【1175】 將3-(疊氮基甲基)-2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮(27 mg，0.056 mmol)及10% Pd/C (6.5 mg)於甲醇(1 mL)中之混合物在40℃在氫氣氛下攪拌30 min。混合物經由Celite®墊過濾，濃縮且使用逆相HPLC (C18，1-99% CH_3CN/5mM HCl)純化，得到呈白色固體狀之3-(胺甲基)-2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-喹啉-4-酮(339，12.4 mg，49%)。ESI-MS *m/z* 計算值460.22，實驗值461.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (td, *J* = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)。

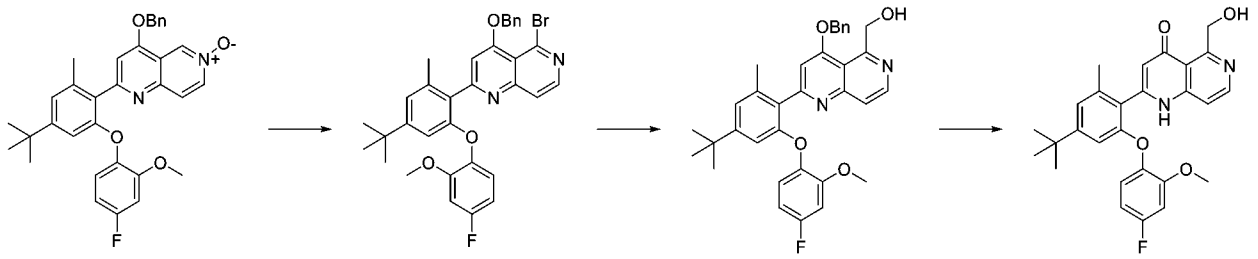
2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲酸甲酯(340)

【1176】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1,6-萘啶-5-甲酸甲酯及2-[4-*三級*丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲酸甲酯(340)



【1177】向安裝有壓力計之壓力玻璃管中裝入4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-氯-1,6-啶啶(337，步驟1，388 mg，0.697 mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM (20 mg，0.025 mmol)、氮脫氣之甲醇(8 mL)及DIPEA (103.88 mg，0.14 mL，0.8038 mmol)。反應器用氮氣吹掃，隨後用一氧化碳吹掃。將反應混合物在80℃在一氧化碳70 psi壓力下攪拌20 h。在冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮混合物。殘餘物在真空下吸附於矽膠上且藉由矽膠層析(40 g二氧化矽，30-100%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈白色固體狀的苯甲基保護之產物4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1,6-啶啶-5-甲酸甲酯(141 mg，35%)，ESI-MS *m/z*計算值580.24，實驗值581.3 $(M+1)^+$；滯留時間：2.37 min及呈白色固體狀的去保護產物2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲酸甲酯(340，147 mg，43%)，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.19 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -114.71 - -115.04 (m, 1F)。 ESI-MS *m/z*計算值490.19，實驗值491.3 $(M+1)^+$。

2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-(羥基甲基)-1*H*-1,6-啶啶-4-酮(341)



【1178】 **步驟1**：4-苯甲氧基-5-溴-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1,6-啉啶

【1179】 4-苯甲氧基-5-溴-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1,6-啉啶係由4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-氧負離子基-1,6-啉啶-6-鎓(337，步驟1)使用化合物337步驟2中發現之類似程序且使用$POBr_3$來製備。ESI-MS *m/z*計算值600.14，實驗值601.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.73 min.

【1180】 **步驟2**：[4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1,6-啉啶-5-基]甲醇

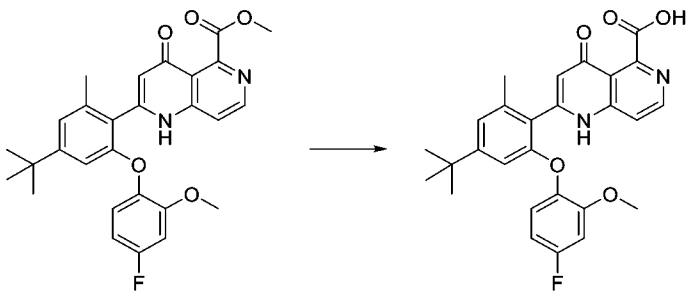
【1181】 將4-苯甲氧基-5-溴-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1,6-啉啶(100 mg，0.150 mmol)，三丁基錫烷基甲醇(90 mg，0.28 mmol)及$Pd(Ph_3)_4$ (17 mg，0.015 mmol)於甲苯(1.5 mL)中之混合物在80℃攪拌12 h。使混合物冷卻至室溫且在氮氣流下移除溶劑。將殘餘物溶解於乙腈(2 mL)中且用庚烷(2 × 4 mL)洗滌。在減壓下濃縮乙腈層。藉由矽膠層析(12g二氧化矽，10-80%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈淡黃色固體狀之[4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1,6-啉啶-5-基]甲醇(52 mg，63%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 6.54 (ddd, *J* = 8.7,

7.9, 2.9 Hz, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -116.17 - -116.40 (m, 1F)。 ESI-MS *m/z*計算值552.24，實驗值553.4 $(M+1)^+$。

【1182】 **步驟3**：2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-(羥基甲基)-1*H*-1,6-啶啶-4-酮(341)

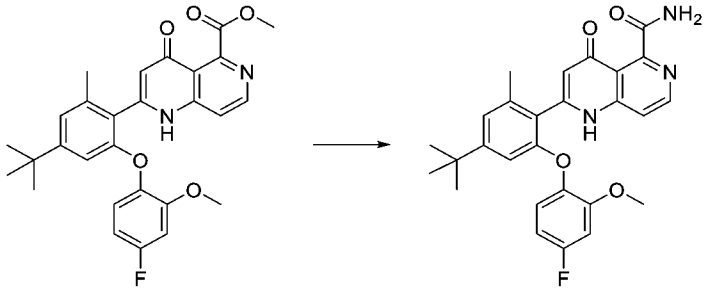
【1183】 向[4-苯甲氧基-2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1,6-啶啶-5-基]甲醇(50 mg，0.091 mmol)於乙酸乙酯(1 mL)及甲醇(0.6 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (潤濕，14 mg，0.0066 mmol)且將混合物在氫氣氛下攪拌4 h。在氫氣下攪拌40 h後，逐次地添加三個份額外的10% Pd/C (潤濕，14 mg，0.0066 mmol)。反應混合物隨後用DCM (6 mL)稀釋，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相層析(C18，2-70% CH_3CN (0.1%甲酸)/水(0.1%甲酸)純化，得到呈白色固體狀之2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-(羥基甲基)-1*H*-1,6-啶啶-4-酮(341，20 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (br s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.59 - 5.51 (m, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.19 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -114.83 (br s, 1F)。 ESI-MS *m/z* 計算值462.20，實驗值463.2 $(M+1)^+$。

2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲酸(342)



【1184】 2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲酸(342)係由化合物340使用中間物B-11步驟4中發現之類似酯水解程序來製備。ESI-MS *m/z*計算值476.17，實驗值477.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.15 (br s, 1H), 12.24 (br s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.19 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -114.88 (br s, 1F)。

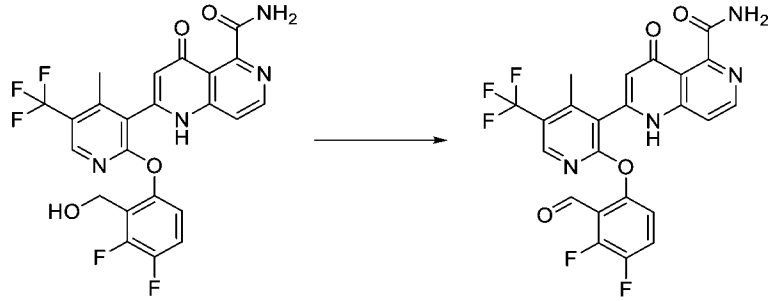
2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺(343)



【1185】 將2-[4-三級丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲酸甲酯(340，40 mg，0.082 mmol)於氨(7 M於甲醇中) (1.5 mL，7 M，10.5 mmol)中之溶液在室溫下攪拌60 h，接著在40℃攪拌8 h。添加額外的氨(7 M於甲醇中) (1 mL，7 M，7 mmol)且將混合物在40℃下攪拌隔夜。將混合物濃縮且又用氨(7 N於甲醇中) (1.5 mL，7 M，10.5 mmol)處理且在60℃在密封管中加熱隔夜。混合物用氮氣流濃

縮且藉由逆相層析(C18，2-20% CH_3CN (0.1%甲酸)/0.1%甲酸水溶液)純化，得到呈白色固體狀之2-[4-三級-丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺(343，32 mg，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (br s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.77 (td, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.19 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -114.73 - -115.00 (m, 1F)。 ESI-MS*m/z*計算值475.19，實驗值476.3 $(M+1)^+$。

2-[2-(3,4-二氟-2-甲醯基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺(344)

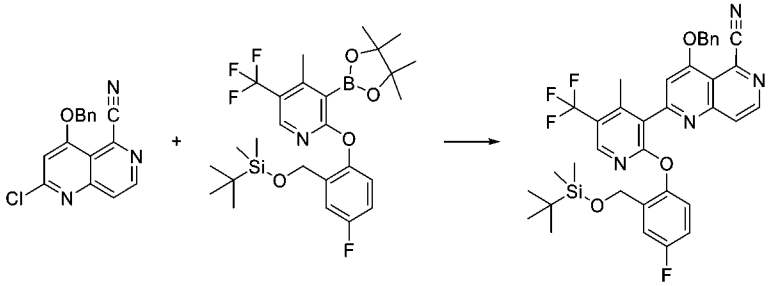


【1186】 向2-[2-[3,4-二氟-2-(羥基甲基)苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺(48 mg，0.088 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(56 mg，0.13 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用額外DCM (20 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)洗滌。分離有機層且濃縮。殘餘物藉由逆相層析(C18，0-40%乙腈/水，各自含有0.1%氫氧化銨)純化且將含產物之溶離份冷凍乾燥。所得固體藉由逆相層析(C18，0-40%乙腈/水，各自含有0.1%甲酸)進一步純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲醯基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啉啶-5-甲醯胺(344，15 mg，34%)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.39 (br s, 1H), 2.39 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.2 (d, J = 29.4 Hz, 3F), -139.8--139.8 (m, 1F), -141.7 (dd, J = 21.3, 8.7 Hz, 1F)。 ESI-MS *m/z*計算值504.09，實驗值505.12 $(M+1)^+$。

2-[2-[4-氟-2-(羥基甲基)苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(345)

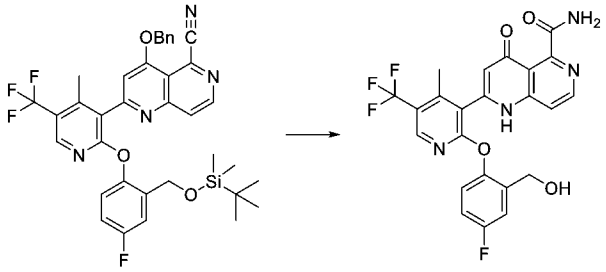
【1187】**步驟1**：4-苯甲氧基-2-[2-[2-[[三級-丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-氟-苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-5-甲腈



【1188】將4-苯甲氧基-2-氯-1,6-萘啶-5-甲腈(225 mg，0.723 mmol)、三級丁基-[[5-氟-2-[[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]甲氧基]-二甲基-矽烷(420 mg，0.737 mmol)及碳酸鉀(300 mg，2.17 mmol)於二噁烷(8 mL)及水(2 mL)中之混合物用氬脫氣10 min。添加Pd(dppf)Cl_2 (53 mg，0.072 mmol)且將混合物在120℃在微波照射下攪拌45 min。將反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(30 mL)之間。有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(0.5-10% EtOAc/庚烷)純化，得到4-苯甲氧基-2-[2-[2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-氟-苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-5-甲腈(330 mg，67%)。ESI-MS *m/z*計算值

674.23，實驗值675.22 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H, *J* = 9.2, 2.6 Hz), 7.18 (s, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), -0.03 (t, 6H, *J* = 3.0 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.42--61.15 (m, 3F), -115.95.0--116.24 (m, 1F)。

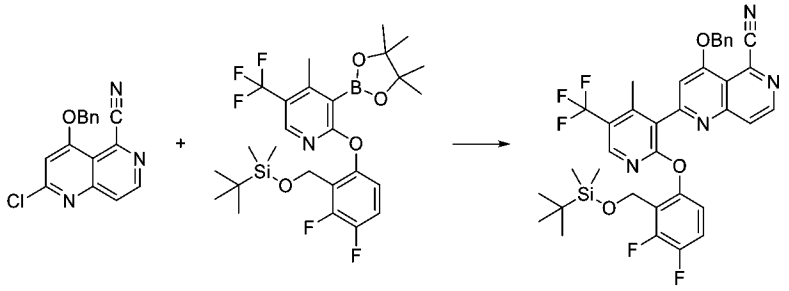
【1189】 **步驟2**：2-[2-[4-氟-2-(羥基甲基)苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(345)



【1190】 將4-苯甲氧基-2-[2-[2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-氟-苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-5-甲腈(310 mg，0.4575 mmol)於甲苯(4.5 mL)及TFA (3 mL)中之溶液在70℃攪拌16 h。將混合物冷卻至室溫,隨後在減壓下濃縮且與甲苯(3 × 25 mL)及DCM (3 × 25 mL)共沸。藉由逆相層析(0-40%乙腈/水，具有0.1%v/v氨)純化，得到2-[2-[4-氟-2-(羥基甲基)苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(345，47 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H, *J* = 9.5, 2.9 Hz), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.2 (s, 3F), -116.7 (s, 1F)。ESI-MS *m/z*計算值488.11，實驗值489.0 $(M+1)^+$。

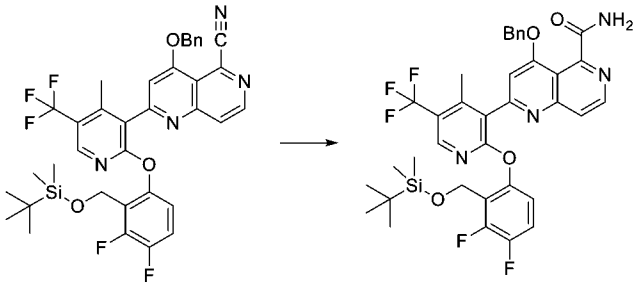
2-[2-[3,4-二氟-2-(羥基甲基)苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(346)

【1191】 **步驟1**：4-苯甲氧基-2-[2-[2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,4-二氟-苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-5-甲腈



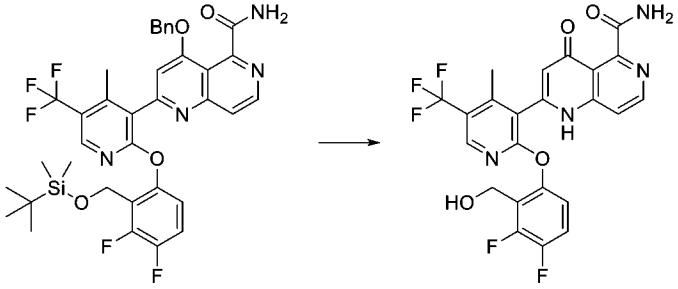
【1192】 4-苯甲氧基-2-[2-[2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,4-二氟-苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-5-甲腈係由4-苯甲氧基-2-氯-1,6-萘啶-5-甲腈及三級丁基-[[2,3-二氟-6-[[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]甲氧基]-二甲基-矽烷使用化合物345步驟1中發現之類似程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.79 (qd, *J* = 4.4, 1.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 0.64 (s, 9H), -0.14 (s, 6H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.6 (s, 3F), -139.0 (dd, *J* = 21.0, 8.4 Hz, 1F), -139.9 (ddd, *J* = 21.4, 9.5, 3.8 Hz, 1F)。 ESI-MS *m/z* 計算值692.22，實驗值693.17 $(M+1)^+$。

【1193】 **步驟2**：4-苯甲氧基-2-[2-[2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,4-二氟-苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-5-甲醯胺



【1194】 4-苯甲氧基-2-[2-[2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,4-二氟-苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗌啶-5-甲腈(20 mg，0.029mmol)及碳酸鉀(12 mg，0.087 mmol)於DMSO (2 mL)中之混合物用H_2O_2 (50 μL，35 %w/w，0.20 mmol)逐滴處理，同時維持溶液溫度<20℃。將混合物在室溫下攪拌3 h，隨後用DCM (30 mL)稀釋。溶液用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到4-苯甲氧基-2-[2-[2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,4-二氟-苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗌啶-5-甲醯胺(20 mg，95%)。ESI-MS *m/z*計算值710.24，實驗值711.2 $(M+1)^+$。

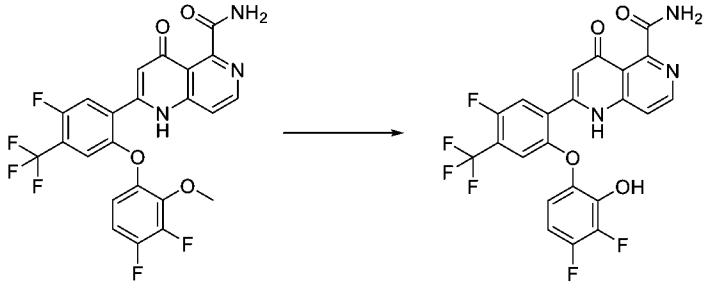
【1195】 **步驟3**：2-[2-[3,4-二氟-2-(羥基甲基)苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗌啶-5-甲醯胺(346)



【1196】 向4-苯甲氧基-2-[2-[2-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,4-二氟-苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-嗌啶-5-甲醯胺(160 mg，0.225 mmol)於乙酸乙酯(30 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (24 mg，0.023 mmol)且將混合物在氫氣氛下攪拌8 h。混合物經由Celite®過濾，用乙酸乙酯沖洗且*在真空中*濃縮。將殘餘物負載於ISOLUTE SCX-2

料筒(5 g，25 mL)上且使其靜置10 min。用甲醇接著10%氨/甲醇溶離得到2-[2-[3,4-二氟-2-(羥基甲基)苯氧基]-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(346，83 mg，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -62.1 (d, *J* = 35.2 Hz, 3F), -142.5 (dd, *J* = 20.5, 8.2 Hz, 1F), -143.0 (td, *J* = 10.1, 6.9 Hz, 1F)。ESI-MS *m/z*計算值506.10，實驗值507.14 $(M+1)^+$。

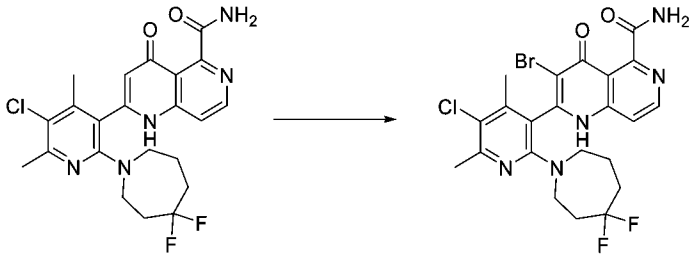
2-[2-(3,4-二氟-2-羥基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(347)



【1197】 在約0℃向2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(152，20 mg，0.040 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加BBr_3之溶液(120 μL，1.0 M於DCM中，0.12 mmol)。1.5 h之後，添加額外的BBr_3 (120 μL，1.0 M於DCM中，0.12 mmol)，接著添加DCM (1 mL)且將混合物攪拌隔夜。隨後添加額外的BBr_3 (120 μL，1.0 M於DCM中，0.12 mmol)及DCM (1 mL)且將混合物攪拌30 min。混合物用甲醇(1 mL)及NaOH水溶液(120 μL，1.0 M，0.12mmol)稀釋，隨後攪拌10 min。將混合物濃縮且藉由逆相HPLC (C18，含有0.1%氫氧化銨梯度之乙腈/水)純化，得到2-[2-(3,4-二氟-2-羥基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺雙銨

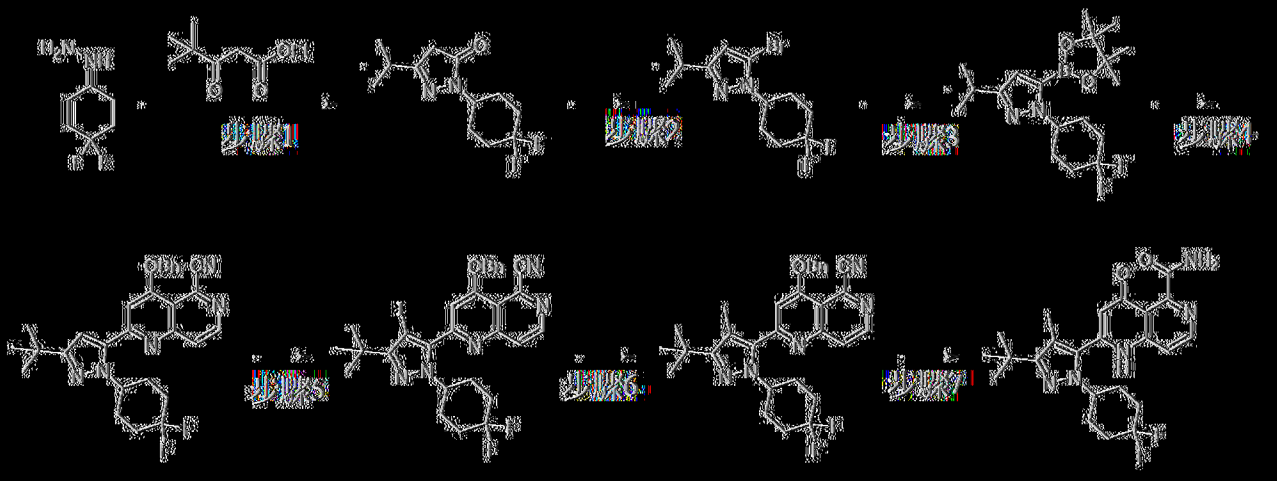
鹽(347，10.3 mg，49%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 9.2, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H)。 ESI-MS *m/z*計算值495.07，實驗值496.3 $(M+1)^+$。

3-溴-2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(348)



【1198】 向2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(HCl鹽) (8 mg，0.016 mmol)於DCM (300 μL)及乙酸(150 μL)中之溶液中一次性添加NBS (4 mg，0.02 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16 h。將混合物濃縮，溶解於DMSO中，過濾且藉由逆相HPLC (C18，1-99%乙腈/5 mM HCl，歷經15 min)純化，得到3-溴-2-[5-氯-2-(4,4-二氟氮卓-1-基)-4,6-二甲基-3-吡啶基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(348，1.3 mg，15%)。ESI-MS *m/z*計算值539.05，實驗值540.2 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.41 (m, 2H), 3.29 - 3.10 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.22 (s, 5H), 1.97 (m, 2H), 1.83 - 1.55 (m, 2H)。

代表性流程



2-[5-三級]丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(349)

步驟1：5-三級]丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4*H*-吡唑-3-酮

向(4,4-二氟環己基)肼2HCl (3.0 g，12.8 mmol)於乙醇(60 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(12.5 mL，89.7 mmol)及4,4-二甲基-3-側氧基戊酸乙酯(2.64 g，15.3 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液。將所得混合物在回流下加熱3天。冷卻時，在減壓下移除揮發物。將殘餘物與庚烷(2 × 20 mL)及甲醇(2 × 30 mL)一起共蒸發。將所得固體溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且用水及鹽水洗滌。分離各相且將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡棕色固體狀之5-三級]丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4*H*-吡唑-3-酮(3.61 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.98 - 1.79 (m, 4H), 1.19 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -94.26 (br d, *J* = 237.1 Hz, 1F), -101.04 (br d, *J* = 237.1 Hz, 1F)。 ESI-MS *m/z*計算值258.15，實驗值259.2 $(M+1)^+$。

步驟2：5-溴-3-三級]丁基-1-(4,4-二氟環己基)吡唑

向5-三級]丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4*H*-吡唑-3-酮(210 mg，0.488

mmol)於乙腈(3 mL)中之攪拌懸浮中添加氧溴化磷(160 mg，0.558 mmol)。將混合物在100℃下攪拌16 h。冷卻至室溫後，將混合物傾入水(10 mL)中且用MTBE (2 × 20 mL)萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到呈黃色油狀之5-溴-3-*三級*丁基-1-(4,4-二氟環己基)吡唑(160 mg，99%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.12 (s, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 4H), 2.04 - 1.84 (m, 4H), 1.26 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -95.37 (br. d, *J* = 235.7 Hz, 1F), -99.38 (br. d, *J* = 234.3 Hz, 1F)。 ESI-MS *m/z*計算值320.07，實驗值321.1 $(M+1)^+$。

步驟3：3-*三級*丁基-1-(4,4-二氟環己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡唑

在-78℃在氬氣下向5-溴-3-*三級*丁基-1-(4,4-二氟環己基)吡唑(738 mg，2.16 mmol)於THF (20.5 mL)中之溶液中逐滴添加*含n*-BuLi之己烷(1.5 mL，1.6 M，2.4 mmol)且將混合物在此溫度攪拌30 min。添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(502 mg，0.550 mL，2.70 mmol)於THF (2 mL)中之溶液且在-78℃繼續攪拌2 h。使混合物升溫至室溫，隨後用飽和氯化銨水溶液(25 mL)淬滅。混合物用水(25 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。合併之萃取物用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到3-*三級*丁基-1-(4,4-二氟環己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡唑(812 mg，60%)。ESI-MS *m/z*計算值368.24，實驗值369.27 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.56 (s, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 4H), 2.03-1.81 (m, 4H), 1.32 (s, 12H), 1.27 (s, 9H)。

步驟4：4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-1,6-嗪啶-5-甲腈

向3-三級丁基-1-(4,4-二氟環己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡唑(1.05 g，2.00 mmol)及4-苯甲氧基-2-氯-1,6-嗪啶-5-甲腈(590 mg，2.00 mmol)於二噁烷(16 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(552 mg，3.99 mmol)及水(4 mL)，接著添加$Pd(PPh_3)_4$ (231 mg，0.200 mmol)。將所得混合物在120℃(微波輻射)加熱1 h。將混合物冷卻，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(5-50%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-1,6-嗪啶-5-甲腈(685 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.47-7.32 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.47-5.38 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。 ESI-MS *m/z*計算值501.23，實驗值502.3 $(M+1)^+$。

步驟5：4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-碘-吡唑-3-基]-1,6-嗪啶-5-甲腈

向4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-1,6-嗪啶-5-甲腈(1.62 g，3.13 mmol)於乙腈(60 mL)中之懸浮液中添加NIS (845 mg，3.76 mmol)且將混合物在90℃加熱16 h。添加額外的NIS (845 mg，3.76 mmol)且繼續加熱6 h。添加另一份NIS (1.06 g，4.71 mmol)且再繼續加熱16 h。將混合物冷卻，用水(120 mL)稀釋，且藉由過濾收集所得固體。固體用水(2 × 20 mL)洗滌且乾燥，得到4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-

(4,4-二氟環己基)-4-碘-吡唑-3-基]-1,6-嗦啶-5-甲腈(1.82 g，86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.47-7.34 (m, 4H), 5.58 (s, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.83-1.65 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。 ESI-MS *m/z*計算值627.13，實驗值628.25 $(M+1)^+$。

替代地，吡唑環可使用NCS在類似條件下氯化，得到中間物4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-4-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-1,6-嗦啶-5-甲腈(36 mg，77%)。ESI-MS *m/z*計算值535.20，實驗值536.5 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 4H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.71 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

替代地，吡唑環可使用NBS在類似條件下溴化，得到中間物4-苯甲氧基-2-[4-溴-5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-1,6-嗦啶-5-甲腈(1.943 g，93%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。 ESI-MS *m/z*計算值579.15，實驗值580.2 $(M+1)^+$。

步驟6：4-苯甲氧基-2-[5-三級-丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-1,6-嗦啶-5-甲腈

向4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-碘-吡唑-3-基]-1,6-嗦啶-5-甲腈(129 mg，0.191 mmol)及三甲基環三硼氧烷(48 mg，0.38

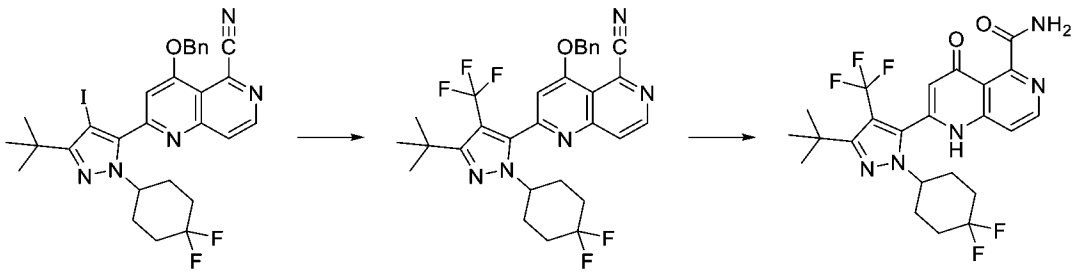
mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(80 mg，0.58 mmol)，接著添加$Pd(dppf)Cl_2$ (14 mg，0.019 mmol)。將所得混合物在120℃加熱1 h (微波輻射)。混合物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 25 mL)萃取。合併之萃取物用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-1,6-萘啶-5-甲腈(134 mg，87%)。ESI-MS *m/z*計算值515.25，實驗值516.3 $(M+1)^+$。

步驟7：2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺

將4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-1,6-萘啶-5-甲腈(215 mg，0.380 mmol)於甲苯(5 mL)及TFA (5 mL，65 mmol)中之混合物在70℃加熱10 h。將混合物冷卻，濃縮且藉由逆相層析(C18，20-100%乙腈/水，含有0.1%甲酸)純化，得到2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(167 mg，99%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.27-2.11 (m, 4H)。 2.11 (s, 3H), 1.94-1.78 (m, 4H), 1.35 (s, 9H)。 ESI-MS *m/z*計算值443.21，實驗值444.22 $(M+1)^+$。

2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(350)

步驟1：4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]-1,6-萘啶-5-甲腈



將4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-碘-吡唑-3-基]-1,6-萘啶-5-甲腈(89 mg，0.14 mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(136 mg，90 μL，0.71 mmol)、HMPA (124 mg，120 μL，0.690 mmol)及碘化銅(31 mg，0.16 mmol)於DCM (2.6 mL)中之溶液在70℃攪拌20 h。冷卻時，混合物用乙酸乙酯(20 mL)稀釋且用水(2×10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]-1,6-萘啶-5-甲腈(112 mg，133%)。ESI-MS *m/z*計算值569.22，實驗值570.32 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 4H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。 2H 藉由水峰觀測到在1.72-1.55處之質子。

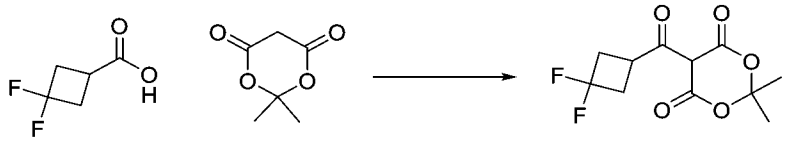
步驟2：2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺

將4-苯甲氧基-2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]-1,6-萘啶-5-甲腈(252 mg，0.423 mmol)於甲苯(5 mL)及TFA (5 mL，65 mmol)中之溶液在70℃加熱6 h。藉將混合物冷卻，濃縮且藉由逆相層析(40-100%乙腈/水，含有0.1%甲酸)純化，得到2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺(135 mg，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.50

(d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 2.16-1.87 (m, 8H), 1.34 (s, 9H)。 ESI-MS *m/z*計算值497.19實驗值498.19 $(M+1)^+$。

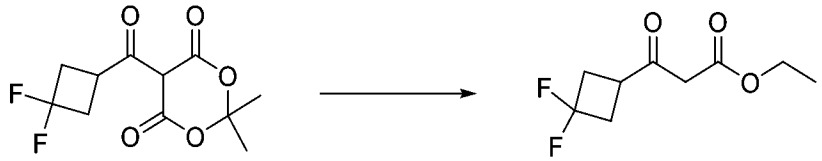
代表性酮酯構建塊合成

步驟1：5-(3,3-二氟環丁烷羰基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮



在0℃向3,3-二氟環丁烷甲酸(10.0 g，73.5 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加DMAP (9.0 g，73.7 mmol)、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(10.6 g，73.5 mmol)及EDCI(HCl) (16.8 g，73.6 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌16小時。混合物隨後用水(200 mL)淬滅且分離各層。有機層用2 NHCl (2×100 mL)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到5-(3,3-二氟環丁烷羰基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(17.1 g，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32-4.27 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 4H), 1.74 (s, 6H)。

步驟2：3-(3,3-二氟環丁基)-3-側氧基-丙酸乙酯



將5-(3,3-二氟環丁烷羰基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(10 g，36.231 mmol)於IMS (工業甲基化酒精，70 mL)中之溶液在90℃加熱16 h。將混合物冷卻且在真空下濃縮，得到3-(3,3-二氟環丁基)-3-側氧基-丙酸乙酯(7.5 g，95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.28-4.17 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.30-3.19 (m, 1H), 2.89-2.67 (m, 4H), 1.33-1.26 (m, 3H)。

ESI-MS *m/z*計算值206.08，實驗值205.1 $(M-1)^-$。

以下化合物使用針對化合物349所展示之通用途徑來合成。吡唑硼酸酯係由適當烷基或芳基肼及適當之β-酮酯合成。鈴木偶合接著適當的去保護/腈水解，得到以下化合物。

表13

化合物編號	化合物名稱	MW &實驗值 $[M+H]^+$	**NMR (以ppm為單位的偏移量)**
351	2-[5-三級丁基-2-[4-(三氟甲基)環己基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺(順式及反式異構物之混合物)	461.48; 462.3	
352	2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	481.42; 482.15	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.46 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 4H)。
353	2-[5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	429.46; 430.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.39 - 2.17 (m, 4H), 2.11 - 1.78 (m, 4H), 1.34 (s, 9H)。
354	2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	483.43; 484.19	
355	2-[5-(3,3-二氟環丁基)-2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	477.45; 478.21	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 4H), 2.30-2.13 (m, 4H), 1.99-1.80 (m, 7H)。
356	2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-[1-(三氟甲基)環丁基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-啶啶-5-甲醯胺	495.45; 496.19	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.46 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.60-5.55 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 4H), 2.48-1.89 (m, 10H)。

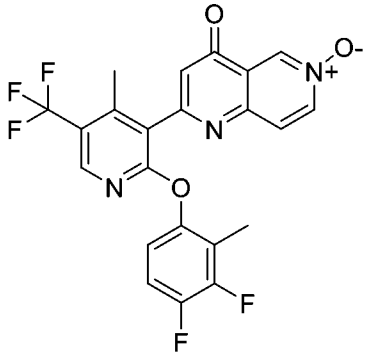
357	2-[5-三級丁基-2-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-甲基-吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	433.48; 434.21	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.92 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。
358	2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	477.45; 478.23	
359	2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-(1-甲基環丁基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	441.47; 442.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.39 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 2.53-1.88 (m, 14H), 1.54 (s, 3H)。
360	2-[2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-5-[1-(三氟甲基)環丁基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	509.47; 510.21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.65 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 4H), 2.41-1.75 (m, 13H)。
361	2-[4-溴-2-(4,4-二氟環己基)-5-[1-(三氟甲基)環丁基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	574.34; 574.13	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.71 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.79 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.41-1.72 (m, 10H)。
362	2-[2-(4,4-二氟環己基)-5-(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)-4-甲基-吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	491.48; 492.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.14 (q, *J* = 14.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.34 - 2.10 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.00 - 1.76 (m, 4H), 1.55 (s, 3H)。
363	2-[2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-5-(1-甲基環丁基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	455.5; 456.23	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.32-1.81 (m, 16H), 1.49 (s, 3H)。
364	2-[2-(4,4-二氟環己基)-7,7-二甲基-5,6-二氫-4*H*-吲唑-3-基]-4-側氧基-	455.5; 456.23	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (br

	1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺		d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.32-2.09 (m, 4H), 2.00-1.64 (m, 6H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)。
365	2-[5-三級丁基-4-甲基-2-[4-(三氟甲基)環己基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺(順式及反式異構物之混合物)	475.51; 476.4	
366	2-[4-溴-2-(4,4-二氟環己基)-5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	561.08; 562.13	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 4.44-4.34 (s, 1H), 2.30-2.11 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.70 (s, 6H)。
367	2-[4-溴-2-(4,4-二氟環己基)-5-(1-甲基環丁基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	519.11; 520.13	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.62 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 5H), 1.90-1.71 (m, 3H), 1.55 (s, 3H)。
368	3-溴-2-[5-三級丁基-4-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	541.07; 542.24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 1H), 2.19 - 1.85 (m, 8H), 1.39 (s, 9H)。
369	2-[2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-5-[1-(三氟甲基)環戊基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	523.5; 524.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.63 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 2.59 (td, *J* = 12.6, 6.1 Hz, 2H), 2.35-2.21 (m, 6H), 2.15 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H)。
370	2-[2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	497.46; 498.21	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.00-1.78 (m, 4H), 1.62 (s, 6H)。
371	2-[4-溴-2-(4,4-二氟環己基)-5-(3,3-	556.35; 557.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

	二氟-1-甲基-環丁基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺		8.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.40 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.20 (q, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 4H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.60 (s, 3H)。
372	2-[5-三級丁基-4-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-3-甲氧基-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	493.93; 494.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.39 - 2.01 (m, 5H), 1.99 - 1.74 (m, 3H), 1.44 (s, 9H)。
373	2-[5-三級丁基-4-氯-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	463.91; 464.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 6.41 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 2.40 - 2.10 (m, 4H), 2.06 - 1.81 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。
374	2-[4-溴-5-三級丁基-2-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	508.36; 509.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.31-2.21 (m, 4H), 2.02-1.79 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。
375	2-[2-(4,4-二氟環己基)-4-甲基-5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	495.45; 496.18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.64 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 2.38-2.17 (m, 7H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 2H), 1.38 (q, *J* = 3.8 Hz, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H)。
376	2-[5-三級丁基-2-(4-氟-2-甲基-苯基)吡唑-3-基]-4-側氧基-1*H*-1,6-萘啶-5-甲醯胺	419.45; 420.22	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.32 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 6.99-6.89 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。
377	2-(3-(三級丁基)-1-(4-氟苯甲基)-1*H*-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-萘啶-5-甲醯胺	419.45; 420.21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.35 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)。

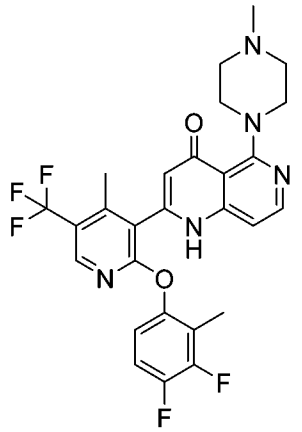
378	2-(3-(三級丁基)-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺	433.49; 434.21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.51 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。
379	2-(3-(三級丁基)-1-((4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺		
380	2-(3-(三級丁基)-1-((4,4-二氟環己基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺		
381	2-(3-(三級丁基)-1-(4-氟-2-甲基苯甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺		
382	2-(3-(三級丁基)-1-(4-氟-2-甲基苯甲基)-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺		
383	2-(3-(三級丁基)-1-((3,3-二氟環丁基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺		
384	2-(3-(三級丁基)-1-((3,3-二氟環丁基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-嗦啶-5-甲醯胺		

實例18



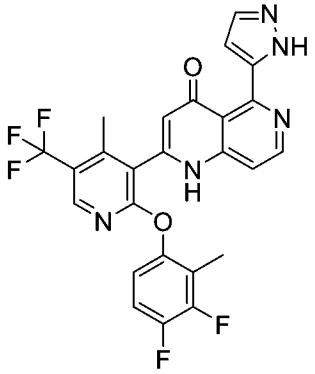
2-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-側氧基-415-1,6-嗦啶6-氧化物(385)經由與本文所揭示之方法類似的製程來製備。

實例19



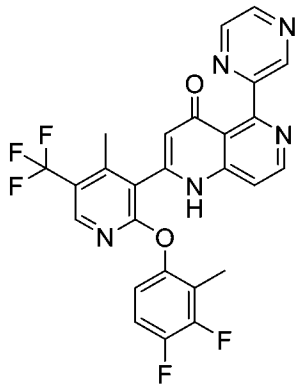
2-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(4-甲基哌啉-1-基)-1,6-嗦啶-4(1H)-酮(386)經由與本文針對化合物188所揭示之方法類似的製程來製備。ESI-MS *m/z*計算值545.185，實驗值546.3 $(M+1)^+$。

實例20



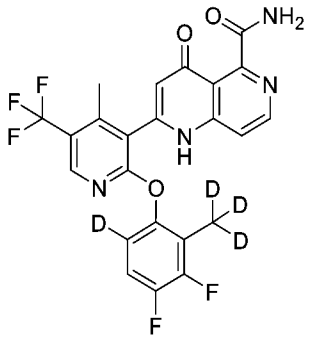
2-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,6-嗦啶-4(1H)-酮(387)經由與本文針對化合物212所揭示之方法類似的製程來製備。ESI-MS *m/z*計算值513.12，實驗值514.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.43 (br s, 1H), 12.58 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.35 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (d, J = 2.3 Hz, 3H)。

實例21



2-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(吡咯-2-基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮(388)經由與本文針對化合物212所揭示之方法類似的製程來製備。ESI-MS *m/z*計算值525.12，實驗值526.2 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。

實例22



2-(2-(3,4-二氟-2-(甲基-d_3)苯氧基-6-*d*)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-萘啶-5-甲醯胺(389)經由與本文所揭示之方法類似的製程來製備。

實例23

偵測及量測Nav抑制特性之E-VIPR分析

【1199】 鈉離子通道為電壓依賴性蛋白質，其可藉由施加電場來誘

導膜電壓變化而活化。電刺激儀器及使用方法(稱為E-VIPR)描述於國際公開案第WO 2002/008748 A3號及C-J.Huang等人，*Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential*, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006)中，其兩者皆以全文引用之方式併入本文中。儀器包含微量滴定盤處理器、用於激勵香豆素染料同時同步記錄香豆素及氧喏發射之光學系統、波形產生器、電流控制或電壓控制放大器及插入至分析盤孔中之平行電極對。在整合式電腦控制下，此儀器將經使用者程式化之電刺激方案傳遞至微量滴定盤之孔內的細胞。

【1200】 在運行E-VIPR分析法之前16-20小時，將表現具有完全通道活性之人類$Na_V1.8$之截短形式的HEK細胞以25,000個細胞/孔之密度接種至預塗有基質膠的微量滴定384孔盤中。在接種至細胞盤中之前，向最終細胞懸浮液中添加2.5-5% KIR2.1 BacMam病毒。使HEK細胞在補充有10% FBS (胎牛血清，合格，Sigma #F4135)、1% NEAA (非必需胺基酸，Gibco #11140)、1% HEPES (Gibco #15630)、1%青黴素-鏈黴素(青黴素-鏈黴素；Gibco #15140)及5 μg /ml殺稻瘟菌素(Gibco #R210-01)之杜爾貝科氏改良伊格爾氏培養基(DMEM)中。使細胞在5層CellSTACK培養腔室或具有通氣帽之細胞培養燒瓶中在90-95%濕度及5% CO_2下擴增。

【1201】 **試劑及儲備溶液：**

【1202】 100 mg/mL之Pluronic F-127 (Sigma #P2443)，於無水DMSO中

【1203】 化合物培養盤：Corning384孔聚丙烯圓底#3656

【1204】 細胞盤：384孔經組織培養物處理之盤(Greiner #781091-

2B)

【1205】 2.5-5% KIR 2.1 Bacmam病毒(自製)，如J. A. Fornwald等人, *Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System*, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016)之章節3.3中所描述來製備，其全部內容以引用之方式併入。所使用之濃度可取決於各批料之病毒效價。

【1206】 含5 mM DiSBAC$_6$(3) (一種電壓敏感性氧喏受體，CAS編號169211-44-3；5-[3-(1,3-二已基六氫-4,6-二側氧基-2-硫酮基-5-嘧啶基)-2-丙烯-1-亞基]-1,3-二已基二氫-2-硫酮基-4,6(1H,5H)-嘧啶二酮)之無水DMSO。DiSBAC$_6$(3)之製備與DiSBAC$_4$(3)類似，如*Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells*, Gonzalez, J.E.及Tsien, R.Y. (1995) *Biophys. J.* 69, 1272-1280中所描述。

【1207】 在無水DMSO中製備5 mM CC2-DMPE，一種可商購之膜結合香豆素磷脂FRET供體(ThermoFisher Scientific目錄號K1017，CAS編號393782-57-5；十四烷酸，1,1'-[(1R)-1-[8-(6-氯-7-羥基-2-側氧基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-羥基-3-氧負離子基-8-側氧基-2,4-二氧雜-7-氮雜-3-磷辛-1-基]-1,2-乙二基]酯)。另外，參見*Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer*, Gonzalez, J.E.及Tsien, R.Y. (1997) *Chem. Biol.* 4, 269-277。

【1208】 在H_2O中製備電壓分析法背景抑制化合物(VABSC-1) (89-363 mM，用於保持溶解性之範圍)

【1209】 人類血清(HS，Millipore #S1P1-01KL，或Sigma SLBR5469V及SLBR5470V，呈50%/50%混合物形式，用於25%分析法最

終濃度)

【1210】 浴液1緩衝液：

含160 mM氯化鈉(9.35 g/L)、4.5 mM氯化鉀(0.335 g/L)、10 mM葡萄糖(1.8 g/L)、1 mM氯化鎂(無水)(0.095 g/L)、2 mM氯化鈣(0.222 g/L)、10 mM HEPES (2.38 g/L)之水。

【1211】 Na/TMA Cl浴液1緩衝液：

含96 mM氯化鈉(5.61 g/L)、4.5 mM氯化鉀(0.335 g/L)、64 mM四甲基銨(TMA)-Cl (7.01 g/L)、10 mM葡萄糖(1.8 g/L)、1 mM氯化鎂(無水)(0.095 g/L)、2 mM氯化鈣(0.222 g/L)、10 mM HEPES (2.38 g/L)之水。

【1212】 已基染料溶液(2×濃度)：

含有0.5% β-環糊精(在每次使用前新鮮製備，Sigma #C4767)、8 μM CC2-DMPE及2 μM $DiSBAC_6(3)$之浴液1緩衝液。藉由添加等於CC2-DMPE與$DiSBAC_6(3)$之組合體積之10% Pluronic F127儲備液來製備溶液。製備之次序為首先將Pluronic及CC2-DMPE混合，隨後添加$DiSBAC_6(3)$，隨後在渦旋的同時添加浴液1/β-環糊精。

【1213】 化合物裝載緩衝液(2×濃度)：含有50% HS (實驗運行中省略，不存在人類血清(HS))、1 mM VABSC-1、0.2 mg/ml BSA (於浴液-1中)、9 mM KCl、0.625% DMSO之Na/TMA Cl 浴液1緩衝液。

【1214】 分析方案(7個關鍵步驟)：

【1215】 1)為了在各孔中達到最終濃度，在11點劑量反應，3倍稀釋物中，自0.075 mM之中間儲備液濃度將375 nL各化合物以240倍所需最終濃度預先以點滴形式(在純DMSO中)添加至聚丙烯化合物盤中，在細胞

盤中得到300 nM最終濃度之最高劑量。將媒劑對照物(純DMSO)及陽性對照物(現有的$Na_v1.8$抑制劑，在分析法中最終為25 μM於DMSO中)分別手動添加至各盤之最外側管柱中。化合物盤用45微升/孔之化合物上樣緩衝液回填，在將化合物1:1轉移至細胞盤中(參見步驟6)後，產生化合物之240倍稀釋物。分析中之所有孔之最終DMSO濃度為0.625% (向化合物裝載緩衝液中補充0.75% DMSO，得到0.625%之最終DMSO濃度)。調整此分析法稀釋方案使得能夠在存在HS之情況下或在最終分析法體積改變時測試更高的劑量範圍。

【1216】 2)製備己基染料溶液。

【1217】 3)製備細胞盤。在分析當天，抽吸培養基且用80 μL浴液-1緩衝液洗滌細胞三次，各孔中保持25 μL殘餘體積。

【1218】 4)向細胞盤中每孔施配25 μL己基染料溶液。在室溫或環境條件下在黑暗中培育細胞20分鐘。

【1219】 5)向化合物盤中每孔施配45 μL化合物裝載緩衝液。

【1220】 6)用每孔80 μL浴液-1緩衝液洗滌細胞盤三次，保留25 μL殘餘體積。隨後，以25微升/孔自化合物盤轉移至各細胞盤中。在室溫/環境條件下，培育混合物30分鐘。

【1221】 7)使用對稱兩相波形，使用電流控制型放大器遞送刺激波脈衝，用E-VIPR讀取含有化合物之細胞盤。使用者程式化電刺激方案為1.25-4 Amp且在10 Hz下遞送4毫秒脈衝寬度(取決於電極組成)持續10秒。進行各孔之刺激前記錄0.5秒以獲得未受刺激之強度基線。刺激波形後為0.5秒刺激後記錄以檢查達至靜止狀態之弛豫。在200 Hz採集率下量測所有E-VIPR反應。

〔1222〕 資料分析：

〔1223〕 對資料進行分析，且以460 nm及580 nm通道中所量測之發射強度的標準化比率形式報導。隨時間變化之反應以使用下式獲得之比率形式報導：

$$R(t) = \frac{(\text{強度}_{460\ nm})}{(\text{強度}_{580\ nm})}$$

〔1224〕 藉由計算初始(R_i)及最終(R_f)比率來標準化資料。此等為在部分或所有預刺激時段期間及在刺激時段期間之樣本點期間的平均比率值。隨後計算螢光比率(R_f/R_i)且作為時間之函數報導。

〔1225〕 藉由在存在陽性對照物之情況下及在不存在藥理學試劑(DMSO媒劑陰性對照物)之情況下進行分析法來獲得對照反應。對陰性(*N*)及陽性(*P*)對照之反應如上計算。隨後，化合物拮抗劑活性% *A*定義為：

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

其中X為在存在測試化合物之情況下在脈衝訓練開始時比率反應之最大幅度或動作電位峰之數目。使用此分析方案，繪製劑量反應曲線且產生本發明之各種化合物之IC_{50}值。

〔1226〕 在上文所描述之E-VIPR分析中量測之IC_{50}值小於0.5 μM的化合物包括：5、7-27、29-31、33-36、39-71、73-82、84-94、96-132、134-137、139-152、154-156、158-169、171-174、176-178、180-192、194-280、283-302、304、306-311、313-319、321-330、332、333、335-345、349-378及386-388。

〔1227〕 在上文所描述之E-VIPR分析中量測之IC_{50}值小於2 μM且

大於或等於0.5 μM的化合物包括：3、4、28、32、38、95、133、138、170、175、179、281、282、312、320、331、346及347。

【1228】 在上文所描述之E-VIPR分析中量測之IC_{50}值小於5 μM且大於或等於2 μM的化合物包括：6及334。

【1229】 在上文所描述之E-VIPR分析中量測之IC_{50}值大於或等於5 μM 化合物包括：1、2、37、153、193、303及305。

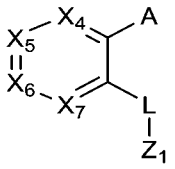
【1230】 在針對化合物72、83、157、348、379-385及389描述之E-VIPR分析中未測定IC_{50}值。

【1231】 可在不背離熟習此項技術者顯而易見之範疇的情況下對本文所述之實施例進行多種修改及改變。本文所述之特定實施例僅作為實例提供。

【發明申請專利範圍】

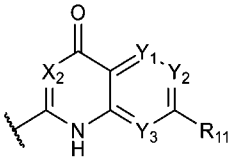
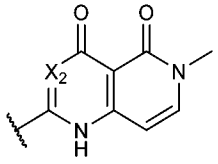
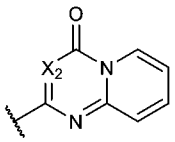
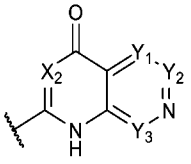
【請求項1】

一種式(I)化合物，



I ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  、  、  或  ；

L為-O-、單鍵、-O-C(R)$_2$-、-C(R)$_2$-、-C(R)$_2$-O-或-N(R)-；

各R獨立地為H、鹵基或C$_1$-C$_6$烷基；

X$_2$為N或CR$_2$；

X$_4$為N或CR$_4$；

X$_5$為N或CR$_5$；

X$_6$為N或CR$_6$；

X$_7$為N或CR$_7$；

Y$_1$為N或CR$_{1a}$；

Y$_2$為N、$^+$N-O$^-$或CR$_{2a}$；

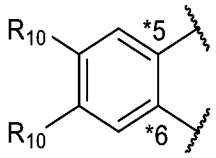
Y$_3$為N或CR$_{3a}$；

R$_2$為H、鹵基、C$_1$-C$_6$烷基、(C$_1$-C$_6$伸烷基)-NR$_8$R$_9$、C$_2$-C$_6$烯基、C$_1$-C$_6$烷氧基、(C$_1$-C$_6$伸烷基)-OH、C(O)OR$_8$或CH(OH)(CH$_2$)$_m$(CHOH)$_n$(CH$_2$)$_p$H；

R$_4$、R$_5$、R$_6$及R$_7$定義如下：

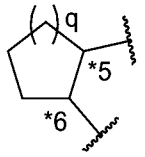
(i) R_4、R_5、R_6及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經一或多個烷基、鹵基或OH取代之C_3-C_6環烷基；

(ii) R_4及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經一或多個鹵基取代之C_3-C_6環烷基；且R_5及R_6連同其所附接之碳原子一起形成下式之環：



；或

(iii) R_4及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基或經一或多個鹵基取代之C_3-C_6環烷基；且R_5及R_6連同其所附接之碳原子一起形成下式之環：



；

R_8及R_9各自獨立地為H或C_1-C_6烷基；

各R_{10}獨立地為H或鹵基；

R_{1a}為H、鹵基、CN、C_1-C_6烷基、OH、$C(O)NR_{12}R_{13}$、C_1-C_6烷氧基、$NR_{12}R_{13}$、$NR_8C(O)NR_8R_9$、(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR_8R_9$、(C_1-C_6伸烷基)-OH、$C(O)OR_{12}$、OR_{12}、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、$N=S(=O)(CH_3)_2$、N=S(=O)R'R''、5員至10員雜芳基或4員至10員雜環基，其中該5員至10員雜芳基或4員至10員雜環基中之雜環基或雜芳基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、鹵基、側氧基、$C(O)NR_8R_9$、NR_8R_9、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6伸烷基)-OH、(C_1-C_6伸烷基)-O-(C_1-C_6烷基)及(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9；

R'及R''連同其所連接之S原子一起形成4員至7員雜環基；

R_{11}、R_{2a}及R_{3a}各自獨立地為H、鹵基、CN、C_1-C_6烷基、$C(O)NR_8R_9$或C_1-C_6烷氧基；

R_{12}及R_{13}各自獨立地為H、$C(O)(C_1$-C_6烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9、$CH_2CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、視情況經一或多個OH取代之$C_1$-$C_6$烷基、茚滿基、($C_1$-$C_6$伸烷基)-($C_3$-$C_6$環烷基)、($C_1$-$C_6$伸烷基)-苯基、($C_1$-$C_6$伸烷基)-(5員雜環基)、$C_4$-$C_7$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5員至6員雜芳基或4員至7員雜環基，其中該茚滿基、(C_1-C_6伸烷基)-(C_3-C_6環烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-苯基、(C_1-C_6伸烷基)-(5員雜環基)、C_4-C_7環烷基、C_6-C_{10}芳基、5員至6員雜芳基或4員至7員雜環基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基；

Z_1為3員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基、4員至10員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該3員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基、4員至10員雜環基或5員至6員雜芳基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、CD_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、CH_2OH、C(O)H及C_1-C_6鹵烷氧基；

m、*n*及*p*各自獨立地為0或1；且

*q*為1、2或3，

其中當X_2為N時，則：

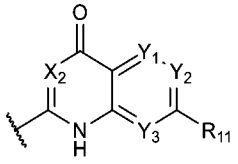
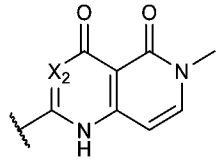
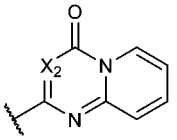
L為O，且Z_1為苯基，其中該苯基經2至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基；或

L為單鍵，且Z_1為4員至10員雜環基，其中該4員至10員雜環基經2至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基；及

其中當X_2、X_4、X_5、X_6及X_7各自為CH，L為單鍵且Z_1為苯基時，則該苯基經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  、  或  ；

R_{1a}為H、鹵基、CN、C_1-C_6烷基、OH、$C(O)NR_{12}R_{13}$、C_1-C_6烷氧基、$NR_{12}R_{13}$、(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR_8R_9$、(C_1-C_6伸烷基)-OH、$C(O)OR_{12}$、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$或$N=S(=O)(CH_3)_2$；及

R_{12}及R_{13}各自獨立地為H、$C(O)(C_1$-C_6烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9、$CH_2CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、視情況經一或多個OH取代之$C_1$-$C_6$烷基。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為單鍵或-$C(R)_2$-；

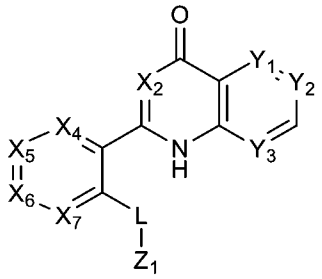
X_2為CR_2；

Z_1為4員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基或5員至6員雜芳基，其中該4員至10員環烷基、3員至10員環烯基、苯基或5員至6員雜芳基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、

OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-A-1)

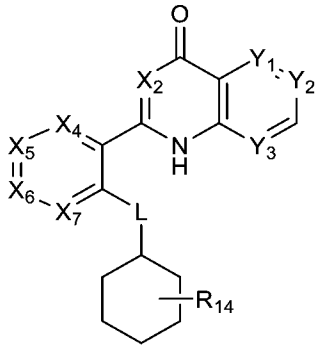


I-A-1 ，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-A-2)



I-A-2 ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各R_{14}係選自鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【請求項6】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R_{14}為鹵基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y_2

為N。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4、R_5、R_6及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經一或多個烷基、鹵基或OH取代之C_3-C_6環烷基。

【請求項9】

如請求項4至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y_1為CR_{1a}。

【請求項10】

如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{1a}為$C(O)NR_{12}R_{13}$。

【請求項11】

如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{12}及R_{13}各自為H。

【請求項12】

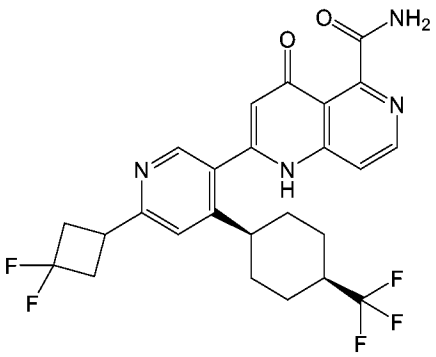
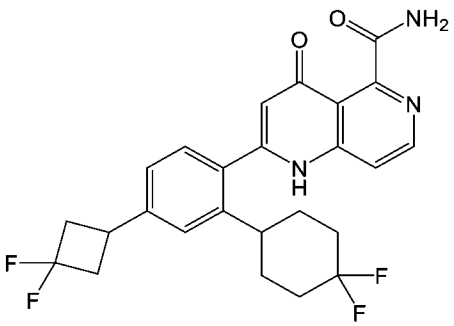
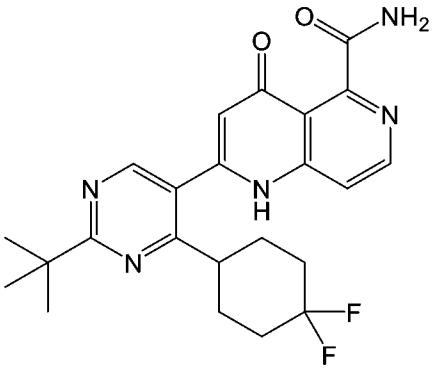
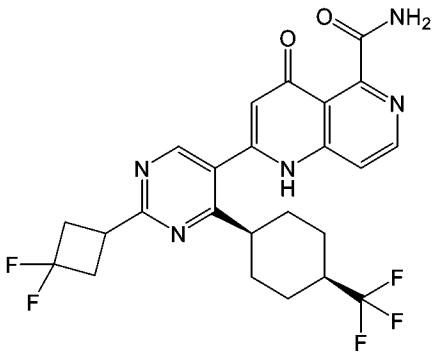
如請求項3至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_2為H。

【請求項13】

如請求項3至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為單鍵。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中該化合物為


、

、

或

，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項15】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為單鍵；

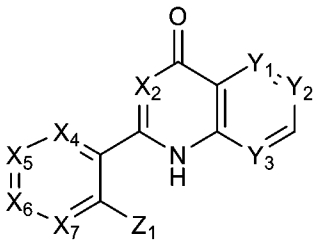
X_2為CR_2；

R_{1a}為H、鹵基、CN、OH、$C(O)NR_{12}R_{13}$、C_1-C_6烷氧基、-$NR_{12}R_{13}$、(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR_8R_9$、(C_1-C_6伸烷基)-OH、$C(O)OR_{12}$、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$或$N=S(=O)(CH_3)_2$；及

Z_1為4員至10員雜環基，其中該4員至10員雜環基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【請求項16】

如請求項15之化合物，其中該化合物具有式(I-B-1)

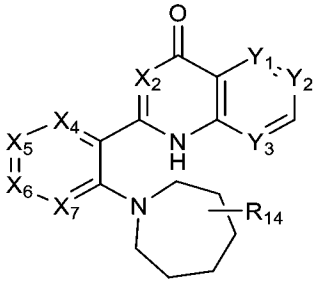


I-B-1 ，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項17】

如請求項15之化合物，其中該化合物具有式(I-B-2)



I-B-2 ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各R_{14}係選自鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【請求項18】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R_{14}為鹵基。

【請求項19】

如請求項15至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y_2為N。

【請求項20】

如請求項15至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4、R_5、R_6及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情

況經一或多個烷基、鹵基或OH取代之C_3-C_6環烷基。

【請求項21】

如請求項16至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y_1為CR_{1a}。

【請求項22】

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{1a}為$C(O)NR_{12}R_{13}$。

【請求項23】

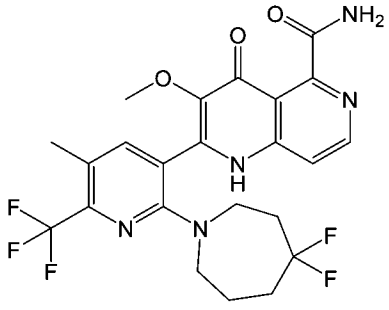
如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{12}及R_{13}各自為H。

【請求項24】

如請求項15至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_2為C_1-C_6烷氧基。

【請求項25】

如請求項15至24中任一項之化合物，其中該化合物為



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項26】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

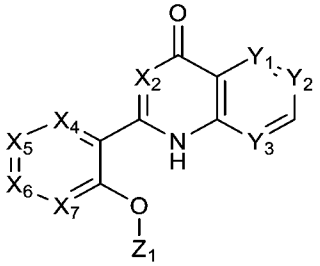
L為O、-O-$C(R)_2$-或-$C(R)_2$-O-；

Z_1為苯基、4員至10員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該苯基、4

員至10員雜環基或5員至6員雜芳基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、CH_2OH、C(O)H及C_1-C_6鹵烷氧基。

【請求項27】

如請求項26之化合物，其中該化合物具有式(I-C-1)

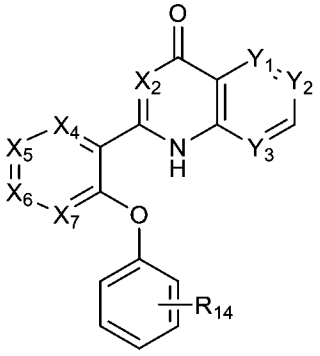


I-C-1 ，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項28】

如請求項26之化合物，其中該化合物具有式(I-C-2)



I-C-2 ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R_{14}係選自鹵基、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【請求項29】

如請求項26至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y_2為N。

【請求項30】

如請求項26至29中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4、R_5、R_6及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經一或多個烷基、鹵基或OH取代之C_3-C_6環烷基。

【請求項31】

如請求項27至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y_1為CR_{1a}。

【請求項32】

如請求項31之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{1a}為$C(O)NR_{12}R_{13}$。

【請求項33】

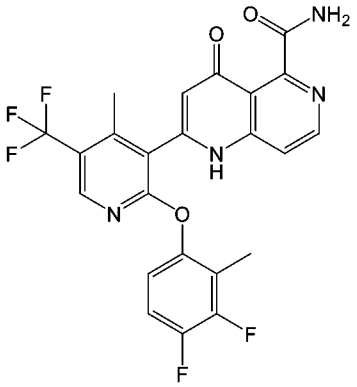
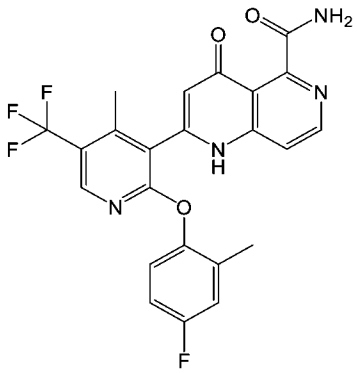
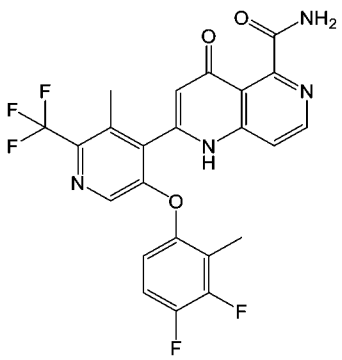
如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{12}及R_{13}各自為H。

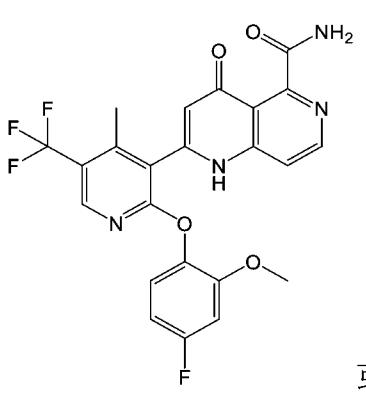
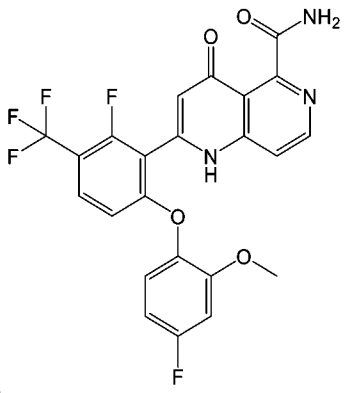
【請求項34】

如請求項26至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X_2為CR_2且R_2為H。

【請求項35】

如請求項26至34中任一項之化合物，其中該化合物為


、

、

、

或 ，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項36】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為-O-或單鍵；

X_4為CR_4；

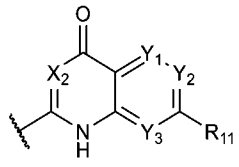
X_6為CR_6；

R_4、R_5、R_6及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經一或多個鹵基取代之C_3-C_6環烷基；

Z_1為3員至10員環烷基或苯基，其中該3員至10員環烷基或苯基可未經取代或可經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷基。

【請求項37】

如請求項36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  ；

X_2為CR_2；

Y_1為CR_{1a}；

Y_2為N或CR_{2a}；

Y_3為CR_{3a}；

R_{11}、R_{2a}及R_{3a}各自為H；

R_{1a}為$C(O)NR_{12}R_{13}$、$NR_{12}R_{13}$、$NR_8C(O)NR_8R_9$、OR_{12}、N=S(=O)R'R''、5員至10員雜芳基或4員至10員雜環基，其中該5員至10員雜芳基或4員至10員雜環基中之雜環基或雜芳基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、鹵基、側氧基、$C(O)NR_8R_9$、NR_8R_9、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6伸烷基)-OH、(C_1-C_6伸烷基)-O-(C_1-C_6烷基)及(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9；

R'及R''連同其所連接之S原子一起形成4員至7員雜環基；及

R_{12}及R_{13}各自獨立地為H、$C(O)(C_1$-C_6烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9、$CH_2CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、視情況經一或多個OH取代之$C_1$-$C_6$烷基、茚滿基、($C_1$-$C_6$伸烷基)-($C_3$-$C_6$環烷基)、($C_1$-$C_6$伸烷基)-苯基、($C_1$-$C_6$伸烷基)-(5員雜環基)、$C_4$-$C_7$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5員至6員雜芳基或4員至7員雜環基，其中該茚滿基、(C_1-C_6伸烷基)-(C_3-C_6環烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-苯基、(C_1-C_6伸烷基)-(5員雜環基)、C_4-C_7環烷基、C_6-C_{10}芳基、5員至6員雜芳基或4員至7員雜環基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基。

【請求項38】

如請求項37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_{1a}為$C(O)NR_{12}R_{13}$；及

R_{12}及R_{13}各自獨立地為H、視情況經一或多個OH取代之C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-(C_3-C_6環烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-苯基、(C_1-C_6伸烷基)-(5員雜環基)、C_4-C_7環烷基、C_6-C_{10}芳基、5員至6員雜芳基或

4員至7員雜環基，其中該(C_1-C_6伸烷基)-(C_3-C_6環烷基)、(C_1-C_6伸烷基)-苯基、(C_1-C_6伸烷基)-(5員雜環基)、C_4-C_7環烷基、C_6-C_{10}芳基、5員至6員雜芳基或4員至7員雜環基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6伸烷基)-OH及C_1-C_6烷氧基。

【請求項39】

如請求項37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_{1a}為4員至10員雜環基，其中該4員至10員雜環基中之雜環基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、$C(O)NR_8R_9$、NR_8R_9、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基。

【請求項40】

如請求項37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_{1a}為5員至10員雜芳基，其中該5員至10員雜芳基中之雜芳基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：鹵基、側氧基、$C(O)NR_8R_9$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6伸烷基)-OH、(C_1-C_6伸烷基)-O-(C_1-C_6烷基)及(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9。

【請求項41】

如請求項37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_{1a}為$NR_{12}R_{13}$；

R_{12}為H；且

R_{13}為(C_1-C_6伸烷基)-(5員雜環基)、C_4-C_7環烷基、C_6-C_{10}芳基、5員至6員雜芳基或4員至7員雜環基，其中該(C_1-C_6伸烷基)-(5員雜環基)、C_4-C_7環烷基、C_6-C_{10}芳基、5員至6員雜芳基或4員至7員雜環基

視情況經1至4個選自以下之取代基取代：OH、側氧基、C_1-C_6烷基及(C_1-C_6伸烷基)-OH。

【請求項42】

如請求項37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_{1a}為OR_{12}；及

R_{12}為C_3-C_6環烷基或5員至6員雜環基，其中該C_3-C_6環烷基或5員至6員雜環基視情況經1至4個C_1-C_6烷氧基取代基取代。

【請求項43】

如請求項37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_{1a}為$NR_{12}R_{13}$；及

R_{12}及R_{13}各自獨立地為H、C(O)(C_1-C_6烷基)或(C_1-C_6伸烷基)-NR_8R_9。

【請求項44】

如請求項37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

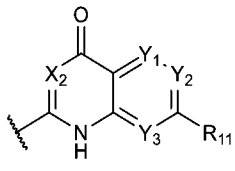
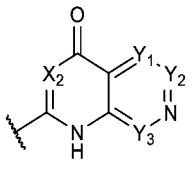
R_{1a}為N=S(=O)R'R''；及

R'及R''連同其所連接之S原子一起形成4員至7員雜環基。

【請求項45】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為-O-；

A為  或  ；

X_2為CR_2；

X_4為CR_4；

X_5為CR_5；

X_6為CR_6；

Y_1為CR_{1a}；

Y_3為CR_{3a}；

R_2為H；

R_4、R_5、R_6及R_7各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R_8及R_9各自獨立地為H或C_1-C_6烷基；

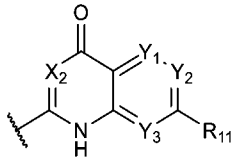
R_{1a}為$C(O)NR_{12}R_{13}$或$NR_8C(O)NR_8R_9$；

R_{12}及R_{13}各自為H；及

Z_1為苯基，其中該苯基可未經取代或可經1至4個選自鹵基或C_1-C_6烷基之取代基取代。

【請求項46】

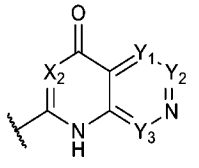
如請求項45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  ；

R_{1a}為$NR_8C(O)NR_8R_9$。

【請求項47】

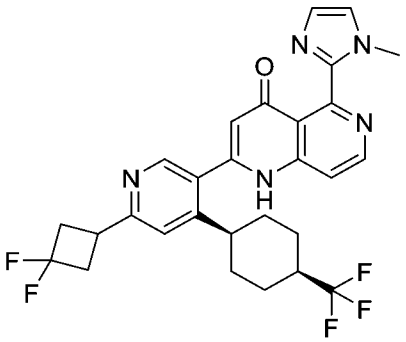
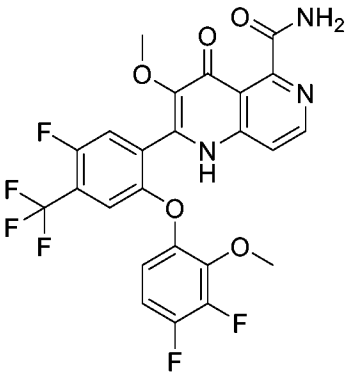
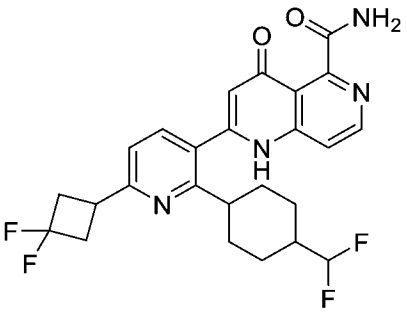
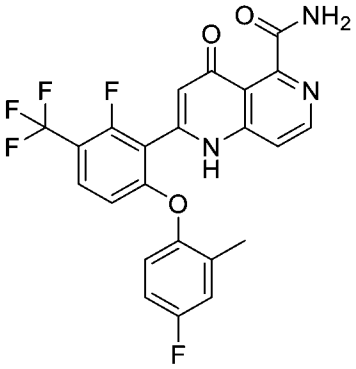
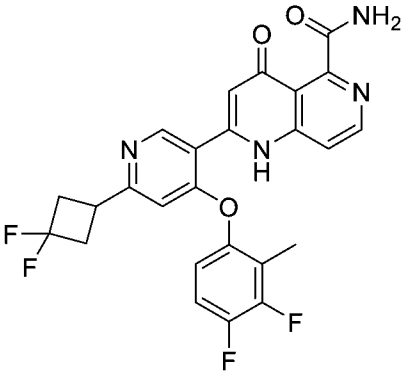
如請求項45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為  ；且

R_{1a}為$C(O)NR_{12}R_{13}$。

【請求項48】

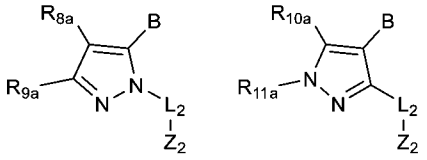
如請求項1之化合物，其中該化合物為


、

、

、

或

，

或其醫藥學上可接受之鹽。

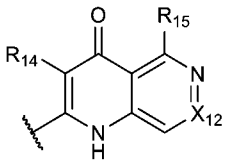
【請求項49】

一種式(II)或(III)之化合物



II 或 III ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

B為  ；

L_2為單鍵或-CH_2-；

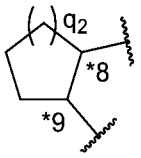
X_{12}為CH或N；

R_{14}為H、鹵基或C_1-C_6烷氧基；

R_{8a}及R_{9a}定義如下：

(i) R_{8a}及R_{9a}各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基；

(ii) R_{8a}及R_{9a}連同其所附接之碳原子一起形成下式之環：

 ，其中該環視情況經1至4個C_1-C_6烷基取代；

R_{10a}為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基；

R_{11a}為H或C_1-C_6烷基；

R_{15}為C(O)N$R_{16}R_{17}$或5員雜芳基，其中該5員雜芳基視情況經1至4個C_1-C_6烷基取代；

R_{16}及R_{17}各自獨立地為H或C_1-C_6烷基；

Z_2為C_4-C_6環烷基或苯基，其中該C_4-C_6環烷基或苯基視情況經1至4個選自鹵基及C_1-C_6烷基之取代基取代；及

q_2為1、2或3。

【請求項50】

如請求項49之式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項51】

如請求項50之式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{8a}及R_{9a}各自獨立地為H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1至4個選自以下之取代基取代之C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基。

【請求項52】

如請求項51之式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_{8a}為H、鹵基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R_{9a}為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基；

R_{15}為$C(O)NR_{16}R_{17}$；及

R_{16}及R_{17}各自為H。

【請求項53】

如請求項52之式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_{8a}為H、Br、Cl、$-CF_3$或甲基；及

R_{9a}為三級丁基、$-CH_2CF_3$或視情況經1至4個選自以下之取代基取代的C_3-C_6環烷基：C_1-C_6烷基、鹵基及C_1-C_6鹵烷基。

【請求項54】

如請求項50之式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L_2為單鍵；

R_{14}為H；

R_{8a}及R_{9a}各自獨立地為C_1-C_6烷基；

R_{15}為5員雜芳基，其中該5員雜芳基視情況經1至4個C_1-C_6烷基取

代；

Z_2為C_4-C_6環烷基，其中該C_4-C_6環烷基視情況經1至4個鹵基取代基取代。

【請求項55】

如請求項49之式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L_2為單鍵；

R_{14}為H；

R_{10a}為H；

R_{11a}為C_1-C_6烷基；

R_{15}為$C(O)NR_{16}R_{17}$；

R_{16}及R_{17}各自為H；及

Z_2為C_4-C_6環烷基，其中該C_4-C_6環烷基視情況經1至4個鹵基取代基取代。

【請求項56】

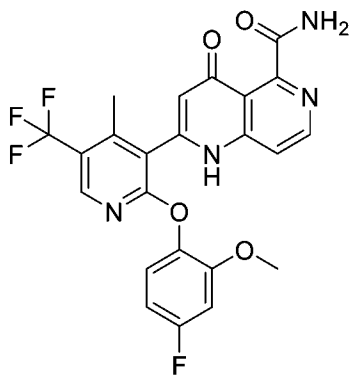
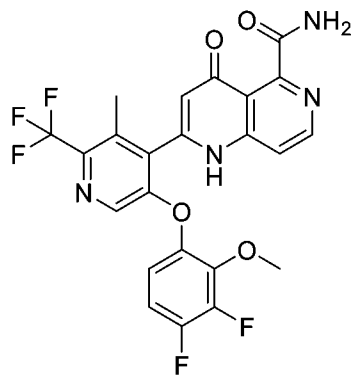
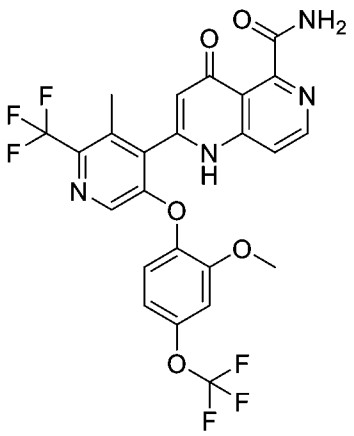
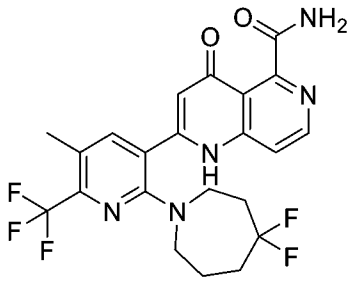
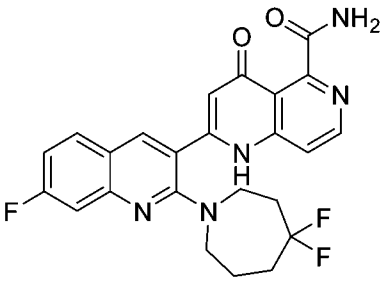
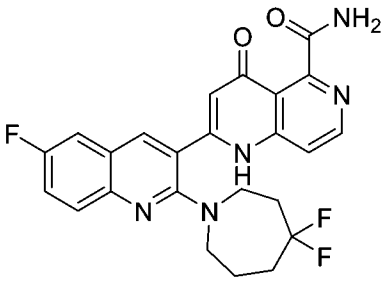
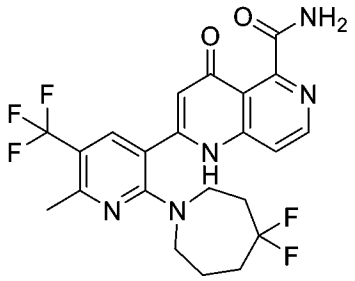
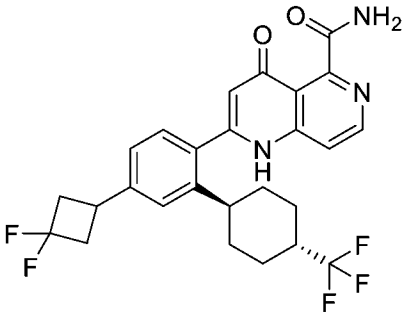
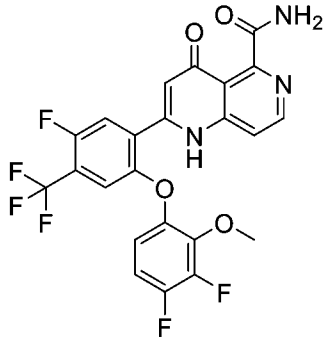
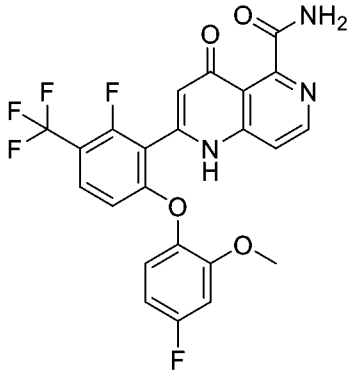
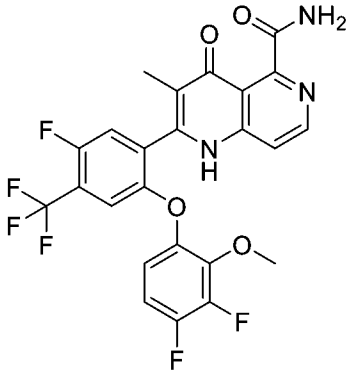
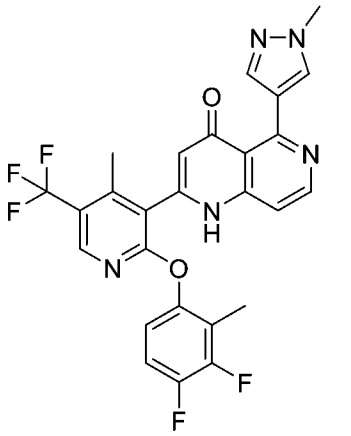
一種選自表A之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

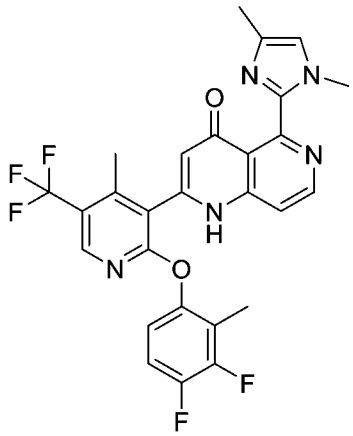
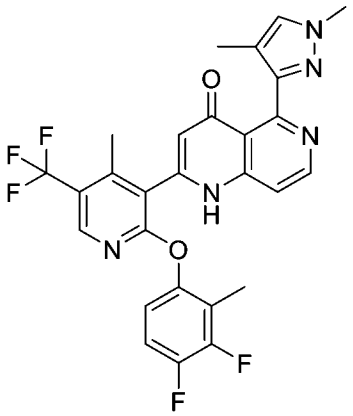
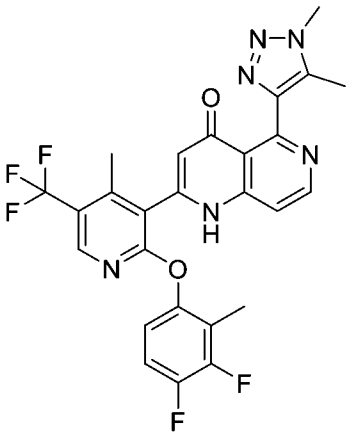
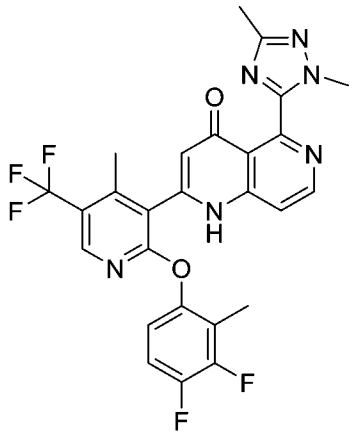
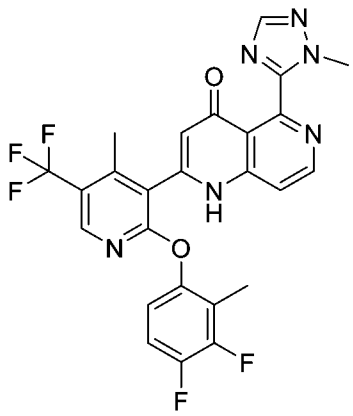
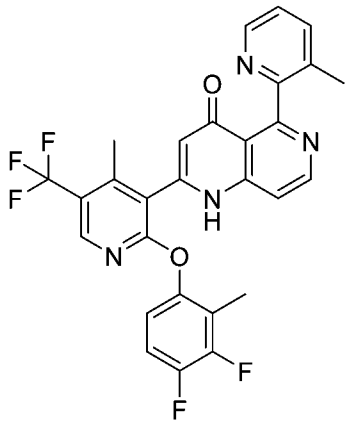
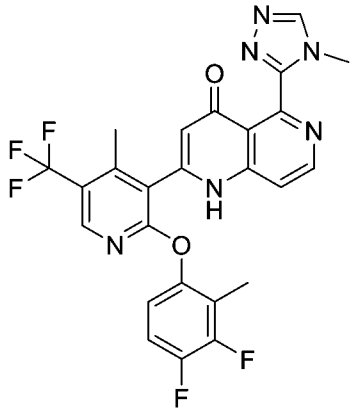
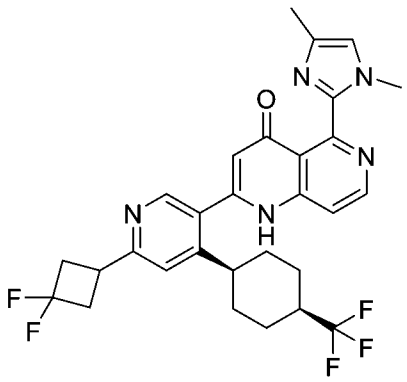
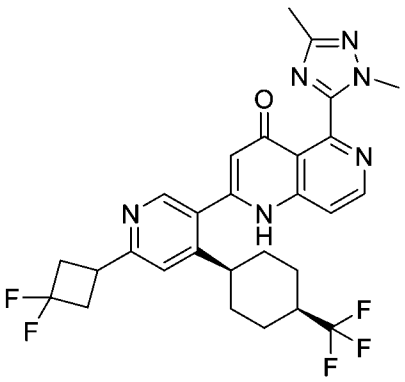
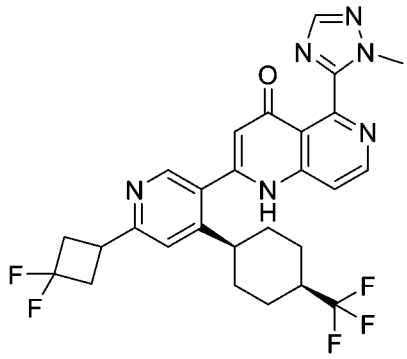
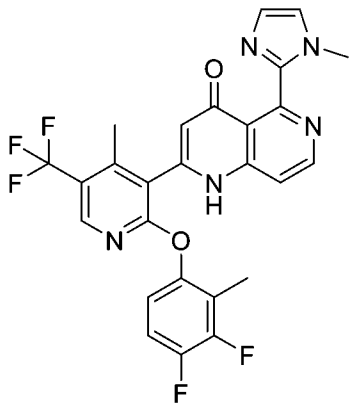
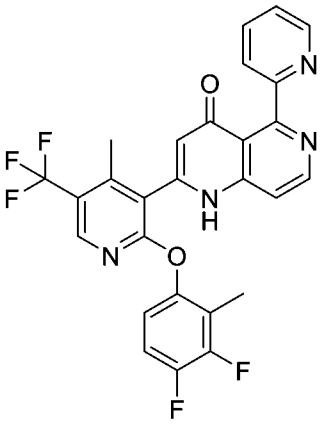
【請求項57】

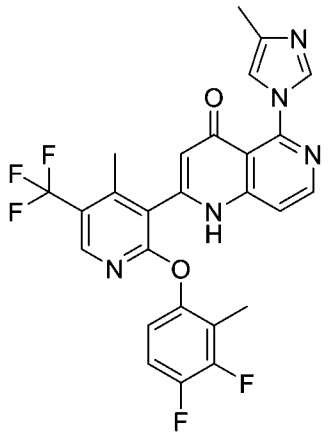
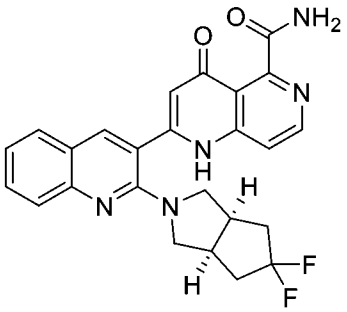
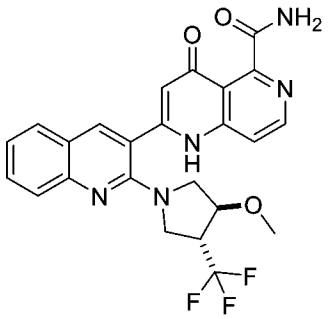
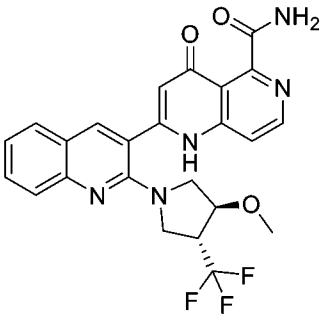
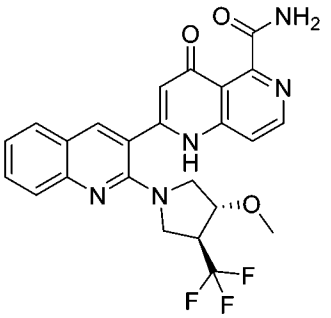
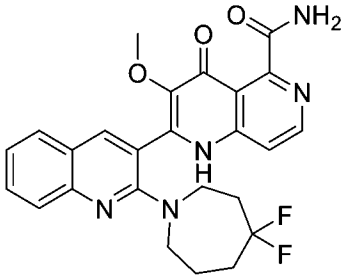
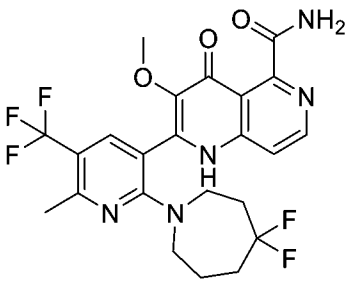
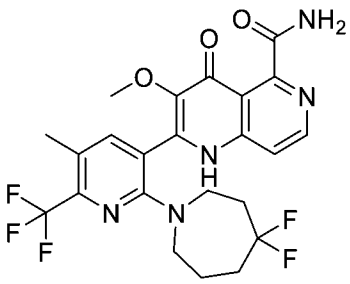
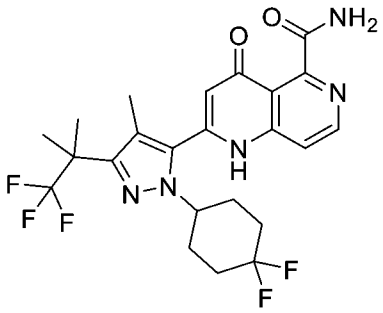
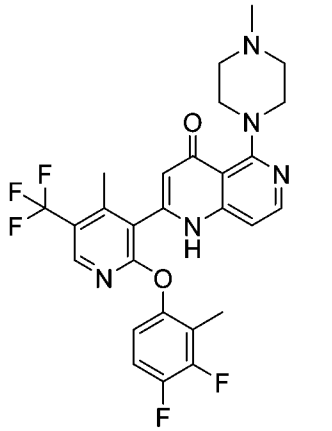
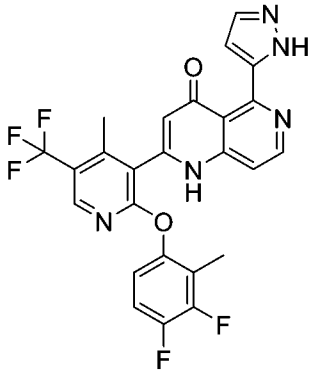
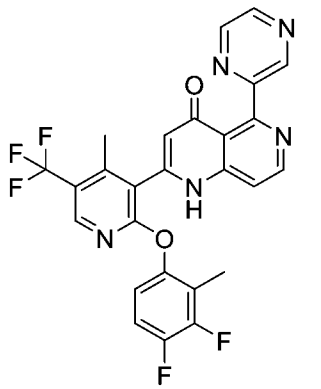
一種選自表B之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

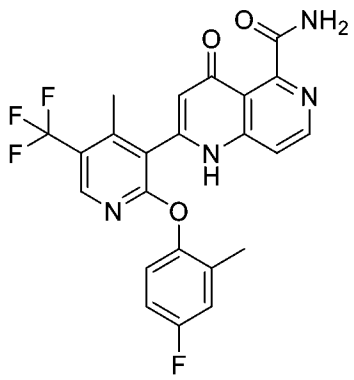
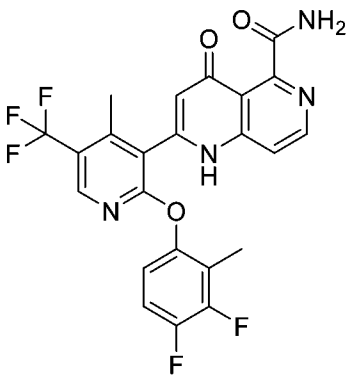
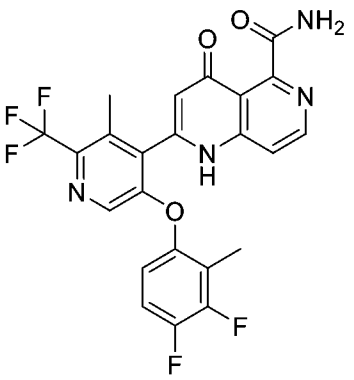
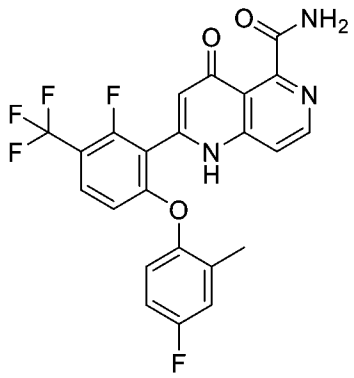
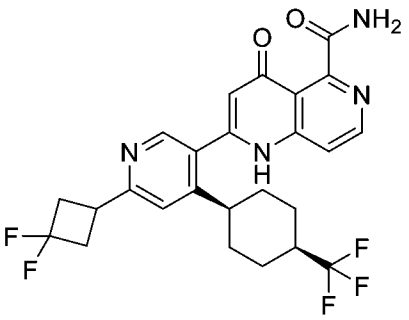
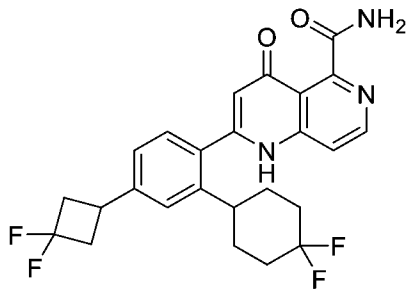
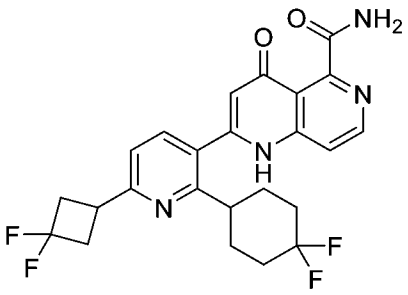
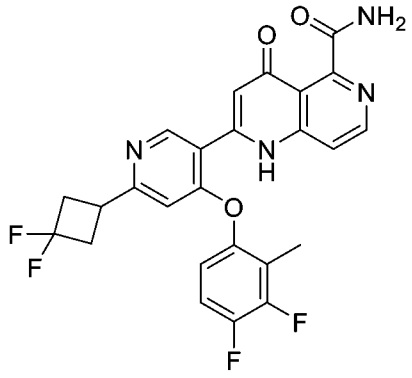
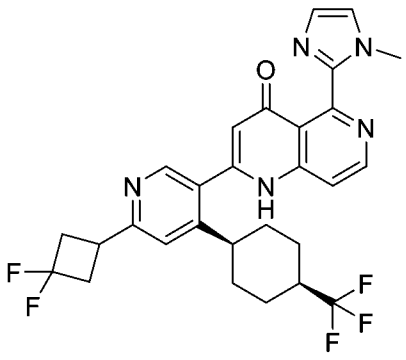
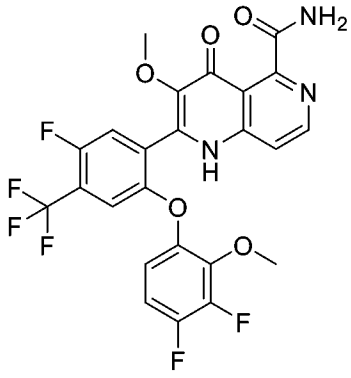
【請求項58】

一種化合物，其選自：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

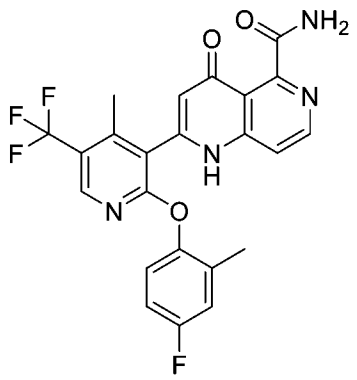
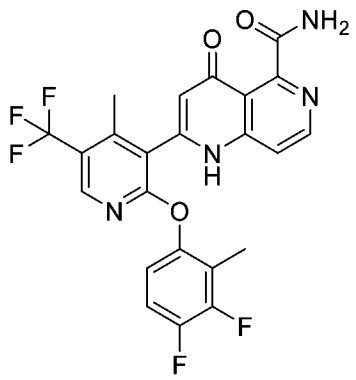
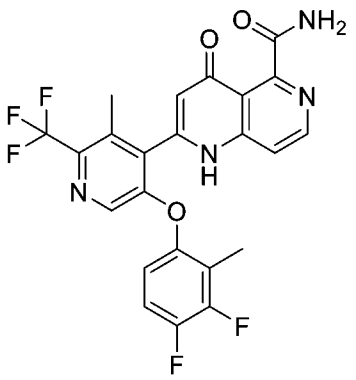
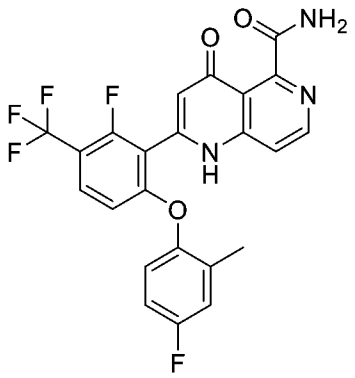
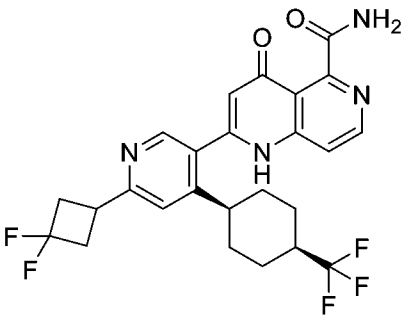
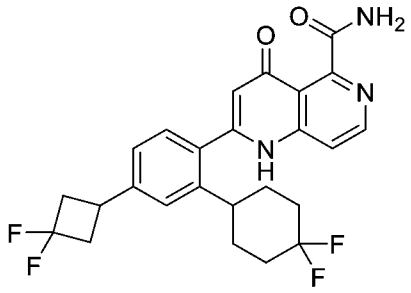
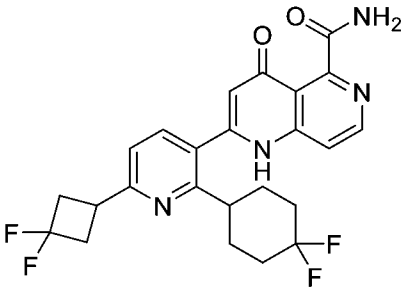
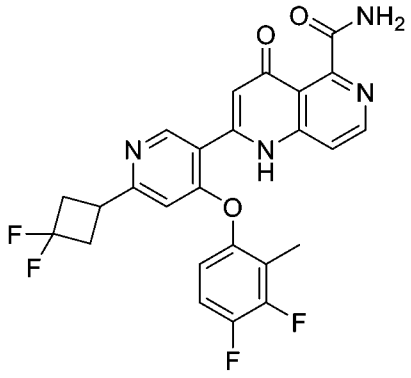
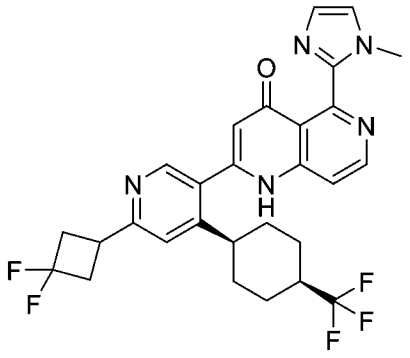
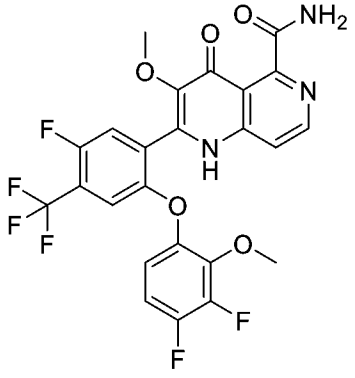

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 

及

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項59】

如請求項58之化合物，其中該化合物係選自：


、

、

、

、

、

、

、

、

及

，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項60】

如請求項1至59中任一項之化合物，其呈非鹽形式。

【請求項61】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至59中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如請求項60之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑或媒劑。

【請求項62】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至59中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如請求項60之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑或媒劑。

【請求項63】

一種抑制個體中電壓閘控鈉通道之方法，其包含向該個體投與如請求項1至59中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如請求項60之化合物或如請求項61或62之醫藥組合物。

【請求項64】

如請求項63之方法，其中該電壓閘控鈉通道為$Na_V1.8$。

【請求項65】

一種治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經性病變疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁、病理性咳嗽或心律不整或減輕其嚴重程度的方法，其包含向該個體投與有效量之如請求項1至59中任一項之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽、如請求項60之化合物、或如請求項61或62之醫藥組合物。

【請求項66】

如請求項65之方法，其中該方法包含治療該個體之神經性病變疼痛或減輕其嚴重程度。

【請求項67】

如請求項66之方法，其中該神經性病變疼痛包含疱疹後神經痛。

【請求項68】

如請求項66之方法，其中該神經性病變疼痛包含小纖維神經病變。

【請求項69】

如請求項66之方法，其中該神經性病變疼痛包含特發性小纖維神經病變。

【請求項70】

如請求項66之方法，其中該神經性病變疼痛包含糖尿病神經病變。

【請求項71】

如請求項70之方法，其中該糖尿病神經病變包含糖尿病性周邊神經病變。

【請求項72】

如請求項65之方法，其中該方法包含治療該個體之肌肉骨骼痛或減輕其嚴重程度。

【請求項73】

如請求項72之方法，其中該肌肉骨骼痛包含骨關節炎疼痛。

【請求項74】

如請求項65之方法，其中該方法包含治療該個體之急性疼痛或減輕其嚴重程度。

【請求項75】

如請求項74之方法，其中該急性疼痛包含急性手術後疼痛。

【請求項76】

如請求項65之方法，其中該方法包含治療該個體之手術後疼痛或減輕其嚴重程度。

【請求項77】

如請求項76之方法，其中該手術後疼痛包含拇囊炎切除術(bunionectomy)疼痛。

【請求項78】

如請求項76之方法，其中該手術後疼痛包含腹壁成形術疼痛。

【請求項79】

如請求項76之方法，其中該手術後疼痛包含赫尼亞縫合術(herniorrhaphy)疼痛。

【請求項80】

如請求項65之方法，其中該方法包含治療該個體之內臟疼痛或減輕其嚴重程度。

【請求項81】

如請求項63至80中任一項之方法，其中用一或多種額外治療劑治療該個體，該一或多種額外治療劑係與用該化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物進行之治療同時、在該治療之前或在該治療之後投與。

【請求項82】

一種如請求項1至59中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如請求項60之化合物或如請求項61或62之醫藥組合物之用途，其係用作藥劑。