



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I849107 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 21 日

(21) 申請案號：109112690

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 15 日

(51) Int. Cl. : C07D215/26 (2006.01)

C07C233/65 (2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2019/04/16 美國

62/834,671

(71) 申請人：美商維瓦斯治療公司 (美國) VIVACE THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：康瑞迪 安德烈 W KONRADI, ANDREI W. (US) ; 林 特蕾西 紫玲 湯 LIN,

TRACY TZU-LING TANG (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

WO 2017087608A1

審查人員：藍羿軒

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：2 共 399 頁

(54) 名稱

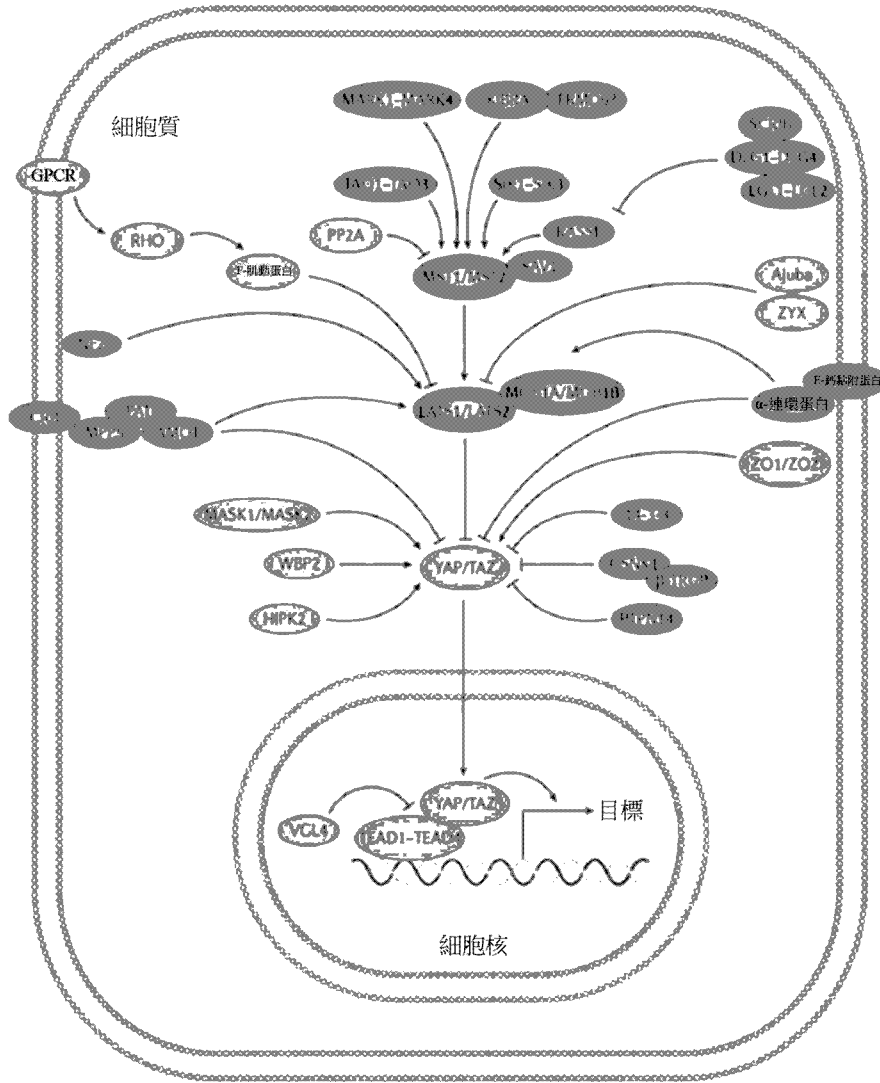
雙環化合物

(57) 摘要

本發明提供適用於治療癌症之化合物及包含該等化合物之醫藥組合物。特定癌症包括由 YAP/TAZ 介導之癌症或由 YAP/TAZ 與 TEAD 之間的相互作用調節之癌症。

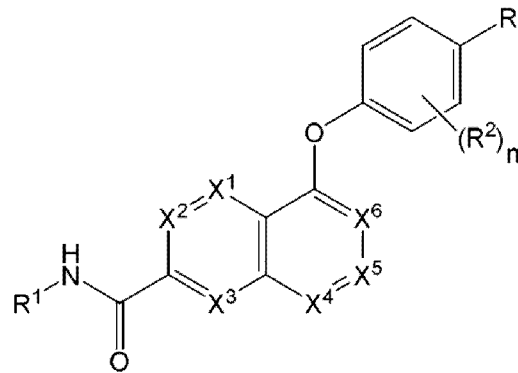
Provided herein are compounds and pharmaceutical compositions comprising said compounds that are useful for treating cancers. Specific cancers include those that are mediated by YAP/TAZ or those that are modulated by the interaction between YAP/TAZ and TEAD.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



式(I)



I849107

【發明摘要】

【中文發明名稱】

雙環化合物

【英文發明名稱】

BICYCLIC COMPOUNDS

【中文】

本發明提供適用於治療癌症之化合物及包含該等化合物之醫藥組合物。特定癌症包括由YAP/TAZ介導之癌症或由YAP/TAZ與TEAD之間的相互作用調節之癌症。

【英文】

Provided herein are compounds and pharmaceutical compositions comprising said compounds that are useful for treating cancers. Specific cancers include those that are mediated by YAP/TAZ or those that are modulated by the interaction between YAP/TAZ and TEAD.

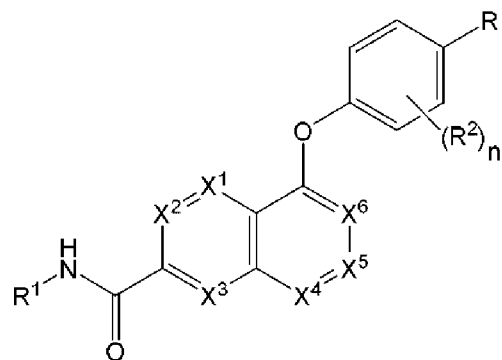
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

雙環化合物

【英文發明名稱】

BICYCLIC COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於治療癌症之化合物及包含該等化合物之醫藥組合物。

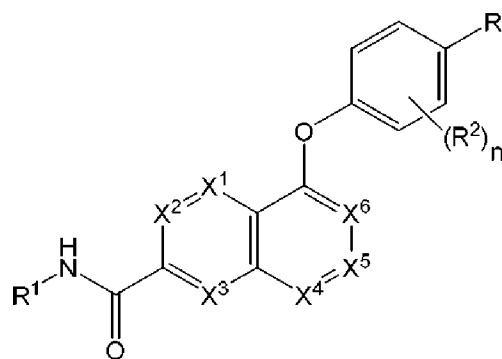
【先前技術】

【0002】 YAP及TAZ為Hippo路徑網路之轉錄共活化因子且調節細胞增殖、遷移及細胞凋亡。抑制Hippo路徑促使YAP/TAZ移位至細胞核，其中YAP/TAZ與轉錄強化子相關域(transcriptional enhancer associate domain, TEAD)轉錄因子相互作用且共活化目標基因之表現且促進細胞增殖。YAP及TAZ的過度活化及/或Hippo路徑網路之一或多個成員之突變已牽涉到許多癌症。本文描述與Hippo路徑網路之一或多個成員相關之抑制劑，諸如YAP/TAZ之抑制劑或調節YAP/TAZ與TEAD之間的相互作用之抑制劑。

【發明內容】

【0003】 本文提供雙環化合物及包含該等化合物之醫藥組合物。在一些實施例中，本發明化合物適用於治療癌症。

【0004】 在一個態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。



式(I)

其中，

各 X^1 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地為N或 CR^X ；

各 X^2 及 X^3 獨立地為N或 CR^Y ；

各 R^X 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^Y 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R為鹵素、硝基、-CN、-OR³、-SR³、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、-NR³C(=O)OR³或經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；

R¹為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、-CN或-S(=O)₂R⁴；

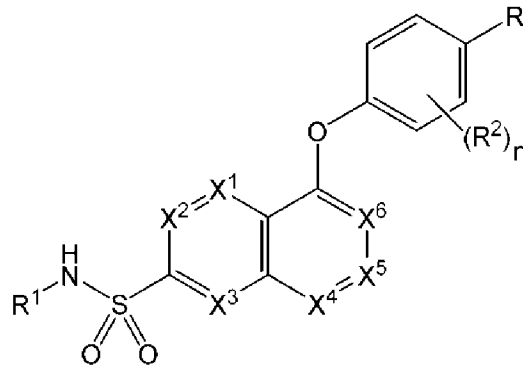
各R²獨立地為鹵素、硝基、-N₃、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基；

R⁴為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或-NH₂；及

n為0、1、2、3或4。

【0005】 在另一態樣中，本發明提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(II)

其中，

各 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地為N或 CR^X ；

各 R^X 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R 為鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；

R^1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、 $-CN$ 或 $-S(=O)_2R^4$ ；

各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、

第 4 頁(發明說明書)

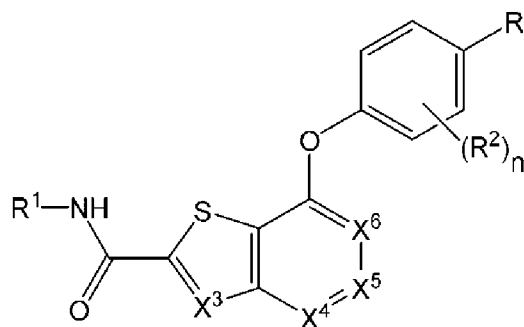
$N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基；

R^4 為經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或 $-NH_2$ ；及

n 為0、1、2、3或4。

【0006】在另一態樣中，本發明提供一種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(III)

其中，

各 X^3 、 X^5 及 X^6 獨立地為N或 CR^X ；

X^4 為 CR^X ；

各 R^X 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R 為鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；

R^1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、 $-CN$ 或 $-S(=O)_2R^4$ ；

各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取

代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基；

R^4 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或 $-NH_2$ ；及

n為0、1、2、3或4。

【0007】 本文中涵蓋上文針對各種變數所描述之基團之任何組合。在整個說明書中，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定的部分及化合物。

【0008】 在另一態樣中，本發明提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為來自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0009】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物展現不超過 $10\ \mu M$ 之 IC_{50} 。

【0010】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物展現不超過 $3\ \mu M$ 之 IC_{50} 。

【0011】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0012】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

以引用之方式併入

【0013】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如同各個別公開案、專利或專利申

請案經特定及個別地指示以引用之方式併入一般。

【圖式簡單說明】

【0014】 在隨附申請專利範圍中細緻闡述本發明之各種態樣。將參考闡述利用本發明之原理的說明性實施例及其隨附圖式之以下詳細描述，獲得對本發明之特徵及優勢的較佳理解：

【0015】 圖1說明Hippo信號傳導網路之示意性圖示。著深灰色之Hippo路徑組分指示抑制YAP/TAZ活性之組分。著淺灰色之Hippo路徑組分指示促進YAP/TAZ活性之組分。尖及鈍箭頭分別指示活化及抑制性相互作用。縮寫： α -連環蛋白(α -CAT)、Ajuba (AJUB)、血管抑素結合蛋白(Angiomotin, AMOT)、含 β -轉導重複序列之蛋白質(β -TRCP)、酪蛋白激酶1 (CK1)、Crumbs (CRB)、E-鈣黏附蛋白(E-CAD)、擴增蛋白(Expanded, EX)、G蛋白偶合受體(GPCR)、同源域相互作用蛋白激酶(HIPK)、腎腦蛋白(Kidney brain, KIBRA)、大型腫瘤抑制因子(LATS)、致死性巨大幼蟲蛋白(Lethal giant larvae, LGL)、多錨蛋白單KH (Multiple ankyrin single KH, MASK)、Merlin (MER)、Mps一結合子(Mps one binder, MOB)、哺乳動物無菌20樣激酶(Mammalian sterile 20 like, MST)、與Lin-7相關之蛋白質(PALS)、Pals1相關緊密結合蛋白質(Pals1-associated tight junction protein, PATJ)、蛋白質磷酸酶2A (PP2A)、14型蛋白質酪胺酸磷酸酶非受體(PTPN14)、Ras相關因子(RASSF)、Salvador (SAV)、Scribble (SCRIB)、鹽誘導性激酶(SIK)、一千零一胺基酸蛋白質(Thousand and one amino acid protein, TAO)、具有PDZ結合基元之轉錄共活化因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)、TEA域蛋白質(TEAD)、遺跡樣4蛋白(Vestigial-

like 4, VGL4)、WW域結合蛋白2 (WBP2)、Yes相關蛋白(Yes associated protein, YAP)、封鎖複合物(Zonula occludens, ZO)、斑聯蛋白(Zyxin, ZYX)。

【0016】 圖2說明由G α 蛋白質調節的Hippo信號傳導路徑之示意性圖示。

【實施方式】

交叉引用

【0017】 本申請案主張2019年4月16日申請之美國臨時專利申請案第62/834,671號之權利，該申請案以全文引用之方式併入本文中。

某些術語

【0018】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有與熟習所主張之主題所屬技術者通常所理解相同之含義。應理解，前述一般描述及以下詳細描述僅為例示性及解釋性的，且並不限制所主張之任何主題。在本申請案中，除非另外特定陳述，否則單數之使用包括複數。必須注意，除非上下文另外清楚指定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個指示物。在本申請案中，除非另外陳述，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」)之使用不具限制性。

【0019】 如本文所用，在一些實施例中，範圍及量表示為「約」特定值或範圍。約亦包括精確量。因此，「約5 μ L」意謂「約5 μ L」以及「5 μ L」。一般而言，術語「約」包括預期在實驗誤差內的量。

【0020】 本文所用之章節標題僅出於組織目的且不應被理解為限制

所描述之主題。

【0021】如本文所用，術語「一或多個個體(individual(s))」、「一或多個個體(subject(s))」及「一或多個患者」意謂任何哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，哺乳動物為非人類。該等術語中無一者需要或受限於特徵在於健康照護工作者(例如醫生、註冊護士、從業護士、醫師助理、勤雜工或臨終關懷工作者)之監督(例如持續或間歇性監督)的情境。

【0022】如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反地說明，否則以下術語具有下文所指示之含義。

【0023】「胺基」係指-NH₂基團。

【0024】「氰基」係指-CN基團。

【0025】「羥基」係指-OH基團。

【0026】「硝基」係指-NO₂基團。

【0027】「氧雜」係指-O-基團。

【0028】「側氧基」係指=O基團。

【0029】「硫酮基」係指=S基團。

【0030】「亞胺基」係指=N-H基團。

【0031】「肱基」係指=N-OH基團。

【0032】「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成、不含不飽和度、具有一至十五個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團(例如，C₁-C₁₅烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(例如C₁-C₁₃烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如C₁-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(例如C₁-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含

一至四個碳原子(例如C₁-C₄烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至三個碳原子(例如C₁-C₃烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至兩個碳原子(例如C₁-C₂烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(例如C₁烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如C₅-C₁₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如C₅-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含二至五個碳原子(例如C₂-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含三至五個碳原子(例如C₃-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基係選自：甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另外特定陳述，否則烷基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、胍基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^f、-OC(O)-NR^aR^f、-N(R^a)C(O)R^f、-N(R^a)S(O)_tR^f (其中t為1或2)、-S(O)_tOR^a (其中t為1或2)、-S(O)_tR^f (其中t為1或2)及-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且各R^f獨立地為烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

【0033】 「胺基-烷基」係指具有下式之基團：-烷基-NH₂。

【0034】 「羥基-烷基」係指具有下式之基團：-烷基-OH。

【0035】 「烷氧基」係指具有式-O-烷基之經由氧原子鍵結的基團，其中烷基係如上文所定義之烷基鏈。

【0036】 「烯基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有至少一個碳碳雙鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，烯基包含二至四個碳原子。烯基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙烯基(ethenyl) (亦即，乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即，烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及其類似物。除非本說明書中另外特定陳述，否則烯基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且各 R^f 獨立地為烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

【0037】 「炔基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有至少一個碳碳參鍵、具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，炔基具有二至四個碳原子。炔基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似物。除非本說明書中另外特定陳述，否則炔基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-$

NR^aR^f 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^f$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^f$ (其中 t 為1或2)及 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且各 R^f 獨立地為烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

【0038】 「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團，僅由碳及氫組成，不含不飽和度且具有一至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似物。伸烷基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。在一些實施例中，伸烷基鏈與分子之其餘部分及基團的連接點為經由伸烷基鏈中之一個碳或經由鏈內之任何兩個碳。在某些實施例中，伸烷基包含一至八個碳原子(例如 C_1 - C_8 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至五個碳原子(例如 C_1 - C_5 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至四個碳原子(例如 C_1 - C_4 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至三個碳原子(例如 C_1 - C_3 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至兩個碳原子(例如， C_1 - C_2 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一個碳原子(例如， C_1 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含五至八個碳原子(例如， C_5 - C_8 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含二至五個碳原子(例如， C_2 - C_5 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含三至五個碳原子(例如 C_3 - C_5 伸烷基)。除非本說明書中另外特定陳述，否則伸烷基鏈視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、-

$C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中 t 為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且各 R^f 獨立地為烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

【0039】 「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而自芳族單環或多環烴環系統衍生的基團。芳族單環或多環烴環系統僅含有氫及碳(五至十八個碳原子)，其中環系統中之至少一個環為完全不飽和的，亦即根據休克耳理論(Hückel theory)，其含有環狀非定域 $(4n+2)$ π 電子系統。芳基所衍生自之環系統包括但不限於諸如苯、萘、茚烷、茚、萘滿及萘之基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「芳基」或字首「芳-」(諸如在「芳烷基」中)意欲包括視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-CN$ 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷

基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各 R^b 獨立地為直接鍵或者直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中上述取代基中之每一者除非另外規定，否則未經取代。

【0040】 「芳氧基」係指具有式-O-芳基之經由氧原子鍵結的基團，其中芳基如上文所定義。

【0041】 「芳烷基」係指具有式- R^c -芳基之基團，其中 R^c 係如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及其類似物。芳烷基之伸烷基鏈部分如上文針對伸烷基鏈所描述視情況經取代。芳烷基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。

【0042】 「芳烯基」係指具有式- R^d -芳基之基團，其中 R^d 為如上文所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分如上文針對伸烯基所定義視情況經取代。

【0043】 「芳炔基」係指具有式- R^e -芳基之基團，其中 R^e 係如上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分如上文針對伸炔基鏈所定義視情況經取代。

【0044】 「碳環基」係指僅由碳原子及氫原子組成，且在一些實施例中包括稠合或橋接環系統之穩定非芳族單環或多環烴基，其具有三至十五個碳原子。在某些實施例中，碳環基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，碳環基包含五至七個碳原子。碳環基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。在一些實施例中，碳環基為飽和的(亦即僅含有單一C-C鍵)或不飽和的(亦即含有一或多個雙鍵或參鍵)。完全飽和碳環基亦稱為「環烷基」。單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及

環辛基。在某些實施例中，環烷基包含三至八個碳原子(例如C₃-C₈環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含三至七個碳原子(例如C₃-C₇環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含三至六個碳原子(例如C₃-C₆環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含三至五個碳原子(例如C₃-C₅環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含三至四個碳原子(例如C₃-C₄環烷基)。不飽和碳環基亦稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包括例如金剛烷基、降萘基(亦即雙環[2.2.1]庚基)、降萘烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及其類似物。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「碳環基」意欲包括視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的碳環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、-CN、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a (其中t為1或2)、-R^b-S(O)_tR^a (其中t為1或2)及-R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各R^b獨立地為直接鍵或者直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中上述取代基中之每一者除非另外規定，否則未經取代。

【0045】 「碳環基烷基」係指具有式-R^c-碳環基之基團，其中R^c為如上所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基視情況如上文所定義經取代。

【0046】 「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

【0047】 「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基取代的如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其類似物。在一些實施例中，氟烷基之烷基部分如上文針對烷基所定義視情況經取代。

【0048】 「雜環基」或「雜環」係指包含二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的穩定3員至18員非芳族環基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則雜環基為單環、雙環、三環或四環系統，其在一些實施例中可包括稠合或橋接環系統。雜環基中之雜原子視情況經氧化。若存在一或多個氮原子則其視情況四級銨化。雜環基部分或完全飽和。在一些實施例中，雜環基經由一或多個環之任何原子連接至分子之其餘部分。在一些實施例中，雜環基為飽和的(亦即僅含有單鍵)或不飽和的(亦即含有一或多個雙鍵或參鍵)。完全飽和雜環基亦稱為「雜環烷基」。此類雜環基之實例包括但不限於二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、奎寧環基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「雜環基」意欲包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜環基：烷基、烯基、炔

基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^b-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^b-\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b-\text{O}-\text{R}^c-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為1或2)及 $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各 R^b 獨立地為直接鍵或者直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中上述取代基中之每一者除非另外規定，否則未經取代。

【0049】 「雜烷基」係指如上文所定義之烷基，其中烷基之一或多個骨架原子係選自除碳以外之原子，例如氧、氮(例如 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$ 、硫或其組合。雜烷基在雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。在一個態樣中，雜烷基為 C_1-C_6 雜烷基。在一些實施例中，雜烷基包含1、2或3個雜原子。在一些實施例中，雜烷基之烷基部分如針對烷基所定義視情況經取代。代表性雜烷基包括但不限於 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

【0050】 「雜環基烷基」係指具有式 $-R^c$ -雜環基之基團，其中 R^c 為如上所定義之伸烷基鏈。若雜環基係含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜環基烷基之雜環基部分如上文針對雜環基所定義視情況經取代。

【0051】 「雜環基烷氧基」係指具有式 $-O-R^c$ -雜環基之經由氧原子鍵結的基團，其中 R^c 為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基係含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷氧基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜環基烷氧基之雜環基部分如上文針對雜環基所定義視情況經取代。

【0052】 「雜芳基」係指自3員至18員芳族環基團衍生之基團，其包含二至十七個碳原子及選自氮、氧及硫之一至六個雜原子。如本文所用，在一些實施例中，雜芳基為單環、雙環、三環或四環之環系統，其中環系統中之至少一個環為完全不飽和的，亦即根據休克耳理論，其含有環狀非定域 $(4n+2)$ π 電子系統。雜芳基包括稠合或橋接環系統。雜芳基中之一或多個雜原子視情況氧化。若存在一或多個氮原子則其視情況四級銨化。雜芳基經由一或多個環之任何原子連接至分子之其餘部分。在一些實施例中，雜芳基在環中含有1至4個N原子。在一些實施例中，雜芳基在環中含有4至6個N原子。在一些實施例中，雜芳基在環中含有0至4個N原子、0至1個O原子及0至1個S原子。在一些實施例中，雜芳基為單環雜芳基。在一些實施例中，單環雜芳基為5員或6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為 C_1 - C_9 雜芳基。在一些實施例中，單環雜芳基為 C_1 - C_5 雜芳基。在一些實施例中，雙環雜芳基為 C_5 - C_9 雜芳基。雜芳基之實例包括但不限於

氮雜卓基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl) (苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、吡啶基、環戊并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹啉基、5,6-二氫苯并[h]吡啶基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚并[1,2-c]噻嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]噻嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異噻嗪基、吡啶基、異噻唑基、5,8-甲橋-5,6,7,8-二氫喹啉基、噻啶基、1,6-噻啶酮基、噻二唑基、2-側氧基氮雜卓基、噻唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹啉基、1-苯基-1H-吡咯基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、喋呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-二氫喹啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]噻嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]

吡啶基及噻吩基(thiophenyl) (亦即噻吩基(thienyl))。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「雜芳基」意欲包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各 R^b 獨立地為直接鍵或者直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中上述取代基中之每一者除非另外規定，否則未經取代。

【0053】 「*N*-雜芳基」係指如上所定義之雜芳基，其含有至少一個氮且其中雜芳基與分子其餘部分之連接點係經由雜芳基中之氮原子。*N*-雜芳基如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

【0054】 「*C*-雜芳基」係指如上所定義之雜芳基，且其中雜芳基與分子之其餘部分之連接點係經由雜芳基中之碳原子。*C*-雜芳基如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

【0055】 「雜芳基氧基」係指具有式-*O*-雜芳基之經由氧原子鍵結

的基團，其中雜芳基如上文所定義。

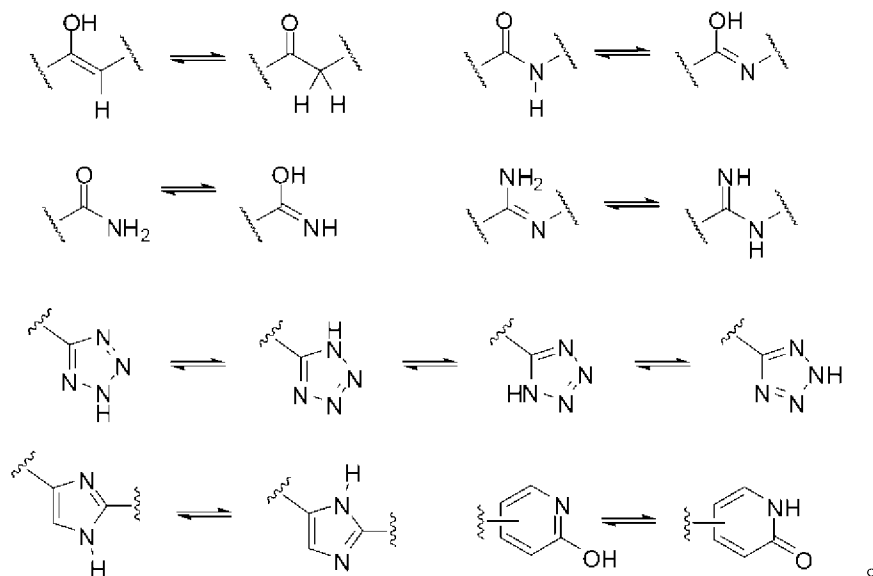
【0056】 「雜芳基烷基」係指具有式- R^c -雜芳基之基團，其中 R^c 係如上所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷基之雜芳基部分如上針對雜芳基所定義視情況經取代。

【0057】 「雜芳基烷氧基」係指具有式- $O-R^c$ -雜芳基之經由氧原子鍵結之基團，其中 R^c 為上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷氧基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷氧基之雜芳基部分如上文針對雜芳基所定義視情況經取代。

【0058】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物含有一或多個不對稱中心，且因此產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，其就絕對立體化學而言定義為(*R*)-或(*S*)-。除非另外陳述，否則本發明意欲涵蓋本文所揭示之化合物之所有立體異構形式。當本文所描述之化合物含有烯烴雙鍵時，且除非另外規定，否則本發明意欲包括*E*及*Z*幾何異構體(例如順式或反式)。同樣，亦意欲包括所有可能的異構體以及其外消旋及光學純形式，及所有互變異構形式。術語「幾何異構體」係指烯烴雙鍵之*E*或*Z*幾何異構體(例如順式或反式)。術語「位置異構體」係指關於中心環之結構異構體，諸如關於苯環之鄰位、間位及對位異構體。

【0059】 「互變異構體」係指其中質子有可能自分子之一個原子移位至相同分子之另一原子的分子。在某些實施例中，本文中所呈現之化合物以互變異構體形式存在。在可能發生互變異構化之情況下，將存在互變

異構體之化學平衡。互變異構體之精確比率視若干因素而定，包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。互變異構平衡之一些實例包括：



【0060】 「視情況」或「視情況地」意謂隨後描述之事件或情況可或可不發生，且描述包括該事件或情況發生之情形及該事件或情況不發生之情形。舉例而言，「視情況經取代之芳基」意謂芳基可或可不經取代且描述包括經取代之芳基及不具有取代之芳基兩者。

【0061】 「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽。本文所描述之化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥學上適合之鹽形式。本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽為視情況醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

【0062】 「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性，不在生物學或其他方面非所需，且由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似物形成之鹽。亦包括由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙

二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物。因此，例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽及其類似物。亦涵蓋胺基酸鹽，諸如精胺酸鹽、葡糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M.等人，「Pharmaceutical Salts」，*Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)，其以全文引用之方式併入本文中)。在一些實施例中，鹼性化合物之酸加成鹽可根據熟習此項技術者熟悉之方法及技術藉由使游離鹼形式與足量之所要酸接觸產生鹽來製備。

【0063】 「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保持游離酸之生物有效性及特性，不在生物學或其他方面非所需之鹽。此等鹽係由無機鹼或有機鹼與游離酸加成來製備。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由金屬或胺，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺形成。衍生自無機鹼之鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似物。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、

離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N,N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、伸乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡糖胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物。參見 Berge 等人，見上文。

【0064】如本文所用，「治療(treatment)」或「治療(treating)」或「緩和」或「改善」在本文中可互換使用。此等術語係指獲得有利或所要結果，包括但不限於治療益處及/或預防益處之方法。「治療益處」意謂根除或改善所治療的潛在病症。此外，藉由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀以使得在患者中觀測到改良來達成治療益處，儘管在一些實施例中患者罹患潛在病症。對於預防益處，在一些實施例中，向處於罹患特定疾病之風險下的患者，或向報導有疾病之一或多種生理症狀的患者投與組合物，即使尚未診斷出此疾病。

【0065】「前藥」意欲指示在生理條件下或藉由溶劑分解而轉化成本文所述之生物活性化合物的化合物。因此，術語「前藥」係指醫藥學上可接受之生物活性化合物之前驅物。在一些實施例中，當投與個體時，前藥無活性，但例如藉由水解而活體內轉化成活性化合物。前藥化合物通常在哺乳動物生物體中提供溶解性、組織相容性或延遲釋放之優勢(參見例如 Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), 第7-9、21-24頁(Elsevier, Amsterdam))。

【0066】前藥之論述提供於 Higuchi, T. 等人，「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 *A.C.S. Symposium Series*, 第14卷，及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche 編, American Pharmaceutical

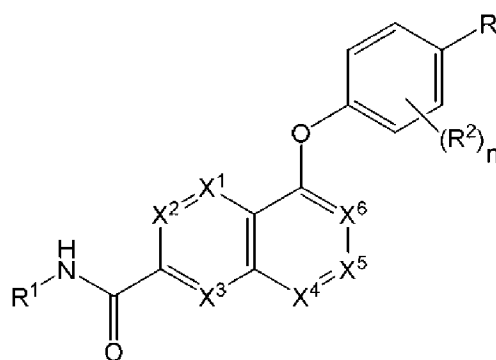
Association and Pergamon Press, 1987中，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0067】術語「前藥」亦意欲包括任何共價鍵結的載劑，其當向哺乳動物個體投與此類前藥時，活體內釋放活性化合物。在一些實施例中，如本文所描述之活性化合物之前藥藉由修飾活性化合物中存在之官能基來製備，修飾方式為使得修飾在常規操作中或在活體內裂解為親本活性化合物。前藥包括其中羥基、胺基或巯基鍵結於任何基團的化合物，當向哺乳動物個體投與活性化合物之前藥時，該基團分別裂解而形成游離羥基、游離胺基或游離巯基。前藥之實例包括但不限於活性化合物中之醇或胺官能基之乙酸鹽、甲酸鹽及苯甲酸鹽衍生物，及其類似物。

化合物

【0068】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物為雙環化合物。

【0069】 在一個態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。



式(I)

其中，

各 X^1 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地為N或 CR^X ；

各 X^2 及 X^3 獨立地為N或 CR^Y ；

各 R^X 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、-

$C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^Y 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R 為鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 或經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基；

R^1 為經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、 $-CN$ 或 $-S(=O)_2R^4$ ；

各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取

代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基；

R^4 為經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或 $-NH_2$ ；及

n 為0、1、2、3或4。

【0070】 對於式(I)化合物之任何及所有實施例，取代基選自所列替代物之子集。舉例而言，在一些實施例中， X^1 為N或 CR^X 。在其他實施例中， X^1 為N。在一些實施例中， X^1 為 CR^X 。

【0071】 在一些實施例中， X^1 為 CR^X ；且各 X^2 及 X^3 為 CR^Y 。在一些實施例中， X^1 為N；且各 X^2 及 X^3 為 CR^Y 。在一些實施例中， X^1 為 CR^X ； X^2 為 CR^Y ；且 X^3 為N。

【0072】 在一些實施例中，各 X^4 、 X^5 及 X^6 為 CR^X 。在一些實施例中， X^4 為N；且各 X^5 及 X^6 為 CR^X 。在一些實施例中，各 X^4 及 X^5 為 CR^X ；且 X^6 為N。

【0073】 在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、

經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基或經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。在一些實施例中，各R^x獨立地為氫、鹵素、-OR³、-SR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基或經取代或未經取代之C₂-C₄炔基；且各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基或經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0074】 在一些實施例中，各R^x獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂C(=O)OH、-CH₂C(=O)OCH₃、-CH₂C(=O)OCH₂CH₃、-CH₂C(=O)NH₂、-CH₂C(=O)NHCH₃、-CH₂C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH=CH₂、-C≡CH、環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、氧雜環丁基氧基、四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、氮雜環丁基、吡咯啉基、四唑基、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-

$C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 或 $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$ 。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、環丙基、 $-C \equiv CH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCH_3$ 、環丙基氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 或 $-S(=O)_2CH_3$ 。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、環丙基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、環丙基氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 或 $-S(=O)_2CH_3$ 。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F或 $-OCH_3$ 。在一些實施例中，各 R^X 為氫。

【0075】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基或經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氫、鹵素、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、

$\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0076】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、- CH_3 、- CH_2CH_3 、- CH_2OH 、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、- CH_2CN 、- $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、- $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、- $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、- $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、- $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、- CH_2NH_2 、- CH_2NHCH_3 、- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、- CH_2F 、- CHF_2 、- CF_3 、- $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、- $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、- NH_2 、- NHCH_3 、- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、- $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、- $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、- $\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、- $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、- $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、- $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、- $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 或- $\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、- CH_3 、- CH_2CH_3 、環丙基、- $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、- NH_2 、- $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、- $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、- $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、- $\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、- $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 或- $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、- CH_3 、- CH_2CH_3 、環丙基、- NH_2 、- $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、- $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、- $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 或- $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氫、F、Cl或- CH_3 。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氫或F。在一些實施例中，各 R^Y 為氫。

【0077】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0078】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、

經取代或未經取代之 C_2-C_6 炔基或 $-CN$ 取代之 C_1-C_6 烷基。

【0079】 在一些實施例中， R^1 為經 $-OR^3$ 取代之 C_1-C_6 烷基；且 R^3 為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基。

【0080】 在一些實施例中， R^1 為經 $-C(=O)N(R^5)_2$ 或 $-N(R^5)_2$ 取代之 C_1-C_6 烷基；其中各 R^5 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_6 炔基或 $-CN$ ；或兩個 R^5 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0081】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_7 雜環烷基取代之 C_1-C_6 烷基。

【0082】 在一些實施例中， R^1 為經環丙基、環丁基、環戊基或環己基取代之 C_1-C_6 烷基。

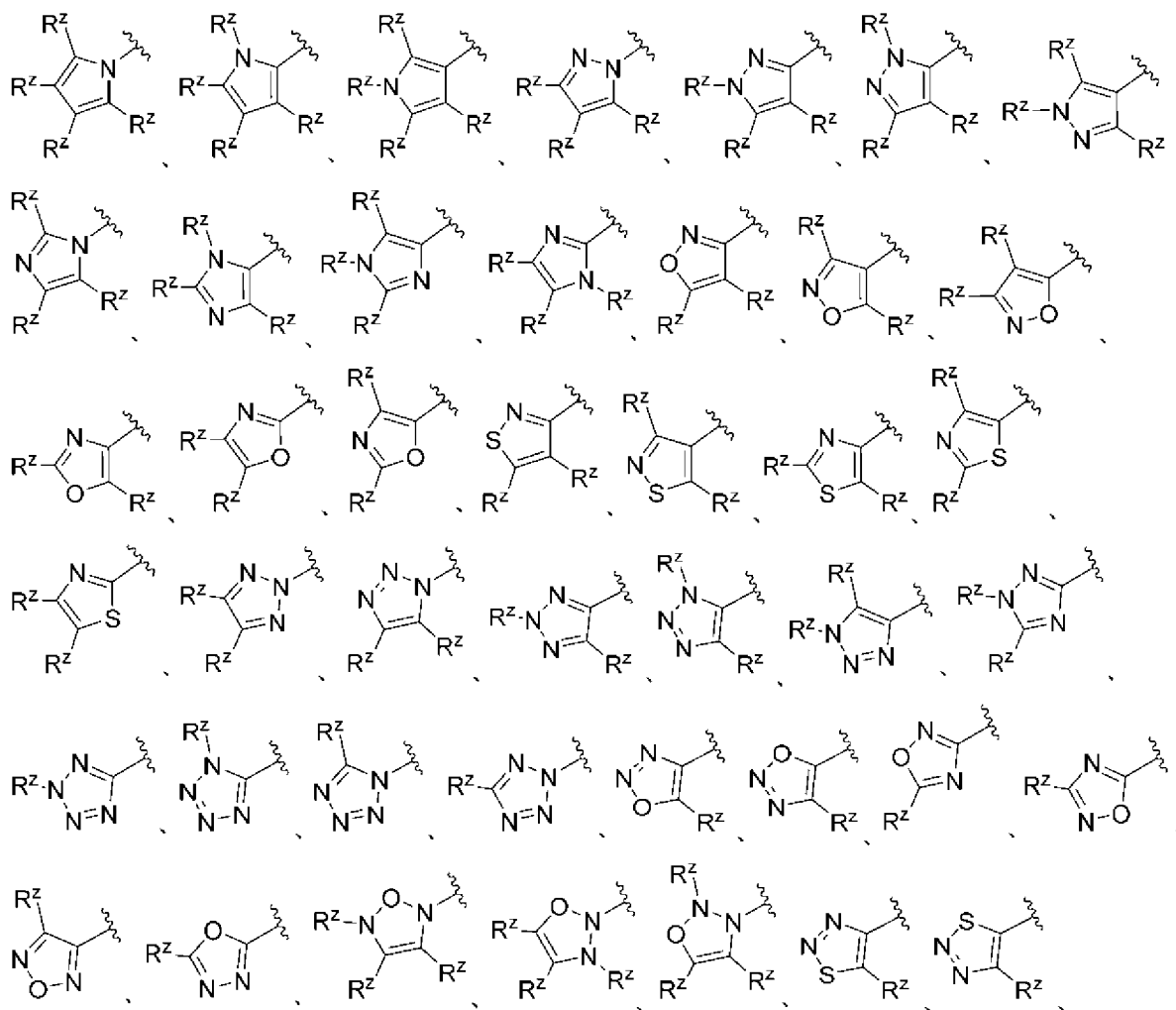
【0083】 在一些實施例中， R^1 為經氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基取代之 C_1-C_6 烷基。

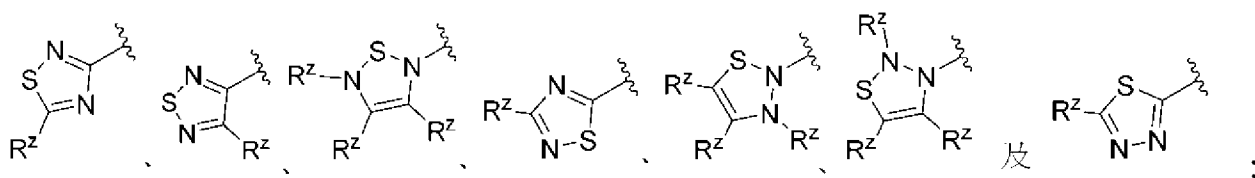
【0084】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之苯基取代之 C_1-C_6 烷基，其中若苯基經取代，則其經1、2、3或4個選自以下之取代基取代：鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基及經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0085】 在一些實施例中， R^1 為經含有至少一個氮原子之5員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0086】 在一些實施例中， R^1 為經選自以下之5員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之異噻唑基、經取代或未經取代之三唑基、經取代或未經取代之四唑基、經取代或未經取代之噁二唑基及經取代或未經取代之噻二唑基。

【0087】 在一些實施例中， R^1 為經選自以下之5員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：





其中

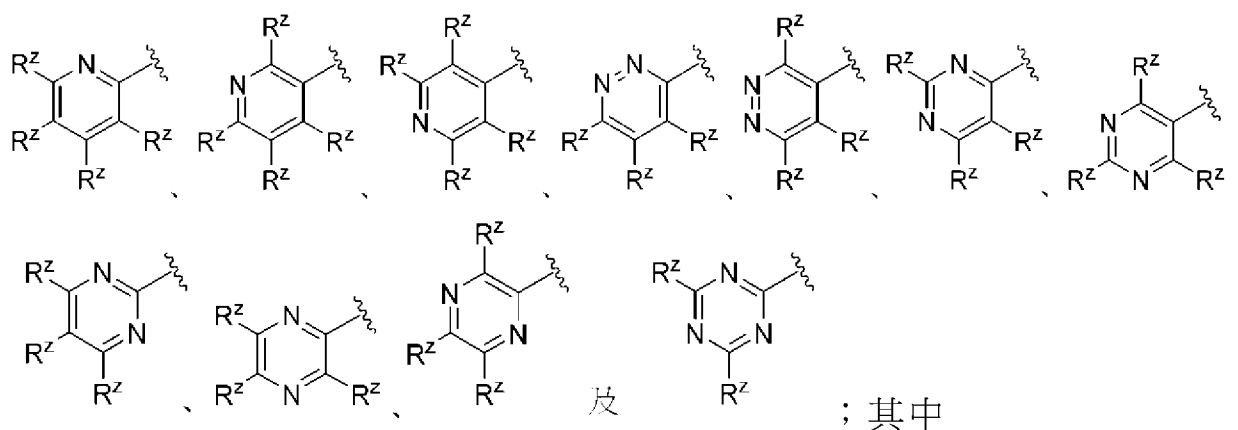
各 R^2 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0088】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之含有至少一個氮原子之單環6員雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之含有1、2或3個氮原子之單環6員雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經選自以下之6員雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之噻嗪基及經取代或未經取代之三嗪基。在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之吡啶基取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經吡啶基取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經2-吡啶基取代之 C_1-C_6 烷基。

【0089】 在一些實施例中， R^1 為經選自以下之6員雜芳環取代之 C_1-

C₆烷基：



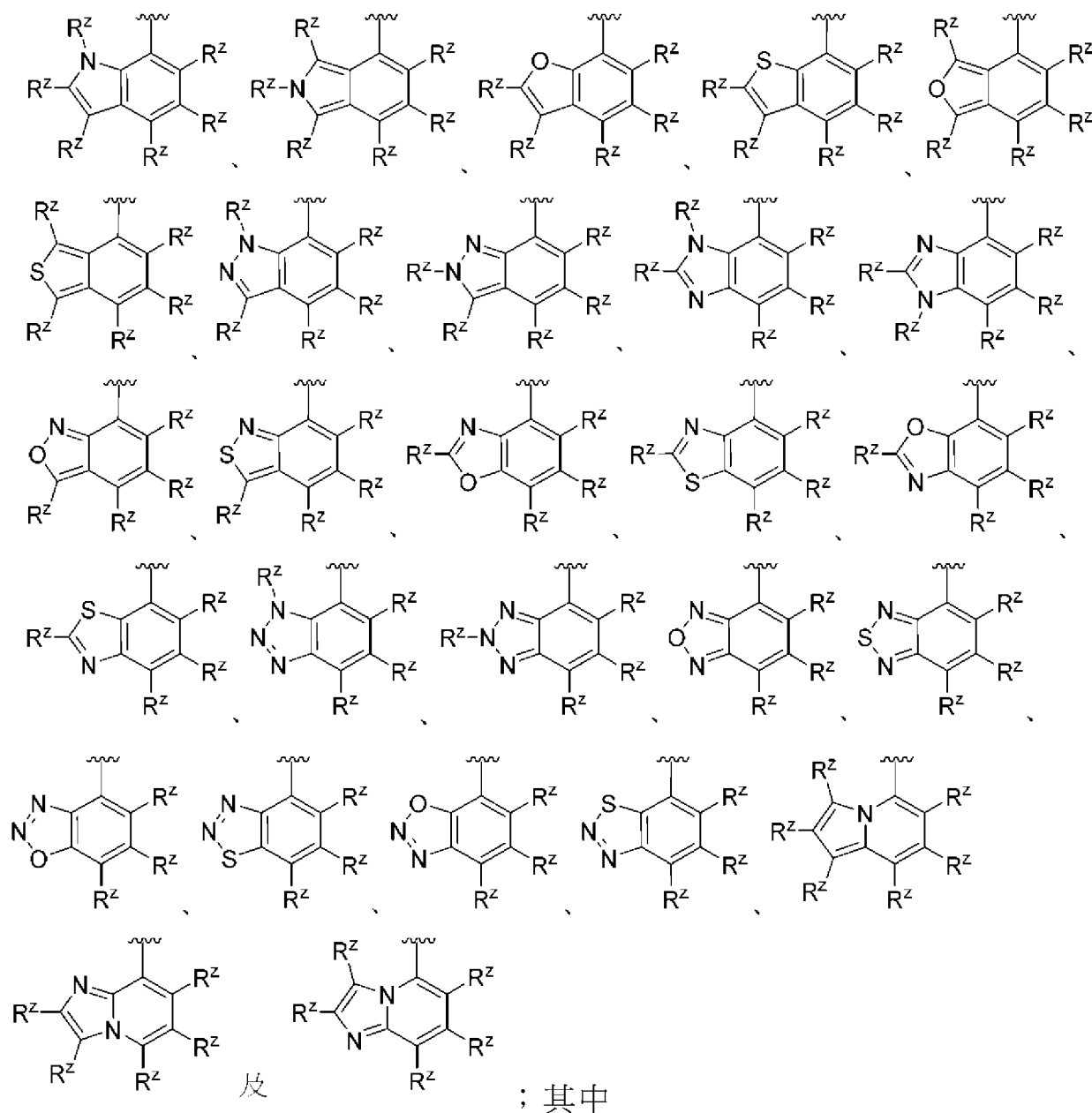
各R^Z獨立地為氫、鹵素、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0090】 在一些實施例中，R¹為經雙環6/5稠合雜芳環取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹為經選自以下之雙環6/5稠合雜芳環取代之C₁-C₆烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之異吡啶基、經取代或未經取代之苯并呋喃基、經取代或未經取代之異苯并呋喃基、經取代或未經取代之苯并噻吩基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之苯并異噁唑基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之

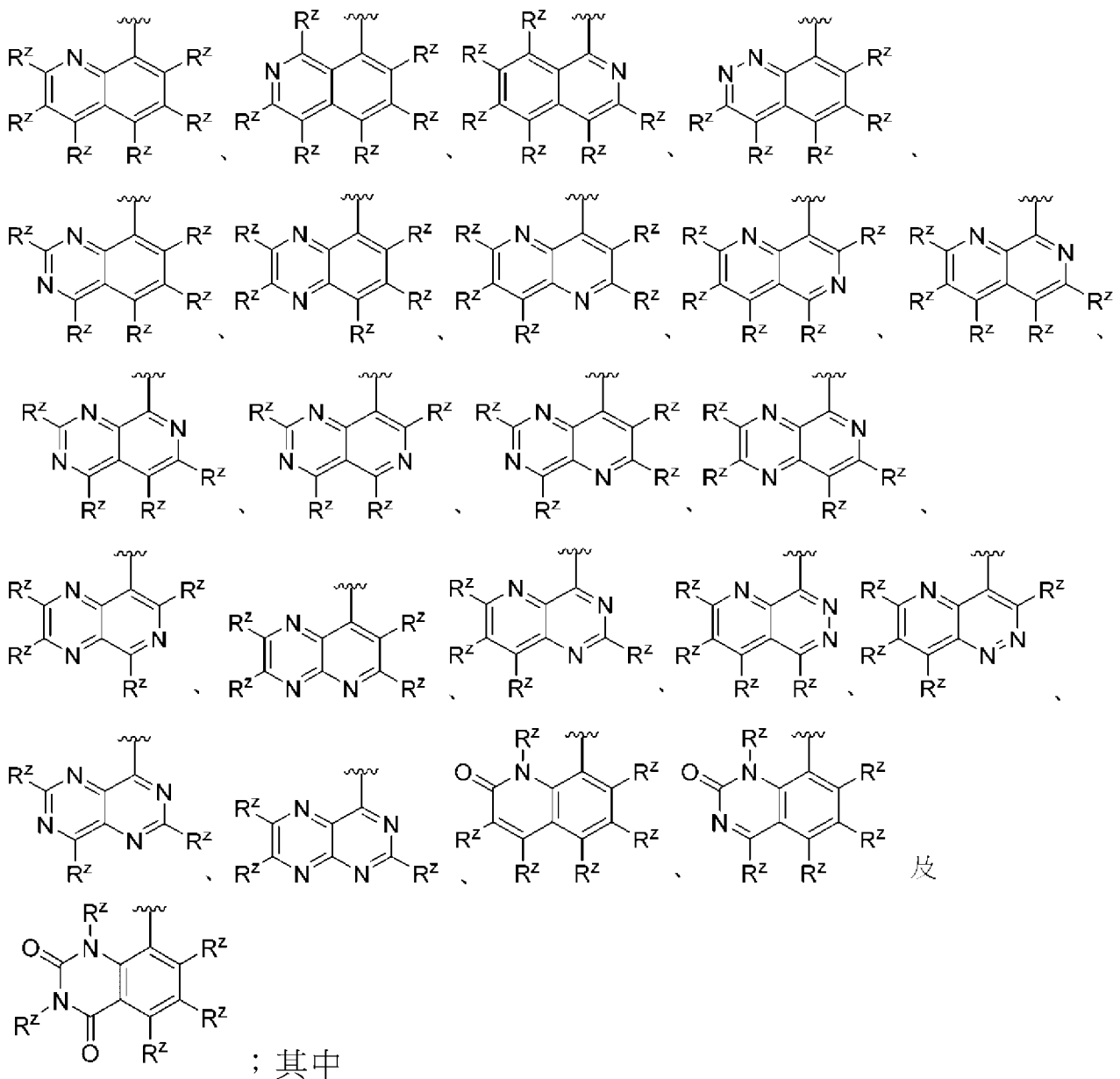
苯并異噻唑基、經取代或未經取代之苯并三唑基、經取代或未經取代之苯并噁二唑基、經取代或未經取代之苯并噻二唑基、經取代或未經取代之吡啶基及經取代或未經取代之咪唑并吡啶基。

【0091】 在一些實施例中， R^1 為經選自以下之雙環6/5稠合雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：



各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10}

第 36 頁(發明說明書)



各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相

同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0094】 在一些實施例中， R^1 為經1、2或3個各自獨立地選自-OH、-OCH₃、-NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂及吡啶基之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經1或2個各自獨立地選自-OH、-OCH₃、-NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂及吡啶基之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經1或2個各自獨立地選自-OH及吡啶基之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經1或2個各自獨立地選自-NH₂及吡啶基之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經1或2個各自獨立地選自-OH及-NH₂之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經-OH取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經-NH₂取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0095】 在一些實施例中，各 R^z 獨立地為氫、F、Cl、Br、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-NH₂、-NHCH₃或-N(CH₃)₂。在一些實施例中，各 R^z 獨立地為氫、F、Cl、Br、-CH₃、-CN、-OCH₃、-NH₂、-NHCH₃或-N(CH₃)₂。在一些實施例中，各 R^z 獨立地為氫、Cl、Br、-CH₃、-OCH₃、-NH₂或-N(CH₃)₂。在一些實施例中，各 R^z 為氫。

【0096】 在一些實施例中， R^1 為經以下取代之 C_1 - C_6 烷基：鹵素、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-C(=O)OR³、-C(=O)N(R³)₂、-CR³=C(R³)₂、-C≡CR³、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基或經取代或未經取代之芳基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之

C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0097】 在一些實施例中，R¹為經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基。在一些實施例中，R¹為經C₁-C₆烷基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噁嗪基或三嗪基取代之C₃-C₆環烷基或C₃-C₅雜環烷基。在一些實施例中，R¹為經C₁-C₆烷基、苯基或吡啶基取代之C₃-C₆環烷基或C₃-C₅雜環烷基。

【0098】 在一些實施例中，R為鹵素、硝基、-CN、-OR³、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、-NR³C(=O)OR³或經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；且各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0099】 在一些實施例中，R為F、Cl、Br、I、硝基、-CN、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-N(CH₃)S(=O)₂CH₃、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHC(=O)OCH₃、-N(CH₃)C(=O)OCH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。在一些實施例中，R為F、Cl、-CN、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。在一些實施例中，R為F、Cl、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。在一些實施

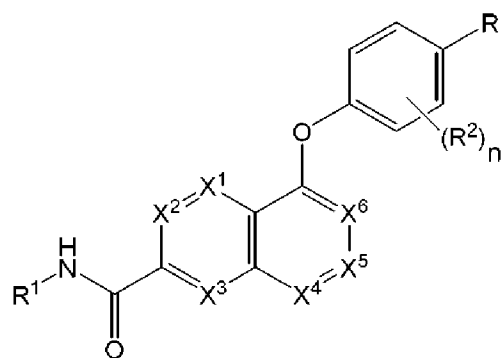
例中，R為F、Cl或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，R為 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，R為 $-\text{CF}_3$ 。

【0100】 在一些實施例中，各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0101】 在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F、Cl、Br、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F、Cl、 $-\text{OCF}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F或Cl。

【0102】 在一些實施例中，n為0。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為3。在一些實施例中，n為4。在一些實施例中，n為0或1。在一些實施例中，n為1或2。在一些實施例中，n為2或3。在一些實施例中，n為3或4。在一些實施例中，n為1、2或3。在一些實施例中，n為2、3或4。在一些實施例中，n為1、2、3或4。

【0103】 在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。



式(I)

其中，

各 X^1 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地為 CR^X ；

各 X^2 及 X^3 獨立地為 CR^Y ；

各 R^X 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_6 環烷基；

各 R^Y 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_6 環烷基；

R 為鹵素、硝基、 $-CN$ 或 C_1 - C_4 氟烷基；

R^1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基；

各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_6 環烷基；

各 R^3 獨立地為氫或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基；及

n為0、1、2、3或4。

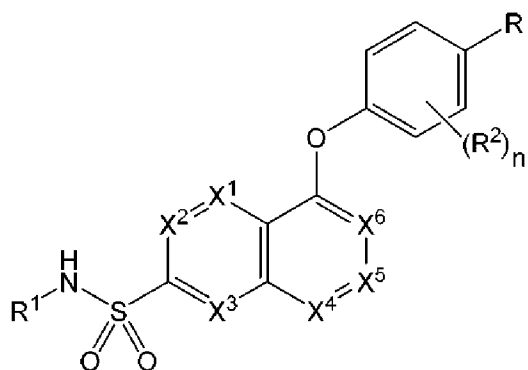
【0104】 在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2CH_3$ 或 $-OCH_2CF_3$ 。在一些實施例中，各 X^1 、 X^4 、 X^5 及 X^6 為CH。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氫、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，各 X^2 及 X^3 為CH。在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-C(CH_3)_3$ 。在一些實施例中， R^1 為經0、1、2或3個各自獨立地選自以下之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基：F、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1 - C_6 氟烷基、胺基- C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_2 - C_7 雜環烷基或雜芳基；其中 C_2 - C_7 雜環烷基具有1、2或3個各自獨立地選自N、O或S之雜原子環成員；其中雜芳基為具有1、2、3或4個各自獨立地選自N、O及S之雜原子環成員的3至6員單環或9至10員雙環系統；且其中 C_3 - C_8 環烷基、 C_2 - C_7 雜環烷基及雜芳基在各情況下經0、1、2或3個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、側氧基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、胺基- C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基及 C_3 - C_8 環烷基。在一些實施例中， R^1 為經 $-N(R^3)_2$ 或-

OR^3 取代之 C_1-C_6 烷基；且各 R^3 獨立地為氫或 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經 $-N(R^3)_2$ 取代之 C_1-C_6 烷基；且 R^3 為氫或 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經 $-OR^3$ 取代之 C_1-C_6 烷基；且 R^3 為氫或 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 或 $-OCH_3$ 取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經 $-NH_2$ 取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH(NH_2)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_3$ 、 $-CH(NH_2)CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2NH_2$ 或 $-C(CH_3)_2NH_2$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2NH_2$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH(NH_2)CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2CH(NH_2)CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH(NH_2)CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH(CH_3)CH_2NH_2$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-C(CH_3)_2NH_2$ 。在一些實施例中， R^1 為經 $-NHCH_3$ 取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH(NHCH_3)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH(NHCH_3)CH_3$ 、 $-CH(NHCH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2NHCH_3$ 或 $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2NHCH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH(NHCH_3)CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2CH(NHCH_3)CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH(NHCH_3)CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-CH(CH_3)CH_2NHCH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為經 $-N(CH_3)_2$ 取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH(N(CH_3)_2)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(N(CH_3)_2)CH_3$ 、 $-CH(N(CH_3)_2)CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ 。在一

些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， R^1 為經 $-\text{OH}$ 取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 。在一些實施例中， R^1 為經 $-\text{OCH}_3$ 取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 為經雜芳基取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經 6 員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經選自以下之 6 員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶

基、經取代或未經取代之噻嗪基及經取代或未經取代之三嗪基。在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之吡啶基取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經吡啶基取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，吡啶基為2-吡啶基。在一些實施例中， R 為F、Cl或 $-CF_3$ 。在一些實施例中， R 為F。在一些實施例中， R 為Cl。在一些實施例中， R 為 $-CF_3$ 。在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F、Cl、 $-OCF_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F或Cl。在一些實施例中， n 為0。在一些實施例中， n 為1。在一些實施例中， n 為2。在一些實施例中， n 為1或2。

【0105】在另一態樣中，本發明提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(II)

其中，

各 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地為N或 CR^X ；

各 R^X 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷

第 46 頁(發明說明書)

基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R 為鹵素、硝基、-CN、-OR³、-SR³、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、-NR³C(=O)OR³或經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；

R¹ 為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、-CN或-S(=O)₂R⁴；

各R²獨立地為鹵素、硝基、-N₃、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基；

R⁴ 為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或-NH₂；及

n 為0、1、2、3或4。

【0106】 對於式(II)化合物之任何及所有實施例，取代基選自所列替代物之子集。舉例而言，在一些實施例中， X^1 為N或 CR^X 。在其他實施例中， X^1 為N。在一些實施例中， X^1 為 CR^X 。

【0107】 在一些實施例中，各 X^1 、 X^2 及 X^3 為 CR^X 。在一些實施例中， X^1 為N；且各 X^2 及 X^3 為 CR^X 。在一些實施例中，各 X^1 及 X^2 為 CR^X ；且 X^3 為N。

【0108】 在一些實施例中，各 X^4 、 X^5 及 X^6 為 CR^X 。在一些實施例中， X^4 為N；且各 X^5 及 X^6 為 CR^X 。在一些實施例中，各 X^4 及 X^5 為 CR^X ；且 X^6 為N。

【0109】 在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基或經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則

兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0110】 在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂C(=O)OH、-CH₂C(=O)OCH₃、-CH₂C(=O)OCH₂CH₃、-CH₂C(=O)NH₂、-CH₂C(=O)NHCH₃、-CH₂C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH=CH₂、-C≡CH、環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、氧雜環丁基氧基、四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、氮雜環丁基、吡咯啉基、四唑基、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHC(=O)OCH₃、-N(CH₃)C(=O)OCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-NHS(=O)₂CH₃或-N(CH₃)S(=O)₂CH₃。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、環丙基、-C≡CH、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-SCH₃、環丙基氧基、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-N(CH₃)S(=O)₂CH₃、-S(=O)CH₃或-S(=O)₂CH₃。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、環丙基、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、環丙基氧基、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-S(=O)CH₃或-S(=O)₂CH₃。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、-CH₃、-OH、-OCH₃或-OCF₃。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、-CH₃、-OCH₃或-OCF₃。在一些實施例中，各

R^X 獨立地為氫、F或-OCH₃。在一些實施例中，各 R^X 為氫。

【0111】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。

【0112】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₂-C₆炔基或-CN取代之C₁-C₆烷基。

【0113】 在一些實施例中， R^1 為經-OR³取代之C₁-C₆烷基；且 R^3 為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基或經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基。

【0114】 在一些實施例中， R^1 為經-C(=O)N(R⁵)₂或-N(R⁵)₂取代之C₁-C₆烷基；其中各 R^5 獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₂-C₆炔基或-CN；或兩個 R^5 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0115】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基取代之C₁-C₆烷基。

【0116】 在一些實施例中， R^1 為經環丙基、環丁基、環戊基或環己基取代之C₁-C₆烷基。

【0117】 在一些實施例中， R^1 為經氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基取代之C₁-C₆烷基。

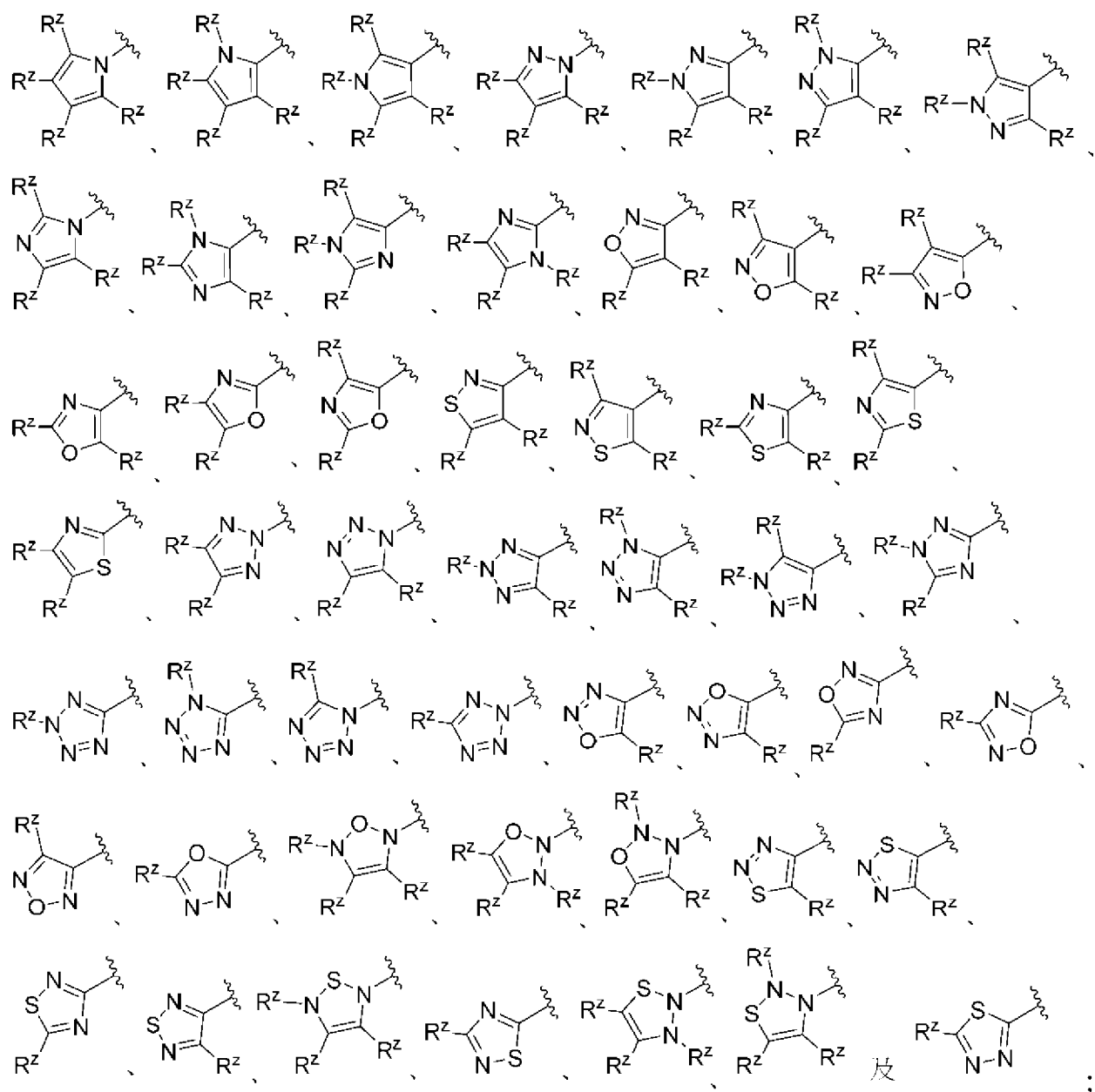
【0118】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之苯基取代之C₁-C₆烷基，其中若苯基經取代，則其經1、2、3或4個選自以下之取代基取代：鹵素、硝基、-CN、-OR³、-N(R³)₂、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基及經取代或未經取代之C₁-C₆

氟烷基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0119】 在一些實施例中， R^1 為經含有至少一個氮原子之5員雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基。

【0120】 在一些實施例中， R^1 為經選自以下之5員雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基：經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之異噻唑基、經取代或未經取代之三唑基、經取代或未經取代之四唑基、經取代或未經取代之噁二唑基及經取代或未經取代之噻二唑基。

【0121】 在一些實施例中， R^1 為經選自以下之5員雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基：



其中

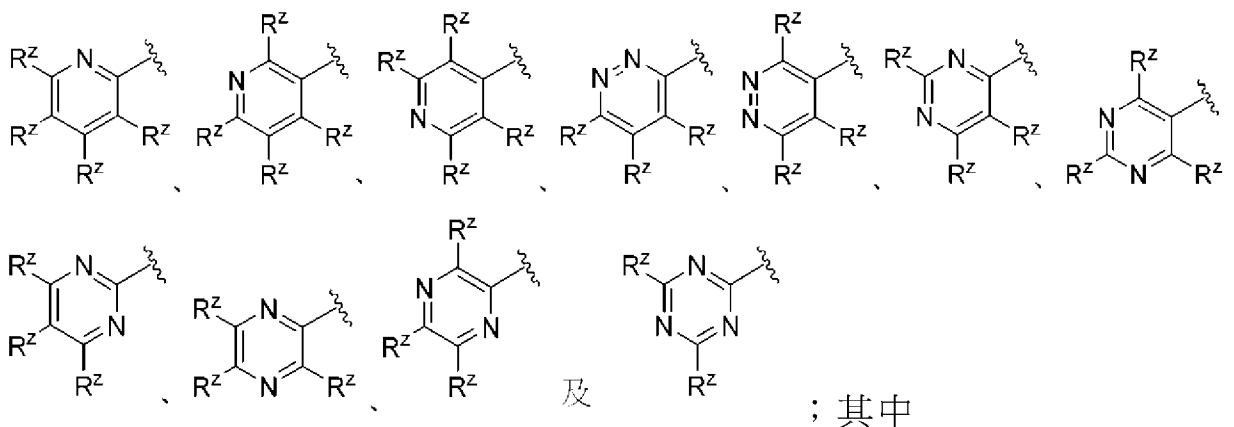
各 R^z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取

代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0122】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之含有至少一個氮原子之單環6員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之含有1、2或3個氮原子之單環6員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經選自以下之6員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之噻嗪基及經取代或未經取代之三嗪基。在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之吡啶基取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經吡啶基取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之吡啶基取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經吡啶基取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經2-吡啶基取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0123】 在一些實施例中， R^1 為經選自以下之6員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：



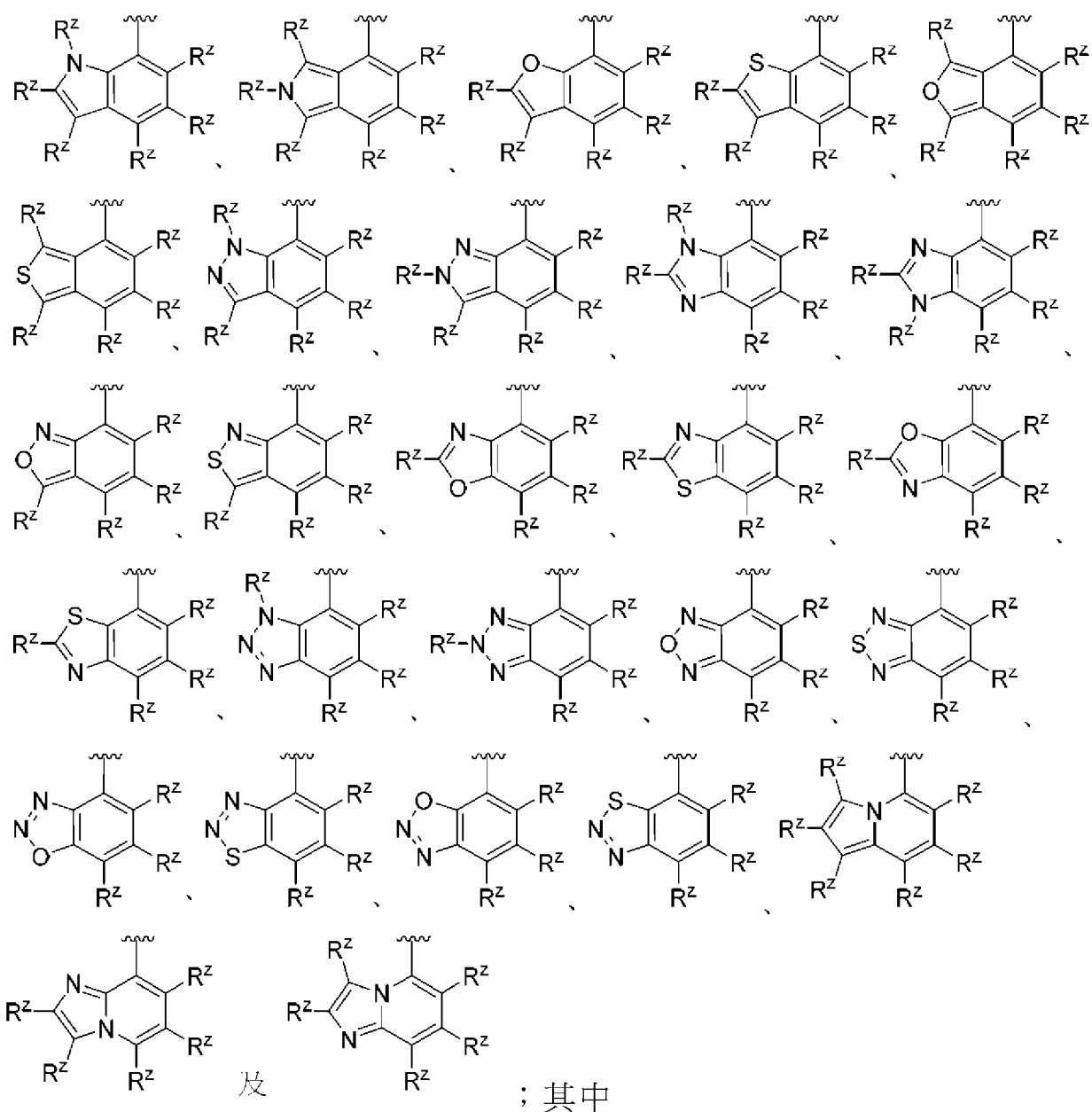
各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、

-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0124】 在一些實施例中，R¹為經雙環6/5稠合雜芳環取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹為經選自以下之雙環6/5稠合雜芳環取代之C₁-C₆烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之異吡啶基、經取代或未經取代之苯并呋喃基、經取代或未經取代之異苯并呋喃基、經取代或未經取代之苯并噻吩基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之苯并異噁唑基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之苯并異噻唑基、經取代或未經取代之苯并三唑基、經取代或未經取代之苯并噁二唑基、經取代或未經取代之苯并噻二唑基、經取代或未經取代之吡啶基及經取代或未經取代之咪唑并吡啶基。

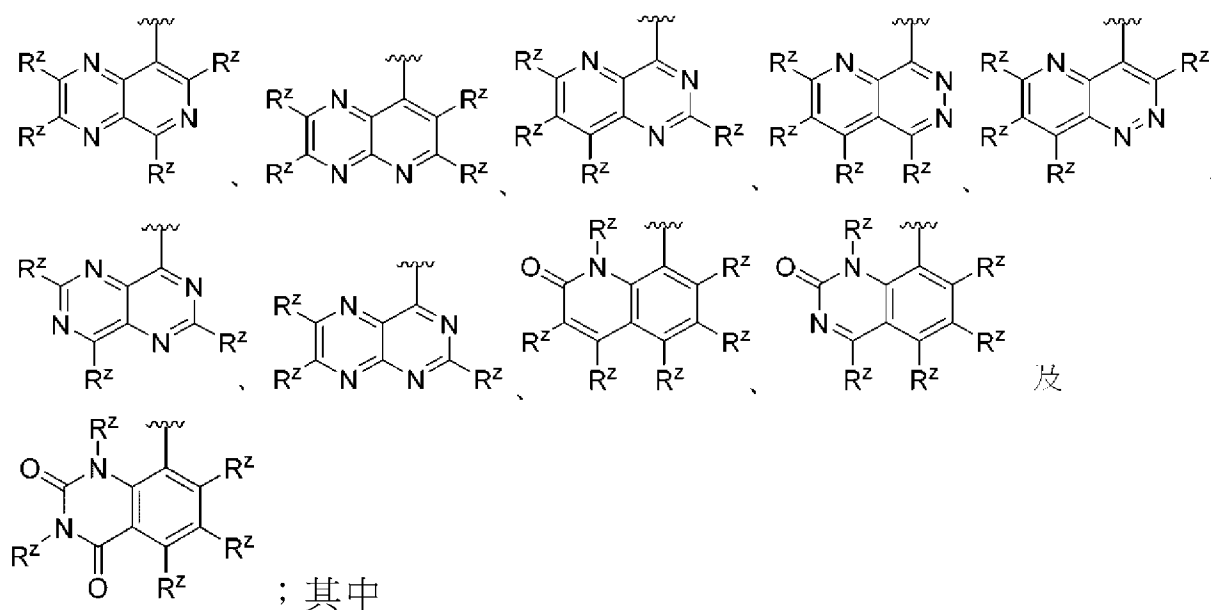
【0125】 在一些實施例中，R¹為經選自以下之雙環6/5稠合雜芳環取代之C₁-C₆烷基：



各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相

第 55 頁(發明說明書)



各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0128】 在一些實施例中， R^1 為經1、2或3個各自獨立地選自 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 及吡啶基之取代基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經1或2個各自獨立地選自 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 及吡啶基之取代基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經1或2個各自獨立地選自 $-OH$ 及吡啶基之取代基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經1或2個各自獨立地選自 $-NH_2$ 及吡啶基

第 57 頁(發明說明書)

之取代基取代的C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹為經1或2個各自獨立地選自-OH及-NH₂之取代基取代的C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹為經-OH取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹為經-NH₂取代之C₁-C₆烷基。

【0129】 在一些實施例中，各R^z獨立地為氫、F、Cl、Br、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-NH₂、-NHCH₃或-N(CH₃)₂。在一些實施例中，各R^z獨立地為氫、F、Cl、Br、-CH₃、-CN、-OCH₃、-NH₂、-NHCH₃或-N(CH₃)₂。在一些實施例中，各R^z獨立地為氫、Cl、Br、-CH₃、-OCH₃、-NH₂或-N(CH₃)₂。在一些實施例中，各R^z為氫。

【0130】 在一些實施例中，R¹為經以下取代之C₁-C₆烷基：鹵素、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-C(=O)OR³、-C(=O)N(R³)₂、-CR³=C(R³)₂、-C≡CR³、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基或經取代或未經取代之芳基；且各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0131】 在一些實施例中，R¹為經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基。在一些實施例中，R¹為經C₁-C₆烷基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噁嗪基或三嗪基取代之C₃-C₆環烷基或C₃-C₅雜環烷基。在一些實施例中，R¹為經C₁-C₆烷基、苯基或吡啶基取代之C₃-C₆環烷基或C₃-C₅雜環烷基。

【0132】 在一些實施例中，R 為鹵素、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0133】 在一些實施例中，R 為F、Cl、Br、I、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，R 為F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，R 為F、Cl、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，R 為F、Cl或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，R 為 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，R 為 $-\text{CF}_3$ 。

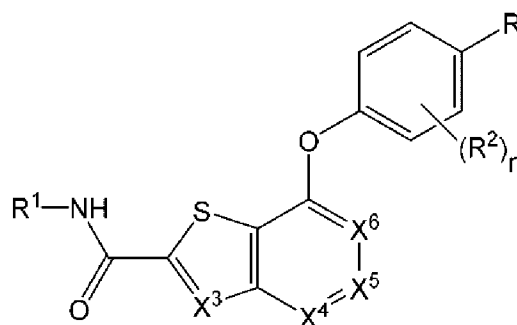
【0134】 在一些實施例中，各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所

連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0135】 在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F、Cl、Br、硝基、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-S(=O)₂CH₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)OCH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F、Cl、-CN、-OCH₃、-OCF₃、-C(=O)OCH₃、-CH₃或-CF₃。在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F、Cl、-OCF₃或-CF₃。在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F或Cl。

【0136】 在一些實施例中，n為0。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為3。在一些實施例中，n為4。在一些實施例中，n為0或1。在一些實施例中，n為1或2。在一些實施例中，n為2或3。在一些實施例中，n為3或4。在一些實施例中，n為1、2或3。在一些實施例中，n為2、3或4。在一些實施例中，n為1、2、3或4。

【0137】 在另一態樣中，本發明提供一種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(III)

其中，

各 X^3 、 X^5 及 X^6 獨立地為N或 CR^X ；

X^4 為 CR^X ；

各 R^X 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R 為鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；

R^1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、 $-CN$ 或 $-S(=O)_2R^4$ ；

各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取

代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基；

R^4 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或 $-NH_2$ ；及

n 為0、1、2、3或4。

【0138】 對於式(III)化合物之任何及所有實施例，取代基選自所列替代物之子集。舉例而言，在一些實施例中， X^5 為 N 或 CR^X 。在其他實施例中， X^5 為 N 。在一些實施例中， X^5 為 CR^X 。

【0139】 在一些實施例中， X^3 為 CR^X 。在一些實施例中， X^3 為 N 。

【0140】 在一些實施例中，各 X^5 及 X^6 為 CR^X 。在一些實施例中， X^5 為 N ；且 X^6 為 CR^X 。在一些實施例中， X^5 為 CR^X ；且 X^6 為 N 。

【0141】 在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0142】 在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、經取

代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0143】 在一些實施例中，各 R^x 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂C(=O)OH、-CH₂C(=O)OCH₃、-CH₂C(=O)OCH₂CH₃、-CH₂C(=O)NH₂、-CH₂C(=O)NHCH₃、-CH₂C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH=CH₂、-C≡CH、環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、氧雜環丁基氧基、四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、氮雜環丁基、吡咯啉基、四唑基、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHC(=O)OCH₃、-N(CH₃)C(=O)OCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-NHS(=O)₂CH₃或-N(CH₃)S(=O)₂CH₃。在一些實施例中，各 R^x 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、環丙基、-C≡CH、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-SCH₃、環丙基氧基、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-N(CH₃)S(=O)₂CH₃、-S(=O)CH₃或-S(=O)₂CH₃。在一些實施例中，各 R^x 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、環丙基、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、環丙基氧基、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-

$\text{NHS(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S(=O)CH}_3$ 或 $-\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氫、F或 $-\text{OCH}_3$ 。在一些實施例中，各 R^X 為氫。

【0144】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0145】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 炔基或 $-\text{CN}$ 取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0146】 在一些實施例中， R^1 為經 $-\text{OR}^3$ 取代之 C_1 - C_6 烷基；且 R^3 為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基。

【0147】 在一些實施例中， R^1 為經 $-\text{C(=O)N(R}^5)_2$ 或 $-\text{N(R}^5)_2$ 取代之 C_1 - C_6 烷基；其中各 R^5 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 炔基或 $-\text{CN}$ ；或兩個 R^5 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0148】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0149】 在一些實施例中， R^1 為經環丙基、環丁基、環戊基或環己基取代之 C_1 - C_6 烷基。

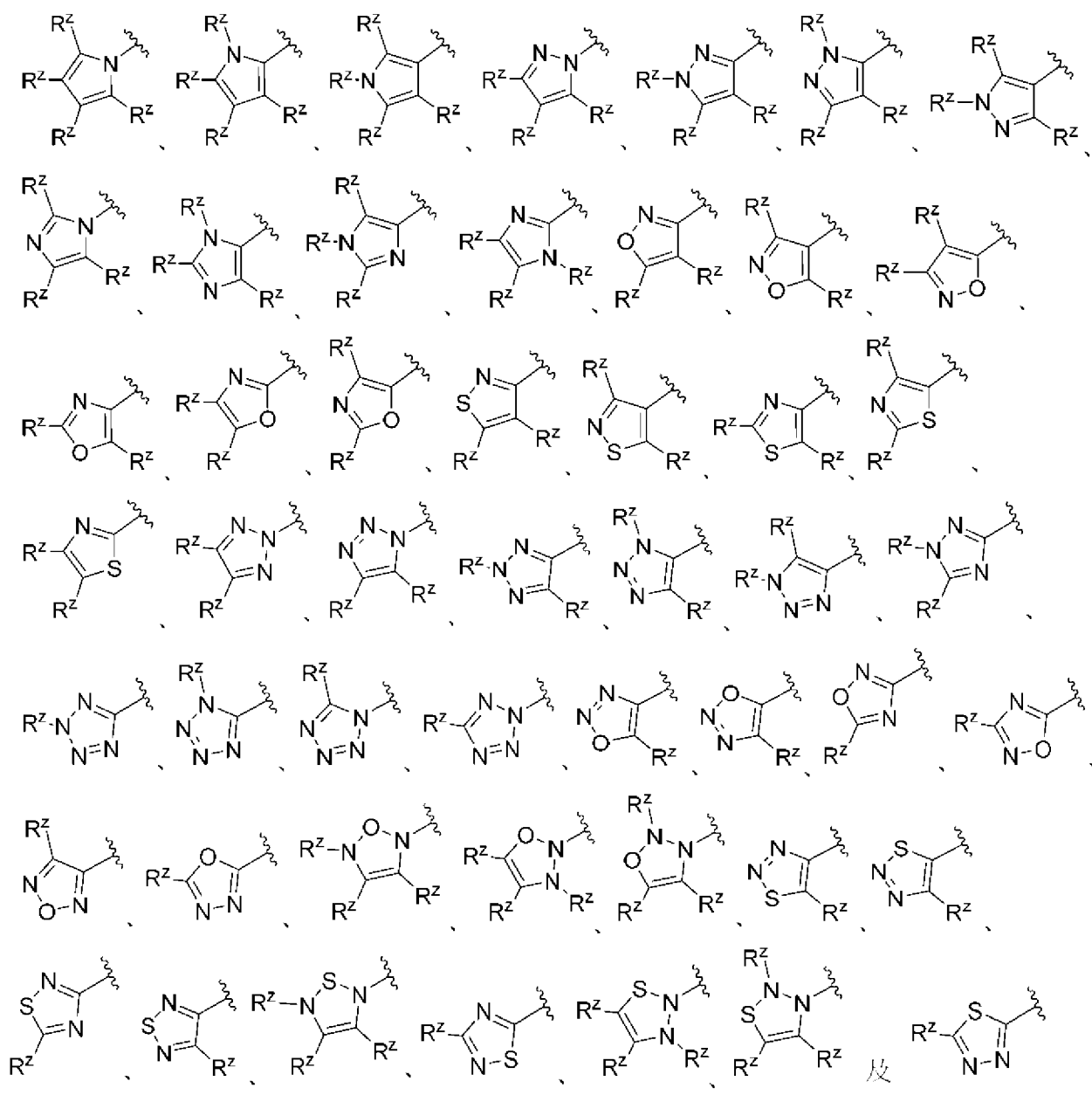
【0150】 在一些實施例中， R^1 為經氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0151】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之苯基取代之

C₁-C₆烷基，其中若苯基經取代，則其經1、2、3或4個選自以下之取代基取代：鹵素、硝基、-CN、-OR³、-N(R³)₂、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基及經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；且各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0152】 在一些實施例中，R¹為經含有至少一個氮原子之5員雜芳環取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹為經選自以下之5員雜芳環取代之C₁-C₆烷基：經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之異噻唑基、經取代或未經取代之三唑基、經取代或未經取代之四唑基、經取代或未經取代之噁二唑基及經取代或未經取代之噻二唑基。

【0153】 在一些實施例中，R¹為經選自以下之5員雜芳環取代之C₁-C₆烷基：



其中

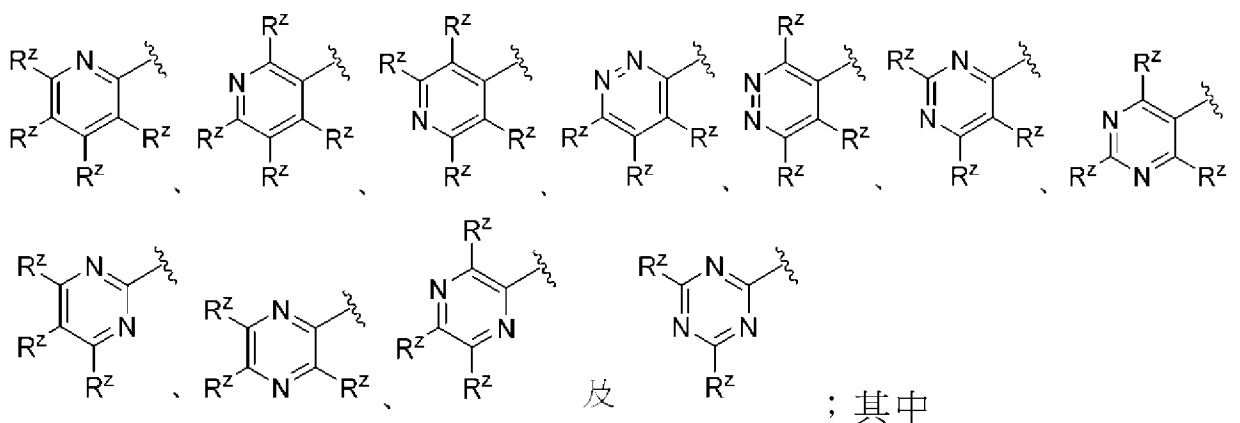
各R^Z獨立地為氫、鹵素、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取

代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0154】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之含有至少一個氮原子之單環6員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之含有1、2或3個氮原子之單環6員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經選自以下之6員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘓啶基、經取代或未經取代之噻嗪基及經取代或未經取代之三嗪基。在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之吡啶基取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經吡啶基取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經2-吡啶基取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0155】 在一些實施例中， R^1 為經選自以下之6員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：



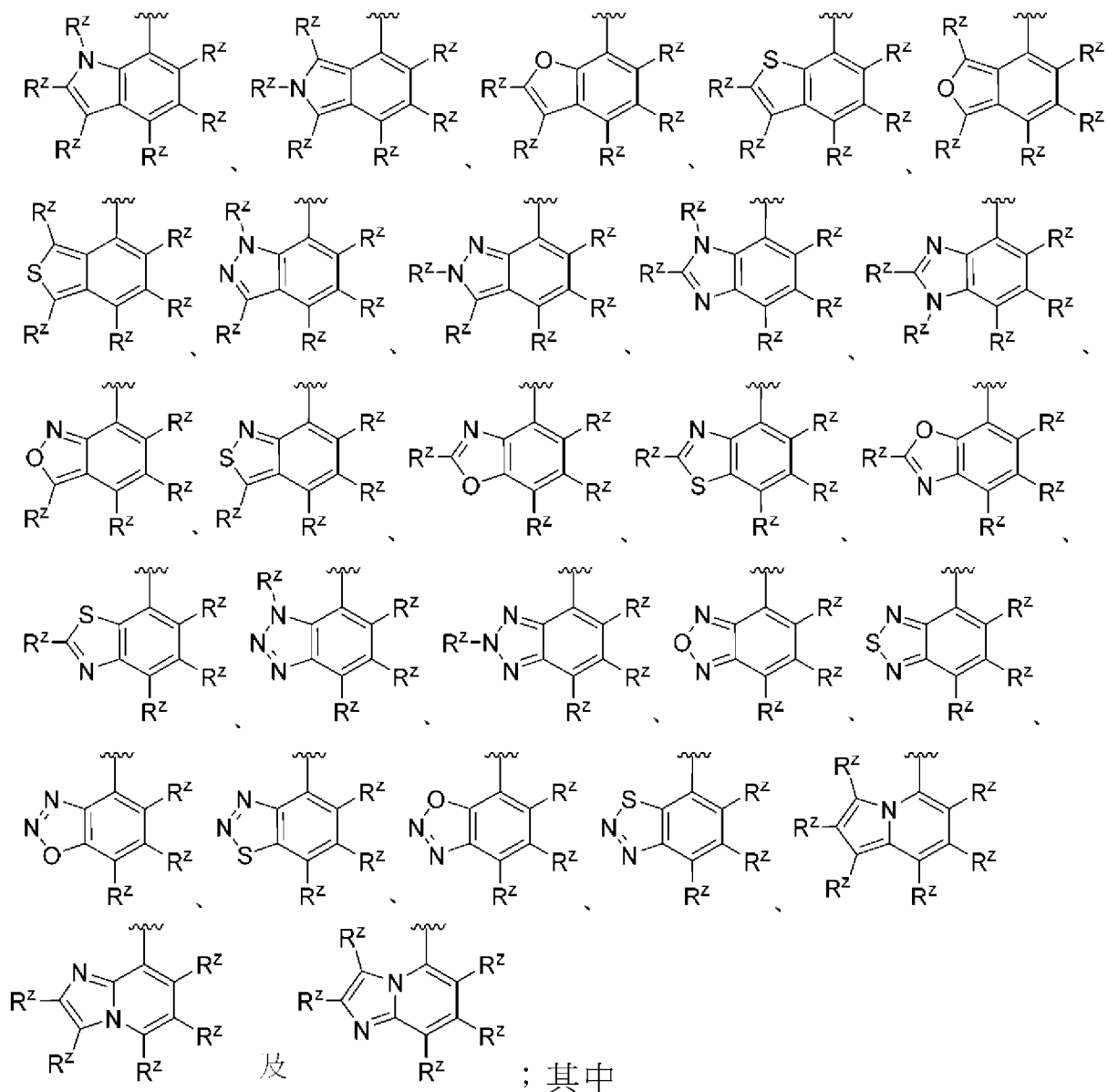
各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10}

環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0156】 在一些實施例中，R¹為經雙環6/5稠合雜芳環取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹為經選自以下之雙環6/5稠合雜芳環取代之C₁-C₆烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之異吡啶基、經取代或未經取代之苯并呋喃基、經取代或未經取代之異苯并呋喃基、經取代或未經取代之苯并噻吩基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之苯并異噁唑基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之苯并異噻唑基、經取代或未經取代之苯并三唑基、經取代或未經取代之苯并噁二唑基、經取代或未經取代之苯并噻二唑基、經取代或未經取代之吡啶基及經取代或未經取代之咪唑并吡啶基。

【0157】 在一些實施例中，R¹為經選自以下之雙環6/5稠合雜芳環取代之C₁-C₆烷基：



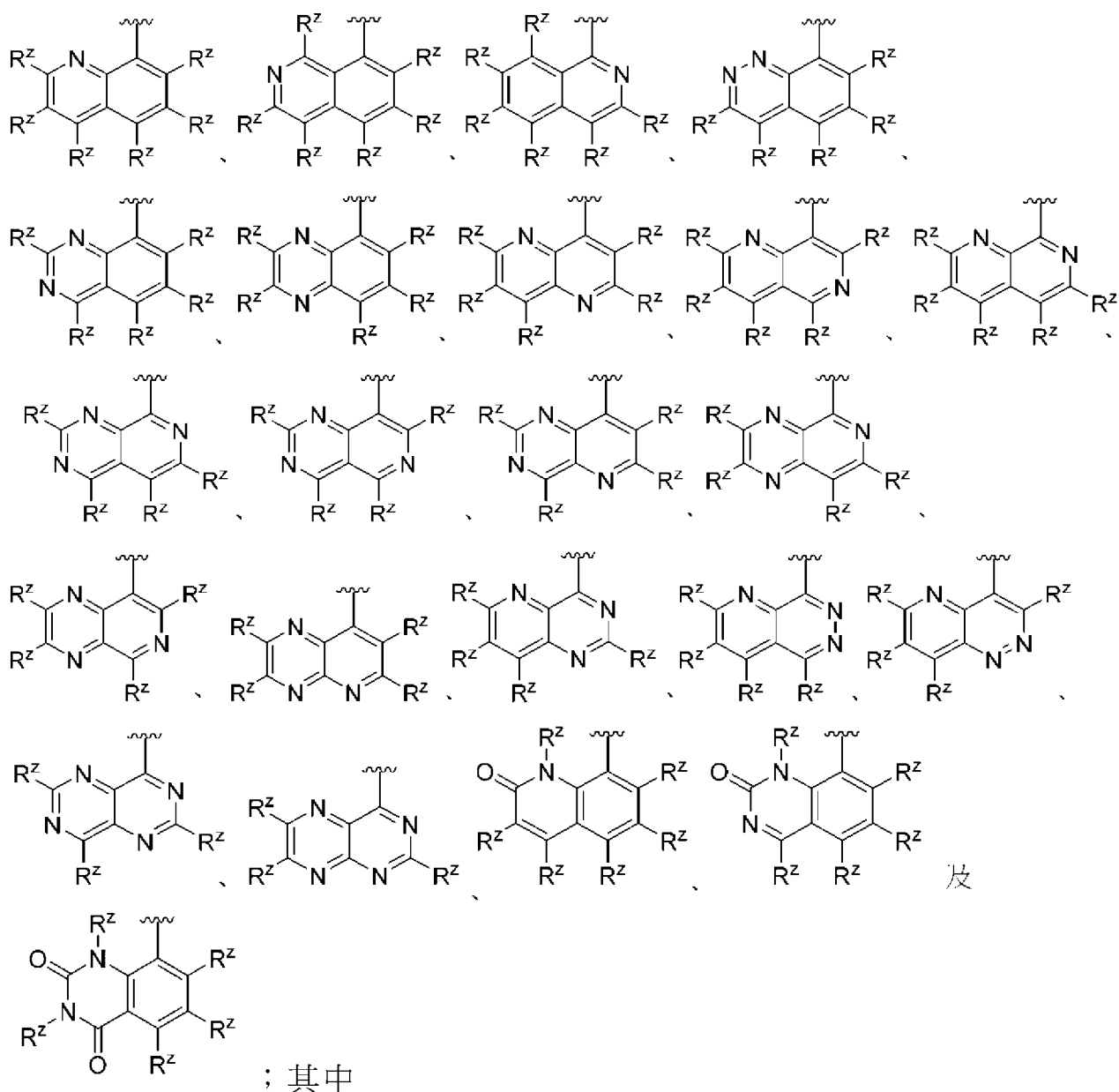
各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相

同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0158】 在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之含有至少一個氮原子之雙環6/6稠合雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之含有1、2、3或4個氮原子之雙環6/6稠合雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經選自以下之雙環6/6稠合雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之吡啉基、經取代或未經取代之喹啶基、經取代或未經取代之喹啶基、經取代或未經取代之喹啶基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之嘧啶并嘧啶基、經取代或未經取代之嘧啶并嘧啶基、經取代或未經取代之嘧啶并嘧啶基、經取代或未經取代之嘧啶并嘧啶基及經取代或未經取代之嘧啶基。

【0159】 在一些實施例中， R^1 為經選自以下之6/6稠合雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：



各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相

同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0160】 在一些實施例中， R^1 為經1、2或3個各自獨立地選自-OH、-OCH₃、-NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂及吡啶基之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經1或2個各自獨立地選自-OH、-OCH₃、-NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂及吡啶基之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經1或2個各自獨立地選自-OH及吡啶基之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經1或2個各自獨立地選自-NH₂及吡啶基之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經1或2個各自獨立地選自-OH及-NH₂之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經-OH取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為經-NH₂取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0161】 在一些實施例中，各 R^z 獨立地為氫、F、Cl、Br、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-NH₂、-NHCH₃或-N(CH₃)₂。在一些實施例中，各 R^z 獨立地為氫、F、Cl、Br、-CH₃、-CN、-OCH₃、-NH₂、-NHCH₃或-N(CH₃)₂。在一些實施例中，各 R^z 獨立地為氫、Cl、Br、-CH₃、-OCH₃、-NH₂或-N(CH₃)₂。在一些實施例中，各 R^z 為氫。

【0162】 在一些實施例中， R^1 為經以下取代之 C_1 - C_6 烷基：鹵素、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-C(=O)OR³、-C(=O)N(R³)₂、-CR³=C(R³)₂、-C≡CR³、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基或經取代或未經取代之芳基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之

C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0163】 在一些實施例中，R¹為經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基。在一些實施例中，R¹為經C₁-C₆烷基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘓啶基、噻嗪基或三嗪基取代之C₃-C₆環烷基或C₃-C₅雜環烷基。在一些實施例中，R¹為經C₁-C₆烷基、苯基或吡啶基取代之C₃-C₆環烷基或C₃-C₅雜環烷基。

【0164】 在一些實施例中，R為鹵素、硝基、-CN、-OR³、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、-NR³C(=O)OR³或經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；且各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0165】 在一些實施例中，R為F、Cl、Br、I、硝基、-CN、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-N(CH₃)S(=O)₂CH₃、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHC(=O)OCH₃、-N(CH₃)C(=O)OCH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。在一些實施例中，R為F、Cl、-CN、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。在一些實施例中，R為F、Cl、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。在一些實施

例中，R為F、Cl或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，R為 $-\text{OCF}_3$ 。在一些實施例中，R為 $-\text{CF}_3$ 。

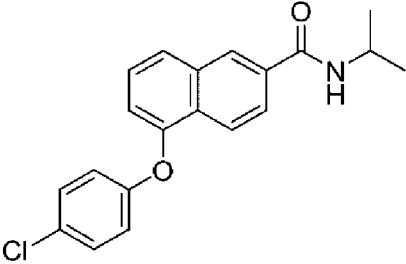
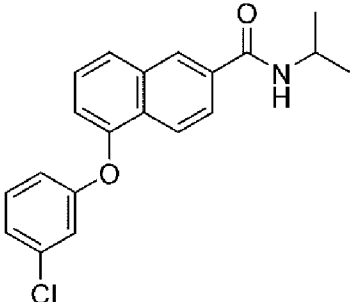
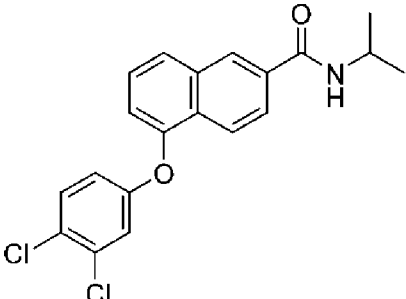
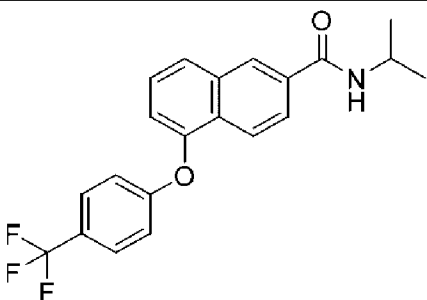
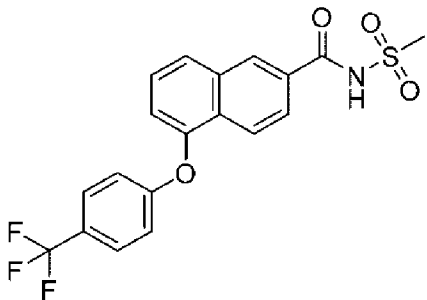
【0166】 在一些實施例中，各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

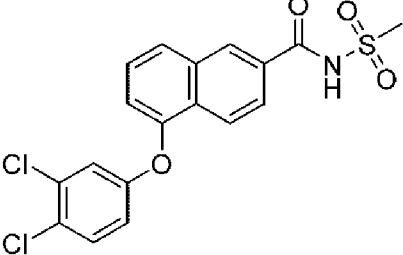
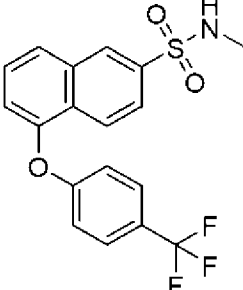
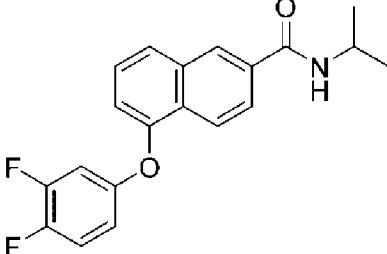
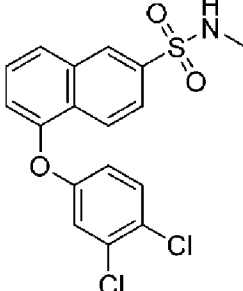
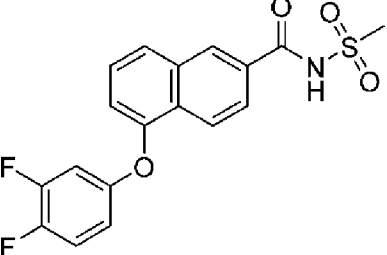
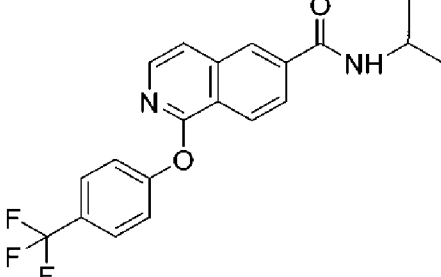
【0167】 在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F、Cl、Br、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F、Cl、 $-\text{OCF}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，各 R^2 獨立地為F或Cl。

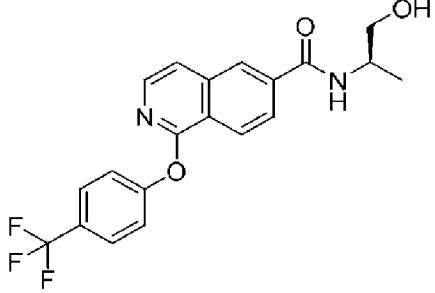
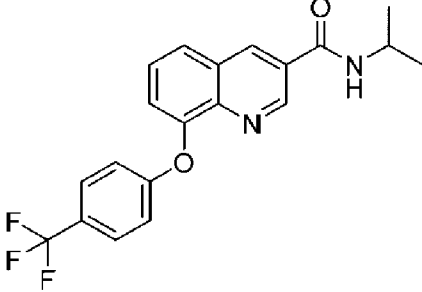
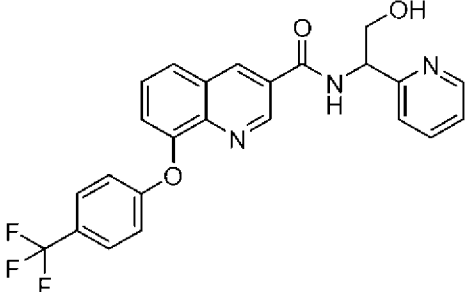
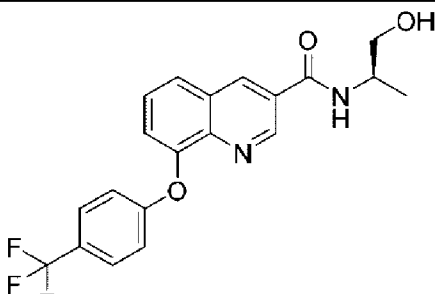
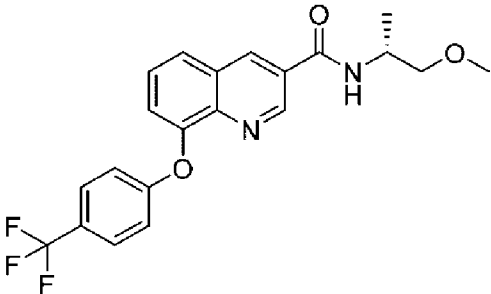
【0168】 在一些實施例中，n為0。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為3。在一些實施例中，n為4。在一些實施例中，n為0或1。在一些實施例中，n為1或2。在一些實施例中，n為2或3。在一些實施例中，n為3或4。在一些實施例中，n為1、2或3。在一些實施例中，n為2、3或4。在一些實施例中，n為1、2、3或4。

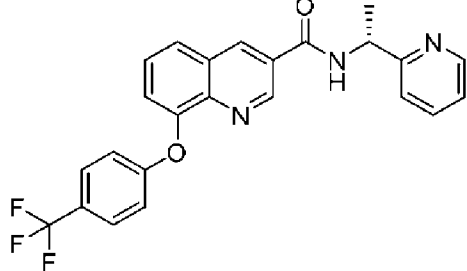
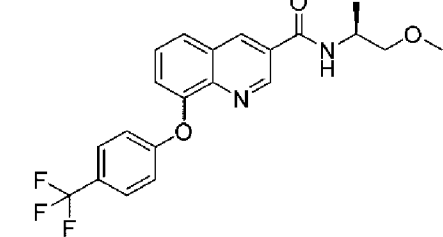
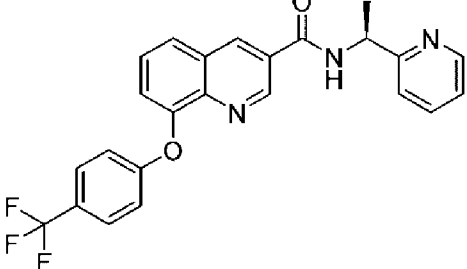
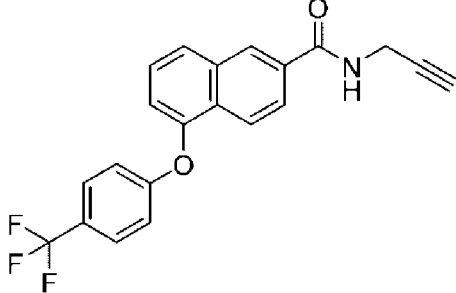
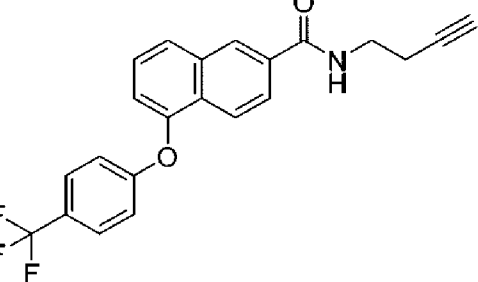
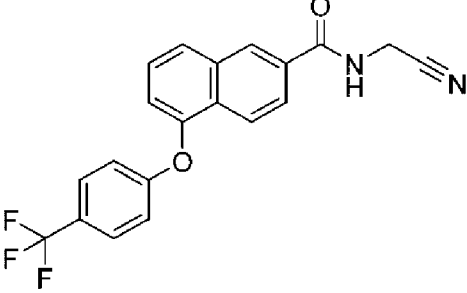
【0169】 在另一態樣中，本發明提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為來自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

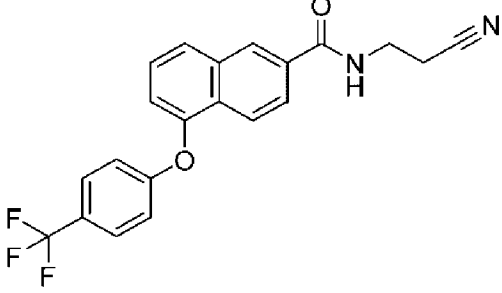
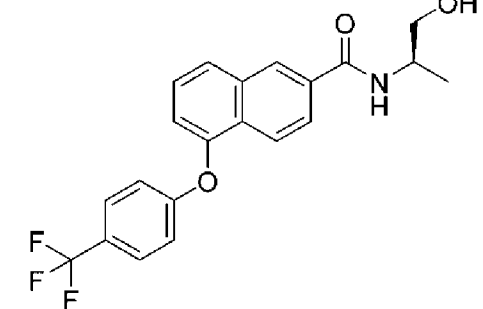
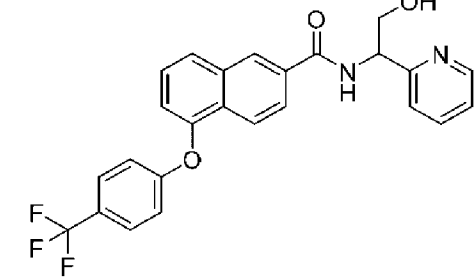
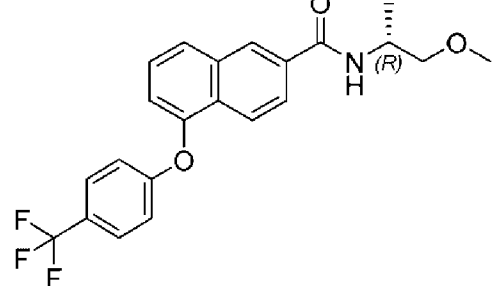
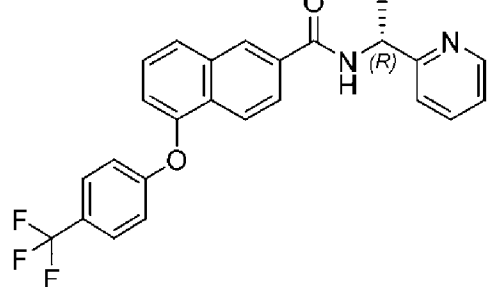
表1

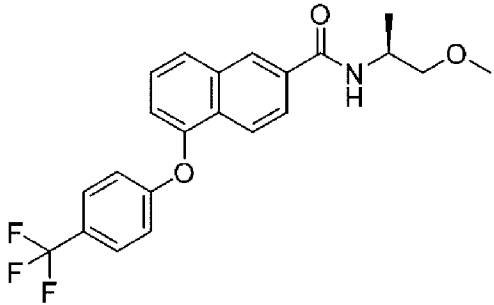
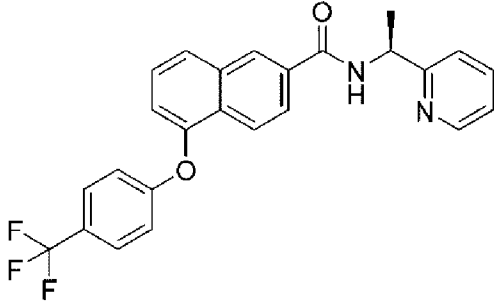
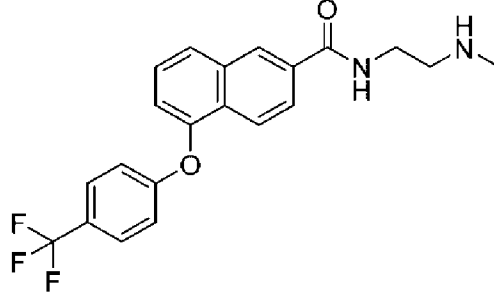
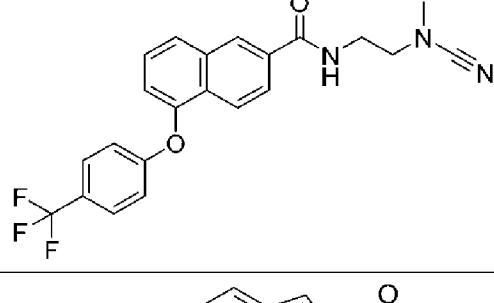
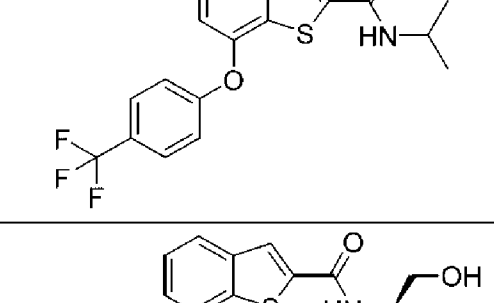
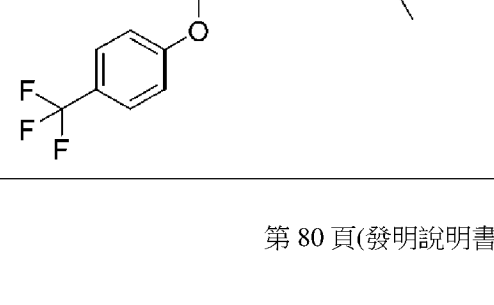
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|---------------------------------|
| 1 |  | 5-(4-氯苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺 |
| 2 |  | 5-(3-氯苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺 |
| 3 |  | 5-(3,4-二氯苯氧基)-N-異丙基-萘-2-甲醯胺 |
| 4 |  | N-異丙基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 5 |  | N-(甲磺醯基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

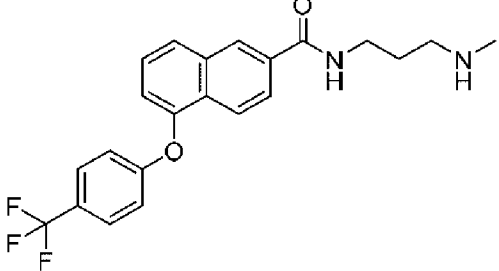
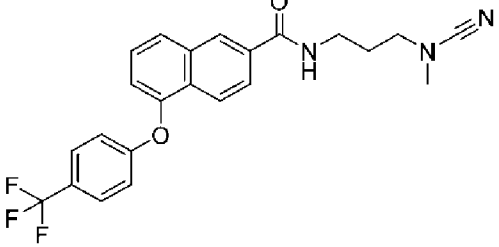
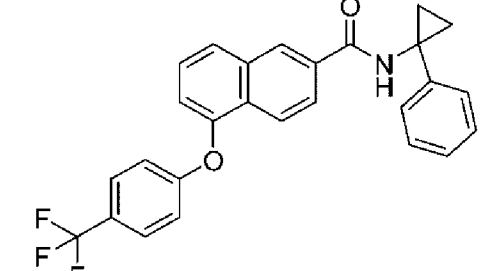
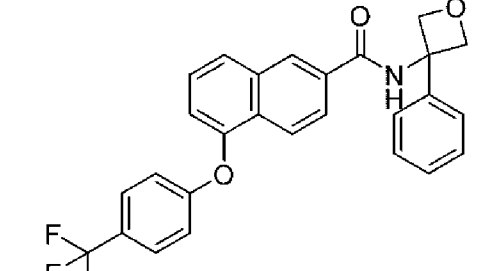
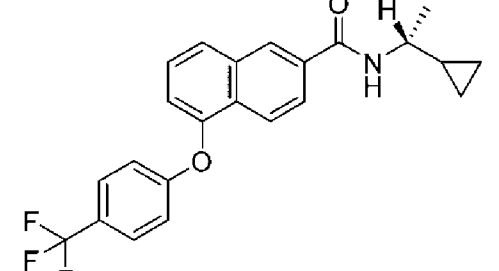
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--------------------------------|
| 6 |  | 5-(3,4-二氯苯氧基)-N-(甲磺酰基)-2-萘甲醯胺 |
| 7 |  | N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)萘-2-磺醯胺 |
| 8 |  | 5-(3,4-二氟苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺 |
| 9 |  | 5-(3,4-二氯苯氧基)-N-甲基萘-2-磺醯胺 |
| 10 |  | 5-(3,4-二氟苯氧基)-N-(甲磺酰基)-2-萘甲醯胺 |
| 11 |  | N-異丙基-1-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-6-甲醯胺 |

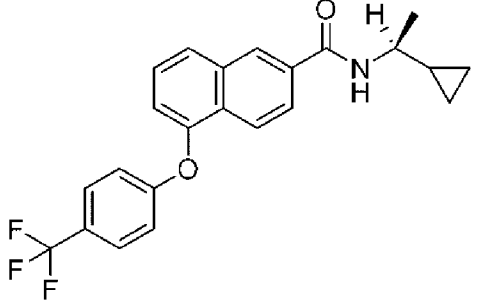
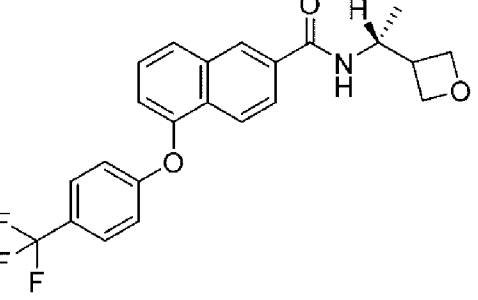
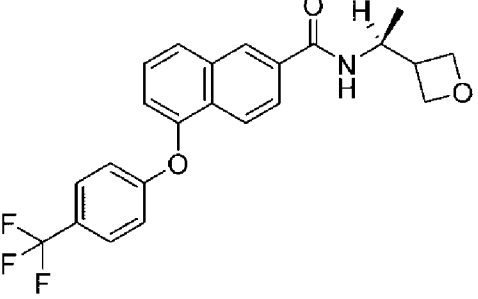
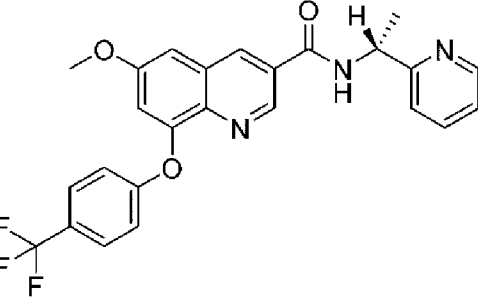
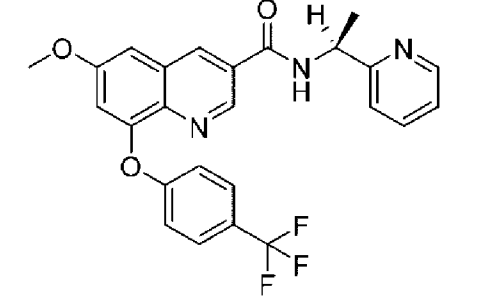
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 12 |  | N-[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]-1-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-6-甲醯胺 |
| 13 |  | N-異丙基-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 |
| 14 |  | N-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 |
| 15 |  | N-[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 |
| 16 |  | N-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 |

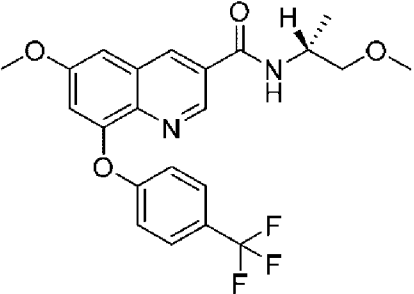
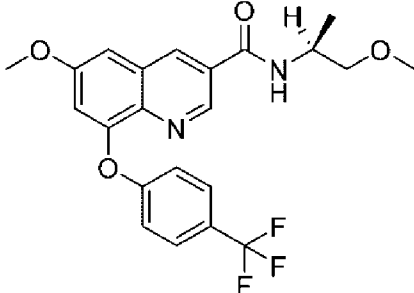
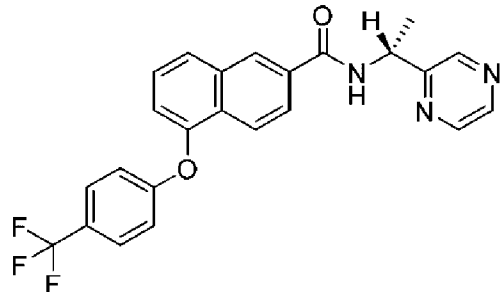
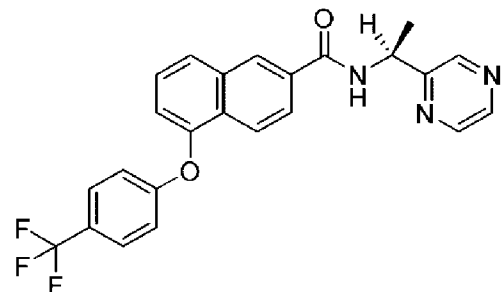
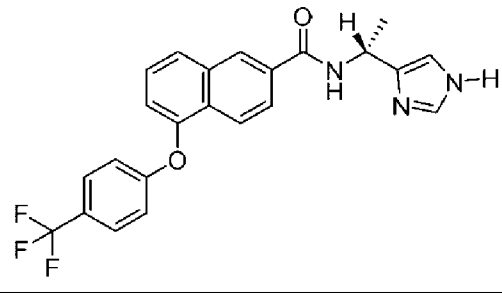
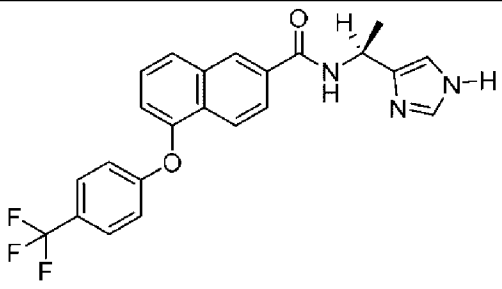
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 17 |  | N-[(1R)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 |
| 18 |  | N-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 |
| 19 |  | N-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 |
| 20 |  | N-(丙-2-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 21 |  | N-(丁-3-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 22 |  | N-(氰基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

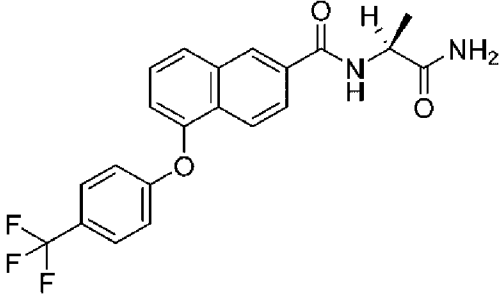
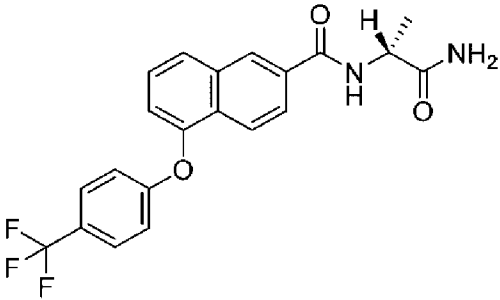
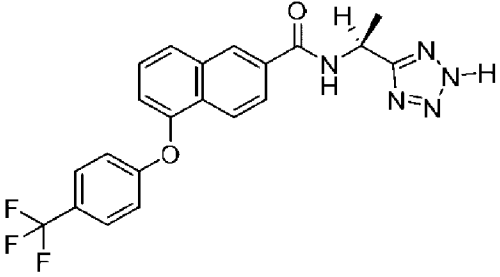
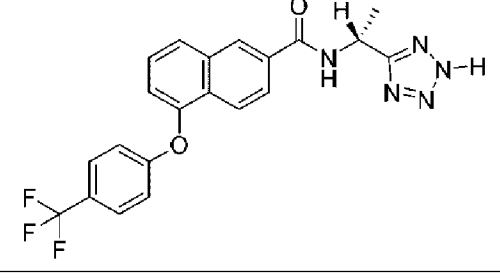
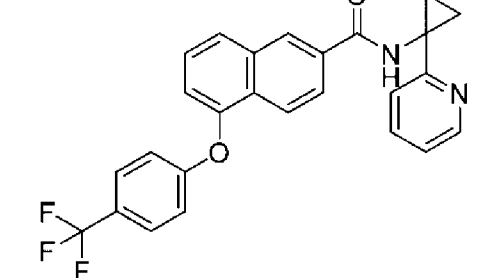
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 23 |  | N-(2-氰基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 24 |  | (R)-N-(1-羥基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 25 |  | N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 26 |  | (R)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 27 |  | N-[(1R)-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]-2-萘甲醯胺 |

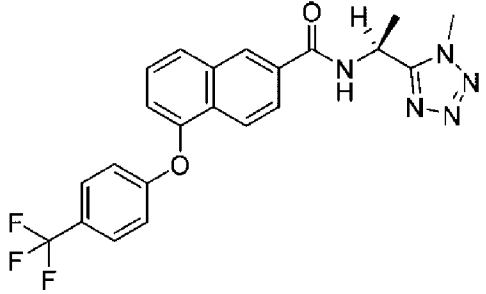
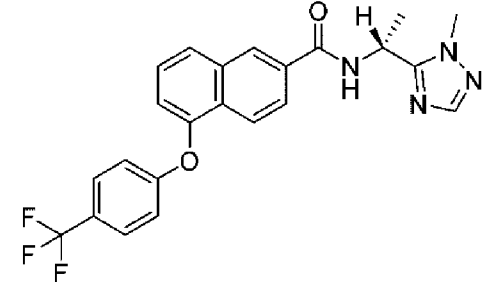
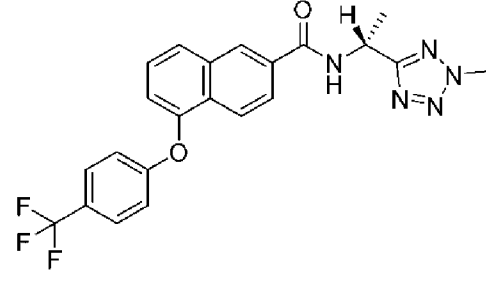
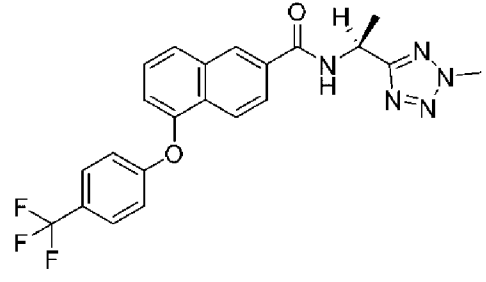
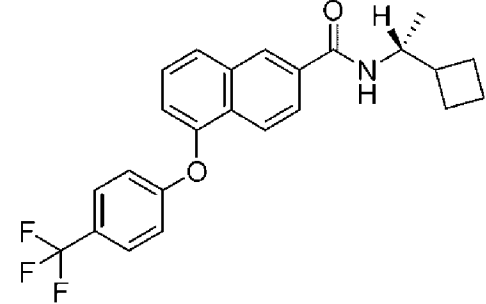
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 28 |  | (S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 29 |  | (S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 30 |  | N-(2-(甲基胺基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 31 |  | N-(2-(N-甲基氰基醯胺基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 32 |  | N-異丙基-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[b]噻吩-2-甲醯胺 |
| 33 |  | (R)-N-(1-羥基丙-2-基)-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[b]噻吩-2-甲醯胺 |

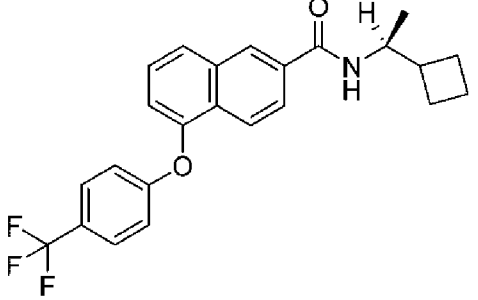
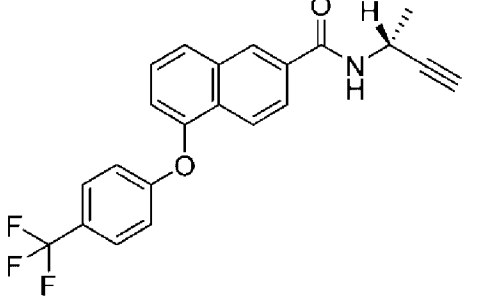
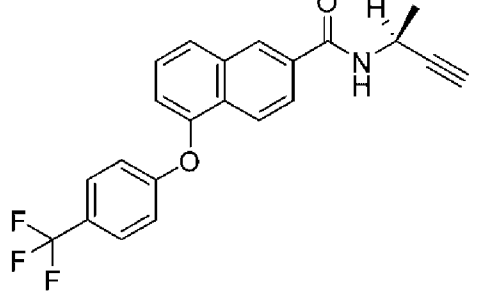
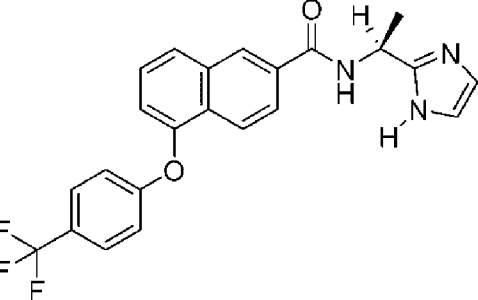
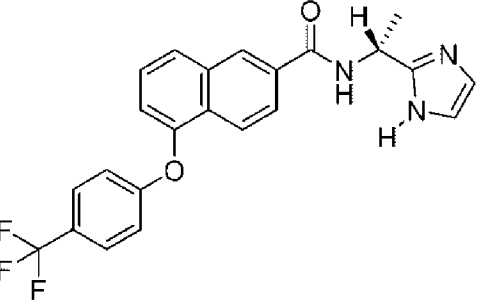
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 34 |  | N-(3-(氨基胺基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 35 |  | N-(3-(N-甲基氰基醯胺基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 36 |  | N-(1-苯基環丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |
| 37 |  | N-(3-苯基氧雜環丁-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 38 |  | (R)-N-(1-環丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

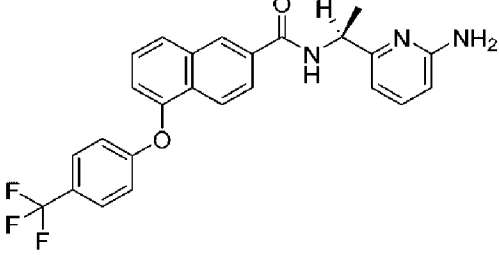
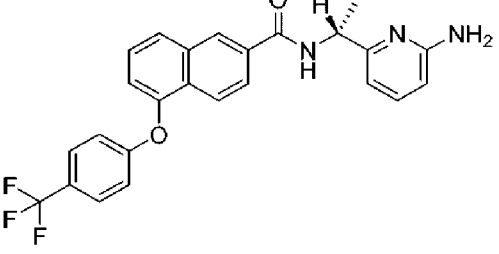
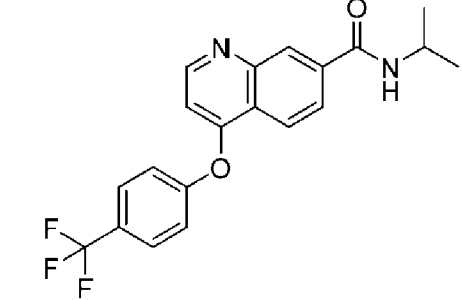
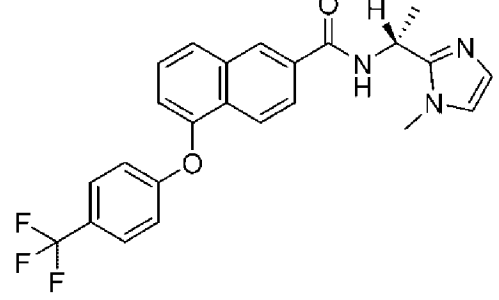
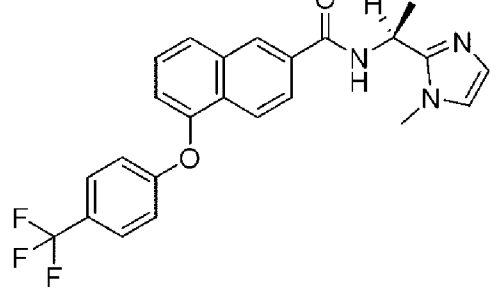
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 39 |  | (S)-N-(1-環丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 40 |  | (R)-N-(1-(氧雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 41 |  | (S)-N-(1-(氧雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 42 |  | (R)-6-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |
| 43 |  | (S)-6-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |

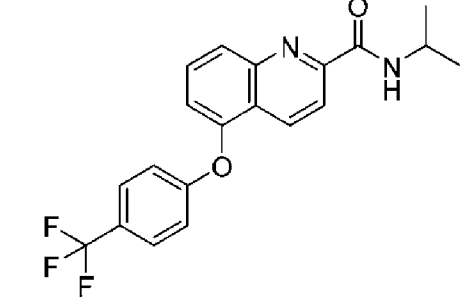
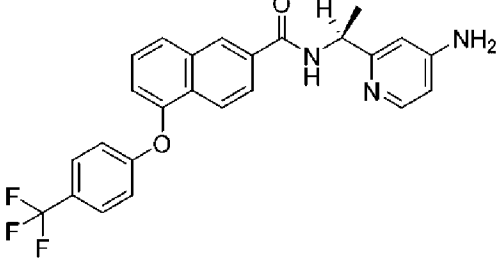
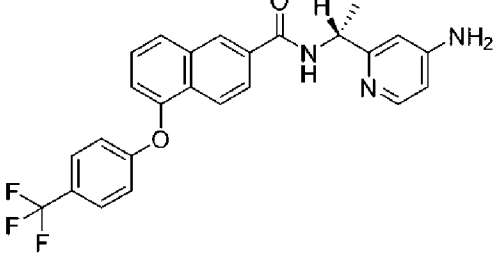
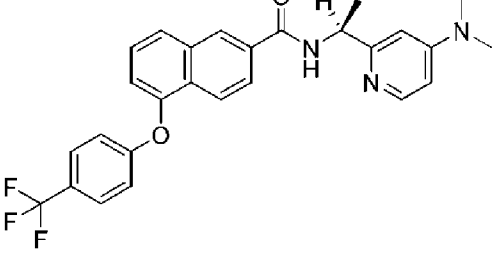
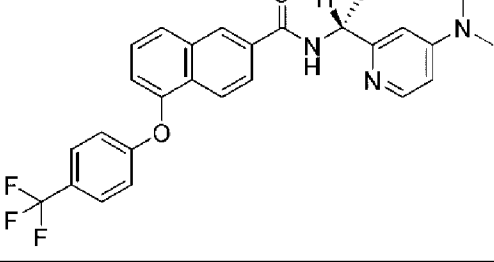
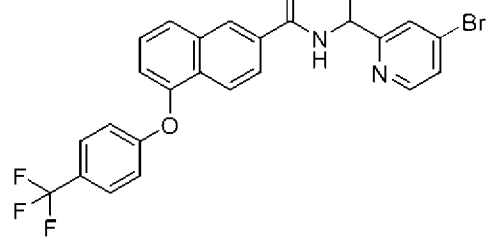
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 44 |  | (R)-6-甲氧基-N-(1-甲氧基丙-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |
| 45 |  | (S)-6-甲氧基-N-(1-甲氧基丙-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |
| 46 |  | (R)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 47 |  | (S)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 48 |  | (R)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 49 |  | (S)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

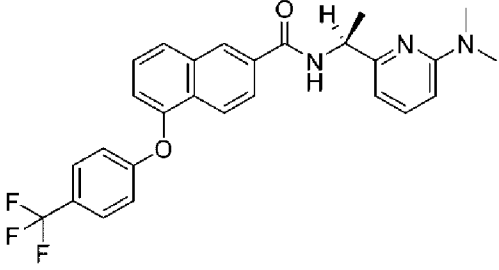
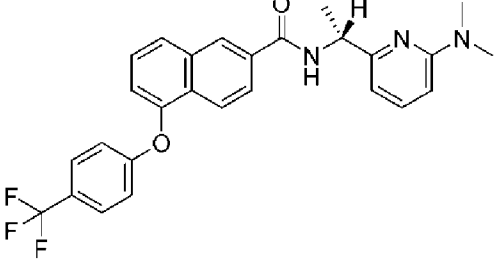
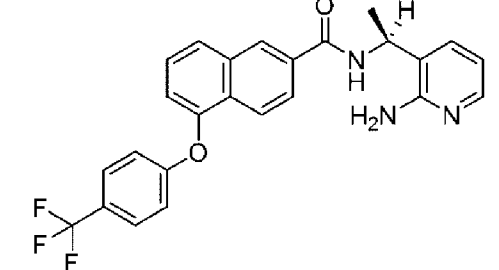
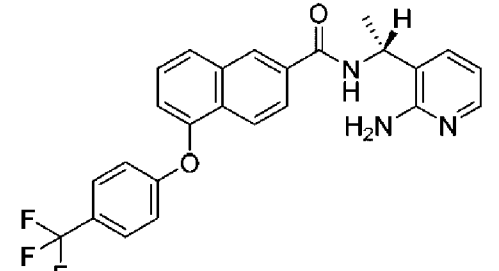
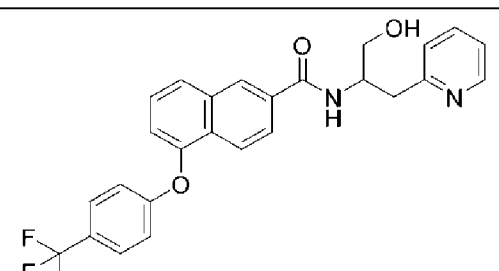
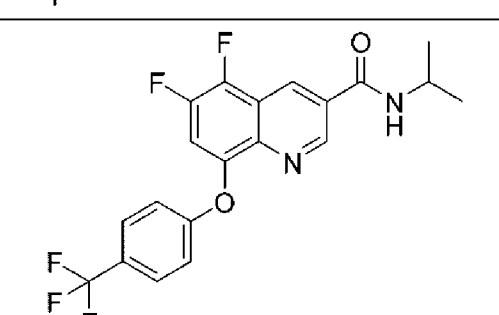
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 50 |  | (S)-N-(1-胺基-1-側氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 51 |  | (R)-N-(1-胺基-1-側氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 52 |  | (S)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 53 |  | (R)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 54 |  | N-(1-(吡啶-2-基)環丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

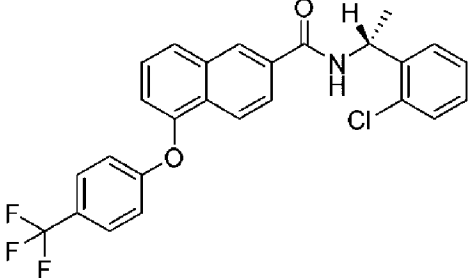
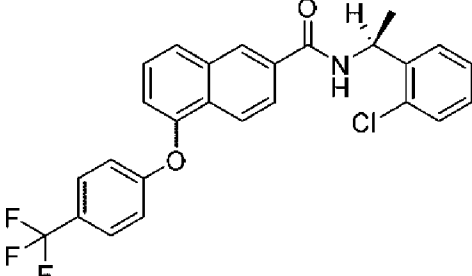
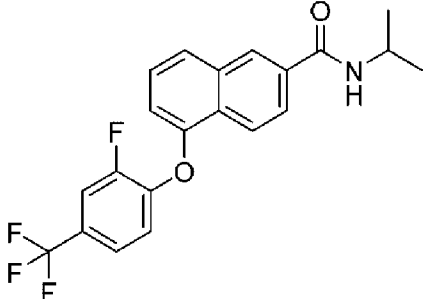
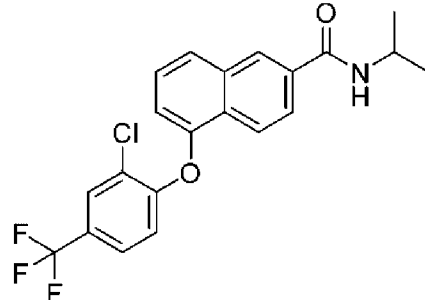
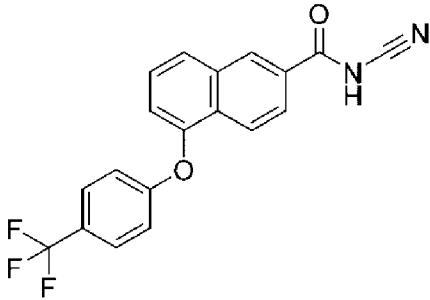
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|---|
| 55 |  | (S)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 56 |  | (R)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 57 |  | (R)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 58 |  | (S)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 59 |  | (R)-N-(1-環丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

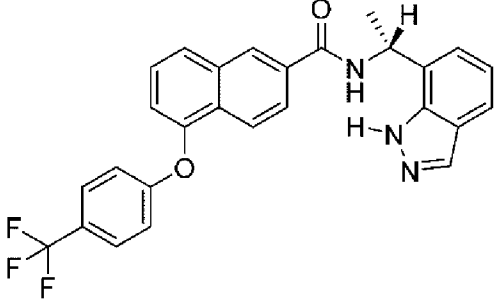
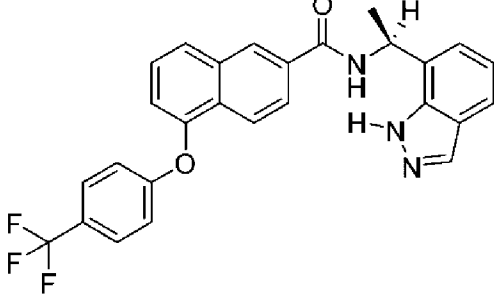
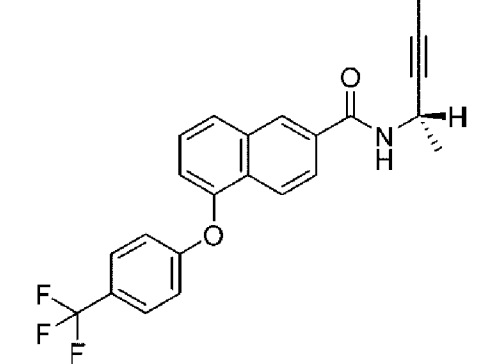
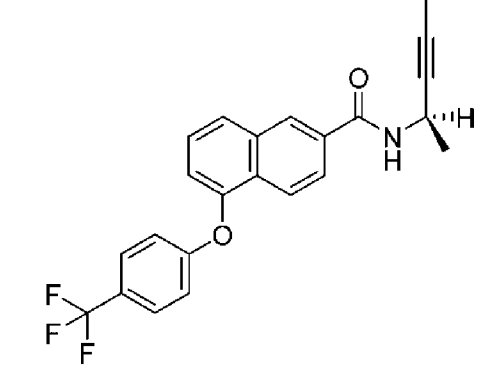
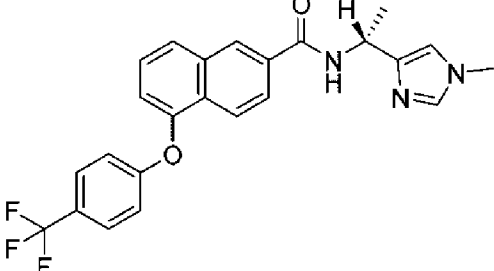
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 60 |  | (S)-N-(1-環丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 61 |  | (R)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 62 |  | (S)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 63 |  | (S)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 64 |  | (R)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

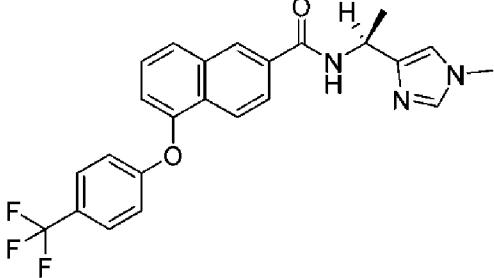
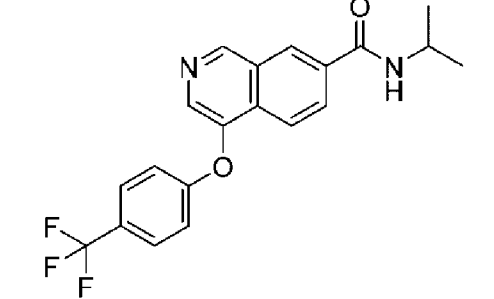
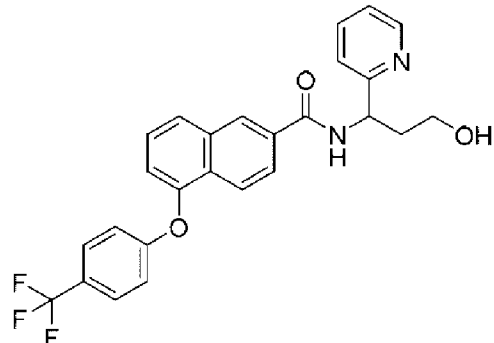
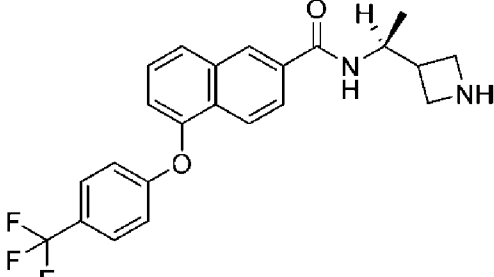
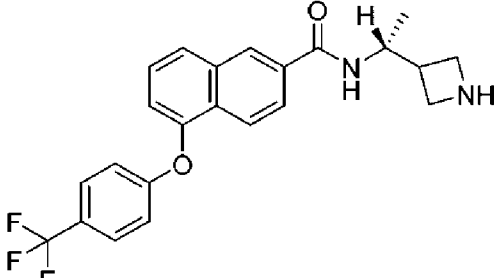
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|---|
| 65 |  | (S)-N-(1-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 66 |  | (R)-N-(1-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 67 |  | N-異丙基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-7-甲醯胺 |
| 68 |  | (R)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 69 |  | (S)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

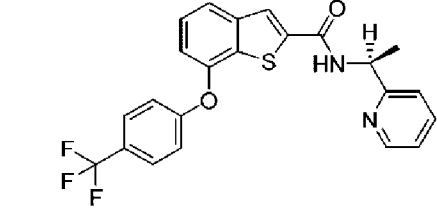
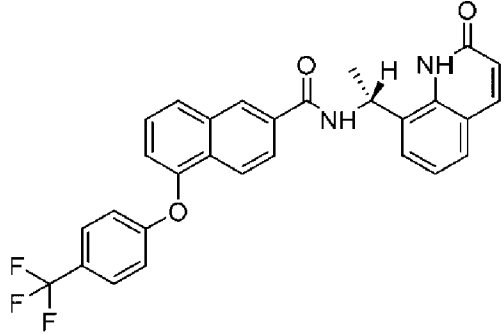
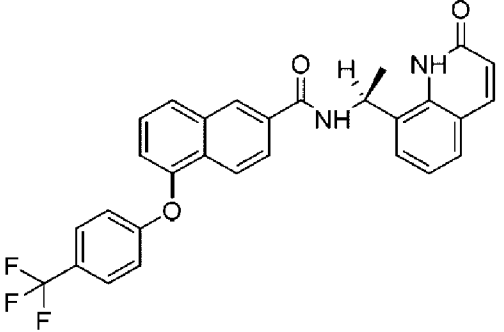
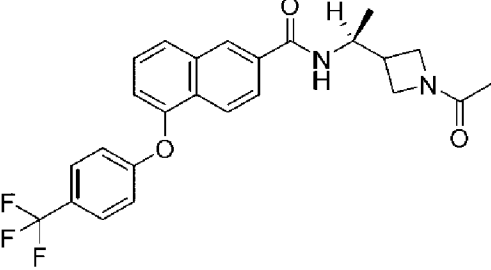
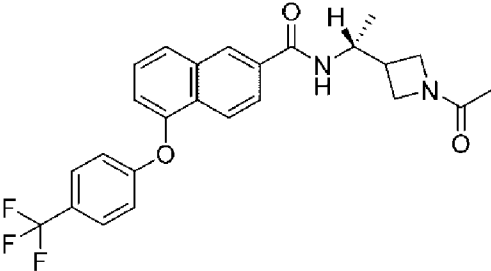
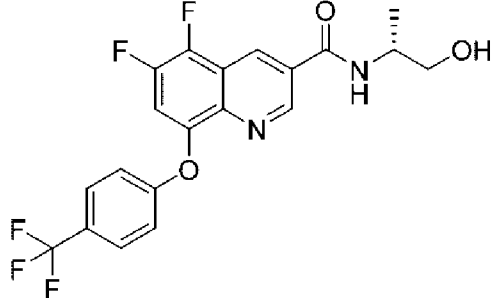
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 70 |  | N-異丙基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺 |
| 71 |  | (S)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 72 |  | (R)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 73 |  | (S)-N-(1-(4-(二胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 74 |  | (R)-N-(1-(4-(二胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 75 |  | N-(1-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

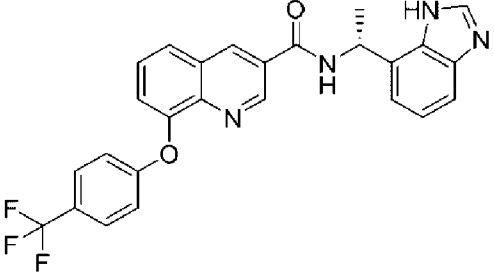
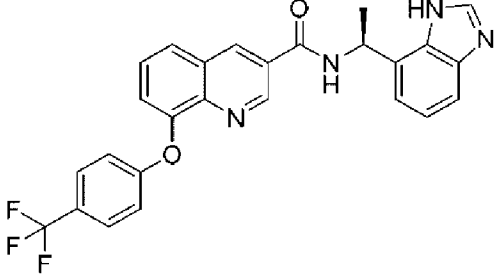
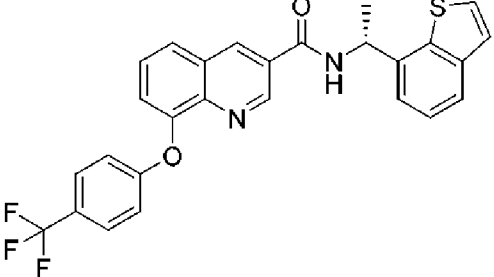
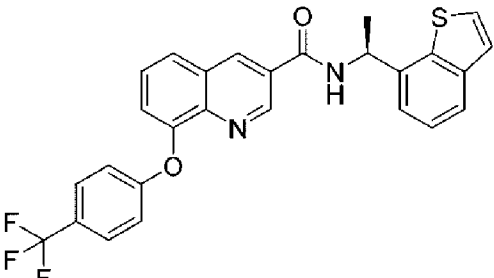
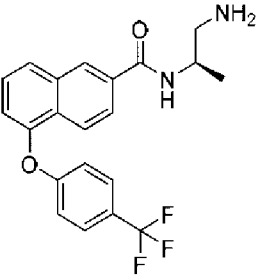
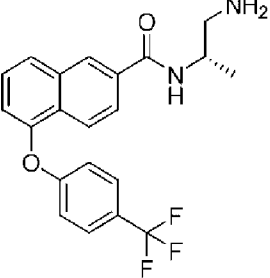
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|---|
| 76 |  | (S)-N-(1-(6-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 77 |  | (R)-N-(1-(6-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 78 |  | (S)-N-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 79 |  | (R)-N-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 80 |  | N-[1-(羥基甲基)-2-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |
| 81 |  | 5,6-二氟-N-異丙基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |

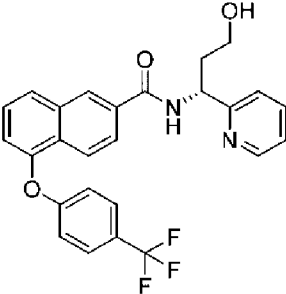
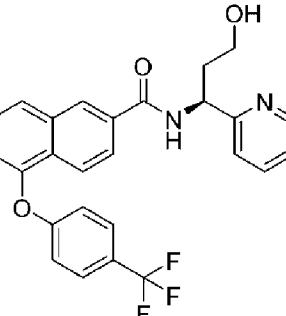
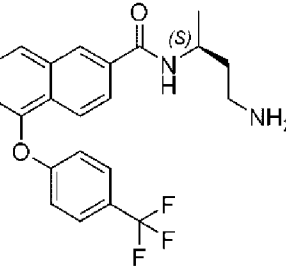
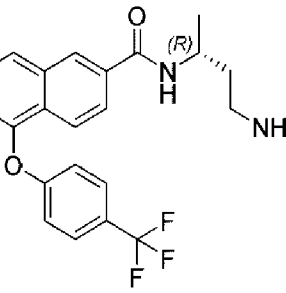
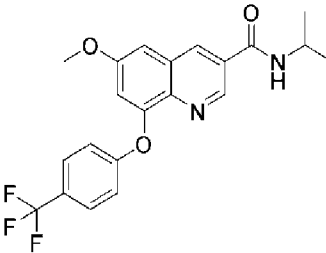
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 82 |  | (R)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 83 |  | (S)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 84 |  | 5-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺 |
| 85 |  | 5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺 |
| 86 |  | N-氰基-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |

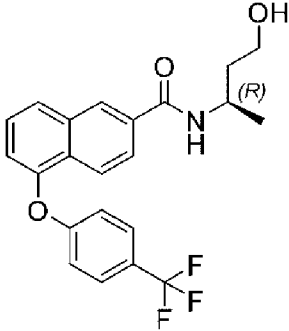
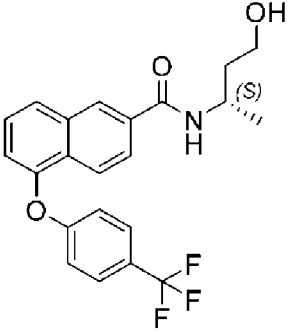
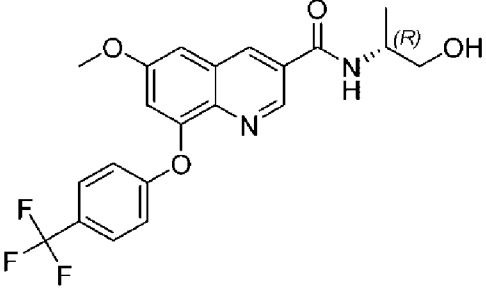
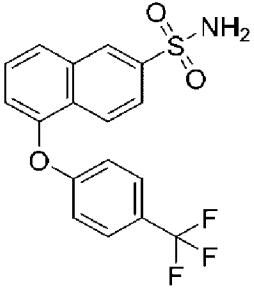
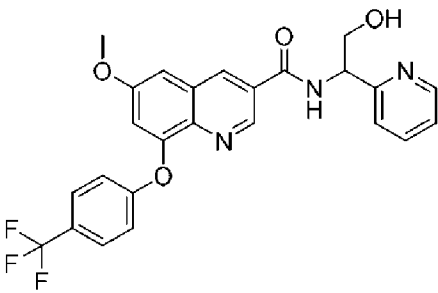
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 87 |  | N-[(1R)-1-(1H-吡唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |
| 88 |  | N-[(1S)-1-(1H-吡唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |
| 89 |  | N-[(1S)-1-甲基丁-2-炔基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |
| 90 |  | N-[(1R)-1-甲基丁-2-炔基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |
| 91 |  | N-[(1R)-1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |

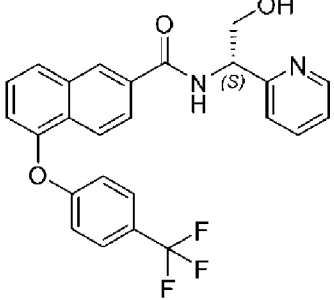
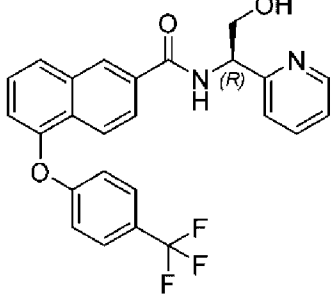
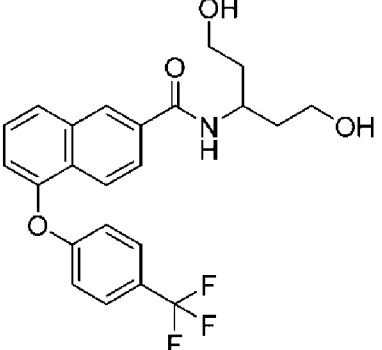
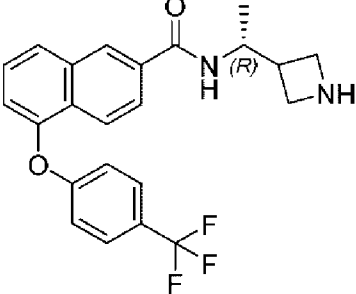
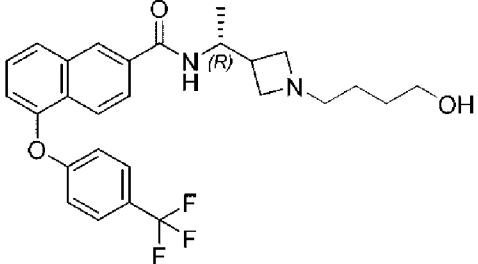
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 92 |  | N-[(1S)-1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |
| 93 |  | N-異丙基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)異喹啉-7-甲醯胺 |
| 94 |  | N-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]-2-萘甲醯胺 |
| 95 |  | N-[(1S)-1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |
| 96 |  | N-[(1R)-1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |

| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|---|
| 97 |  | (S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并噻吩-2-甲醯胺 |
| 98 |  | N-[(1R)-1-(2-側氧基-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |
| 99 |  | N-[(1R)-1-(2-側氧基-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 |
| 100 |  | (S)-N-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 101 |  | (R)-N-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 102 |  | (R)-5,6-二氟-N-(1-羥基丙-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |

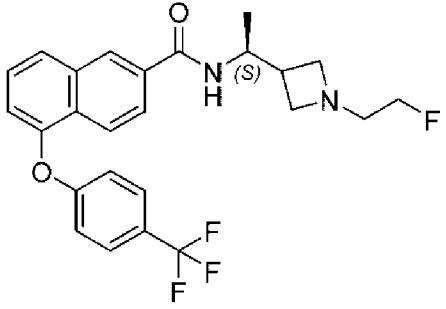
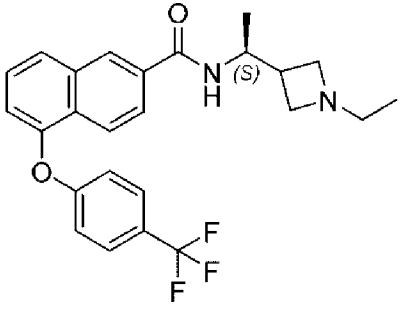
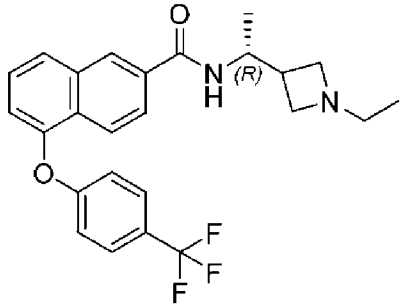
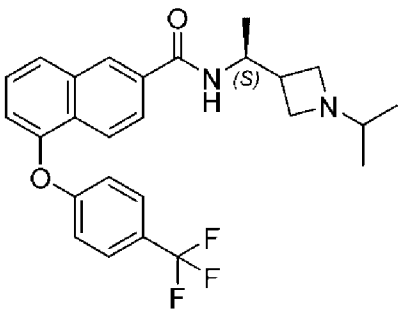
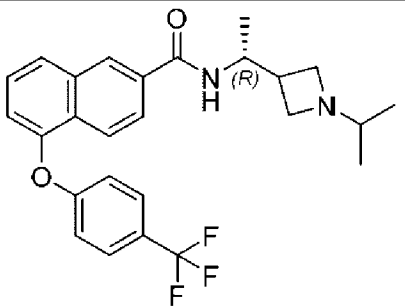
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 103 |  | (R)-N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |
| 104 |  | (S)-N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |
| 105 |  | (R)-N-(1-(苯并[b]噻吩-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |
| 106 |  | (S)-N-(1-(苯并[b]噻吩-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |
| 107 |  | (R)-N-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 108 |  | (S)-N-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

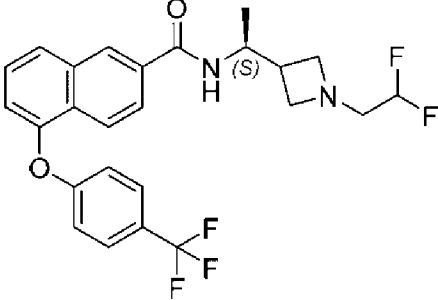
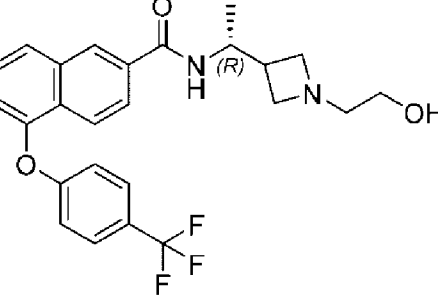
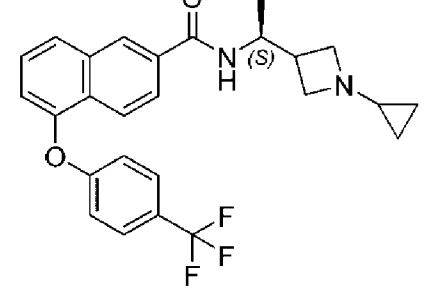
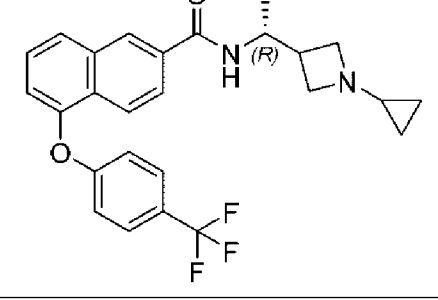
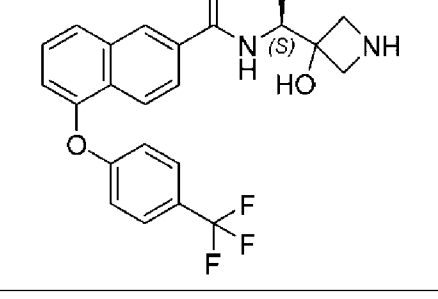
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 109 |  | (R)-N-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 110 |  | (S)-N-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 111 |  | (S)-N-(4-胺基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 112 |  | (R)-N-(4-胺基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 113 |  | N-異丙基-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |

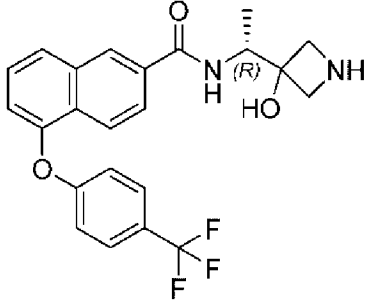
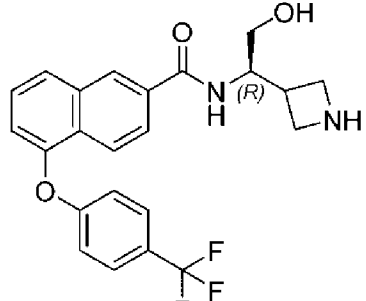
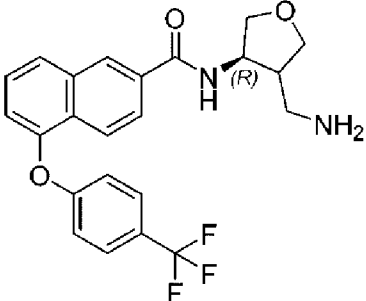
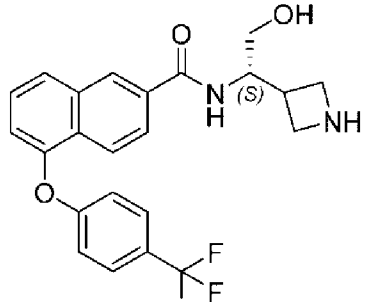
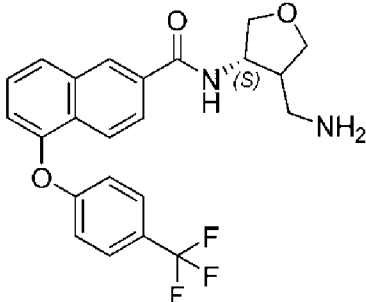
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|---|
| 114 |  | (R)-N-(4-羥基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 115 |  | (S)-N-(4-羥基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 116 |  | (R)-N-(1-羥基丙-2-基)-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |
| 117 |  | 5-(4-(三氟甲基)苯氧基)萘-2-磺醯胺 |
| 118 |  | N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 |

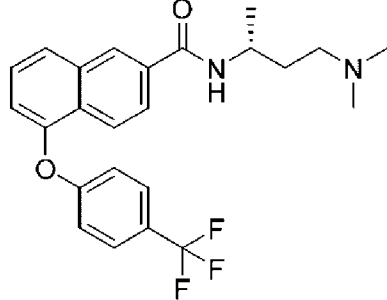
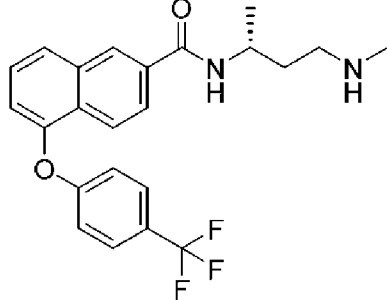
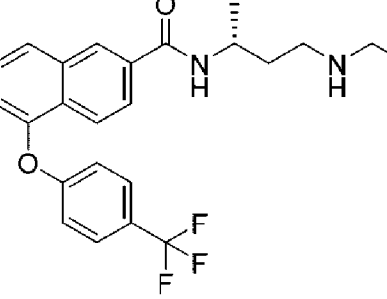
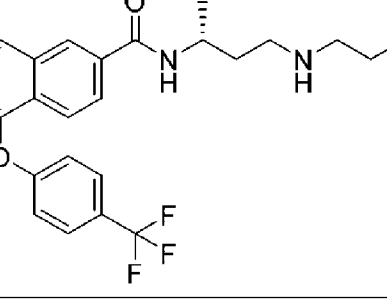
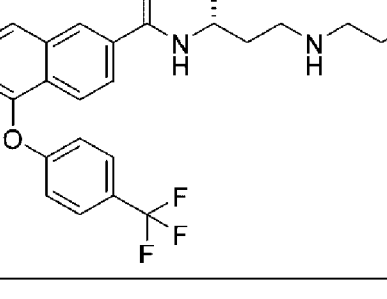
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|---|
| 119 |  | (S)-N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 120 |  | (R)-N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 121 |  | N-(1,5-二羥基戊-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 122 |  | (R)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 123 |  | (R)-N-(1-(1-(4-羥基丁基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

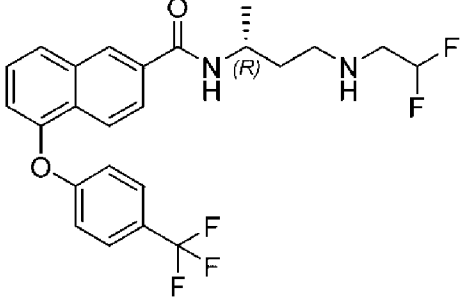
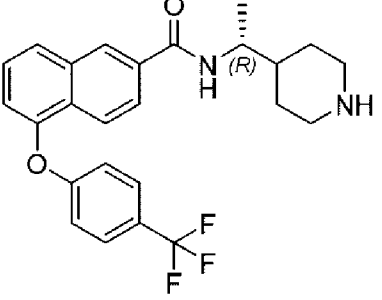
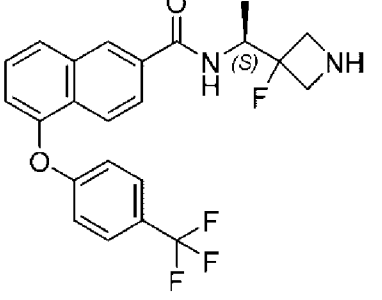
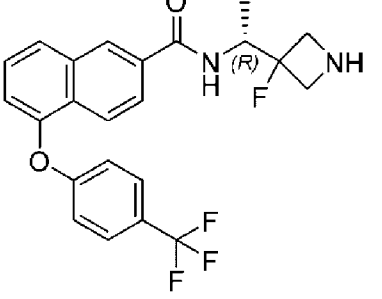
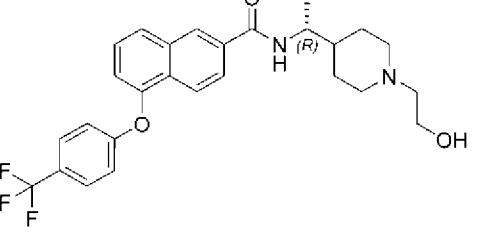
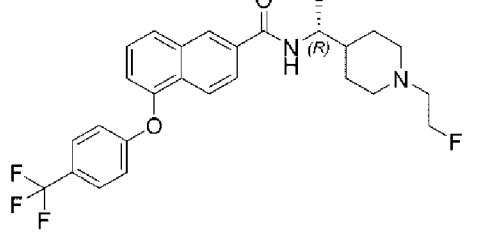
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|----|---|
| 124 | | (R)-N-(1-(1-(2-氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 125 | | (R)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 126 | | (R)-N-(1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 127 | | (S)-N-(1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 128 | | (S)-N-(1-(1-(2-羥乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 129 |  | (S)-N-(1-(1-(2-氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 130 |  | (S)-N-(1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 131 |  | (R)-N-(1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 132 |  | (S)-N-(1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 133 |  | (R)-N-(1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

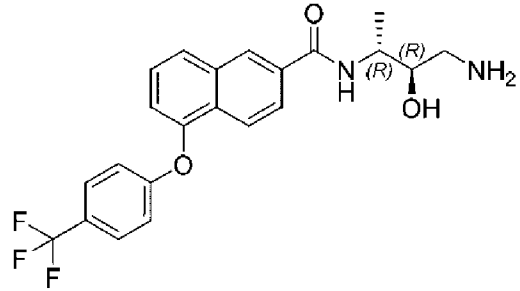
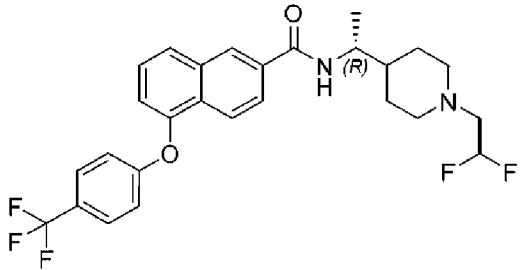
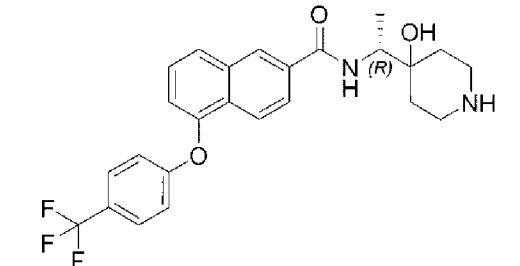
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|---|
| 134 |  | (S)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 135 |  | (R)-N-(1-(1-(2-羥乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 136 |  | (S)-N-(1-(1-環丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 137 |  | (R)-N-(1-(1-環丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 138 |  | (S)-N-(1-(3-羥基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|---|
| 139 |  | (R)-N-(1-(3-羥基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 140 |  | (R)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)-2-羥乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 141 |  | N-((3R)-4-(胺基甲基)四氫呋喃-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 142 |  | (S)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)-2-羥乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 143 |  | N-((3S)-4-(胺基甲基)四氫呋喃-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|---|
| 144 |  | (R)-N-(4-(二甲胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 145 |  | (R)-N-(4-(甲基胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 146 |  | (R)-N-(4-(乙基胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 147 |  | (R)-N-(4-((2-羥乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 148 |  | (R)-N-(4-((2-氟乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|---|--|
| 149 |  | (R)-N-(4-((2,2-二氟乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 150 |  | (R)-N-(1-(哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 151 |  | (S)-N-(1-(3-氟氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 152 |  | (R)-N-(1-(3-氟氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 153 |  | (R)-N-(1-(1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 154 |  | (R)-N-(1-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|----|---|
| 155 | | (R)-N-(1-(1-乙基哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 156 | | (R)-N-(1-(1-異丙基哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 157 | | (R)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 158 | | N-((2R,3R)-3,4-二羥基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 159 | | N-((2R,3S)-3,4-二羥基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 160 | | N-((2R,3S)-4-胺基-3-羥基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|-------|--|---|
| 161 |  | N-((2R,3R)-4-胺基-3-羥基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 162 |  | (R)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)吡啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |
| 163 |  | (R)-N-(1-(4-羥基吡啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 |

化合物之製備

【0170】 根據熟習此項技術者已知之有機合成技術，以市售化學品及/或化學文獻中所描述之化合物為起始物質，來製造用於本文所描述之反應的化合物。「市售化學品」獲自標準商業來源，包括Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI，包括Sigma Chemical及Fluka)、Apin Chemicals有限公司(Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH公司(Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice公司(West Chester, PA)、Crescent Chemical公司(Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak公司(Rochester, NY)、Fisher Scientific公司(Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals公司(Costa Mesa, CA)、Key Organics

(Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical有限公司(Cornwall, U.K.)、Parish Chemical公司(Orem, UT)、Pfaltz & Bauer公司(Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical公司(Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product公司(New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals公司(Rockville, MD)及Wako Chemicals USA公司(Richmond, VA)。

【0171】一般熟習此項技術者已知之方法經由各種參考書籍及資料庫鑑別。詳述適用於製備本文所描述之化合物之反應物之合成或提供描述製備之文獻之參考的適合之參考書籍及論文包括例如「Synthetic Organic Chemistry」, John Wiley & Sons公司, New York ; S. R. Sandler等人, 「Organic Functional Group Preparations,」第2版, Academic Press, New York, 1983 ; H. O. House, 「Modern Synthetic Reactions」,第2版, W. A. Benjamin公司 Menlo Park, Calif. 1972 ; T. L. Gilchrist, 「Heterocyclic Chemistry」,第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992 ; J. March, 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」,第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。詳述適用於製備本文所描述之化合物之反應物之合成或提供描述製備之文獻之參考的額外適合之參考書籍及論文包括例如 Fuhrhop, J.及Penzlin G. 「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」, 第二版, 增訂本(1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5 ; Hoffman, R.V. 「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5 ; Larock, R. C. 「Comprehensive Organic

Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4 ; March, J. 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2 ; Otera, J. (編) 「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1 ; Patai, S. 「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9 ; Solomons, T. W. G. 「Organic Chemistry」第7版(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0 ; Stowell, J.C., 「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2 ; 「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 8卷 ; 「Organic Reactions」(1942-2000) John Wiley & Sons, 超過55卷 ; 及「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons, 73卷。

【0172】 在一些情況下，經由已知化學品之索引以及經由線上資料庫(聯繫美國化學學會(American Chemical Society), Washington, D.C.以獲得更多細節)鑑別特定及類似的反應物，該等索引係由美國化學學會之化學摘要服務社(Cheical Abstract Service)製備，可在大多數公共圖書館及大學圖書館獲得。已知但未列於市售目錄的化學品係由定製化學品合成機構製備，其中許多標準化學品供應機構(例如以上所列的機構)提供定製合成服務。關於本文所描述之化合物之醫藥鹽的製備及選擇的參考文獻為P. H. Stahl及C. G. Wermuth 「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

【0173】 在一些實施例中，如實例章節中所描述製備本文所揭示之化合物。

化合物之其他形式

異構體

【0174】 此外，在一些實施例中，本文所描述之化合物以幾何異構體形式存在。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有一或多個雙鍵。本文所呈現之化合物包括所有順式(cis)、反式(trans)、同側(syn)、反側(anti)、異側(entgegen, *E*)及同側(zusammen, *Z*)異構體以及其相應混合物。在一些情況下，化合物以互變異構體之形式存在。本文所描述之化合物包括本文所描述式內之所有可能的互變異構體。在一些情況下，本文所描述之化合物具有一或多個對掌性中心且各中心以R組態或S組態存在。本文所描述之化合物包括所有非對映異構、對映異構及差向異構形式以及其相應混合物。在本文所提供之化合物及方法的額外實施例中，由單一製備步驟、組合或相互轉化所產生之對映異構體及/或非對映異構體之混合物適用於本文所述之應用。在一些實施例中，本文所描述之化合物藉由以下步驟製備為其個別立體異構體：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成非對映異構化合物對，分離非對映異構體，且回收光學純對映異構體。在一些實施例中，本文揭示可解離複合物(例如結晶非對映異構鹽)。在一些實施例中，非對映異構體具有不同物理特性(例如熔點、沸點、溶解性、反應性等)且藉由利用此等不相似性分離。在一些實施例中，非對映異構體藉由對掌性層析分離，或較佳藉由基於溶解性差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，接著藉由不引起外消旋化之任何實踐手段連同解析劑回收光學純對映異構體。

經標記之化合物

【0175】 在一些實施例中，本文所描述之化合物以其經同位素標記之形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類經同位素標記之化合物來治療疾病之方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類經同位素標記之化合物來治療疾病的方法。因此，在一些實施例中，本文所揭示之化合物包括經同位素標記之化合物，其與本文所列舉之化合物相同，除了一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常存在之原子質量或質量數的原子置換。在一些實施例中，併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及³⁶Cl。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素的本文所述化合物及其代謝物、醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物屬於本發明之範疇內。某些經同位素標記之化合物，例如其中併有諸如³H及¹⁴C之放射性同位素之化合物，適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氘化(亦即³H)及碳-14 (亦即¹⁴C)同位素因其易於製備及其可偵測性而尤其較佳。此外，用諸如氘(亦即²H)之重同位素取代產生某些由較大代謝穩定性產生之治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求下降。在一些實施例中，經同位素標記之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物係藉由任何適合方法製備。

【0176】 在一些實施例中，本文所述之化合物藉由其他方式標記，包括但不限於使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

醫藥學上可接受之鹽

【0177】 在一些實施例中，本文所描述之化合物以其醫藥學上可接

受之鹽之形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病之方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。

【0178】 在一些實施例中，本文所述之化合物具有酸性或鹼性基團且因此與多種無機鹼或有機鹼及無機酸與有機酸中之任一者反應，以形成醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽在本發明化合物之最終分離及純化期間當場製備，或藉由單獨使呈游離形式之經純化化合物與適合酸或鹼反應且分離由此形成之鹽來製備。

溶劑合物

【0179】 在一些實施例中，本文所描述之化合物以溶劑合物形式存在。本發明提供藉由投與此類溶劑合物來治療疾病之方法。本發明進一步提供藉由以醫藥組合物形式投與此類溶劑合物來治療疾病之方法。

【0180】 溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且在一些實施例中，係在醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)中之結晶過程期間形成。溶劑為水時形成水合物，或溶劑為醇時形成醇化物。在一些實施例中，本文所描述之化合物之溶劑合物宜在本文所描述之製程期間製備或形成。僅舉例而言，本文所描述之化合物之水合物宜藉由使用有機溶劑(包括但不限於二噁烷、四氫呋喃或甲醇)，自水性/有機溶劑混合物再結晶來製備。在一些實施例中，本文所提供之化合物以非溶合形式以及溶合形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，溶合形式視為等效於非溶合形式。

前藥

【0181】 在一些實施例中，本文所描述之化合物以前藥形式存在。本發明提供藉由投與此類前藥來治療疾病之方法。本發明進一步提供藉由以醫藥組合物形式投與此類前藥來治療疾病之方法。

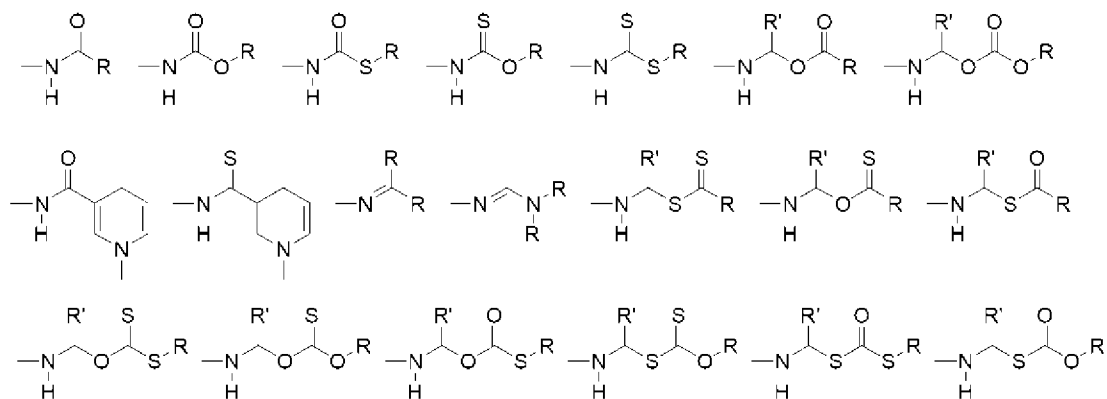
【0182】 在一些實施例中，前藥包括如下之化合物：其中胺基酸殘基或兩個或更多個(例如兩個、三個或四個)胺基酸殘基之多肽鏈經由醯胺或酯鍵共價連接至本發明化合物之游離胺基、羥基或羧基。胺基酸殘基包括但不限於20種天然存在之胺基酸且亦包括4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、鎖鏈離胺酸(demosine)、異鎖鏈離胺酸(isodemosine)、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸(cirtulline)、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸。在其他實施例中，前藥包括如下化合物：其中核酸殘基或兩個或更多個(例如兩個、三個或四個)核酸殘基之寡核苷酸共價連接至本發明化合物。

【0183】 本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之前藥亦包括但不限於酯、碳酸酯、硫碳酸酯、N-醯基衍生物、N-醯氧基烷基衍生物、三級胺之四級衍生物、N-曼尼希鹼(N-Mannich base)、希夫鹼(Schiff base)、胺基酸結合物、金屬鹽及磺酸酯。在一些實施例中，將具有游離胺基、醯胺基、羥基或羧基之化合物轉化成前藥。舉例而言，游離羧基衍生物為醯胺或烷基酯。在某些情況下，所有此等前藥部分均併有包括但不限於醚、胺及羧酸官能基之基團。

【0184】 羥基前藥包括酯，諸如但不限於醯氧基烷基(例如醯氧基甲基、醯氧基乙基)酯、烷氧基羧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磺酸酯、硫酸酯及含有二硫化物之酯、醚、醯胺、胺基甲酸酯、半丁二酸酯、二甲基胺基乙酸酯及磷醯氧基甲氧基羧基化合物

(phosphoryloxymethyloxycarbonyls) ， 如 *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, *19*, 115中所概述。

【0185】 胺衍生之前藥包括但不限於以下基團及基團組合：



以及磺醯胺及膦醯胺。

【0186】 在某些情況下，任何芳族環部分上之位點易受各種代謝反應影響，因此在芳族環結構上併入適當取代基可減少、最小化或消除此代謝路徑。

代謝物

【0187】 在一些實施例中，本文所描述之化合物易受各種代謝反應影響。因此，在一些實施例中，將適當取代基併入結構中將減少、最小化或消除代謝路徑。在特定實施例中，減少或消除芳族環對代謝反應之敏感性的適當取代基僅舉例而言為鹵素或烷基。

【0188】 在額外或其他實施例中，本文所描述之化合物在投與至有需要之生物體時發生代謝以產生代謝物，該代謝物隨後用於產生所要作用，包括所要治療作用。

醫藥組合物

【0189】 在某些實施例中，如本文所述之化合物以純化學品形式投與。在其他實施例中，本文所描述之化合物與在所選投與途徑及標準醫藥

實踐的基礎上選擇的醫藥學上適合的或可接受的載劑(在本文中亦稱為醫藥學上適合的(或可接受的)賦形劑、生理學上適合的(或可接受的)賦形劑或生理學上適合的(或可接受的)載劑)組合，如例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版 Mack 出版公司, Easton, PA (2005))中所描述，其揭示內容特此以全文引用之方式併入本文中。

【0190】 因此，本文提供一種醫藥組合物，其包含至少一種本文所述之化合物或其立體異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或 N-氧化物以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。若一或多種載劑(或一或多種賦形劑)與組合物之其他成分相容且對組合物之接受者(亦即個體)無害，則載劑係可接受的或適合的。

【0191】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及式(I)、式(II)或式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0192】 另一實施例提供一種醫藥組合物，其基本上由醫藥學上可接受之載劑及式(I)、式(II)或式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成。

【0193】 在某些實施例中，如本文所描述之化合物實質上為純的，因為其含有小於約5%或小於約1%或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如例如在合成方法之一或多個步驟中產生之污染中間物或副產物。

【0194】 此等調配物包括適用於經口、經直腸、局部、經頰、非經腸(例如皮下、肌肉內、皮內或靜脈內)、經直腸、經陰道或氣溶膠投與之調配物，但在任何給定情況下，最適合之投與形式將視所治療病狀之程度

及嚴重程度及所使用之特定化合物之性質而定。舉例而言，所揭示之組合物調配為單位劑量，及/或經調配以用於經口或皮下投與。

【0195】 在一些情況下，例示性醫藥組合物以醫藥製劑形式，例如以固體、半固體或液體形式使用，其包括所揭示化合物中之一或多者作為活性成分，與適用於外部、經腸或非經腸施用之有機或無機載劑或賦形劑摻合。在一些實施例中，活性成分例如與常用無毒的醫藥學上可接受之載劑混配，該等載劑用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液及適合使用之任何其他形式。活性目標化合物以足以對疾病之病程或病狀產生所要作用之量包括於醫藥組合物中。

【0196】 對於製備諸如錠劑之固體組合物，在一些情況下，將主要活性成分與醫藥載劑(例如習知製錠成分，諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或膠)及其他醫藥稀釋劑(例如水)混合，以形成含有所揭示化合物或其無毒醫藥學上可接受之鹽的均質混合物之固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物為均質時，意謂活性成分均勻分散於整個組合物中，使得組合物易於再分為同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

【0197】 在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似物)中，本發明組合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合，該等載劑諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下中之任一者：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)潤濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)

溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如第四銨化合物；(7)濕潤劑，諸如乙醯醇及甘油單硬脂酸酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)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；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，在一些實施例中，組合物亦包含緩衝劑。類似類型之固體組合物亦用作使用諸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0198】 在一些情況下，錠劑藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之本發明組合物之混合物來製造模製錠劑。錠劑及其他固體劑型，諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒視情況刻痕或製備有包衣及外殼，諸如醫藥調配技術中熟知之腸溶衣及其他包衣。

【0199】 用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液以及散劑。用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了本發明組合物以外，液體劑型含有此項技術中常用之視情況惰性稀釋劑，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、油(尤其棉籽、花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯、環糊精及其混合物。

【0200】 除本發明組合物以外，懸浮液視情況含有懸浮劑，例如乙

氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃耆及其混合物。

【0201】 在一些實施例中，用於經直腸或經陰道投與之調配物以栓劑形式呈現，其係藉由將本發明組合物與一或多種適合的無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，該等賦形劑或載劑包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯，且其在室溫下係固體，但在體溫下係液體，且因此將在體腔中熔融且釋放活性劑。

【0202】 用於經皮投與本發明組合物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、乳劑、凝膠、溶液、貼劑及吸入劑。活性組分視情況在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與一些實施例中所需之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0203】 在一些實施例中，除本發明組合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

【0204】 在一些實施例中，除本發明組合物以外，散劑及噴霧劑亦含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。噴霧劑額外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

【0205】 或者，本文所揭示之組合物及化合物藉由氣溶膠投與。此藉由製備含有化合物之水性氣溶膠、脂質體製劑或固體粒子來實現。可使用非水性(例如，碳氟化合物推進劑)懸浮液。在一些實施例中，使用音波噴霧器，因為其使試劑對剪應力之暴露降至最低，剪應力引起本發明組合

物中所含有之化合物降解。通常，水性氣溶膠藉由將本發明組合物之水性溶液或懸浮液與習知醫藥學上可接受之載劑及穩定劑一起調配來製造。載劑及穩定劑隨特定本發明組合物之需求而變化，但通常包括非離子界面活性劑(吐溫類(Tweens)、普郎尼克類(Pluronic)或聚乙二醇)；無害蛋白質，如血清白蛋白；脫水山梨糖醇酯；油酸；卵磷脂；胺基酸，諸如甘胺酸；緩衝劑；鹽；糖或糖醇。氣溶膠一般由等張溶液製備。

【0206】 適於非經腸投與之醫藥組合物包含本發明組合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑，其可視情況含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與預期接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。

【0207】 醫藥組合物中所使用之適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)及環糊精。在一些實施例中，舉例而言，藉由使用諸如卵磷脂之包衣材料、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當的流動性。

【0208】 亦涵蓋經腸醫藥調配物，其包括所揭示之化合物及腸溶材料；及其醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。腸溶材料係指實質上不可溶於胃中酸性環境且在特定pH下主要可溶於腸液中之聚合物。小腸為胃與大腸之間的胃腸道(gastrointestinal tract) (消化道(gut))之一部分，且包括十二指腸、空腸及回腸。十二指腸之pH為約5.5，空腸之pH為約6.5且遠端回腸之pH為約7.5。因此，腸溶材料為不可溶的，例如直至約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約

7.0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8或約10.0之pH。例示性腸溶材料包括乙酸纖維素鄰苯二甲酸酯(CAP)；羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯(HPMCP)；聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)；乙酸羥丙基甲基纖維素丁二酸酯(HPMCAS)；乙酸纖維素苯偏三酸酯；羥丙基甲基纖維素丁二酸酯；乙酸纖維素丁二酸酯；乙酸纖維素六氫鄰苯二甲酸酯；丙酸纖維素鄰苯二甲酸酯；乙酸纖維素順丁烯二酸酯；乙酸丁酸纖維素；乙酸丙酸纖維素；甲基甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之共聚物；丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸之共聚物；甲基乙烯醚與順丁烯二酸酐之共聚物(Gantrez ES系列)；甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙氧三甲基銨共聚物；天然樹脂，諸如玉米蛋白、蟲膠及柯巴脂松香(copal collophorium)；及若干市售腸分散液系統(例如，Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric及Aquateric)。以上材料中之每一者之溶解性為已知的或可易於活體外測定。前述內容為可能材料之列表，但熟習具有本發明益處之技術者將認識到其不全面且存在符合本發明之目標之其他腸溶材料。

【0209】 在一些實施例中，包含至少一種如本文所述之化合物的組合物之劑量視患者(例如人類)病狀(亦即疾病階段、一般健康狀況、年齡及熟習醫療技術者將用於確定劑量之其他因素)而不同。

【0210】 在一些情況下，以如熟習醫療技術者所確定之適合待治療(或預防)之疾病的方式投與醫藥組合物。投與之適當劑量及適合持續時間及頻率將由諸如以下之因素確定：患者之病狀、患者疾病之類型及嚴重程

度、活性成分之特定形式及投與方法。一般而言，適當劑量及治療方案以足以提供治療益處及/或預防益處(例如改良之臨床結果，諸如更頻繁的完全或部分緩解，或更長的無病存活期及/或總存活期，或症狀嚴重程度之減輕)之量提供一或多種組合物。一般使用實驗模型及/或臨床試驗來確定最佳劑量。在一些實施例中，最佳劑量視患者之身體質量、體重或血量而定。

【0211】 在一些實施例中，經口劑量通常在約1.0 mg至約1000 mg範圍內，每天一至四次或更多次。

Hippo信號傳導網路

【0212】 Hippo信號傳導網路(亦稱為Salvador/Warts/Hippo (SWH)路徑)為細胞增殖、死亡及分化之主要調節因子。在一些實施例中，Hippo信號傳導路徑之主要功能為不利地調節轉錄共活化因子Yes相關蛋白(YAP)及其旁系同源物，具有PDZ結合基元之轉錄共活化因子(TAZ；亦稱為WWTR1) (圖1)。Hippo激酶級聯磷酸化YAP/TAZ且藉由促進YAP/TAZ之細胞質滯留及降解來抑制YAP/TAZ，由此抑制在YAP/TAZ控制下調節之生長促進功能。在未磷酸化/去磷酸化狀態中，將YAP (亦稱為YAP1或YAP65)連同TAZ輸送入細胞核中，在細胞核中YAP及TAZ與轉錄因子之TEAD家族相互作用以上調促進增殖及遷移，且抑制細胞凋亡之基因。在一些情況下，涉及增殖、遷移及抗細胞凋亡之此等基因的不受調控之上調引起癌症發展。在一些情況下，YAP/TAZ之過度表現與癌症相關。

【0213】 Hippo信號傳導路徑之額外核心成員分別包含絲胺酸/蘇胺酸激酶MST1/2 (果蠅(*Drosophila*)中之*Hippo/Hpo*之同系物)、Lats1/2 (*Warts/Wts*之同系物)及其接附蛋白Sav1 (*Salvador/Sav*之同系物)及Mob

(MOBKL1A及MOBKL1B；*Mats*之同系物) (圖1)。一般而言，MST1/2激酶與骨架蛋白質Sav1複合，其轉而磷酸化且活化Lats1/2激酶。Lats1/2亦藉由骨架蛋白質Mob活化。活化之Lats1/2隨後使YAP或其旁系同源物TAZ磷酸化且失去活性。YAP/TAZ之磷酸化引起其細胞核輸出、細胞質內之滯留及藉由泛素蛋白酶體系統之降解。

【0214】 在一些情況下，Lats1/2使YAP在[HXRXXS]共同基元處磷酸化。YAP包含五個[HXRXXS]共同基元，其中X表示任何胺基酸殘基。在一些情況下，Lats1/2使YAP在共同基元中之一或多者處磷酸化。在一些情況下，Lats1/2使YAP在所有五個共同基元處磷酸化。在一些情況下，Lats1/2在S127胺基酸位置處磷酸化。YAP S127之磷酸化促進14-3-3蛋白結合且引起YAP之細胞質螯合。S127位置處之YAP突變由此干擾其與14-3-3之相互作用且隨後促進細胞核移位。

【0215】 額外磷酸化發生在YAP中之S381胺基酸位置。YAP在S381位置，及TAZ中之相應位點處之磷酸化準備兩種蛋白質以藉由CK1 δ/ϵ 進行降解基元中之進一步磷酸化事件，其接著發送與 β -TRCP E3泛素連接酶相互作用之信號，引起YAP之聚泛素化及降解。

【0216】 在一些情況下，Lats1/2使TAZ在[HXRXXS]共同基元處磷酸化。TAZ包含四個[HXRXXS]共同基元，其中X表示任何胺基酸殘基。在一些情況下，Lats1/2使TAZ在共同基元中之一或多者處磷酸化。在一些情況下，Lats1/2使TAZ在所有四個共同基元處磷酸化。在一些情況下，Lats1/2在S89胺基酸位置處磷酸化。TAZ S89之磷酸化促進14-3-3蛋白結合且引起TAZ之細胞質螯合。S89位置處之TAZ突變由此干擾其與14-3-3之相互作用且隨後促進細胞核移位。

【0217】 在一些實施例中，磷酸化YAP/TAZ積聚在細胞質中，且經歷SCF^{β-TrCP}介導之泛素化及後續蛋白酶體降解。在一些情況下，含有Skp、Cullin、F-box之複合物(SCF複合物)為多蛋白E3泛素連接酶複合物，其包含F-box家族成員蛋白質(例如，Cdc4)、Skp1 (橋接蛋白質)及RBX1，其含有與E2泛素結合酶相互作用之小RING指域(RING Finger domain)。在一些情況下，F-box家族包含超過40個成員，其中例示性成員包括含有F-box/WD重複序列之蛋白質1A (FBXW1A、βTrCP1、Fbxw1、hsSlimb、plκBα-E3受體次單元)及S期激酶相關蛋白質2 (SKP2)。在一些實施例中，SCF複合物(例如，SCF^{βTrCP1})與E1泛素活化酶及E2泛素結合酶相互作用以催化泛素轉移至YAP/TAZ受質。例示性E1泛素活化酶包括由以下基因編碼之酶：*UBA1*、*UBA2*、*UBA3*、*UBA5*、*UBA5*、*UBA7*、*ATG7*、*NAE1*及*SAE1*。例示性E2泛素結合酶包括由以下基因編碼之酶：*UBE2A*、*UBE2B*、*UBE2C*、*UBE2D1*、*UBE2D2*、*UBE2D3*、*UBE2E1*、*UBE2E2*、*UBE2E3*、*UBE2F*、*UBE2G1*、*UBE2G2*、*UBE2H*、*UBE2I*、*UBE2J1*、*UBE2J2*、*UBE2K*、*UBE2L3*、*UBE2L6*、*UBE2M*、*UBE2N*、*UBE2O*、*UBE2Q1*、*UBE2Q2*、*UBE2R1*、*UBE2R2*、*UBE2S*、*UBE2T*、*UBE2U*、*UBE2V1*、*UBE2V2*、*UBE2Z*、*ATG2*、*BIRC5*及*UFC1*。在一些實施例中，泛素化YAP/TAZ進一步經由26S蛋白酶體進行降解過程。

【0218】 在一些實施例中，Hippo路徑藉由若干不同調節因子家族在上游調節(圖1)。在一些情況下，Hippo路徑由G蛋白及其偶合受體、Crumbs複合物、MST激酶上游之調節因子及黏連結合(adherens junction)調節。

YAP/TAZ與TEAD之相互作用

【0219】 在一些實施例中，未磷酸化及/或去磷酸化之YAP/TAZ積聚於細胞核中。在細胞核內，YAP/TAZ與TEAD轉錄因子家族(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3或TEAD4)相互作用以活化涉及抗細胞凋亡及增殖之基因，諸如CTFG、Cyr61及FGF1。

【0220】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物調節YAP/TAZ與TEAD之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD、YAP或TAZ且阻止YAP/TAZ與TEAD之間的相互作用。

由G蛋白/GPCR介導之YAP/TAZ調節

【0221】 在一些實施例中，藉由蛋白質之G蛋白偶合受體(GPCR)及G蛋白(亦稱為鳥嘌呤核苷酸結合蛋白)家族調節Hippo路徑(圖2)。G蛋白為經由GPCR將細胞外刺激傳輸至細胞中之分子開關(molecular switch)。在一些情況下，存在兩類G蛋白：單體小GTP酶及異三聚體G蛋白複合物。在一些情況下，後一類別之複合物包含 α (G_α)、 β (G_β)及 γ (G_γ)次單元。在一些情況下，存在若干類別之 G_α 次單元： $G_{q/11\alpha}$ 、 $G_{12/13\alpha}$ 、 $G_{i/o\alpha}$ (G抑制，G其他)及 $G_s\alpha$ (G刺激)。

【0222】 在一些情況下， $G_i\alpha$ (G抑制)、 $G_o\alpha$ (G其他)、 $G_{q/11\alpha}$ 及 $G_{12/13\alpha}$ 偶合之GPCR活化YAP/TAZ且促進細胞核移位。在其他情況下， $G_s\alpha$ (G刺激)偶合之GPCR抑制YAP/TAZ活性，引起YAP/TAZ降解。

【0223】 在一些情況下， $G_i\alpha$ (G抑制)、 $G_o\alpha$ (G其他)、 $G_{q/11\alpha}$ 及 $G_{12/13\alpha}$ 偶合之GPCR經由抑制Lats1/2活性活化YAP/TAZ。相比之下，在一些實施例中， $G_s\alpha$ 誘導Lats1/2活性，由此促進YAP/TAZ降解。

G_q家族

【0224】 $G_q\alpha$ (亦稱為 $G_{q/11}$ 蛋白質)經由活化磷脂酶C (PLC)而參與肌醇三磷酸(IP_3)信號轉導路徑及自細胞內儲存釋放鈣(Ca^{2+})。活化之PLC將磷脂醯環己六醇4,5-二磷酸(PIP_2)水解為二醯基甘油(DAG)及 IP_3 。在一些情況下，在肌肉細胞之情況下， IP_3 隨後擴散穿過細胞質進入ER或肌漿網(SR)，且接著與肌醇三磷酸受體(InsP3R) (其為 Ca^{2+} 通道)結合。在一些情況下，結合觸發 Ca^{2+} 通道之開放，且藉此增加 Ca^{2+} 釋放至細胞質中。

【0225】 在一些實施例中，與 $G_q\alpha$ 相互作用之GPCR包括但不限於：5-HT₂及5-HT₃型5-羥基色胺受體(5-HT受體)； α -1腎上腺素激導性受體；後葉加壓素1型受體1A及1B；1型血管收縮素II受體；抑鈣素受體；組織胺H1受體；第I組代謝型麩胺酸受體；蕈毒鹼受體M₁、M₃及M₅；及痕量胺相關受體1。

【0226】 在一些情況下，存在若干類型之 $G_q\alpha$ ： G_q 、 $G_{q/11}$ 、 $G_{q/14}$ 及 $G_{q/15}$ 。 G_q 蛋白由*GNAQ*編碼。 $G_{q/11}$ 由*GNA11*編碼。 $G_{q/14}$ 由*GNA14*編碼。 $G_{q/15}$ 由*GNA15*編碼。

【0227】 在一些情況下， $G_q\alpha$ 基因之突變或修飾已與癌症相關。實際上，研究已展示 $G_q\alpha$ 之突變促進葡萄膜黑素瘤(UM)腫瘤形成。在一些情況下，已偵測到約80%之UM病例含有*GNAQ*及/或*GNA11*中之突變。

【0228】 在一些情況下， $G_q\alpha$ 基因之突變或修飾已與先天性疾病相關。在一些情況下，已在先天性疾病，諸如酒色斑(Port-Wine Stain)及/或斯特奇-韋伯症候群(Sturge-Weber Syndrome)中觀測到 $G_q\alpha$ 之突變。在一些情況下，約92%之酒色斑病例攜帶*GNAQ*中之突變。在一些情況下，約88%之斯特奇-韋伯症候群攜帶*GNAQ*中之突變。

$G_{12/13}$ 家族

【0229】 $G_{12/13}\alpha$ 調節細胞中之肌動蛋白細胞骨架重塑且經由鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)調節細胞過程。GEF參與在多種細胞內信號傳導路徑中充當分子開關之小GTP酶之活化。小GTP酶之實例包括Ras相關GTP酶超家族(例如Rho家族，諸如Cdc42)，其涉及細胞分化、增殖、細胞骨架組織、小泡移行及細胞核運輸。

【0230】 在一些實施例中，與 $G_{12/13}\alpha$ 相互作用之GPCR包括但不限於：嘌呤型受體(例如P2Y₁、P2Y₂、P2Y₄、P2Y₆)；蕁毒鹼乙醯膽鹼受體M1及M3；凝血酶受體[蛋白酶活化受體(PAR)-1、PAR-2]；凝血脂素(TXA₂)；1-磷酸神經鞘胺醇(例如S1P₂、S1P₃、S1P₄及S1P₅)；溶血磷脂酸(例如LPA₁、LPA₂、LPA₃)；血管緊張素II(AT1)；血清素(5-HT_{2c}及5-HT₄)；生長抑素(sst₅)；內皮素(ET_A及ET_B)；膽囊收縮素(CCK₁)；V_{1a}後葉加壓素受體；D₅多巴胺受體；fMLP甲醯肽受體；GAL₂甘丙胺素受體；EP₃前列腺素受體；A₁腺苷受體； α_1 腎上腺素激導性受體；BB₂鈴蟾素受體；B₂緩激肽受體；鈣感測受體；KSHV-ORF74趨化因子受體；NK₁速激肽受體；及甲狀腺刺激激素(TSH)受體。

【0231】 在一些情況下， $G_{12/13}\alpha$ 進一步再分為分別由GNAI2及GNAI3編碼之 G_{12} 及 G_{13} 類型。

$G_{i/o}$ 家族

【0232】 $G_{i/o}\alpha$ (G抑制，G其他) (亦稱為 G_i/G_o 或 G_i 蛋白)經由抑制腺苷酸環化酶活性(其將ATP轉化為cAMP)來抑制自三磷酸腺苷(ATP)產生3',5'-環狀AMP (cAMP)。

【0233】 在一些實施例中，與 $G_i\alpha$ 相互作用之GPCR包括但不限於：5-HT₁及5-HT₅型5-羥基色胺受體(5-HT受體)；蕁毒鹼乙醯膽鹼受體，諸

如M₂及M₄；腺苷受體，諸如A₁及A₃；腎上腺素激導性受體，諸如α_{2A}、α_{2B}及α_{2C}；愛帕琳肽(apelin)受體；鈣感測受體；大麻素受體CB1及CB2；趨化因子CXCR4受體；多巴胺D₂、D₃及D₄；GABA_B受體；麩胺酸受體，諸如代謝型麩胺酸受體2 (mGluR2)、代謝型麩胺酸受體3 (mGluR3)、代謝型麩胺酸受體4 (mGluR4)、代謝型麩胺酸受體6 (mGluR6)、代謝型麩胺酸受體7 (mGluR7)及代謝型麩胺酸受體8 (mGluR8)；組織胺受體，諸如H₃及H₄受體；褪黑激素受體，諸如1型褪黑激素受體(MT1)、2型褪黑激素受體(MT2)及3型褪黑激素受體(MT3)；菸酸受體，諸如NIACR1及NIACR2；類鴉片受體，諸如δ、κ、μ及孤菲肽(nociceptin)受體；前列腺素受體，諸如前列腺素E受體1 (EP₁)、前列腺素E受體3 (EP₃)、前列腺素F受體(FP)及凝血脂素受體(TP)；生長抑素受體sst1、sst2、sst3、sst4及sst5；及痕量胺相關受體8。

【0234】 在一些情況下，存在若干類型之G_iα：G_iα1、G_iα2、G_iα3、G_iα4、G_oα、G_t、G_{gust}及G_z。G_iα1由GNAI1編碼。G_iα2由GNAI2編碼。G_iα3由GNAI3編碼。G_oα (a_o次單元)由GNAO1編碼。G_t由GNAT1及GNAT2編碼。G_{gust}由GNAT3編碼。G_z由GNAZ編碼。

G_s家族

【0235】 G_sα (亦稱為G刺激、G_s α次單元或G_s蛋白)經由活化腺苷酸環化酶(其將三磷酸腺苷(ATP)轉化為3',5'-環狀AMP (cAMP)及焦磷酸酯)活化cAMP依賴性路徑。在一些實施例中，與G_sα相互作用之GPCR包括但不限於：5-HT₄、5-HT₆及5-HT₇型5-羥基色胺受體(5-HT受體)；促腎上腺皮質激素受體(ACTH受體) (亦稱為黑皮素原受體2或MC2R)；A_{2a}及A_{2b}型腺苷受體；精胺酸後葉加壓素受體2 (AVPR2)；β-腎上腺素激導性受體

β_1 、 β_2 及 β_3 ；抑鈣素受體；抑鈣素基因系肽受體；促皮質素釋放激素受體；多巴胺受體D₁樣家族受體，諸如D₁及D₅；促卵泡激素受體(FSH受體)；抑胃多肽受體；升糖素受體；組織胺H₂受體；促黃體素/絨毛膜促性腺激素受體；黑皮素原受體，諸如MC1R、MC2R、MC3R、MC4R及MC5R；副甲狀腺素受體1；D₂及I₂型前列腺素受體；胰泌素受體；促甲狀腺激素受體；痕量胺相關受體1；及箱型水母(box jellyfish)視蛋白。

【0236】 在一些情況下，存在兩種類型之G_s α ：G_s及G_{olf}。G_s由GNAS編碼。G_{olf}由GNAL編碼。

Hippo 信號傳導網路之額外調節因子

【0237】 在一些實施例中，Hippo信號傳導路徑之額外調節因子為Crumbs (Crb)複合物。Crumbs複合物為細胞極性及細胞形狀之關鍵調節因子。在一些情況下，Crumbs複合物包含組裝在細胞極性中起作用之多蛋白複合物之跨膜CRB蛋白。在一些情況下，CRB複合物募集與Hippo路徑組分相互作用的接附蛋白之血管抑素結合蛋白(AMOT)家族之成員。在一些情況下，研究已展示AMOT直接結合至YAP，促進YAP磷酸化且抑制其細胞核定位。

【0238】 在一些情況下，Hippo信號傳導路徑之額外調節因子包含MST激酶家族之調節因子。MST激酶監測肌動蛋白細胞骨架完整性。在一些情況下，調節因子包括TAO激酶及細胞極性激酶PAR-1。

【0239】 在一些情況下，Hippo信號傳導路徑之額外調節因子包含黏連結合之分子。在一些情況下，E-鈣黏附蛋白(E-cad)經由調節MST活性抑制YAP細胞核定位及活性。在一些實施例中，E-cad相關蛋白 α -連環蛋白經由螯合細胞質中之YAP/14-3-3複合物來調節YAP。在其他情況

下，Ajuba蛋白質家族成員與Lats1/2激酶活性相互作用，由此防止YAP/TAZ失去活性。

【0240】 在一些實施例中，直接或間接與YAP/TAZ相互作用之額外蛋白質包括但不限於Merlin、原鈣黏附蛋白Fat 1、MASK1/2、HIPK2、PTPN14、RASSF、PP2A、鹽誘導性激酶(SIK)、Scribble (SCRIB)、Scribble相關蛋白質盤狀大蛋白(Discs large, Dlg)、KIBRA、PTPN14、NPHP3、LKB1、Ajuba及ZO1/2。

【0241】 在一些實施例中，本文所描述之化合物為具有PDZ結合基元之轉錄共活化因子/Yes相關蛋白轉錄共活化因子(TAZ/YAP)之抑制劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物增加具有PDZ結合基元之轉錄共活化因子/Yes相關蛋白轉錄共活化因子(TAZ/YAP)之磷酸化，或減少具有PDZ結合基元之轉錄共活化因子/Yes相關蛋白轉錄共活化因子(TAZ/YAP)的去磷酸化。在一些實施例中，化合物增加具有PDZ結合基元之轉錄共活化因子/Yes相關蛋白轉錄共活化因子(TAZ/YAP)之泛素化，或減少具有PDZ結合基元之轉錄共活化因子/Yes相關蛋白轉錄共活化因子(TAZ/YAP)之去泛素化。

【0242】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物為由Hippo路徑涵蓋或與其相關之一或多種蛋白質的抑制劑。在一些情況下，一或多種蛋白質包含圖1及/或圖2中所示之蛋白質。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為G蛋白及/或其偶合GPCR之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為G蛋白之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為以下之抑制劑：G_qα家族蛋白質，諸如G_q、G_{q/11}、G_{q/14}及G_{q/15}；G_{12/13}α家族之蛋白質，諸如G₁₂及G₁₃；或G_iα家族之蛋白質，諸如G_iα1、G_iα2、G_iα3、

$G_{i\alpha 4}$ 、 $G_{o\alpha}$ 、 G_t 、 G_{gust} 及 G_z 。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 G_q 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 $G_{q/11}$ 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 $G_{q/14}$ 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 $G_{q/15}$ 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 G_{12} 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 G_{13} 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 $G_{i\alpha 1}$ 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 $G_{i\alpha 2}$ 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 $G_{i\alpha 3}$ 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 $G_{i\alpha 4}$ 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 $G_{o\alpha}$ 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 G_t 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 G_{gust} 之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為 G_z 之抑制劑。

【0243】 在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為Hippo路徑之核心蛋白的抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為Sav1之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為Mob之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為YAP之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為TAZ之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為TEAD之抑制劑。

【0244】 在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為與泛素化及蛋白酶體降解路徑相關之蛋白質之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為蛋白酶體降解路徑蛋白(例如26S蛋白酶體)之抑制劑。

【0245】 在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為蛋白質之Ras超家族之蛋白質的抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為蛋白質之

Rho家族之蛋白質的抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為Cdc42之抑制劑。

【0246】 Cdc42為小GTP酶之Ras超家族的成員。特定言之，Cdc42屬於GTP酶之Rho家族，其中家族成員參與各種且重要的細胞過程，諸如基因轉錄、細胞-細胞黏附及細胞週期進程。Cdc42涉及細胞生長及極性，且在一些情況下，Cdc42由鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)活化。在一些情況下，Cdc42之抑制劑為本文中所揭示之化合物。

【0247】 在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為去泛素化酶之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為半胱胺酸蛋白酶或金屬蛋白酶之抑制劑。在一些實施例中，Hippo路徑之抑制劑為泛素特異性蛋白酶之抑制劑。USP47為半胱胺酸蛋白酶之泛素特異性蛋白酶(USP/UBP)超家族之成員。在一些實施例中，本文所揭示之化合物為USP47之抑制劑。

【0248】 本文所提供之其他實施例包括上文所闡述之特定實施例中之一或多者之組合。

疾病

癌症

【0249】 在一些實施例中，本文所揭示之式(I)、式(II)或式(III)化合物適用於治療癌症。在一些實施例中，本文提供一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供一種用於治療有需要之個體之癌症的化合物，治療包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽或溶劑合物在製造用於治療癌症之藥劑中之用途。

【0250】 在一些實施例中，癌症藉由活化具有PDZ結合基元之轉錄共活化因子/Yes相關蛋白轉錄共活化因子(TAZ/YAP)來介導。在一些實施例中，癌症藉由調節YAP/TAZ與TEAD之相互作用來介導。在一些實施例中，癌症之特徵在於突變型G α 蛋白。在一些實施例中，突變型G α 蛋白係選自G12、G13、Gq、G11、Gi、Go及Gs。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為G12。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為G13。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為Gq。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為G11。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為Gi。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為Go。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為Gs。

【0251】 在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。在一些情況下，癌症為惡性血液病。在一些情況下，實體腫瘤為肉瘤或癌瘤。在一些情況下，實體腫瘤為肉瘤。在一些情況下，實體腫瘤為癌瘤。

【0252】 例示性肉瘤包括但不限於齒槽橫紋肌肉瘤(alveolar rhabdomyosarcoma)、肺泡狀軟組織肉瘤(alveolar soft part sarcoma)、絨質母細胞瘤、血管肉瘤、軟骨肉瘤、脊索瘤、軟組織之透明細胞肉瘤、去分化脂肪肉瘤、硬纖維瘤、結締組織增生性小型圓形細胞腫瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、上皮樣纖維肉瘤、上皮樣血管內皮瘤、上皮樣肉瘤、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、腎外橫紋肌樣腫瘤、骨外黏液樣軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纖維肉瘤、巨細胞瘤、血管外皮瘤、嬰兒型纖維肉瘤、發炎性肌纖維母細胞瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、骨平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、骨脂肪肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤(MFH)、骨惡性纖維組織細胞瘤(MFH)、惡性間葉瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、間葉軟骨肉

瘤、黏液纖維肉瘤、黏液脂肪肉瘤、黏液樣發炎性纖維母細胞肉瘤、具有血管周上皮樣細胞分化之贅瘤、骨肉瘤、骨旁骨肉瘤、具有血管周上皮樣細胞分化之贅瘤、骨膜骨肉瘤、多形態脂肪肉瘤、多形態橫紋肌肉瘤、PNET/骨外尤文氏腫瘤、橫紋肌肉瘤、圓形細胞脂肪肉瘤、小細胞骨肉瘤、孤立性纖維腫瘤、滑膜肉瘤及毛細管擴張性骨肉瘤。

【0253】 例示性癌瘤包括但不限於腺癌、鱗狀細胞癌、腺鱗癌、未分化癌、大細胞癌、小細胞癌、肛門癌、闌尾癌、膽管癌(bile duct cancer) (亦即膽管癌瘤(cholangiocarcinoma))、膀胱癌、腦瘤、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、原發未知癌(cancer of Unknown Primary, CUP)、食道癌、眼癌、輸卵管癌、胃腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、口腔癌、卵巢癌、胰臟癌、副甲狀腺疾病、陰莖癌、垂體腫瘤、前列腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、睪丸癌、咽喉癌、甲狀腺癌、子宮癌、陰道癌及外陰癌。在一些情況下，肝癌為原發性肝癌。

【0254】 在一些情況下，癌症係選自葡萄膜黑素瘤、間皮瘤、食道癌、肝癌、乳癌、肝細胞癌、肺腺癌、神經膠質瘤、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、神經管胚細胞瘤、卵巢癌、食道鱗狀細胞癌、肉瘤、尤文氏肉瘤、頭頸癌、前列腺癌及腦膜瘤。在一些情況下，癌症為葡萄膜黑素瘤、間皮瘤、食道癌、肝癌、乳癌、肝細胞癌、肺腺癌、神經膠質瘤、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、神經管胚細胞瘤、卵巢癌、食道鱗狀細胞癌、肉瘤、尤文氏肉瘤、頭頸癌、前列腺癌或腦膜瘤。在一些情況下，癌症為葡萄膜黑素瘤、間皮瘤、食道癌或肝癌。在一些情況下，癌症為葡萄膜黑素瘤。在一些情況下，癌症為間皮瘤。在一些情況下，癌症為食道癌。在一些情況下，癌症為肝癌。在一些情況下，癌症為原發性肝癌。

【0255】 在一些情況下，癌症為惡性血液病。在一些實施例中，惡性血液病為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性疾病或B細胞惡性疾病。在一些情況下，惡性血液病為T細胞惡性疾病。例示性T細胞惡性疾病包括但不限於非特指型外周T細胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、未分化大細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、成人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母細胞NK細胞淋巴瘤、腸病型T細胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T細胞淋巴瘤、淋巴母細胞淋巴瘤、鼻部NK/T細胞淋巴瘤及治療相關T細胞淋巴瘤。

【0256】 在一些情況下，惡性血液病為B細胞惡性疾病。例示性B細胞惡性疾病包括但不限於慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高危及非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為濾泡性淋巴瘤(FL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、非伯基特高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫胚細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B淋巴母細胞淋巴瘤、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性體液淋巴瘤(primary effusion lymphoma)或淋巴瘤樣肉芽腫。

【0257】 在一些情況下，癌症為復發性或難治性癌症。在一些實施例中，復發性或難治性癌症為復發性或難治性實體腫瘤。在一些實施例

中，復發性或難治性實體腫瘤為復發性或難治性肉瘤或復發性或難治性癌瘤。在一些實施例中，復發性或難治性癌瘤包括腺癌、鱗狀細胞癌、腺鱗癌、未分化癌、大細胞癌、小細胞癌、肛門癌、闌尾癌、膽管癌(亦即膽管癌瘤)、膀胱癌、腦瘤、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、原發未知癌(CUP)、食道癌、眼癌、輸卵管癌、胃腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、口腔癌、卵巢癌、胰臟癌、副甲狀腺疾病、陰莖癌、垂體腫瘤、前列腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、睪丸癌、咽喉癌、甲狀腺癌、子宮癌、陰道癌及外陰癌。

【0258】 在一些情況下，復發性或難治性癌症係選自復發性或難治性葡萄膜黑素瘤、間皮瘤、食道癌、肝癌、乳癌、肝細胞癌、肺腺癌、神經膠質瘤、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、神經管胚細胞瘤、卵巢癌、食道鱗狀細胞癌、肉瘤、尤文氏肉瘤、頭頸癌、前列腺癌及腦膜瘤。在一些情況下，復發性或難治性癌症為復發性或難治性葡萄膜黑素瘤、間皮瘤、食道癌、肝癌、乳癌、肝細胞癌、肺腺癌、神經膠質瘤、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、神經管胚細胞瘤、卵巢癌、食道鱗狀細胞癌、肉瘤、尤文氏肉瘤、頭頸癌、前列腺癌或腦膜瘤。在一些情況下，復發性或難治性癌症為復發性或難治性葡萄膜黑素瘤、間皮瘤、食道癌或肝癌。在一些情況下，復發性或難治性癌症為復發性或難治性葡萄膜黑素瘤。在一些情況下，復發性或難治性癌症為復發性或難治性間皮瘤。在一些情況下，復發性或難治性癌症為復發性或難治性食道癌。在一些情況下，復發性或難治性癌症為復發性或難治性肝癌。在一些情況下，復發性或難治性癌症為復發性或難治性原發性肝癌。

【0259】 在一些情況下，復發性或難治性癌症為復發性或難治性惡

性血液病。在一些實施例中，復發性或難治性惡性血液病為復發性或難治性白血病、復發性或難治性淋巴瘤、復發性或難治性骨髓瘤、復發性或難治性非霍奇金氏淋巴瘤、復發性或難治性霍奇金氏淋巴瘤、復發性或難治性T細胞惡性疾病或復發性或難治性B細胞惡性疾病。在一些情況下，復發性或難治性惡性血液病為復發性或難治性T細胞惡性疾病。在一些情況下，復發性或難治性惡性血液病為復發性或難治性B細胞惡性疾病，諸如慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高危CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為濾泡性淋巴瘤(FL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫胚細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B淋巴母細胞淋巴瘤、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性體液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫。

【0260】 在一些情況下，癌症為轉移癌。在一些情況下，轉移癌為轉移實體腫瘤。在一些情況下，轉移實體腫瘤為轉移肉瘤或轉移癌瘤。在一些實施例中，轉移癌瘤包括腺癌、鱗狀細胞癌、腺鱗癌、未分化癌、大細胞癌、小細胞癌、肛門癌、闌尾癌、膽管癌(亦即膽管癌瘤)、膀胱癌、腦瘤、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、原發未知癌(CUP)、食道癌、眼癌、輸卵管癌、胃腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、口腔癌、卵巢癌、胰臟癌、副甲狀腺疾病、陰莖癌、垂體腫瘤、前列腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、睪丸癌、咽喉癌、甲狀腺癌、子宮癌、陰道癌及外

陰癌。

【0261】 在一些情況下，轉移癌係選自轉移葡萄膜黑素瘤、間皮瘤、食道癌、肝癌、乳癌、肝細胞癌、肺腺癌、神經膠質瘤、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、神經管胚細胞瘤、卵巢癌、食道鱗狀細胞癌、肉瘤、尤文氏肉瘤、頭頸癌、前列腺癌及腦膜瘤。在一些情況下，轉移癌為轉移葡萄膜黑素瘤、間皮瘤、食道癌、肝癌、乳癌、肝細胞癌、肺腺癌、神經膠質瘤、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、神經管胚細胞瘤、卵巢癌、食道鱗狀細胞癌、肉瘤、尤文氏肉瘤、頭頸癌、前列腺癌或腦膜瘤。在一些情況下，轉移癌為轉移葡萄膜黑素瘤、間皮瘤、食道癌或肝癌。在一些情況下，轉移癌為轉移葡萄膜黑素瘤。在一些情況下，轉移癌為轉移間皮瘤。在一些情況下，轉移癌為轉移食道癌。在一些情況下，轉移癌為轉移肝癌。在一些情況下，轉移癌為轉移原發性肝癌。

【0262】 在一些情況下，轉移癌為轉移惡性血液病。在一些實施例中，轉移惡性血液病為轉移白血病、轉移淋巴瘤、轉移骨髓瘤、轉移非霍奇金氏淋巴瘤、轉移霍奇金氏淋巴瘤、轉移T細胞惡性疾病或轉移B細胞惡性疾病。在一些情況下，轉移惡性血液病為轉移T細胞惡性疾病。在一些情況下，轉移惡性血液病為轉移B細胞惡性疾病，諸如慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高危CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為濾泡性淋巴瘤(FL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫胚細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B淋巴母細胞淋巴瘤、B細胞前淋巴球性

白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性體液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫。

【0263】 在一些情況下，癌症為間皮瘤、肝細胞癌、腦膜瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、神經鞘瘤、肺癌、膀胱癌、皮膚神經纖維瘤、前列腺癌、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮內膜腺鱗癌瘤、未分化甲狀腺癌、胃腺癌、食道腺癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、黑素瘤或乳癌。

非癌症適應症

【0264】 在一些實施例中，式(I)、式(II)或式(III)化合物適用於治療多囊性腎病。在一些實施例中，式(I)、式(II)或式(III)化合物適用於治療肝纖維化。在一些實施例中，本文中提供用於治療有需要之個體的多囊性腎病之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供適用於治療有需要之個體之多囊性腎病的化合物，治療包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在製造用於治療多囊性腎病之藥劑中之用途。在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之個體的肝纖維化之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供一種用於治療有需要個體之肝纖維化之化合物，治療包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在製造用於治療

肝纖維化之藥劑中的用途。

先天性疾病

【0265】 在一些實施例中，式(I)、式(II)或式(III)化合物適用於治療先天性疾病。在一些實施例中，本文提供一種用於治療有需要之個體之先天性疾病的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供一種用於治療有需要之個體之先天性疾病的化合物，治療包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在製造用於治療先天性疾病之藥劑中的用途。在一些實施例中，先天性疾病藉由活化具有PDZ結合基元之轉錄共活化因子/Yes相關蛋白轉錄共活化因子(TAZ/YAP)來介導。在一些實施例中，先天性疾病之特徵在於突變型G α 蛋白。在一些實施例中，突變型G α 蛋白係選自G12、G13、Gq、G11、Gi、Go及Gs。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為G12。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為G13。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為Gq。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為G11。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為Gi。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為Go。在一些實施例中，突變型G α 蛋白為Gs。

【0266】 在一些實施例中，先天性疾病為遺傳異常、子宮內環境、與形態發生相關之錯誤、感染、親本生殖系上之表觀遺傳修飾或染色體異常之結果。例示性先天性疾病包括但不限斯特奇-韋伯症候群、酒色斑、霍爾特-歐拉姆症候群(Holt-Oram syndrome)、腹壁缺陷、貝克氏肌肉萎縮症(Becker muscular dystrophy, BMD)、生物素酶缺乏症(biotinidase

deficiency)、恰克-馬利-杜斯氏症(Charcot-Marie-Tooth, CMT)、裂唇、裂顎、先天性腎上腺增生、先天性心臟缺陷、先天性甲狀腺功能低下、先天性肌肉萎縮症、囊腫性纖維化、唐氏症候群(Down syndrome)、杜興氏肌肉萎縮症(Duchenne muscular dystrophy)、X脆折症候群(Fragile X syndrome)、弗里德希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、半乳糖血症、血紅素病、克拉貝氏症(Krabbe disease)、肢帶型肌肉萎縮症、重症中鏈醯基-CoA去氫酶缺乏(medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, myasthenia gravis)、神經管缺陷、苯酮尿症、龐培氏病(Pompe disease)、嚴重複合型免疫缺乏症(SCID)、斯蒂克勒症候群(Stickler syndrome) (或遺傳性進行性節眼病)、脊髓性肌萎縮及三染色體18。在一些實施例中，先天性疾病為斯特奇-韋伯症候群或酒色斑。在一些實施例中，先天性疾病為斯特奇-韋伯症候群。在一些實施例中，先天性疾病為酒色斑。

實例

【0267】 此等實例僅出於說明之目的提供且不限制本文所提供之申請專利範圍之範疇。

縮寫列表

【0268】 如上文及本發明通篇所用，除非另外規定，否則以下縮寫應理解為具有以下含義：

| | |
|--------------|----------|
| ACN或MeCN | 乙腈 |
| Ac | 乙醯基 |
| BOC或Boc | 胺基甲酸第三丁酯 |
| <i>t</i> -Bu | 第三丁基 |
| °C | 攝氏度 |

| | |
|------------|---|
| DAST | 三氟化二乙基胺基硫 |
| DBA或dba | 二苯亞甲基丙酮 |
| DCE | 二氯乙烷($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) |
| DCM | 二氯甲烷(CH_2Cl_2) |
| DIPEA或DIEA | 二異丙基乙胺 |
| DMF | 二甲基甲醯胺 |
| DMSO | 二甲亞砜 |
| Dppf或dppf | 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 |
| EA或EtOAc | 乙酸乙酯 |
| Et | 乙基 |
| EtOH | 乙醇 |
| g | 公克 |
| h、hr、hrs | 小時 |
| 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]吡錠 |
| HPLC | 高效液相層析 |
| Hz | 赫茲 |
| LAH | 氫化鋁鋰 |
| LCMS | 液相層析質譜法 |
| m/z | 質荷比 |
| M | 莫耳 |
| Me | 甲基 |
| MeOH | 甲醇 |

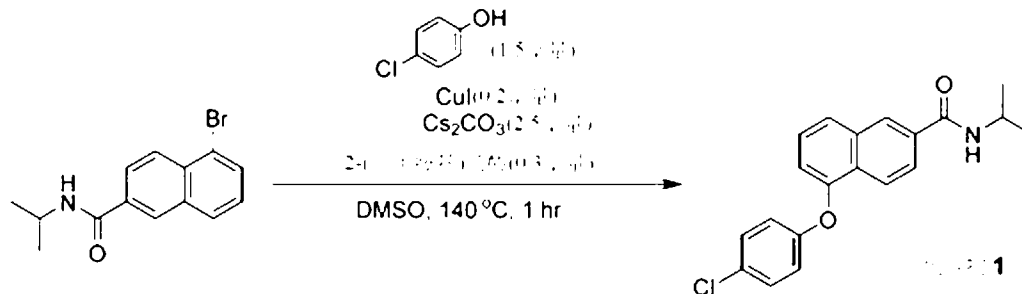
| | |
|-----------------|--------------------------|
| mg | 毫克 |
| MHz | 兆赫茲 |
| μmol | 微莫耳 |
| μL | 微升 |
| mL | 毫升 |
| mmol | 毫莫耳 |
| MS | 質譜分析 |
| NMR | 核磁共振 |
| PE | 石油醚 |
| Ph | 苯基 |
| 製備型HPLC | 製備型高壓液相層析 |
| 製備型TLC | 製備型薄層層析 |
| Py | 吡啶 |
| RT | 滯留時間 |
| TEA | 三乙胺 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氫呋喃 |
| TLC | 薄層層析 |
| XPhos | 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 |

I.化學合成

【0269】 除非另外指出，否則試劑及溶劑按來自商業供應商之原樣使用。關於對水分及/或氧氣敏感的合成轉化，使用無水溶劑及烘乾的玻璃器皿。產率未經最佳化。反應時間為近似值且未經最佳化。除非另外指

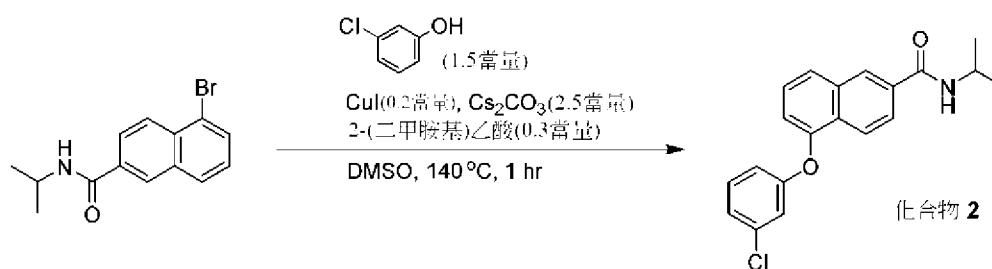
出，否則在矽膠上進行管柱層析及薄層層析(TLC)。在一些實施例中，在反應流程與書面程序之間存在差異之情況下，應遵循書面程序。

實例1：5-(4-氯苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺(化合物1)



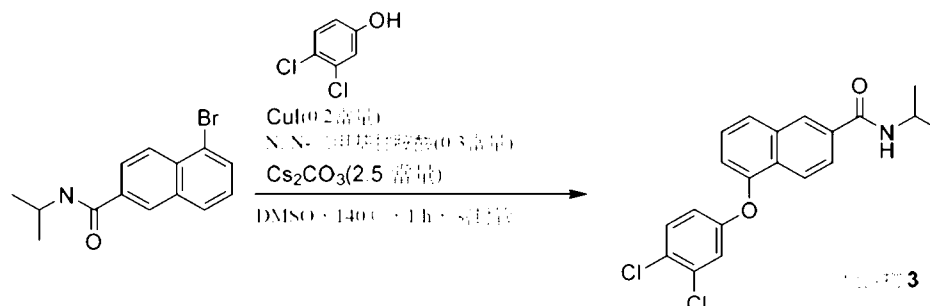
【0270】 5-溴-N-異丙基-萘-2-甲醯胺(0.15 g，0.51 mmol，1當量)、4-氯苯酚(99.0 mg，0.77 mmol，75.6 μ L，1.5當量)、CuI (19.5 mg，0.10 mmol，0.2當量)、Cs₂CO₃ (418.2 mg，1.28 mmol，2.5當量)及2-(二甲胺基)乙酸(15.9 mg，0.15 mmol，0.3當量)於DMSO (2 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次，且隨後在N₂氛圍下在微波下在140°C下攪拌混合物1小時。將H₂O (8 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(15 mL \times 3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(25 mL \times 2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得化合物5-(4-氯苯氧基)-N-異丙基-萘-2-甲醯胺(14.5 mg，42.6 μ mol，8.3%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.877 min, C₂₀H₁₈ClNO₂之質量計算值：339.10, m/z實測值339.9 [M+H]⁺；¹H NMR (400MHz, CDOD₃) δ 8.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.03 - 6.96 (m, 3H), 4.23 (s, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H)。

實例2：5-(3-氯苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺(化合物2)



【0271】 5-溴-N-異丙基-萘-2-甲醯胺(0.15 g, 0.51 mmol, 1當量)、3-氯苯酚(99.0 mg, 0.77 mmol, 81.1 μ L, 1.5當量)、CuI (19.6 mg, 0.10 mmol, 0.2當量)、Cs₂CO₃ (418.2 mg, 1.28 mmol, 2.5當量)及2-(二甲胺基)乙酸(15.9 mg, 0.15 mmol, 0.3當量)於DMSO (2 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次，且隨後在N₂氛圍下在微波下在140°C下攪拌混合物1小時。將H₂O (8 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(25 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得化合物5-(3-氯苯氧基)-N-異丙基-萘-2-甲醯胺(13.5 mg, 39.9 μ mol, 7.7%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.873 min, C₂₀H₁₈ClNO₂之質量計算值: 339.10, m/z實測值 339.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDOD₃) δ 8.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.01 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

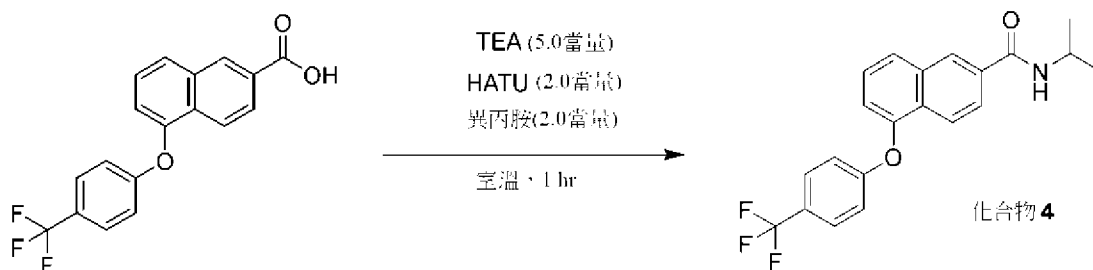
實例3：5-(3,4-二氯苯氧基)-N-異丙基-萘-2-甲醯胺(化合物3)



【0272】 化合物5-溴-N-異丙基-2-萘甲醯胺(140 mg, 0.5 mmol, 1

當量)、化合物3,4-二氯苯酚(117.2 mg, 0.7 mmol, 27.1 μ L, 1.5當量)、CuI (18.3 mg, 95.8 μ mol, 0.2當量)、Cs₂CO₃ (390.3 mg, 1.2 mmol, 2.5當量)及N, N-二甲基甘胺酸(14.8 mg, 0.1 mmol, 0.3當量)之混合物溶解於微波管中之DMSO (3 mL)中。在微波下在140°C下加熱密封管1小時。將殘餘物傾入H₂O (50 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (20 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物, 得到標題化合物(58.6 mg, 0.2 mmol, 32.7%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.920 min, C₂₀H₁₇C₁₂NO₂之質量計算值: 373.1.1, m/z實測值373.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 - 8.36 (m, 2H), 8.16 - 7.84 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 1.20 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H)。

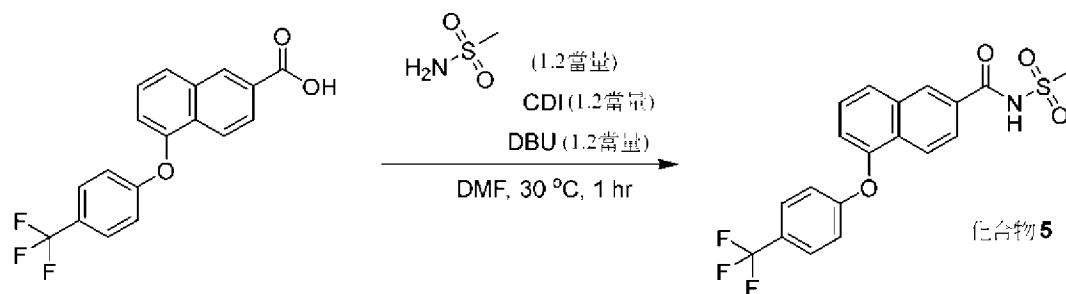
實例4: N-異丙基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物4)



【0273】向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(0.1, 0.30 mmol, 1當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (228.8 mg, 0.60 mmol, 2當量)及TEA (152.2 mg, 1.50 mmol, 0.20 mL, 5當量)。在25°C下攪拌混合物0.5小時。向混合物中添加異丙胺(35.5 mg, 0.60 mmol, 51.7 μ L, 2當量)且在25°C下攪拌混合物0.5小時。藉由H₂O (30 mL)淬滅混合物, 且用EA (20 mL×3)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(20 mL×3)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱:

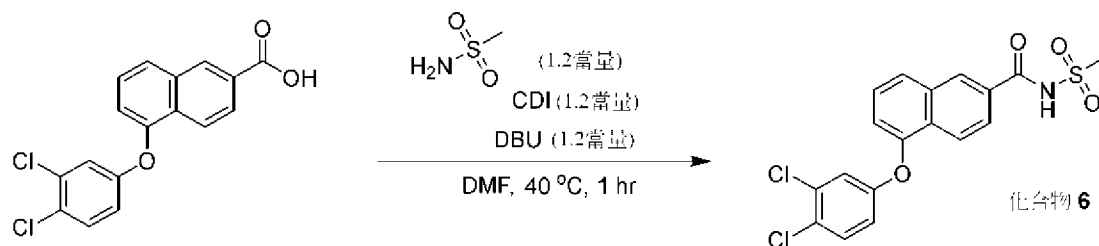
Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：60%-90%，9.5 min)純化，得到標題化合物(13.26 mg，35.5 μmol，11.8%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.881 min, C₂₁H₁₈F₃NO₂之質量計算值：373.37, m/z實測值373.9；¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) 偏移=8.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.71 - 7.64 (m, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

實例5：N-(甲磺醯基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物5)



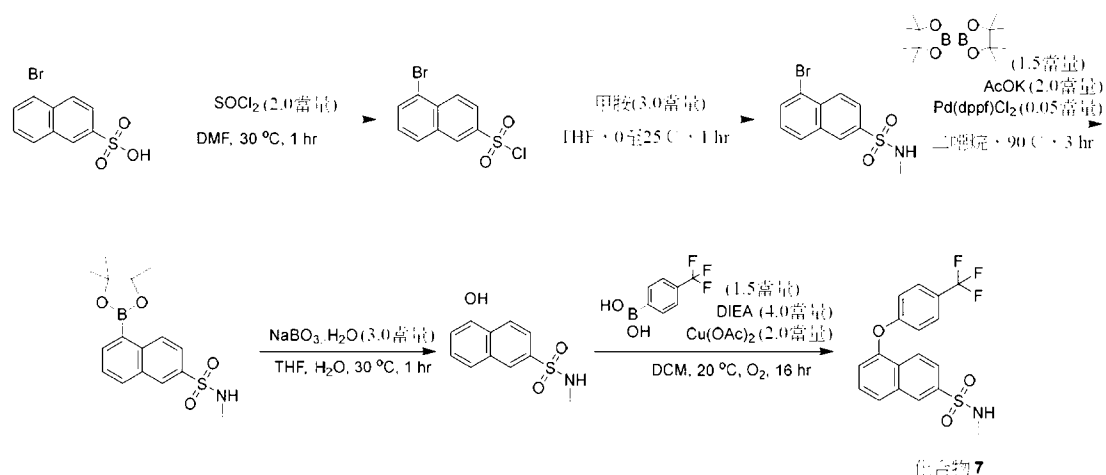
【0274】向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(0.05 g，0.15 mmol，1當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加CDI (29.2 mg，0.18 mmol，1.2當量)。在30°C下攪拌混合物0.5小時。向混合物中添加甲磺醯胺(17.1 mg，0.18 mmol，1.2當量)及DBU (27.4 mg，0.18 mmol，27.2 μL，1.2當量)且在25°C下攪拌混合物0.5小時。藉由H₂O (30 mL)淬滅混合物，且用EA (20 mL×3)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(8.3 mg，20.3 μmol，13.5%產率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) 偏移=8.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.62 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H)。

實例6：5-(3,4-二氯苯氧基)-N-(甲磺醯基)-2-萘甲醯胺(化合物6)



【0275】 向5-(3,4-二氯苯氧基)萘-2-甲酸(50.1 mg, 0.15 mmol, 1當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加DBU (27.4 mg, 0.18 mmol, 27.2 μL , 1.2當量)。在40°C下攪拌混合物0.5小時。向混合物中添加甲磺醯胺(17.1 mg, 0.18 mmol, 1.2當量)及CDI (29.2 mg, 0.18 mmol, 1.2當量)且在25°C下攪拌混合物0.5小時。將 H_2O (6 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(15 mL \times 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(9.1 mg, 21.6 μmol , 14.3%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.881 min, $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$ 之質量計算值：410.27, m/z實測值409.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.34 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.8, 8.9 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H)。

實例7：N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)萘-2-磺醯胺(化合物7)



5-溴萘-2-磺醯氯

【0276】 在30°C下攪拌5-溴萘-2-磺酸(900 mg, 3.13 mmol, 1當量)及 SOCl_2 (745.8 mg, 6.27 mmol, 0.45 mL, 2當量)於DMF (2 mL)中之混合物1小時。反應混合物用 H_2O (5 mL)稀釋且混合物用EA (15 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×6)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物。獲得化合物5-溴萘-2-磺醯氯(800 mg, 2.62 mmol, 83.5%產率)。

5-溴-N-甲基萘-2-磺醯胺

【0277】 在0°C下在5-溴萘-2-磺醯氯(800 mg, 2.62 mmol, 1當量)於THF (1 mL)中之混合物中逐滴添加甲胺(2 M, 3.93 mL, 3當量)。隨後在25°C下攪拌混合物1小時。反應混合物用 H_2O (10 mL)稀釋且混合物用EA (30 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物。獲得化合物5-溴-N-甲基-萘-2-磺醯胺(600 mg, 2.00 mmol, 76.3%產率)。

N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)萘-2-磺醯胺

【0278】 5-溴-N-甲基-萘-2-磺醯胺(400 mg, 1.33 mmol, 1當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1,3,2-二氧硼啶

(507.5 mg, 2.00 mmol, 1.5當量)、AcOK (261.5 mg, 2.67 mmol, 2當量)及Pd(dppf)Cl₂ (48.7 mg, 66.6 μmol, 0.05當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次，且隨後在N₂氛圍下在90°C下攪拌混合物3小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物。獲得化合物N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)萘-2-磺醯胺(350 mg, 1.01 mmol, 75.6%產率)。

5-羥基-N-甲基萘-2-磺醯胺

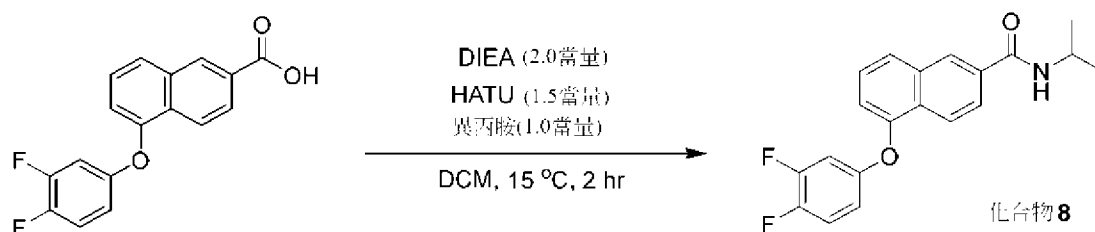
【0279】 N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)萘-2-磺醯胺(350 mg, 1.01 mmol, 1當量)及四水合3-氧離子基二氧雜硼雜環丙烷鈉(sodium;3-oxidodioxaborirane tetrahydrate) (465.2 mg, 3.02 mmol, 0.58 mL, 3當量)於THF (2 mL)及H₂O (1 mL)中之混合物在30°C下攪拌1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。獲得化合物5-羥基-N-甲基-萘-2-磺醯胺(250 mg, 粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)萘-2-磺醯胺

【0280】 5-羥基-N-甲基-萘-2-磺醯胺(100 mg, 0.42 mmol, 1當量)、[4-(三氟甲基)苯基]酰胺(120.0 mg, 0.63 mmol, 1.5當量)、DIEA (217.8 mg, 1.69 mmol, 0.29 mL, 4當量)及Cu(OAc)₂ (153.1 mg, 0.84 mmol, 2當量)於DCM (5 mL)中之混合物脫氣且用O₂吹掃3次，且隨後在O₂氛圍下在20°C下攪拌混合物16小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且

混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(20 mg, 51.9 μmol, 12.3%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.828 min, C₁₈H₁₄F₃NO₃S之質量計算值: 381.37, m/z實測值382.06 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ = 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)。

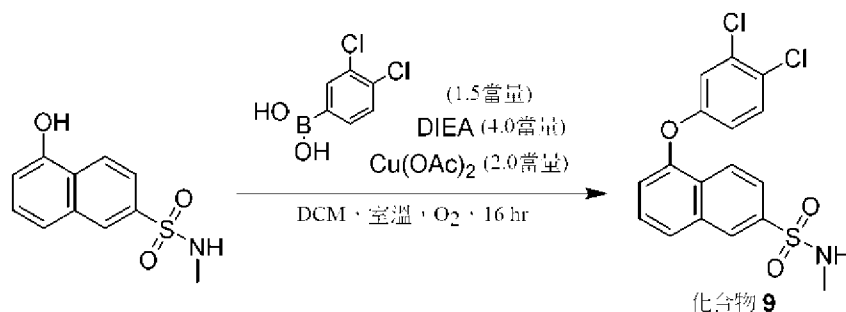
實例8: 5-(3,4-二氟苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺(化合物8)



【0281】 向5-(3,4-二氟苯氧基)萘-2-甲酸(70 mg, 0.23 mmol, 1當量)於DCM (1.5 mL)中之溶液中添加HATU (132.9 mg, 0.34 mmol, 1.5當量)。在15°C下攪拌混合物1小時。向溶液中添加DIEA (60.2 mg, 0.46 mmol, 81.2 μL, 2當量)及異丙胺(13.7 mg, 0.23 mmol, 20.0 μL, 1當量)。在15°C下攪拌反應物1小時。將H₂O (6 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(15 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(10.5 mg, 30.8 μmol, 13.2%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.847 min, C₂₀H₁₇F₂NO₂之質量計算值: 341.35, m/z實測值341.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.51 (s, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.4, 8.9 Hz, 1H), 7.87

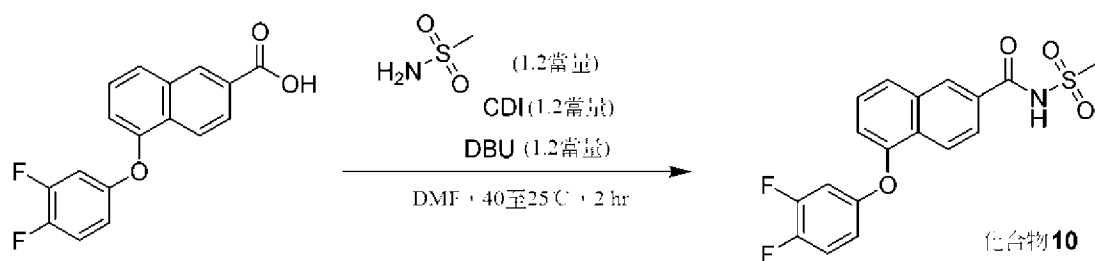
(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 4.16 (qd, $J = 6.8, 13.7$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

實例9：5-(3,4-二氯苯氧基)-N-甲基萘-2-磺醯胺(化合物9)



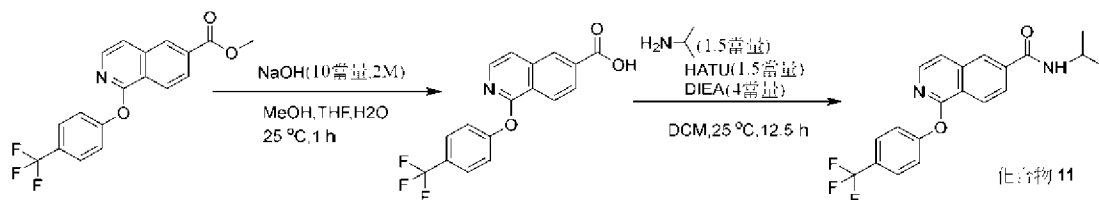
【0282】 5-羥基-N-甲基-萘-2-磺醯胺(80 mg, 0.33 mmol, 1 當量)、(3,4-二氯苯基)硼酸(96.5 mg, 0.50 mmol, 1.5 當量)、Cu(OAc)₂ (122.4 mg, 0.67 mmol, 2 當量)、DIEA (174.3 mg, 1.35 mmol, 0.23 mL, 4 當量)於DCM (3 mL)中之混合物脫氣且用O₂吹掃3次，且隨後在O₂氛圍下在25°C下攪拌混合物16小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(5 mg, 12.8 μmol, 3.8%產率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ = 8.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 1.8, 9.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)。

實例10：5-(3,4-二氟苯氧基)-N-(甲磺醯基)-2-萘甲醯胺(化合物10)



【0283】向5-(3,4-二氟苯氧基)喹-2-甲酸(70 mg, 0.23 mmol, 1當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加CDI (45.3 mg, 0.27 mmol, 1.2當量)。在40°C下攪拌混合物1小時。向溶液中添加DBU (42.5 mg, 0.27 mmol, 42.1 μ L, 1.2當量)及甲磺醯胺(26.6 mg, 0.27 mmol, 1.2當量)。在25°C下攪拌混合物1小時。將H₂O (5 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(8 mL \times 3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(12 mL \times 2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(5.9 mg, 15.6 μ mol, 6.7%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.808 min, C₁₈H₁₃F₂NO₄S之質量計算值：377.36, m/z 實測值377.8；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.56 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 1.3, 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 2.90 (s, 3H)。

實例11：N-異丙基-1-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-6-甲醯胺(化合物11)



1-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-6-甲酸

【0284】向1-(4-(三氟甲基)苯氧基)異喹啉-6-甲酸甲酯(120 mg, 0.35 mmol, 1當量)於MeOH (5 mL)、THF (1.5 mL)及H₂O (1.5 mL)中之混合物中添加NaOH (2 M, 1.73 mL, 10當量)。在25°C下攪拌混合物1小

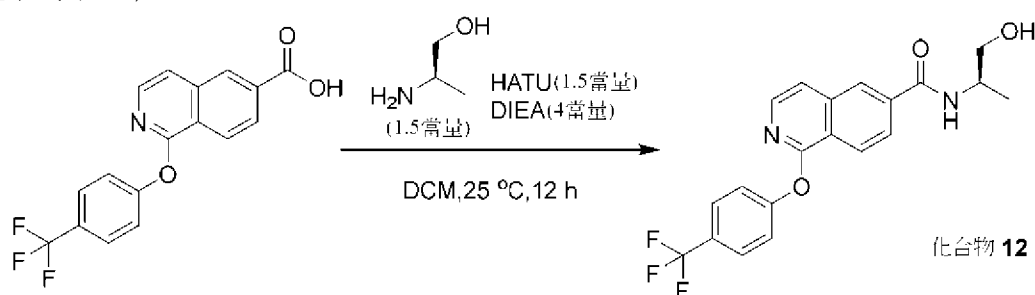
第 150 頁(發明說明書)

時。濃縮混合物。殘餘物用H₂O (10 mL)稀釋且用1N HCl調節PH=6-7。用EA (20 mL×3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到1-(4-(三氟甲基)苯氧基)異喹啉-6-甲酸(90 mg，粗產物)。

N-異丙基-1-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-6-甲醯胺

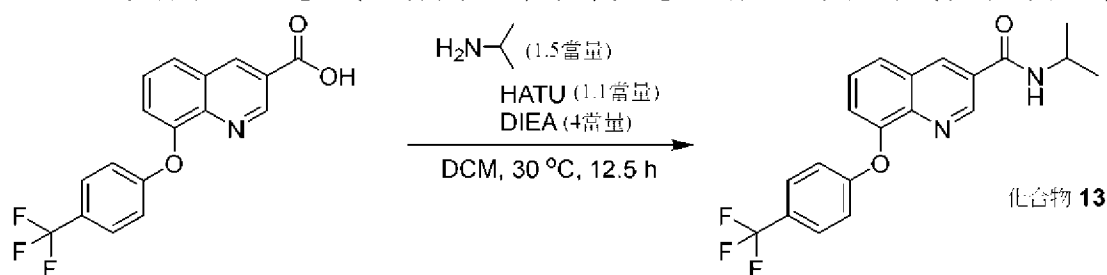
【0285】向1-(4-(三氟甲基)苯氧基)異喹啉-6-甲酸(20 mg，60.0 μmol，1當量)於DCM (2.5 mL)中之溶液中添加DIEA (31.0 mg，0.24 mmol，42 μL，4當量)及HATU (34.2 mg，90.0 μmol，1.5當量)。在25°C下攪拌混合物0.5小時。將異丙胺(5.3 mg，90.0 μmol，8 μL，1.5當量)添加至混合物中。在25°C下攪拌混合物12小時。混合物用H₂O (10 mL)稀釋，用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (SiO₂)純化，得到標題化合物(6.0 mg，15.8 μmol，26.4%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.968 min, C₂₀H₁₇F₃N₂O₂之質量計算值：374.36, m/z實測值375.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 6.14 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.20 - 6.06 (m, 1H), 4.37 (qd, *J* = 6.7, 13.7 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

實例12：N-[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]-1-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-6-甲醯胺(化合物12)



【0286】 向1-(4-(三氟甲基)苯氧基)異喹啉-6-甲酸(20 mg, 60.0 μmol , 1當量)及(R)-2-氨基丙-1-醇(6.8 mg, 90.0 μmol , 7 μL , 1.5當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加DIEA (31.0 mg, 0.24 mmol, 42 μL , 4當量)及HATU (34.2 mg, 90 μmol , 1.5當量)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物12小時。混合物用 H_2O (10 mL)稀釋，用EA (20 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(5.5 mg, 14.2 μmol , 23.6%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.882 min, $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 之質量計算值：390.36, m/z實測值391.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 1.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.57 - 6.44 (m, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 2.40 (br s, 1H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

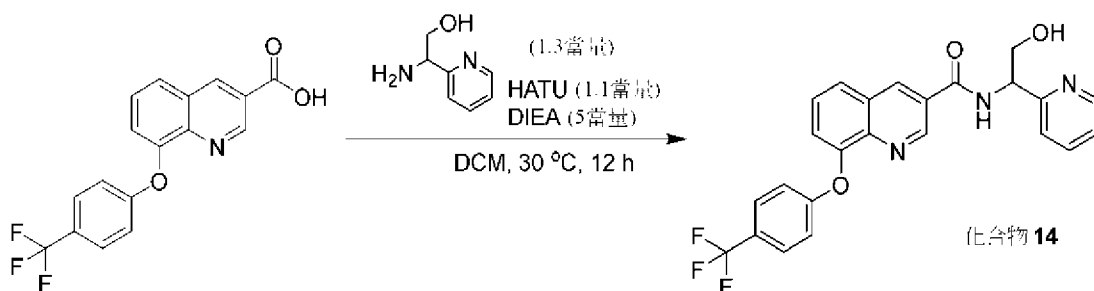
實例13：N-異丙基-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺(化合物13)



【0287】 向8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸(50 mg, 150.0 μmol , 1當量)及HATU (62.8 mg, 0.16 mmol, 1.1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加DIEA (77.6 mg, 0.6 mmol, 0.1 mL, 4當量)。在30 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物30分鐘。將異丙胺(13.3 mg, 0.22 mmol, 19.3 μL , 1.5當量)添加至混合物中。在30 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物12小時。混合物用水(10 mL)稀釋，用EA (20 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾

燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得標題化合物(7.9 mg, 21.2 μmol , 14.1% 產率)。LCMS (ESI): RT = 0.802 min, $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值: 374.12, m/z實測值374.9[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

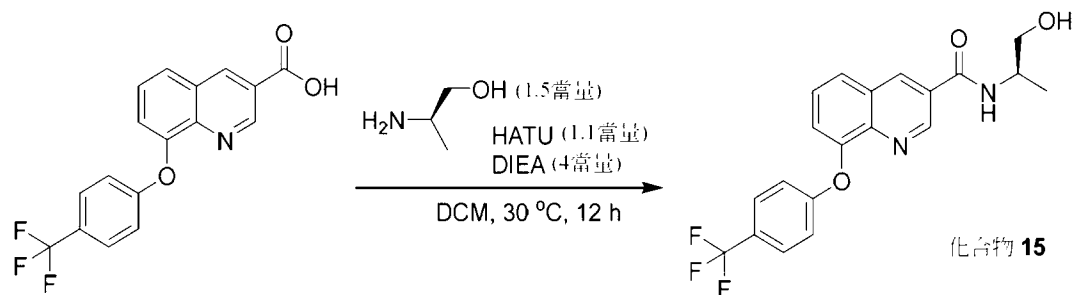
實例14: N-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺(化合物14)



【0288】 向8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸(50 mg, 150.0 μmol , 1當量)及HATU (62.8 mg, 0.16 mmol, 1.1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIEA (96.9 mg, 0.75 mmol, 0.13 mL, 5當量)及2-氨基-2-吡啶-2-基-乙醇(40 mg, 0.19 mmol, 1.3當量, 2HCl)。在30°C下攪拌混合物12小時。混合物用水(10 mL)稀釋，用EA (20 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(15.7 mg, 34.7 μmol , 23.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.695 min, $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 之質量計算值: 453.13, m/z實測值454.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.22 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.36 - 7.34 (m,

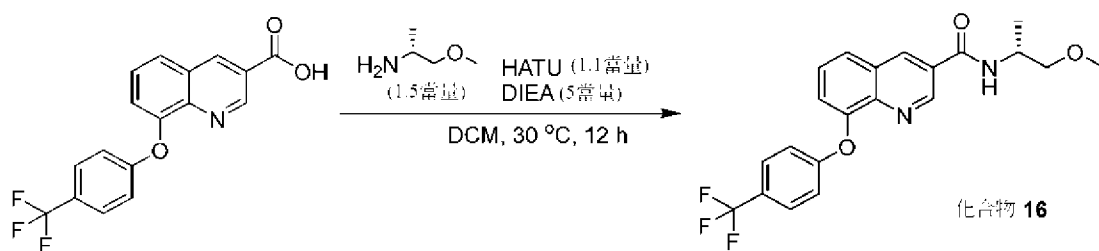
2H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.43 - 5.39 (m, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 2.7 (br s, 1H)。

實例15：N-[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺(化合物15)



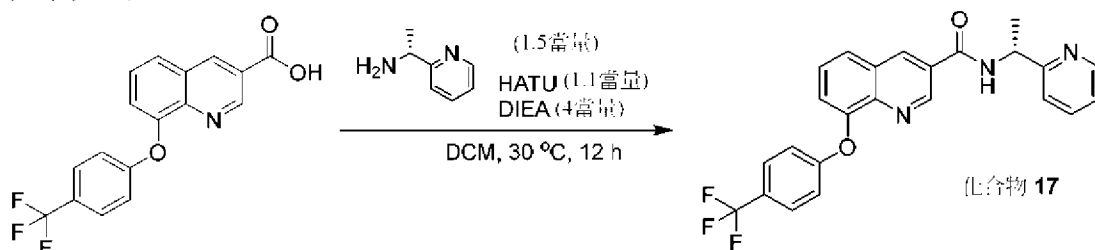
【0289】向8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及HATU (62.8 mg, 0.16 mmol, 1.1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIEA (77.6 mg, 0.60 mmol, 0.1 mL, 4當量)及(2R)-2-氨基丙-1-醇(16.9 mg, 0.23 mmol, 17.6 μ L, 1.5當量)。在30 $^{\circ}$ C下攪拌混合物12小時。混合物用水(10 mL)稀釋，用EA (20 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(5.3 mg, 13.6 μ mol, 9.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.733 min, C₂₀H₁₇F₃N₂O₃之質量計算值：390.12, m/z實測值390.9[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.71 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 3.83 - 3.83 (m, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實例16：N-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺(化合物16)



【0290】 向8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及HATU (62.8 mg, 0.16 mmol, 1.1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIEA (96.9 mg, 0.75 mmol, 0.13 mL, 5當量)及(2R)-1-甲氧基丙-2-胺(28.3 mg, 0.22 mmol, 17.6 μ L, 1.5當量, HCl)。在30 $^{\circ}$ C下攪拌混合物12小時。混合物用水(10 mL)稀釋, 用EA (20 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化, 得到標題化合物(16.9 mg, 41.9 μ mol, 27.9%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.778 min, C₂₁H₁₉F₃N₂O₃之質量計算值: 404.13, m/z實測值404.9[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.49 - 3.46 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

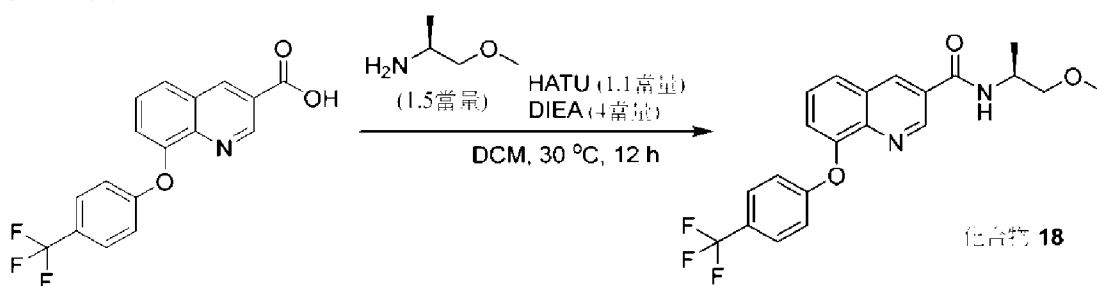
實例17: N-[(1R)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺(化合物17)



【0291】 向8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及HATU (62.8 mg, 0.16 mmol, 1.1當量)於DCM (2 mL)

中之溶液中添加DIEA (77.6 mg, 0.60 mmol, 0.1 mL, 4當量)及(1R)-1-(2-吡啶基)乙胺(27.5 mg, 0.22 mmol, 17.55 μ L, 1.5當量)。在30°C下攪拌混合物12小時。混合物用水(10 mL)稀釋，用EtOAc (20 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(26.7 mg, 61.2 μ mol, 40.8%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.709 min, C₂₄H₁₈F₃N₃O₂之質量計算值：437.14, m/z實測值438.0[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.24 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 3H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.44 - 5.37 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

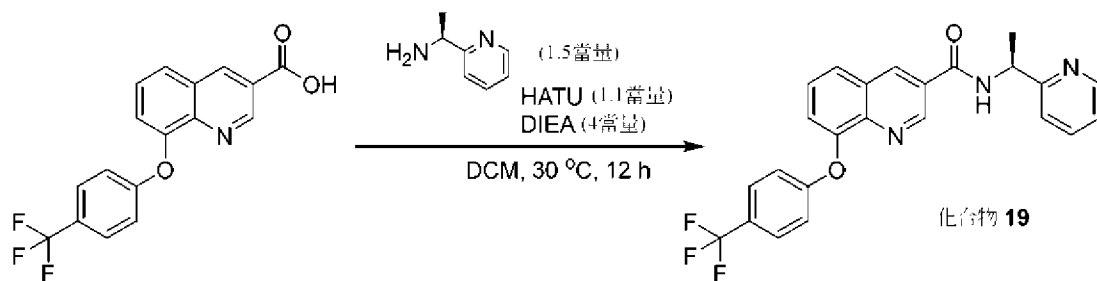
實例18：N-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺(化合物18)



【0292】 向8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及HATU (62.8 mg, 0.16 mmol, 1.1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIEA (77.6 mg, 0.6 mmol, 0.1 mL, 4當量)及(2S)-1-甲氧基丙-2-胺(20.1 mg, 0.22 mmol, 17.6 μ L, 1.5當量)。在30°C下攪拌混合物12小時。混合物用水(10 mL)稀釋，用EA (20 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(25.0 mg, 61.4 μ mol, 40.9%產率)。

LCMS (ESI): RT = 0.782 min, C₂₁H₁₉F₃N₂O₃之質量計算值：404.13, m/z 實測值404.9[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.59 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.49 - 3.46 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例19：N-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺(化合物19)

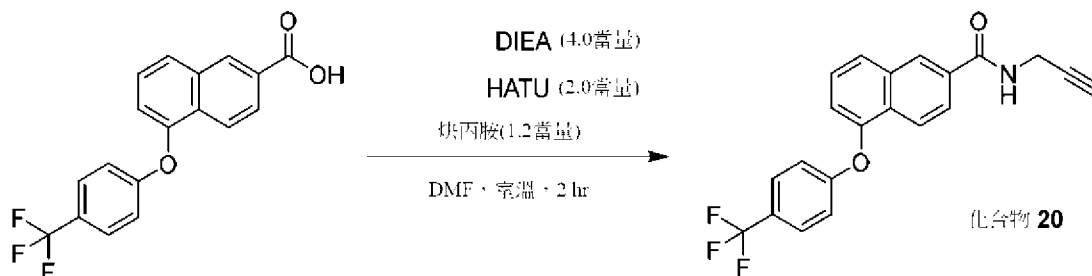


【0293】 向8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及HATU (62.8 mg, 0.16 mmol, 1.1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIEA (77.6 mg, 0.6 mmol, 0.1 mL, 4當量)及(1S)-1-(2-吡啶基)乙胺(27.5 mg, 0.22 mmol, 17.6 μL, 1.5當量)。在30°C下攪拌混合物12小時。混合物用水(10 mL)稀釋，用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(19.6 mg, 44.9 μmol, 29.9%產率)。

LCMS (ESI): RT = 0.717 min, C₂₄H₁₈F₃N₃O₂之質量計算值：437.14, m/z 實測值437.9[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4

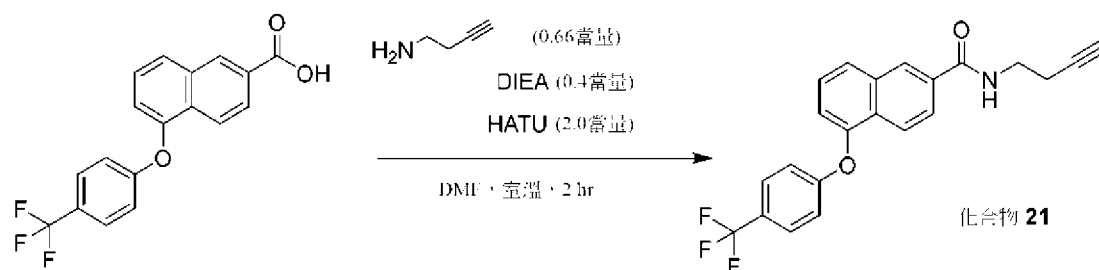
Hz, 2H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 1.63 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

實例20：N-(丙-2-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物20)



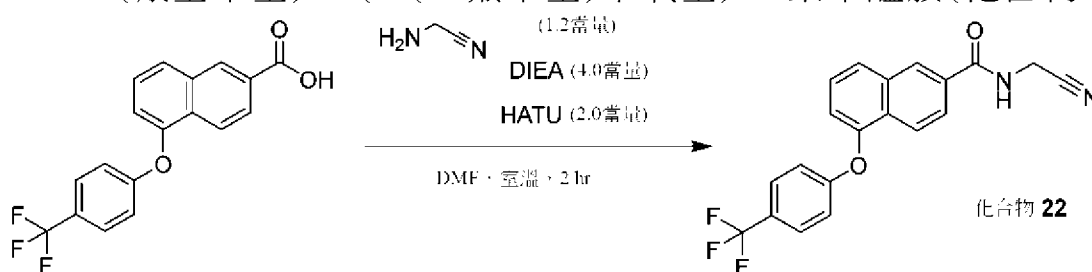
【0294】 向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及丙-2-炔-1-胺(9.9 mg, 0.18 mmol, 11.5 μ L, 1.2當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (114.4 mg, 0.3 mmol, 2當量)及DIEA (77.7 mg, 0.6 mmol, 0.1 mL, 4當量)。在25 $^{\circ}$ C下攪拌混合物2小時。將H₂O (5 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(8 mL \times 3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(12 mL \times 2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(5.2 mg, 14.1 μ mol, 9.41%產率)。LCMS (ESI): RT =0.875 min, C₂₁H₁₄F₃NO₂之質量計算值：369.34 m/z實測值369.9 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 2.5, 5.5 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 2.5 Hz, 1H)。

實例21：N-(丁-3-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物21)



【0295】 向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及丁-3-炔-1-胺鹽酸鹽(10.4 mg, 98.5 μ mol, 0.66當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (114.4 mg, 0.3 mmol, 2當量)及DIEA (77.7 mg, 0.6 mmol, 0.1 mL, 4當量)。在25°C下攪拌混合物2小時。將H₂O (5 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(8 mL \times 3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(12 mL \times 2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(12.6 mg, 33.1 μ mol, 22%產率)。LCMS (ESI): RT =0.878 min, C₂₂H₁₆F₃NO₂之質量計算值：383.36 m/z實測值383.9 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 2H)。

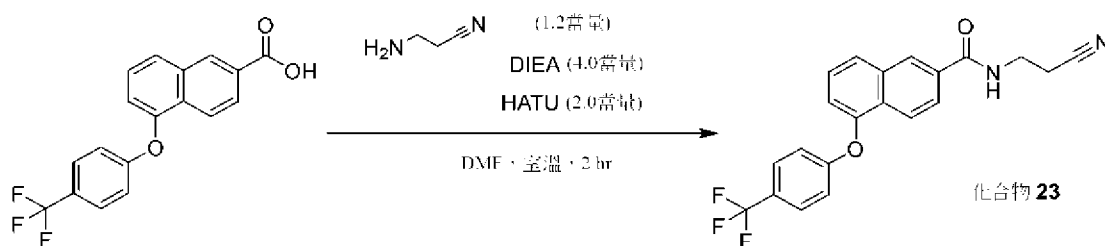
實例22：N-(氰基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物22)



【0296】 向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及2-氨基乙腈(16.7 mg, 0.18 mmol, 1.2當量, HCl)於DMF (1

mL)中之溶液中添加HATU (114.4 mg, 0.3 mmol, 2當量)及DIEA (77.7 mg, 0.6 mmol, 0.1 mL, 4當量)。在25°C下攪拌混合物2小時。將H₂O (5 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(8 mL×3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(12 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(0.05%氫氧化氨v/v)-ACN]；B%：65%-95%，7 min)純化，得到標題化合物(20.4 mg, 55.2 μmol, 36.7%產率)。LCMS (ESI): RT =0.852 min, C₂₀H₁₃F₃N₂O₂之質量計算值：370.32 m/z實測值370.8 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.44 - 4.39 (m, 2H)。

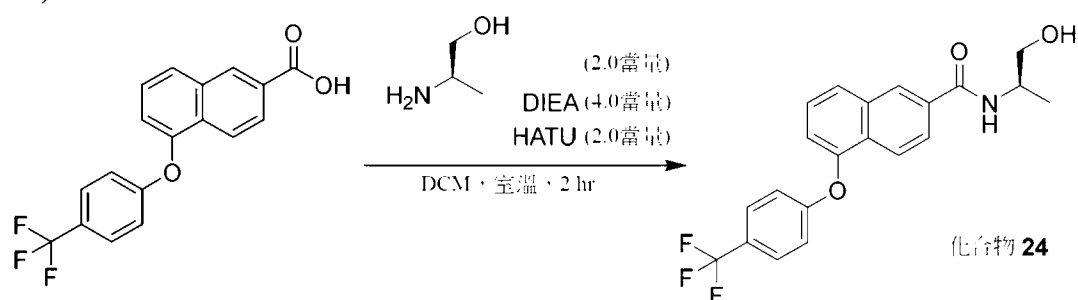
實例23：N-(2-氰基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物23)



【0297】 向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及3-氨基丙腈(12.6 mg, 0.18 mmol, 13.3 μL, 1.2當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (114.4 mg, 0.3 mmol, 2當量)及DIEA (77.7 mg, 0.6 mmol, 0.1 mL, 4當量)。在25°C下攪拌混合物2小時。將H₂O (5 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(8 mL×3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(12 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(5.7 mg, 14.6 μmol, 9.7%產率)。LCMS (ESI): RT =0.843 min, C₂₁H₁₅F₃N₂O₂之質量計算值：384.35 m/z

實測值384.9 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.57 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H)。

實例24 : (R)-N-(1-羥基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物24)

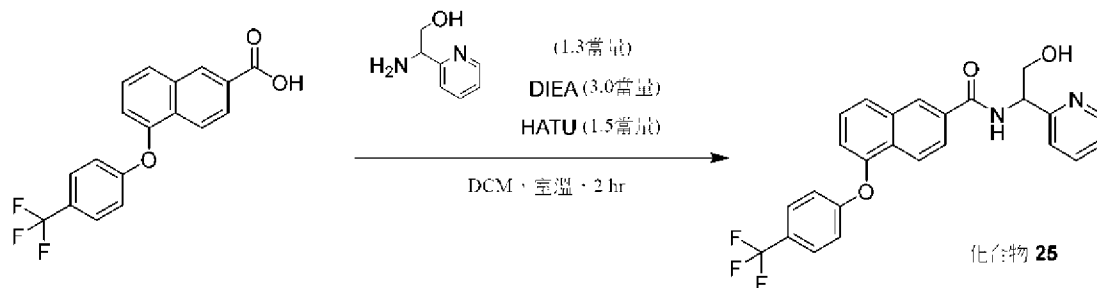


【0298】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)、DIPEA (77.7 mg, 0.6 mmol, 0.1 mL, 4當量)及HATU (114.4 mg, 0.3 mmol, 2當量)於DCM (1 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。隨後在混合物添加(R)-2-胺基丙-1-醇(22.6 mg, 0.3 mmol, 23.9 μL, 2當量)且再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(0.05%氫氧化氨v/v)-ACN]；B%：60%-88.4%，5.6 min)純化，得到標題化合物(30 mg, 76.2 μmol, 50.6%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.930 min, C₂₁H₁₈F₃NO₃之質量計算值：389.37 m/z實測值390.0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H),

第 161 頁(發明說明書)

3.42 - 3.39 (m, 1H), 1.19 - 1.15 (m, 3H)。

實例25：N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物25)

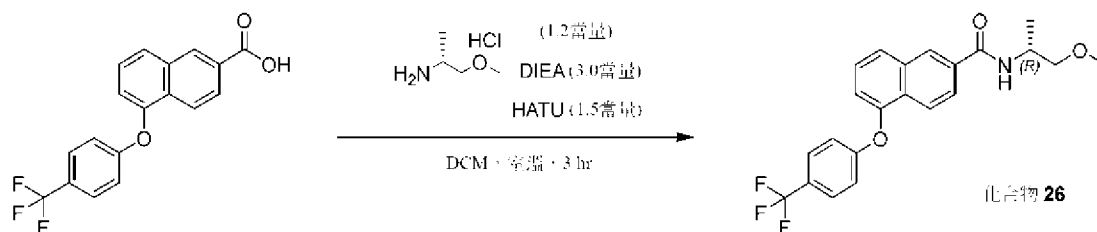


【0299】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(60 mg, 0.18 mmol, 1當量)、HATU (102.9 mg, 0.27 mmol, 1.5當量)及DIPEA (70 mg, 0.54 mmol, 94.3 μ L, 3當量)於DCM (2 mL)中之混合物在25 $^{\circ}$ C下攪拌1小時。隨後在混合物添加2-胺基-2-吡啶-2-基-乙醇(50 mg, 0.23 mmol, 1.31當量, 2 HCl)且在25 $^{\circ}$ C下再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL \times 3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL \times 2)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μ m; 移動相: [水(0.05%氫氧化氨 v/v)-ACN]; B%: 60%-90%, 7.8 min)純化, 得到標題化合物(32 mg, 70.7 μ mol, 39.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.868 min, C₂₅H₁₉F₃N₂O₃之質量計算值: 452.34 m/z 實測值453.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 3H), 7.80 - 7.73 (m, 4H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.85 (br dd, *J* = 5.8, 12.0 Hz, 2H)。

實例26：(R)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

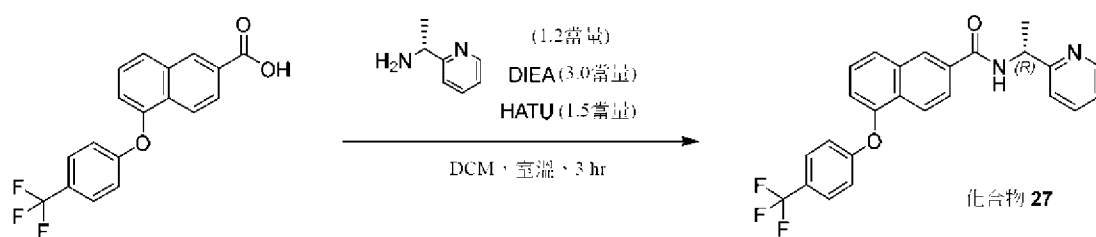
第 162 頁(發明說明書)

(化合物26)



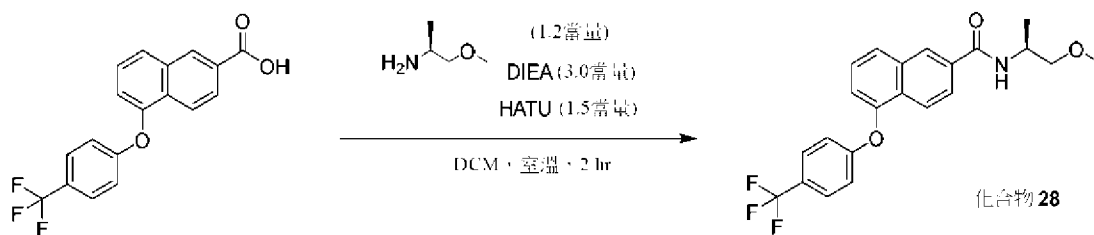
【0300】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)、DIPEA (58.3 mg, 0.45 mmol, 78.6 μ L, 3當量)及HATU (85.8 mg, 0.22 mmol, 1.5當量)於DCM (2 mL)中之混合物在25 $^{\circ}$ C下攪拌1小時。隨後在混合物添加(2R)-1-甲氧基丙-2-胺鹽酸鹽(22.6 mg, 0.18 mmol, 1.2當量)且在25 $^{\circ}$ C下攪拌混合物2小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL \times 3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL \times 2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μ m；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：60%-90%，7 min)純化，得到標題化合物(40 mg, 99.1 μ mol, 65.9%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.863 min, C₂₂H₂₀F₃NO₃之質量計算值：403.39 m/z 實測值404.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.40 (sxt, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H)。

實例27：N-[(1R)-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 (化合物27)



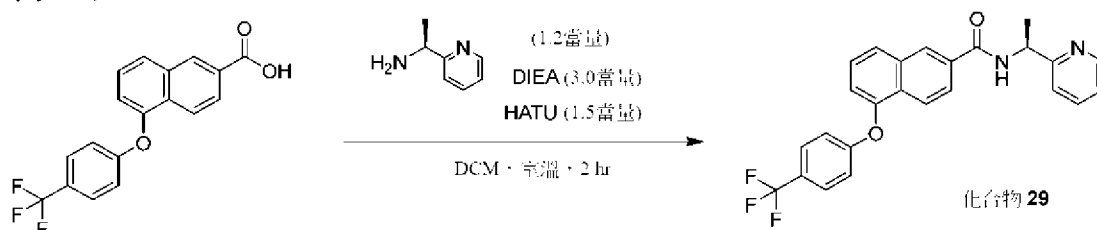
【0301】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)、DIPEA (58.3 mg, 0.45 mmol, 78.6 μ L, 3當量)及HATU (85.8 mg, 0.22 mmol, 1.5當量)於DCM (3 mL)中之混合物在25 $^{\circ}$ C下攪拌1小時。隨後在混合物添加(1R)-1-(2-吡啶基)乙胺(22 mg, 0.18 mmol, 1.2當量), 且在25 $^{\circ}$ C下再攪拌混合物2小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL \times 3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL \times 2)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μ m; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 65%-95%, 7 min)純化, 得到標題化合物(30 mg, 68 μ mol, 45.2%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.891 min, C₂₅H₁₉F₃N₂O₂之質量計算值: 436.43 m/z實測值437.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.83 (dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 0.9, 5.0, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例28: (S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺
(化合物28)



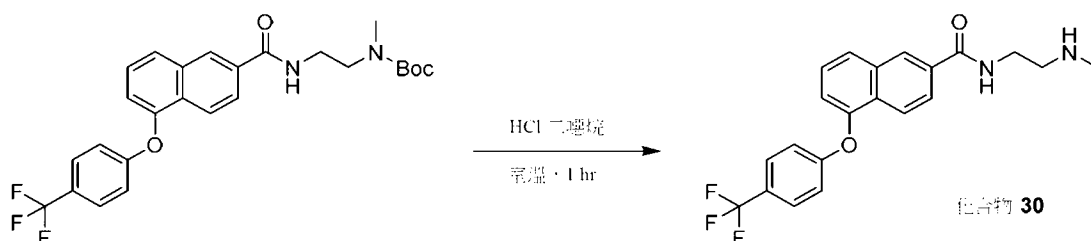
【0302】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1 當量)、DIPEA (58.3 mg, 0.45 mmol, 78.6 μ L, 3 當量)及HATU (85.8 mg, 0.22 mmol, 1.5 當量)於DCM (3 mL)中之混合物在25 $^{\circ}$ C下攪拌1小時。隨後在混合物添加(2S)-1-甲氧基丙-2-胺(16.1 mg, 0.18 mmol, 1.2 當量)且在25 $^{\circ}$ C下再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL \times 3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL \times 2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μ m；移動相：[水(0.05% 氫氧化氨 v/v)-ACN]；B%：60%-90%，7 min)純化，得到標題化合物(40 mg, 99.1 μ mol, 65.9%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.995 min, C₂₂H₂₀F₃NO₃之質量計算值：403.39 m/z實測值404.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.40 (sxt, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例29： (S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 (化合物29)



【0303】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)、DIPEA (58.3 mg, 0.45 mmol, 78.6 μ L, 3當量)及HATU (85.8 mg, 0.22 mmol, 1.5當量)於DCM (3 mL)中之混合物在25 $^{\circ}$ C下攪拌1小時。隨後在混合物添加(1S)-1-(2-吡啶基)乙胺(22 mg, 0.18 mmol, 1.2當量)且在25 $^{\circ}$ C下再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL \times 3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL \times 2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μ m；移動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：66%-76%，8 min)純化，得到標題化合物(32 mg, 72.5 μ mol, 48.2%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.886 min, C₂₅H₁₉F₃N₂O₂之質量計算值：436.34 m/z實測值437.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD δ 8.58 - 8.51 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.84 (dt, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 5.1, 6.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

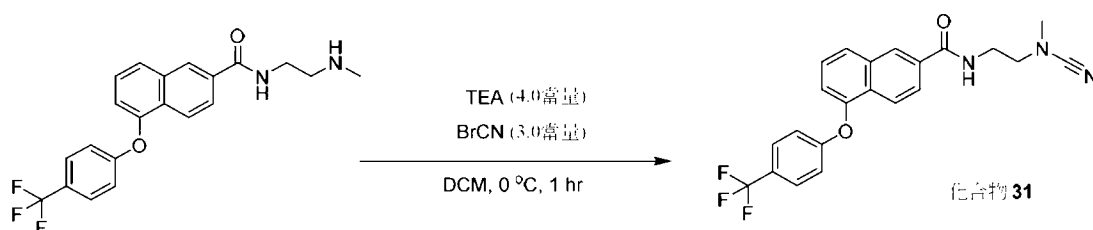
實例30：N-(2-(甲基胺基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物30)



【0304】 N-甲基-N-[2-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(20 mg, 40.9 μ mol, 1當量)於HCl/二噁烷(4 M，

51.1 μL ，5當量)中之溶液在 25°C 下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(5.0 mg，11.8 μmol ，28.8% 產率，HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.742 min, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值：388.38 m/z實測值389.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.79 (br t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.80 (s, 3H)。

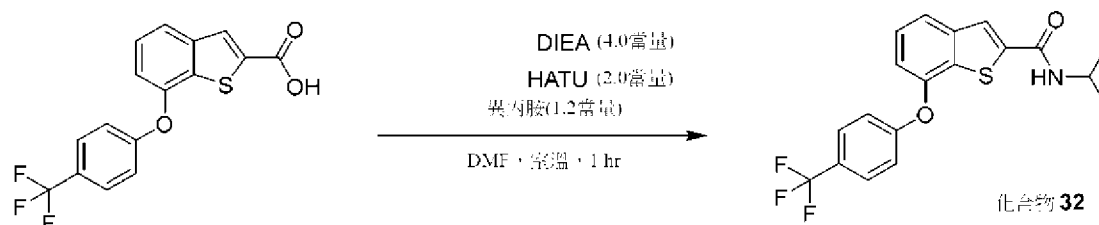
實例31：N-(2-(N-甲基氰基醯胺基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物31)



【0305】向N-[2-(甲基胺基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(50 mg，0.12 mmol，1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TEA (52.1 mg，0.51 mmol，71.6 μL ，4當量)及BrCN (40.9 mg，0.38 mmol，28.4 μL ，3當量)。在 0°C 下攪拌混合物1小時。將 H_2O (5 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(8 mL \times 3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(12 mL \times 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(2.8 mg，6.6 μmol ，5.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.819 min, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 之質量計算值：413.39 m/z實測值435.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.5$

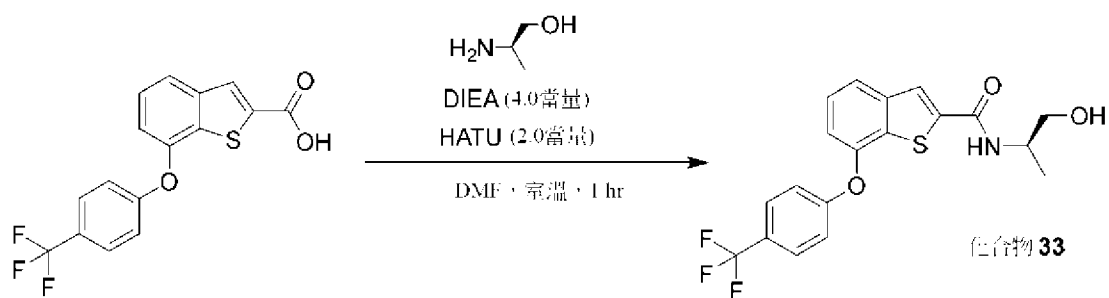
Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.00 (s, 3H)。

實例32：N-異丙基-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[b]噻吩-2-甲醯胺(化合物32)



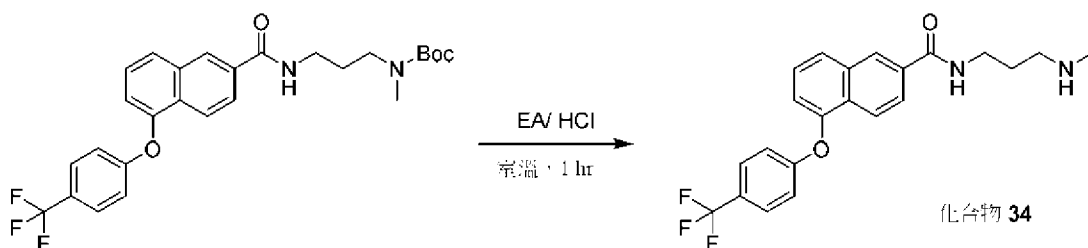
【0306】向7-[4-(三氟甲基)苯氧基]苯并噻吩-2-甲酸(30 mg, 88.6 μmol , 1.2當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (56.2 mg, 0.14 mmol, 2當量)及DIEA (38.2 mg, 0.29 mmol, 51.4 μL , 4當量)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物0.5小時。向溶液中添加異丙胺(4.3 mg, 73.9 μmol , 6.3 μL , 1當量)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物0.5小時。將 H_2O (5 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(8 mL \times 3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(12 mL \times 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(9.6 mg, 25.4 μmol , 34.3%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.889 min, $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ 之質量計算值：379.40 m/z實測值379.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 2.3, 8.3$ Hz, 3H), 4.06 (qd, $J = 6.7, 13.8$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

實例33：(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[b]噻吩-2-甲醯胺(化合物33)



【0307】 向(2R)-2-氨基丙-1-醇(5.5 mg, 73.9 μmol , 5.7 μL , 1當量)及7-[4-(三氟甲基)苯氧基]苯并噻吩-2-甲酸(30 mg, 88.6 μmol , 1.2當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIEA (38.2 mg, 0.29 mmol, 51.4 μL , 4當量)及HATU (56.2 mg, 0.14 mmol, 2當量)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物1小時。將 H_2O (5 mL)添加至溶液中。用乙酸乙酯(8 mL \times 3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(12 mL \times 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(3.0 mg, 7.5 μmol , 10.2%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.803 min, $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ 之質量計算值：395.40 m/z 實測值395.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

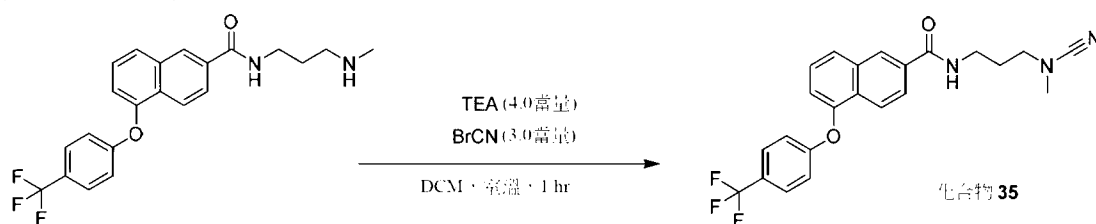
實例34：N-(3-(甲基胺基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物34)



【0308】 N-甲基-N-[3-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]丙

基]胺基甲酸第三丁酯(0.02 g, 39.8 μmol , 1當量)於HCl/EtOAc (4 M, 0.49 mL, 50當量)中之混合物在25°C下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物, 得到粗產物。殘餘物藉由製備型HPLC純化, 得到標題化合物(8.5 mg, 19.3 μmol , 48.6%產率, HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.745 min, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值: 402.41 m/z實測值403.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.11 (br t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.05 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H)。

實例35: N-(3-(N-甲基氰基胺基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物35)

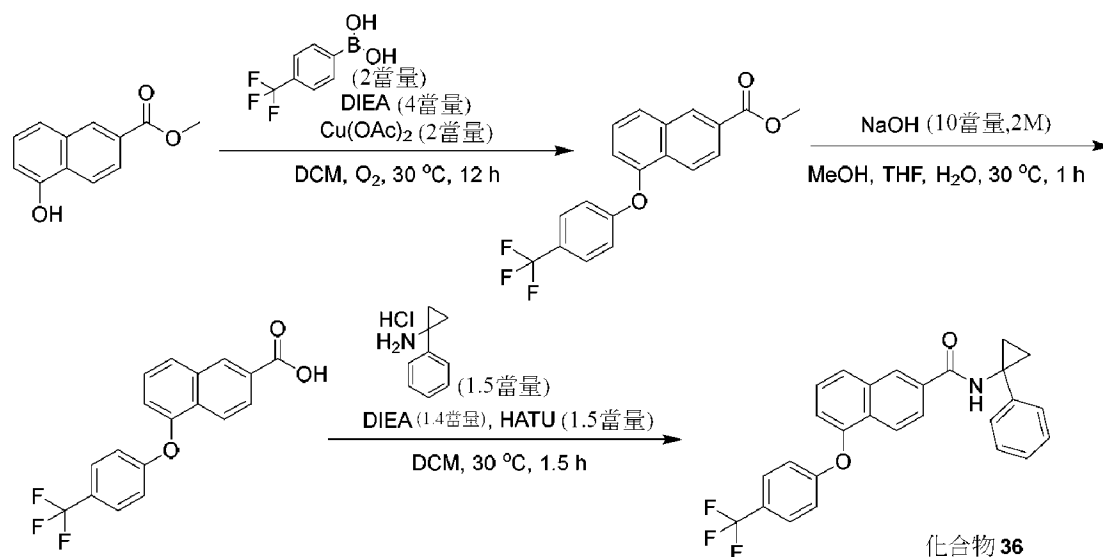


【0309】 N-[3-(甲基胺基)丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(0.048 g, 0.11 mmol, 1當量)、TEA (48.2 mg, 0.47 mmol, 66.4 μL , 4當量)及BrCN (37.9 mg, 0.35 mmol, 26.3 μL , 3當量)於DCM (2 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。混合物用鹽水(3 mL)洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮, 得到粗產物。殘餘物藉由製備型HPLC純化, 得到標題化合物(30.5 mg, 71.3 μmol , 59.8%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.957 min, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 之質量計算值: 427.42 m/z實測值428.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H),

第 170 頁(發明說明書)

3.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H)。

實例36：N-(1-苯基環丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物 36)



5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸甲酯

【0310】在O₂下向5-羥基-2-萘甲酸甲酯(3.6 g, 17.80 mmol, 1當量)及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(6.76 g, 35.61 mmol, 2當量)於DCM (120 mL)中之溶液中添加DIEA (9.20 g, 71.21 mmol, 12.40 mL, 4當量)及Cu(OAc)₂ (6.47 g, 35.61 mmol, 2當量)。將混合物在真空下脫氣且用O₂吹掃3次。在O₂ (15 psi)下在30°C下攪拌混合物12小時。過濾混合物。濾液用H₂O (250 mL)稀釋，用EA (500 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由快速矽膠層析純化殘餘物，得到5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸甲酯(2.5 g, 7.22 mmol, 20.3%產率)及**1** (1.5 g, 7.42 mmol, 20.8%產率)。

5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸

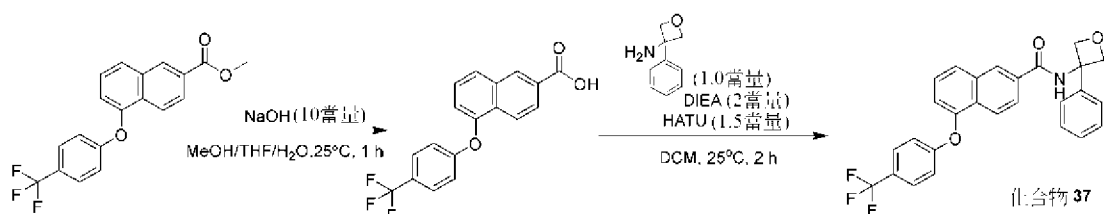
【0311】向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸甲酯(200 mg, 0.58

mmol, 1當量)於MeOH (1.5 mL)、THF (0.5 mL)及H₂O (0.5 mL)中之混合物中添加NaOH (2 M, 2.89 mL, 10當量)。在30°C下攪拌混合物1小時。濃縮混合物。殘餘物用H₂O (20 mL)稀釋且用1N HCl調節pH=6-7。用EA (40 mL×3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(220 mg, 粗產物)。

N-(1-苯基環丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

【0312】向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(30 mg, 90.3 μmol, 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加DIEA (46.7 mg, 0.36 mmol, 63 μL, 4當量)及HATU (51.5 mg, 0.14 mmol, 1.5當量)。在30°C下攪拌混合物0.5小時。將1-苯基環丙-1-胺(23.0 mg, 0.14 mmol, 1.5當量, HCl)添加至混合物中。在30°C下攪拌混合物1小時。混合物用H₂O (10 mL)稀釋，用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(16.6 mg, 36.9 μmol, 40.8%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.053 min, C₂₇H₂₀F₃NO₂之質量計算值: 447.14, m/z實測值448.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 4H)。

實例37: N-(3-苯基氧雜環丁-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 (化合物37)



5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸

【0313】 向化合物5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸甲酯(2 g, 5.78 mmol, 1當量)於MeOH (16 mL)及THF (4 mL)中之溶液中添加含NaOH (2.31 g, 57.75 mmol, 10當量)之H₂O (4 mL)。在25°C下攪拌混合物1小時。濃縮混合物。向殘餘物中添加1 N HCl直至pH=6至7。用EA (20 mL×3)萃取混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到化合物5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(2.5 g, 粗產物)。

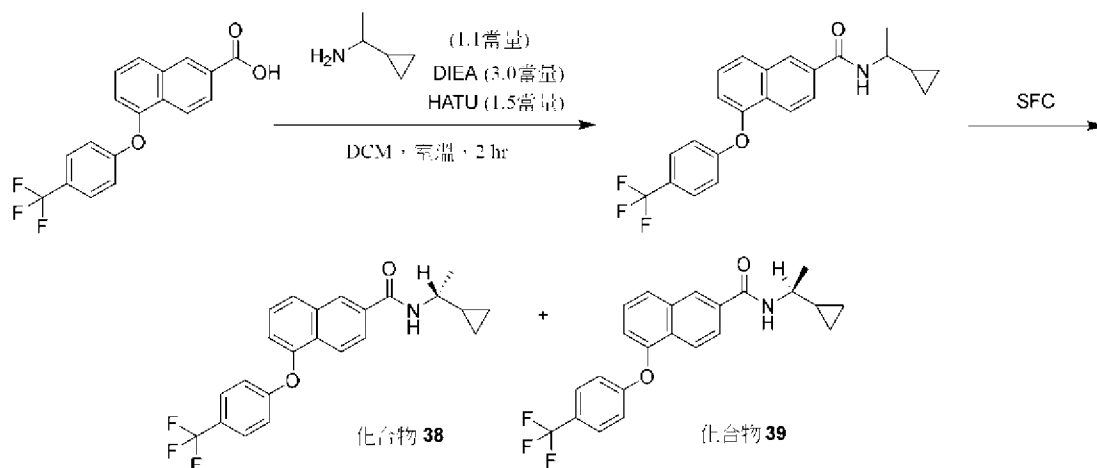
N-(3-苯基氧雜環丁-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0314】 向化合物5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(50.0 mg, 0.15 mmol, 1當量)、化合物3-苯基氧雜環丁-3-胺(22.5 mg, 0.15 mmol, 1當量)及HATU (85.8 mg, 0.23 mmol, 1.5當量)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加DIEA (38.9 mg, 0.30 mmol, 52 μL, 2當量)。在25°C下攪拌混合物2小時。用水(5 mL)稀釋混合物。用EA (10 mL×3)萃取混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(2.0 mg, 4.4 μmol, 2.9%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.895 min, C₂₇H₂₀F₃NO₃之質量計算值：463.14, m/z 實測值464.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.54 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.08 (d, *J* = 6.9 Hz,

第 173 頁(發明說明書)

2H)。

實例38：(R)-N-(1-環丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物38)及(S)-N-(1-環丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物39)



N-(1-環丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

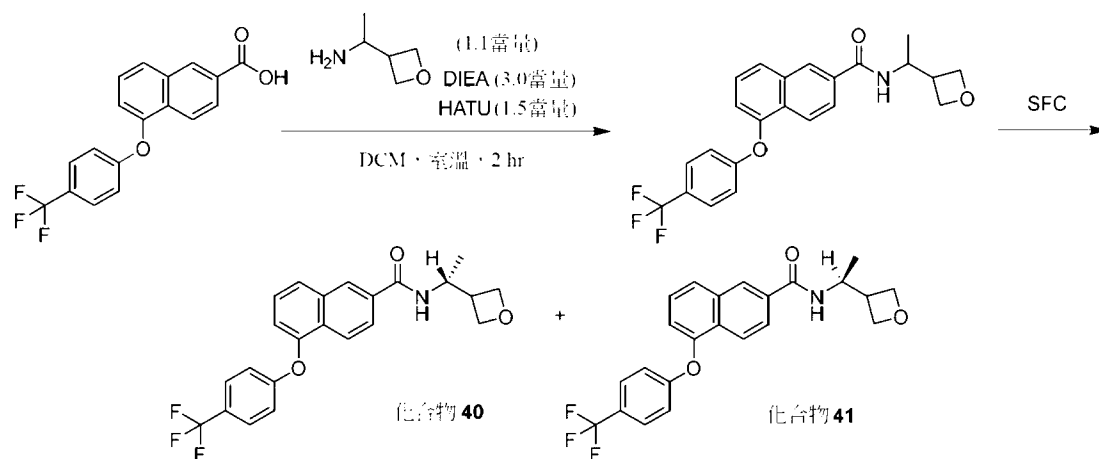
【0315】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(100 mg, 0.30 mmol, 1當量)、HATU (171.6 mg, 0.45 mmol, 1.5當量)及DIPEA (116.6 mg, 0.90 mmol, 0.15 mL, 3當量)於DCM (2 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。隨後將1-環丙基乙胺(28.1 mg, 0.33 mmol, 1.1當量)添加至混合物中且在25°C下再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得化合物N-(1-環丙基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(99 mg, 0.24 mmol, 82.3%產率)。

(R)-N-(1-環丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物38)及(S)-N-(1-環丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物39)

【0316】 外消旋化合物N-(1-環丙基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]

萘-2-甲醯胺(99 mg, 0.24 mmol, 1當量)藉由SFC (管柱: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm×30 mm, 5 μm); 移動相: [0.1% NH₃H₂O ETOH]; B%: 30%-30%, min)分離, 得到化合物**38** (20 mg, 49.6 μmol, 20%產率), LCMS (ESI): RT = 1.042 min, C₂₃H₂₀F₃NO₂之質量計算值: 399.41 m/z實測值400.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.09 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.69 - 7.54 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.07 (dt, *J* = 4.3, 8.7 Hz, 1H), 0.65 - 0.37 (m, 3H), 0.36 - 0.25 (m, 1H); 及化合物**39** (20 mg, 49.6 μmol, 20%產率), LCMS (ESI): RT = 1.036 min, C₂₃H₂₀F₃NO₂之質量計算值: 399.41 m/z實測值400.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 4.1, 8.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.68 - 7.52 (m, 3H), 7.23 - 7.08 (m, 3H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13 - 1.01 (m, 1H), 0.63 - 0.37 (m, 3H), 0.36 - 0.23 (m, 1H)。

實例39: (R)-N-(1-(氧雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物**40**)及(S)-N-(1-(氧雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物**41**)



N-(1-(氧雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

第 175 頁(發明說明書)

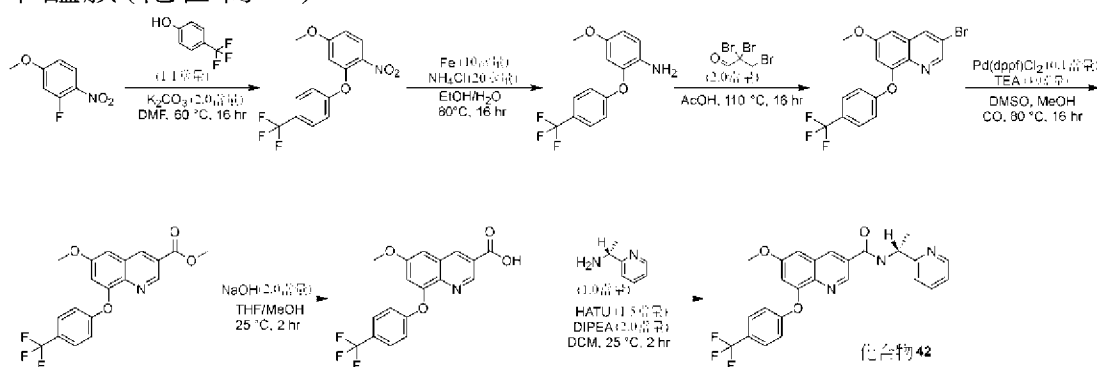
【0317】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(100 mg, 0.30 mmol, 1當量)、HATU (171.6 mg, 0.45 mmol, 1.5當量)及DIPEA (116.6 mg, 0.90 mmol, 0.15 mL, 3當量)於DCM (2 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。隨後將1-(氧雜環丁-3-基)乙胺(33.4 mg, 0.33 mmol, 1.1當量)添加至混合物中且在25°C下再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得化合物N-[1-(氧雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(66.2 mg, 0.15 mmol, 50.8%產率)。

(R)-N-(1-(氧雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物40)及**(S)-N-(1-(氧雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物41)**

【0318】 外消旋化合物N-[1-(氧雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(66.2 mg, 0.15 mmol, 1當量)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O ETOH]；B%：30%-30%，min)分離，得到化合物**40** (10.8 mg, 25.6 μmol, 16.1%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.954 min, C₂₃H₂₀F₃NO₃之質量計算值：415.41 m/z實測值416.0 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.70 - 7.57 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.67 - 4.51 (m, 5H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H)；及化合物**41** (19.1 mg, 45.2 μmol, 28.4%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.949 min, C₂₃H₂₀F₃NO₃之質量計算值：415.41 m/z實測值416.0 [M+H]⁺, ¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.56 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 4H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 1.15 - 1.05 (m, 4H)。

實例40：(R)-6-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物42)



4-甲氧基-1-硝基-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯

【0319】向化合物2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯(3.00 g, 17.53 mmol, 1.0當量)及化合物4-(三氟甲基)酚(3.13 g, 19.28 mmol, 1.1當量)於DMF (30 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (4.85 g, 35.06 mmol, 2.0當量)。在60°C下攪拌反應混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水(20 mL)稀釋混合物且用EA (30 mL×3)萃取所得混合物。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到4-甲氧基-1-硝基-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯(5.2 g, 94.7%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 2.6, 9.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。

4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺

【0320】向化合物4-甲氧基-1-硝基-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯(5.20

g, 16.60 mmol, 1.0當量)於EtOH (50 mL)及H₂O (10 mL)中之溶液中添加Fe (9.27 g, 0.17 mol, 10當量)及NH₄Cl (17.76 g, 0.33 mol, 20當量)。在80°C下攪拌反應混合物16小時。過濾反應混合物且用EA (80 mL)及H₂O (40 mL)洗滌。分離懸浮液, 且隨後有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺(4.6 g, 粗產物)。

3-溴-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉

【0321】 化合物4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺(1.00 g, 3.53 mmol, 1.0當量)及化合物2,2,3-三溴丙醛(2.08 g, 7.06 mmol, 2.0當量)於AcOH (10 mL)中之混合物在110°C下攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物。混合物用水(20 mL)稀釋且隨後懸浮液用NaOH (1 M)鹼化至pH=10。所得混合物用EA (30 mL×3)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 得到3-溴-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉(230 mg, 16.3 %產率)。

6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲酸甲酯

【0322】 在N₂下向化合物3-溴-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉(180.0 mg, 0.45 mmol, 1.0當量)及TEA (183.0 mg, 1.81 mmol, 4.0當量)於DMSO (3 mL)及MeOH (2.4 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (33.1 mg, 45.2 μmol, 0.1當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用CO吹掃若干次。在CO (45 Psi)下在80°C下攪拌混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水(10 mL)稀釋混合物且用EA (30 mL×3)萃取所得混合物。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 得到6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲酸甲酯

(140 mg, 82.0%產率)。

6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲酸

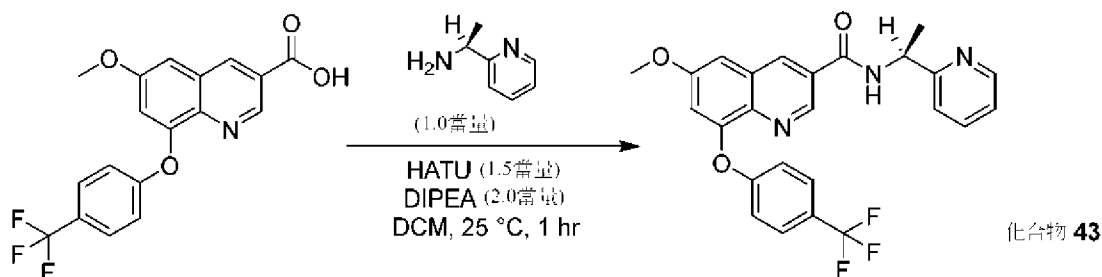
【0323】向化合物6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲酸甲酯(25.0 mg, 66.2 μmol , 1.0當量)於THF (0.45 mL)及MeOH (0.15 mL)中之溶液中添加NaOH (1 M, 0.13 mL, 2.0當量)。在25°C下攪拌反應混合物2小時。懸浮液用HCl (1 M)調節至pH=5, 且隨後所得混合物用EA (10 mL \times 3)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮至乾燥, 得到6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲酸(20 mg, 粗產物)。

(R)-6-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺

【0324】向化合物6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲酸(20.0 mg, 55.0 μmol , 1.0當量)、化合物(R)-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺(6.7 mg, 55.0 μmol , 1.0當量)及DIPEA (14.2 mg, 0.11 μmol , 2.0當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (31.4 mg, 82.5 μmol , 1.5當量)。在25°C下攪拌反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水(10 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL \times 3)萃取所得混合物。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC純化, 得到標題化合物(8.33 mg, 32.3%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.840 min, C₂₅H₂₀F₃N₃O₃之質量計算值: 467.15, m/z實測值468.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.28 - 8.16 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.5

Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.46 - 5.36 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

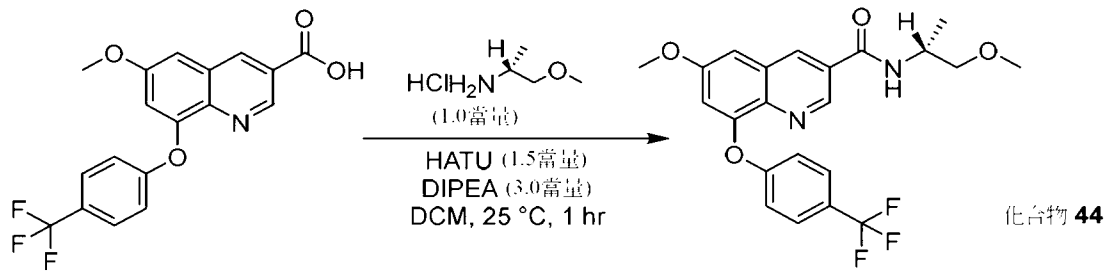
實例41：(S)-6-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物43)



【0325】向6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲酸(如實例40中所描述製備) (25.0 mg, 68.8 μ mol, 1.0當量)、化合物(S)-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺(8.4 mg, 68.8 μ mol, 1.0當量)及DIPEA (17.8 mg, 0.14 mol, 2.0當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (39.2 mg, 0.10 mmol, 1.5當量)。在25 $^{\circ}$ C下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水(10 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL \times 3)萃取所得混合物。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(11.25 mg, 34.9%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.843 min, C₂₅H₂₀F₃N₃O₃之質量計算值：467.44, m/z實測值468.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實例42：(R)-6-甲氧基-N-(1-甲氧基丙-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉

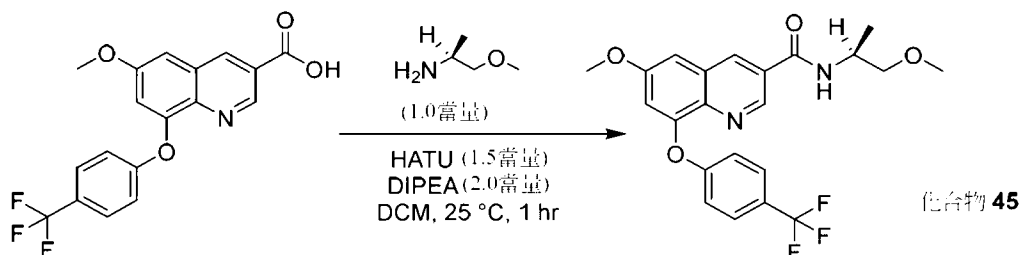
-3-甲醯胺(化合物44)



化合物 44

【0326】 向6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲酸(如實例40中所描述製備) (25.0 mg, 68.8 μmol , 1.0當量)、化合物(R)-1-甲氧基丙-2-胺(8.6 mg, 68.8 μmol , 1.0當量, HCl)及DIPEA (26.6 mg, 0.20 mmol, 3.0當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (39.2 mg, 0.10 mmol, 1.5當量)。在25°C下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水(10 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL \times 3)萃取所得混合物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC純化, 得到標題化合物(11.71 mg, 38.7%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.910 min, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 之質量計算值: 434.15, m/z實測值435.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

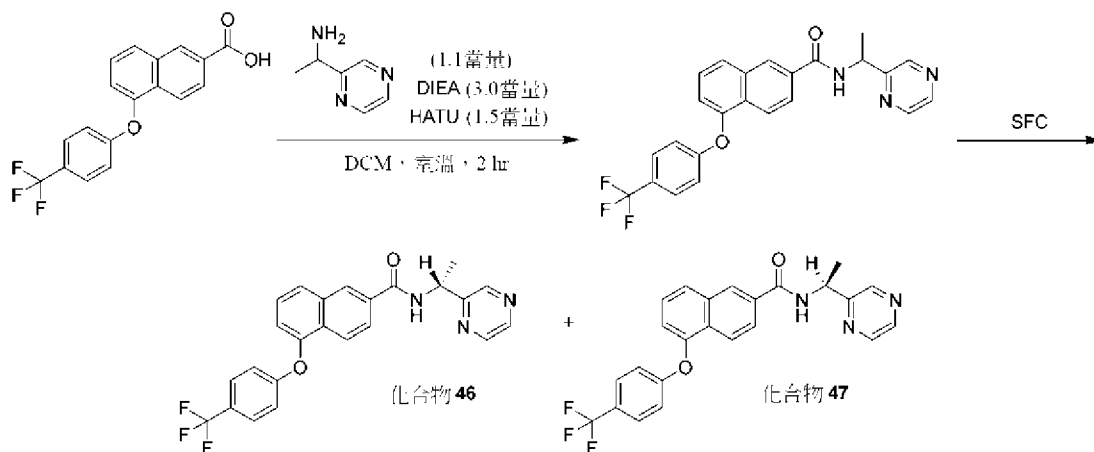
實例43: (S)-6-甲氧基-N-(1-甲氧基丙-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物45)



化合物 45

【0327】 向6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲酸(如實例40中所描述製備) (25.0 mg, 68.8 μmol , 1.0當量)、化合物(S)-1-甲氧基丙-2-胺(6.1 mg, 68.8 μmol , 1.0當量)及DIPEA (17.8 mg, 0.14 mol, 2.0當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (39.2 mg, 0.10 mmol, 1.5當量)。在25°C下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水 (10 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL \times 3)萃取所得混合物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(13.85 mg, 46.3%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.906 min, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 之質量計算值：434.15, m/z實測值435.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實例44：(R)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物46)及(S)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物47)



N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

第 182 頁(發明說明書)

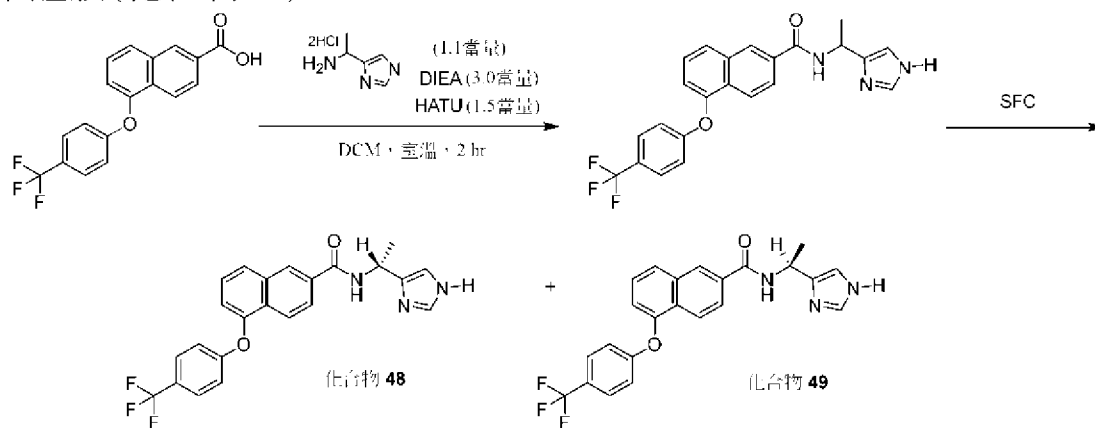
【0328】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(100 mg, 0.30 mmol, 1當量)、HATU (171.6 mg, 0.45 mmol, 1.5當量)及DIPEA (116.6 mg, 0.90 mmol, 0.15 mL, 3當量)於DCM (2 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。隨後將1-吡嗪-2-基乙胺(40.7 mg, 0.33 mmol, 1.1當量)添加至混合物中且在25°C下再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得化合物N-(1-吡嗪-2-基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(22 mg, 49.7 μmol, 16.5%產率)。

(R)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物46)及**(S)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物47)**

【0329】 外消旋化合物N-(1-吡嗪-2-基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(22 mg, 50.30 μmol, 1當量)藉由SFC (管柱：REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O ETOH]；B%：50%-50%，min)分離，得到化合物**46** (6 mg, 13.6 μmol, 27.2%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.970 min, C₂₄H₁₈F₃N₃O₂之質量計算值：437.41, m/z實測值438.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.65 - 8.62 (m, 1H), 8.56 - 8.51 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 0.8, 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.42 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 7.3 Hz, 3H)；及化合物**47** (5 mg, 11.4 μmol, 22.6%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.974 min, C₂₄H₁₈F₃N₃O₂之質量

計算值：437.41, m/z實測值438.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例45：(R)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物48)及(S)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物49)



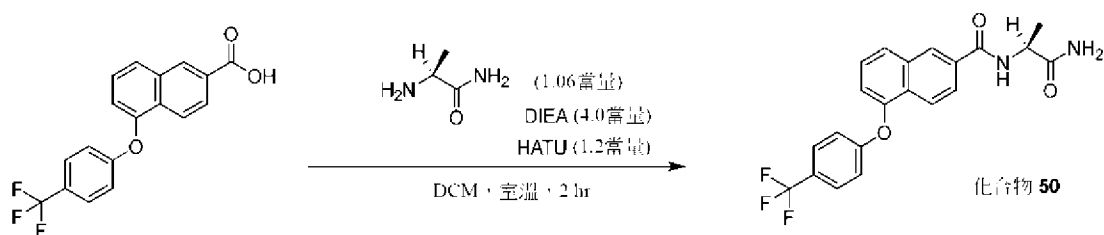
N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0330】5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(100 mg, 0.30 mmol, 1當量)、HATU (171.6 mg, 0.45 mmol, 1.5當量)及DIPEA (116.6 mg, 0.90 mmol, 0.15 mL, 3當量)於DCM (2 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。隨後將1-(1H-咪唑-4-基)乙胺(60.9 mg, 0.33 mmol, 1.1當量, 2HCl)添加至混合物中且在25°C下再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得化合物N-[1-(1H-咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(103 mg, 0.23 mmol, 79.6%產率)。

(R)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物48)及(S)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物49)

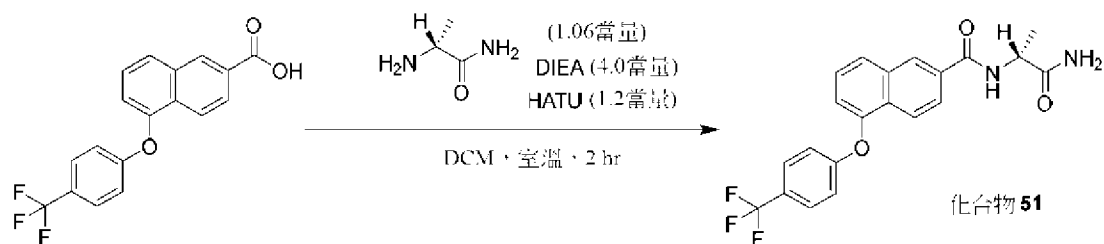
【0331】 外消旋化合物N-[1-(1H-咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(70 mg, 0.16 mmol, 1當量)藉由SFC (管柱: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm×30 mm, 5 μm); 移動相: [0.1% NH₃H₂O IPA]; B%: 45%-45%, min)純化, 得到化合物48 (13 mg, 30.2 μmol, 18.3%產率), LCMS (ESI): RT = 0.860 min, C₂₃H₁₈F₃N₃O₂之質量計算值: 425.40, m/z實測值426.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.56 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 4H), 4.43 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.15 - 1.05 (m, 4H); 及化合物49 (15 mg, 34.9 μmol, 21.2%產率), LCMS (ESI): RT = 0.860 min, C₂₃H₁₈F₃N₃O₂之質量計算值: 425.40, m/z實測值426.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.45 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.26 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例46: (S)-N-(1-胺基-1-側氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物50)



【0332】 向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及HATU (68.6 mg, 0.18 mmol, 1.2當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIPEA (77.7 mg, 0.60 mmol, 0.10 mL, 4當量)。添加之後，在25°C下攪拌混合物0.5小時，且隨後添加(2S)-2-胺基丙醯胺(19.8 mg, 0.15 mmol, 1.06當量, HCl)。在25°C下攪拌所得混合物2小時。向反應混合物添加H₂O (50 mL)且用EA (30 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(31 mg, 77.0 μmol, 51.2%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.785 min, C₂₁H₁₇F₃N₂O₃之質量計算值：402.37, m/z實測值425.1 [M+Na]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 - 8.58 (m, 2H), 8.03 - 7.94 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.47 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

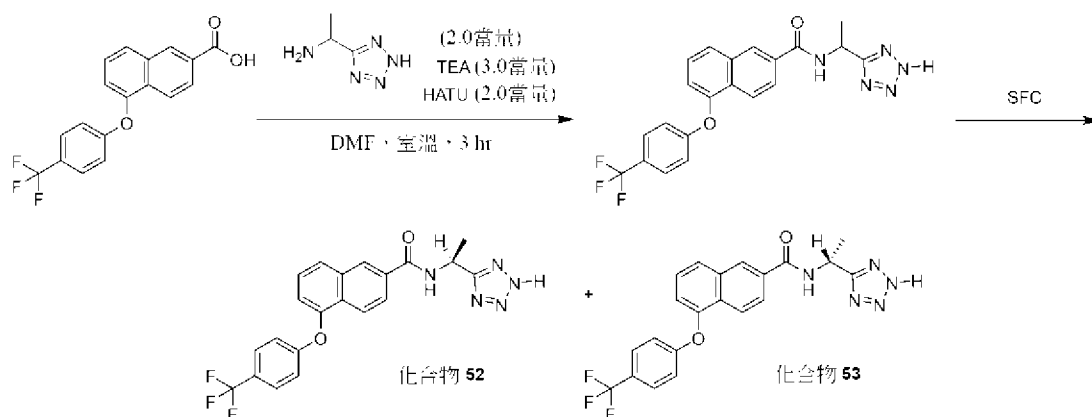
實例47：(R)-N-(1-胺基-1-側氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物51)



【0333】 向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol,

1當量)及HATU (68.6 mg, 0.18 mmol, 1.2當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIPEA (77.7 mg, 0.60 mmol, 0.10 mL, 4當量)。添加之後，在25°C下攪拌混合物0.5小時，且隨後添加(2R)-2-胺基丙醯胺(19.8 mg, 0.15 mmol, 1.06當量, HCl)。在25°C下攪拌所得混合物2小時。向反應混合物添加H₂O (20 mL)且用EA (15 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(30.5 mg, 75.8 μmol, 50.3%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.790 min, C₂₁H₁₇F₃N₂O₃之質量計算值: 402.37, m/z實測值425.10 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 - 8.57 (m, 2H), 8.04 - 7.93 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (br s, 1H), 4.47 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

實例48: (S)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物52)及(R)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物53)



N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0334】 向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(0.05 g, 0.15 mmol,

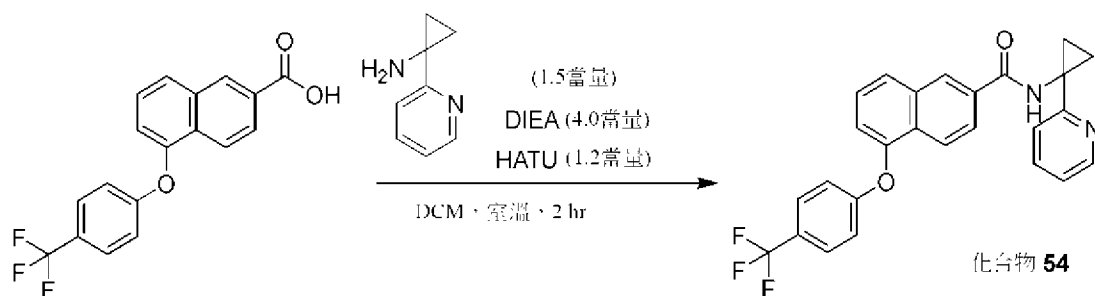
1當量)於DMF (3 mL)中之溶液中添加HATU (114.4 mg, 0.30 mmol, 2當量)及Et₃N (45.6 mg, 0.45 mmol, 62.8 μL, 3當量)。在25°C下攪拌混合物0.5小時。向混合物中添加1-(2H-四唑-5-基)乙胺(34.0 mg, 0.30 mmol, 2當量)。在25°C下攪拌混合物2.5小時。藉由H₂O (30 mL)淬滅混合物，且用EA (20 mL×3)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得化合物N-[1-(2H-四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(30 mg, 70.2 μmol, 46.6%產率)。

(S)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物52)及**(R)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物53)**

【0335】 外消旋化合物N-[1-(2H-四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(0.02 g, 46.8 μmol, 1當量)藉由SFC (管柱：REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O ETOH]；B%：40%-40%，min)分離兩次，得到化合物**52** (1.1 mg, 2.6 μmol, 11.1%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.929 min, C₂₁H₁₆F₃N₅O₂之質量計算值：427.38 m/z實測值428.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.54 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.66 (br d, J = 6.5 Hz, 3H)；及化合物**53** (3.2 mg, 7.6 μmol, 32.5%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.923 min, C₂₁H₁₆F₃N₅O₂之質量計算值：427.38 m/z實測值428.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

8.41 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.52 (br s, 1H), 1.61 (br d, $J = 5.6$ Hz, 3H)。

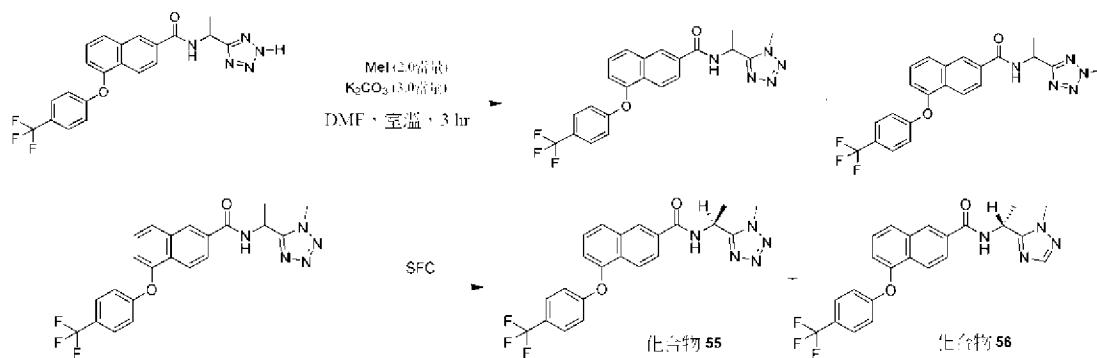
**實例49：N-(1-(吡啶-2-基)環丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺
(化合物54)**



【0336】 向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及HATU (68.6 mg, 0.18 mmol, 1.2當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIEA (77.7 mg, 0.60 mmol, 0.10 mL, 4當量)。添加之後，在25℃下攪拌混合物0.5小時，且隨後添加1-(2-吡啶基)環丙胺(121.1 mg, 0.22 mmol, 1.5當量)。在25℃下攪拌所得混合物2小時。向反應混合物添加H₂O (20 mL)且用EA (15 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得標題化合物(17 mg, 37.9 μmol, 25.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.783 min, C₂₆H₁₉F₃N₂O₂之質量計算值：448.44 m/z實測值449.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 2H)。

實例50：(S)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物55)及(R)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三

氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物56)



**N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺及
N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺**

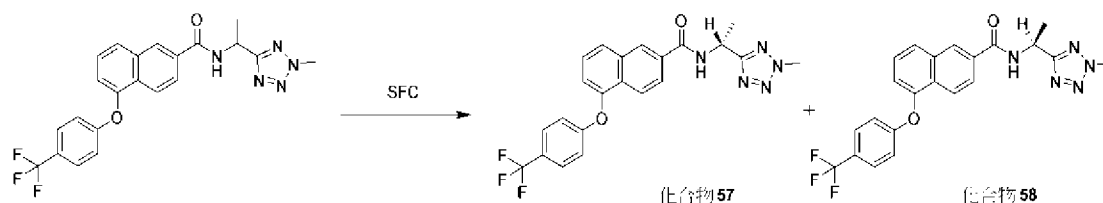
【0337】 向N-[1-(2H-四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(0.2 g, 0.46 mmol, 1當量)於DMF (3 mL)中之溶液中添加CH₃I (132.8 mg, 0.93 mmol, 58.2 μL, 2當量)及K₂CO₃ (194.0 mg, 1.40 mmol, 3當量)。在25°C下攪拌混合物3小時。將反應溶液添加至H₂O (10 mL)中。用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到N-[1-(2-甲基四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(20.9 mg, 47.3 μmol, 10.1%產率)及N-[1-(1-甲基四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(20.8 mg, 47.3 μmol, 10.1%產率)。

(S)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物55)及(R)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物56)

【0338】 外消旋N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(0.02 g, 45.3 μmol, 1當量)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1%

NH₃H₂O ETOH]；B%：40%-40%，min)分離，得到化合物**55** (2.2 mg，4.9 μmol，21.9%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.954 min, C₂₂H₁₈F₃N₅O₂之質量計算值：441.41 m/z 實測值442.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.58 - 7.42 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 3H), 1.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)；及化合物**56** (2.6 mg，6.0 μmol，26.9%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.957 min, C₂₂H₁₈F₃N₅O₂之質量計算值：441.41 m/z 實測值442.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.54 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例51：(R)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物**57**)及(S)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物**58**)

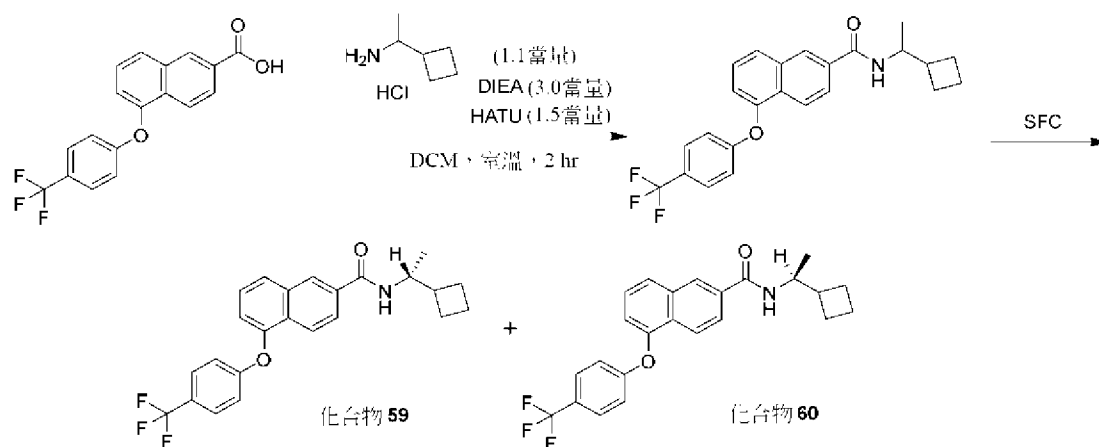


(R)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物**57**)及(S)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物**58**)

【0339】外消旋化合物N-[1-(2-甲基四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(如實例50中所描述製備) (0.02 g，45.3 μmol，1當量)藉由SFC (管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm×30 mm，10

μm)；移動相：[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]；B%：35%-35%，min)分離，得到化合物**57** (4.8 mg，10.8 μmol ，48.0%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.960 min, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 之質量計算值：441.41 m/z實測值442.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)；及化合物**58** (4.5 mg，10.1 μmol ，45.0%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.959 min, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 之質量計算值：441.41 m/z實測值442.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 3H), 1.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

實例52：(R)-N-(1-環丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物**59**)及(S)-N-(1-環丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物**60**)



N-(1-環丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0340】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(100 mg，0.30 mmol，1

第 192 頁(發明說明書)

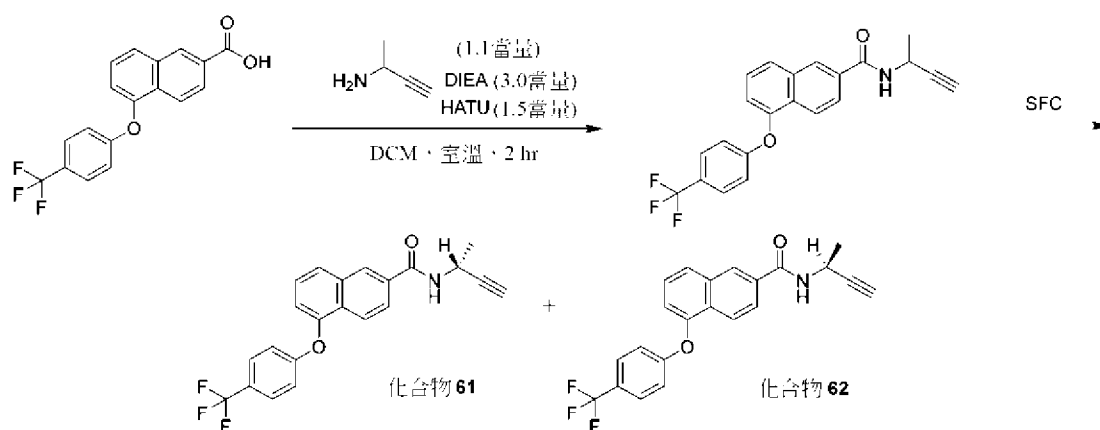
當量)、HATU (171.6 mg, 0.45 mmol, 1.5 當量)及DIPEA (116.6 mg, 0.90 mmol, 0.15 mL, 3 當量)於DCM (2 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。隨後將1-環丁基乙胺(44.9 mg, 0.33 mmol, 1.1 當量, HCl)添加至混合物中且在25°C下再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物。獲得化合物N-(1-環丁基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(91 mg, 0.21 mmol, 71.6%產率)。

(R)-N-(1-環丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物59)及
(S)-N-(1-環丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物60)

【0341】 外消旋化合物N-(1-環丁基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(91 mg, 0.22 mmol, 1 當量)藉由SFC (管柱: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm×30 mm, 5 μm); 移動相: [0.1% NH₃H₂O ETOH]; B%: 30%-30%, min)純化, 得到化合物**59** (26.7 mg, 64.5 μmol, 29.3%產率), LCMS (ESI): RT = 1.068 min, C₂₄H₂₂F₃NO₂之質量計算值: 413.43 m/z實測值414.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.72 - 7.55 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.97 - 1.78 (m, 4H), 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); 及化合物**60** (18.9 mg, 45.6 μmol, 20.7%產率), LCMS (ESI): RT = 1.069 min, C₂₄H₂₂F₃NO₂之質量計算值: 413.43 m/z實測值414.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (td, *J* = 1.9, 8.7

Hz, 2H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 4H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實例53：(R)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物61)及(S)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物62)



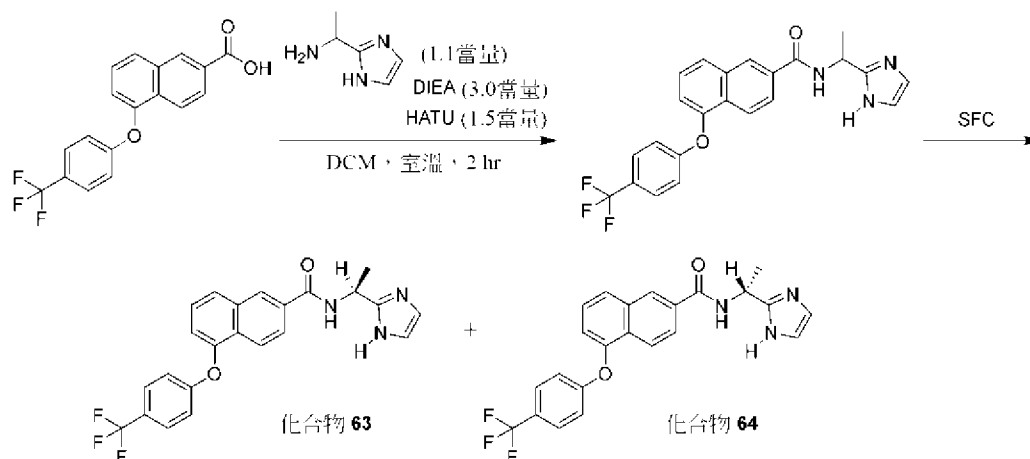
N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0342】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(100 mg, 0.30 mmol, 1 當量)、HATU (171.6 mg, 0.45 mmol, 1.5 當量)及DIPEA (116.6 mg, 0.90 mmol, 0.15 mL, 3 當量)於DCM (2 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。隨後將丁-3-炔-2-胺鹽酸鹽(34.9 mg, 0.33 mmol, 1.1 當量)添加至混合物中且在25°C下再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物。獲得化合物N-(1-甲基丙-2-炔基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(112 mg, 0.29 mmol, 96.6%產率)。

(R)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物61)及(S)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物62)

【0343】 外消旋化合物N-(1-甲基丙-2-炔基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(98 mg, 0.25 mmol, 1當量)藉由SFC純化，得到化合物**61** (24.6 mg, 64.1 μ mol, 25.1%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.999 min, $C_{22}H_{16}F_3NO_2$ 之質量計算值：383.36 m/z實測值384.0 $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.02 (dd, $J = 2.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H)；及化合物**62** (24.8 mg, 64.8 μ mol, 25.3%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.999 min, $C_{22}H_{16}F_3NO_2$ 之質量計算值：383.36 m/z實測值383.9 $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.02 (dq, $J = 2.3, 7.0$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H)。

實例54：(S)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物**63**)及(R)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物**64**)



N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

第 195 頁(發明說明書)

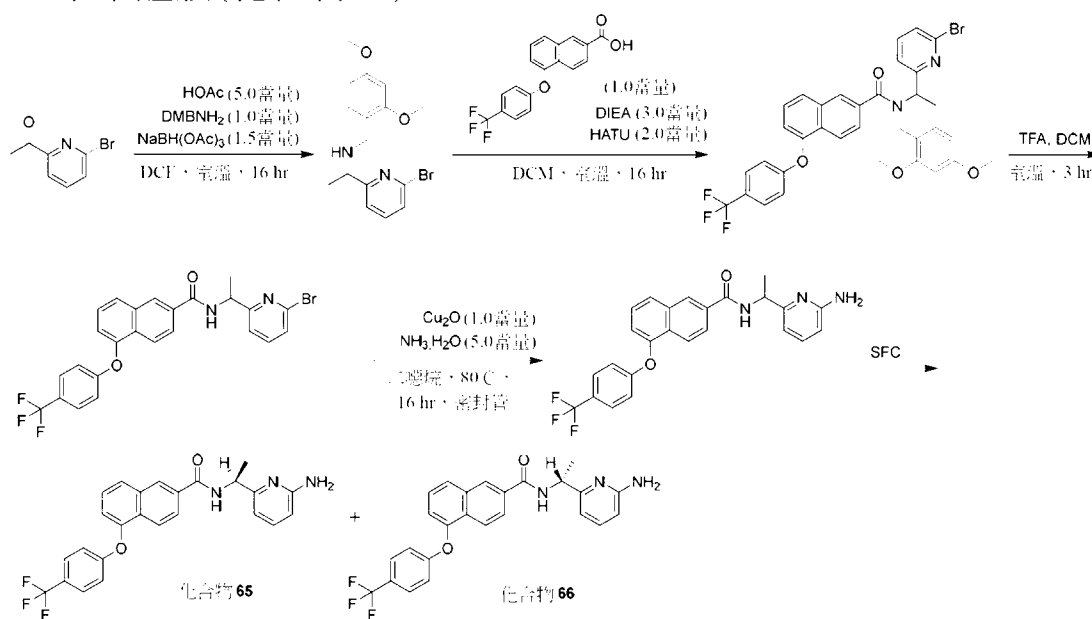
【0344】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(100 mg, 0.30 mmol, 1當量)、HATU (171.6 mg, 0.45 mmol, 1.5當量)及DIPEA (116.6 mg, 0.90 mmol, 0.15 mL, 3當量)於DCM (2 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。隨後向混合物中添加1-(1H-咪唑-2-基)乙胺(48.8 mg, 0.33 mmol, 1.1當量, HCl), 且在25°C下再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得化合物N-[1-(1H-咪唑-2-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(52 mg, 0.12 mmol, 40.2%產率)。

(S)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物63)及(R)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物64)

【0345】 外消旋化合物N-[1-(1H-咪唑-2-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(52 mg, 0.12 mmol, 1當量)藉由SFC純化, 得到化合物63 (5.2 mg, 12.3 μmol, 10.1%產率), LCMS (ESI): RT = 0.855 min, C₂₃H₁₈F₃N₃O₂之質量計算值: 425.40 m/z 實測值426.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (s, 2H), 5.31 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); 及化合物64 (21.5 mg, 50.6 μmol, 41.4%產率), LCMS (ESI): RT = 0.855 min, C₂₃H₁₈F₃N₃O₂之質量計算值: 425.40 m/z 實測值426.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.11

(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 0.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 5.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例55：(S)-N-(1-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物65)及(R)-N-(1-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物66)



1-(4-溴吡啶-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)乙胺

【0346】向1-(6-溴-2-吡啶基)乙酮(3.2 g, 16.00 mmol, 1當量)及(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(2.67 g, 16.00 mmol, 2.41 mL, 1當量)於DCE (30 mL)中之溶液中添加HOAc (4.80 g, 79.99 mmol, 4.57 mL, 5當量), 且在25°C下攪拌1小時, 且隨後添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5.09 g, 24.00 mmol, 1.5當量)。在25°C下攪拌所得混合物15小時。隨後添加冰水(30 mL)且用NaOH水溶液(2 M)將混合物中和至pH=9至10。用EA (30 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(60 mL)洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且在真空中濃縮。藉由快速矽膠層析純化殘餘物。獲得化合物1-(6-溴-2-吡啶基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]乙胺(1.6 g, 4.42 mmol, 27.6%產

率)。

N-(1-(6-溴吡啶-2-基)乙基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0347】 在25°C下向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(473.0 mg, 1.42 mmol, 1當量)、HATU (1.08 g, 2.85 mmol, 2當量)於DCM (10 mL)中之混合物中添加DIPEA (551.9 mg, 4.27 mmol, 0.74 mL, 3當量)。在添加之後，在25°C下攪拌混合物1小時，且隨後添加1-(6-溴-2-吡啶基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]乙胺(500 mg, 1.42 mmol, 1當量) (於DCM (3 mL)中)。在25°C下攪拌所得混合物15小時。將殘餘物傾入H₂O (50 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (30 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由快速矽膠層析純化殘餘物。獲得化合物N-[1-(6-溴-2-吡啶基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(650 mg, 0.97 mmol, 68.6%產率)。

N-(1-(6-溴吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0348】 向N-[1-(6-溴-2-吡啶基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(590 mg, 0.88 mmol, 1當量)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (9.09 g, 79.69 mmol, 5.90 mL, 89.88當量)。在25°C下攪拌混合物3小時。隨後添加冰水(30 mL)且用NaOH水溶液(2 M)將混合物中和至pH=9至10。用EA (30 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(60 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到粗產物。藉由快速矽膠層析純化殘餘物。獲得化合物N-[1-(6-溴-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(425 mg,

0.82 mmol, 93.0%產率)。

N-(1-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

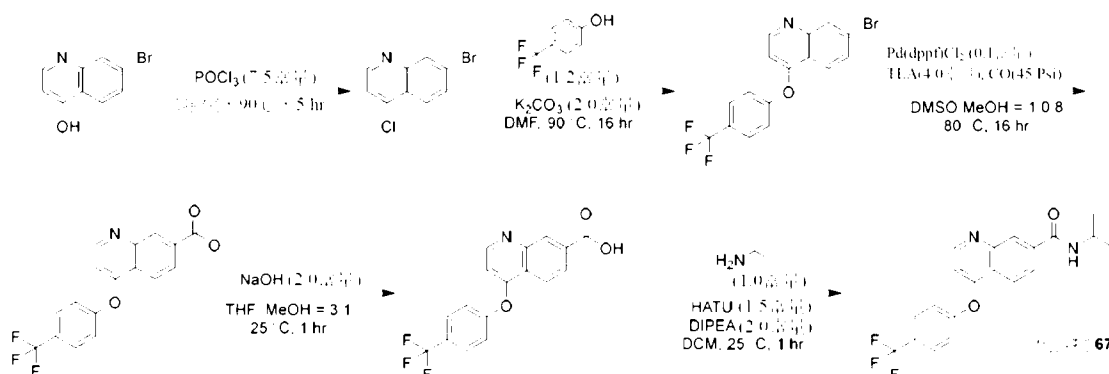
【0349】 將N-[1-(6-溴-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(150 mg, 0.29 mmol, 1當量)、Cu₂O (41.6 mg, 0.29 mmol, 29.7 μL, 1當量)、NH₃.H₂O (134.2 mg, 1.46 mmol, 0.14 mL, 38%, 5當量)於二噁烷(1 mL)中之混合物裝載入密封之反應管中。將反應溫度增加至80°C且在80°C下攪拌反應混合物16小時。將混合物傾入H₂O (30 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (15 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由快速矽膠層析純化殘餘物。獲得化合物N-[1-(6-胺基-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(98 mg, 0.21 mmol, 74.5%產率)。

(S)-N-(1-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物65)及**(R)-N-(1-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物66)**

【0350】 外消旋化合物N-[1-(6-胺基-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(85 mg, 0.18 mmol, 1當量)藉由SFC純化，得到化合物**65** (20.2 mg, 42.0 μmol, 22.3%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.776 min, C₂₅H₂₀F₃N₃O₂之質量計算值: 451.44 m/z實測值452.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H); 及化合物**66** (17.6 mg, 37.4 μmol, 19.8%產率)，

LCMS (ESI): RT = 0.773 min, $C_{25}H_{20}F_3N_3O_2$ 之質量計算值：451.44 m/z
實測值452.1 $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.12 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例56：N-異丙基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-7-甲醯胺(化合物67)



7-溴-4-氯喹啉

【0351】 將 $POCl_3$ (1.03 g, 6.72 mmol, 7.53當量)添加至化合物7-溴喹啉-4-醇(200.0 mg, 0.89 mmol, 1.0當量)於二噁烷(2 mL)中之混合物中且在 $90^\circ C$ 下攪拌混合物5小時。將反應混合物冷卻至 $25^\circ C$ 。將混合物傾入水(10 mL)中且用固體 Na_2CO_3 調節至pH=8。所得混合物用EA (50 mL×3)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到7-溴-4-氯喹啉(170 mg, 78.5%產率)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉

【0352】 向化合物7-溴-4-氯喹啉(120.0 mg, 0.49 mmol, 1.0當量)

及化合物4-(三氟甲基)酚(96.2 mg, 0.59 mmol, 1.2當量)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (136.7 mg, 0.98 mmol, 2.0當量)。在90°C下攪拌反應混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水(10 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL×3)萃取所得混合物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉(52 mg, 27.6%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.894 min, $C_{16}H_9BrF_3NO$ 之質量計算值: 366.98, m/z 實測值 369.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H)。

4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-7-甲酸甲酯

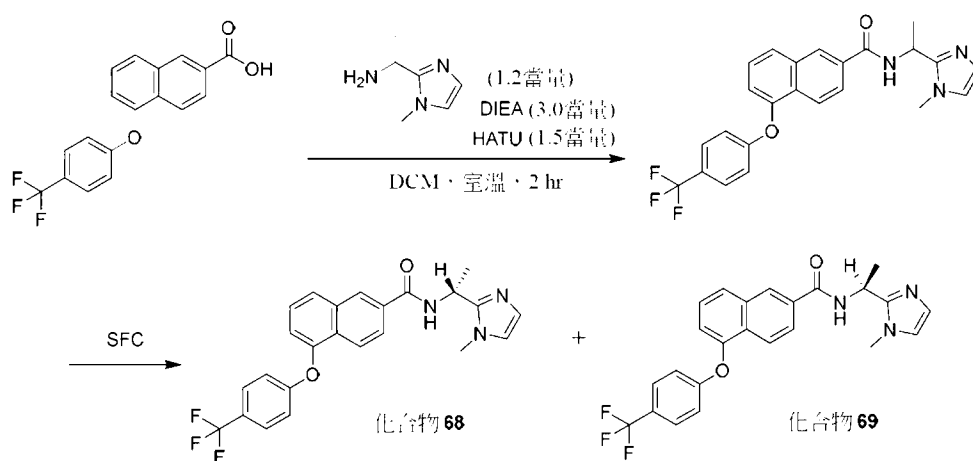
【0353】在 N_2 下向化合物7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉(50.0 mg, 0.13 mmol, 1.0當量)及TEA (54.9 mg, 0.54 mmol, 4.0當量)於MeOH (0.8 mL)及DMSO (1 mL)中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (9.9 mg, 13.5 μ mol, 0.1當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用CO吹掃若干次。在CO (45 psi)下在80°C下攪拌混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水(10 mL)稀釋混合物且用EA (30 mL×3)萃取所得混合物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(40 mg, 80.5%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.867 min, $C_{18}H_{12}F_3NO_3$ 之質量計算值: 347.08, m/z 實測值 348.0 $[M+H]^+$ 。

4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-7-甲酸甲酯

【0354】向化合物4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(25.0 mg, 72.0 μmol , 1.0當量)於THF (0.6 mL)及MeOH (0.2 mL)中之溶液中添加NaOH (1 M, 0.14 mL, 2.0當量)。在25°C下攪拌反應混合物1小時。添加H₂O (5 mL), 且隨後用HCl (1M)將混合物調節至pH=5。所得混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮至乾燥, 得到4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(20 mg, 83.3%產率)。

N-異丙基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-7-甲醯胺

【0355】向化合物4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(20.0 mg, 60.0 μmol , 1.0當量)、異丙胺(3.6 mg, 60.0 μmol , 1.0當量)及DIPEA (15.5 mg, 0.12 mmol, 2.0當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (34.2 mg, 90.0 μmol , 1.5當量)。在25°C下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水(10 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL×3)萃取所得混合物。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC純化, 得到標題化合物(10.42 mg, 45.4%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.820 min, C₂₀H₁₇F₃N₂O₂之質量計算值: 374.12, m/z 實測值375.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 2H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。
實例57: (R)-*N*-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物68)及(S)-*N*-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物69)



N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0356】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(200 mg, 0.60 mmol, 1 當量)、DIPEA (233.3 mg, 1.81 mmol, 0.31 mL, 3 當量)及HATU (343.3 mg, 0.90 mmol, 1.5 當量)於DCM (2 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。隨後在混合物添加1-(1-甲基咪唑-2-基)乙胺(90.4 mg, 0.72 mmol, 1.2 當量)且在25°C下再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得化合物N-[1-(1-甲基咪唑-2-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(90 mg, 0.20 mmol, 34.0%產率)。

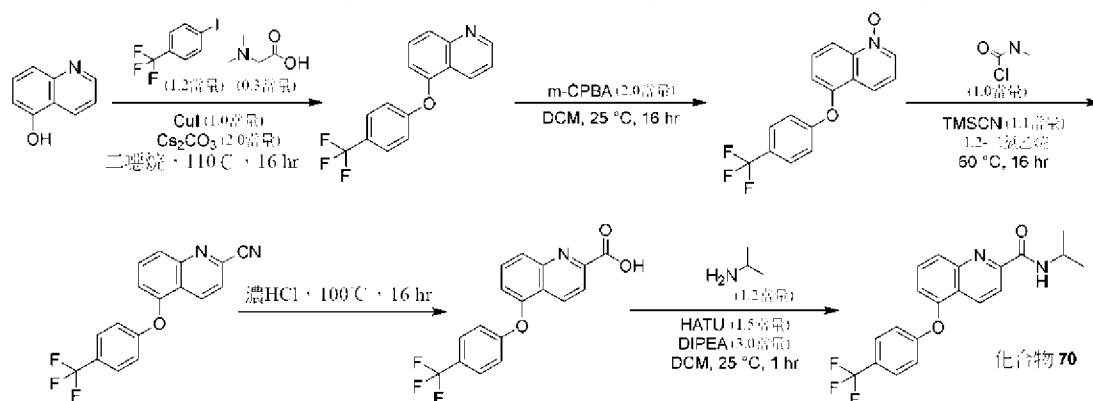
(R)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物68)及(S)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物69)

【0357】 N-[1-(1-甲基咪唑-2-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(90 mg, 0.20 mmol, 1 當量)藉由SFC分離，得到化合物68 (22.6 mg, 51.6 μmol, 25.2% 產率)，LCMS (ESI): RT = 0.872 min, C₂₄H₂₀F₃N₃O₂之質量計算值：439.43 m/z實測值440.0[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.86

第 203 頁(發明說明書)

(m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.50 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.69 - 1.64 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H); 及化合物**69** (10.5 mg, 23.8 μmol , 11.6% 產率), LCMS (ESI): RT = 0.872 min, $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 之質量計算值: 439.43 m/z 實測值440.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 0.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.49 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例58: *N*-異丙基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺(化合物70)



5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉

【0358】向化合物喹啉-5-醇(400.0 mg, 2.76 mmol, 1.0當量)、化合物1-碘-4-(三氟甲基)苯(899.4 mg, 3.31 mmol, 1.2當量)、CuI (524.8 mg, 2.76 mmol, 1.0當量)及化合物二甲基甘胺酸(85.2 mg, 0.82 mmol, 0.3當量)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (1.80 g, 5.51 mmol, 2.0當量)。在110°C下, 在N₂下, 攪拌反應混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水(30 mL)稀釋混合物且用EA (50 mL×3)萃取所得

混合物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉(270 mg，33.2%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.848 min, $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ 之質量計算值：289.07, m/z實測值290.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

1-氧化5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉

【0359】向化合物5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉(250.0 mg，0.86 mmol，1.0當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加*m*-CPBA (350.9 mg，1.73 mmol，85%，2.0當量)。在25°C下攪拌反應混合物16小時。混合物用NaOH (30 mL，1 M)稀釋且所得混合物用DCM (50 mL×2)萃取。合併之有機層用NaOH (25 mL，1 M)、鹽水(25 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到1-氧化5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉(220 mg，83.3%產率)。

5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-2-甲腈

【0360】向化合物1-氧化5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉(100.0 mg，0.32 mmol，1.0當量)於1,2-二氯乙烷(2 mL)中之溶液中添加TMSCN (35.7 mg，0.36 mmol，1.1當量)及二甲基胺基甲酸氯(35.2 mg，0.32 mmol，1.0當量)。在60°C下攪拌反應混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水(20 mL)稀釋混合物且用EA (30 mL×3)萃取所得混合物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-2-甲腈(75 mg，72.8%產率)。

5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-2-甲酸

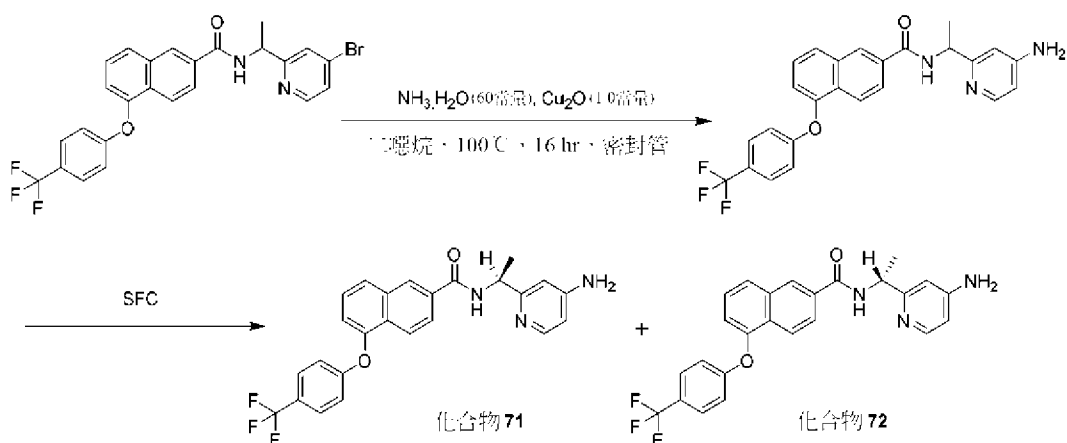
【0361】化合物5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-2-甲腈(40.0 mg，

0.12 mmol，1.0當量)於濃HCl (1 mL)中之混合物在100°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至25°C，且隨後過濾懸浮液，得到5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-2-甲酸(35 mg，粗產物)。

N-異丙基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺

【0362】向化合物5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-2-甲酸(35.0 mg，94.6 μmol，1當量，HCl)、異丙胺(6.7 mg，0.11 mmol，1.2當量)及DIPEA (36.7 mg，0.28 mmol，3.0當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (54.0 mg，0.14 mmol，1.5當量)。在25°C下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物。用水(10 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL×3)萃取所得混合物。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(5.81 mg，16.2%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.048 min, C₂₁H₁₈F₄N₂O₃之質量計算值：374.12, m/z 實測值375.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

實例59：(S)-*N*-(1-(4-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物71)及(R)-*N*-(1-(4-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物72)



N-(1-(4-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

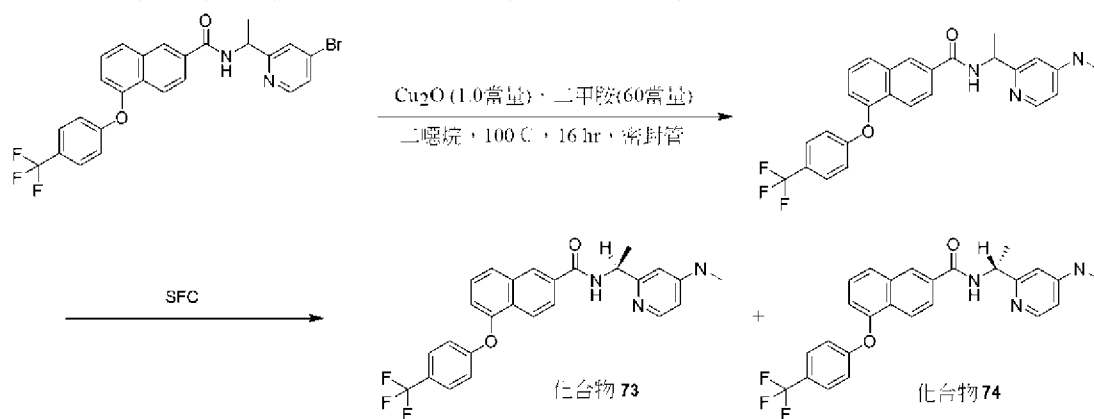
【0363】 向N-[1-(4-溴-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(200 mg, 0.38 mmol, 1當量)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加NH₃.H₂O (2.73 g, 23.37 mmol, 3 mL, 30%, 60.21當量)及Cu₂O (55.53 mg, 0.38 mmol, 39.6 μL, 1當量)。在密封管中在100°C下攪拌混合物16小時。向混合物添加H₂O (20 mL)且用EA (15 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由快速矽膠層析純化殘餘物，得到N-[1-(4-胺基-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(88 mg, 0.19 mmol, 49.7%產率)。

(S)-N-(1-(4-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物71)及(R)-N-(1-(4-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物72)

【0364】 外消旋化合物N-[1-(4-胺基-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(88 mg, 0.19 mmol, 1當量)藉由SFC純化，得到化合物71 (22.6 mg, 50.0 μmol, 25.6%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.879 min, C₂₅H₂₀F₃N₃O₂之質量計算值：451.44 m/z, 實測值452.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H),

8.04 - 7.91 (m, 4H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.34 (br d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.08 - 4.98 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ; 及化合物72 (24.5 mg, 53.1 μ mol, 27.28%產率), LCMS (ESI): RT = 0.823 min, $C_{25}H_{20}F_3N_3O_2$ 之質量計算值: 451.44 m/z, 實測值452.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06 - 7.90 (m, 4H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.37 (br d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.15 (br s, 2H), 5.04 (quin, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例60: (S)-N-(1-(4-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物73)及(R)-N-(1-(4-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物74)



N-(1-(4-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0365】向N-[1-(4-溴-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(200 mg, 0.38 mmol, 1當量)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加N-甲基甲胺(2.67 g, 23.69 mmol, 3 mL, 40%, 60當量)及 Cu_2O (55.5 mg, 0.38 mmol, 39.6 μ L, 1當量)。在密封管中在100°C下攪拌混合物16

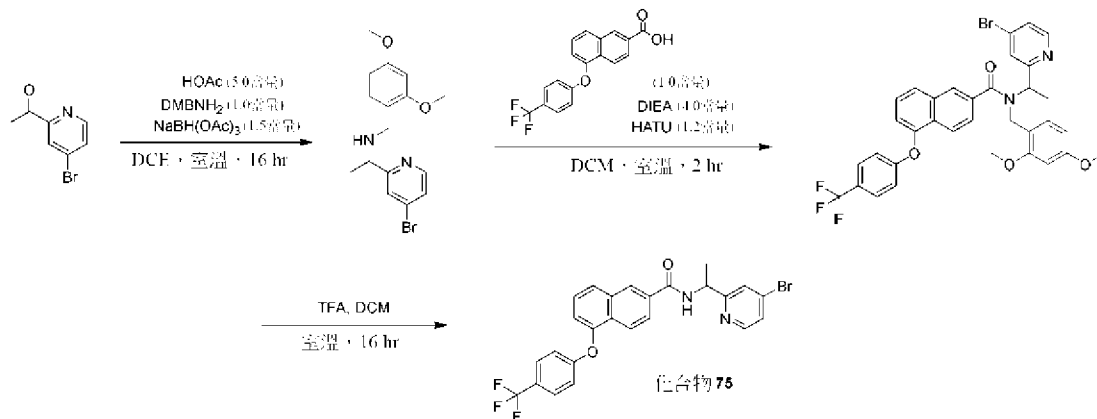
小時。向反應混合物添加H₂O (20 mL)且用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由快速矽膠層析純化殘餘物，得到N-[1-[4-(二甲胺基)-2-吡啶基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(134 mg，0.27 mmol，69.8%產率)。

(S)-N-(1-(4-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物73)及(R)-N-(1-(4-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物74)

【0366】 外消旋化合物N-[1-[4-(二甲胺基)-2-吡啶基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(95 mg，0.19 mmol，1當量)藉由SFC純化，得到**化合物73** (24.3 mg，50.0 μmol，25.2%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.885 min, C₂₇H₂₄F₃N₃O₂之質量計算值：479.49 m/z, 實測值480.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 1H), 5.13 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 6H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)；**化合物74** (39.6 mg，81.1 μmol，40.9%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.882 min, C₂₇H₂₄F₃N₃O₂之質量計算值：479.49 m/z, 實測值480.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.50 (br d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.13 (quin, *J* = 7.0 Hz,

1H), 2.94 (s, 6H), 1.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例61：N-(1-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺
(化合物75)



1-(4-溴吡啶-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)乙胺

【0367】向1-(4-溴-2-吡啶基)乙酮(10 g, 49.99 mmol, 1當量)及(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(8.36 g, 49.99 mmol, 7.53 mL, 1當量)於DCE (120 mL)中之溶液中添加HOAc (15.01 g, 249.96 mmol, 14.30 mL, 5當量)且在25°C下攪拌1小時。隨後添加NaBH(OAc)₃ (15.89 g, 74.99 mmol, 1.5當量)。在25°C下攪拌所得混合物15小時。隨後添加冰水(50 mL)且用NaOH水溶液(4 M)將混合物中和至pH=9至10。用EA (100 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由快速矽膠層析純化殘餘物。獲得化合物1-(4-溴-2-吡啶基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]乙胺(7.16 g, 15.29 mmol, 30.5%產率)。

N-(1-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0368】向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(2 g, 6.02 mmol, 1當量)及HATU (2.75 g, 7.22 mmol, 1.2當量)於DCM (35 mL)中之溶液中

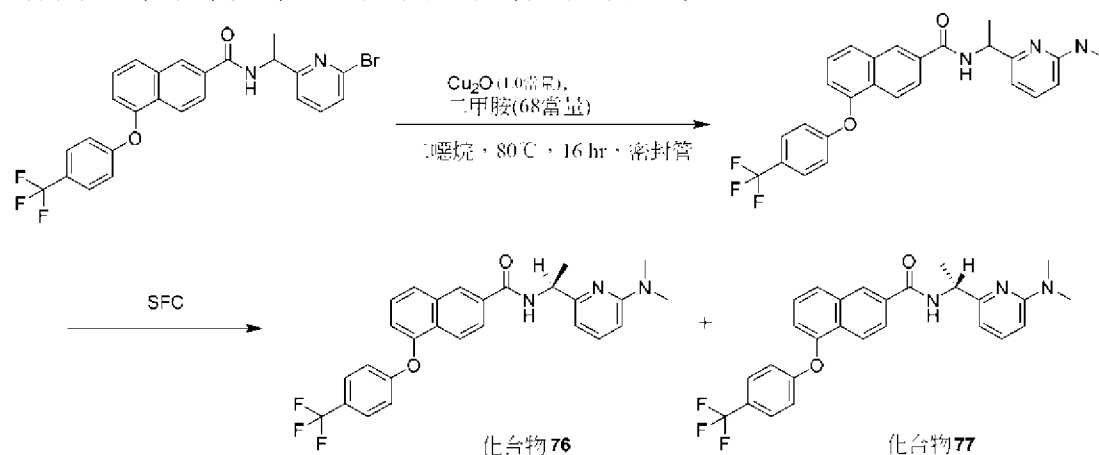
添加DIPEA (3.11 g, 24.08 mmol, 4.19 mL, 4當量)。在添加之後，在25°C下攪拌混合物0.5小時，添加1-(4-溴-2-吡啶基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]乙胺(2.82 g, 6.02 mmol, 1當量)。在25°C下攪拌所得混合物1.5小時。向反應混合物添加H₂O (50 mL)且用EA (50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由快速矽膠層析純化殘餘物，得到N-[1-(4-溴-2-吡啶基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(3.5 g, 5.15 mmol, 85.6%產率)。

N-(1-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0369】向N-[1-(4-溴-2-吡啶基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(3.5 g, 5.26 mmol, 1當量)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (61.60 g, 540.24 mmol, 40 mL, 102.7當量)。在25°C下攪拌混合物16小時。添加冰水(30 mL)且用NaOH水溶液(4 M)將混合物中和至pH=9至10。用EA (40 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(60 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到殘餘物。藉由快速矽膠層析純化殘餘物，得到N-[1-(4-溴-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(2.68 g, 4.99 mmol, 94.9%產率)。藉由製備型HPLC純化粗產物。獲得標題化合物(72 mg, 0.13 mmol, 75.0%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.951 min, C₂₅H₁₈BrF₃N₂O₂之質量計算值: 515.32 m/z, 實測值517.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 3H), 7.78 - 7.62 (m, 4H), 7.57 (dd, J = 1.8, 5.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz,

2H), 5.24 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例62：(S)-N-(1-(6-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物76)及(R)-N-(1-(6-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物77)



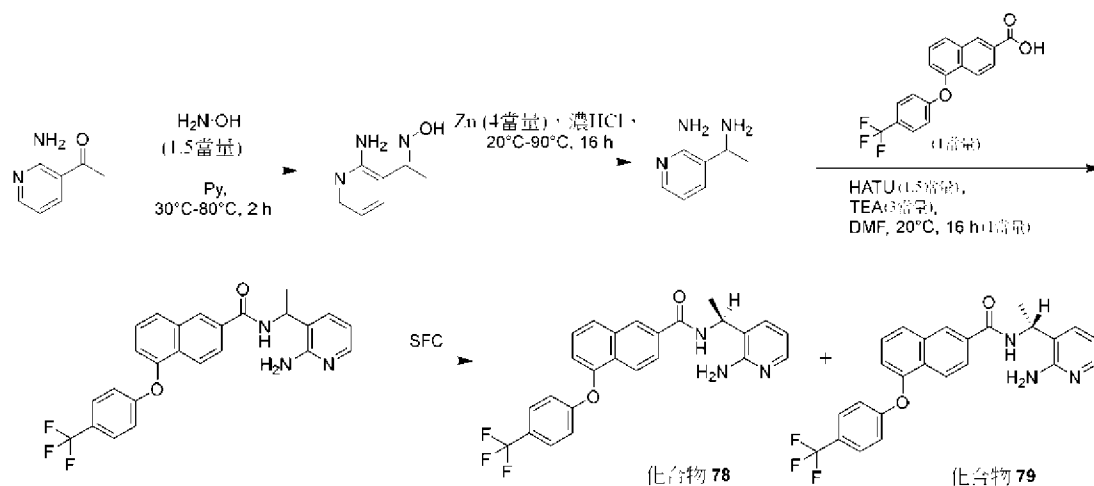
N-(1-(6-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0370】將N-[1-(6-溴-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(如實例55中所描述製備) (120 mg, 0.23 mmol, 1當量)、Cu₂O (33.3 mg, 0.23 mmol, 23.8 μL, 1當量)、N-甲基甲胺(1.78 g, 15.79 mmol, 2 mL, 68當量)於二噁烷(0.5 mL)中之混合物裝載入密封之反應管中。將反應溫度增加至80°C且在80°C下攪拌反應混合物16小時。將濾液傾入H₂O (30 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (15 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由快速矽膠層析純化殘餘物。獲得化合物N-[1-[6-(二甲胺基)-2-吡啶基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(88 mg, 0.18 mmol, 78.8%產率)。

(S)-N-(1-(6-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物76)及(R)-N-(1-(6-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物77)

【0371】 外消旋化合物N-[1-[6-(二甲胺基)-2-吡啶基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(88 mg, 0.18 mmol, 1當量)藉由SFC純化, 得到化合物**76** (20.7 mg, 41.0 μmol , 22.3%產率), LCMS (ESI): RT = 0.808 min, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 之質量計算值: 479.49 m/z實測值480.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.09 (s, 6H), 1.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); 及化合物**77** (22.3 mg, 46.5 μmol , 25.3%產率), LCMS (ESI): RT = 0.790 min, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 之質量計算值: 479.49 m/z實測值480.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.09 (s, 6H), 1.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例63: (S)-N-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物78)及(R)-N-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物79)



(E)-1-(2-氨基吡啶-3-基)乙酮肟

【0372】 在30°C下向1-(2-氨基吡啶-3-基)乙-1-酮(300 mg, 2.2 mmol, 1當量)於Py (6 mL)中之溶液中添加羥胺(229.7 mg, 3.31 mmol, 1.5當量)。在80°C下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，其藉由快速矽膠層析純化，得到(E)-1-(2-氨基吡啶-3-基)乙酮肟(375 mg, 2.2 mmol, 99.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.333 min, C₇H₉N₃O之質量計算值: 151.07, m/z實測值152.1 [M+H]⁺。

3-(1-氨基乙基)吡啶-2-胺

【0373】 在劇烈攪拌下在20°C下向(E)-1-(2-氨基吡啶-3-基)乙酮肟(200 mg, 1.3 mmol, 1當量)及Zn (345.3 mg, 5.3 mmol, 4當量)之混合物中緩慢添加濃HCl (3 mL)。在90°C下加熱混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用水(20 mL)稀釋殘餘物，隨後在20°C下用2 N NaOH鹼化至pH=9至10，且隨後用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到3-(1-氨基乙基)吡啶-2-胺(70 mg, 0.46 mmol, 34.8%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (brd, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (brd, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (brt, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.01 (brs, 2H), 4.16 (brs, 1H), 1.46 (br d, *J* =

6.3 Hz, 3H)。

***N*-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺**

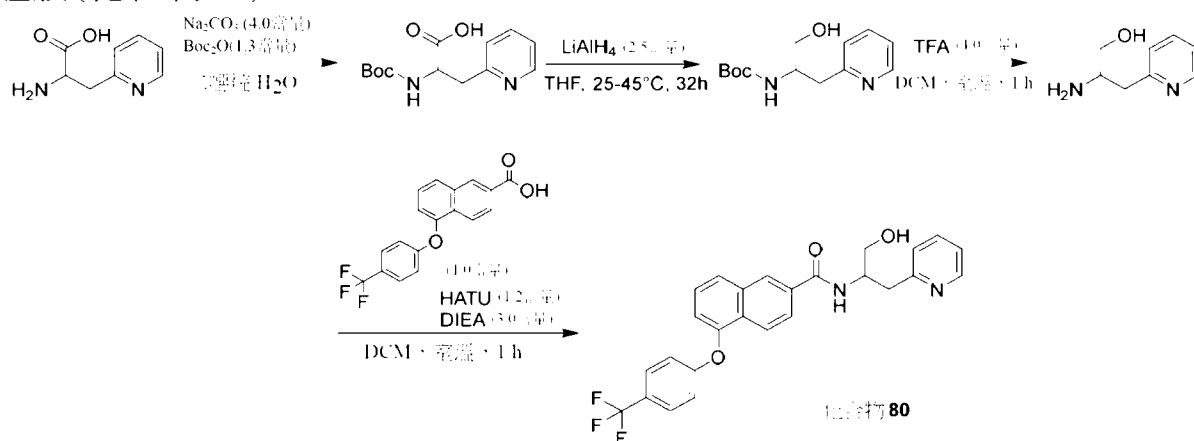
【0374】在20℃下向3-(1-胺基乙基)吡啶-2-胺(50 mg, 0.36 mmol, 1.6當量)及HATU(129.9 mg, 0.34 mmol, 1.5當量)於DMF(1 mL)中之溶液中添加5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(75.7 mg, 0.23 mmol, 1當量)及TEA(69.2 mg, 0.68 mmol, 95 μL, 3當量)。在20℃下攪拌混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC純化，得到*N*-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(50 mg, 0.11 mmol, 48.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.796 min, C₂₅H₂₀F₃N₃O₂之質量計算值：451.15, m/z實測值452.0 [M+H⁺]。

(S)-*N*-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物78)及**(R)-*N*-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物79)**

【0375】*N*-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(42 mg, 93 μmol, 1當量)藉由SFC(管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H(250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O ETOH]；B%：25%-25%，min)純化，得到化合物**78**(7 mg, 15 μmol, 16.3%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.876 min, C₂₅H₂₀F₃N₃O₂之質量計算值：451.15, m/z實測值452.1 [M+H⁺]；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.37(d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.14(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88(brd, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.76(m, 2H), 7.64 - 7.57(m, 3H), 7.54 - 7.48(m, 1H), 7.15(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.64(dd, *J* = 5.4, 7.2 Hz,

1H), 6.54 (brd, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.03 (brs, 1H), 5.52 - 5.43 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); 及化合物**79** (6 mg, 13 μ mol, 14%產率), LCMS (ESI): RT = 0.876 min, $C_{25}H_{20}F_3N_3O_2$ 之質量計算值: 451.15, m/z 實測值 452.0 $[M+H^+]$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91 (brd, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 3H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.64 (dd, $J = 5.3, 7.5$ Hz, 1H), 6.48 (brd, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.55 - 5.42 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實例64: *N*-[1-(羥基甲基)-2-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物80)



2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2-吡啶基)丙酸

【0376】在 $0^\circ C$ 下向化合物2-胺基-3-(吡啶-2-基)丙酸(0.2 g, 0.83 mmol, 1當量, 2HCl)於二噁烷(10 mL)及 H_2O (5 mL)中之溶液中添加 Na_2CO_3 (354.6 mg, 3.35 mmol, 4當量)。且隨後將 Boc_2O (237.3 mg, 1.0 mmol, 0.24 mL, 1.3當量)逐滴添加至溶液中。在 $25^\circ C$ 下攪拌反應物16小時。反應物用 H_2O (10 mL)稀釋且用EA (20 mL)萃取。用0.5 M檸檬酸水溶液將水性層pH調節至3至4且用EA (5 \times 10 mL)萃取。有機層經

Na₂SO₄乾燥且濃縮。化合物2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2-吡啶基)丙酸(75 mg, 0.25 mmol, 29.9%產率)直接用於下一步驟。

***N*-[1-(羥基甲基)-2-(2-吡啶基)乙基]胺基甲酸第三丁酯**

【0377】向化合物2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2-吡啶基)丙酸(75 mg, 0.28 mmol, 1當量)於THF (1 mL)中之溶液中添加LiAlH₄ (26.7 mg, 0.7 mmol, 2.5當量)。在25°C下攪拌反應物16小時。在45°C下加熱反應物16小時。藉由H₂O (1 mL)、2 M NaOH水溶液(1 mL)、H₂O (10 mL)淬滅反應物，且用EA (2×10 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。化合物*N*-[1-(羥基甲基)-2-(2-吡啶基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(60 mg, 0.12 mmol, 44.7%產率)直接用於下一步驟。

2-胺基-3-(2-吡啶基)丙-1-醇

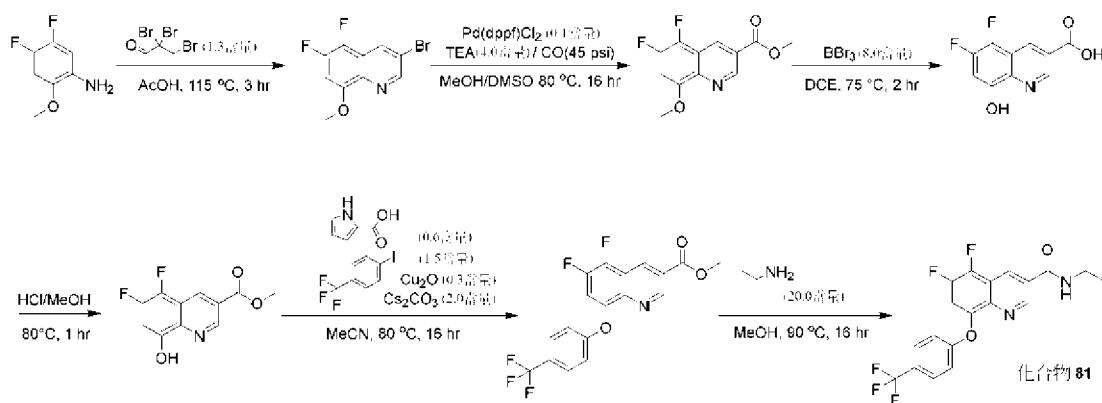
【0378】向化合物*N*-[1-(羥基甲基)-2-(2-吡啶基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(60 mg, 0.12 mmol, 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (57.4 mg, 0.5 mmol, 37 μL, 4當量)。在25°C下攪拌反應物1小時。濃縮反應混合物，得到2-胺基-3-(2-吡啶基)丙-1-醇(50 mg, 粗產物, 2TFA)，其直接用於下一步驟。

***N*-[1-(羥基甲基)-2-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺**

【0379】向化合物5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(21.8 mg, 65.7 μmol, 1當量)及HATU (30 mg, 78.9 μmol, 1.2當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加化合物2-胺基-3-(2-吡啶基)丙-1-醇(25 mg, 65.7 μmol, 1當量, 2TFA)，隨後添加DIEA (25.4 mg, 0.19 mmol, 34 μL, 3當量)。在25°C下攪拌反應物1小時。反應物用DCM (15 mL)稀釋且用H₂O (2×10 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC

純化，得到標題化合物(2.1 mg, 4.5 μmol , 6.8%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.825 min, $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 之質量計算值：466.15, m/z實測值467.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 - 8.55 (m, 1H), 8.36 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (dt, $J = 1.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H)。

實例65：5,6-二氟-N-異丙基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物81)



3-溴-5,6-二氟-8-甲氧基喹啉

【0380】在115°C下向4,5-二氟-2-甲氧基-苯胺(0.5 g, 3.14 mmol, 1當量)於AcOH (8 mL)中之溶液中添加2,2,3-三溴丙醛(1.20 g, 4.08 mmol, 1.3當量)。在115°C下攪拌混合物3小時。藉由添加飽和 Na_2CO_3 (50 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (30 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL \times 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到3-溴-5,6-二氟-8-甲氧基-喹啉(400 mg, 1.39 mmol, 44.1%產率)。

5,6-二氟-8-甲氧基喹啉-3-甲酸甲酯

【0381】 在N₂下向3-溴-5,6-二氟-8-甲氧基-喹啉(0.4 g, 1.46 mmol, 1當量)於MeOH (4 mL)及DMSO (6 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (106.8 mg, 0.14 mmol, 0.1當量)及TEA (590.7 mg, 5.84 mmol, 0.81 mL, 4.0當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用CO吹掃若干次。在80°C下在CO (45 psi)下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物且用H₂O (60 mL)稀釋且用EtOAc (40 mL×3)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到5,6-二氟-8-甲氧基-喹啉-3-甲酸甲酯(250 mg, 0.98 mmol, 67.6%產率)。獲得化合物5,6-二氟-8-甲氧基-喹啉-3-甲酸甲酯(250 mg, 0.98 mmol, 67.6%產率)。

5,6-二氟-8-羥基喹啉-3-甲酸

【0382】 向5,6-二氟-8-甲氧基-喹啉-3-甲酸甲酯(0.2 g, 0.78 mmol, 1當量)於DCE (3 mL)中之溶液中添加含BBr₃ (1.58 g, 6.32 mmol, 0.60 mL, 8.0當量)之DCE (1 mL)。在75°C下攪拌混合物2小時。藉由添加飽和Na₂CO₃ (20 mL)淬滅反應混合物，且隨後用EtOAc (20 mL×2)萃取。隨後用HCl (2 M)將水相之pH調節至5至6且用EtOAc (20 mL×3)萃取混合物。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到5,6-二氟-8-羥基-喹啉-3-甲酸(120 mg, 粗產物)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得化合物5,6-二氟-8-羥基-喹啉-3-甲酸(120 mg, 粗產物)。

5,6-二氟-8-羥基喹啉-3-甲酸甲酯

【0383】 5,6-二氟-8-羥基-喹啉-3-甲酸(120 mg, 0.53 mmol, 1當

量)於HCl/MeOH (4 M, 12.00 mL, 90.06當量)中之溶液在80°C下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到5,6-二氟-8-羥基-喹啉-3-甲酸甲酯(130 mg, 粗產物)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

5,6-二氟-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲酸甲酯

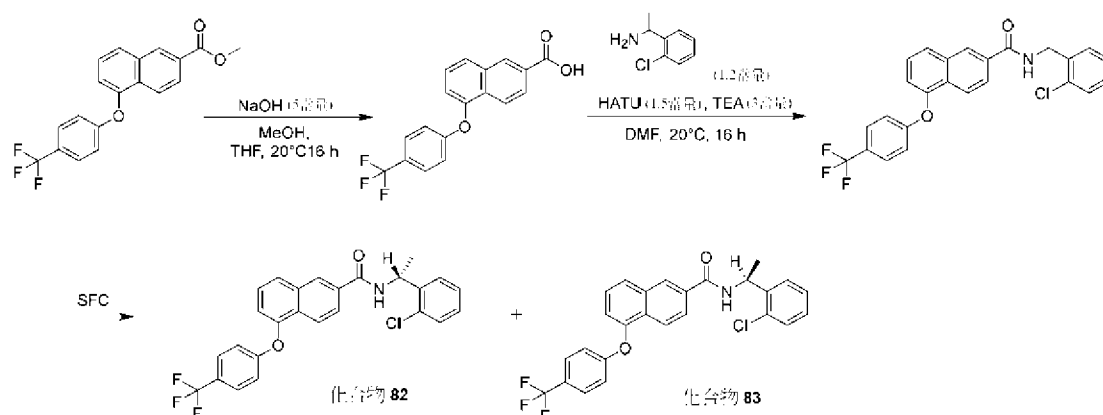
【0384】向5,6-二氟-8-羥基-喹啉-3-甲酸甲酯(100 mg, 0.41 mmol, 1當量)於MeCN (0.5 mL)中之溶液中添加1-碘-4-(三氟甲基)苯(170.5 mg, 0.62 mmol, 92.2 μ L, 1.5當量)、Cs₂CO₃ (272.4 mg, 0.83 mmol, 2.0當量)及Cu₂O (17.9 mg, 0.12 mmol, 12.8 μ L, 0.3當量)、1H-咪唑-5-甲酸(28.1 mg, 0.25 mmol, 0.6當量)。在微波中在80°C下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到5,6-二氟-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸甲酯(20 mg, 52.1 μ mol, 12.4%產率)。

5,6-二氟-N-異丙基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺

【0385】向5,6-二氟-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸甲酯(20 mg, 52.1 μ mol, 1當量)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加異丙胺(61.6 mg, 1.04 mmol, 89.6 μ L, 20當量)。在90°C下攪拌混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(1.9 mg, 4.6 μ mol, 8.9%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.793 min, C₂₀H₁₅F₅N₂O₂之質量計算值: 410.34 m/z實測值411.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 7.2, 10.9 Hz, 1H), 7.13 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.08 (br s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

實例66: (R)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

(化合物82)及(S)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物83)



5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸

【0386】 在20°C下向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸甲酯(500 mg, 1.44 mmol, 1當量)於MeOH (8 mL)中之溶液中添加NaOH (2 M, 3.6 mL, 5當量)及THF (3 mL)。在20°C下攪拌混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用水(20 mL)稀釋，接著在0°C下用2 N HCl酸化至pH=2至3，且隨後用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(440 mg, 1.28 mmol, 89%產率)。

N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

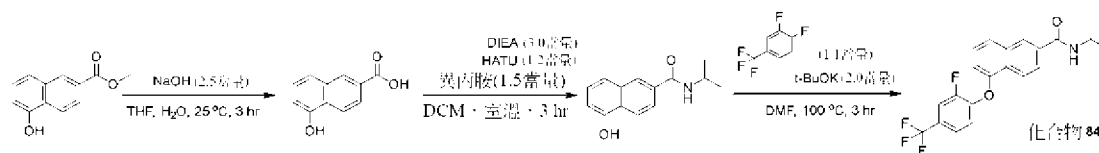
【0387】 在20°C下向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及HATU (85.8 mg, 0.23 mmol, 1.5當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1-(2-氯苯基)乙-1-胺(28.1 mg, 0.18 mmol, 1.2當量)及TEA (45.7 mg, 0.45 mmol, 62 μL, 3當量)。在20°C下攪拌混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC純化，得到N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(52 mg, 0.11 mmol, 73.5%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.993 min,

$C_{26}H_{19}ClF_3NO_2$ 之質量計算值：469.11, m/z 實測值470.0 $[M+H]^+$ 。

(R)-*N*-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物82)及(S)-*N*-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物83)

【0388】 *N*-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 (50 mg, 0.11 mmol, 1當量)藉由SFC純化，得到化合物82 (12 mg, 25 μ mol, 23.8%產率)，LCMS (ESI): RT = 1.049 min, $C_{26}H_{19}ClF_3NO_2$ 之質量計算值：469.11, m/z 實測值470.0 $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 1.6, 7.7, 14.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.65 (quin, J = 7.1 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H)；及化合物83 (13 mg, 28 μ mol, 26%產率)，LCMS (ESI): RT = 1.056 min, $C_{26}H_{19}ClF_3NO_2$ 之質量計算值：469.11, m/z 實測值470.0 $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 1.6, 7.7, 14.3 Hz, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.75 (brd, J = 7.3 Hz, 1H), 5.65 (quin, J = 7.0 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例67：5-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-*N*-異丙基-2-萘甲醯胺(化合物84)



5-羥基-2-萘甲酸

【0389】 向5-羥基萘-2-甲酸甲酯(1.5 g, 7.42 mmol, 1當量)於THF (25 mL)中之溶液中添加含NaOH (741.8 mg, 18.55 mmol, 2.5當量)之H₂O (5 mL)。在25°C下攪拌混合物3小時。添加H₂O (20 mL)且用HCl水溶液(2 M)將混合物中和至pH=3至4, 用EA (35 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(40 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮, 得到粗產物。用PE (30 mL×3)濕磨粗產物。獲得化合物5-羥基萘-2-甲酸(1.35 g, 粗產物)。

5-羥基-N-異丙基-2-萘甲醯胺

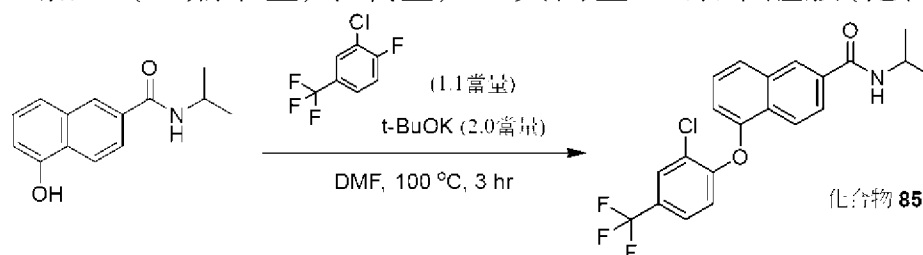
【0390】 在25°C下向5-羥基萘-2-甲酸(500 mg, 2.66 mmol, 1當量)、HATU (1.21 g, 3.19 mmol, 1.2當量)於DCM (15 mL)中之混合物添加DIPEA (1.03 g, 7.97 mmol, 1.39 mL, 3當量)。添加之後, 在25°C下攪拌混合物1小時, 且隨後添加異丙胺(235.5 mg, 3.99 mmol, 0.34 mL, 1.5當量)。在25°C下攪拌所得混合物2小時。在0°C下將殘餘物傾入H₂O (50 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (30 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(40 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮。藉由快速矽膠層析純化殘餘物。獲得化合物5-羥基-N-異丙基-萘-2-甲醯胺(410 mg, 1.79 mmol, 67.3%產率)。

5-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺

【0391】 5-羥基-N-異丙基-萘-2-甲醯胺(120 mg, 0.52 mmol, 1當量)、1,2-二氟-4-(三氟甲基)苯(104.8 mg, 0.57 mmol, 1.1當量)、t-

BuOK (117.4 mg, 1.05 mmol, 2當量)於DMF (3 mL)中之混合物，且在100°C下攪拌混合物3小時。在0°C下將混合物傾入H₂O (30 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (20 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由快速矽膠層析純化殘餘物，得到標題化合物(49.8 mg, 0.12 mmol, 23.8%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.879 min, C₂₁H₁₇F₄NO₂之質量計算值：391.36, m/z實測值392.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.46 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 4.16 (qd, *J* = 6.8, 13.8 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

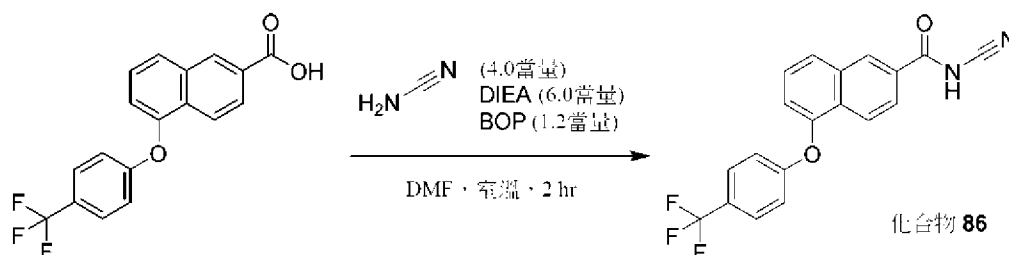
實例68：5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)-*N*-異丙基-2-萘甲醯胺(化合物85)



【0392】5-羥基-*N*-異丙基-萘-2-甲醯胺(120 mg, 0.52 mmol, 1當量)、2-氯-1-氟-4-(三氟甲基)苯(114.3 mg, 0.57 mmol, 1.1當量)、*t*-BuOK (117.4 mg, 1.05 mmol, 2當量)於DMF (3 mL)中之混合物，且在100°C下攪拌混合物3小時。在0°C下將混合物傾入H₂O (30 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (20 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物。獲得標題化合物(45.6 mg, 0.11 mmol, 21.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.951 min, C₂₁H₁₇ClF₃NO₂之質量計算值：407.81, m/z實測值408.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.46 (br d, *J* =

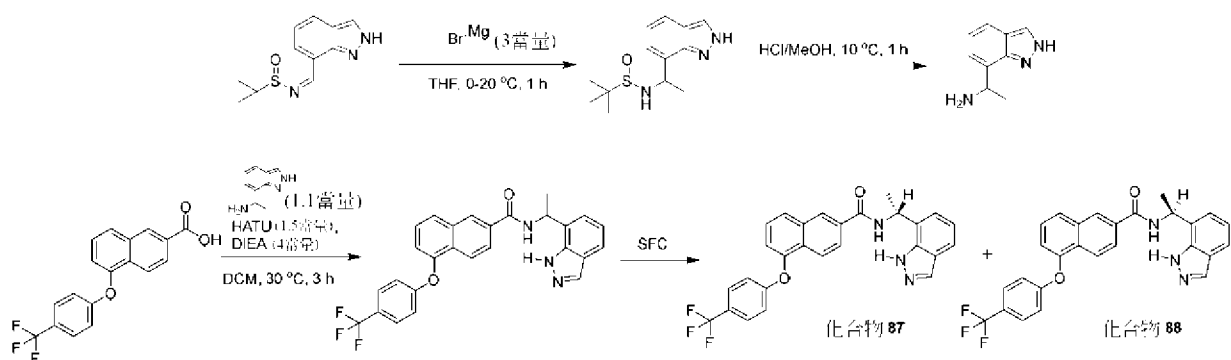
7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 3H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.16 (qd, $J = 6.6, 13.2$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

實例69：N-氰基-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物86)



【0393】向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加氰胺(25.3 mg, 0.60 mmol, 25 μL , 4當量)、DIPEA (116.6 mg, 0.90 mmol, 0.15 mL, 6當量)及BOP (79.8 mg, 0.18 mmol, 1.2當量)。在25°C下攪拌混合物2小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(11.9 mg, 33.2 μmol , 22.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 3.083 min, C₁₉H₁₁F₃N₂O₂之質量計算值：356.30 m/z 實測值354.9 [M-H]⁻；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)。

實例70：N-[(1R)-1-(1H-吡啶-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物87)及N-[(1S)-1-(1H-吡啶-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物88)



N-[1-(2H-吡啶-7-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺

【0394】 在0°C下向(Z)-*N*-((2H-吡啶-7-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(110 mg, 0.44 mmol, 1當量)於THF (1 mL)中之溶液中添加溴化甲基鎂(3 M於THF中, 0.44 mL, 3當量)。在20°C下攪拌混合物1小時。混合物用H₂O (5 mL)稀釋, 用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由快速矽膠層析純化殘餘物, 得到*N*-[1-(2H-吡啶-7-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(90 mg, 0.30 mmol, 66.9%產率)。

1-(2H-吡啶-7-基)乙胺

【0395】 *N*-[1-(2H-吡啶-7-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(90 mg, 0.34 mmol, 1當量)於HCl/MeOH (2 mL)中之混合物在10°C下攪拌1小時。濃縮混合物, 得到1-(2H-吡啶-7-基)乙胺(80 mg, 粗產物, HCl)。

N-[1-(2H-吡啶-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

【0396】 向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(70 mg, 0.21 mmol, 1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (120.2 mg, 0.32 mmol, 1.5當量)及DIEA (108.9 mg, 0.84 mmol, 0.15 mL, 4當量)。在30°C下攪拌混合物0.5小時。向混合物中添加1-(2H-吡啶-7-基)乙胺(45.8 mg, 0.23 mmol, 1.1當量, HCl)。在30°C下攪拌混合物2小時。混合物用H₂O (10 mL)稀釋, 用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經

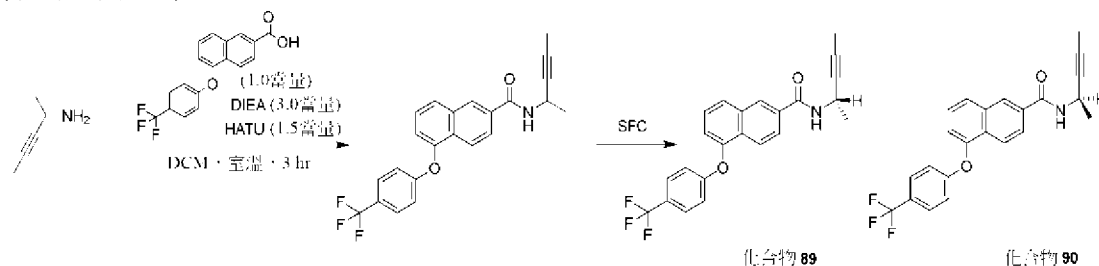
Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到N-[1-(2H-吡啶-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(40 mg，80.8 μmol，38.3%產率)。

N-[(*IR*)-1-(1H-吡啶-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物87)及*N*-[(*IS*)-1-(1H-吡啶-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物88)

【0397】 N-[1-(2H-吡啶-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(40 mg，84.1 μmol，1當量)藉由SFC純化，得到化合物87 (13.6 mg，28.5 μmol，33.9%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.037 min, C₂₇H₂₀F₃N₃O₂之質量計算值：475.46, m/z實測值476.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.99 - 11.46 (m, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 7.83 - 7.67 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.08 - 5.93 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)；及化合物88 (13.0 mg，27.1 μmol，32.2%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.039 min, C₂₇H₂₀F₃N₃O₂之質量計算值：475.46, m/z實測值476.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.05 - 11.50 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 7.82 - 7.69 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.55 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.08 - 5.90 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例71：N-[(*IS*)-1-甲基丁-2-炔基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物89)及N-[(*IR*)-1-甲基丁-2-炔基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲

醯胺(化合物90)



N-(1-甲基丁-2-炔基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

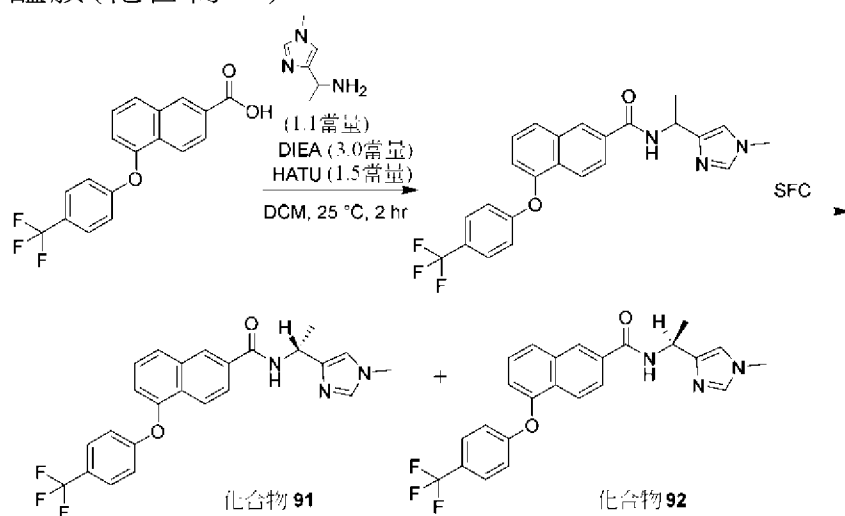
【0398】 在25°C下向化合物5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(160 mg, 0.48 mmol, 1當量)、HATU (274.6 mg, 0.72 mmol, 1.5當量)於DCM (5 mL)中之混合物添加DIPEA (186.7 mg, 1.4 mmol, 0.25 mL, 3當量)。在添加之後，在25°C下攪拌混合物1小時，且隨後添加化合物戊-3-炔-2-胺(80.1 mg, 0.96 mmol, 2當量)。在25°C下攪拌所得混合物2小時。將混合物傾入H₂O (30 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (20 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由快速矽膠層析純化殘餘物。獲得化合物N-(1-甲基丁-2-炔基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(98 mg, 0.24 mmol, 51.21%產率)。

N-[(1S)-1-甲基丁-2-炔基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物89)及N-[(1R)-1-甲基丁-2-炔基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物90)

【0399】 外消旋化合物N-(1-甲基丁-2-炔基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(98 mg, 0.25 mmol, 1當量)藉由SFC純化，得到化合物89 (36.4 mg, 90.7 μmol, 36.7%產率)，LCMS (ESI): RT = 1.052 min, C₂₃H₁₈F₃NO₂之質量計算值: 397.13 m/z實測值398.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 -

7.94 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.97 - 4.83 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ; 及化合物**90** (38.3 mg, 95.4 μmol , 38.7%產率), LCMS (ESI): RT = 1.047 min, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$ 之質量計算值: 397.13 m/z實測值398.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.89 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例72: N-[(1R)-1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物**91**)及N-[(1S)-1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物**92**)



N-[1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

【0400】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(100 mg, 0.30 mmol, 1 當量)、1-(1-甲基咪唑-4-基)乙胺(41.4 mg, 0.33 mmol, 1.1 當量)、DIPEA (116.6 mg, 0.90 mmol, 0.15 mL, 3 當量)及HATU (171.6 mg, 0.45 mmol, 1.5 當量)於DCM (1 mL)中之混合物在25°C下攪拌2小時。反

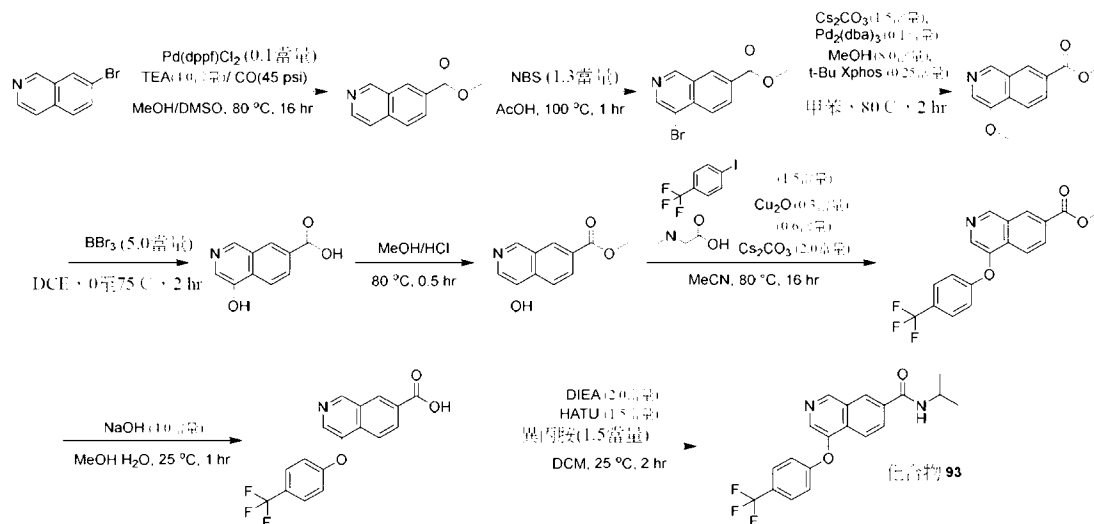
應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。獲得化合物N-[1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(40 mg, 90.1 μmol, 29.9%產率)。

N-[(1R)-1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物91)及**N-[(1S)-1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物92)**

【0401】 外消旋化合物N-[1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺藉由SFC (管柱：YMC對掌性直鏈澱粉-C (YMC CHIRAL Amylose-C) (250 mm×30 mm, 10 μm；移動相：[0.1% NH₃H₂O ETOH]；B%：45%-45%，min)分離，得到化合物**91** (13.7 mg, 31.3 μmol, 34.4%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.867 min, C₂₄H₂₀F₃N₃O₂之質量計算值：439.43 m/z實測值440.1[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.65 (d, *J* = 6.75 Hz, 4 H) 3.69 (s, 3 H) 5.36 (br t, *J* = 7.13 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.06 (d, *J* = 8.50 Hz, 2 H) 7.11 - 7.23 (m, 2 H) 7.47 - 7.53 (m, 1 H) 7.59 (d, *J* = 8.76 Hz, 2 H) 7.79 (d, *J* = 8.13 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J* = 8.76 Hz, 1 H) 8.09 (d, *J* = 8.88 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H)；及化合物**92** (6.32 mg, 14.2 μmol, 15.6%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.865 min, C₂₄H₂₀F₃N₃O₂之質量計算值：439.43 m/z實測值440.1[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 - 1.38 (m, 2 H) 1.63 (br d, *J* = 6.63 Hz, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 5.31 - 5.39 (m, 1 H) 6.85 (br s, 1 H) 7.06 (d, *J* = 8.63 Hz, 2 H) 7.10 - 7.19 (m, 1 H) 7.13 (d, *J* = 7.63 Hz, 1 H) 7.41 - 7.52 (m, 2 H) 7.59 (d, *J* = 8.63 Hz, 2 H) 7.78 (d, *J* = 8.25

Hz, 1 H) 7.87 (br d, $J = 8.76$ Hz, 1 H) 8.09 (d, $J = 8.75$ Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H)。

實例73：N-異丙基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)異喹啉-7-甲醯胺(化合物93)



異喹啉-7-甲酸甲酯

【0402】在 N_2 下向7-溴異喹啉(1 g, 4.42 mmol, 1當量)於MeOH (6 mL)及DMSO (8 mL)中之溶液中添加TEA (1.79 g, 17.69 mmol, 2.46 mL, 4.0當量)及 Pd(dppf)Cl_2 (323.5 mg, 0.44 mmol, 0.1當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用CO吹掃若干次。在 80°C 下在CO (45 psi)下攪拌混合物16小時。反應混合物用 H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL \times 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到異喹啉-7-甲酸甲酯(800 mg, 4.27 mmol, 96.6%產率)。

4-溴異喹啉-7-甲酸甲酯

【0403】向異喹啉-7-甲酸甲酯(400 mg, 2.14 mmol, 1當量)於AcOH (7 mL)中之溶液中添加NBS (494.4 mg, 2.78 mmol, 1.3當量)。在 100°C 下攪拌混合物1小時。用飽和 Na_2CO_3 (10 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (15 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL \times 2)洗滌，經

Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到4-溴異喹啉-7-甲酸甲酯(420 mg，1.56 mmol，73.1%產率)。

4-甲氧基異喹啉-7-甲酸甲酯

【0404】向4-溴異喹啉-7-甲酸甲酯(420 mg，1.56 mmol，1當量)及MeOH (400.5 mg，12.50 mmol，0.50 mL，8.0當量)於甲苯(8 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (763.7 mg，2.34 mmol，1.5當量)、t-Bu Xphos (165.8 mg，0.39 mmol，0.25當量)及Pd₂(dba)₃ (143.0 mg，0.15 mmol，0.1當量)。在80℃下攪拌混合物2小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到4-甲氧基異喹啉-7-甲酸甲酯(270 mg，0.85 mmol，54.8%產率)。

4-羥基異喹啉-7-甲酸

【0405】在0℃下向4-甲氧基異喹啉-7-甲酸甲酯(270 mg，0.85 mmol，1當量)於DCE (4 mL)中之溶液中添加BBr₃ (1.07 g，4.29 mmol，0.41 mL，5.0當量)於DCE (2 mL)中之溶液。在75℃下攪拌混合物2小時。在0℃下藉由添加飽和NaHCO₃ (15 mg)來淬滅反應混合物，接著用EtOAc (15 mL×2)萃取。在壓力下濃縮水相，得到4-羥基異喹啉-7-甲酸(300 mg，粗產物)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得化合物4-羥基異喹啉-7-甲酸(300 mg，粗產物)。

4-羥基異喹啉-7-甲酸甲酯

【0406】4-羥基異喹啉-7-甲酸(300 mg，1.59 mmol，1當量)於HCl/MeOH (4 M，35.71 mL，90.06當量)中之溶液在80℃下攪拌0.5小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到4-羥基異喹啉-7-甲酸甲酯(250 mg，

粗產物)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得化合物4-羥基異喹啉-7-甲酸甲酯(250 mg, 粗產物)。

4-(4-(三氟甲基)苯氧基)異喹啉-7-甲酸甲酯

【0407】 向4-羥基異喹啉-7-甲酸甲酯(150 mg, 0.73 mmol, 1當量)於MeCN (4 mL)中之溶液中添加1-碘-4-(三氟甲基)苯(301.2 mg, 1.11 mmol, 0.16 mL, 1.5當量)、1H-咪唑-5-甲酸(49.6 mg, 0.44 mmol, 0.6當量)、Cs₂CO₃ (481.0 mg, 1.48 mmol, 2.0當量)及Cu₂O (31.6 mg, 0.22 mmol, 22.6 μL, 0.3當量)。在80°C下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 得到4-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-7-甲酸甲酯(30 mg, 82.0 μmol, 11.1%產率)。

4-(4-(三氟甲基)苯氧基)異喹啉-7-甲酸

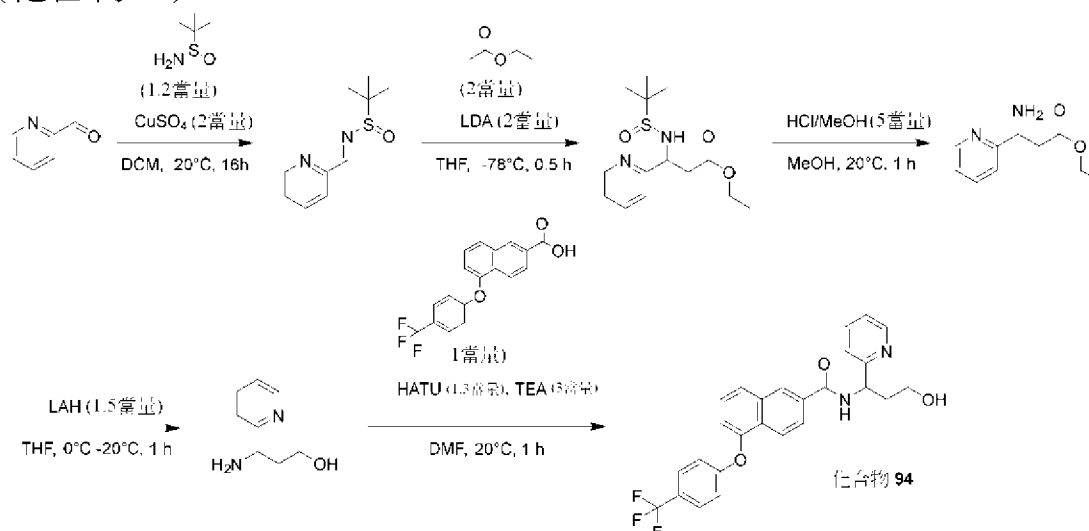
【0408】 向4-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-7-甲酸甲酯(30 mg, 86.3 μmol, 1當量)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加NaOH (13.8 mg, 0.34 mmol, 4.0當量)於H₂O (0.5 mL)中之溶液。在25°C下攪拌混合物1小時。用HCl (2 M)將反應混合物之pH調節至4至5, 隨後用EtOAc (15 mL×2)萃取混合物。在減壓下濃縮合併之有機物, 得到4-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-7-甲酸(30 mg, 粗產物)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

N-異丙基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)異喹啉-7-甲醯胺

【0409】 向4-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-7-甲酸(30 mg, 90.0 μmol, 1當量)於DCM (1.5 mL)中之溶液中添加HATU (51.3 mg, 0.13 mmol, 1.5當量)、DIPEA (23.2 mg, 0.18 mmol, 31.3 μL, 2.0當量)及

異丙胺(7.9 mg, 0.13 mmol, 11.6 μ L, 1.5當量)。在25 $^{\circ}$ C下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(3.97 mg, 10.6 μ mol, 11.7%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.876 min, C₂₀H₁₇F₃N₂O₂之質量計算值：374.36 m/z實測值 375.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.16 (qd, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

實例74：N-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物94)



(E)-2-甲基-N-(吡啶-2-基亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺

【0410】在20 $^{\circ}$ C下向吡啶-2-甲醛(picolinaldehyde) (3 g, 28.01 mmol, 1當量)及2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.07 g, 33.61 mmol, 1.2當量)於DCM (56 mL)中之溶液中添加CuSO₄ (8.94 g, 56.02 mmol, 8.60 mL, 2當量)。在20 $^{\circ}$ C下攪拌反應物16小時。過濾反應混合物以移除固體且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物用水(100 mL)稀釋，接著用EA (100 mL \times 3)萃取。合併之有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經

無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到(*E*)-2-甲基-*N*-(吡啶-2-基亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(4.32 g, 20.54 mmol, 73.3%產率)，其直接用於下一步驟。LCMS (ESI): RT = 0.640 min, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ 之質量計算值：210.08, m/z 實測值210.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

3-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯

【0411】向乙酸乙酯(837.9 mg, 9.51 mmol, 0.93 mL, 2當量)於THF (5 mL)中之溶液中添加LDA (2 M, 4.76 mL, 2當量)且在 -78°C 下攪拌混合物10分鐘，且隨後在 -78°C 下向以上混合物中緩慢添加(*E*)-2-甲基-*N*-(吡啶-2-基亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(1.0 g, 4.76 mmol, 1當量)於THF (5 mL)中之溶液。在 -78°C 下攪拌反應混合物20分鐘。反應混合物用 NH_4Cl (3 mL)及水(40 mL)稀釋且用EA (40 mL \times 3)萃取。合併之有機層用水(20 mL \times 2)及鹽水(20 mL \times 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到3-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(1.1 g, 3.32 mmol, 69.8%產率)，其直接用於下一步驟。LCMS (ESI): RT = 0.803 min, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 之質量計算值：298.14, m/z 實測值298.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (brd, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.67 (dt, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 5.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.28 - 3.06 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 4.8$ Hz, 9H), 1.23 - 1.17 (m, 3H)。

3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯

【0412】在 20°C 下逐滴向3-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(100 mg, 0.34 mmol, 1當量)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加HCl/MeOH (4 M, 0.42 mL, 5當量)，且在 20°C 下攪拌混合物1小

時。濃縮反應混合物，得到3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(65 mg, 0.33 mmol, 99.9%產率)，其直接用於下一步驟。

3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙-1-醇

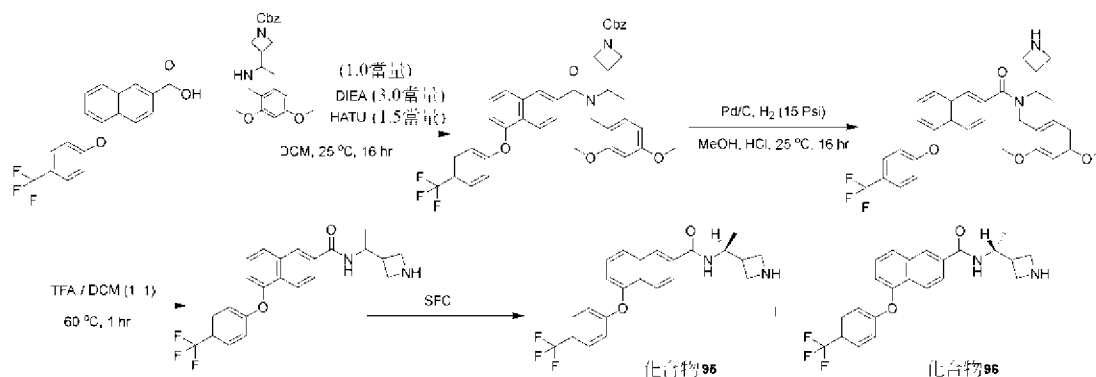
【0413】 在0°C下向3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(65 mg, 0.33 mmol, 1當量)於THF (2 mL)中之溶液中添加LAH (19.1 mg, 0.50 mmol, 1.5當量)且在20°C下攪拌混合物1小時。反應混合物在0°C下用水(兩滴)且接著2 N NaOH (兩滴)淬滅，用EA (20 mL)稀釋，經Na₂SO₄乾燥且接著過濾以移除固體。濃縮濾液，得到3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙-1-醇(45 mg, 0.30 mmol, 88.4%產率)，其直接用於下一步驟。

N-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0414】 在20°C下向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(40 mg, 0.12 mmol, 1當量)、3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙-1-醇(36.6 mg, 0.24 mmol, 2當量)及HATU (59.5 mg, 0.16 mmol, 1.3當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加TEA (36.5 mg, 0.36 mmol, 50 µL, 3當量)，且在20°C下攪拌混合物1小時。濃縮混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(15.0 mg, 29.8 µmol, 24.8%產率, HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.843 min, C₂₆H₂₁F₃N₂O₃之質量計算值: 466.15, m/z 實測值467.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.63 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.52 (dd, J = 6.3, 8.3 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 4.0, 7.7, 11.4 Hz, 1H), 3.72 (td, J = 5.4, 11.1 Hz, 1H),

2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H)。

實例75：N-[(1S)-1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物95)及N-[(1R)-1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物96)



3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯

【0415】在25°C下向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(1.38 g, 4.16 mmol, 1當量)、HATU (2.37 g, 6.24 mmol, 1.5當量)於DCM (20 mL)中之混合物添加DIPEA (1.61 g, 12.48 mmol, 2.17 mL, 3當量)。添加之後，在25°C下攪拌混合物1小時，且隨後添加3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(1.6 g, 4.16 mmol, 1當量)。在25°C下攪拌所得混合物15小時。將殘餘物傾入H₂O (50 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (30 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由快速矽膠層析純化殘餘物。獲得化合物3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(2.21 g, 3.07 mmol, 73.7%產率)。

N-[1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

【0416】 在N₂下向3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(250 mg, 0.35 mmol, 1當量)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加Pd/C (50 mg, 0.36 mmol, 10%, 1.00當量)及HCl (12 M, 0.31 mL, 10.5當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂ (15 psi)下在25°C下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物且用MeOH (10 mL×2)洗滌濾餅。在真空中濃縮濾液，得到粗產物。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。獲得化合物N-[1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(195 mg, 粗產物)。

N-[1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

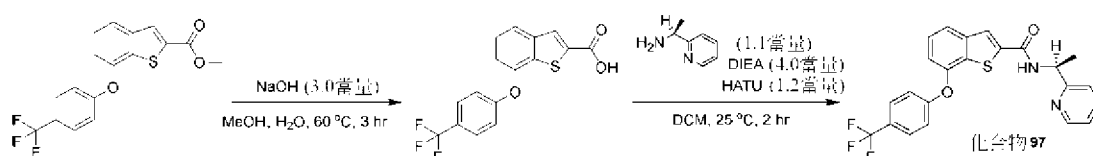
【0417】 向N-[1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(190 mg, 0.34 mmol, 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (2.31 g, 20.26 mmol, 1.5 mL, 60.2當量)。在60°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除DCM及TFA，得到粗產物。藉由製備型HPLC純化粗產物。獲得化合物N-[1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(91.4 mg, 0.22 mmol, 64.9%產率)。

N-[(1S)-1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物95)及**N-[(1R)-1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物96)**

【0418】 外消旋化合物N-[1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(90 mg, 0.22 mmol, 1當量)藉由SFC純化，得到化合物**95** (23.4 mg, 54.7 μmol, 25.2%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.822

min, $C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$ 之質量計算值：414.16 m/z實測值415.1[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.54 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 3.81 - 3.58 (m, 3H), 3.52 - 3.36 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 3H)；及化合物**96** (18.3 mg, 42.8 μmol, 19.7%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.830 min, $C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$ 之質量計算值：414.16 m/z實測值415.1[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 - 8.40 (m, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.68 - 7.53 (m, 3H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 4.50 - 4.26 (m, 1H), 3.81 - 3.55 (m, 2H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 3.07 - 2.61 (m, 1H), 1.25 - 1.14 (m, 3H)。

實例76：(S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并噻吩-2-甲醯胺(化合物**97**)



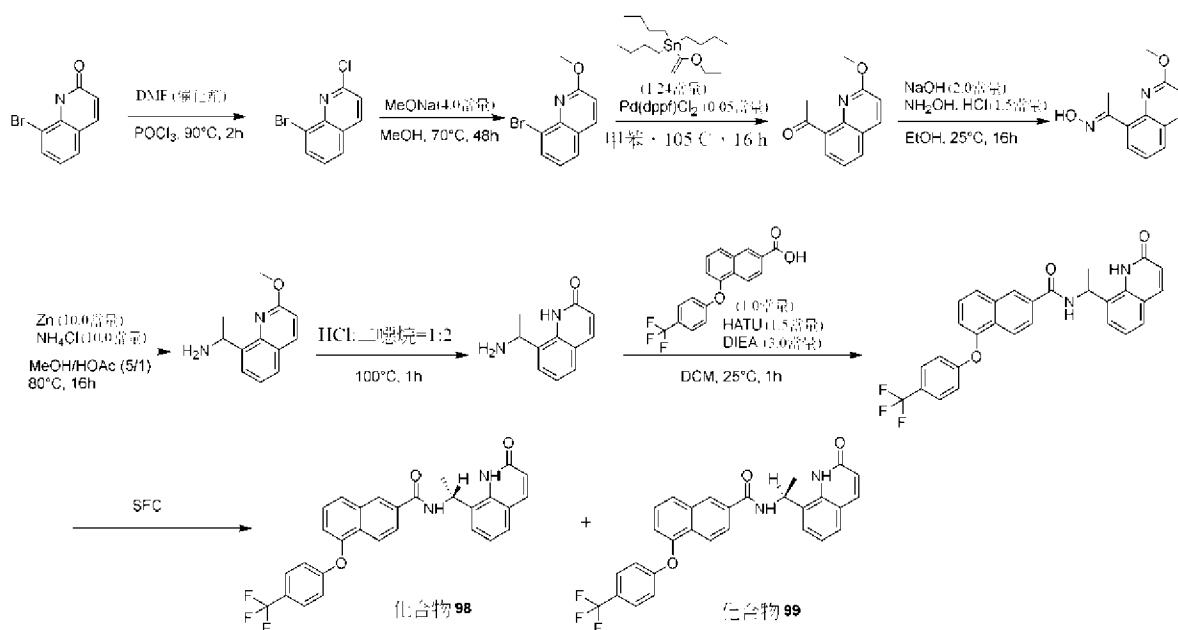
7-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并噻吩-2-甲酸

【0419】向7-[4-(三氟甲基)苯氧基]苯并噻吩-2-甲酸甲酯(50 mg, 0.14 mmol, 1當量)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加NaOH (17.0 mg, 0.42 mmol, 3當量)及H₂O (2.00 g, 111.02 mmol, 2 mL, 782當量)。在60°C下攪拌混合物3小時。添加冰水(5 mL)且用HCl水溶液(4 M)將混合物中和至pH=6至7。用EA (15 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得化合物7-[4-(三氟甲基)苯氧基]苯并噻吩-2-甲酸(41.3 mg, 粗產物)。

(S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并噻吩-2-甲醯胺

【0420】向7-[4-(三氟甲基)苯氧基]苯并噁吩-2-甲酸(40 mg, 0.11 mmol, 1當量)及HATU (53.9 mg, 0.14 mmol, 1.2當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIEA (61.1 mg, 0.47 mmol, 82.3 μ L, 4當量)。添加之後，在25 $^{\circ}$ C下攪拌混合物0.5小時，且隨後添加(1S)-1-(2-吡啶基)乙胺(15.8 mg, 0.13 mmol, 1.1當量)。在25 $^{\circ}$ C下攪拌所得混合物2小時。向混合物添加H₂O (10 mL)且用EA (15 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(9.5 mg, 21.3 μ mol, 18.0%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.801 min, C₂₃H₁₇F₃N₂O₂S之質量計算值：442.45 m/z實測值443.3 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.53 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 3H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 4H), 5.16 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例77：N-[(1R)-1-(2-側氧基-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物98)及N-[(1S)-1-(2-側氧基-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物99)



8-溴-2-氯-喹啉

【0421】 8-溴喹啉-2(1H)-酮(1.1 g, 4.91 mmol, 1當量)於POCl₃ (4 mL)及DMF (0.1 mL)中之溶液在90°C下加熱2小時。將反應物冷卻至20°C, 傾入H₂O (10 mL)中且用DCM (2×15 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮, 得到8-溴-2-氯-喹啉(1.05 g, 4.20 mmol, 85.6%產率), 其直接用於下一步驟中。

8-溴-2-甲氧基-喹啉

【0422】 向8-溴-2-氯-喹啉(0.95 g, 3.92 mmol, 1當量)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加CH₃ONa (846.6 mg, 15.67 mmol, 4當量)。在70°C下加熱反應物48小時。濃縮反應混合物。殘餘物用EA (30 mL)稀釋且用H₂O (2×10 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮, 得到8-溴-2-甲氧基-喹啉(1 g, 3.44 mmol, 87.9%產率), 其直接用於下一步驟。

1-(2-甲氧基-8-喹啉基)乙酮

【0423】 向8-溴-2-甲氧基-喹啉(0.8 g, 3.36 mmol, 1當量)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(1.51 g, 4.18 mmol, 1.4 mL, 1.24當量)於甲苯

(10 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (122.9 mg, 0.16 mmol, 0.05當量)且脫氣。在105°C下，在N₂下加熱反應物16小時。濃縮反應混合物。將2 N HCl水溶液(10 mL)添加至殘餘物中且在25°C下攪拌溶液1小時。用EA (2×50 mL)萃取反應物。有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到1-(2-甲氧基-8-喹啉基)乙酮(0.6 g, 2.83 mmol, 84.3%產率)。

1-(2-甲氧基-8-喹啉基)乙酮肟

【0424】向NH₂OH.HCl (62.1 mg, 0.89 mmol, 1.5當量)於EtOH (1 mL)中之混合物中添加NaOH (47.7 mg, 1.19 mmol, 2當量)。過濾混合物且將濾液添加至1-(2-甲氧基-8-喹啉基)乙酮(120 mg, 0.59 mmol, 1當量)於EtOH (2 mL)中之溶液中。在25°C下攪拌反應物16小時。過濾反應物，得到1-(2-甲氧基-8-喹啉基)乙酮肟(50 mg, 0.22 mmol, 38.00%產率)。濃縮濾液，得到1-(2-甲氧基-8-喹啉基)乙酮肟(60 mg, 0.19 mmol, 32.1%產率)，其直接用於下一步驟。

1-(2-甲氧基-8-喹啉基)乙胺

【0425】1-(2-甲氧基-8-喹啉基)乙酮肟(60 mg, 0.19 mmol, 1當量)、Zn (125.1 mg, 1.91 mmol, 10當量)及NH₄Cl (102.4 mg, 1.91 mmol, 10當量)於MeOH (5 mL)及HOAc (1 mL)中之混合物在80°C下加熱16小時。濃縮反應混合物。殘餘物用EA (10 mL)稀釋且用水(5 mL)洗滌。用飽和Na₂CO₃將水性層之pH調節至10至11，過濾且用EA (2×10 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到1-(2-甲氧基-8-喹啉基)乙胺(60 mg, 0.28 mmol, 74.3%產率)，其直接用於下一步驟。

8-(1-胺基乙基)-1H-喹啉-2-酮

【0426】 1-(2-甲氧基-8-喹啉基)乙胺(55 mg, 0.27 mmol, 1當量)於二噁烷(1 mL)及HCl (0.5 mL)中之溶液在100°C下加熱1小時。濃縮反應混合物，得到8-(1-胺基乙基)-1*H*-喹啉-2-酮(60 mg, 0.24 mmol, 81.2%產率, HCl)，其直接用於下一步驟。

N-[1-(2-側氧基-1*H*-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

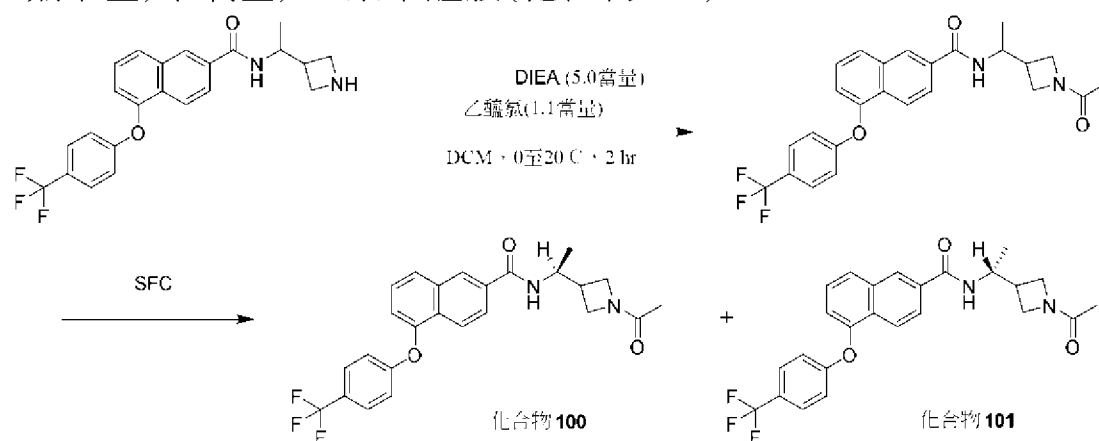
【0427】 向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(53.8 mg, 0.16 mmol, 1當量)、HATU (92.4 mg, 0.24 mmol, 1.5當量)及8-(1-胺基乙基)-1*H*-喹啉-2-酮(40 mg, 0.16 mmol, 1當量, HCl)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIEA (62.8 mg, 0.48 mmol, 84 μ L, 3當量)。在25°C下攪拌反應物1小時。反應物用DCM (30 mL)稀釋且用H₂O (2 \times 5 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到*N*-[1-(2-側氧基-1*H*-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(30 mg, 59.7 μ mol, 36.8%產率)。

N-[(*1R*)-1-(2-側氧基-1*H*-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物98)及*N*-[(*1S*)-1-(2-側氧基-1*H*-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(化合物99)

【0428】 外消旋化合物*N*-[1-(2-側氧基-1*H*-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(30 mg, 59.7 μ mol, 1當量)藉由對掌性SFC分離，得到化合物98 (14.3 mg, 28.0 μ mol, 46.9%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.970 min, C₂₉H₂₁F₃N₂O₃之質量計算值: 502.15 m/z實測值 503.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.33 (br s, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.9, 11.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.6

Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 1.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); 及化合物99 LCMS (ESI): RT = 0.971 min, $C_{29}H_{21}F_3N_2O_3$ 之質量計算值: 502.15 m/z 實測值503.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.33 (br s, 1H), 8.48 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.9, 11.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 1.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例78: (S)-N-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物100)及(R)-N-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物101)



N-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0429】 在0°C下在 N_2 下向N-[1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(150 mg, 0.36 mmol, 1當量)及DIPEA (233.8 mg, 1.81 mmol, 0.31 mL, 5當量)於DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加乙醯氯(31.2 mg, 0.39 mmol, 28.4 μ L, 1.1當量) (於DCM (1 mL)中)。

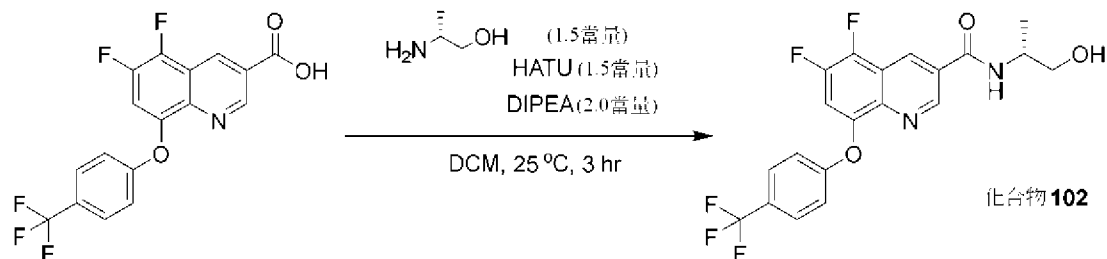
添加之後，在20°C下攪拌混合物2小時。將殘餘物混合於H₂O (30 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (15 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由快速矽膠層析純化殘餘物。獲得化合物N-[1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(96 mg, 0.20 mmol, 55.7%產率)。

(S)-N-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物100)及**(R)-N-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物101)**

【0430】 外消旋化合物N-[1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(95 mg, 0.20 mmol, 1當量)進一步藉由SFC分離，得到化合物**100** (32.4 mg, 68.1 μmol, 32.7%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.927 min, C₂₅H₂₃F₃N₂O₃之質量計算值：456.46 m/z實測值479.1[M+Na]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.92 - 3.74 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)；及化合物**101** (31.8 mg, 69.6 μmol, 33.4%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.927 min, C₂₅H₂₃F₃N₂O₃之質量計算值：456.46 m/z實測值479.1[M+Na]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.92 - 3.74 (m, 1H), 2.90 - 2.78

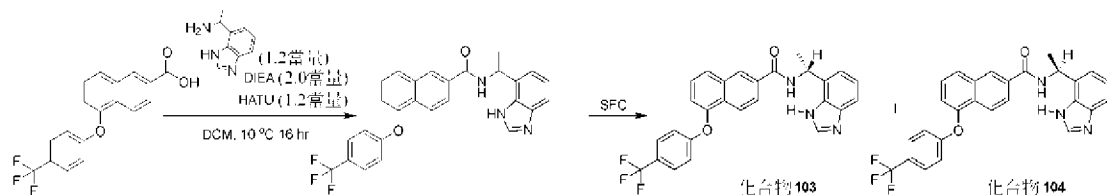
(m, 1H), 1.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

實例79：(R)-5,6-二氟-N-(1-羥基丙-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物102)



【0431】向5,6-二氟-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲酸(25 mg, 67.7 μmol , 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (38.6 mg, 0.1 mmol, 1.5當量)、(R)-2-氨基丙-1-醇(7.6 mg, 0.1 mmol, 8.0 μL , 1.5當量)及DIPEA (17.5 mg, 0.13 mmol, 23.5 μL , 2.0當量)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(3.8 mg, 8.9 μmol , 13.2%產率)，LCMS (ESI): RT = 0.881 min, $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ 之質量計算值：426.10 m/z實測值 427.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.21 (s, 1H), 9.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 7.3, 11.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.33 - 4.17 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.30 - 1.28 (m, 3H)。

實例80：(R)-N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物103)及(S)-N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物104)



N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

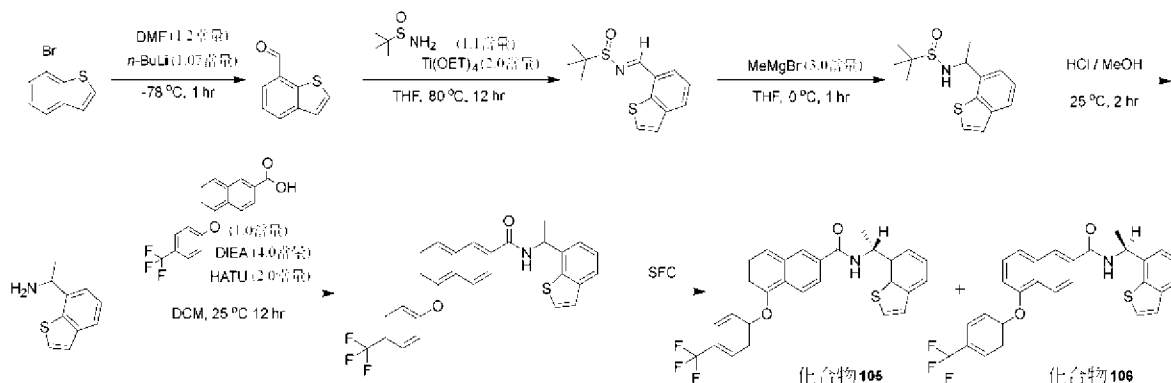
第 246 頁(發明說明書)

【0432】向化合物5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(100.0 mg, 0.30 mmol, 1當量)、1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙-1-胺(58.2 mg, 0.36 mmol, 1.2當量)及HATU (171.7 mg, 0.45 mmol, 1.5當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIEA (77.8 mg, 0.60 mmol, 0.10 mL, 2當量)。在10 °C下攪拌混合物16小時。混合物用H₂O (10 mL)稀釋。用EA (15 mL×3)萃取混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(30.0 mg, 63.1 μmol, 20.9%產率)。(R)-N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物103)及(S)-N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物104)

【0433】N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(30.0 mg, 63.1 μmol, 1當量)藉由對掌性SFC純化，得到化合物103 (8.9 mg, 18.6 μmol, 29.5%產率)，LCMS (ESI): C₂₇H₂₀F₃N₃O₂之質量計算值：475.15, m/z實測值476.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (br s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 7.87 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.87 (br s, 1H), 1.85 (br d, J = 6.3 Hz, 3H)；及化合物104 (4.9 mg, 10.4 μmol, 16.5%產率)，LCMS (ESI): C₂₇H₂₀F₃N₃O₂之質量計算值：475.15, m/z實測值476.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.70 - 8.55 (m, 2H), 8.05 - 7.97 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.53 (br d, J = 8.5 Hz,

1H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.74 (br t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.62 (br d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例81：(R)-N-(1-(苯并[b]噻吩-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物105)及(S)-N-(1-(苯并[b]噻吩-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物106)



苯并噻吩-7-碳醛

【0434】在 -78°C 下向7-溴苯并[b]噻吩(500 mg, 2.35 mmol, 1當量)於THF (5 mL)中之溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 1 mL, 1.07當量)。在 -78°C 下攪拌混合物20分鐘。將DMF (205.8 mg, 2.82 mmol, 0.22 mL, 1.2當量)添加至混合物中。在 -78°C 下攪拌混合物40分鐘。用飽和 NH_4Cl (10 mL)淬滅反應物。用水(10 mL)稀釋混合物且用EtOAc (30 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析純化殘餘物，得到苯并噻吩-7-碳醛(120 mg, 0.74 mmol, 31.5%產率)。

(E)-N-(苯并[b]噻吩-7-基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0435】向苯并噻吩-7-碳醛(50 mg, 0.31 mmol, 1當量)及2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(41.1 mg, 0.34 mmol, 1.1當量)於THF (2 mL)中之溶液中添加 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (140.6 mg, 0.62 mmol, 0.13 mL, 2當量)。在 20°C 下攪

拌混合物12小時。為進一步完成反應，在80°C下攪拌混合物12小時。將混合物冷卻至室溫，用水(15 mL)稀釋，且用EtOAc (30 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析純化殘餘物，得到(E)-N-(苯并[b]噻吩-7-基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(50 mg, 0.19 mmol, 61.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。

N-[1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺

【0436】在0°C下向(E)-N-(苯并[b]噻吩-7-基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(50 mg, 0.19 mmol, 1當量)於THF (1 mL)中之溶液中添加MeMgBr (3 M, 0.19 mL, 3當量)。在0°C下攪拌混合物1小時。反應物用飽和NH₄Cl (5 mL)淬滅且用水(10 mL)稀釋。用EA (30 mL×3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析純化殘餘物，得到N-[1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(30 mg, 0.11 mmol, 56.6%產率)。

1-(苯并噻吩-7-基)乙胺

【0437】向N-[1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(30 mg, 0.11 mmol, 1當量)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加HCl/MeOH (4 M, 1 mL)。在20°C下攪拌混合物0.5小時。濃縮混合物，得到1-(苯并噻吩-7-基)乙胺(30 mg, 粗產物, HCl鹽)。粗化合物直接用於下一步驟中。

N-[1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

【0438】向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(45 mg, 0.14 mmol,

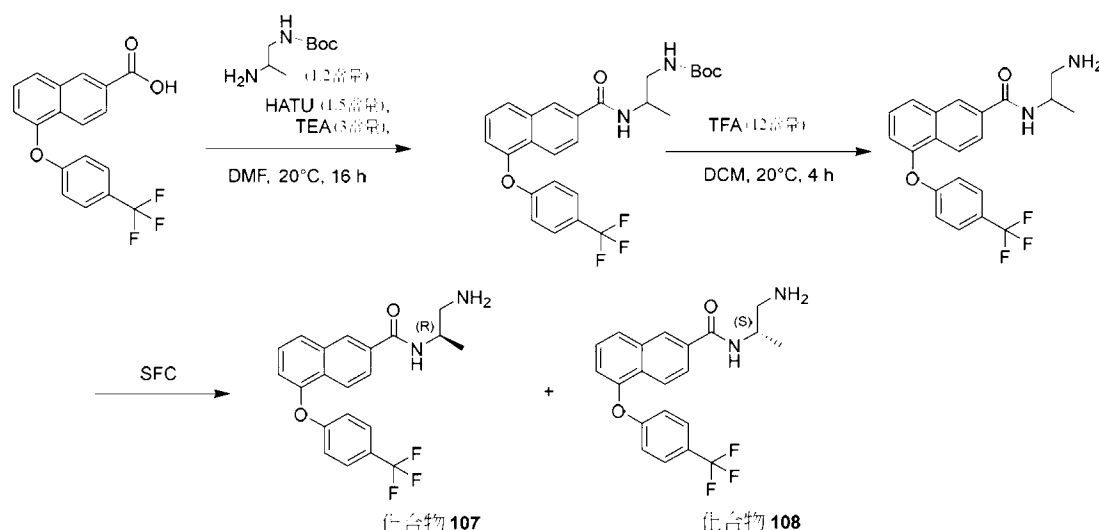
1當量)及DIEA (70.0 mg, 0.54 mmol, 94.4 μ L, 4當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (103.0 mg, 0.27 mmol, 2當量)。在20°C下攪拌混合物0.5小時且向混合物中添加1-(苯并噻吩-7-基)乙胺(29.0 mg, 0.14 mmol, 1當量, HCl)。在20°C下攪拌所得混合物12小時。用水(10 mL)稀釋混合物且用EtOAc (20 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到N-[1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(40 mg, 78.9 μ mol, 58.3%產率)。

(R)-N-(1-(苯并[b]噻吩-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物105)及**(S)-N-(1-(苯并[b]噻吩-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物106)**

【0439】 N-[1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(40 mg, 81.4 μ mol, 1當量)藉由SFC分離, 得到**化合物105** (17.6 mg, 35.5 μ mol, 43.7%產率), LCMS (ESI): C₂₈H₂₀F₃NO₂S之質量計算值: 491.12, m/z實測值492.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.31 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.55 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); 及**化合物106** (16.2 mg, 32.9 μ mol, 40.5%產率), LCMS (ESI): C₂₈H₂₀F₃NO₂S之質量計算值: 491.12, m/z實測值492.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.38 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.34 (m, 5H), 7.13

(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.62 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例82：(R)-N-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物107)及(S)-N-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物108)



(2-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯

【0440】在20°C下向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(100 mg, 0.3 mmol, 1當量)及HATU (171.7 mg, 0.45 mmol, 1.5當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加(2-胺基丙基)胺基甲酸第三丁酯(62.9 mg, 0.36 mmol, 1.2當量)及TEA (91.4 mg, 0.9 mmol, 0.13 mL, 3當量)。在20°C下攪拌混合物16小時。殘餘物用水(20 mL)稀釋，接著用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(2-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(130 mg, 0.27 mmol, 88.4%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.91 (brd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (brd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.14 (d,

$J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.00 (brs, 1H), 4.26 (brd, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

***N*-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺**

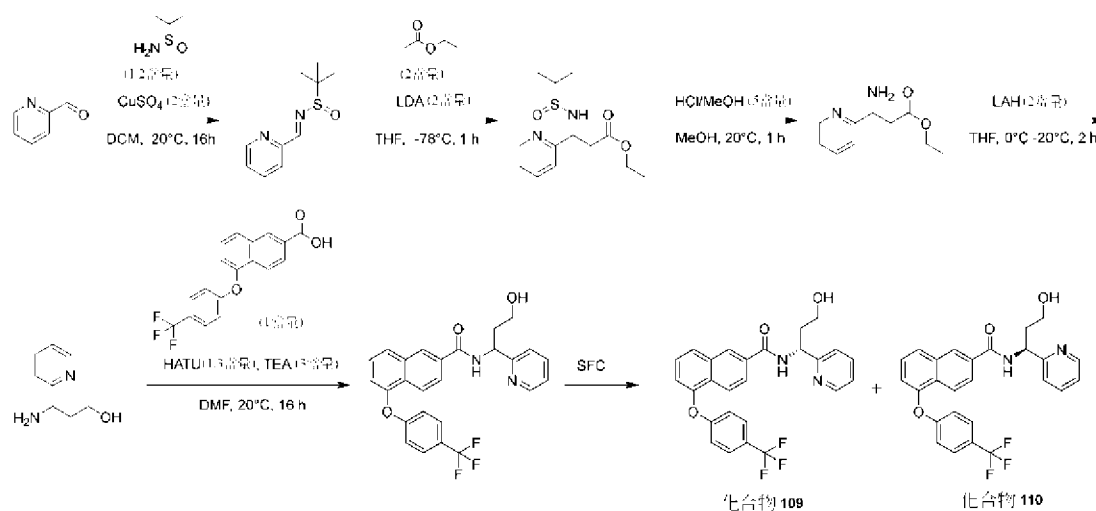
【0441】 在20°C下向(2-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(130 mg, 0.27 mmol, 1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (364.1 mg, 3.2 mmol, 0.24 mL, 12當量)。在20°C下攪拌混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(20 mL)、 Na_2CO_3 (20 mL)稀釋殘餘物且用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物，得到化合物*N*-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(100 mg, 0.24 μmol , 91.9% 產率)。LCMS (ESI): RT = 0.825 min, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值：388.14, m/z 實測值389.0 [M+H]⁺。

(R)-*N*-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物107)
及(S)-*N*-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物108)

【0442】 *N*-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(100 mg, 0.26 mmol, 1當量)藉由SFC純化。無監測且直接用於下一步驟。外消旋化合物藉由SFC (管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH]；B%：35%-35%，min)分離，得到呈白色固體狀之化合物**107** (10 mg, 25 μmol , 9.90%產率)及化合物**108** (13.5 mg, 35 μmol , 13.5%產率)。化合物**107** LCMS (ESI): RT = 0.827 min, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值：388.14, m/z

實測值389.0 [M+H⁺] ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (brd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (brd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (brd, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 3H), 4.33 (brs, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 1.27 - 1.24 (m, 1H), 1.25 (brd, *J* = 6.5 Hz, 2H) 。 化合物108 LCMS (ESI): RT = 0.833 min, C₂₁H₁₉F₃N₂O₂ 之質量計算值 : 388.14, *m/z* 實測值 389.0 [M+H⁺] ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (brd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (brd, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (brd, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (brd, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (brd, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.31 (brs, 1H), 2.94 (brs, 2H), 1.28 (brd, *J* = 6.6 Hz, 3H) 。

實例83 : (R)-N-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物109)及(S)-N-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物110)



(E)-2-甲基-N-(吡啶-2-基亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺

【0443】 在20°C下向吡啶-2-甲醯(3 g, 28.01 mmol, 1當量)及2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.07 g, 33.61 mmol, 1.2當量)於DCM (56 mL)中之

溶液中添加CuSO₄ (8.94 g, 56.02 mmol, 8.60 mL, 2當量)。在20°C下攪拌反應物16小時。過濾反應混合物以移除固體且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物用水(100 mL)稀釋，接著用EA (100 mL×3)萃取。合併之有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之(*E*)-2-甲基-*N*-(吡啶-2-基亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(4.32 g, 20.54 mmol, 73.3%產率)，其直接用於下一步驟。LCMS (ESI): RT = 0.640 min, C₁₀H₁₄N₂OS之質量計算值：210.08, m/z實測值210.9 [M+H]⁺。

3-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯

【0444】 在-78°C下向乙酸乙酯(838.8 mg, 9.52 mmol, 0.93 mL, 2當量)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加LDA (2 M, 4.76 mL, 2當量)，且在-78°C下攪拌所得混合物0.5小時。且隨後在-78°C下將(*E*)-2-甲基-*N*-(吡啶-2-基亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(1 g, 4.76 mmol, 1當量)於THF (5 mL)中之溶液添加至以上混合物中。在-78°C下再攪拌反應混合物0.5小時。反應混合物用飽和NH₄Cl溶液(20 mL)淬滅，接著用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash®二氧化矽快速層析管柱，溶離劑：以30 mL/min 0至20%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化，得到呈黃色固體狀之3-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(1.2 g, 3.98 mmol, 83.6%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.708 min, C₁₄H₂₂N₂O₃S之質量計算值：298.14, m/z實測值298.9 [M+H]⁺。

3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯

【0445】 在20°C下向3-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(250 mg, 0.84 mmol, 1當量)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加HCl/MeOH (4 M, 1.05 mL, 5當量)。在20°C下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(162 mg, 0.83 mmol, 99.6%產率)，其直接用於下一步驟。

3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙-1-醇

【0446】 在0°C下向3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(162 mg, 0.83 mmol, 1當量)於THF (3 mL)中之溶液中添加LAH (63.3 mg, 1.67 mmol, 2當量)。在20°C下攪拌反應混合物2小時。在0°C下用水(0.06 mL)，接著用4 N NaOH (0.06 mL)且隨後用水(0.18 mL)淬滅反應混合物，且隨後在20°C下攪拌0.5小時。混合物經無水Na₂SO₄乾燥，且隨後過濾以移除沈澱物。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙-1-醇(110 mg, 0.72 mmol, 86.7%產率)，其直接用於下一步驟。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (brs, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 4.47 - 4.19 (m, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 1H), 2.15 - 1.83 (m, 2H)。

N-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0447】 在20°C下向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(120 mg, 0.36 mmol, 1當量)、3-胺基-3-(吡啶-2-基)丙-1-醇(109.9 mg, 0.72 mmol, 2當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (178.5 mg, 0.47 mmol, 1.3當量)及TEA (109.6 mg, 1.08 mmol, 0.15 mL, 3當量)。在20°C下攪拌反應混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5

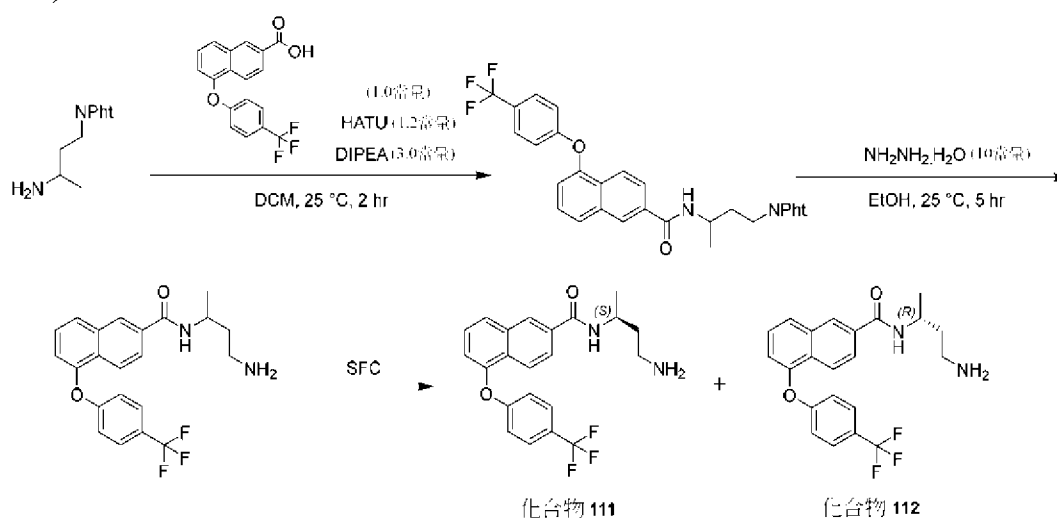
μm ；移動相：[水(0.05% HCl)- ACN]；B%：30%-60%，8.5 min)純化，得到呈黃色油狀之*N*-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(60 mg，0.13 mmol，35.3%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.843 min, $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 之質量計算值：466.15, m/z 實測值467.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(R)-*N*-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物109)及**(S)-*N*-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物110)**

【0448】 樣品*N*-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(60 mg，0.13 mmol，1當量)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 μm)；移動相：[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH]；B%：45%-45%，min)純化，得到呈白色固體狀之化合物**109** (13.1 mg，27.6 μmol ，21.5%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.848 min, $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 之質量計算值：466.15, m/z 實測值467.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.83 (dt, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 5.4, 7.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.42 (dd, $J = 5.9, 8.3$ Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 2H)；及呈白色固體狀之化合物**110** (14.0 mg，30.2 μmol ，23.5%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.857 min, $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 之質量計算值：466.15, m/z 實測值467 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m,

2H), 7.87 (dt, $J = 1.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.42 (dd, $J = 6.1, 8.3$ Hz, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 2H)。

實例84：(S)-N-(4-氨基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物111)及(R)-N-(4-氨基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物112)



N-(4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0449】向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(100 mg, 0.30 mmol, 1當量)、2-(3-氨基丁基)異吡啶啉-1,3-二酮(76.6 mg, 0.30 mmol, 1當量, HCl)及DIPEA (116 mg, 0.90 mmol, 3當量)於DCM (3 mL)中之溶液中添加HATU (137 mg, 0.36 mmol, 1.2當量)。在25°C下攪拌反應混合物2小時。LC-MS展示起始材料完全消耗且偵測到一個具有所要MS之主峰。在減壓下濃縮反應混合物。用水(30 mL)稀釋混合物且用EA (50 mL×3)萃取所得混合物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=1:0至2:1)純化

殘餘物，得到呈白色固體狀之*N*-(4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(150 mg，92%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.025 min, C₃₀H₂₃F₃N₂O₄之質量計算值：532.16 m/z, 實測值 533.1 [M+H]⁺。

***N*-(4-胺基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺**

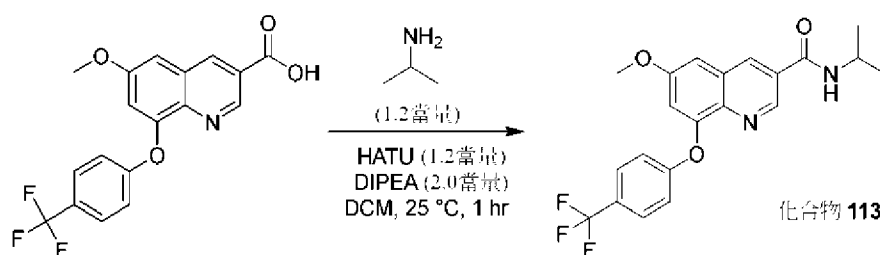
【0450】向*N*-[3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(130 mg，0.24 mmol，1當量)於EtOH (8 mL)中之溶液中添加NH₂NH₂·H₂O (143 mg，2.44 mmol，0.14 mL，85%，10當量)。在25℃下攪拌反應混合物5小時。LC-MS展示起始材料完全消耗且偵測到一個具有所要MS之主峰。在減壓下濃縮反應混合物。用水(10 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL×3)萃取所得混合物。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(0.05% HCl) - ACN]；B%：20%-50%，8.5 min)純化，得到呈白色固體狀之*N*-(4-胺基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(85 mg，78%產率，HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.837 min, C₂₂H₂₁F₃N₂O₂之質量計算值：402.16 m/z, 實測值403.1 [M+H]⁺。

(S)-*N*-(4-胺基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物111)及 (R)-*N*-(4-胺基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物112)

【0451】*N*-(3-胺基-1-甲基-丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(85 mg，0.19 Mmol，1當量，HCl)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O MEOH]；B%：25%-25%，min)分離。收集純溶離份且在真空下移除揮

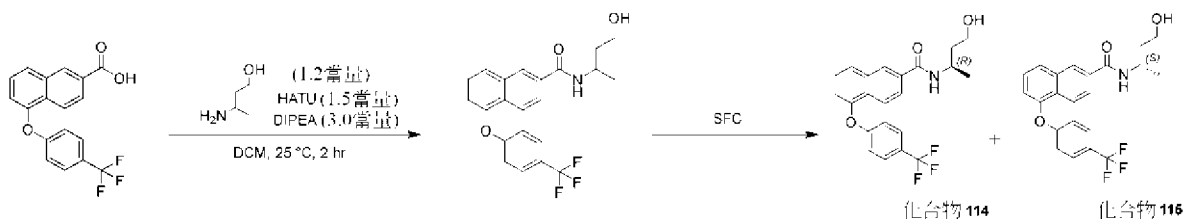
發物。將殘餘物再懸浮於水(10 mL)及ACN (1 mL)中，且隨後凍乾所得混合物至乾燥以完全移除溶劑殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**112** (32.08 mg, 79 μmol , 41.1%產率)且獲得呈白色固體狀之化合物**111** (35 mg)。粗產物藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm \times 30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MEOH]；B%：25%-25%，min)純化，且接著收集純溶離份且在真空下移除揮發物。將殘餘物再懸浮於水(10 mL)及ACN (1 mL)中，且隨後凍乾所得混合物至乾燥以完全移除溶劑殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**111** (29.44 mg, 72 μmol , 37.40%產率)。化合物**112** LCMS (ESI): RT = 0.847 min, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值：402.16 m/z, 實測值403.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63 - 8.51 (m, 2H), 8.03 - 7.91 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。化合物**111** LCMS (ESI): RT = 0.847 min, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值：402.16 m/z, 實測值403.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 - 8.48 (m, 2H), 8.03 - 7.90 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 2.61 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.70 - 1.52 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

實例85：N-異丙基-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物113)



【0452】 向6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸(20 mg, 55 μmol , 1當量)、丙-2-胺(3.9 mg, 66 μmol , 5.68 μL , 1.2當量)及DIPEA (7.1 mg, 55 μmol , 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (25.1 mg, 66 μmol , 1.2當量)。在25°C下攪拌反應混合物1小時。LC-MS展示起始材料完全消耗且偵測到一個具有所要MS之主峰。在減壓下濃縮反應混合物。用水(5 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL \times 3)萃取所得混合物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100 \times 25 mm \times 5 μm ；移動相：[水(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：50%-80%，7.8 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。LCMS (ESI): RT = 0.911 min, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 之質量計算值：404.13 m/z, 實測值405.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.08 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.37 (qd, $J = 6.7, 13.8$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

實例86：(R)-N-(4-羥基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物114)及(S)-N-(4-羥基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物115)



N-(3-羟基-1-甲基-丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酰胺

【0453】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(90 mg, 0.27 mmol, 1 當量)、3-氨基丁-1-醇(28.9 mg, 0.32 mmol, 1.2 當量)、DIPEA (105 mg, 0.81 mmol, 0.14 mL, 3 當量)及HATU (154.4 mg, 0.40 mmol, 1.5 當量)於DCM (10 mL)中之混合物在25°C下攪拌2小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物N-(3-羟基-1-甲基-丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酰胺(100 mg, 0.24 mmol, 91.5%產率)。

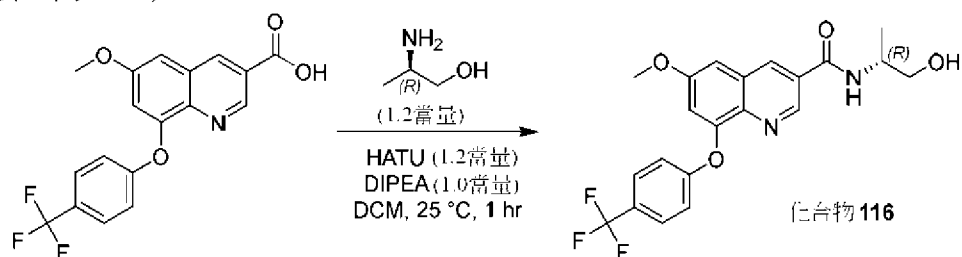
(R)-N-(4-羟基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酰胺(化合物114)及(S)-N-(4-羟基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酰胺(化合物115)

【0454】 外消旋化合物N-(3-羟基-1-甲基-丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酰胺(90 mg, 0.22 mmol, 1 當量)藉由SFC (管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O MEOH]；B%：30%-30%，min)分離。獲得呈白色固體狀之化合物114 (14.6 mg, 35.5 μmol, 15.9%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.927 min, C₂₂H₂₀F₃NO₃之質量計算值：403.39 m/z實測值404.1[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, *J* = 6.63 Hz, 3 H) 1.61 - 1.80 (m, 2 H) 3.48 (q, *J* = 5.75 Hz, 2 H) 4.14 - 4.21 (m, 1 H) 4.47 (t, *J* = 5.07 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J* = 8.63 Hz, 2 H) 7.31 (d, *J* = 7.38 Hz, 1 H) 7.62 (t, *J*

第 261 頁(發明說明書)

= 7.88 Hz, 1 H) 7.73 (d, $J = 8.75$ Hz, 2 H) 7.91 - 8.01 (m, 3 H) 8.42 (d, $J = 8.13$ Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H)。獲得呈白色固體狀之化合物**115** (19.23 mg, 47.19 μmol , 21.15% 產率)。LCMS (ESI): RT = 0.926 min, $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ 之質量計算值: 403.39 m/z實測值404.1[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, $J = 6.63$ Hz, 3 H) 1.61 - 1.80 (m, 2 H) 3.41 - 3.52 (m, 2 H) 4.12 - 4.23 (m, 1 H) 4.47 (t, $J = 5.13$ Hz, 1 H) 7.15 (d, $J = 8.63$ Hz, 2 H) 7.31 (d, $J = 7.50$ Hz, 1 H) 7.62 (t, $J = 7.94$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J = 8.63$ Hz, 2 H) 7.91 - 8.01 (m, 3 H) 8.42 (br d, $J = 8.13$ Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H)。

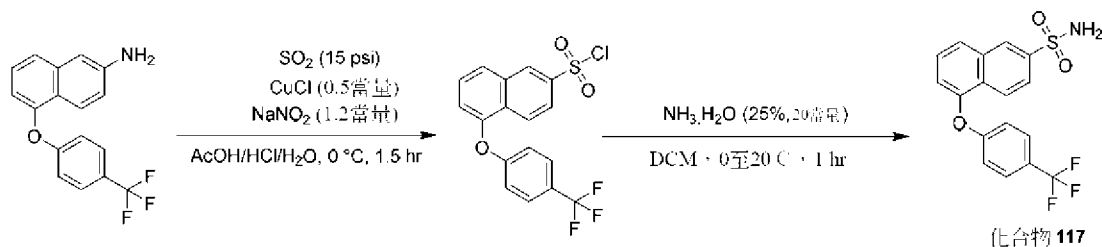
實例87：(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物116)



【0455】向6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸(20 mg, 55 μmol , 1當量)、(2R)-2-氨基丙-1-醇(4.9 mg, 66 μmol , 1.2當量)及DIPEA (7.1 mg, 55 μmol , 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (25.1 mg, 66 μmol , 1.2當量)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應混合物1小時。LC-MS展示起始材料完全消耗且偵測到一個具有所要MS之主峰。在減壓下濃縮反應混合物。用水(5 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL \times 3)萃取所得混合物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100 \times 25 mm \times 5 μm ；移動相：[水(0.05%氫氧化氨v/v)-ACN]；B%：40%-70%，9 min)純化，

得到呈白色固體狀之標題化合物(9.27 mg, 39%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.840 min, $C_{21}H_{19}F_3N_2O_4$ 之質量計算值: 420.13 m/z, 實測值421.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.60 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (dd, $J = 3.5, 11.0$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 5.5, 11.0$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實例88: 5-(4-(三氟甲基)苯氧基)萘-2-磺醯胺(化合物117)



5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-磺醯氨

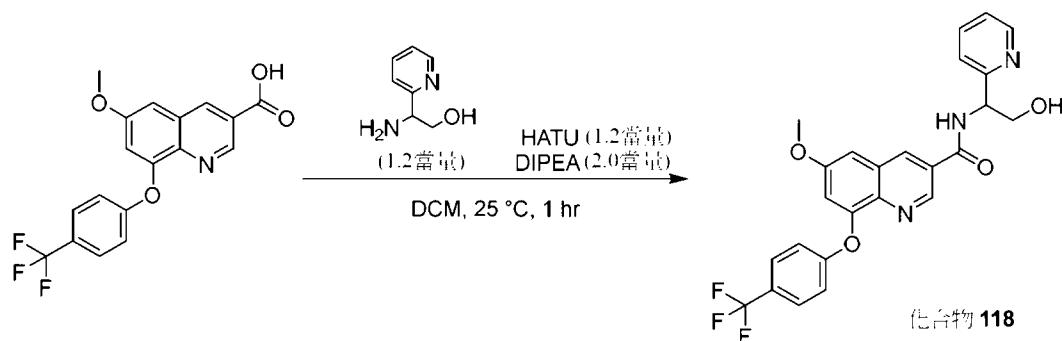
【0456】在0°C下向化合物5-(4-(三氟甲基)苯氧基)萘-2-胺(100.0 mg, 0.33 mmol, 1當量)於HCl (0.5 mL)及AcOH (1 mL)中之溶液中添加含 $NaNO_2$ (27.3 mg, 0.40 mmol, 1.2當量)之 H_2O (0.5 mL)。隨後在0°C下攪拌混合物30分鐘。隨後在0°C下將 SO_2 (1.00當量)鼓泡至溶液中持續30分鐘。隨後將CuCl (16.3 mg, 0.16 mmol, 3.9 μ L, 0.5當量)添加至混合物中且攪拌30分鐘。將反應混合物傾入冰水(20 mL)中, 用EA (20 mL \times 3)萃取。合併之有機相用 H_2O (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash®二氧化矽快速層析管柱, 溶離劑: 以30 mL/min 0至10% 乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈棕色固體狀之標題化合物(60.0 mg, 0.16 mmol, 47.1%產率)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, $J = 1.8$

Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.9, 9.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 3H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)。

5-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹-2-磺醯胺

【0457】 在0°C下向化合物5-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹-2-磺醯氯(50.0 mg, 0.13 mmol, 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加NH₃·H₂O (362.4 mg, 2.59 mmol, 0.4 mL, 20當量)。隨後在20°C下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮反應混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μm; 移動相: [水 (0.04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 54%-84%, 9.3 min)純化。獲得呈白色固體狀之標題化合物(8.1 mg, 22 μmol, 17.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.878 min, C₁₇H₁₂F₃NO₃S之質量計算值: 367.05, m/z實測值 366.0 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.91 (br s, 2H)。

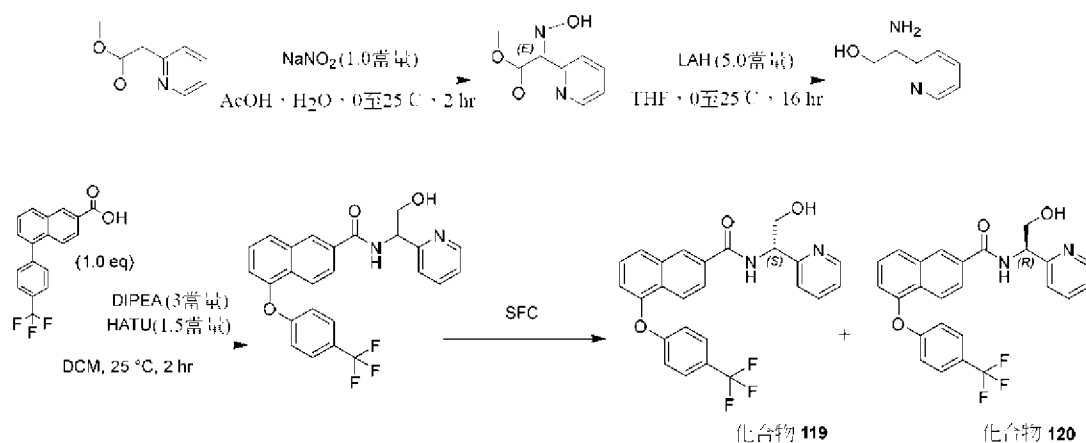
實例89: *N*-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺(化合物118)



【0458】 向6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲酸(30 mg,

82.5 μmol ，1當量)、2-胺基-2-(2-吡啶基)乙醇(13.6 mg，99.1 μmol ，1.2當量)及DIPEA (21.3 mg，0.16 mmol，2當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加HATU (37.6 mg，99.1 μmol ，1.2當量)。在25°C下攪拌反應混合物1小時。LC-MS展示起始材料完全消耗且偵測到一個具有所要MS之峰。在減壓下濃縮反應混合物。用水(5 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL \times 3)萃取所得混合物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge C18 150 \times 50 mm \times 10 μm ；移動相：[水(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B%：36% - 66%，11 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(11.9 mg，29%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.826 min, $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 之質量計算值：483.14 m/z, 實測值484.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.14 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.47 - 5.37 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.9, 11.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。

實例90：(S)-N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物119)及(R)-N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物120)



(2E)-2-羥亞胺基-2-(2-吡啶基)乙酸甲酯

【0459】 在0℃下在攪拌下向2-(2-吡啶基)乙酸甲酯(1 g, 6.62 mmol, 0.89 mL, 1當量)於AcOH (1.6 mL)中之溶液中逐份添加NaNO₂ (456.4 mg, 6.62 mmol, 1當量)於H₂O (1.40 g, 77.71 mmol, 1.4 mL, 11.75當量)中之水性溶液。在添加完成之後，在25℃下繼續攪拌1小時。添加H₂O (3.00 g, 166.53 mmol, 3 mL, 25.17當量)且再攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (5 mL)稀釋且混合物用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物(2E)-2-羥亞胺基-2-(2-吡啶基)乙酸甲酯(670 mg, 3.61 mmol, 54.5%產率)。

2-胺基-2-(2-吡啶基)乙醇

【0460】 在0℃下向(2E)-2-羥亞胺基-2-(2-吡啶基)乙酸甲酯(200 mg, 1.11 mmol, 1當量)於THF (6 mL)中之溶液中添加LAH (210.6 mg, 5.55 mmol, 5當量)。隨後在25℃下攪拌混合物16小時。LC-MS展示偵測到所要化合物。反應混合物用H₂O (2 mL)、NaOH (2 M, 2.5 ml)稀釋。隨後在真空中濃縮混合物。不純化。獲得呈黃色固體狀之化合物2-胺基-2-(2-吡啶基)乙醇(180 mg, 粗產物)，其未經進一步純化即用於下一步驟

中。

N-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

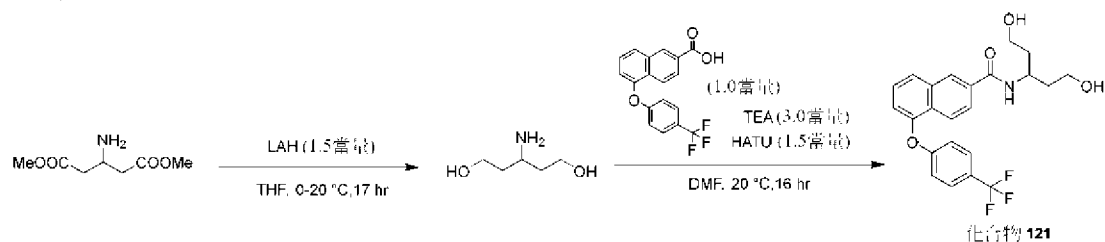
【0461】 5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(150 mg, 0.45 mmol, 1當量)、2-胺基-2-(2-吡啶基)乙醇(68.6 mg, 0.49 mmol, 1.1當量)、DIPEA (175.0 mg, 1.35 mmol, 0.23 mL, 3當量)及HATU (257.4 mg, 0.67 mmol, 1.5當量)於DCM (1 mL)中之混合物在25°C下攪拌2小時。反應混合物用H₂O (10 mL)稀釋且混合物用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 100×30 mm×3 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：28%-58%，8.5 min)純化。獲得呈黃色固體狀之化合物N-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(15 mg, 30.5 μmol, 6.7%產率)。

(S)-N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物119)及(R)-N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物120)

【0462】 外消旋化合物N-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(20 mg, 44.2 μmol, 1當量)藉由製備型SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm, 10 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O ETOH]；B%：40%-40%，min)純化。獲得呈白色固體狀之化合物119 (2.4 mg, 5.4 μmol, 12.3%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.801 min, C₂₅H₁₉F₃N₂O₃ 之質量計算值：452.43 m/z 實測值453.0[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07 (br dd, J = 11.07, 3.56 Hz, 1 H) 4.20 (dd, J = 11.26, 4.13 Hz, 1 H) 4.36 (br s, 1 H) 5.39 -

5.45 (m, 1 H) 7.08 (d, $J = 8.63$ Hz, 2 H) 7.16 (d, $J = 7.50$ Hz, 1 H) 7.30 (dd, $J = 6.94, 5.44$ Hz, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.60 (d, $J = 8.75$ Hz, 2 H) 7.76 (td, $J = 7.66, 1.69$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J = 8.25$ Hz, 1 H) 7.92 (dd, $J = 8.76, 1.50$ Hz, 1 H) 8.04 (br d, $J = 7.13$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J = 8.75$ Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.58 (br d, $J = 4.63$ Hz, 1 H)。獲得呈白色固體狀之化合物**120** (2.5 mg, 5.6 μmol , 12.7%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.794 min, $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 之質量計算值: 452.43 m/z 實測值 453.0[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.07 (dd, $J = 11.32, 3.69$ Hz, 1 H) 4.20 (dd, $J = 11.26, 4.25$ Hz, 1 H) 4.36 (br s, 1 H) 5.39 - 5.43 (m, 1 H) 7.08 (d, $J = 8.50$ Hz, 2 H) 7.16 (d, $J = 6.88$ Hz, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.60 (d, $J = 8.50$ Hz, 2 H) 7.76 (td, $J = 7.69, 1.75$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J = 8.25$ Hz, 1 H) 7.92 (dd, $J = 8.82, 1.69$ Hz, 1 H) 8.04 (br d, $J = 6.75$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J = 8.75$ Hz, 1 H) 8.45 (d, $J = 1.38$ Hz, 1 H) 8.58 (d, $J = 4.25$ Hz, 1 H)。

實例91: N-(1,5-二羥基戊-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物121)



3-胺基戊烷-1,5-二醇

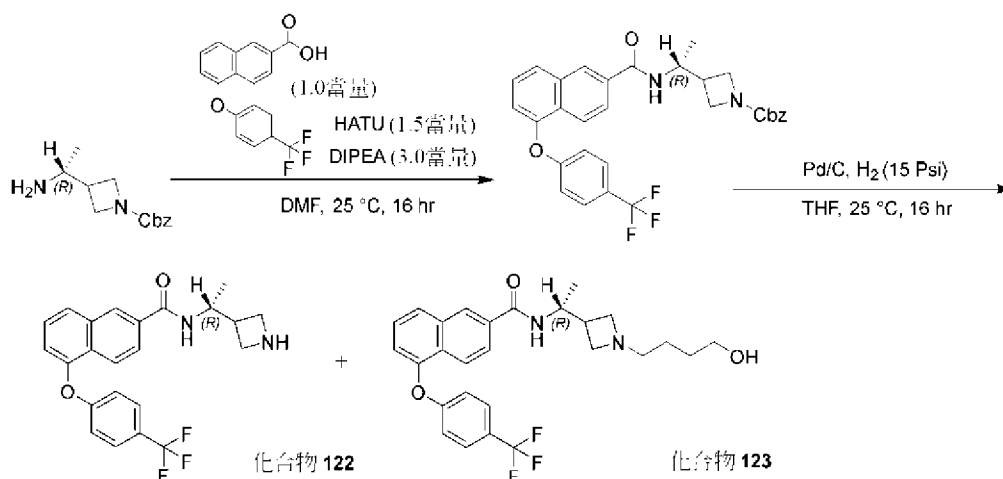
【0463】在0°C下向3-胺基戊二酸二甲酯(120.0 mg, 0.57 mmol, 1當量, HCl)於THF (1.5 mL)中之溶液中逐份添加LiAlH₄ (32.3 mg, 0.85 mmol, 1.5當量)。在0°C下攪拌所得混合物1小時且在20°C下攪拌16小

時。在0°C下用水(50 µL)接著2 M NaOH溶液(50 µL)淬滅反應混合物，接著用水(150 µL)稀釋。隨後將Na₂SO₄添加至反應物中且在20°C下攪拌0.5小時，且過濾反應物且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之化合物3-胺基戊烷-1,5-二醇(20.0 mg, 0.17 mmol, 29.6%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.87 - 3.76 (m, 4H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 2H)。

***N*-(1,5-二羥基戊-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺**

【0464】 在20°C下向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(38.6 mg, 0.12 mmol, 1.0當量)及HATU (66.3 mg, 0.17 mmol, 1.5當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加3-胺基戊烷-1,5-二醇(18.0 mg, 0.15 mmol, 1.3當量)及TEA (35.3 mg, 0.35 mmol, 49 µL, 3當量)。在20°C下攪拌混合物16小時。濃縮反應混合物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 100×30 mm×3 µm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：35%-65%，8.5 min)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(3.2 mg, 7 µmol, 6.2%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.891 min, C₂₃H₂₂F₃NO₄之質量計算值：433.15, m/z實測值434.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (brd, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (brd, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (brd, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.69 (brt, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.97 - 1.77 (m, 4H)。

實例92：(R)-*N*-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物122)及(R)-*N*-(1-(1-(4-羥基丁基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物123)



3-[(1R)-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯

【0465】 在25°C下向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(350 mg, 1.05 mmol, 1當量)、HATU (600.8 mg, 1.58 mmol, 1.5當量)於DMF (5 mL)中之混合物添加DIPEA (408.4 mg, 3.16 mmol, 0.55 mL, 3當量)。添加之後，在25°C下攪拌混合物0.5小時，且隨後添加含(R)-3-(1-胺基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(246.8 mg, 1.05 mmol, 1當量)之DMF (3 mL)。在25°C下攪拌所得混合物15.5小時。將殘餘物傾入H₂O (30 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (20 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由快速矽膠層析(20 g SepaFlash®二氧化矽快速層析管柱，EA/PE：0至40%)純化，得到呈黃色固體狀之3-[(1R)-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(465 mg, 0.80 mmol, 75.6%產率)。

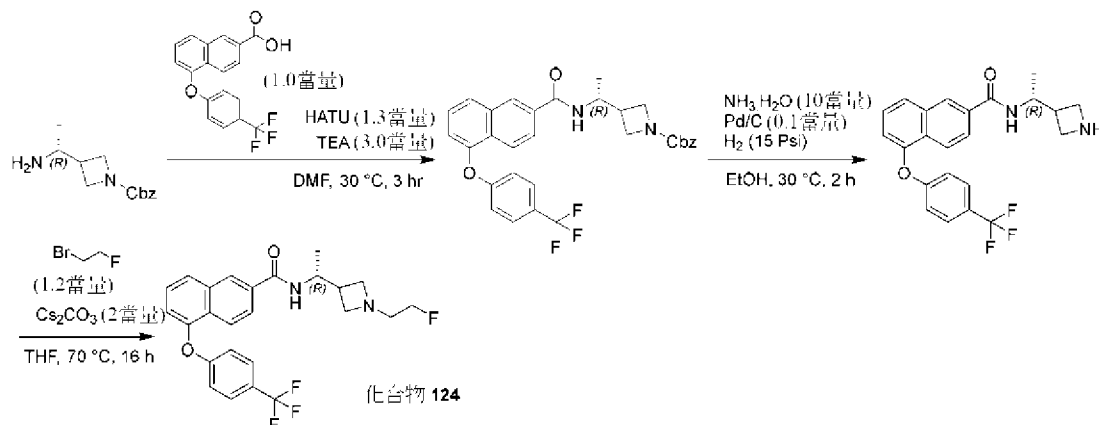
(R)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物122)及(R)-N-(1-(1-(4-羥基丁基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物123)

【0466】 在N₂下向3-[(1R)-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺

基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(350 mg, 0.64 mmol, 1當量)於THF (2 mL)中之溶液中添加Pd/C (30 mg, 10%)。將懸浮液在真空下脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂ (15 psi)下在25°C下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物且用MeOH (10 mL×2)洗滌濾餅。在真空中濃縮濾液，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：25%-55%，8.5 min)純化，得到95 mg化合物，且隨後化合物藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₄OH ETOH]；B%：45%-45%，min)純化，得到呈白色固體狀之化合物**122** (61.4 mg, 0.14 mmol, 22.5%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.782 min, C₂₃H₂₁F₃N₂O₂之質量計算值：414.16, m/z實測值415.2 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 3H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 4.34 - 4.12 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.26 - 3.10 (m, 1H), 3.01 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 1.12 - 1.03 (m, 3H)。呈黃色固體狀之化合物**123** (7.4 mg, 13.4 μmol, 2.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.781 min, C₂₇H₂₉F₃N₂O₃之質量計算值：486.21, m/z實測值487.3 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 4H), 3.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 2H), 1.35 -

1.23 (m, 4H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H)。

實例93：*(R)*-*N*-(1-(1-(2-氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物124)



(R)-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯

【0467】在30°C下向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(500 mg, 1.50 mmol, 1當量)、1 (387.8 mg, 1.66 mmol, 1.1當量)及HATU (743.8 mg, 1.96 mmol, 1.3當量)於DMF (5 mL)中之溶液中添加TEA (456.8 mg, 4.51 mmol, 0.63 mL, 3當量)且在30°C下攪拌混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(20 mL)稀釋殘餘物且用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash®二氧化矽快速層析管柱，溶離劑：以30 mL/min 0至50%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化，得到呈白色固體狀之*(R)*-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(750 mg, 1.31 mmol, 87.2%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.988 min, C₃₁H₂₇F₃N₂O₄之質量計算值：548.19, m/z實測值549.1 [M+H]⁺。

(R)-*N*-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

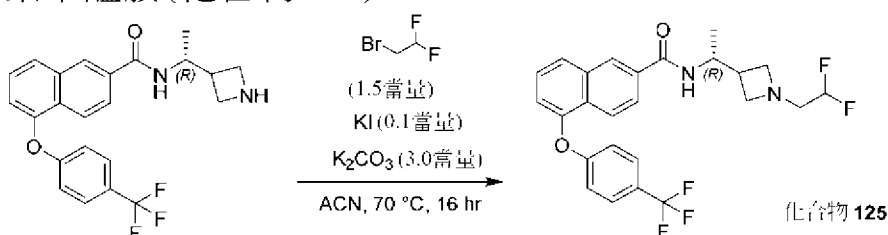
【0468】 在30°C下向(*R*)-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(700 mg, 1.28 mmol, 1當量)及NH₃.H₂O (1.79 g, 12.76 mmol, 1.97 mL, 25%, 10當量)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加Pd/C (135.8 mg, 0.13 mmol, 10%, 0.1當量), 且混合物用H₂吹掃且脫氣3次, 且隨後在30°C下在H₂ (15 Psi)下攪拌2小時。過濾反應混合物以移除固體且在減壓下濃縮濾液, 得到呈白色固體狀之(*R*)-*N*-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(500 mg, 1.18 mmol, 92.7%產率), 其直接用於下一步驟。LCMS (ESI): RT = 0.776 min, C₂₃H₂₁F₃N₂O₂之質量計算值: 414.16, m/z 實測值415.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.7, 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (br dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 5.8, 7.9 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 5.7, 7.8 Hz, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

(*R*)-*N*-(1-(1-(2-氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0469】 在30°C下向(*R*)-*N*-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(50 mg, 0.12 mmol, 1當量)及Cs₂CO₃ (157.2 mg, 0.48 mmol, 4當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1-溴-2-氟乙烷 (18.4 mg, 0.14 mmol, 1.2當量), 且在70°C下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物以移除固體且在減壓下濃縮濾液, 得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 移動相: [水

(0.05% HCl) -ACN] ; B% : 23%-53% , 11.5 min)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(3.1 mg , 6.2 μmol , 5.2%產率，HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.789 min, $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值：460.18, m/z 實測值 461.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 3H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.29 (dd, $J = 0.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 1H), 4.39 (brs, 1H), 4.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 3.64 - 3.42 (m, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

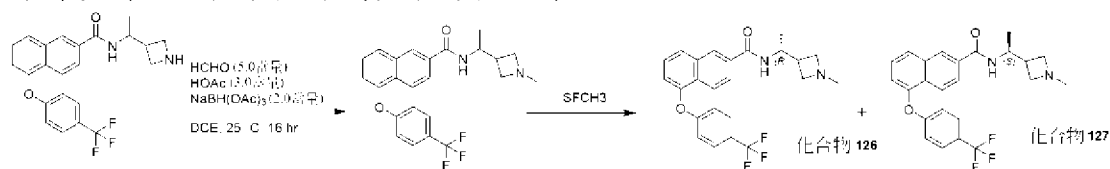
實例94：(R)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物125)



【0470】 在30°C下向(R)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(50 mg , 0.12 mmol , 1當量)、KI (2.0 mg , 12.1 μmol , 0.1當量)及 K_2CO_3 (50.0 mg , 0.36 mmol , 3當量)於ACN (2 mL)中之溶液中添加2-溴-1,1-二氟乙烷(26.2 mg , 0.18 mmol , 1.5當量)，且在70°C下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物以移除固體且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μm ；移動相：[水(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN]；B%：52%-82% , 11 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(19.9 mg , 41.2 μmol , 34.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.801 min, $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值：478.17, m/z 實測值 479.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.10 - 5.76 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.35 (br d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.76 (dt, *J* = 4.2, 16.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

實例95：(R)-N-(1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物126)及(S)-N-(1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物127)



N-[1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

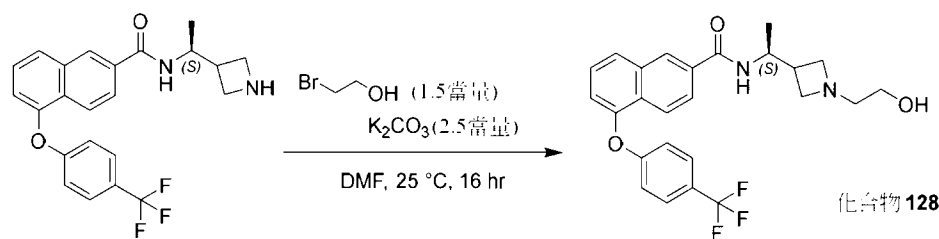
【0471】向N-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(150 mg, 0.36 mmol, 1 當量)及HCHO (146.9 mg, 1.81 mmol, 0.13 mL, 5 當量)於DCE (5 mL)中之溶液中添加HOAc (65.2 mg, 1.09 mmol, 62.1 μ L, 3 當量), 且在25 $^{\circ}$ C下攪拌1小時, 且隨後添加NaBH(OAc)₃ (153.4 mg, 0.72 mmol, 2 當量)。在25 $^{\circ}$ C下攪拌所得混合物15小時。隨後添加冰水(30 mL)且用NaOH水溶液(2 M)將混合物中和至pH=9至10。用EA (30 mL \times 3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μ m; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 21%-51%, 8.5 min)純化, 得到呈黃色固體狀之N-[1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(54.8

mg, 0.13 mmol, 35.3%產率)。

(R)-N-(1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物126)及**(S)-N-(1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物127)**

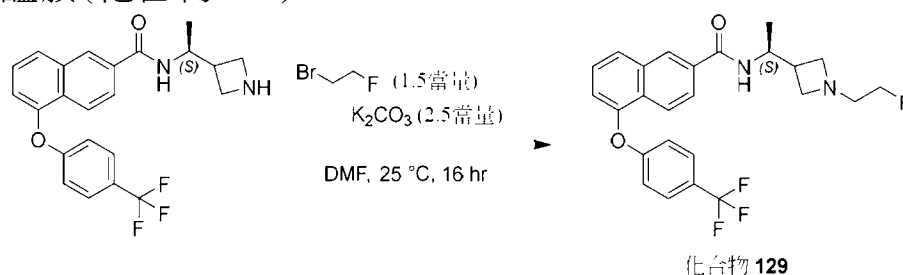
【0472】 N-[1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(45 mg, 0.11 mmol, 1當量)進一步藉由SFC (管柱: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm×30 mm, 5 μm); 移動相: [0.1% NH₃H₂O ETOH]; B%: 35%-35%, min)分離, 得到呈黃色固體狀之化合物**126** (7.6 mg, 17.74 μmol, 16.89%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.795 min, C₂₄H₂₃F₃N₂O₂之質量計算值: 428.17, m/z實測值429.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 3H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); 及呈白色固體狀之化合物**127** (8.8 mg, 20.3 μmol, 19.4%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.794 min, C₂₄H₂₃F₃N₂O之質量計算值: 412.18, m/z實測值413.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 4H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 7.57 (dd, *J* = 1.1, 7.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.25 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例96: **(S)-N-(1-(1-(2-羥乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物128)**



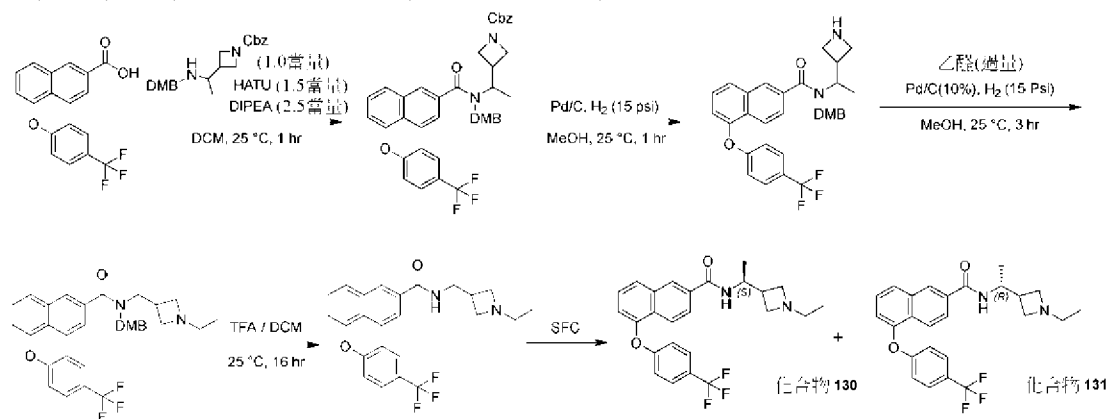
【0473】向(S)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(50 mg, 0.12 mmol, 1當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (41.7 mg, 0.30 mmol, 2.5當量)及2-溴乙醇(22.6 mg, 0.18 mmol, 1.5當量)。在25°C下攪拌混合物16小時。反應混合物用 H_2O (20 mL)稀釋且攪拌5分鐘。用EA (10 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm ；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：20%-50%，8.5 min)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(9.5 mg, 19.2 μmol , 15.9%產率，HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.779 min, $C_{25}H_{25}F_3N_2O_3$ 之質量計算值：458.18, m/z實測值 459.3 $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.22 - 3.90 (m, 4H), 3.64 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 3H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

實例97：(S)-N-(1-(1-(2-氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物129)



【0474】向(S)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(60 mg, 0.15 mmol, 1當量)於MeCN (1 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (50.0 mg, 0.36 mmol, 2.5當量)及1-溴-2-氟-乙烷(27.6 mg, 0.22 mmol, 2.6 μL, 1.5當量)。在60°C下攪拌混合物16小時。反應混合物用H₂O (30 mL)稀釋且攪拌5分鐘。用EA (15 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：25%-55%，8.5 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(13.2 mg, 26.6 μmol, 18.4%產率，HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.801 min, C₂₅H₂₄F₄N₂O₂之質量計算值：460.18, m/z 實測值461.2[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 - 10.81 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.83 - 4.62 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.30 - 3.85 (m, 4H), 3.63 - 3.42 (m, 2H), 3.10 (m, J=7.5 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H)。

實例98：(S)-N-(1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物130)及(R)-N-(1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物131)



3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯

【0475】 向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(1 g, 3.0 mmol, 1.0當量)於DCM (6 mL)中之溶液中添加HATU (1.72 g, 4.51 mmol, 1.5當量)、DIPEA (972.3 mg, 7.52 mmol, 1.31 mL, 2.5當量)及3-(1-((2,4-二甲氧基苯基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(1.16 g, 3.01 mmol, 1.0當量)。在25°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)純化，得到呈無色油狀之3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(1.3 g, 1.62 mmol, 53.7%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.133 min, $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$ 之質量計算值：698.26 m/z實測值699.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

N-[1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

【0476】 在 N_2 下向3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(0.6 g, 0.85 mmol, 1當量)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加Pd/C (0.25 g, 10%)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃若干次。在 H_2 (15 psi)下在25°C下攪拌混合物1小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之N-[1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(400 mg, 0.70 mmol, 82.5%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.933 min, $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 之質量計算值：564.22 m/z實測值565.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

***N*-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-*N*-[1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺**

【0477】 向*N*-[1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-*N*-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(200 mg, 0.35 mmol, 1當量)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加乙醛(194.7 mg, 4.42 mmol, 0.24 mL, 12.48當量)及Pd/C (50 mg, 10%)。將懸浮液在真空下脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂ (15 psi)下在25°C下攪拌混合物1小時。LC-MS展示3完全消耗且偵測到91%之所要化合物。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之*N*-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-*N*-[1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(150 mg, 粗產物)。LCMS (ESI): RT = 0.958 min, C₃₄H₃₅F₃N₂O₄之質量計算值: 592.25 m/z實測值593.1 [M+H]⁺。

***N*-[1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺**

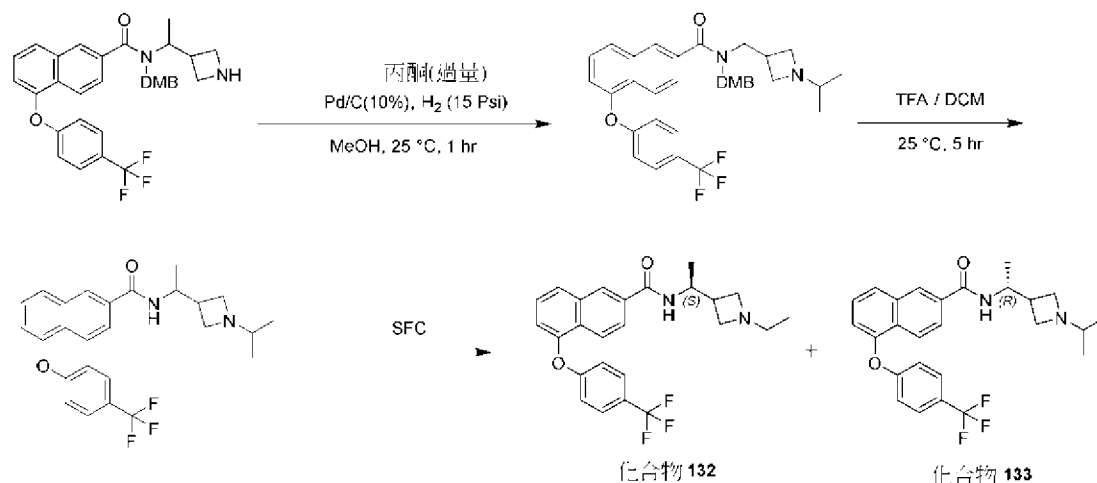
【0478】 向*N*-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-*N*-[1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(200 mg, 0.33 mmol, 1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (5.99 g, 52.5 mmol, 3.89 mL, 155.7當量)。在25°C下攪拌混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 22%-52%, 9.5 min)純化，得到呈白色固體狀之*N*-[1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(90 mg, 0.20 mol, 60.2%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.863 min, C₂₅H₂₅F₃N₂O₂之質量計算值: 442.19 m/z實測值433.1 [M+H]⁺。

(S)-N-(1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物130)及(R)-N-(1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物131)

【0479】 *N*-[1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(90 mg)藉由製備型SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O ETOH]；B%：20%-20%，min)純化，得到呈兩種白色固體狀之化合物**130** (9.6 mg, 21.5 μmol, 10.5%產率)及化合物**131** (13.6 mg, 30.5 μmol, 15.0%產率)。化合物**130** LCMS (ESI): RT = 0.875 min, C₂₅H₂₅F₃N₂O₂之質量計算值：442.19 m/z實測值433.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.32 - 3.90 (m, 4H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.11 (sxt, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。化合物**131** LCMS (ESI): RT = 0.863 min, C₂₅H₂₅F₃N₂O₂之質量計算值：442.19 m/z實測值433.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.38 (dd, *J* = 6.8, 9.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.22 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.71 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例99：(S)-N-(1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧

基)-2-萘甲醯胺(化合物132)及(R)-N-(1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物133)



N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-*N*-[1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

【0480】向*N*-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-*N*-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(200 mg, 0.35 mmol, 1當量)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加丙酮(256.7 mg, 4.42 mmol, 0.32 mL, 12.48當量)及Pd/C (100 mg, 10%)。將懸浮液在真空下脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂ (15 psi)下在25 °C下攪拌混合物1小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇=100/1至10/1)純化，得到呈白色固體狀之*N*-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-*N*-[1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(150 mg, 0.24 mmol, 69.80%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.965 min, C₃₅H₃₇F₃N₂O₄之質量計算值: 606.27 m/z實測值607.1 [M+H]⁺。

N-[1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺

【0481】向*N*-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-*N*-[1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(100 mg, 0.16 mmol, 1

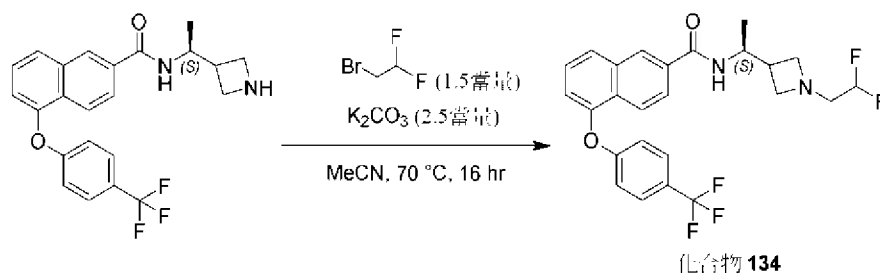
當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (2.93 g, 25.6 mmol, 1.90 mL, 155.7當量)。在25°C下攪拌混合物5小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：25%-55%，8.5 min)純化，得到呈白色固體狀之*N*-[1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(50 mg, 0.10 mmol, 66.45%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.885 min, C₂₆H₂₇F₃N₂O₂之質量計算值：456.20 m/z 實測值457.0 [M+H]⁺。

(S)-*N*-[1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物132)及(R)-*N*-[1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物133)

【0482】 *N*-[1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(60 mg)藉由製備型SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm, 5 μm)純化；移動相：[0.1% NH₃H₂O ETOH]；B%：35%-35%，min)，得到呈兩種白色固體狀之**化合物132** (5.4 mg, 11.8 μmol, 9.0%產率)及**化合物133** (4.4 mg, 9.6 μmol, 7.3%產率)。化合物**132** LCMS (ESI): RT = 0.907 min, C₂₆H₂₇F₃N₂O₂之質量計算值：456.20 m/z實測值457.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (spt, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (dd, *J* = 4.1, 6.1 Hz,

6H)。化合物**133** LCMS (ESI): RT = 0.903 min, C₂₆H₂₇F₃N₂O₂之質量計算值: 456.20 m/z實測值457.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = .8 Hz, 2H), 4.42 - 4.20 (m, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (dd, *J* = 4.1, 6.1 Hz, 6H)。

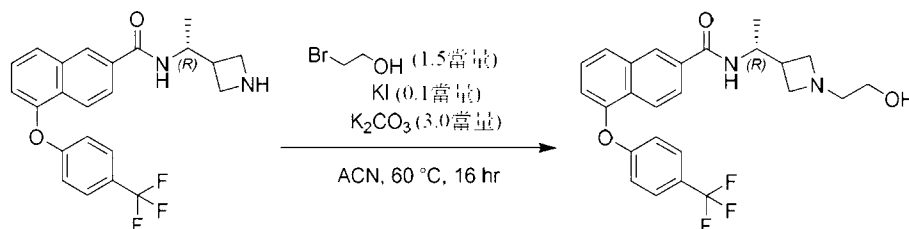
實例100: (S)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物134)



【0483】 向(S)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(75 mg, 0.18 mmol, 1當量)於MeCN (3 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (62.5 mg, 0.45 mmol, 2.5當量)及2-溴-1,1-二氟乙烷(39.4 mg, 0.27 mmol, 2.6 μL, 1.5當量)。在70°C下攪拌混合物16小時。反應混合物用H₂O (30 mL)稀釋且攪拌5分鐘。用EA (15 mL×3)萃取水相。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μm; 移動相: [水(0.04% NH₃H₂O)-ACN]; B%: 51%-81%, 11 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(26.8 mg, 54.9 μmol, 30.33%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.796 min, C₂₅H₂₃F₅N₂O₂之質量計算

值：478.17, m/z 實測值479.3 $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.09 - 5.75 (m, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 3.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

實例101：(R)-N-(1-(1-(2-羥乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物135)

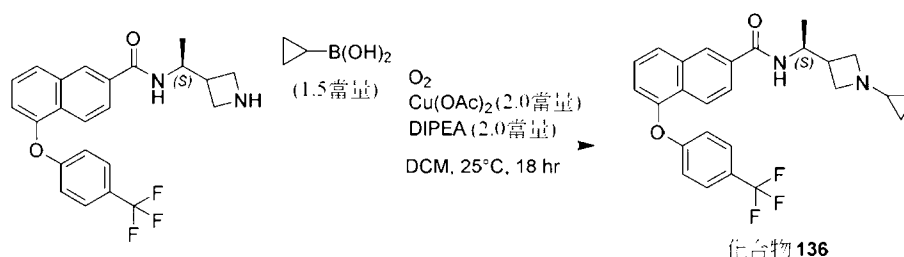


化合物 135

【0484】 在30°C下向(R)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(20.0 mg, 48 μ mol, 1當量)於ACN (0.5 mL)中之溶液中添加KI (0.8 mg, 4.8 μ mol, 0.1當量)、 K_2CO_3 (20.0 mg, 0.14 mmol, 3當量)及2-溴乙-1-醇(9.1 mg, 72 μ mol, 5 μ L, 1.5當量)。在60°C下攪拌反應物16小時。在減壓下濃縮反應物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC：(管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μ m；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：24%-54%，8.5 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.0 mg, 4.1 μ mol, 8.5%產率, HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.861 min, $C_{25}H_{25}F_3N_2O_3$ 之質量計算值：458.18, m/z 實測值459.3 $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.4$ Hz,

1H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.03 (brs, 1H), 4.39 (brd, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 3H), 3.95 (brs, 1H), 3.65 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.22 (brs, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

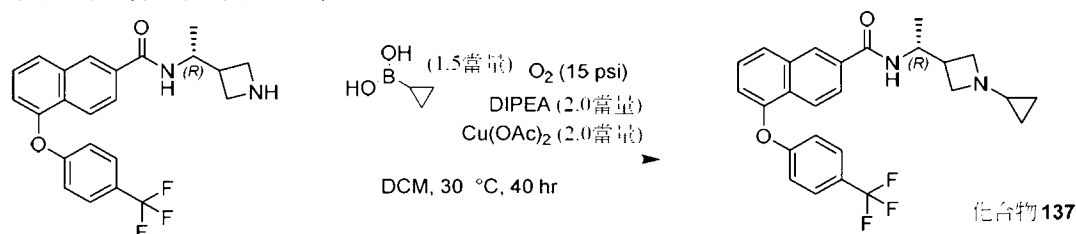
實例102：(S)-N-(1-(1-環丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物136)



【0485】在25°C下一次性向(S)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(60 mg, 0.14 mmol, 1當量)及環丙基硼酸(18.7 mg, 0.22 mmol, 1.5當量)於DCM (3 mL)中之混合物中添加Cu(OAc)₂ (52.6 mg, 0.29 mmol, 2當量)及DIPEA (37.4 mg, 0.29 mmol, 50.4 μL, 2當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用O₂吹掃若干次。在O₂ (15 psi)下在25°C下攪拌混合物18小時。過濾反應混合物且用EA (10 mL×2)洗滌濾餅。在真空中濃縮濾液，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μm；移動相：[水(0.04% NH₃H₂O)-ACN]；B%：55%-85%，11 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(12.6 mg, 26.9 μmol, 18.6%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.799 min, C₂₆H₂₅F₃N₂O₂之質量計算值：454.19, m/z實測值455.3 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 3.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J =$

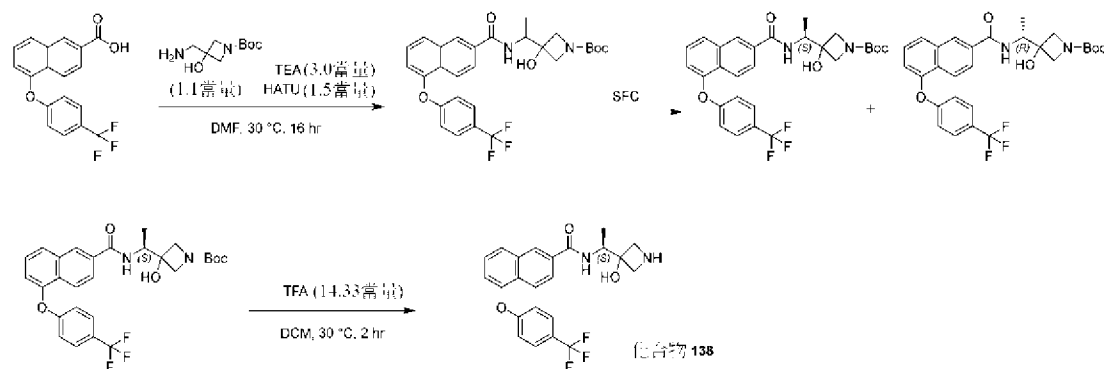
6.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.28 (m, 2H), 0.17 (m, 2H)。

實例103：(R)-N-(1-(1-環丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物137)



【0486】在30°C下一次性向(R)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(100.0 mg, 0.24 mmol, 1當量)及環丙基硼酸(31.1 mg, 0.36 mmol, 1.5當量)於DCM (6 mL)中之混合物中添加Cu(OAc)₂ (87.7 mg, 0.48 mmol, 2.0當量)及DIPEA (62.4 mg, 0.48 mmol, 84 μL, 2.0當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用O₂吹掃若干次。在O₂ (15 psi)下在30°C下攪拌混合物40小時。在減壓下濃縮反應物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC：(管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(0.05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：65%-95%，7.8 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(9.73 mg, 21 μmol, 8.7%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.890 min, C₂₆H₂₅F₃N₂O₂之質量計算值：454.19, m/z實測值455.3 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 3.28 (brs, 3H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 1.83 (brs, 1H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.35 - 0.24 (m, 2H), 0.19 (brs, 2H)。

實例 104：(S)-N-(1-(3-羥基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物 138)



3-羥基-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0487】 在30°C下向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(150.0 mg, 0.45 mmol, 1.0當量)及HATU (257.5 mg, 0.68 mmol, 1.5當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加3-(1-胺基乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(107.4 mg, 0.50 mmol, 1.1當量)及TEA (137.0 mg, 1.35 mmol, 0.2 mL, 3.0當量)。在30°C下攪拌混合物16小時。反應混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用水(20 mL×2)及鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在減壓下濃縮反應物，得到殘餘物，其藉由快速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽快速層析管柱，溶離劑：以20 mL/min 0至75%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化，得到呈無色油狀之3-羥基-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(175.0 mg, 0.32 mmol, 70.0%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.012 min, C₂₈H₂₉F₃N₂O₅之質量計算值：530.20, m/z實測值531.3 [M+H]⁺；

化合物3：(S)-3-羥基-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯 化合物4：(R)-3-羥基-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)

苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

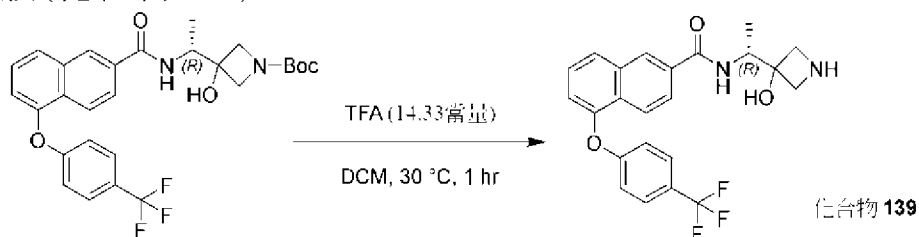
【0488】 3-羥基-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O IPA]；B%：25%-25%，min)純化，得到呈白色固體狀之(S)-3-羥基-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(50.0 mg, 90 μmol, 48.0%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.014 min, C₂₈H₂₉F₃N₂O₅之質量計算值：530.20, m/z實測值531.4 [M+H]⁺；及呈白色固體狀之(R)-3-羥基-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(43 mg, 79 μmol, 42.1%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.016 min, C₂₈H₂₉F₃N₂O₅之質量計算值：530.20, m/z實測值531.4 [M+H]⁺。

(S)-N-(1-(3-羥基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0489】 在30°C下向(S)-3-羥基-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(50.0 mg, 94.0 μmol, 1.0當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (154.0 mg, 1.35 mmol, 0.1 mL, 14.33當量)。在30°C下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC：(管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(0.225% FA)-ACN]；B%：16%-46%，8.5 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.06 mg, 4 μmol, 4.5%產率，FA)。LCMS (ESI): RT = 0.856 min, C₂₃H₂₁F₃N₂O₃之質量計算值：430.15, m/z實測值431.3 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (brd, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.37 (brs, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 3H),

7.74 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (brd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.07 (brd, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.91 (brd, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.68 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 1.15 (brd, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

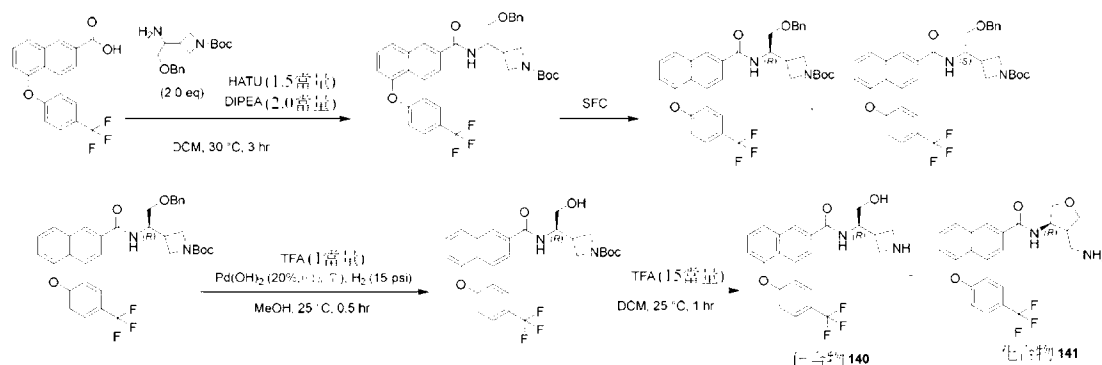
實例105：(R)-N-(1-(3-羥基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物139)



【0490】 在30°C下向(R)-3-羥基-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(43.0 mg, 81 μ mol, 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (132.4 mg, 1.16 mmol, 86 μ L, 14.33當量)。在30°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC：(管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μ m；移動相：[水(0.225% FA)-ACN]；B%：16%-46%，8.5 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.7 mg, 6 μ mol, 7.2%產率，FA)。LCMS (ESI): RT = 0.859 min, C₂₃H₂₁F₃N₂O₃之質量計算值：430.15, m/z 實測值431.3 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 - 8.57 (m, 2H), 8.39 (brs, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 3H), 7.74 (brd, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.64 (brt, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.41 (brs, 1H), 4.05 (brd, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.89 (brd, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.64 (brs, 1H), 1.15 (brd, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

實例106：(R)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)-2-羥乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-

2-萘甲醯胺(化合物140)及N-((3R)-4-(胺基甲基)四氫呋喃-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物141)



3-[2-苯甲氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0491】 向化合物5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(250 mg, 0.75 mmol, 1當量)及HATU (429.1 mg, 1.13 mmol, 1.5當量)於DCM (4 mL)中之溶液中添加化合物3-(1-胺基-2-(苯甲氧基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(461.0 mg, 1.50 mmol, 2當量)及DIEA (194.4 mg, 1.50 mmol, 0.26 mL, 2當量)。在30°C下攪拌混合物3小時。在真空中濃縮反應混合物。隨後殘餘物用EA (15 mL×3)稀釋,用H₂O (10 mL)及鹽水(10 mL×2)洗滌,經Na₂SO₄乾燥,過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 60%-90%, 8.5 min)純化。獲得呈黃色固體狀之3-[2-苯甲氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(115 mg, 0.18 mmol, 24.3%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.055 min, C₃₅H₃₅F₃N₂O₅之質量計算值: 620.25 m/z 實測值 621.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08

(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.11 - 2.89 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

3-[(1R)-2-苯甲氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯及3-[(1S)-2-苯甲氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0492】 3-[2-苯甲氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(115 mg, 0.18 mmol, 1當量)之分離方法係藉由SFC開發。外消旋體藉由對掌性SFC (管柱: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm, 5 μ m); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH]; B%: 30%-30%, min)分離。獲得呈無色油狀之3-[(1R)-2-苯甲氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(52 mg, 82.9 μ mol, 44.7%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.048 min, $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 之質量計算值: 620.25 m/z實測值621.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。獲得呈無色油狀之3-[(1S)-2-苯甲氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(50 mg, 78.9 μ mol, 42.6%產率)。LCMS (ESI): RT = 1.050 min, $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 之質量計算值: 620.25 m/z實測值621.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

3-[(1R)-2-羥基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0493】 向3-[(1R)-2-苯甲氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(52 mg, 83.7 μ mol, 1當量)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (5.8 mg, 8.3 μ mol, 20%, 0.1當

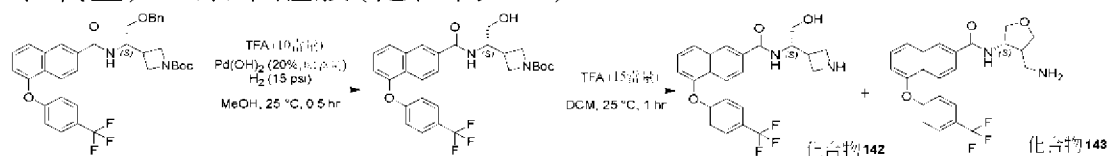
量)及TFA (9.5 mg, 83.7 μmol , 6 μL , 1當量)。將混合物脫氣且用 H_2 吹掃3次,且在 25°C 下在 H_2 氛圍(15 psi)下攪拌0.5小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液。粗產物直接用於下一步驟。呈白色固體狀之3-[(1R)-2-羥基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(37 mg, 62.7 μmol , 74.9%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.912 min, $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 之質量計算值: 530.20 m/z實測值531.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.73 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 4.07 (td, $J = 8.7, 11.8$ Hz, 2H), 3.94 (dd, $J = 5.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 3H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

(R)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)-2-羥乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 (化合物140)及N-((3R)-4-(胺基甲基)四氫呋喃-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物141)

【0494】 向3-[(1R)-2-羥基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(35 mg, 65.9 μmol , 1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (112.8 mg, 0.98 mmol, 73 μL , 15當量)。在 25°C 下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮反應混合物。用飽和 NaHCO_3 水溶液調節殘餘物pH=8,用EA (15 mL \times 3)萃取。合併之有機相用 H_2O (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥,過濾且在真空中濃縮。粗產物藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μm ; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 15%-45%, 8.5 min)純化。獲得呈黃色油狀之化合物**141** (7.5 mg, 16.0 μmol , 24.3%產率, HCl)。

LCMS (ESI): RT = 0.733 min, $C_{23}H_{21}F_3N_2O_3$ 之質量計算值: 430.15 m/z 實測值431.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 1H)。獲得呈黃色油狀之化合物**140** (3.8 mg, 8.1 μ mol, 12.3% 產率, HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.751 min, $C_{23}H_{21}F_3N_2O_3$ 之質量計算值: 430.15 m/z 實測值431.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.50 (td, $J = 5.5, 8.9$ Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H)。

實例107: (S)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)-2-羥乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物142)及N-((3S)-4-(胺基甲基)四氫呋喃-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物143)



3-[(1S)-2-羥基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0495】向化合物3-[(1S)-2-羥基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(50 mg, 80.5 μ mol, 1 當量)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (5.6 mg, 8.0 μ mol,

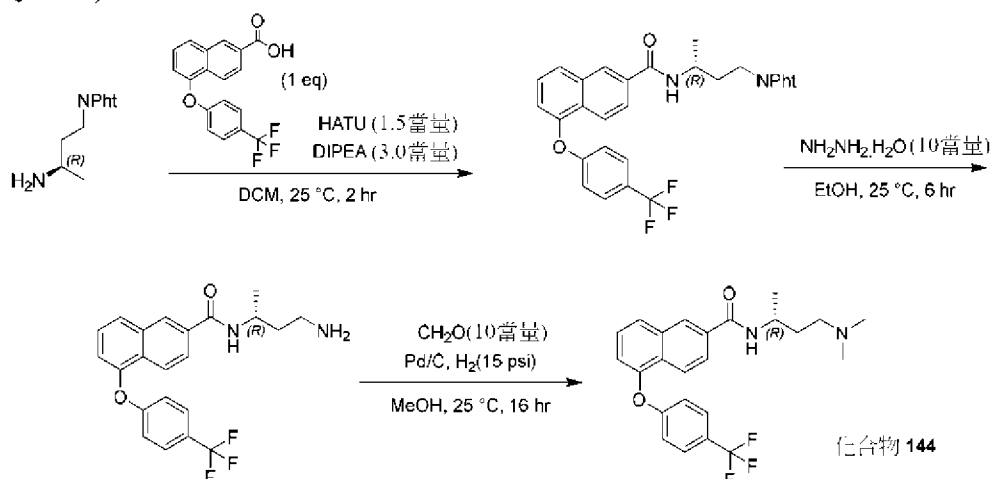
20%，0.1當量)及TFA (91.8 mg，0.80 mmol，59 μ L，10當量)。將混合物脫氣且用 H_2 吹掃3次，且在25 $^{\circ}$ C下在 H_2 氛圍(15 psi)下攪拌0.5小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液。粗產物直接用於下一步驟。獲得呈白色固體狀之3-[(1S)-2-羥基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(38 mg，65.9 μ mol，81.8%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.915 min, $C_{28}H_{29}F_3N_2O_5$ 之質量計算值：530.20 m/z實測值531.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.73 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.07 (td, $J = 8.6, 11.9$ Hz, 2H), 3.94 (dd, $J = 5.6, 8.9$ Hz, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 3H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

(S)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)-2-羥乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺
(化合物142)及**N-((3S)-4-(胺基甲基)四氫呋喃-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺**(化合物143)

【0496】 向3-[(1S)-2-羥基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-羰基]胺基]乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(35 mg，65.9 μ mol，1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (112.8 mg，0.98 mmol，73 μ L，15當量)。在25 $^{\circ}$ C下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮反應混合物。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液調節殘餘物pH=9，用EA (15 mL \times 3)萃取。合併之有機相用 H_2O (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μ m；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：15%-45%，8.5min)純化。

獲得呈黃色油狀之化合物**143** (9.1 mg, 19.5 μmol , 29.6%產率, HCl)。
 LCMS (ESI): RT = 0.735 min, $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 之質量計算值: 430.15 m/z
 實測值431.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.28
 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.72 -
 7.65 (m, 3H), 7.31 (dd, $J = 0.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H),
 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.73 - 3.60
 (m, 2H), 2.58 - 2.44 (m, 1H)獲得呈黃色油狀之化合物**142** (2.4 mg, 5.1
 μmol , 7.7%產率, HCl)。
 LCMS (ESI): RT = 0.753 min, $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$
 之質量計算值: 430.15 m/z 實測值431.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (400 MHz,
 CD_3OD) δ 8.52 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 - 7.88
 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 - 7.23
 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.50 (td, $J = 5.5, 8.8$ Hz, 1H), 4.20 -
 4.07 (m, 4H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H)。

實例108: (R)-N-(4-(二甲胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲
 醯胺(化合物144)



(R)-N-(4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-
 2-萘甲醯胺

【0497】向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(500 mg, 1.50 mmol, 1當量)及HATU (855.5 mg, 2.25 mmol, 1.5當量)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (581.5 mg, 4.50 mmol, 0.78 mL, 3當量)。添加之後，在相同溫度(25°C)下攪拌混合物0.5小時，且隨後添加2-[(3R)-3-胺基丁基]異吡啶-1,3-二酮(327.3 mg, 1.50 mmol, 1當量, HCl)。在25°C下攪拌混合物1.5小時。向反應混合物添加H₂O (20 mL)且用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash® 二氧化矽快速層析管柱，溶離劑：以30 mL/min 0至30%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈白色固體狀之化合物N-[(1R)-3-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(620 mg, 1.09 mmol, 72.9%產率)。

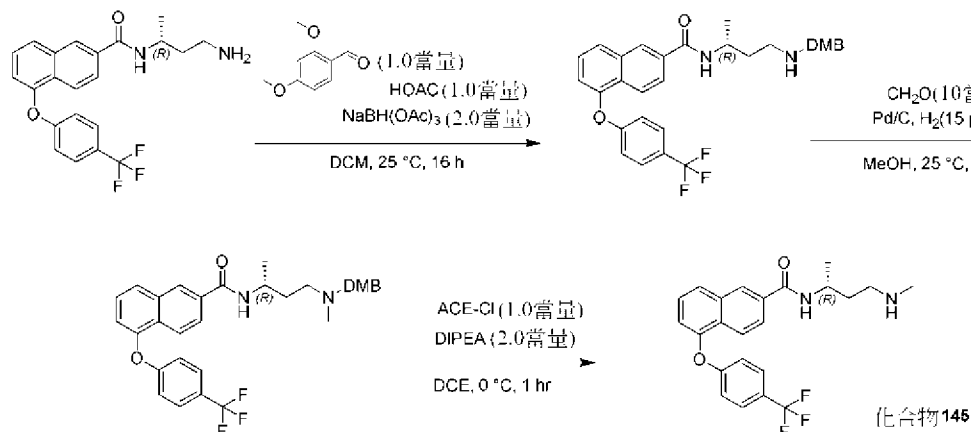
(R)-N-(4-胺基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0498】向N-[(1R)-3-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(620 mg, 1.16 mmol, 1當量)於EtOH (8 mL)中之溶液中添加NH₂NH₂·H₂O (685.7 mg, 11.64 mmol, 0.66 mL, 85%, 10當量)。在25°C下攪拌混合物6小時。過濾反應混合物。用EtOH (10 mL)洗滌濾餅，在減壓下濃縮有機層，得到殘餘物。向殘餘物添加H₂O (10 mL)且用DCM (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。其未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀之化合物N-[(1R)-3-胺基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(489 mg, 1.08 mmol, 92.8%產率)。

(R)-N-(4-(二甲胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0499】 在H₂下向N-[(1R)-3-胺基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(50 mg, 0.12 mmol, 1當量)及甲醛(100.8 mg, 1.24 mmol, 92.5 μL, 10當量)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加Pd/C (30 mg, 0.12 mmol, 10%, 1.00當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂ (15 psi)下在25°C下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮有機層，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：20%-50%，6.5 min)純化。獲得呈白色固體狀之標題化合物(22.9 mg, 49.0 μmol, 39.4%產率，HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.867 min, C₂₄H₂₅F₃N₂O₂之質量計算值：430.46 m/z實測值431.3[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.08 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 2H), 7.88 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.32 (br s, 1H), 3.29 - 3.05 (m, 2H), 2.81 (br d, *J* = 18.1 Hz, 6H), 2.53 - 2.08 (m, 2H), 1.44 (br d, *J* = 5.3 Hz, 3H)。

實例109：(R)-N-(4-(甲基胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物145)



(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0500】 向N-[(1R)-3-胺基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(100 mg, 0.24 mmol, 1當量)及2,4-二甲氧基苯甲醛(41.2 mg, 0.24 mmol, 1當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加AcOH (14.9 mg, 0.24 mmol, 14 μ L, 1當量)及NaBH(OAc)₃ (105.3 mg, 0.49 mmol, 2當量)。在25°C下攪拌混合物16小時。反應混合物用H₂O (5 mL)稀釋且用2 M NaOH中和至pH=7至8, 接著用DCM (15 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。其未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀之化合物N-[(1R)-3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(122 mg, 0.16 mmol, 67.5%產率)。

(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯基)(甲基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

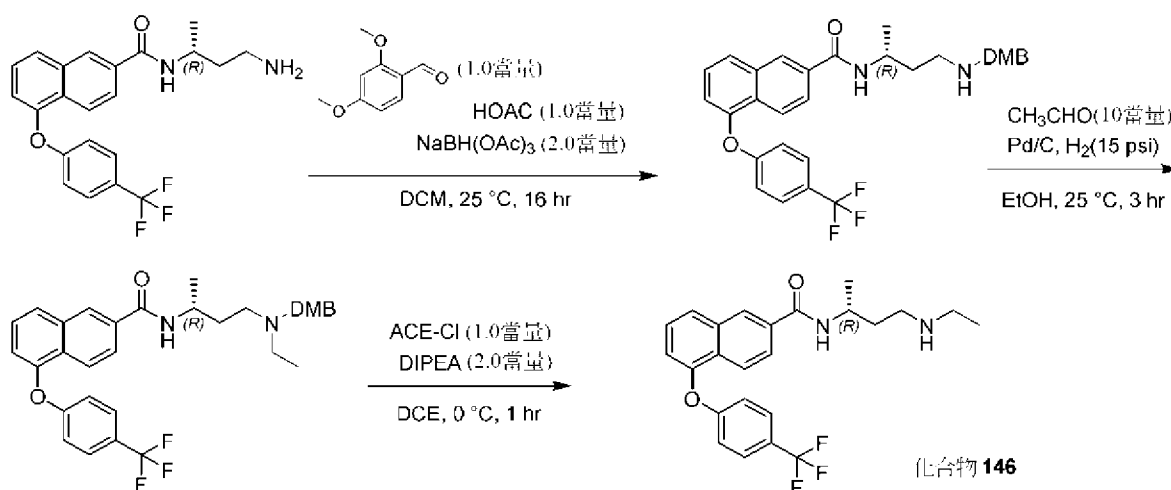
【0501】 在H₂下向N-[(1R)-3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(122 mg, 0.16 mmol, 1當量)及甲醛(136.1 mg, 1.68 mmol, 0.12 mL, 10當量)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加Pd/C (100 mg, 0.16 mmol, 16 μ L, 10%, 1當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂ (15 psi)下在25°C下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®二氧化矽快速層析管柱, 溶離劑: 以20 mL/min 0至10% DCM/MeOH)純化。獲得呈無色油狀之化合物N-[(1R)-3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-甲基-胺基]-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]

基]萘-2-甲醯胺(41 mg, 58.6 μmol , 34.9%產率)。

(R)-N-(4-(甲基胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0502】 在0°C下向N-[(1R)-3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-甲基-胺基]-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(41 mg, 72.3 μmol , 1當量)於DCE (1 mL)中之溶液中添加DIPEA (18.7 mg, 0.14 mmol, 25 μL , 2當量)及氯甲酸1-氯乙酯(ACE-Cl) (10.3 mg, 72.3 μmol , 1當量)。隨後在0°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除DCE, 得到殘餘物。用MeOH (5 mL)淬滅殘餘物且在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75 \times 30 mm \times 3 μm ; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 6.5 min)純化。獲得呈白色固體狀之標題化合物(6.9 mg, 14.9 μmol , 20.6%產率, HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.873 min, C₂₃H₂₃F₃N₂O₂之質量計算值: 416.44 m/z實測值417.3[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.84 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.95 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.05 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.25 (br s, 1H), 3.28 - 2.78 (m, 2H), 2.61 (br s, 3H), 2.44 - 1.83 (m, 2H), 1.33 (br s, 3H)。

實例110: (R)-N-(4-(乙基胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物146)



(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0503】向N-[(1R)-3-胺基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(100 mg, 0.24 mmol, 1 當量)及2,4-二甲氧基苯甲醛(41.2 mg, 0.24 mmol, 1 當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加AcOH (14.9 mg, 0.24 mmol, 14 μL , 1 當量)及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (105.3 mg, 0.49 mmol, 2 當量)。在 25°C 下攪拌混合物16小時。反應混合物用 H_2O (5 mL)稀釋且用2 M NaOH中和至pH=7至8，接著用DCM (15 mL \times 3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash® 二氧化矽快速層析管柱，溶離劑：以25 mL/min 0至20%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈無色油狀之化合物(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(112 mg, 0.16 mmol, 66.8%產率)。

(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)(乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0504】在 H_2 下向N-[(1R)-3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-1-甲基

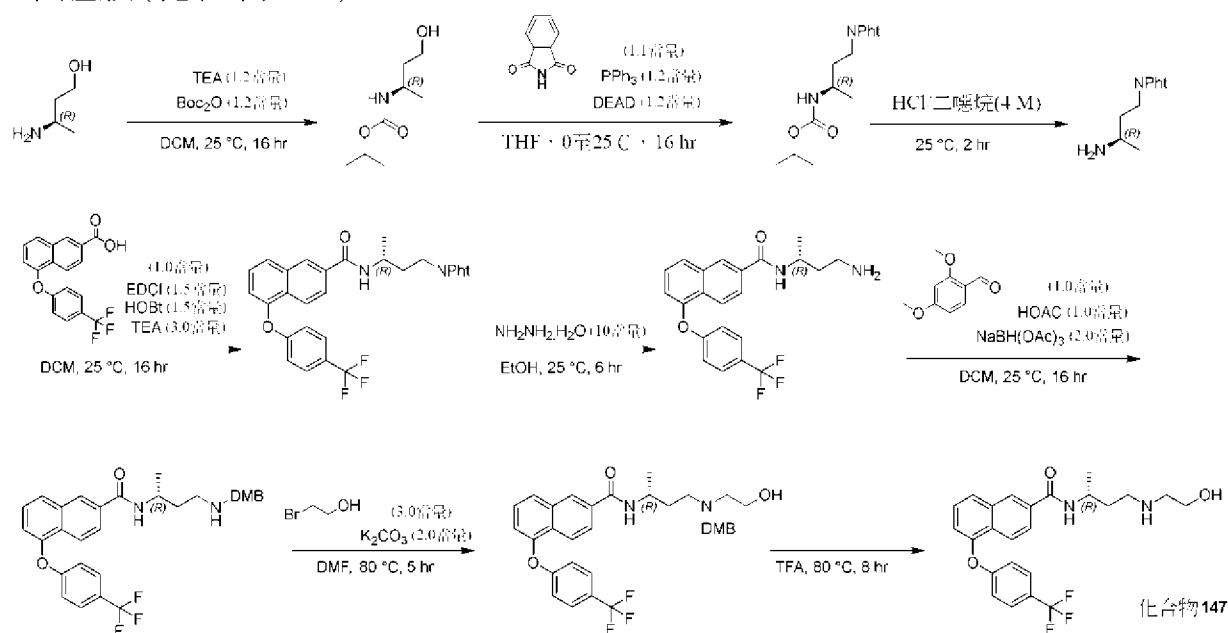
-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(112 mg, 0.16 mmol, 1當量)及乙醛(73.2 mg, 1.66 mmol, 93 μ L, 10當量)於EtOH (3 mL)中之溶液中添加Pd/C (100 mg, 0.16 mmol, 10%, 1.0當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂ (15 psi)下在25°C下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。其未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀之化合物(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯基)(乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(102 mg, 0.14 mmol, 84.5%產率)。

(R)-N-(4-(乙基胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0505】 在0°C下向N-[(1R)-3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-乙基-胺基]-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(102 mg, 0.17 mmol, 1當量)於DCE (2 mL)中之溶液中添加DIPEA (45.4 mg, 0.35 mmol, 61 μ L, 2當量)及氯甲酸1-氯乙酯(ACE-Cl) (25.1 mg, 0.17 mmol, 1當量)。隨後在0°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除DCE，得到殘餘物。用MeOH (10 mL)淬滅殘餘物且在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：3_Phenomenex Luna C18 75 \times 30 mm \times 3 μ m；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：25%-55%，6.5 min)純化。隨後殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150 \times 25 mm \times 5 μ m；移動相：[水(0.05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：53%-83%，7.8 min)純化。獲得呈黃色固體狀之標題化合物(11.9 mg, 27.7 μ mol, 15.7%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.896 min, C₂₄H₂₅F₃N₂O₂之質量計算值：430.46 m/z實測值431.4[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H),

7.89 (td, $J = 2.3, 8.7$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.40 - 4.13 (m, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 4H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

實例111：(R)-N-(4-((2-羥乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物147)



(R)-(4-羥基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0506】向(3R)-3-胺基丁-1-醇(5 g, 56.09 mmol, 1當量)於DCM (50 mL)中之溶液中添加TEA (6.81 g, 67.31 mmol, 9.37 mL, 1.2當量)及碳酸第三丁氧基羰基第三丁酯(14.69 g, 67.31 mmol, 15.46 mL, 1.2當量)。在25°C下攪拌混合物16小時。向反應混合物添加H₂O (50 mL)且用EA (50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash®二氧化矽快速層析管柱，溶離劑：以60 mL/min 0至30%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈無色油狀之化合物N-

[(1R)-3-羥基-1-甲基-丙基]胺基甲酸第三丁酯(19.4 g, 102.51 mmol, 91.3%產率)。

(R)-(4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0507】 向N-[(1R)-3-羥基-1-甲基-丙基]胺基甲酸第三丁酯(5 g, 26.42 mmol, 1當量)於THF (15 mL)中之溶液中添加PPh₃ (8.32 g, 31.70 mmol, 1.2當量)及異吡啶啉-1,3-二酮(4.28 g, 29.06 mmol, 1.1當量)。隨後在0°C下在N₂之惰性氛圍中將DEAD (5.52 g, 31.70 mmol, 5.76 mL, 1.2當量)添加至混合物中。在25°C下攪拌所得混合物16小時。向反應混合物添加H₂O (20 mL)且用EA (30 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水 (80 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®; 40 g SepaFlash®二氧化矽快速層析管柱，溶離劑：以40 mL/min 0至30%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈黃色固體狀之化合物(R)-(4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(11.7 g, 27.56 mmol, 86.9%產率)。

(R)-2-(3-胺基丁基)異吡啶啉-1,3-二酮

【0508】 向N-[(1R)-3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-1-甲基-丙基]胺基甲酸第三丁酯(8.3 g, 26.07 mmol, 1當量)於HCl/二噁烷(4 M, 95.59 mL, 14.67當量)中之溶液。在25°C下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。其未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物2-[(3R)-3-胺基丁基]異吡啶啉-1,3-二酮(6.6 g, 25.91 mmol, 99.3%產率, HCl)。

(R)-N-(4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0509】 在25°C下向5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲酸(900 mg, 2.71 mmol, 1當量)、EDCI (778.8 mg, 4.06 mmol, 1.5當量)、HOBt (548.9 mg, 4.06 mmol, 1.5當量)及TEA (822.2 mg, 8.13 mmol, 1.13 mL, 3當量)於DCM (3 mL)中之溶液添加。在25°C下攪拌混合物0.5小時。接著添加2-[(3R)-3-胺基丁基]異吲哚啉-1,3-二酮(827.9 mg, 3.25 mmol, 1.2當量, HCl)。在25°C下攪拌所得混合物15.5小時。向反應混合物添加H₂O (10 mL)且用EA (30 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash®二氧化矽快速層析管柱, 溶離劑: 以30 mL/min 0至30%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈白色固體狀之化合物(R)-N-(4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(1.3 g, 2.37 mmol, 87.4%產率)。

(R)-N-(4-胺基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0510】 向N-[(1R)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(1.3 g, 2.44 mmol, 1當量)於EtOH (15 mL)中之溶液中添加NH₂NH₂·H₂O (1.44 g, 24.41 mmol, 1.40 mL, 85%, 10當量)。在25°C下攪拌混合物6小時。過濾反應混合物。用EtOH (10 mL)洗滌濾餅, 在減壓下濃縮有機層, 得到殘餘物。向殘餘物添加H₂O (10 mL)且用DCM (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。其未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀之化合物(R)-N-(4-胺基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(905 mg, 2.19 mmol, 89.5%產率)。

(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0511】 向N-[(1R)-3-胺基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(855 mg, 2.12 mmol, 1當量)及2,4-二甲氧基苯甲醛(353.0 mg, 2.12 mmol, 1當量)於DCM (15 mL)中之溶液中添加AcOH (127.5 mg, 2.12 mmol, 0.12 mL, 1當量)及NaBH(OAc)₃ (900.6 mg, 4.25 mmol, 2當量)。在25°C下攪拌混合物16小時。向反應混合物添加H₂O (10 mL)且用DCM (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash® 二氧化矽快速層析管柱，溶離劑：以35 mL/min 0至15% DCM/MeOH)純化。獲得呈黃色油狀之化合物(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(1.16 g, 1.91 mmol, 89.8%產率)。

(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)(2-羥乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

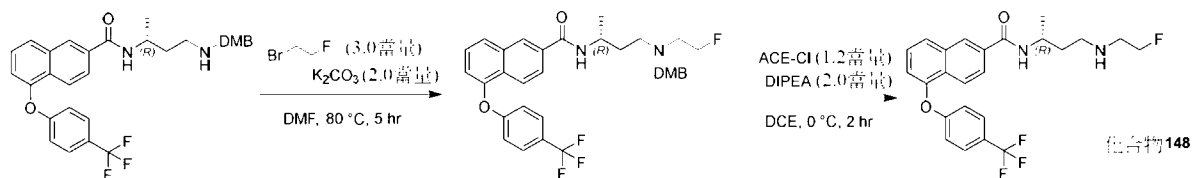
【0512】 向N-[(1R)-3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(100 mg, 0.18 mmol, 1當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (50.0 mg, 0.36 mmol, 2當量)及2-溴乙醇(67.8 mg, 0.54 mmol, 38.5 μL, 3當量)。在80°C下攪拌混合物5小時。向反應混合物添加H₂O (10 mL)且用DCM (15 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。其未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀之化合物(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)(2-羥乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲

基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(142 mg, 0.20 mmol, 76.8%產率)。

(R)-N-(4-((2-羥乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0513】 向(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)(2-羥乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(70 mg, 0.11 mmol, 1當量)於TFA (1.08 g, 9.45 mmol, 0.70 mL, 80.5當量)中之溶液。在80°C下攪拌混合物8小時。在減壓下濃縮反應混合物, 得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 6.5 min)純化。獲得呈白色固體狀之標題化合物(4.2 mg, 8.4 μmol, 7.2%產率, HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.861 min, C₂₄H₂₅F₃N₂O₃之質量計算值: 446.46 m/z 實測值 447.3[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.40 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 1.87 - 2.17 (m, 2 H) 3.04 - 3.25 (m, 4 H) 3.83 (t, J = 5.14 Hz, 2 H) 4.23 - 4.36 (m, 1 H) 7.13 (d, J = 8.53 Hz, 2 H) 7.24 (d, J = 7.53 Hz, 1 H) 7.60 (t, J = 8.03 Hz, 1 H) 7.66 (d, J = 8.78 Hz, 2 H) 7.88 - 7.96 (m, 2 H) 8.11 (d, J = 8.78 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H)。

實例112: (R)-N-(4-((2-氟乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物148)



(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)(2-氟乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0514】 向(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(150 mg, 0.27 mmol, 1當量)於DMF (1 mL)

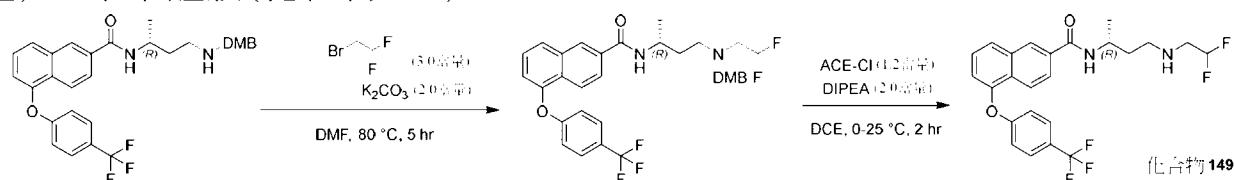
中之溶液中添加 K_2CO_3 (75.0 mg, 0.54 mmol, 2當量)及1-溴-2-氟乙烷 (103.3 mg, 0.81 mmol, 3當量)。在80°C下攪拌混合物5小時。向反應混合物添加 H_2O (10 mL)且用DCM (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®二氧化矽快速層析管柱，溶離劑：以20 mL/min 0至60%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈無色油狀之化合物(R)-N-(4-((2,4-二甲氧基苯基)(2-氟乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(71 mg, 0.11 mmol, 41.7%產率)。

(R)-N-(4-((2-氟乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0515】 在0°C下向N-[(1R)-3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-(2-氟乙基)胺基]-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(60 mg, 0.10 mmol, 1當量)於DCE (1 mL)中之溶液中添加DIPEA (25.9 mg, 0.20 mmol, 34.9 μ L, 2當量)及氯甲酸1-氯乙酯(ACE-Cl) (17.2 mg, 0.12 mmol, 1.2當量)。隨後在0°C至25°C下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除DCE，得到殘餘物。向殘餘物添加MeOH (5 mL)且在60°C下攪拌混合物0.5小時。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μ m; 移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]; B%：30%-60%，6.5 min)純化。獲得呈白色固體狀之標題化合物(23.6 mg, 48.8 μ mol, 48.7%產率, HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.869 min, $C_{24}H_{24}F_4N_2O_2$ 之質量計算值：448.45 m/z 實測值449.3[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.41 (d, J = 6.78 Hz, 3 H) 1.86 - 2.17 (m, 2 H) 3.09 - 3.26 (m, 2 H) 3.36 - 3.50 (m, 2 H) 4.23 - 4.41 (m, 1 H) 4.70 -

4.85 (m, 2 H) 7.14 (d, $J = 8.53$ Hz, 2 H) 7.25 (d, $J = 7.53$ Hz, 1 H) 7.60 (t, $J = 8.03$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J = 8.78$ Hz, 2 H) 7.88 - 7.99 (m, 2 H) 8.11 (d, $J = 8.78$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J = 1.26$ Hz, 1 H)。

實例113：(R)-N-(4-((2,2-二氟乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物149)



(R)-N-(4-((2,2-二氟乙基)(2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

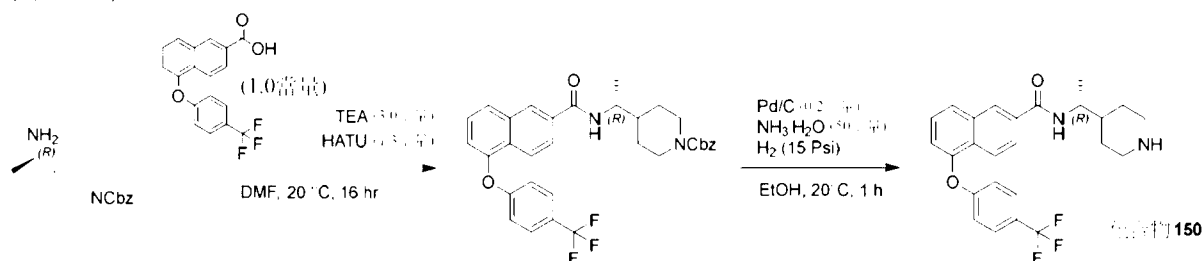
【0516】向N-[(1R)-3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(150 mg, 0.2 mmol, 1當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (75.0 mg, 0.54 mmol, 2當量)及2-溴-1,1-二氟-乙烷(118.0 mg, 0.81 mmol, 3當量)。在80°C下攪拌混合物5小時。向反應混合物添加 H_2O (10 mL)且用EA (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽快速層析管柱，溶離劑：以20 mL/min 0至40%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈無色油狀之化合物N-[(1R)-3-[2,2-二氟乙基-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(92 mg, 96.9 μ mol, 35.7%產率)。

(R)-N-(4-((2,2-二氟乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0517】在0°C下向N-[(1R)-3-[2,2-二氟乙基-[(2,4-二甲氧基苯基)

甲基]胺基]-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺(80 mg, 0.12 mmol, 1當量)於DCE (0.5 mL)中之溶液中添加DIEA (33.5 mg, 0.25 mmol, 45.2 μ L, 2當量)及氯甲酸1-氯乙酯(ACE-Cl) (22.2 mg, 0.15 mmol, 1.2當量)。隨後在0°C至25°C下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除DCE, 得到殘餘物。向殘餘物添加MeOH (5 mL)且在60°C下攪拌混合物0.5小時。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75 \times 30 mm \times 3 μ m; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 6.5 min)純化。獲得呈白色固體狀之標題化合物(15.4 mg, 30.7 μ mol, 23.6%產率, HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.888 min, C₂₄H₂₃F₅N₂O₂之質量計算值: 466.44 m/z 實測值467.3[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.42 (d, *J* = 6.63 Hz, 3 H) 1.92 - 2.18 (m, 2 H) 3.15 - 3.29 (m, 2 H) 3.61 (tt, *J* = 15.43, 3.77 Hz, 2 H) 4.23 - 4.40 (m, 1 H) 6.20 - 6.51 (m, 1 H) 7.14 (d, *J* = 8.63 Hz, 2 H) 7.25 (d, *J* = 7.25 Hz, 1 H) 7.61 (t, *J* = 7.94 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J* = 8.63 Hz, 2 H) 7.87 - 7.99 (m, 2 H) 8.12 (d, *J* = 8.75 Hz, 1 H) 8.53 (d, *J* = 1.50 Hz, 1 H)。

實例114: (R)-N-(1-(哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 (化合物150)



(R)-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【0518】 在20°C下向5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲酸(100 mg, 0.30 mmol, 1當量)、(R)-4-(1-胺基乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(86.9 mg,

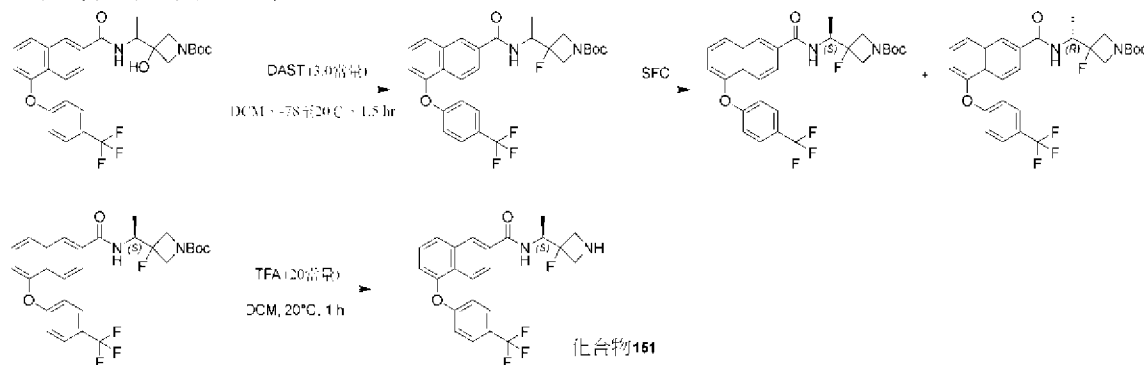
0.33 mmol, 1.1當量)及HATU (148.8 mg, 0.39 mmol, 1.3當量)於DMF (2 mL)中之溶液中逐滴添加TEA (91.4 mg, 0.90 mmol, 0.13 mL, 3當量), 且在20°C下攪拌混合物16小時。反應混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析 (ISCO®; 4 g SepaFlash® 二氧化矽快速層析管柱, 溶離劑: 以20 mL/min 0至60%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化, 得到呈無色油狀之(*R*)-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(160 mg, 0.27 mmol, 89.4% 產率)。LCMS (ESI): RT = 1.005min, C₃₃H₃₁F₃N₂O₄之質量計算值: 576.22, m/z實測值577.1 [M+1]⁺。

(*R*)-*N*-(1-(哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0519】 在20°C下向(*R*)-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(140 mg, 0.24 mmol, 1當量)及NH₃·H₂O (1.70 g, 12.14 mmol, 1.87 mL, 25%, 50當量)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加Pd/C (25.8 mg, 24.3 μmol, 10%, 0.1當量), 且用H₂吹掃混合物且脫氣3次, 且隨後在20°C下在H₂ (15 Psi)下攪拌1小時。過濾反應混合物以移除Pd/C且在減壓下濃縮濾液, 得到呈白色固體狀之標題化合物(101.4 mg, 0.23 mmol, 94.4% 產率)。LCMS (ESI): RT = 0.779 min, C₂₅H₂₅F₃N₂O₂之質量計算值: 442.19, m/z實測值443.1[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 6.4, 15.4 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 1.83

- 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實例115：(S)-N-(1-(3-氟氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物151)



3-氟-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0520】 在-78°C下向3-羥基-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 0.85 mmol, 1當量)於DCM (4 mL)中之溶液中添加DAST (410.2 mg, 2.54 mmol, 0.34 mL, 3當量), 且在-78°C下攪拌混合物1小時, 且隨後在20°C下再攪拌0.5小時。反應混合物用水(5 mL)淬滅, 接著用飽和NaHCO₃ (30 mL)稀釋且用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由快速矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash® 二氧化矽快速層析管柱, 溶離劑: 以30 mL/min 0至50%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化, 得到呈黃色固體狀之400 mg 樣品。400 mg樣品藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 移動相: [水(0.04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 60%-90%, 9.5 min)純化, 得到呈黃色固體狀之3-氟-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(190

mg, 0.36 mmol, 42.1% 產率)。LCMS (ESI): RT = 0.999 min, $C_{28}H_{28}F_4N_2O_4$ 之質量計算值: 532.20, m/z實測值533.1 [M+1]⁺。

(S)-3-氟-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

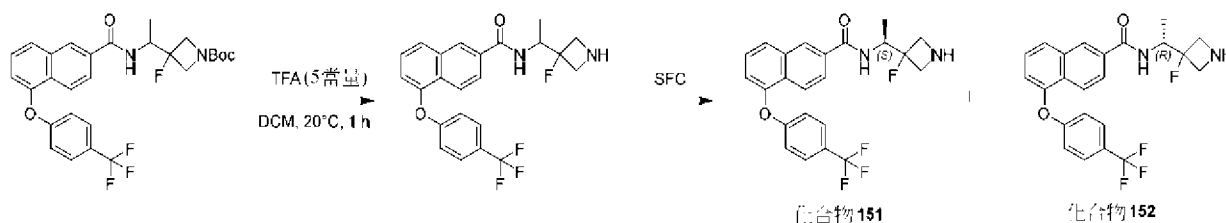
【0521】 3-氟-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯之樣品(90 mg, 0.17 mmol, 1當量)藉由SFC (管柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm, 10 μm); 移動相: [0.1% NH_3H_2O ETOH]; B%: 25%-25%, min)純化, 得到均呈白色固體狀之(S)-3-氟-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(30 mg, 56.3 μmol, 33.3%產率)及(R)-3-氟-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(40 mg, 74.4 μmol, 44.0%產率)。(S)-3-氟-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯: LCMS (ESI): RT = 1.002 min, $C_{28}H_{28}F_4N_2O_4$ 之質量計算值: 532.20, m/z實測值533.1 [M+1]⁺。(R)-3-氟-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯: LCMS (ESI): RT = 1.004 min, $C_{28}H_{28}F_4N_2O_4$ 之質量計算值: 532.20, m/z實測值533.1 [M+1]⁺。

(S)-N-(1-(3-氟氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0522】 在20°C下向(S)-3-氟-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(25 mg, 47.0 μmol, 1當量)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (107.1 mg, 0.94 mmol, 70 μL, 20當量), 且在20°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物, 得到殘餘物。樣品藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5

μm ；移動相：[水(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN]；B%：59%-89%，9.5 min)純化，得到呈灰色固體狀之標題化合物(5.0 mg，11.5 μmol ，24.6%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.784 min, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值：432.15, m/z 實測值433.0 $[\text{M}+1]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 (br d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.77 (br s, 1H), 5.40 - 5.25 (m, 1H), 4.16 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.00 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.89 (br d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 3H)。

實例116：(R)-N-(1-(3-氟氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物152)



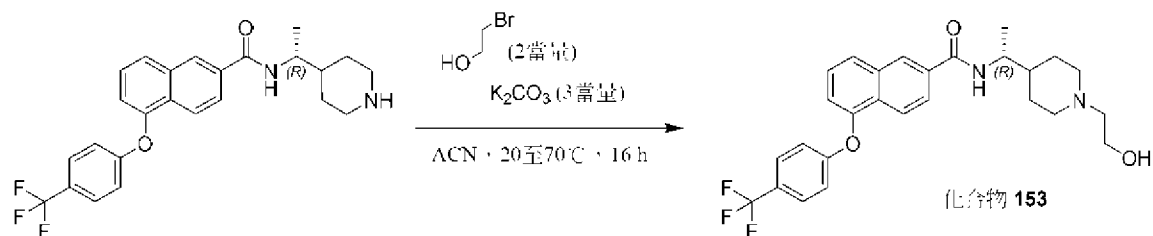
N-(1-(3-氟氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0523】在20°C下向3-氟-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(80 mg，0.15 mmol，1當量)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (85.7 mg，0.75 mmol，56 μL ，5當量)，且在20°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Ultimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μm ；移動相：[水(0.225% FA)-ACN]；B%：20%-50%，9.5 min)純化，得到呈無色油狀之N-(1-(3-氟氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(40 mg，83.6 μmol ，55.7%產率，FA)。LCMS (ESI): RT = 0.785 min, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值：432.15, m/z 實測值433.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

(R)-N-(1-(3-氟氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺

【0524】 *N*-(1-(3-氟氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺之樣品(40 mg, 92.5 μmol, 1當量)藉由SFC (管柱: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm×30 mm, 5 μm); 移動相: [0.1% NH₃H₂O MEOH]; B%: 25%-25%, min)純化, 得到均呈黃色固體狀之15 mg P1及13 mg P2。15 mg P1藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 移動相: [水(0.05% NH₃H₂O)-ACN]; B%: 59%-89%, 9.5 min)進一步純化, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(5.5 mg, 12.4 μmol, 13.4%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.785 min, C₂₃H₂₀F₄N₂O₂之質量計算值: 432.15, m/z實測值433.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.15 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.60 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (br s, 1H), 5.39 - 5.25 (m, 1H), 4.17 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.90 (br d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 3H)。

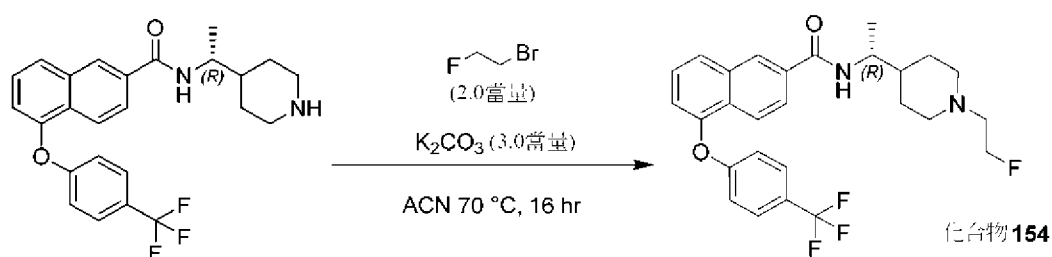
實例117: *(R)*-*N*-(1-(1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物153)



【0525】 向*(R)*-*N*-(1-(哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(40 mg, 90.4 μmol, 1當量)及2-溴乙-1-醇(22.6 mg, 0.18 mmol, 13 μL, 2當量)於ACN (1 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (37.5 mg,

0.27 mmol, 3當量), 且在70°C下攪拌反應物16小時。在減壓下濃縮混合物, 得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 6.5 min)純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(11.7 mg, 22.5 μmol, 24.9%產率, HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.850 min, C₂₇H₂₉F₃N₂O₃之質量計算值: 486.21, m/z實測值487.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.74 (br t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.53 (br d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.11 (br d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 1.89 (br d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.63 (br s, 3H), 1.20 - 1.16 (m, 3H)。

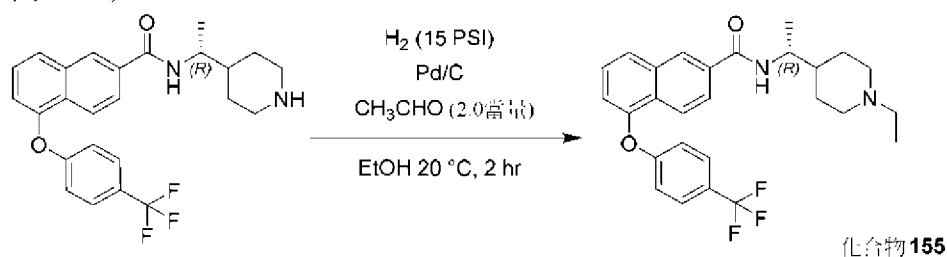
實例118: (*R*)-*N*-(1-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物154)



【0526】向(*R*)-*N*-(1-(哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(50.0 mg, 0.11 mmol, 1.0當量)及1-溴-2-氟乙烷(28.7 mg, 0.23 mmol, 13 μL, 2.0當量)於ACN (1 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (46.9 mg, 0.34 mmol, 3.0當量), 且在70°C下攪拌反應物16小時。在減壓下濃縮混合物, 得到殘餘物, 其藉由製備型HPLC: (管柱: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 移動相: [水(0.05% NH₃H₂O)-ACN]; B%:

55%-85%，7.8 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(37.4 mg，76 μmol ，67.6%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.878 min, $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值：488.21, m/z實測值489.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (s, 1H), 8.38 (brd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.62 - 4.43 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 2.96 (brs, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.26 - 1.88 (m, 2H), 1.72 (brd, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.45 (brs, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

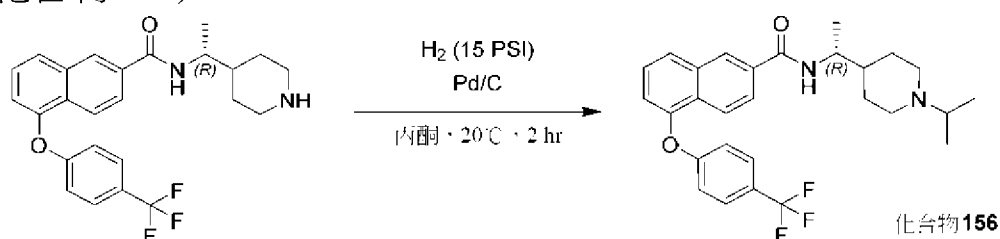
實例119：(R)-N-(1-(1-乙基哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物155)



【0527】向(R)-N-(1-(哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(40.0 mg，90 μmol ，1.0當量)及乙醛(19.9 mg，0.18 mmol，25 μL ，40%，2.0當量)於EtOH (1 mL)中之溶液中添加Pd/C (25.0 mg，23 μmol ，10%，0.26當量)，且反應物用 H_2 吹掃且脫氣，且接著在 20°C 下在 H_2 (15 PSI)下攪拌2小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC：(管柱：3_Phenomenex Luna C18 75 \times 30 mm \times 3 μm ；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：20%-50%，6.5 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.19 mg，12 μmol ，13.5%產率，HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.876 min, $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量計算值：470.22, m/z實測值

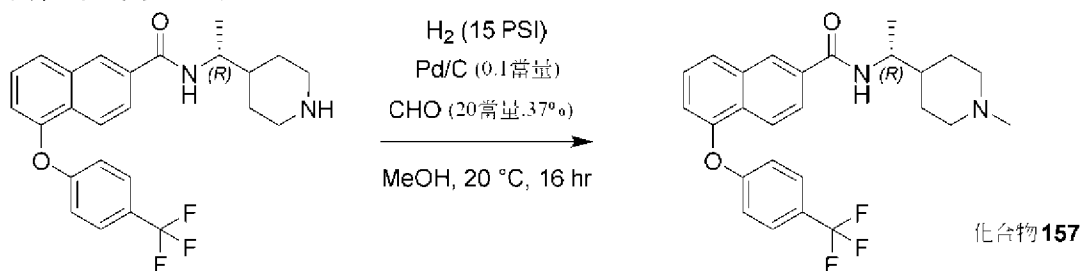
471.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.56 (brs, 1H), 7.96 (brs, 3H), 7.74 (brs, 2H), 7.63 (brs, 1H), 7.33 (brs, 1H), 7.15 (brs, 2H), 3.98 (brs, 1H), 3.02 (brs, 2H), 2.80 (brs, 4H), 1.87 (brs, 2H), 1.71 (brs, 3H), 1.21 (brd, *J* = 18.8 Hz, 8H)。

實例120：(R)-N-(1-(1-異丙基哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物156)



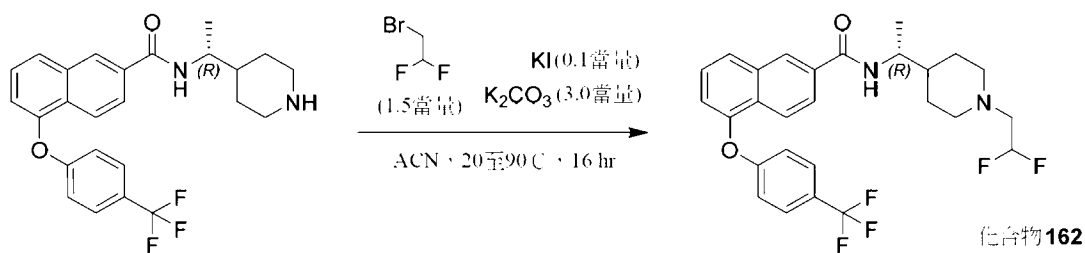
【0528】向(R)-N-(1-(哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(40.0 mg, 90 μmol, 1.0當量)於丙酮(1 mL)中之溶液中添加Pd/C (25.0 mg, 23 μmol, 10%, 0.26當量), 且反應物用H₂吹掃且脫氣, 且接著在20°C下在H₂(15 PSI)下攪拌2小時。在減壓下濃縮混合物, 得到殘餘物, 其藉由製備型HPLC：(管柱：3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：20%-50%，8.5 min)純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(2.0 mg, 4 μmol, 4.25%產率, HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.888 min, C₂₈H₃₁F₃N₂O₂之質量計算值：484.23, m/z實測值485.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 8.54 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (brs, 3H), 7.74 (brd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (brs, 1H), 7.32 (brd, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.15 (brd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.99 (brs, 1H), 3.44 - 3.44 (m, 1H), 3.34 - 3.33 (m, 1H), 2.89 (brs, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 5H), 1.25 (brd, *J* = 4.8 Hz, 6H), 1.18 (brd, *J* = 5.3 Hz, 3H)。

實例121：(R)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物157)



【0529】 在20°C下向(R)-N-(1-(哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(40 mg, 90.4 μmol, 1當量)及甲醛(146.7 mg, 1.81 mmol, 0.13 mL, 37%, 20當量)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加Pd/C (9.6 mg, 9.0 μmol, 10%, 0.1當量), 且用H₂吹掃混合物且脫氣3次, 且隨後在20°C下在H₂ (15 Psi)下攪拌16小時。過濾反應混合物以移除Pd/C 且在減壓下濃縮濾液, 得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 6.5 min)純化, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (12.9 mg, 25.8 μmol, 28.6%產率, HCl)。LCMS (ESI): RT = 0.786 min, C₂₆H₂₇F₃N₂O₂之質量計算值: 456.20, m/z實測值457.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (br dd, *J* = 2.9, 5.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 3H), 7.74 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.39 (br d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.97 - 2.78 (m, 2H), 2.69 (br d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.89 (br d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.76 - 1.47 (m, 3H), 1.18 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例122：(R)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(化合物162)



【0530】 在20°C下向(R)-N-(1-(哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺(50 mg, 0.11 mmol, 1當量)、2-溴-1,1-二氟乙烷(24.6 mg, 0.17 mmol, 1.5當量)及K₂CO₃ (46.9 mg, 0.34 mmol, 3當量)於ACN (2 mL)中之溶液中添加KI (1.9 mg, 11.3 μmol, 0.1當量), 且在90°C下攪拌所得混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物, 得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 移動相: [水(0.05%氫氧化氨v/v)-ACN]; B%: 55%-85%, 7.8 min)純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(17.4 mg, 33.8 μmol, 29.9%產率)。LCMS (ESI): RT = 0.807 min, C₂₇H₂₇F₅N₂O₂之質量計算值: 506.20, m/z 實測值507.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.08 - 6.02 (m, 1H), 6.01 - 5.73 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

II. 生物評估

實例A1: YAP報導子分析

【0531】 在384孔盤中用測試化合物處理用8XTBD螢光素酶報導子及pRLTK穩定轉染之HEK293T細胞, 以3 μM (分析盤中之最終濃度)起始, 1:3稀釋及10點, 一式四份。在37°C及5% CO₂下與化合物一起培育24

小時後，細胞溶解且使用Promega雙螢光素酶報導子分析系統(Promega Dual-Luciferase Reporter Assay System)量測8XTBD驅動螢火蟲螢光素酶及對照組TK驅動海腎(*renilla*)螢光素酶活性。

【0532】 試劑：用於此研究之試劑為：DMEM：Invitrogen編號11960077，Dual-Glo螢光素酶分析系統：Promega-E2980，嘌呤黴素二鹽酸鹽：Invitrogen-A1113803，384孔盤：PerkinElmer-6007480，L-麩醯胺酸：Invitrogen-25030164，潮黴素B：Invitrogen-10687010，及青黴素-鏈黴素：Merk-TMS-AB2-C。

【0533】 培養基：用於此分析之培養基為：培養基：DMEM+1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 嘌呤黴素+200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 潮黴素(具有10% FBS+1 mM L-麩醯胺酸)；及分析培養基：DMEM (具有10% FBS+1 mM L-麩醯胺酸+1 \times P/S)。

【0534】 細胞塗佈：適當培養基在37 $^{\circ}\text{C}$ 下藉由水浴升溫；培養基，分析培養基，1 \times D-PBS，0.05%胰蛋白酶-EDTA。在移除所有培養基之後細胞經胰蛋白酶消化，隨後用1 \times 無菌D-PBS且隨後用2 ml 0.05%胰蛋白酶-EDTA洗滌。接著在室溫下培育細胞一分鐘。隨後將10 ml/75 cm^2 燒瓶分析培養基添加至各燒瓶中。使用10 ml移液管，接著將細胞溫和地再懸浮於培養基中，直至凝塊完全消失。隨後將細胞轉移至50 ml離心管中且在800 rpm下離心5分鐘。移除培養基且用分析培養基再懸浮細胞。使用細胞之等分試樣來計數細胞密度(細胞/毫升)。隨後用分析培養基將細胞懸浮液稀釋至 6×10^4 個細胞/毫升之濃度。隨後將50 μl 細胞懸浮液塗至384孔盤(PerkinElmer-6007480)， 3×10^3 個細胞/孔，且在培育箱中在37 $^{\circ}\text{C}$ ，5% CO_2 下培育細胞。

【0535】 化合物處理：在下午(培育盤3至4小時)，藉由Echo添加測

試化合物，以3 μM (分析盤中之最終濃度)起始，1:3稀釋，10點，一式四份。將盤置放於37°C、5% CO_2 培育箱中24小時。

【0536】 偵測：藉由將一個Dual-Glo螢光素酶緩衝劑瓶的內含物轉移至一個Dual-Glo螢光素酶受質瓶以產生Dual-Glo螢光素酶試劑，來製備Dual-Glo螢光素酶試劑。藉由倒置直至受質徹底溶解來進行混合。在混合之後，將試劑等分至15 ml管中。在下午(化合物處理後24小時)，藉由微量盤清洗機(Microplate Washer)抽吸384孔盤中之DMEM+培養基。

【0537】 量測螢火蟲螢光素酶活性：將20 μl Dual-Glo螢光素酶試劑添加至384孔盤中。使盤避光以防止對分析之干擾。震盪盤1分鐘，隨後在1000 rpm下離心盤30秒。在等待至少10分鐘之後，藉由Envision量測螢火蟲發光。

【0538】 量測海腎螢光素酶活性：將20 μl Stop-Glo試劑添加至384孔盤中。震盪盤1分鐘，隨後在1000 rpm下離心30秒。在等待至少10分鐘之後，藉由Envision量測海腎發光。

【0539】 分別報導螢火蟲螢光素酶及海腎螢光素酶活性之化合物 IC_{50} 及最大抑制。螢火蟲螢光素酶活性之 IC_{50} 展示於表2中。

表2

| 化合物編號 | 名稱 | 螢火蟲螢光素酶 IC_{50} (μM) |
|-------|---------------------------------|---|
| 1 | 5-(4-氯苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺 | A |
| 2 | 5-(3-氯苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺 | A |
| 3 | 5-(3,4-二氯苯氧基)-N-異丙基-萘-2-甲醯胺 | A |
| 4 | N-異丙基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 5 | N-(甲磺醯基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 6 | 5-(3,4-二氯苯氧基)-N-(甲磺醯基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 7 | N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)萘-2-磺醯胺 | A |
| 8 | 5-(3,4-二氟苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺 | A |
| 9 | 5-(3,4-二氯苯氧基)-N-甲基萘-2-磺醯胺 | A |
| 10 | 5-(3,4-二氟苯氧基)-N-(甲磺醯基)-2-萘甲醯胺 | A |

| 化合物編號 | 名稱 | 螢火蟲螢光素酶 IC ₅₀ (μM) |
|-------|--|----------------------------------|
| 11 | N-異丙基-1-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-6-甲醯胺 | A |
| 12 | N-[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]-1-[4-(三氟甲基)苯氧基]異喹啉-6-甲醯胺 | A |
| 13 | N-異丙基-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 14 | N-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 15 | N-[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 16 | N-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 | B |
| 17 | N-[(1R)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 | B |
| 18 | N-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 19 | N-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 20 | N-(丙-2-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 21 | N-(丁-3-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 22 | N-(氰基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 23 | N-(2-氰基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 24 | (R)-N-(1-羥基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 25 | N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 26 | (R)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 27 | N-[(1R)-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | B |
| 28 | (S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 29 | (S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 30 | N-(2-(甲基胺基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 31 | N-(2-(N-甲基氰基醯胺基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 32 | N-異丙基-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[b]噻吩-2-甲醯胺 | A |
| 33 | (R)-N-(1-羥基丙-2-基)-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[b]噻吩-2-甲醯胺 | A |
| 34 | N-(3-(甲基胺基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 35 | N-(3-(N-甲基氰基醯胺基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |

| 化合物編號 | 名稱 | 螢火蟲螢光素酶 IC ₅₀ (μM) |
|-------|---|----------------------------------|
| 36 | N-(1-苯基環丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | A |
| 37 | N-(3-苯基氧雜環丁-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 38 | (R)-N-(1-環丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 39 | (S)-N-(1-環丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 40 | (R)-N-(1-(氧雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 41 | (S)-N-(1-(氧雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 42 | (R)-6-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | B |
| 43 | (S)-6-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 44 | (R)-6-甲氧基-N-(1-甲氧基丙-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 45 | (S)-6-甲氧基-N-(1-甲氧基丙-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 46 | (R)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 47 | (S)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 48 | (R)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 49 | (S)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 50 | (S)-N-(1-胺基-1-側氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 51 | (R)-N-(1-胺基-1-側氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 52 | (S)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | C |
| 54 | N-(1-(吡啶-2-基)環丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 55 | (S)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 56 | (R)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 57 | (R)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 58 | (S)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |

| 化合物編號 | 名稱 | 螢火蟲螢光素酶 IC ₅₀ (μM) |
|-------|---|----------------------------------|
| 59 | (R)-N-(1-環丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 60 | (S)-N-(1-環丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 61 | (R)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 62 | (S)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 63 | (S)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 64 | (R)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 65 | (S)-N-(1-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 66 | (R)-N-(1-(6-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 67 | N-異丙基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-7-甲醯胺 | B |
| 68 | (R)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 69 | (S)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 70 | N-異丙基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺 | A |
| 71 | (S)-N-(1-(4-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 72 | (R)-N-(1-(4-胺基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 73 | (S)-N-(1-(4-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 74 | (R)-N-(1-(4-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | C |
| 75 | N-(1-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 76 | (S)-N-(1-(6-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 77 | (R)-N-(1-(6-(二甲胺基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 78 | (S)-N-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 79 | (R)-N-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | C |
| 80 | N-[1-(羥基甲基)-2-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | A |
| 81 | 5,6-二氟-N-異丙基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | A |

| 化合物編號 | 名稱 | 螢火蟲螢光素酶 IC ₅₀ (μM) |
|-------|---|----------------------------------|
| 83 | (S)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 84 | 5-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺 | A |
| 85 | 5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)-N-異丙基-2-萘甲醯胺 | A |
| 86 | N-氟基-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | B |
| 87 | N-[(1R)-1-(1H-吡啶-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | A |
| 89 | N-[(1S)-1-甲基丁-2-炔基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | A |
| 90 | N-[(1R)-1-甲基丁-2-炔基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | A |
| 91 | N-[(1R)-1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | A |
| 92 | N-[(1S)-1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | B |
| 93 | N-異丙基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-7-甲醯胺 | A |
| 94 | N-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 95 | N-[(1R)-1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | A |
| 96 | N-[(1S)-1-(氮雜環丁-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | A |
| 97 | (S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并噻吩-2-甲醯胺 | A |
| 98 | N-[(1R)-1-(2-側氧基-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-甲醯胺 | A |
| 100 | (S)-N-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 101 | (R)-N-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 102 | (R)-5,6-二氟-N-(1-羥基丙-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 103 | (R)-N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | B |
| 104 | (S)-N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 105 | (R)-N-(1-(苯并[b]噻吩-7-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | B |
| 107 | (R)-N-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 108 | (S)-N-(1-胺基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 109 | (R)-N-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |

| 化合物編號 | 名稱 | 螢火蟲螢光素酶 IC ₅₀ (μM) |
|-------|---|----------------------------------|
| | 基)-2-萘甲醯胺 | |
| 110 | (S)-N-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 111 | (S)-N-(4-胺基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 112 | (R)-N-(4-胺基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 113 | N-異丙基-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 114 | (R)-N-(4-羥基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 115 | (S)-N-(4-羥基丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 116 | (R)-N-(1-羥基丙-2-基)-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 117 | 5-(4-(三氟甲基)苯氧基)萘-2-磺醯胺 | A |
| 118 | N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺 | A |
| 119 | (S)-N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 120 | (R)-N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 121 | N-(1,5-二羥基戊-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 123 | (R)-N-(1-(1-(4-羥基丁基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 124 | (R)-N-(1-(1-(2-氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 125 | (R)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 126 | (R)-N-(1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 127 | (S)-N-(1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | C |
| 128 | (S)-N-(1-(1-(2-羥乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 129 | (S)-N-(1-(1-(2-氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | C |
| 130 | (S)-N-(1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 131 | (R)-N-(1-(1-乙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 132 | (S)-N-(1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基) | B |

| 化合物編號 | 名稱 | 螢火蟲螢光素酶 IC ₅₀ (μM) |
|-------|---|----------------------------------|
| | 苯氧基)-2-萘甲醯胺 | |
| 133 | (R)-N-(1-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | C |
| 134 | (S)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | C |
| 135 | (R)-N-(1-(1-(2-羥乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 136 | (S)-N-(1-(1-環丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | C |
| 137 | (R)-N-(1-(1-環丙基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 138 | (S)-N-(1-(3-羥基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 139 | (R)-N-(1-(3-羥基氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 140 | (R)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)-2-羥乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | C |
| 142 | (S)-N-(1-(氮雜環丁-3-基)-2-羥乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 144 | (R)-N-(4-(二甲胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 145 | (R)-N-(4-(甲基胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 146 | (R)-N-(4-(乙基胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 147 | (R)-N-(4-((2-羥乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 148 | (R)-N-(4-((2-氟乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 149 | (R)-N-(4-((2,2-二氟乙基)胺基)丁-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 150 | (R)-N-(1-(哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 151 | (S)-N-(1-(3-氟氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | C |
| 152 | (R)-N-(1-(3-氟氮雜環丁-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 153 | (R)-N-(1-(1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 154 | (R)-N-(1-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 155 | (R)-N-(1-(1-乙基哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |

| 化合物編號 | 名稱 | 螢火蟲螢光素酶 IC ₅₀ (μM) |
|-------|---|----------------------------------|
| 156 | (R)-N-(1-(1-異丙基哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |
| 157 | (R)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | A |
| 162 | (R)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-萘甲醯胺 | B |

注意：生物化學分析IC₅₀資料經指示在以下範圍內：

A：≤ 0.1 μM

B：> 0.1 μM至≤ 1.0 μM

C：> 1.0 μM至≤ 3 μM

D：> 3 μM ≤ 10 μM

實例A2：腫瘤抑制分析

【0540】本文中針對腫瘤抑制分析所描述之程序係如PCT/US2013/043752 (WO 2013/188138)中所描述。根據經批准之動物方案之準則且基於該等方法進行小鼠程序。在細胞生長至90%>匯合率之後，藉由胰蛋白酶消化收集此等細胞，在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中洗滌，且再懸浮於補充有50% Matrigel (BD Biosciences)之PBS中。製備適量之細胞以供投與，諸如每個注射部位200 μL。免疫功能不全小鼠在背外側部位皮下注射。相應地調配本文所描述之化合物中之任一者且隨後以適合劑量投與。對照小鼠單獨接受媒劑。記錄平均腫瘤直徑(量測腫瘤之兩個垂直軸)。資料係以藉由([寬度]²×長度/2)估計之腫瘤體積表示。進行成對雙尾史都登氏t測試(Student's t-test)以得到統計顯著性。

實例A3：細胞增殖分析

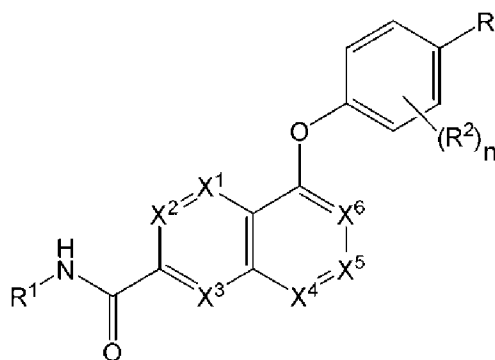
【0541】在藥物處理之前24小時將癌細胞株塗於384孔盤中。伴隨測試化合物以3 μM (分析盤中之最終濃度)起始，1:3稀釋及10點，一式兩

份培育不同時段之後，根據製造商方案使用CellTiter-Glo®發光細胞活力分析套組(Promega)及Click-iT EdU HCS分析套組(Invitrogen)測定活細胞及增殖細胞之數目。使用劑量反應曲線計算測試化合物之IC₅₀值及最大抑制%。

【0542】 本文所述之實例及實施例僅出於說明之目的，且熟習此項技術者所想到之各種修改或變化將包括在本申請案之精神及範圍及隨附申請專利範圍之範疇內。

編號實施例

【0543】 實施例1為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I)

其中，

各X¹、X⁴、X⁵及X⁶獨立地為N或CR^X；

各X²及X³獨立地為N或CR^Y；

各R^X獨立地為氫、鹵素、硝基、-OR³、-SR³、-CN、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、-NR³C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、

第 330 頁(發明說明書)

經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^Y 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R 為鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；

R^1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、 $-CN$ 或 $-S(=O)_2R^4$ ；

各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取

代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基；

R^4 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或 $-NH_2$ ；及

n 為0、1、2、3或4。

【0544】 實施例2為如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： X^1 為 CR^X ；且各 X^2 及 X^3 為 CR^Y 。

【0545】 實施例3為如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： X^1 為N；且各 X^2 及 X^3 為 CR^Y 。

【0546】 實施例4為如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： X^1 為 CR^X ； X^2 為 CR^Y ；且 X^3 為N。

【0547】 實施例5為如實施例1至4中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 X^4 、 X^5 及 X^6 為 CR^X 。

【0548】 實施例6為如實施例1至4中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： X^4 為N；且各 X^5 及 X^6 為 CR^X 。

【0549】 實施例7為如實施例1至4中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 X^4 及 X^5 為 CR^X ；且 X^6 為N。

【0550】 實施例8為如實施例1至7中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^X 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、

經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基或經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0551】 實施例9為如實施例1至7中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^x 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0552】 實施例10為如實施例1至7中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^x 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(=O)OH$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、環丙基氧

基、環丁基氧基、環戊基氧基、氧雜環丁基氧基、四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、氮雜環丁基、吡咯啉基、四唑基、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHC(=O)OCH₃、-N(CH₃)C(=O)OCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-NHS(=O)₂CH₃或-N(CH₃)S(=O)₂CH₃。

【0553】 實施例11為如實施例1至7中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、環丙基、-C≡CH、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-SCH₃、環丙基氧基、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-N(CH₃)S(=O)₂CH₃、-S(=O)CH₃或-S(=O)₂CH₃。

【0554】 實施例12為如實施例1至7中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、環丙基、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、環丙基氧基、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-S(=O)CH₃或-S(=O)₂CH₃。

【0555】 實施例13為如實施例1至7中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F、Cl、Br、-CH₃、-OH、-OCH₃或-OCF₃。

【0556】 實施例14為如實施例1至7中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F、Cl、-CH₃、-OCH₃

或-OCF₃。

【0557】 實施例15為如實施例1至7中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^X獨立地為氫、F或-OCH₃。

【0558】 實施例16為如實施例1至7中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^X為氫。

【0559】 實施例17為如實施例1至16中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^Y獨立地為氫、鹵素、-CN、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基或經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0560】 實施例18為如實施例1至16中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^Y獨立地為氫、鹵素、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基或經取代或未經取代之C₂-C₄炔基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基或經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基；或若兩個R³在相

同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0561】 實施例19為如實施例1至16中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^Y 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂C(=O)OH、-CH₂C(=O)OCH₃、-CH₂C(=O)OCH₂CH₃、-CH₂C(=O)NH₂、-CH₂C(=O)NHCH₃、-CH₂C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH=CH₂、-C≡CH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHC(=O)OCH₃、-N(CH₃)C(=O)OCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-NHS(=O)₂CH₃或-N(CH₃)S(=O)₂CH₃。

【0562】 實施例20為如實施例1至16中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^Y 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、環丙基、-C≡CH、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-N(CH₃)S(=O)₂CH₃、-S(=O)CH₃或-S(=O)₂CH₃。

【0563】 實施例21為如實施例1至16中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^Y 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、環丙基、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-S(=O)CH₃或-S(=O)₂CH₃。

【0564】 實施例22為如實施例1至16中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^Y 獨立地為氫、F、Cl或-CH₃。

【0565】 實施例23為如實施例1至16中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^Y 獨立地為氫或F。

【0566】 實施例24為如實施例1至16中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^Y 為氫。

【0567】 實施例25為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基。

【0568】 實施例26為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之 C_2-C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_6 炔基或-CN取代之 C_1-C_6 烷基。

【0569】 實施例27為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經-OR³取代之 C_1-C_6 烷基；且 R^3 為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基。

【0570】 實施例28為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經-C(=O)N(R^5)₂或-N(R^5)₂取代之 C_1-C_6 烷基；其中各 R^5 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_6 炔基或-CN；或兩個 R^5 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0571】 實施例29為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_7 雜環烷基取代之 C_1-C_6 烷基。

【0572】 實施例30為如實施例29之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經環丙基、環丁基、環戊基或環己基取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0573】 實施例31為如實施例29之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基取代之 C_1 - C_6 烷基。

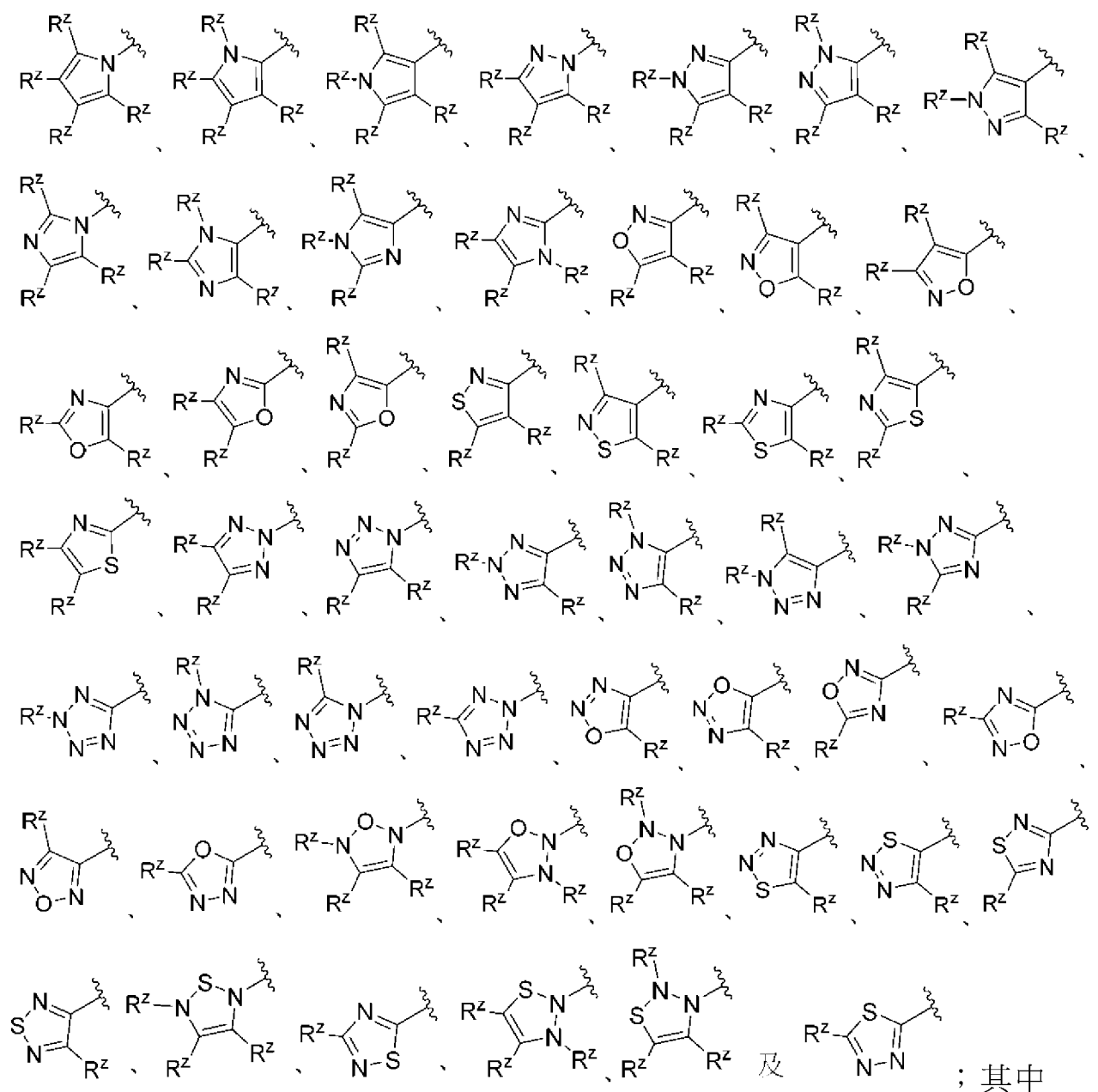
【0574】 實施例32為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之苯基取代之 C_1 - C_6 烷基，其中若苯基經取代，則其經1、2、3或4個選自以下之取代基取代：鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基及經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；且各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0575】 實施例33為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經含有至少一個氮原子之5員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0576】 實施例34為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經選自以下之5員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之異噻唑基、經取代或未經取代之三唑基、經取代或未經取代之四唑基、經取代或

未經取代之噁二唑基及經取代或未經取代之噻二唑基。

【0577】 實施例35為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經選自以下之5員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：



環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

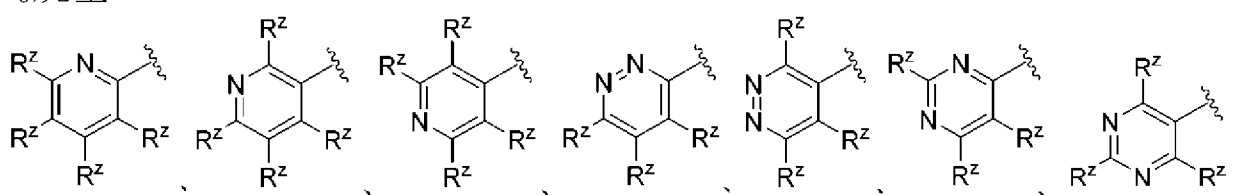
各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

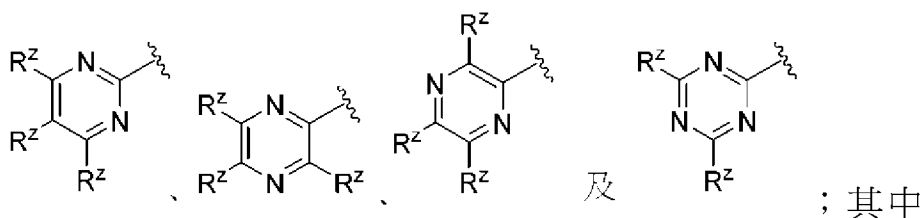
【0578】 實施例36為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經取代或未經取代之含有至少一個氮原子之單環6員雜芳環取代之C₁-C₆烷基。

【0579】 實施例37為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經取代或未經取代之含有1、2或3個氮原子之單環6員雜芳環取代之C₁-C₆烷基。

【0580】 實施例38為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經選自以下之6員雜芳環取代之C₁-C₆烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之噁嗪基及經取代或未經取代之三嗪基。

【0581】 實施例39為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經選自以下之6員雜芳環取代之C₁-C₆烷基：





；其中

各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

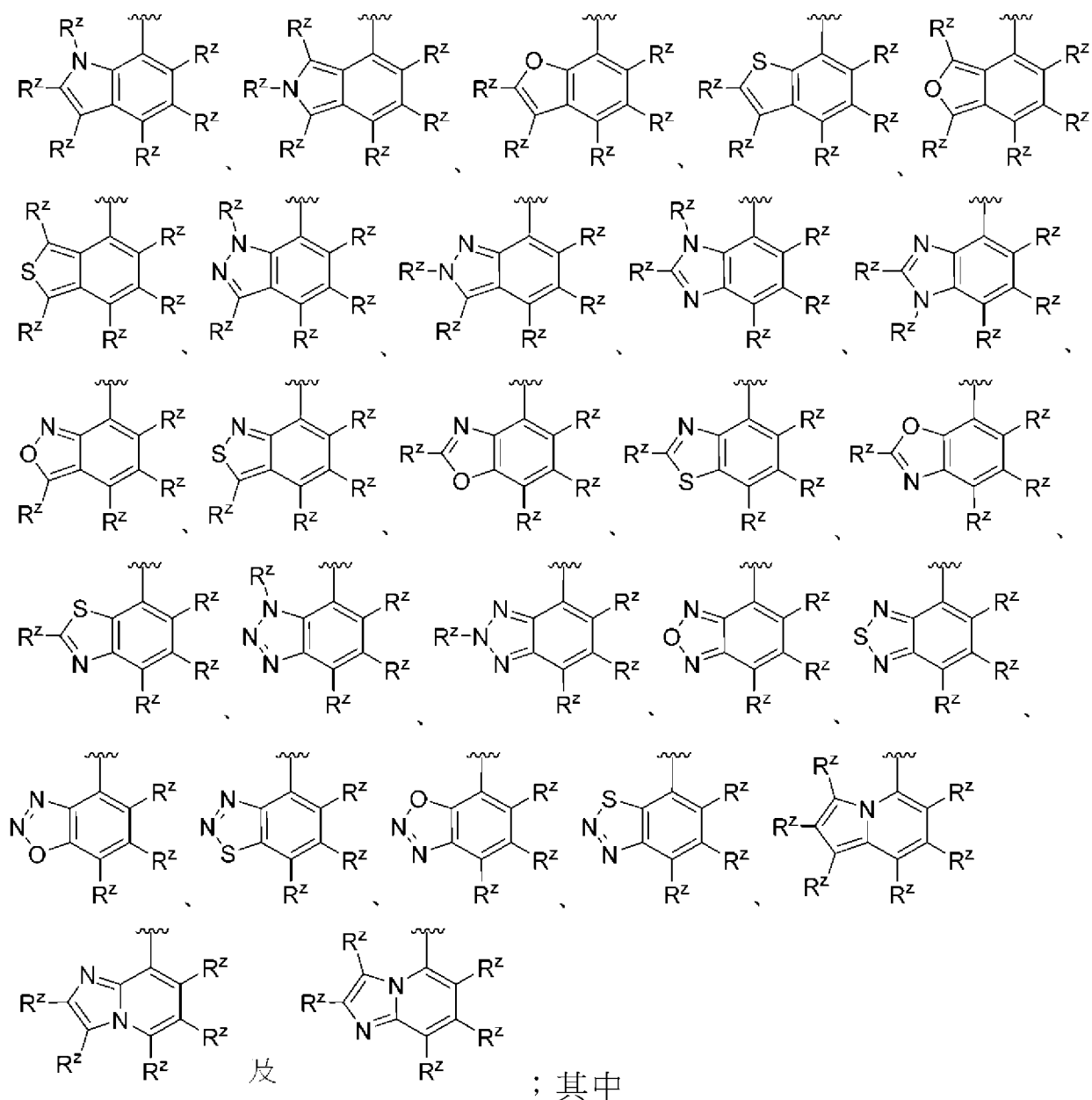
各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0582】 實施例40為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經雙環6/5稠合雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基。

【0583】 實施例41為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經選自以下之雙環6/5稠合雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之異吡啶基、經取代或未經取代之苯并咪喃基、經取代或未經取代之異苯并咪喃基、經取代或未經取代之苯并噻吩基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之苯并異噁唑基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或

未經取代之苯并異噻唑基、經取代或未經取代之苯并三唑基、經取代或未經取代之苯并噁二唑基、經取代或未經取代之苯并噻二唑基、經取代或未經取代之吡啶基及經取代或未經取代之咪唑并吡啶基。

【0584】 實施例42為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經選自以下之雙環6/5稠合雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基：



各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6

氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

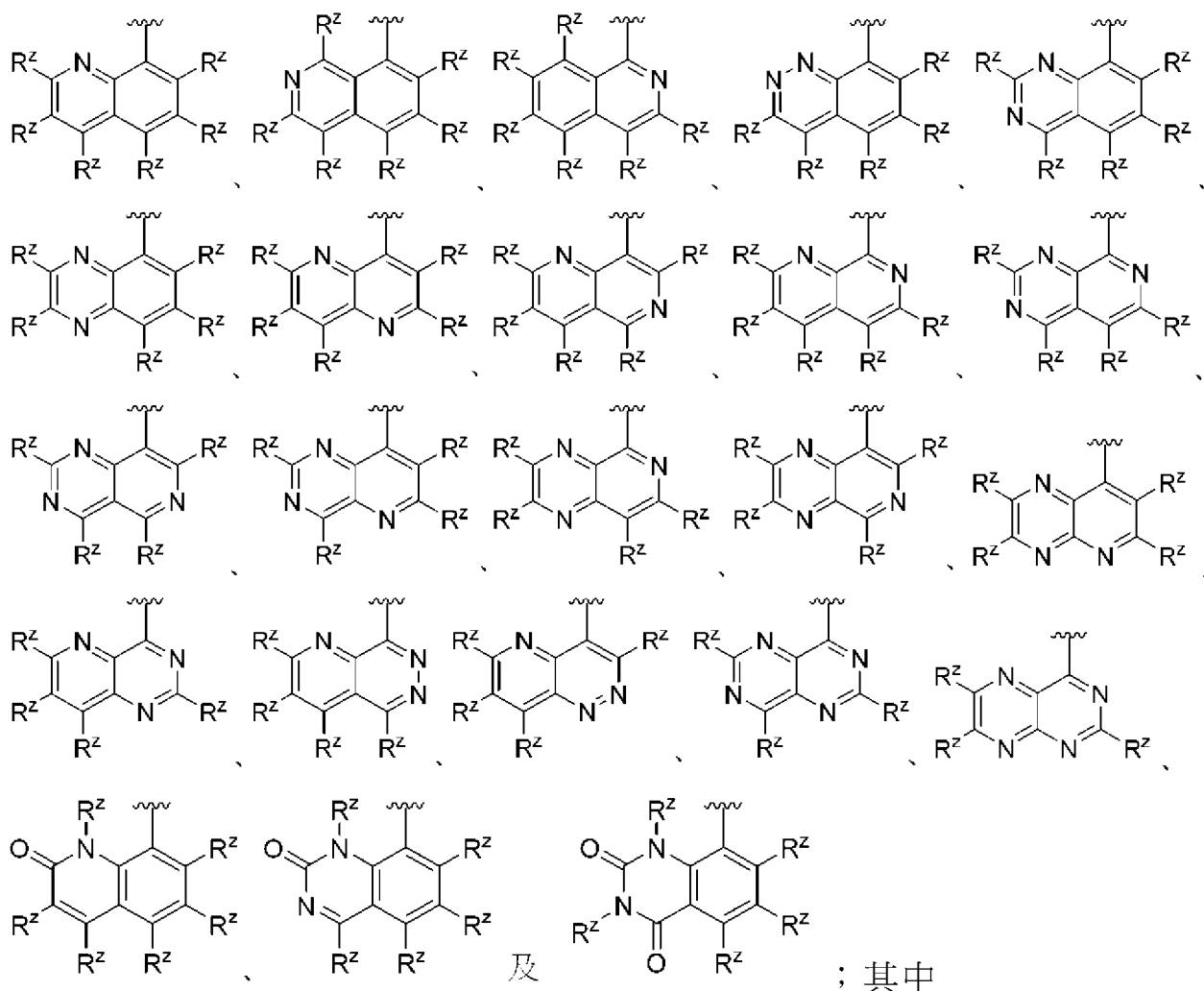
【0585】 實施例43為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之含有至少一個氮原子之雙環6/6稠合雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基。

【0586】 實施例44為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之含有1、2、3或4個氮原子之雙環6/6稠合雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基。

【0587】 實施例45為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經選自以下之雙環6/6稠合雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基：經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之吡啉基、經取代或未經取代之喹啶基、經取代或未經取代之喹啶基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之嘧啶并嘧啶基、經取代或未經取代之嘧啶并嘧啶基、經取代或未經取代之嘧啶并嘧啶基、經取代或未經取代之嘧啶并嘧啶基及經取代或未經取代之嘧啶基。

【0588】 實施例46為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經選自以下之6/6稠合雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：



各 R^2 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相

同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0589】 實施例47為如實施例35、39、42或46中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^z 獨立地為氫、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。

【0590】 實施例48為如實施例35、39、42或46中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^z 獨立地為氫、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。

【0591】 實施例49為如實施例35、39、42或46中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^z 為氫。

【0592】 實施例50為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經以下取代之 C_1-C_6 烷基：鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-CR^3=C(R^3)_2$ 、 $-C\equiv CR^3$ 、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基或經取代或未經取代之芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0593】 實施例51為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基

或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基。

【0594】 實施例52為如實施例51之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經 C_1 - C_6 烷基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噁嗪基或三嗪基取代之 C_3 - C_6 環烷基或 C_3 - C_5 雜環烷基。

【0595】 實施例53為如實施例51之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經 C_1 - C_6 烷基、苯基或吡啶基取代之 C_3 - C_6 環烷基或 C_3 - C_5 雜環烷基。

【0596】 實施例54為如實施例1至53中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R 為鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0597】 實施例55為如實施例1至53中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R 為F、Cl、Br、I、硝基、 $-CN$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、-

CHF₂或-CF₃。

【0598】 實施例56為如實施例1至53中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R為F、Cl、-CN、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。

【0599】 實施例57為如實施例1至53中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R為F、Cl、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。

【0600】 實施例58為如實施例1至53中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R為F、Cl或-CF₃。

【0601】 實施例59為如實施例1至58中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R²獨立地為鹵素、硝基、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0602】 實施例60為如實施例1至58中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R²獨立地為F、Cl、Br、硝基、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-S(=O)₂CH₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)OCH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

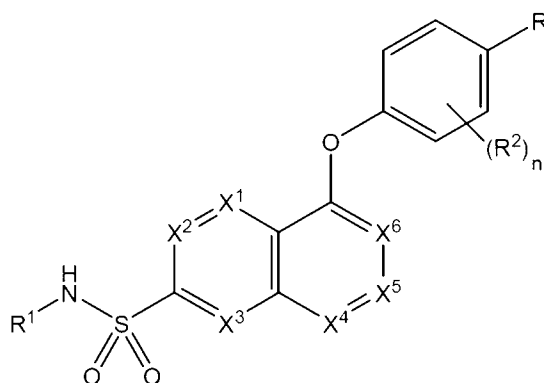
【0603】 實施例61為如實施例1至58中任一者之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^2 獨立地為F、Cl、-CN、-OCH₃、-OCF₃、-C(=O)OCH₃、-CH₃或-CF₃。

【0604】 實施例62為如實施例1至58中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^2 獨立地為F、Cl、-OCF₃或-CF₃。

【0605】 實施例63為如實施例1至58中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^2 獨立地為F或Cl。

【0606】 實施例64為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(II)

其中，

各 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地為N或 CR^X ；

各 R^X 獨立地為氫、鹵素、硝基、-OR³、-SR³、-CN、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、-NR³C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未

經取代之雜芳基；

R 為鹵素、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；

R^1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^4$ ；

各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基；

R^4 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或 $-\text{NH}_2$ ；及

n 為 0、1、2、3 或 4。

【0607】 實施例 65 為如實施例 64 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽

或溶劑合物，其中：各 X^1 、 X^2 及 X^3 為 CR^X 。

【0608】 實施例66為如實施例64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： X^1 為N；且各 X^2 及 X^3 為 CR^X 。

【0609】 實施例67為如實施例64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 X^1 及 X^2 為 CR^X ；且 X^3 為N。

【0610】 實施例68為如實施例64至67中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 X^4 、 X^5 及 X^6 為 CR^X 。

【0611】 實施例69為如實施例64至67中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： X^4 為N；且各 X^5 及 X^6 為 CR^X 。

【0612】 實施例70為如實施例64至67中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 X^4 及 X^5 為 CR^X ；且 X^6 為N。

【0613】 實施例71為如實施例64至70中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^X 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0614】 實施例72為如實施例64至70中任一者之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^X 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0615】 實施例73為如實施例64至70中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(=O)OH$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、氧雜環丁基氧基、四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、氮雜環丁基、吡咯啉基、四唑基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 或 $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$ 。

【0616】 實施例74為如實施例64至70中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-

CH₃、-CH₂CH₃、環丙基、-C≡CH、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-SCH₃、環丙基氧基、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-N(CH₃)S(=O)₂CH₃、-S(=O)CH₃或-S(=O)₂CH₃。

【0617】 實施例75為如實施例64至70中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、環丙基、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、環丙基氧基、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-S(=O)CH₃或-S(=O)₂CH₃。

【0618】 實施例76為如實施例64至70中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F、Cl、Br、-CH₃、-OH、-OCH₃或-OCF₃。

【0619】 實施例77為如實施例64至70中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F、Cl、-CH₃、-OCH₃或-OCF₃。

【0620】 實施例78為如實施例64至70中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F或-OCH₃。

【0621】 實施例79為如實施例64至70中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x為氫。

【0622】 實施例80為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。

【0623】 實施例81為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、

經取代或未經取代之C₂-C₆炔基或-CN取代之C₁-C₆烷基。

【0624】 實施例82為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經-OR³取代之C₁-C₆烷基；且R³為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基或經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基。

【0625】 實施例83為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經-C(=O)N(R⁵)₂或-N(R⁵)₂取代之C₁-C₆烷基；其中各R⁵獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₂-C₆炔基或-CN；或兩個R⁵與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0626】 實施例84為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基取代之C₁-C₆烷基。

【0627】 實施例85為如實施例84之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經環丙基、環丁基、環戊基或環己基取代之C₁-C₆烷基。

【0628】 實施例86為如實施例84之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基取代之C₁-C₆烷基。

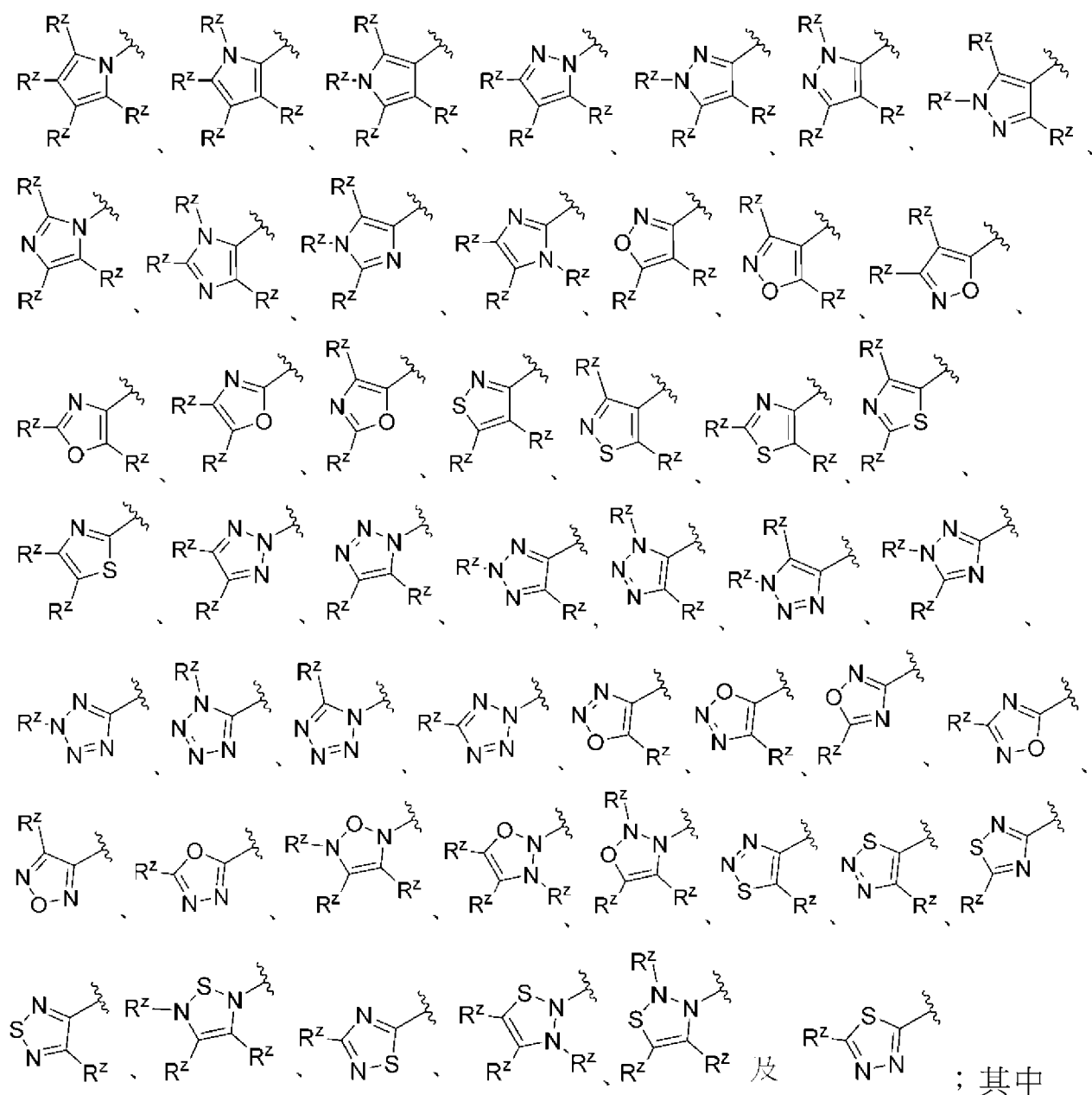
【0629】 實施例87為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經取代或未經取代之苯基取代之

C₁-C₆烷基，其中若苯基經取代，則其經1、2、3或4個選自以下之取代基取代：鹵素、硝基、-CN、-OR³、-N(R³)₂、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基及經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；且各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0630】 實施例88為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經含有至少一個氮原子之5員雜芳環取代之C₁-C₆烷基。

【0631】 實施例89為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經選自以下之5員雜芳環取代之C₁-C₆烷基：經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之異噻唑基、經取代或未經取代之三唑基、經取代或未經取代之四唑基、經取代或未經取代之噁二唑基及經取代或未經取代之噻二唑基。

【0632】 實施例90為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經選自以下之5員雜芳環取代之C₁-C₆烷基：



各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

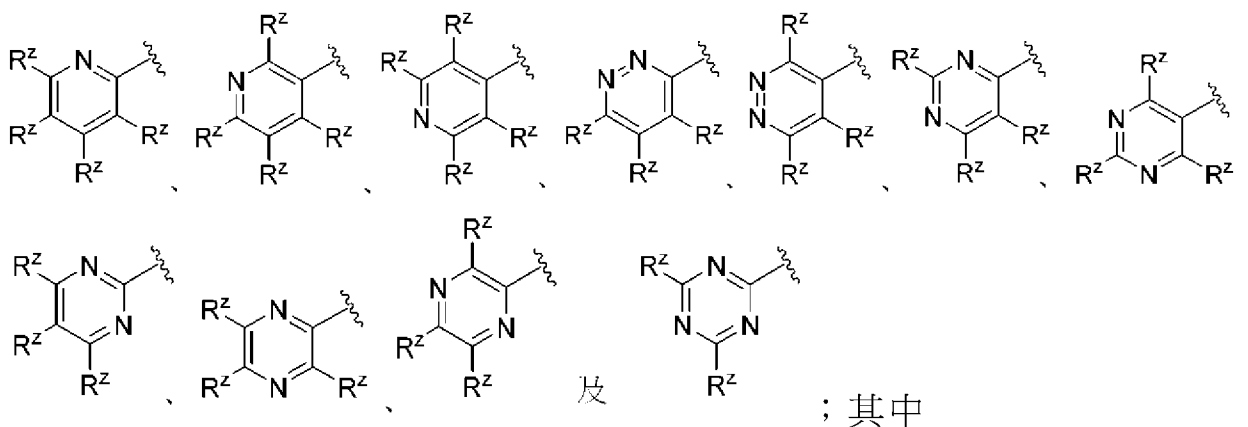
【0633】 實施例91為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經取代或未經取代之含有至少一個氮原子之單環6員雜芳環取代的C₁-C₆烷基。

【0634】 實施例92為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經取代或未經取代之含有1、2或3個氮原子之單環6員雜芳環取代的C₁-C₆烷基。

【0635】 實施例93為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R¹為經選自以下之6員雜芳環取代之C₁-C₆烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘓啶基、經取代或未經取代之噻嗪基及經取代或未經取代之三嗪基。

【0636】 實施例94為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經選自以下之6員雜芳環取代之C₁-C₆烷基：



各R^Z獨立地為氫、鹵素、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、

-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

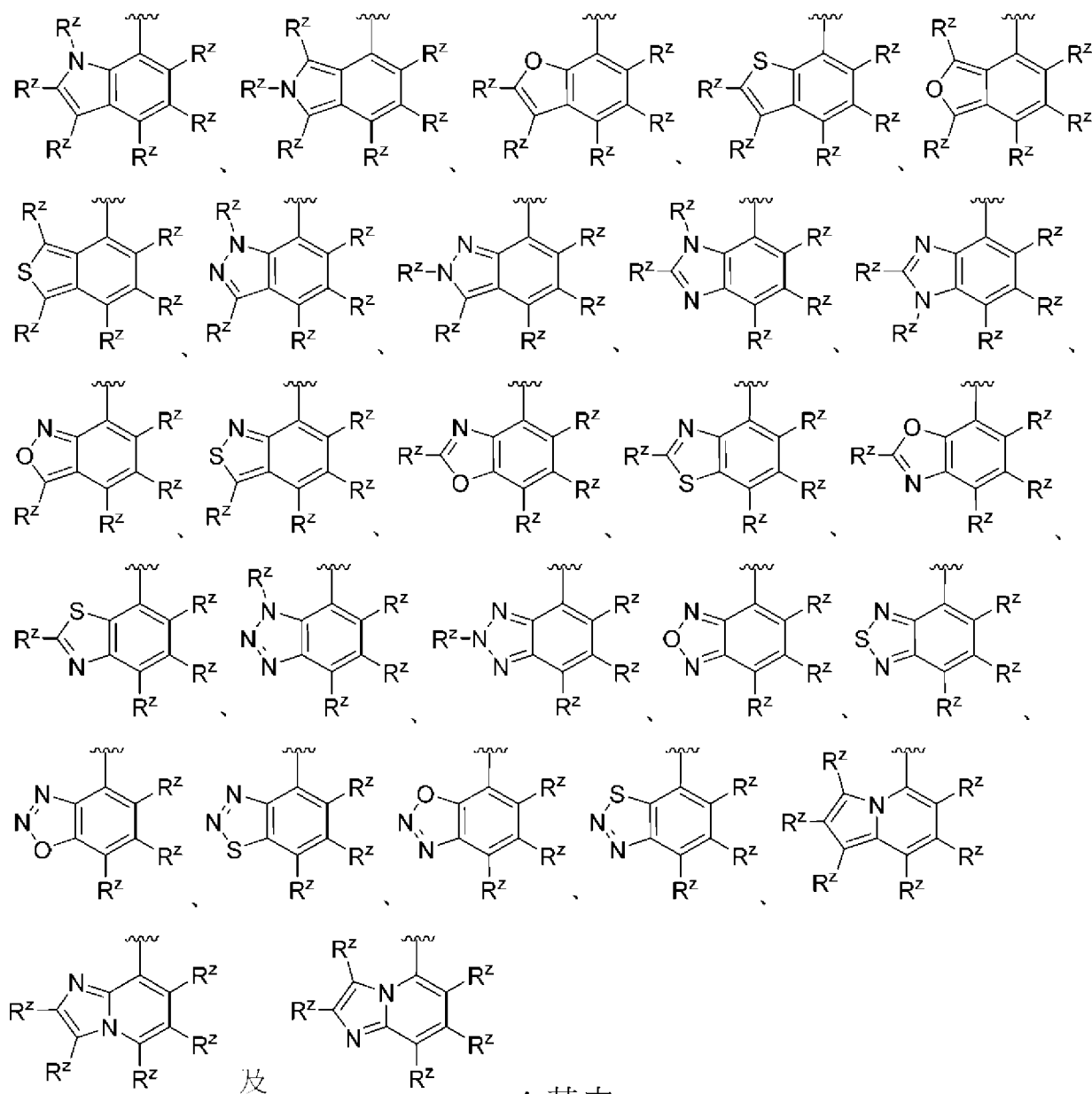
各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0637】 實施例95為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經雙環6/5稠合雜芳環取代之C₁-C₆烷基。

【0638】 實施例96為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經選自以下之雙環6/5稠合雜芳環取代之C₁-C₆烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之異吡啶基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之異苯并咪唑基、經取代或未經取代之苯并噻吩基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之苯并異噁唑基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之苯并異噻唑基、經取代或未經取代之苯并三唑基、經取代或未經取代之苯并噁二唑基、經取代或未經取代之苯并噻二唑基、經取代或未經取代之吡啶基及經取代或未經取代之咪唑并吡啶基。

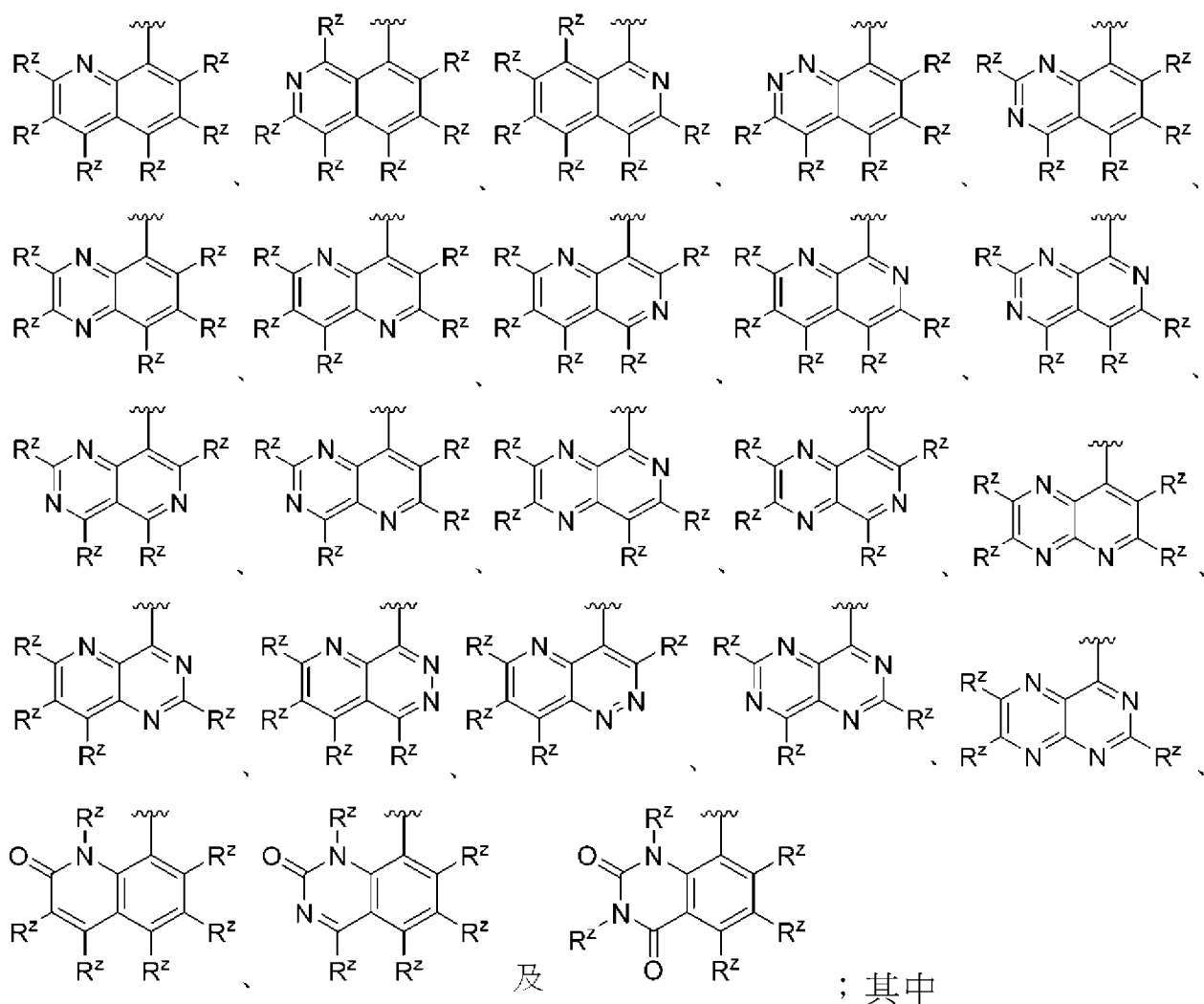
【0639】 實施例97為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經選自以下之雙環6/5稠合雜芳環
取代之 C_1 - C_6 烷基：



；其中

各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及



各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0644】 實施例102為如實施例90、94、97或101中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^z 獨立地為氫、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。

【0645】 實施例103為如實施例90、94、97或101中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^z 獨立地為氫、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。

【0646】 實施例104為如實施例90、94、97或101中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^z 為氫。

【0647】 實施例105為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經以下取代之 C_1 - C_6 烷基：鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-CR^3=C(R^3)_2$ 、 $-C\equiv CR^3$ 、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基或經取代或未經取代之芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0648】 實施例106為如實施例64至79中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基。

【0649】 實施例107為如實施例106之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經 C_1 - C_6 烷基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噁嗪基或三嗪基取代之 C_3 - C_6 環烷基或 C_3 - C_5 雜環烷基。

【0650】 實施例108為如實施例106之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經 C_1 - C_6 烷基、苯基或吡啶基取代之 C_3 - C_6 環烷基或 C_3 - C_5 雜環烷基。

【0651】 實施例109為如實施例64至108中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R 為鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0652】 實施例110為如實施例64至108中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R 為 F 、 Cl 、 Br 、 I 、硝基、 $-CN$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。

【0653】 實施例111為如實施例64至108中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R為F、Cl、-CN、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。

【0654】 實施例112為如實施例64至108中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R為F、Cl、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。

【0655】 實施例113為如實施例64至108中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R為F、Cl或-CF₃。

【0656】 實施例114為如實施例64至113中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R²獨立地為鹵素、硝基、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0657】 實施例115為如實施例64至113中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R²獨立地為F、Cl、Br、硝基、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-S(=O)₂CH₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)OCH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

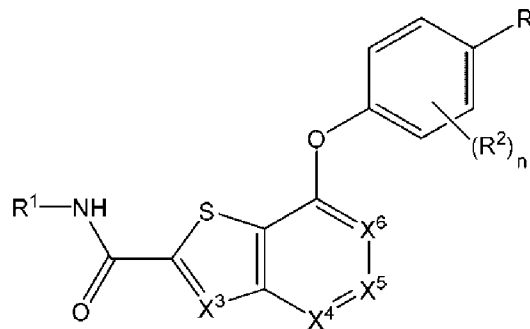
【0658】 實施例116為如實施例64至113中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R²獨立地為F、Cl、-CN、-

OCH_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

【0659】 實施例117為如實施例64至113中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^2 獨立地為 F 、 Cl 、 $-\text{OCF}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

【0660】 實施例118為如實施例64至113中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^2 獨立地為 F 或 Cl 。

【0661】 實施例119為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(III)

其中，

各 X^3 、 X^5 及 X^6 獨立地為 N 或 CR^x ；

X^4 為 CR^x ；

各 R^x 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未

經取代之雜芳基；

R 為鹵素、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；

R^1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^4$ ；

各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基；

R^4 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或 $-\text{NH}_2$ ；及

n 為 0、1、2、3 或 4。

【0662】 實施例 120 為如實施例 119 之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽或溶劑合物，其中： X^3 為 CR^X 。

【0663】 實施例121為如實施例119之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： X^3 為N。

【0664】 實施例122為如實施例119至121中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 X^5 及 X^6 為 CR^X 。

【0665】 實施例123為如實施例119至121中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： X^5 為N；且 X^6 為 CR^X 。

【0666】 實施例124為如實施例119至121中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： X^5 為 CR^X ；且 X^6 為N。

【0667】 實施例125為如實施例119至124中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^X 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0668】 實施例126為如實施例119至124中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^X 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、

經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0669】 實施例127為如實施例119至124中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(=O)OH$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、氧雜環丁基氧基、四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、氮雜環丁基、吡咯啉基、四唑基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 或 $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$ 。

【0670】 實施例128為如實施例119至124中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、環丙基、 $-C\equiv CH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、-

OCF₃、-SCH₃、環丙基氧基、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-N(CH₃)S(=O)₂CH₃、-S(=O)CH₃或-S(=O)₂CH₃。

【0671】實施例129為如實施例119至124中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、環丙基、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、環丙基氧基、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-S(=O)CH₃或-S(=O)₂CH₃。

【0672】實施例130為如實施例119至124中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F、Cl、Br、-CH₃、-OH、-OCH₃或-OCF₃。

【0673】實施例131為如實施例119至124中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F、Cl、-CH₃、-OCH₃或-OCF₃。

【0674】實施例132為如實施例119至124中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x獨立地為氫、F或-OCH₃。

【0675】實施例133為如實施例119至124中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R^x為氫。

【0676】實施例134為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。

【0677】實施例135為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經取代或未經取代之C₂-C₆烯

基、經取代或未經取代之 C_2-C_6 炔基或-CN取代之 C_1-C_6 烷基。

【0678】 實施例136為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經-OR³取代之 C_1-C_6 烷基；且 R^3 為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基。

【0679】 實施例137為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經-C(=O)N(R⁵)₂或-N(R⁵)₂取代之 C_1-C_6 烷基；其中各 R^5 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_6 炔基或-CN；或兩個 R^5 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0680】 實施例138為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_7 雜環烷基取代之 C_1-C_6 烷基。

【0681】 實施例139為如實施例138之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經環丙基、環丁基、環戊基或環己基取代之 C_1-C_6 烷基。

【0682】 實施例140為如實施例138之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基取代之 C_1-C_6 烷基。

【0683】 實施例141為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之苯基取代

之C₁-C₆烷基，其中若苯基經取代，則其經1、2、3或4個選自以下之取代基取代：鹵素、硝基、-CN、-OR³、-N(R³)₂、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基及經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；且各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0684】 實施例142為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經含有至少一個氮原子之5員雜芳環取代之C₁-C₆烷基。

【0685】 實施例143為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經選自以下之5員雜芳環取代之C₁-C₆烷基：經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之異噻唑基、經取代或未經取代之三唑基、經取代或未經取代之四唑基、經取代或未經取代之噁二唑基及經取代或未經取代之噻二唑基。

【0686】 實施例144為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R¹為經選自以下之5員雜芳環取代之C₁-C₆烷基：

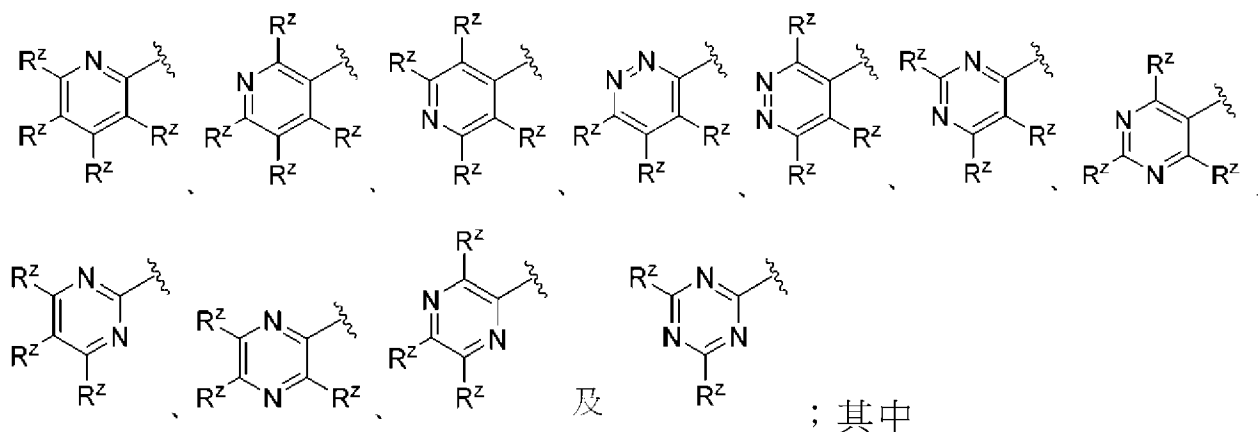
同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0687】 實施例145為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之含有至少一個氮原子之單環6員雜芳環取代的 C_1 - C_6 烷基。

【0688】 實施例146為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之含有1、2或3個氮原子之單環6員雜芳環取代的 C_1 - C_6 烷基。

【0689】 實施例147為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經選自以下之6員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之噁嗪基及經取代或未經取代之三嗪基。

【0690】 實施例148為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經選自以下之6員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：



各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6

氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

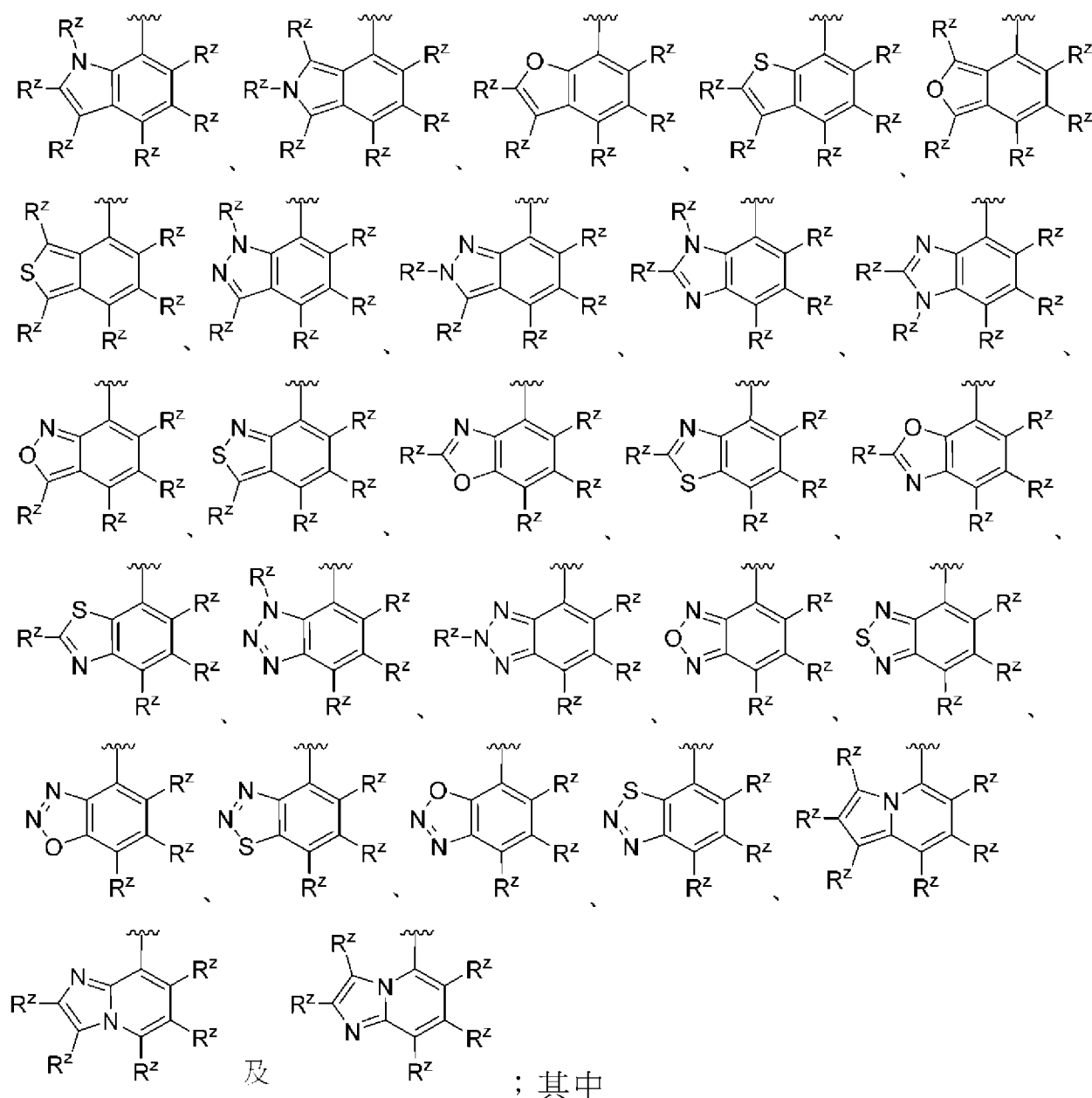
各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0691】 實施例149為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經雙環6/5稠合雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基。

【0692】 實施例150為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經選自以下之雙環6/5稠合雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之異吡啶基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之異苯并咪唑基、經取代或未經取代之苯并噻吩基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之苯并異噁唑基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之苯并異噻唑基、經取代或未經取代之苯并三唑基、經取代或未經取代之苯并噁二唑基、經取代或未經取代之苯并噻二唑基、經取代或未經取代之吡啶嗪基及經取代或未經取代之咪唑并吡啶基。

【0693】 實施例151為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經選自以下之雙環6/5稠合雜

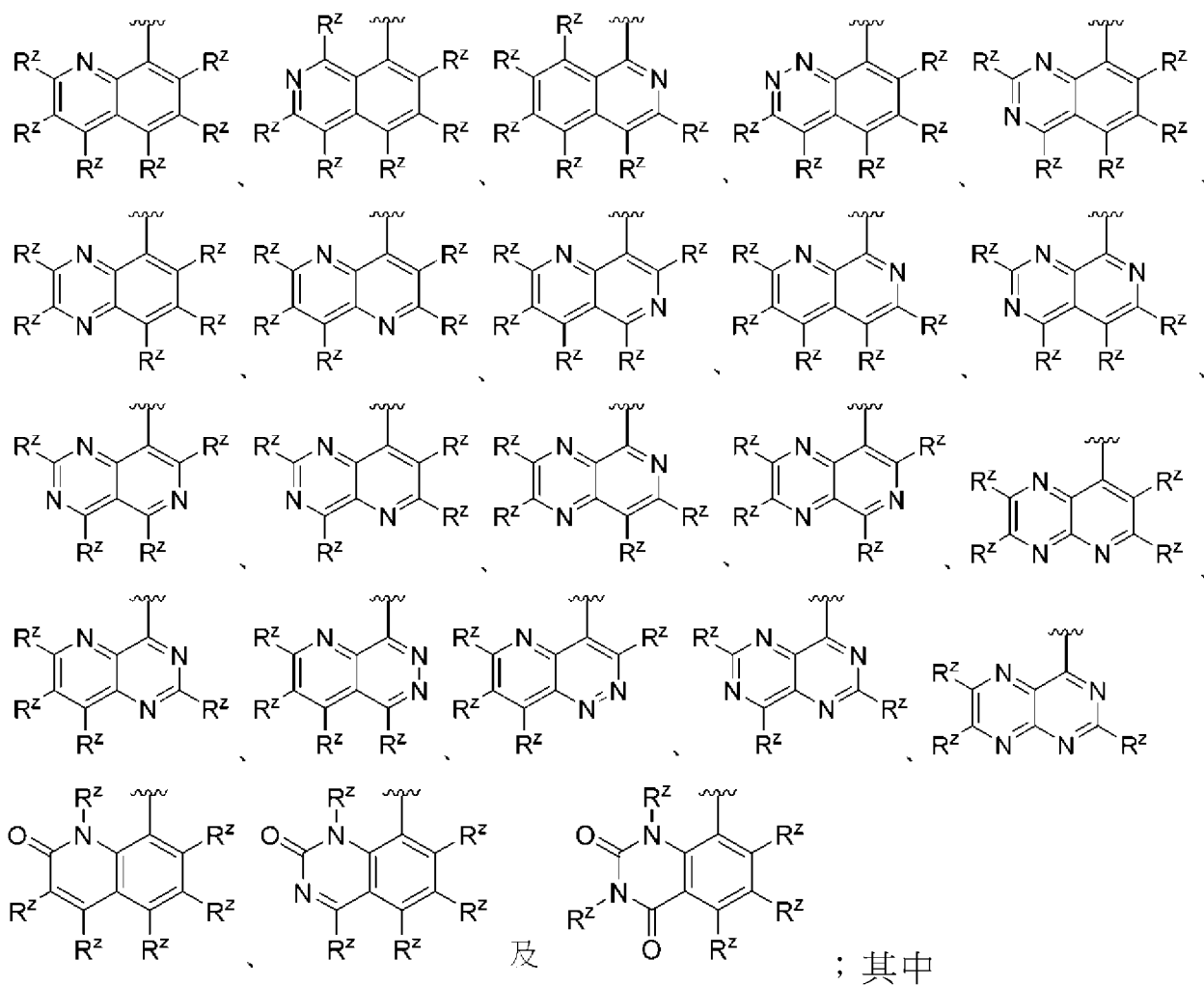
芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：



各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代

第 374 頁(發明說明書)



各 R^Z 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0698】 實施例156為如實施例144、148、151或155中任一者之化

第 376 頁(發明說明書)

合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^z 獨立地為氫、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。

【0699】 實施例157為如實施例144、148、151或155中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^z 獨立地為氫、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。

【0700】 實施例158為如實施例144、148、151或155中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^z 為氫。

【0701】 實施例159為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 為經以下取代之 C_1 - C_6 烷基：鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-CR^3=C(R^3)_2$ 、 $-C\equiv CR^3$ 、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基或經取代或未經取代之芳基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0702】 實施例160為如實施例119至133中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基。

【0703】 實施例161為如實施例160之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經 C_1 - C_6 烷基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基或三嗪基取代之 C_3 - C_6 環烷基或 C_3 - C_5 雜環烷基。

【0704】 實施例162為如實施例160之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R^1 為經 C_1 - C_6 烷基、苯基或吡啶基取代之 C_3 - C_6 環烷基或 C_3 - C_5 雜環烷基。

【0705】 實施例163為如實施例119至162中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R 為鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0706】 實施例164為如實施例119至162中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中： R 為 F 、 Cl 、 Br 、 I 、硝基、 $-CN$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。

【0707】 實施例165為如實施例119至162中任一者之化合物或其醫

藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R為F、Cl、-CN、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。

【0708】 實施例166為如實施例119至162中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R為F、Cl、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。

【0709】 實施例167為如實施例119至162中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：R為F、Cl或-CF₃。

【0710】 實施例168為如實施例119至167中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

各R²獨立地為鹵素、硝基、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【0711】 實施例169為如實施例119至167中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各R²獨立地為F、Cl、Br、硝基、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-S(=O)₂CH₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)OCH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

【0712】 實施例170為如實施例119至167中任一者之化合物或其醫

藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^2 獨立地為F、Cl、-CN、-OCH₃、-OCF₃、-C(=O)OCH₃、-CH₃或-CF₃。

【0713】 實施例171為如實施例119至167中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^2 獨立地為F、Cl、-OCF₃或-CF₃。

【0714】 實施例172為如實施例119至167中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：各 R^2 獨立地為F或Cl。

【0715】 實施例173為如實施例1至172中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：n為0。

【0716】 實施例174為如實施例1至172中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：n為1或2。

【0717】 實施例175為如實施例1至174中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中化合物展現不超過3 μ M之IC₅₀。

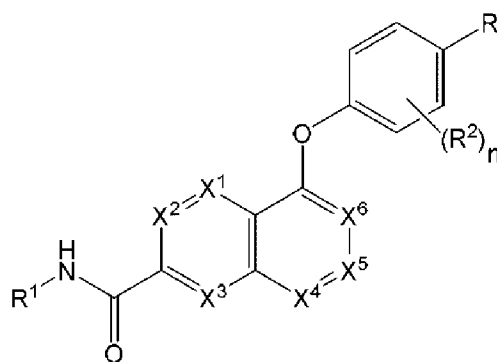
【0718】 實施例176為一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物為來自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0719】 實施例177為一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及如實施例1至176中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0720】 實施例178為一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與治療有效量之如實施例1至176中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0721】 實施例I為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物：



式(I)

其中，

各 X^1 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地為N或 CR^X ；

各 X^2 及 X^3 獨立地為N或 CR^Y ；

各 R^X 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^Y 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經

第 381 頁(發明說明書)

取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R 為鹵素、硝基、-CN、-OR³、-SR³、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、-NR³C(=O)OR³或經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；

R¹ 為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、-CN或-S(=O)₂R⁴；

各R²獨立地為鹵素、硝基、-N₃、-CN、-OR³、-SR³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-C(=O)OR³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基；

R⁴ 為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基或-NH₂；及

n 為 0、1、2、3 或 4。

【0722】 實施例II為如實施例I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或

溶劑合物，其中：

X^1 為 CR^X ；且各 X^2 及 X^3 為 CR^Y 。

【0723】 實施例III為如實施例I或II之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

各 X^4 、 X^5 及 X^6 為 CR^X 。

【0724】 實施例IV為如實施例III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

各 R^X 獨立地為氫、鹵素、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0725】 實施例V為如實施例IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

各 R^X 獨立地為氫、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 。

【0726】 實施例VI為如實施例IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

各 R^X 為氫。

【0727】 實施例VII為如實施例I或II之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

各 R^Y 獨立地為氫、鹵素、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3-C_7 雜環烷基。

【0728】 實施例VIII為如實施例VII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

各 R^Y 獨立地為氫、F、Cl或 $-CH_3$ 。

【0729】 實施例IX為如實施例VII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

各 R^Y 為氫。

【0730】 實施例X為如實施例I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 為經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基。

【0731】 實施例XI為如實施例I或X之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 為經 $-OR^3$ 取代之 C_1-C_6 烷基；且 R^3 為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基。

【0732】 實施例XII為如實施例XI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 為經-OH取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0733】 實施例XIII為如實施例I或X之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 為經選自以下之6員雜芳環取代之 C_1 - C_6 烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之噻嗪基及經取代或未經取代之三嗪基。

【0734】 實施例XIV為如實施例XIII之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 為經吡啶基取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0735】 實施例XV為如實施例I或X之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 為經1、2或3個各自獨立地選自-OH、-OCH₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂及吡啶基之取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。

【0736】 實施例XVI為如實施例I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R 為 鹵素、硝基、-CN、-OR³、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、-NR³C(=O)OR³或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基；及

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基；或若兩個 R^3 在相同氮原子上，則兩個 R^3 與其所連接之氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之 C_3 - C_7 雜環烷基。

【0737】 實施例XVII為如實施例XVI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R為F、Cl、-CN、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。

【0738】 實施例XVIII為如實施例XVI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R為F、Cl或-CF₃。

【0739】 實施例XIX為如實施例XVI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R為-CF₃。

【0740】 實施例XX為如實施例I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

各R²獨立地為F、Cl、-OCF₃或-CF₃。

【0741】 實施例XXI為如實施例XX之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

各R²獨立地為F或Cl。

【0742】 實施例XXII為如實施例I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：n為0。

【0743】 實施例XXIII為如實施例I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：n為1或2。

【0744】 實施例XXIV為一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物為來自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0745】 實施例XXV為一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之

賦形劑及如實施例I至XXIV中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0746】 實施例XXVI為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供用於抑制Hippo路徑所涵蓋或與Hippo路徑相關之一或多種蛋白質的藥劑。

【0747】 實施例XXVII為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供用於抑制具有PDZ結合基元之轉錄共活化因子/Yes相關蛋白轉錄共活化因子(TAZ/YAP)之藥劑。

【0748】 實施例XXVIII為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供用於治療有需要之個體之癌症的藥劑。

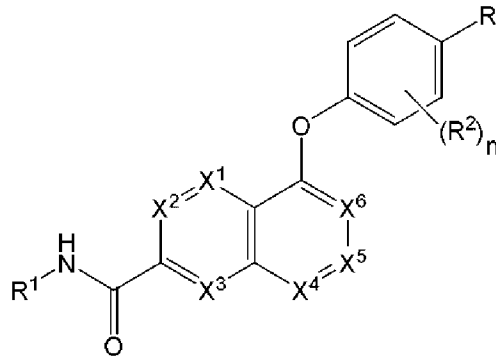
【0749】 實施例XXIX為如實施例XXVIII之用途，其中該癌症係選自間皮瘤、肝細胞癌、腦膜瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、神經鞘瘤、肺癌、膀胱癌、皮膚神經纖維瘤、前列腺癌、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮內膜腺鱗癌、未分化甲狀腺癌、胃腺癌、食道腺癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、黑素瘤及乳癌。

【0750】 實施例XXX為如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造供用於治療有需要之個體的多囊性腎病或肝纖維化之藥劑。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式(I)，

其中，

X^1 、 X^4 、 X^5 及 X^6 為 CR^X ；

X^2 及 X^3 為 CR^Y ；

各 R^X 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基，或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^Y 獨立地為氫、鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未

第 1 頁(發明申請專利範圍)

經取代之 C_2-C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R為鹵素、硝基、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-S(=O)R^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3S(=O)_2R^3$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)OR^3$ 或經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基；

R^1 為：

a) 經 $-OR^3$ 取代之 C_1-C_6 烷基；且 R^3 為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基，或經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基；

b) 經選自以下之6員雜芳環取代之 C_1-C_6 烷基：經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之噻嗪基，及經取代或未經取代之三嗪基；或

c) 經1、2或3個各自獨立地選自 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 及吡啶基之取代基取代的 C_1-C_6 烷基；

各 R^2 獨立地為鹵素、硝基、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基，或經取代或未經取代之雜芳基；

各 R^3 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 氟烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之

之C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之芳基，或經取代或未經取代之雜芳基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之該氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基；及

n為0、1、2、3或4。

【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：

各R^x獨立地為氫、F、Cl、Br、-CH₃、-OH、-OCH₃或-OCF₃。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各R^x為氫。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各R^y獨立地為氫、鹵素、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-N(R³)₂、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基，或經取代或未經取代之C₂-C₄炔基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基，或經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之該氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各R^y獨立地為氫、F、Cl或-CH₃。

【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^Y為氫。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R¹為經-OR³取代之C₁-C₆烷基；且R³為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基，或經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基。

【請求項8】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R為 鹵素、硝基、-CN、-OR³、-C(=O)R³、-C(=O)N(R³)₂、-C(=O)OR³、-S(=O)R³、-S(=O)₂R³、-NR³S(=O)₂R³、-NR³C(=O)R³、-NR³C(=O)OR³或經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基；及

各R³獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆氟烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₁₀環烷基，或經取代或未經取代之C₂-C₁₀雜環烷基；或若兩個R³在相同氮原子上，則兩個R³與其所連接之該氮原子結合在一起以形成經取代或未經取代之C₃-C₇雜環烷基。

【請求項9】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R為F、Cl、-CN、-OCF₃、-CHF₂或-CF₃。

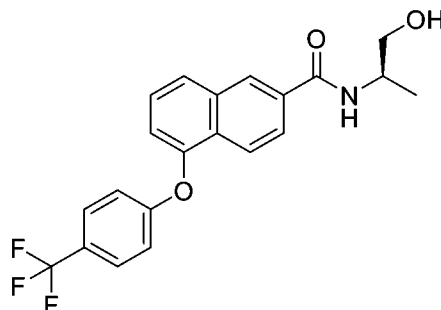
【請求項10】

如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

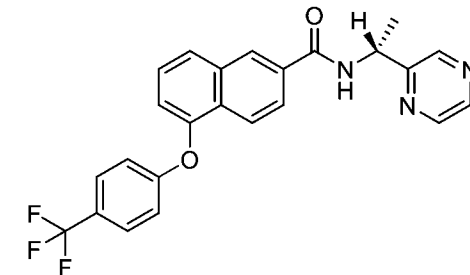
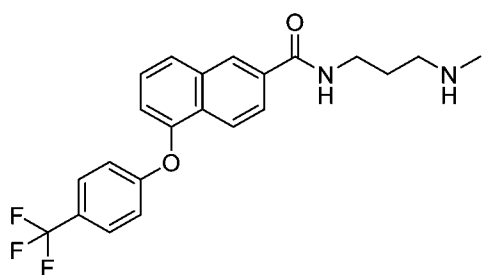
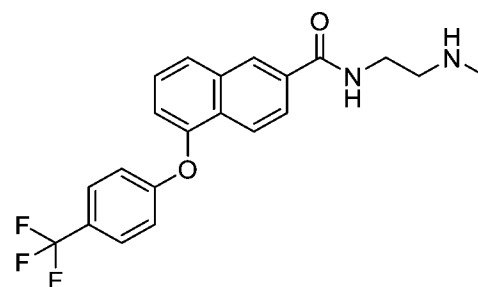
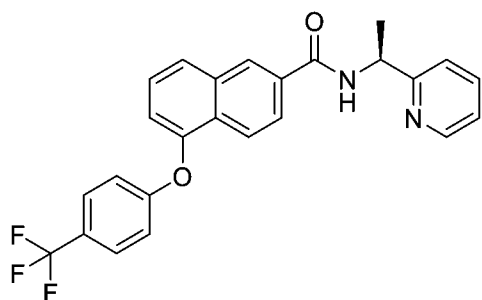
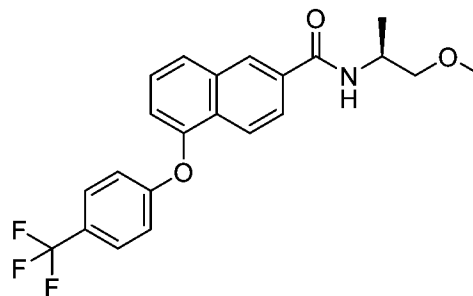
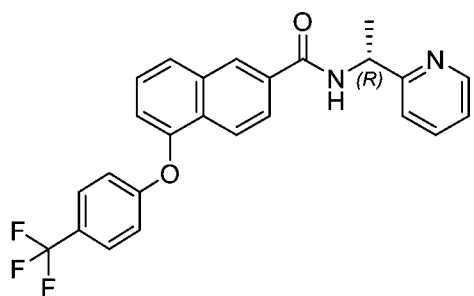
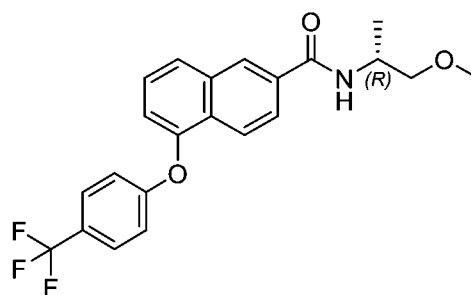
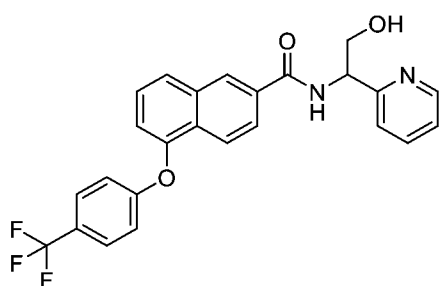
R為 $-CF_3$ 且n為0。

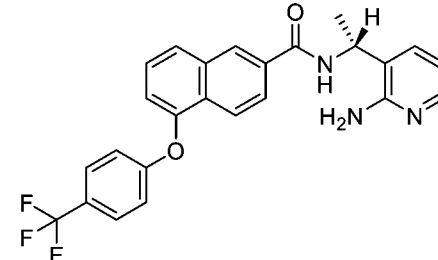
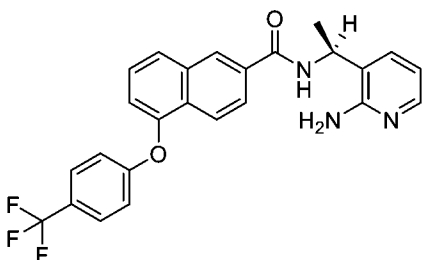
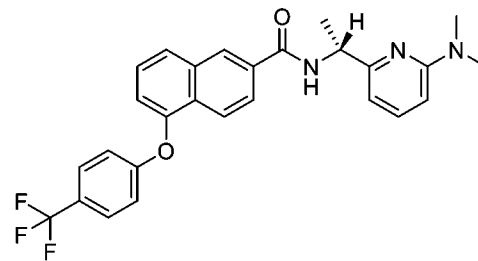
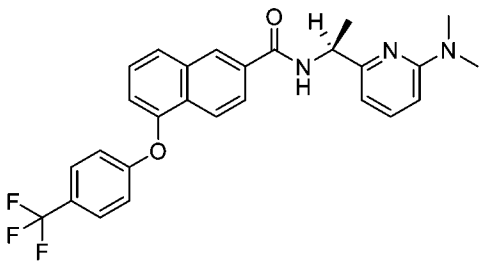
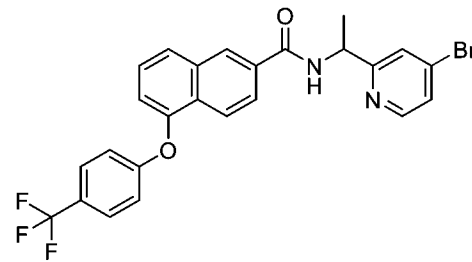
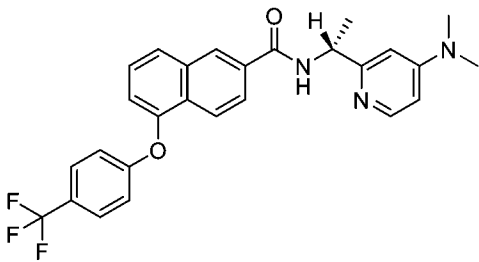
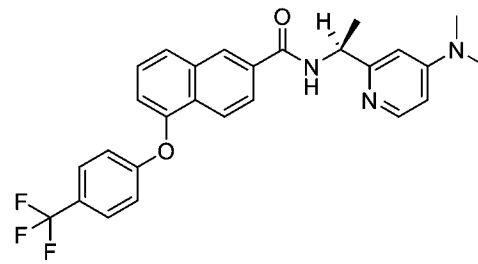
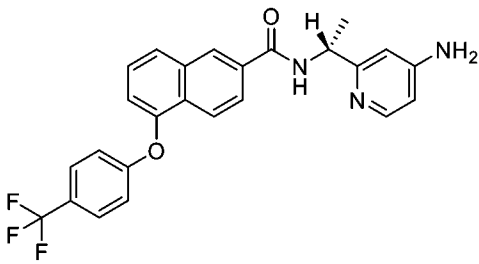
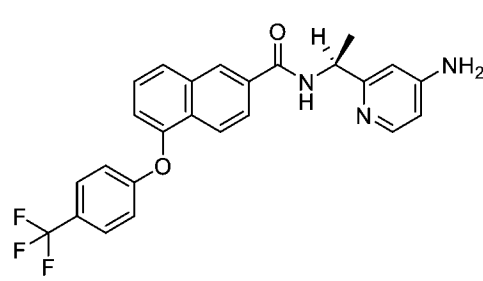
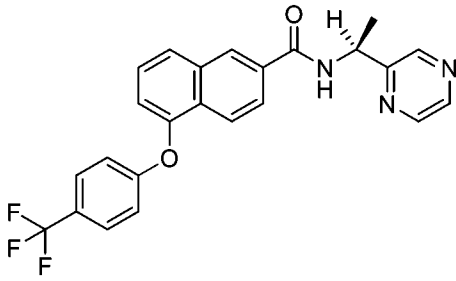
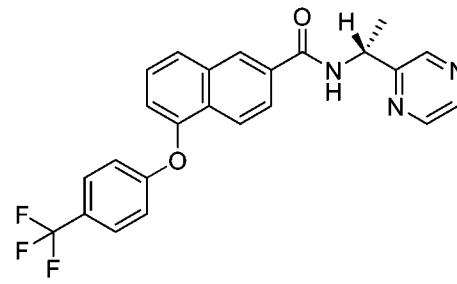
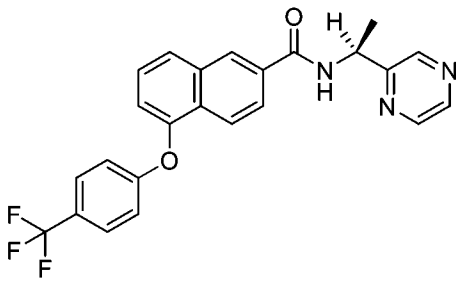
【請求項11】

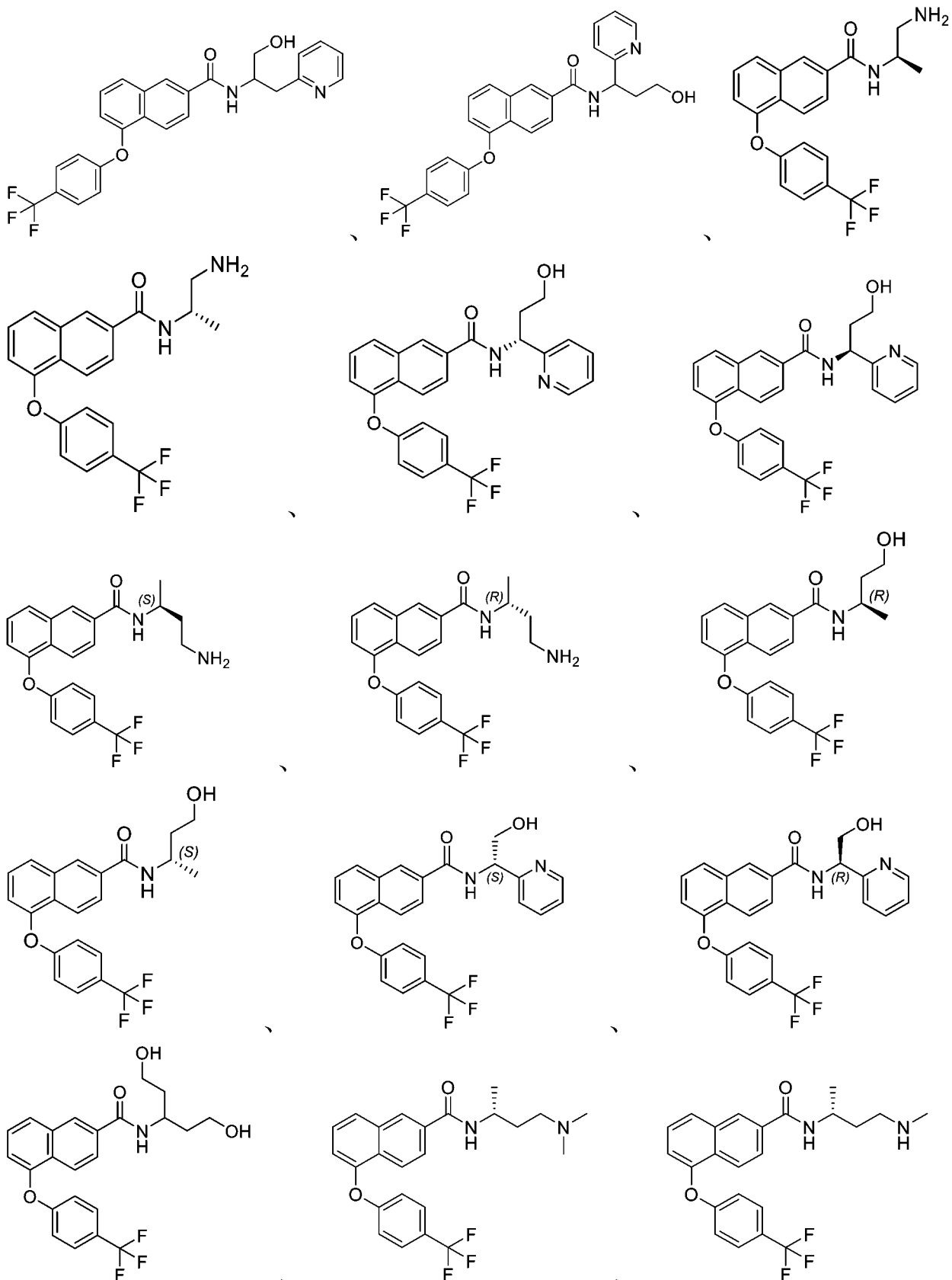
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自

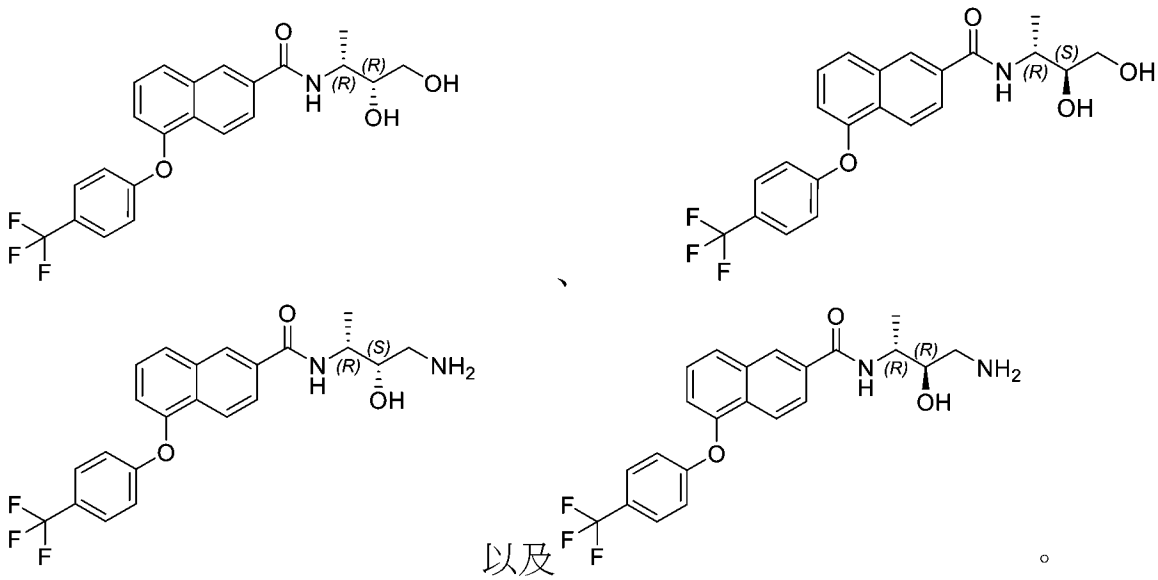


以下化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



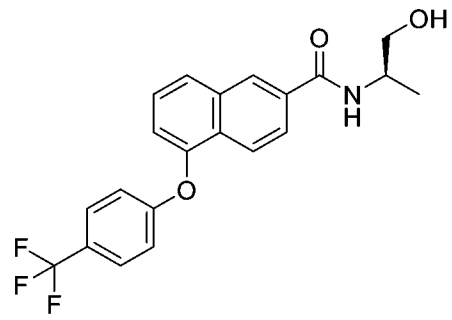




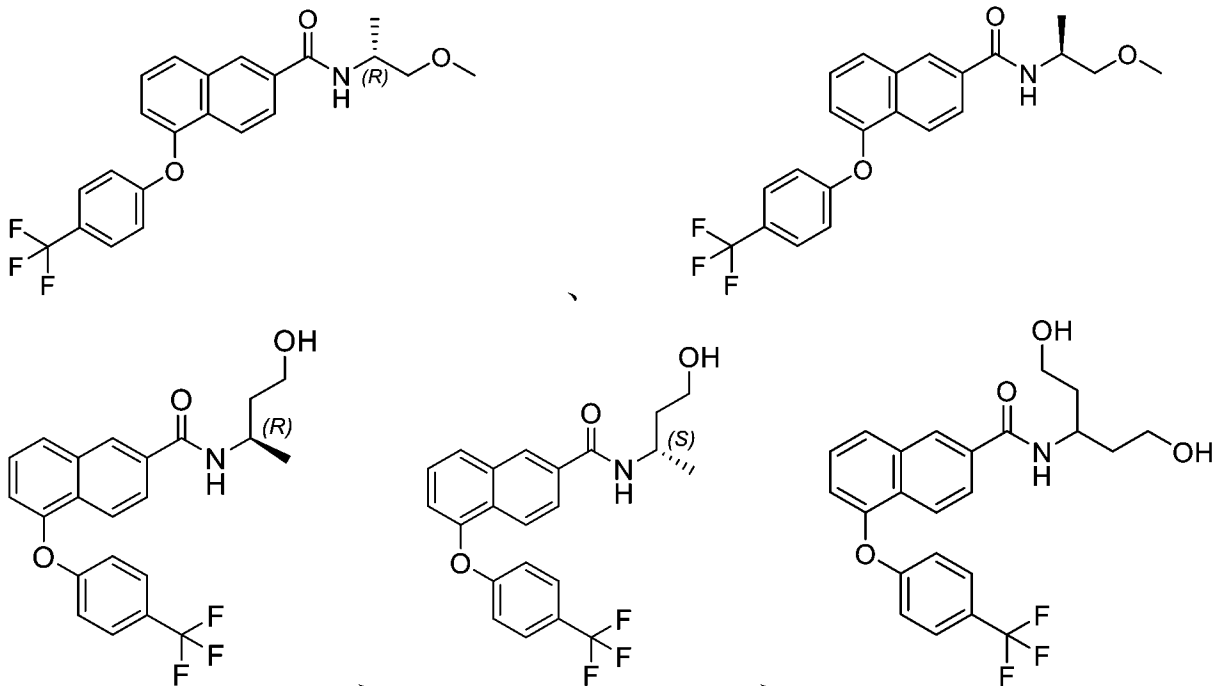


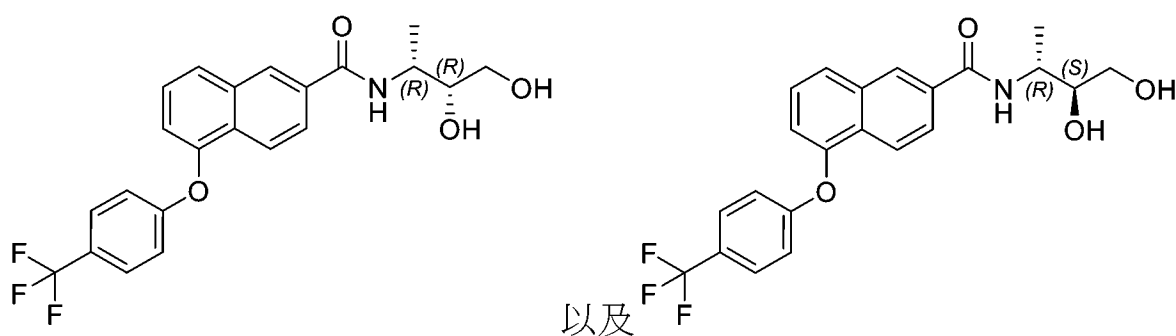
【請求項12】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自



以下化合物或其醫藥學上可接受之鹽：





【請求項13】

一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

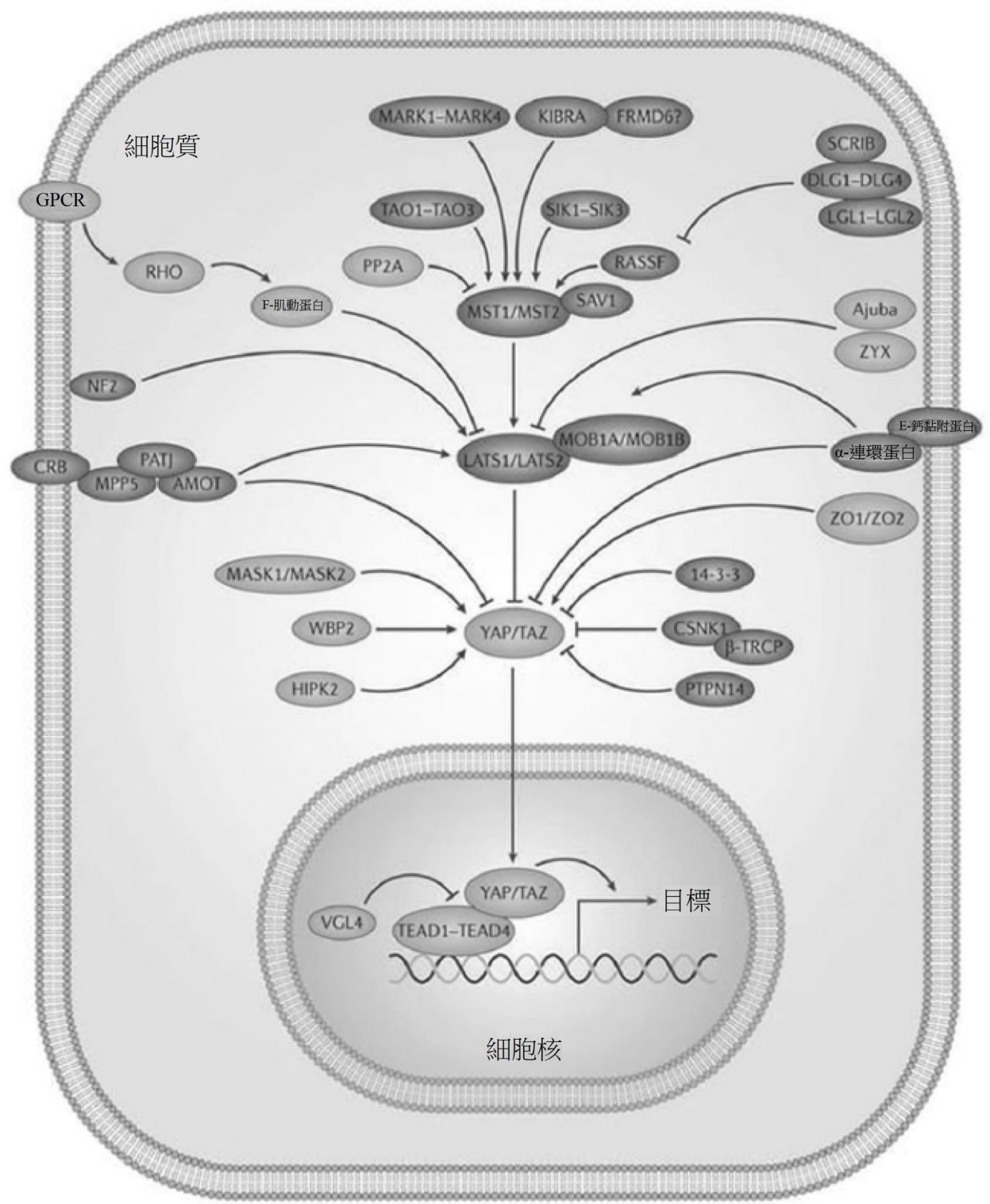
【請求項14】

一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療有需要之個體之癌症的醫藥品，其中該癌症係選自間皮瘤、肝細胞癌、腦膜瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、神經鞘瘤 (Schwannoma)、肺癌、膀胱癌、皮膚神經纖維瘤、前列腺癌、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮內膜腺鱗癌、未分化甲狀腺癌、胃腺癌、食道腺癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、黑素瘤及乳癌。

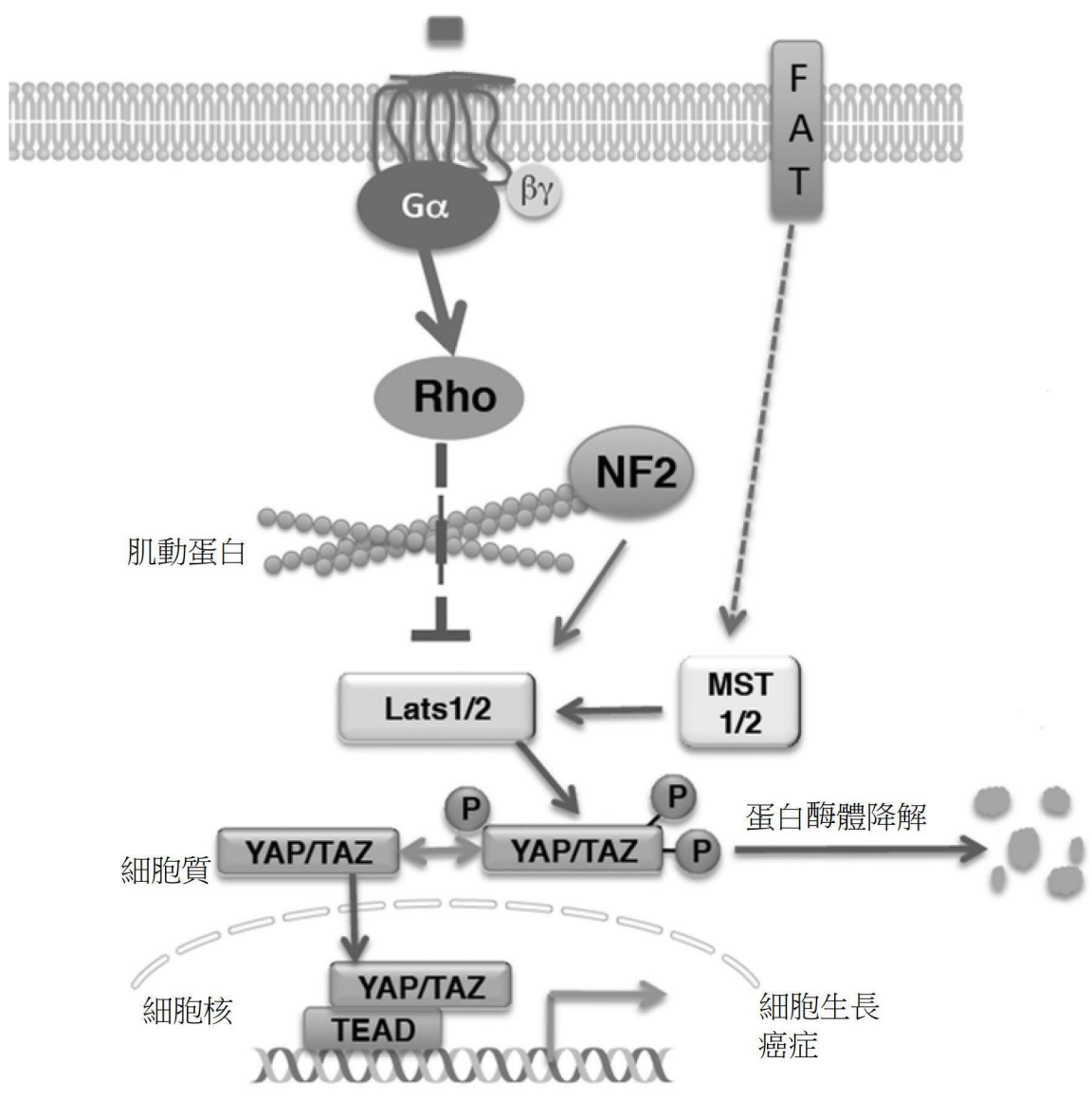
【請求項15】

一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療有需要之個體的多囊性腎病或肝纖維化之醫藥品。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】