



(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 I851557 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：108107099

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/02 英國

1803439.7

2018/08/30 英國

1814135.8

(71)申請人：日商大塚製藥股份有限公司(日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

日商大鵬藥品工業股份有限公司(日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72)發明人：強森 克里斯多福 JOHNSON, CHRISTOPHER NORBERT (GB)；巴克 伊爾迪科 BUCK, ILDIKO MARIA (GB)；奇斯亞瑞 吉安尼 CHESSARI, GIANNI (IT)；戴 詹姆士 DAY, JAMES EDWARD HARVEY (GB)；藤原崇人 FUJIWARA, HIDETO (JP)；哈姆雷特 克里斯多福 HAMLETT, CHRISTOPHER CHARLES FREDERICK (GB)；希斯科克 史蒂芬 HISCOCK, STEVEN DOUGLAS (GB)；霍維 芮恩 HOLVEY, RHIAN SARA (GB)；霍華德 史蒂芬 HOWARD, STEVEN (GB)；利布舒茨 約翰 LIEBESCHUETZ, JOHN WALTER (GB)；波摩 尼可拉斯 PALMER, NICHOLAS JOHN (GB)；聖丹尼斯 傑佛瑞 ST. DENIS, JEFFREY DAVID (CA)；特威格 大衛 TWIGG, DAVID GEOFFREY (GB)；伍海德 安德魯 WOODHEAD, ANDREW JAMES (GB)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2017/210134A1

審查人員：官速貞

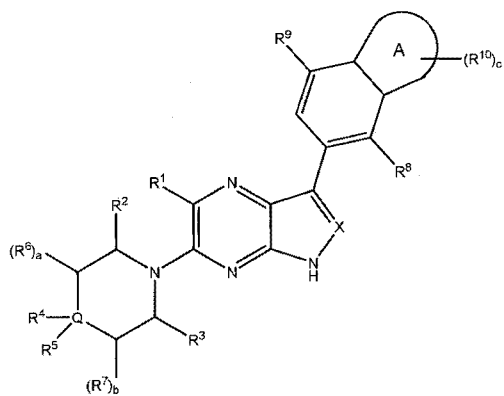
申請專利範圍項數：52 項 圖式數：0 共 565 頁

(54)名稱

藥學化合物

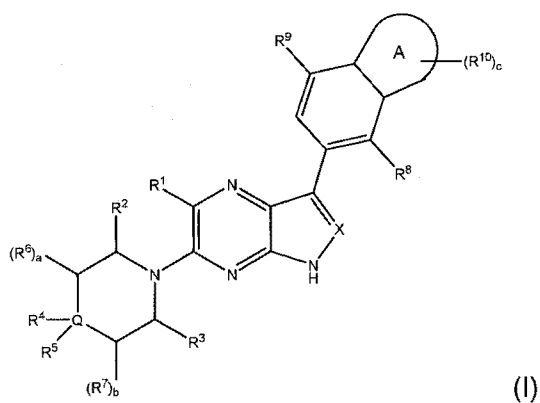
(57)摘要

本發明係提供新穎之式(I)的吡嗪衍生物：



或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類，其中取代基係如本文所定義的。本發明亦提供包含前述化合物之藥學組成物，以及前述化合物用於治療疾病(例如，癌症)的用途。

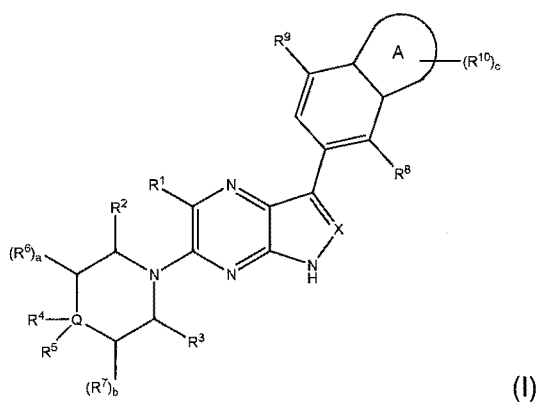
The invention provides new pyrazine derivatives of formula (I):



or a tautomer or a solvate or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the substituents are as defined herein. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising said compounds and to the use of said compounds in the treatment of diseases, e.g. cancer.

特徵化學式：

式 I





I851557

【發明摘要】

【中文發明名稱】

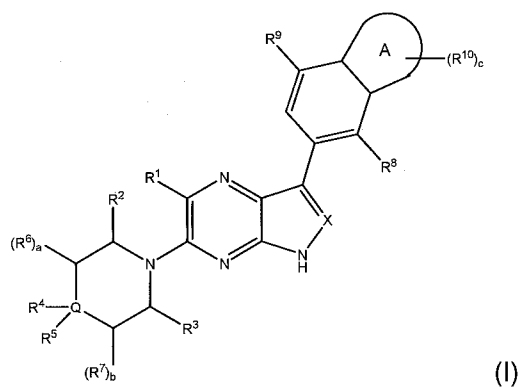
藥學化合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

【中文】

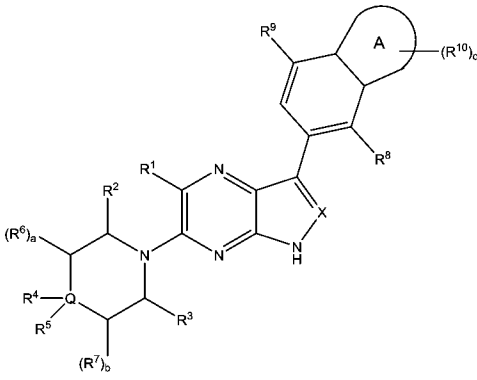
本發明係提供新穎之式(I)的吡嗪衍生物：



或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類，其中取代基係如本文所定義的。本發明亦提供包含前述化合物之藥學組成物，以及前述化合物用於治療疾病(例如，癌症)的用途。

【英文】

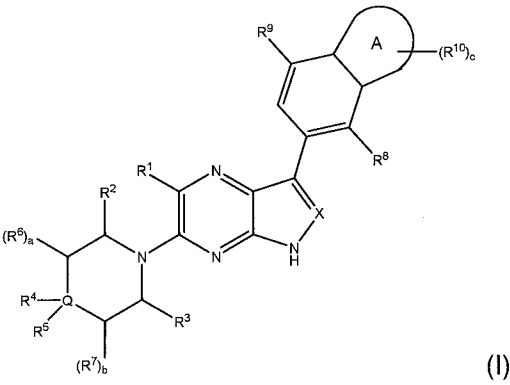
The invention provides new pyrazine derivatives of formula (I):



or a tautomer or a solvate or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the substituents are as defined herein. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising said compounds and to the use of said compounds in the treatment of diseases, e.g. cancer.

【指定代表圖】 無
【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 式 I



【發明說明書】

【中文發明名稱】

藥學化合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

相關申請案

【0001】本發明係關於新穎的吡嗪衍生物、包含前述化合物之藥學組成物、以及前述化合物用於治療疾病(例如，癌症)的用途。

【技術領域】

【0002】申請案與英國專利申請案號 1803439.7(2018 年 3 月 2 日申請)以及英國專利申請案號 1814135.8 (2018 年 8 月 30 日申請)相關，彼等的內容以彼等之整體併入本文為參考。

【先前技術】

【0003】含有 Src 同源區 2 (SH2)的蛋白酪胺酸磷酸酶 2 (SHP2)係 PTPN11 基因所編碼之廣泛性表現的蛋白酪胺酸磷酸酶。SHP2 含有二個 N-端串聯 SH2 區域 (N-SH2、C-SH2)、催化磷酸酶 (PTP) 區域、以及有 2 個磷酸化位置的 C-端尾。

【0004】由於 N-SH2 及 PTP 區域之間的自體抑制相互作用，SHP2 在「開啟」活性及「關閉」非活性形式之間切換。此自然發生的自體抑制作用係在雙酪胺醯基磷酸化肽結合至 N-SH2 區域且 SHP2 採取了「開啟」構形時釋放，導致酶的活性化以及使 PTP 區域暴露以供受質辨識及催化。

【0005】PTPN11 突變已被認為與數種人類疾病(包括癌症)相關聯。生殖系 PTPN11 突變與發展疾患(諸如，汝南氏症候群 (Noonan Syndrome) 及豹皮症候群 (Leopard Syndrome)) 有關，而體細胞突變係發生於數種類型的血液科惡性疾病(諸如 JMML) 以及更罕見的實性瘤。

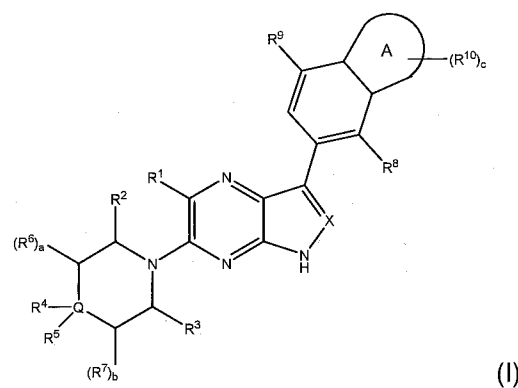
【0006】SHP2 對於受體酪胺酸激酶(例如，EGFR、ALK、PDGFR)的下游訊息傳遞(signalling downstream)而言係必需的，且在許多細胞過程(cellular processes)(諸如，回應生長因子及細胞介素的增生)中發揮了積極的作用。先前的研究已顯示，SHP2 作用於 Ras 的上游且對於 MAPK 途徑之充分、持續的活化係必需的。RTK 失調(deregulation)通常會導致廣範圍的癌症，使得 SHP2 成為經 RTK 活化的癌症之珍貴標的。據報告，SHP2 還在藉由媒介免疫查核點途徑(例如，PD-1)調節免疫反應上發揮了作用，因為基於免疫受體酪胺酸的抑制模體(ITIMs)結合至 SHP2 之 SH2 區域，而媒介負的訊息。已有報告指出，某些 SHP2 抑制劑化合物對於體外癌細胞的增生以及小鼠異體移植模式之腫瘤體積的增加，顯示出抑制的效果(Nature

(2016) 535: 148-152)。

【0007】本發明敘述選擇性抑制 SHP2 且具有抗癌活性之新穎化合物系列。

【發明內容】

【0008】於一態樣中，本發明提供式 (I) 化合物，



或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽類，其中：

X 是 CH 或 N；

R¹ 是氫、-CH₃ 或 -CH₂OH，但是當 X 是 N 時，則 R¹ 係選自 -CH₃ 及 -CH₂OH；

R² 及 R³ 係：

(i) 獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基；或是

(ii) 一起形成 1 至 3 員橋聯基團，選自 C₁₋₃ 伸烷基、C₂₋₃ 伸烯基、亞甲基 -NR^q- 亞甲基及亞甲基 -O- 亞甲基，其中該橋聯基團任意經選自下列的基團所取代：C₁₋₄ 烷基、羥基及鹵素且 R^q 係選自氫、C₁₋₄ 烷基、羥基及鹵素；

Q 是 C 或 N；

其中當 Q 是 C 時，則：

(i) R^4 是氫或 C_{1-4} 烷基 (例如，甲基)，任意經胺基所取代 (例如， $-CH_2NH_2$)；

R^5 是氫、胺基、羥基或 C_{1-4} 烷基 (例如，甲基)，任意經 1 或 2 個選自下列的基團所取代：鹵素、羥基 (例如， $-CH_2OH$) 或胺基；

先決條件是： R^4 及 R^5 一定不皆選自胺基及經胺基取代的 C_{1-4} 烷基；或是

(ii) R^4 及 R^5 連同 Q 一起形成 4-至 6-員之含氮雜環；且

其中，當 Q 是 N 時，則：

R^4 不存在；

R^5 是氫；且

R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員橋聯基團；

R^6 及 R^7 獨立選自鹵素 (例如，氟)、 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_3$) 及羥基，先決條件為：當 Q 是 N 時，則 R^6 或 R^7 非鹵素或羥基；

a 係選自 0、1 及 2；

b 係選自 0、1 及 2；

環 A 係：

(i) 5 員含氮雜環 (例如，芳族環或非芳族環)，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 之額外的雜原子，或是

(ii) 6員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 之額外的雜原子；或是

(iii) 6員非芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N 及 S 之額外的雜原子；

R^8 係選自鹵基 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CF_3$)、 $-CH_3$ 及鹵素 (例如，氯或氟)；

R^9 係選自氫、 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CF_3$) 及鹵素 (例如，氯)；

R^{10} 係獨立選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_2-CN$)、羥基、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、及 $-CH(CH_3)_2$)、鹵基 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CHF_2$)、 C_{1-4} 烷氧基 (例如， $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 及 $-OCH(CH_3)_2$)、羥基 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 CH_2CH_2OH 或 $-CH_2OH$)、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基 (例如， $-CH_2-O-CH_3$ 或 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$)、 C_{1-4} 烷基磺醯基 (例如， $-SO_2CH_3$)、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基 (例如， $-N(CH_3)_2$)、胺基 C_{1-4} 伸烷基 (例如， $-CH_2NH_2$)、 $-C_{0-4}$ 伸烷基 $-C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6} \text{ 烷基})_q$ 、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、磺醯胺 C_{0-4} 伸烷基 (例如， $-SO_2NR^x_2$ 或 $-CH_2SO_2NR^x_2$ ，其中 R^x 獨立選自 H 及 C_{1-6} 烷基)、3 至 6 員環烷基、任意經取代之 5-或 6-員不飽和之含有 1、2、3 或 4 個雜原子 (選自 O、N、或 S) 的雜環基團 (其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、經 3 至 6 員環烷基取代的 C_{1-4} 烷基、經任意經取代之 5-或 6-員不飽和之含有 1、2、3 或 4 個雜原子 (選自

O、N、或 S)的雜環基團所取代的 C_{1-4} 烷基(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、經任意經取代之 4-至 6-員飽和之含有 1 或 2 個雜原子(選自 O、N、或 S)的雜環基團所取代的 C_{1-4} 烷基(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、以及任意經取代之 4-至 6-員飽和之含有 1 或 2 個雜原子(選自 O、N、或 S)的雜環基團(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)；

q 係選自 0、1 或 2；且

c 係選自 0、1、2 及 3。

【0009】於第二個態樣中，本發明提供了式(I)化合物，或其互變異構物、N-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物，其中：

X 是 CH 或 N；

R^1 是氫、 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$ ，但是當 X 是 N 時，則 R^1 係選自 $-CH_3$ 及 $-CH_2OH$ ；

R^2 及 R^3 係：

(i) 獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；或是

(ii) 一起形成 1-至 3-員橋聯基團，選自 C_{1-3} 伸烷基、 C_{2-3} 伸烯基、亞甲基- NR^q -亞甲基以及亞甲基-O-亞甲基，其中該橋聯的基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素的基團所取代，且 R^q 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素；

Q 是 C 或 N；

其中當 Q 是 C 時，則：

(i) R^4 是氫或 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)，任意經

胺基所取代(例如， $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)；

R^5 是氫、胺基、或 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)，
任意經 1 或 2 個選自下列的基團所取代：鹵
素、羥基(例如， $-\text{CH}_2\text{OH}$)或胺基；

先決條件為： R^4 及 R^5 一定不皆選自胺基及經
胺基取代的 C_{1-4} 烷基；或是

(ii) R^4 及 R^5 連同 Q 一起形成 4-至 6-員含氮雜
環；且

其中當 Q 是 N 時，則：

R^4 不存在；

R^5 是氫；且

R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員橋聯基團；

R^6 及 R^7 獨立選自鹵素(例如，氟)、 C_{1-4} 烷基(例如，
 $-\text{CH}_3$)及羥基，先決條件為：當 Q 是 N 時，則 R^6 或 R^7 不是鹵
素或羥基；

a 係選自 0、1 及 2；

b 係選自 0、1 及 2；

環 A 係：

(i) 5-員含氮雜環(例如，芳族環或非芳族環)，其
中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 的額外
雜原子，或是

(ii) 6-員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一
或二個選自 N、O 及 S 的額外雜原子；或是

(iii) 6-員非芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有

一或二個選自 N 及 S 的額外雜原子；

R^8 係選自鹵基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CF_3$)、 $-CH_3$ 及鹵素(例如，氯或氟)；

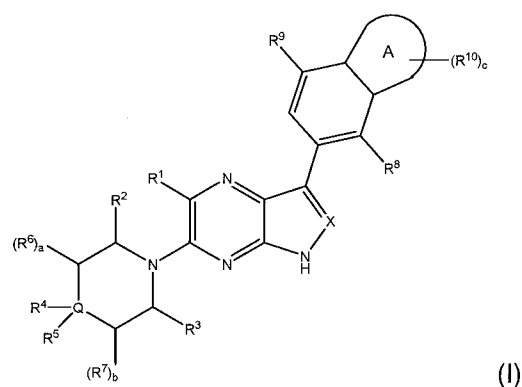
R^9 係選自氫、 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CF_3$)及鹵素(例如，氯)；

R^{10} 係獨立選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2-CN$)、羥基、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-OCH_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 CH_2CH_2OH 或 $-CH_2OH$)、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2-O-CH_3$ 或 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$)、 C_{1-4} 烷基磺醯基(例如， $-SO_2CH_3$)、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基(例如， $-N(CH_3)_2$)、胺基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2NH_2$)、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6} \text{ 烷基})_q$ 、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、磺醯胺 C_{0-4} 伸烷基(例如， $-SO_2NR^x_2$ 或 $-CH_2SO_2NR^x_2$ ，其中 R^x 獨立選自 H 及 C_{1-6} 烷基)、以及任意經取代之 4-至 6-員飽和之含有 1 或 2 個雜原子(選自 O、N、或 S)的雜環基團(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)；

q 係選自 0、1 或 2；且

c 係選自 0、1 及 2。

【0010】於第三個態樣中，本發明係提供式(I)化合物：



或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類，
其中：

X是CH或N；

R^1 是氫、 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$ ，但是當X是N時，則 R^1 係選自 $-CH_3$ 及 $-CH_2OH$ ；

$\mathbb{R}^2$ 及 $\mathbb{R}^3$ 係：

(i)獨立選自氫及C₁₋₄烷基；或是

(ii) 一起形成 1-至 3-員橋聯基團，選自 C₁₋₃ 伸烷基、C₂₋₃ 伸烯基、亞甲基-NR^q-亞甲基以及亞甲基-O-亞甲基，其中該橋聯的基團係任意經選自 C₁₋₄ 烷基、羥基及鹵素的基團所取代，且 R^q 係選自氫、C₁₋₄ 烷基、羥基及鹵素；

Q是C或N；

其中當 Q 是 C 時，則：

(i) R⁴是氫或C₁₋₄烷基(例如，甲基)，任意經胺基所取代(例如，-CH₂NH₂)；

R⁵是氫、胺基、羥基或C₁₋₄烷基(例如，甲基)，任意經1或2個選自下列的基團所取

代：鹵素、羥基(例如， $-\text{CH}_2\text{OH}$)或胺基；

先決條件為： R^4 及 R^5 一定不皆選自胺基及經
胺基取代的 C_{1-4} 烷基；

(ii) R^4 及 R^5 連同Q一起形成4-至6-員含氮雜環；且

其中當Q是N時，則：

R^4 不存在；

R^5 是氫；且

R^2 及 R^3 一起形成1-至3-員橋聯基團；

R^6 及 R^7 獨立選自鹵素(例如，氟)、 C_{1-4} 烷基(例如， $-\text{CH}_3$)及羥基，先決條件為：當Q是N時，則 R^6 或 R^7 非鹵素或羥基；

a係選自0、1及2；

b係選自0、1及2；

環A係：

(i) 5-員含氮雜環(例如，芳族環或非芳族環)，其中該雜環任意含有一或二個選自N、O及S的額外雜原子，或是

(ii) 6-員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自N、O及S的額外雜原子；或是

(iii) 6-員非芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自N及S的額外雜原子；

R^8 係選自鹵基 C_{1-4} 烷基(例如， $-\text{CF}_3$)、 $-\text{CH}_3$ 及鹵素(例如，氯或氟)；

R^9 係選自氫、 C_{1-4} 烷基(例如， $-\text{CH}_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基

(例如， $-\text{CF}_3$)及鹵素(例如，氯)；

R^{10} 係獨立選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基(例如， $-\text{CH}_2-\text{CN}$)、羥基、 $=\text{O}$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基(例如， $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-\text{OCH}_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$)、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$)、 C_{1-4} 烷基磺醯基(例如， $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基(例如， $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、胺基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)、 $-\text{C}_{1-4}$ 伸烷基 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_{(2-q)}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_q$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 伸烷基 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、磺醯胺 C_{0-4} 伸烷基(例如， $-\text{SO}_2\text{NR}^x_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^x_2$ ，其中 R^x 獨立選自 H 及 C_{1-6} 烷基)、3至6員環烷基、任意經取代之5-或6-員不飽之含有1、2、3或4個雜原子(選自 O 、 N 、或 S)的雜環基團(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、經3至6員環烷基取代的 C_{1-4} 烷基、經任意經取代之5-至6-員不飽和之含有1、2、3或4個雜原子(選自 O 、 N 、或 S)的雜環基團所取代的 C_{1-4} 烷基(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、經任意經取代之4-至6-員飽和之含有1或2個雜原子(選自 O 、 N 、或 S)的雜環基團所取代的 C_{1-4} 烷基(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、以及任意經取代之4-至6-員飽和之含有1或2個雜原子(選自 O 、 N 、或 S)的雜環基團(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)；

q 係選自0、1或2；且

c 係選自0、1、2及3。

【0011】於本發明之另外的態樣中，提供了用於預防或治療本文所敘述之疾病或病況之式(I)化合物、包含將式(I)化合物投藥給病患之供預防或治療本文所敘述之疾病或病況的方法、包含式(I)化合物之藥學組成物、以及合成式(I)化合物之方法。

定義

【0012】除非文中另有指明，在此文件的所有章節(包括用途、方法及本發明之其他態樣)中式(I)化合物的引用包括本文所定義之所有其他子式、子群、體系及實施例。

【0013】「效力」係藥物活性的量度，以產生特定強度之效果所需的量表示。高效力的藥物在低濃度下喚起較大的反應。效力和親和力及功效成正比。親和力係藥物結合至受體的能力。功效係受體佔有率及起始分子、細胞、組織或全身層次之反應的能力之間的關係。

【0014】「抑制劑」一詞係指一種酶抑制劑，其乃阻斷或衰減SHP2所媒介之生物反應之一種類型的配體或藥物。抑制劑係藉由結合至酶上的活性位置或別構位，而媒介彼等的作用。抑制作用可直接或間接發生，且可藉由任何機制且在任何生理層次媒介。結果，藉由配體或藥物的抑制作用可在不同的情況下，以功能上不同的方式表現其本身。抑制活性可為可逆的或不可逆的，視抑制劑-酶錯合物的壽命而定，而抑制劑-酶錯合物的壽命反過來係取

決於抑制劑-酶結合的本質。

【0015】 本文所用之「媒介的」一詞在，例如，與本文所敘述之 SHP2 連用(且應用於，例如，各種生理過程、疾病、狀態、病況、療法、治療或干預措施)時，意圖限制性運作，使得該詞所適用的各種過程、疾病、狀態、病況、治療及干預措施係其中蛋白質發揮了生物學作用者。當該術語係適用於疾病、狀態或病況的情況下，蛋白質所發揮的生物作用可為直接的或間接地且對於疾病、狀態或病況之症狀(或其病原或發展)的表現係必要及/或充足的。因此，蛋白質功能(且尤指異常程度的功能，例如，過度表現或表現不足)不一定是疾病、狀態或病況的近因，反之，可以預期的是，所媒介的疾病、狀態或病況包括具有多方面的病因及複雜的進展狀態(其中前述的蛋白質僅部分涉及在內)。當該術語係適用於治療、預防或干預措施的情況下，蛋白質所發揮的作用可為直接或間接的且對於治療、預防或干預措施之結果的操作係必要及/或充分的。因此，蛋白質所媒介的疾病狀態或病況包括對於任何特定癌症藥物或治療之抗性的發展。

【0016】 在本文的上下文中用於治療病況(亦即，狀態、疾患或疾病)的「治療」一詞通常係關於人類或動物(例如，獸醫應用)之治療及療法，其中達到了某些所企求的效果，例如，病況進展的抑制，且包括進展速率的減緩、進展速率的暫停、病況的改善、與接受治療之病況相關或所造成之至少一個症狀的減弱或緩解以及病況的治

癒。例如，治療可為疾患之一或多個症狀的減弱或是疾患的完全根除。

【0017】在本文的上下文中用於治療病況(亦即，狀態、疾患或疾病)的「預防」一詞(亦即，化合物作為預防措施的使用)通常係關於人類或動物(例如，獸醫應用)之預防或阻止，其中達到了某些所企求的預防效果，例如，預防疾病的發生或阻止疾病發生。預防包括：在無限期的時間內完全且整個阻斷疾病之所有症狀、僅僅慢化疾病之一或多個症狀的發病、或是使疾病比較不可能發生。

【0018】在提及疾病狀態或病況(諸如，癌症)之預防或治療時係包括在彼等之範圍內之減緩或減少，例如，癌症的發病率。

【0019】本發明之組合可產生相對於個別化合物/藥劑分開投藥之治療效果而言為治療上奏效的效果。

【0020】「奏效的」一詞包括有利的效果，諸如，加成性、增效作用、副作用減少、毒性降低、延長疾病惡化時間、增加活存時間、一藥劑對於另一者之敏化或復敏、或是改良反應速率。有利的是，奏效的效果使得各個或任一組分以較低劑量投藥給病患，因由降低化療的毒性，同時產生及/或維持相同治療效果。在本說明書中之「增效的」效果係指組合所產生的治療效果較組合內之藥劑單獨呈現之治療效果總和來得大。在本說明書中之「加成的」效果係指組合所產生的治療效果較組合內之任何藥劑單獨呈現之治療效果總和來得大。本文所所用之「反應速率」

一詞，在實性瘤的情況下，係指腫瘤的大小在特定時間點(例如，12星期)的減小程度。因此，例如，50%反應速率意指腫瘤大小減小50%。在本文中提到「臨床反應」時，係指反應速率為50%或更大。在本文中，「部分反應」係定義為小於50%的反應。

【0021】本文所用之「組合」一詞(如適用於二或多個化合物及/或藥劑)旨在定義其中有二或多個藥劑締合的物料。在此上下文中的「組合的(combined)」及「組合的(combining)」係相應地加以解讀。

【0022】二或多個化合物/藥劑於組合內的締合可為物理性的或非物理性的。物理性締合之組合化合物/藥劑的實例包括：

- 包含呈摻合物形式(例如，在相同的單位劑量內)之二或多個化合物/藥劑的組成物(例如，單一的調合物)；
- 包含其中有二或多個化合物/藥劑係化學性/物理化學性鏈結(例如，藉由交聯、分子附聚或結合至共同賦形劑部分體)之物料的組成物；
- 包含其中有二或多個化合物/藥劑係化學性/物理化學性共同封裝(例如，配置於脂質囊泡、粒子(例如，微米-或奈米粒子)或乳液液滴之上或之內)之物料的組成物。
- 藥學套組、藥品包或病患包，其中有二或多個化合物/藥劑係共同封裝或共同呈現(例如，以一批

單位劑量之一部分的形式)。

【0023】非物理性締合之組合化合物/藥劑的實例包括：

- 包含二或多個化合物/藥劑中之至少一者連同即席締合至少一個化合物以形成二或多個化合物/藥劑之物理性締合之指示說明書的物品(例如，單一調合物)；
- 包含至少二或多個化合物/藥劑中之至少一者連同使用二或多個化合物/藥劑之聯合療法之指示說明書的物品；
- 包含二或多個化合物/藥劑中至少一者連同投藥給已(或正在)投藥二或多個化合物/藥劑之病患群體的指示說明書之物品；
- 包含其量或形式係特別適用於與二或多個化合物/藥劑中之其它者組合使用之二或多個化合物/藥劑中之至少一者的物品。

【0024】本文所用之「聯合療法」一詞旨在定義包含使用二或多個化合物/藥劑(如前文所定義者)之組合的療法。因此，在本說明書中提到「聯合療法」、「組合」以及化合物/藥劑的組合使用時，意指作為相同之整體治療方法之一部份來投藥的化合物/藥劑。因此，二或多個化合物/藥劑中的每一者的劑量學可不同：每一者可在相同時間或不同時間投藥。因此，可以理解到，組合的化合物/藥劑可按順序(例如，前或後)或同時，以在相同藥學調合

物內(亦即，一起)或是不同藥學調合物內(亦即，分開)的形式投藥。同時在相同調合物內者係單一調合物，而同時於不同藥學調合物者係非單一的。聯合療法內之二或多個化合物/藥劑中之每一者的劑量學亦可相對於投藥途徑而有不同。

【0025】本文所用之「藥學套組」一詞係定義一批一或多個單位劑量之藥學組成物連同給藥裝置(例如，量測裝置)及/或遞送裝置(例如，吸入器或注射針)，彼等任意地皆容納於共同的外包裝內。於包含有二或多個化合物/藥劑之組合的藥學套組內，個別的化合物/藥劑可為單一或非單一的調合物。單位劑量可容納於泡鼓包裝。藥學套組還可任意包含使用指示說明書。

【0026】本發明所使用之「藥品包」係定義一批一或多個單位劑量的藥學組成物，任意容納於共同的外包裝。於包含有二或多個化合物/藥劑之組合的藥品包內，個別的化合物/藥劑可為單一或非單一的調合物。單位劑量可容納於泡鼓包裝內。藥品包還可任意包含使用的指示說明書。

【0027】本文所用之術語「任意經取代」係指可未經取代或經本文所定義之取代基所取代的基團。

【0028】本文所用之「C_{x-y}」字首係指一特定基團內的碳原子數。因此，C₁₋₆烷基基團含有1至6個碳原子，C₃₋₆環烷基基團含有3至6個碳原子，C₁₋₄烷氧基基團含有1至4個碳原子等等。

【0029】本文所用之術語「胺基」係指基團 -NH_2 。

【0030】本文所所用之術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘，尤指氟或氯。

【0031】化合物內之每一個氫(諸如，於烷基基團內或在提到氫的情況)包括氫之所有同位素，尤指 ^1H 及 ^2H (氘)。

【0032】本文所用之術語「側氧基」係指基團 $=\text{O}$ 。

【0033】在本文中用作為基團或基團之部分的術語「 C_{1-4} 烷基」係指分別含有1至4個碳原子之線性或支鏈的烴基團。如是基團的實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等等。

【0034】在本文中用作為基團或基團之部分的術語「 C_{2-4} 烯基」或「 C_{2-6} 烯基」係指分別含有2至4、或2至6個碳原子且含有碳-碳雙鍵之線性或支鏈的烴基團。如是基團的實例包括 C_{3-4} 烯基或 C_{3-6} 烯基基團，諸如，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、異丙烯基、丁烯基、丁-1,4-二烯基、戊烯基、及己烯基。

【0035】在本文中用作為基團或基團之部分的術語「 C_{2-4} 炔基」或「 C_{2-6} 炔基」係指分別含有2至4、或2至6個碳原子且含有碳-碳參鍵之線性或支鏈的烴基團。如是基團的實例包括 C_{3-4} 炔基或 C_{3-6} 炔基基團，諸如，乙炔基及2-丙炔基(炔丙基)基團。

【0036】在本文中用作為基團或基團之部分的術語「 C_{1-4} 烷氧基」係指 -O-C_{1-4} 烷基基團，其中 C_{1-4} 烷基係如

本文所定義者。如是基團的實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等等。

【0037】本文所用之術語「C₃₋₆環烷基」係指具有3至6個碳原子之飽和的單環烴環。如是基團的實例包括：環丙基、環丁基、環戊基或環己基等等。

【0038】本文所用之術語「C₃₋₆環烯基」係指具有3至6個碳原子之具有一或多個(通常為一個)碳-碳雙鍵之部分飽和的單環烴環。如是基團的實例包括：環戊烯基、環己烯基、及環己二烯基。

【0039】在本文中用作為基團或基團之部分的術語「**羥基C₁₋₄烷基**」係指其中有一個或一個以上(例如，1、2或3個)氫原子被羥基基團所替代之如本文所定義的C₁₋₄烷基基團。因此，術語「**羥基C₁₋₄烷基**」包括單羥基C₁₋₄烷基，且亦包括多羥基C₁₋₄烷基。可有1、2、3或多個氫原子被羥基所替代，所以羥基C₁₋₄烷基可具有1、2、3或更多個羥基基團。如是基團的實例包括：羥甲基、羥乙基、羥丙基等等。

【0040】在本文中用作為基團或基團之部分的術語「鹵基C₁₋₄烷基」係指其中有一個或一個以上(例如，1、2或3個)氫原子被鹵素所替代之如本文所定義的C₁₋₄烷基基團。因此，術語「鹵基C₁₋₄烷基」包括單鹵基C₁₋₄烷基，且亦包括多鹵基C₁₋₄烷基。可有1、2、3或多個氫原子被鹵素所替代，所以鹵基C₁₋₄烷基可具有1、2、3或更多個鹵素。如是基團之實例包括：氟乙基、氟甲基、二氟甲基、

三氟甲基或三氟乙基等等。

【0041】在本文中用作為基團或基團之部分的術語「鹵基 C_{1-4} 烷氧基」係指其中有一個或一個以上(例如，1、2或3個)氫原子被鹵素所替代之如本文所定義的 $-O-C_{1-4}$ 烷基基團。因此，術語「鹵基 C_{1-4} 烷氧基」包括單鹵基 C_{1-4} 烷氧基，且亦包括多鹵基 C_{1-4} 烷氧基。可有1、2、3或多個氫原子被鹵素所替代，所以鹵基 C_{1-4} 烷氧基可具有1、2、3或更多個鹵素。如是基團的實例包括：氟乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基等等。

【0042】除非上下文中有指出，否則本文所用之術語「雜環基基團」應該芳族及非芳族環系統皆包括。因此，例如，術語「雜環基基團」在彼等範圍內係包括芳族、非芳族、不飽和、部分飽和及飽和的雜環基環系統。一般而言，除非上下文中有指出，如是基團可為單環或雙環的(包括稠合、螺接及橋聯的雙環基團)且可含有，例如，3至12個環成員，更通常為5至10個環成員。提到4至7環成員時，係指在環內包括4、5、6或7個原子，且提到4至6環成員時，係指在環內包括4、5或6個原子。單環基團的實例係含有3、4、5、6、7及8個環成員的基團，更通常為3至7個、或4至7個且較佳為5、6或7個環成員，更佳為5或6個環成員。雙環基團的實例係含有8、9、10、11及12個環成員者，且更通常為9或10個環成員者。雜環基基團可為具有5至12個環成員(更通常為5至10個環成員)的雜芳基基團。當在本文中提及雜環基基團時，除非上下文中另有指

出，否則雜環基還可經本文所定義之一或多個(例如，1、2、3、或4個，特別是1或2個)取代基任意經取代(亦即，未經取代或經取代)。

【0043】 雜環基基團可為，例如，五員或六員的單環或是由稠合五員及六員環或是二個稠合六員環或二個稠合的五員環所形成的雙環結構。各環可含多達五個雜原子，尤其係選自氮、硫及氧以及氮或硫的氧化形式。雜環基環尤其含有多達4個雜原子，更特別者係多達3個雜原子，更通常者係多達2個，例如，單一雜原子。於一體系中，雜環基環含有一或二個選自下列的雜原子：N、O、S及N或S的氧化形式。於一體系中，雜環基環含有至少一個環氮原子。雜環基環內的氮原子可為鹼性的(如在咪唑或吡啶的情況下)，或為實質上非鹼性的(如在吡咯或吡咯的情況下)。一般而言，出現於雜環基基團內的鹼性氮原子(包括環的任何胺基基團取代基)的數目將小於5。

【0044】 雜環基基團可經由碳原子或雜原子(例如，氮)附接。相等地，雜環基基團可取代於碳原子或雜原子(例如，氮)上。

【0045】 五員芳族雜環基基團的實例包括(但不侷限於)：吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咕基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡唑基、三唑基以及四唑基基團。

【0046】 六員芳族雜環基基團的實例包括(但不侷限於)：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶基及三嗪基。

【0047】本文所用之術語「雜芳基」係表示具有芳族特性之雜環基基團。術語「雜芳基」涵蓋多環的(例如，雙環的)環系統，其中有一或多個環係非芳族的，先決條件為：至少有一個環係芳族的。於如是多環系統中，基團可藉由芳族環、或是藉由非芳族環附接。

【0048】雜芳基基團的實例係含有5至12個環成員(且更通常的為5至10個環成員)的單環及雙環基團。

【0049】五員雜芳基基團的實例包括(但不侷限於)：吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、呋咕、噤唑、噤二唑、噤三唑、異噤唑、噻唑、噻二唑、異噻唑、吡唑、三唑以及四唑基團。

【0050】六員雜芳基基團的實例包括(但不侷限)：吡啶、吡嗪、嗒嗪、嘍啶及三嗪。

【0051】雙環的雜芳基基團可為，例如，選自下列的基團：

- a) 稠合至含有1、2或3個環雜原子之5-或6-員環的苯環；
- b) 稠合至含有0、1、2或3個環雜原子之5-或6-員環的吡啶環；
- c) 稠合至含有0、1或2個環雜原子之5-或6-員環的嘍啶環；
- d) 稠合至含有0、1、2或3個環雜原子之5-或6-員環的吡咯環；
- e) 稠合至含有0、1或2個環雜原子之5-或6-員環的

吡啶環；

f) 稠合至含有 0、1 或 2 個環雜原子之 5-或 6-員環的咪啞環；

g) 稠合至含有 0、1 或 2 個環雜原子之 5-或 6-員環的噤啞環；

h) 稠合至含有 0、1 或 2 個環雜原子之 5-或 6-員環的異噤啞環；

i) 稠合至含有 0、1 或 2 個環雜原子之 5-或 6-員環的噻啞環；

j) 稠合至含有 0、1 或 2 個環雜原子之 5-或 6-員環的異噻啞環；

k) 稠合至含有 0、1、2 或 3 個環雜原子之 5-或 6-員環的噻吩環；

l) 稠合至含有 0、1、2 或 3 個環雜原子之 5-或 6-員環的呋喃環；

m) 稠合至含有 1、2 或 3 個環雜原子之 5-或 6-員環的環己基環；及

n) 稠合至含有 1、2 或 3 個環雜原子之 5-或 6-員環的環戊基環。

【0052】含有稠合至另一個 5 員環之 5 員環的雙環雜芳基基團的特別實例包括(但不侷限於)：咪啞並噻啞(例如，咪啞並[2,1-b]噻啞)以及咪啞並咪啞(例如，咪啞並[1,2-a]咪啞)。

【0053】含有稠合至 5 員環之 6 員環的雙環雜芳基基團的

特別實例包括(但不侷限於)：苯並呋喃、苯並噻吩、苯並咪唑、苯並噁唑、異苯並噁唑、苯並異噁唑、苯並噻唑、苯並異噻唑、異苯並呋喃、吲哚、異吲哚、吲哚啉、異吲哚啉、嘌呤(例如，腺嘌呤、鳥嘌呤)、嘔唑、吡唑並嘔啶(例如，吡唑並[1,5-a]嘔啶)、三唑並嘔啶(例如，[1,2,4]三唑並[1,5-a]嘔啶)、苯並二氧雜環戊烯、咪唑並吡啶以及吡唑並吡啶(例如，吡唑並[1,5-a]吡啶)基團。

【0054】含有二個稠合的6員環的雙環雜芳基基團之特別實例包括(但不侷限於)：喹啉、異喹啉、吡啶、硫吡啶、異吡啶、吡嗪、異吡嗪、苯並二噁烷、喹啉、苯並噁嗪、吡啶並吡啶、喹噁啉、喹唑啉、吡啶、吡嗪、噻啶及噻啶基團。

【0055】含有芳族環及非芳族環之多環的雜芳基基團的實例包括：四氫異喹啉、四氫喹啉、二氫苯並噻吩、二氫苯並呋喃、2,3-二氫-苯並[1,4]二噁嗪、苯並[1,3]二氮雜環戊烯、4,5,6,7-四氫呋喃、四氫三唑並吡嗪(例如，5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡嗪)、吡啶、硫吡啶、異吡啶、吡嗪、異吡嗪、苯並二噁烷、苯並噁嗪、苯並二氮平、以及吲哚啉基團。

【0056】含氮的雜芳基環必須含有至少一個環氮原子。含氮的雜芳基環可為氮連結的或C連結的。此外，各個環可含有多達四個的其他雜原子，尤其係選自氮、硫及氧。特別的是，雜芳基環將含有多達3個雜原子，例如，1、2或3個，更通常為多達2個氮，例如，單一氮原子。雜

芳基環內的氮原子在可為鹼性的，如在咪唑或吡啶的情況下，或是實質上為非鹼性的，如在吡咯或吡咯氮的情況下。一般而言，出現於雜芳基基團內的鹼性氮原子(包括環的任何胺基基團取代基)的數目將小於5。

【0057】含氮之雜芳基基團的實例包括(但不侷限於)：單環基團，諸如，吡啶基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噁三唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋咕基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、三嗪基、三唑基(例如，1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、四唑基；以及雙環基團，諸如，喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並噻唑基以及苯並異噻唑基、吡啶基、3H-吡啶基、異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、嘧啶基(例如，腺嘧啶[6-胺基嘧啶]、鳥嘧啶[2-胺基-6-羥基嘧啶])、吡唑基、噻嗪基、苯並噻嗪基、苯並二氮平基、吡啶並吡啶基、喹啉基、噻唑基、吡啶基、呋喃基、吡嗪基、嘧啶基及噻嗪基。

【0058】含有芳族環及非芳族環之含氮多環雜芳基基團的實例包括：四氫異喹啉基、四氫喹啉基、及吡啶基。

【0059】除非上下文中另有指明，術語「非芳族的」涵蓋無芳族特性的不飽和環系統、部分飽和及飽和的雜環基團系統。術語「不飽和的」及「部分飽和的」係指其中的環結構含有共有一個以上之價鍵的原子的環，亦即，環含有至少一個多重鍵，例如， $C=C$ 、 $C\equiv C$ 或 $N=C$ 鍵。術語

「飽和的」係指環原子之間無多重鍵的環。飽和的雜環基基團包括：哌啶基、嗎福林基以及硫嗎福林基。部分飽和的雜環基基團包括吡唑啉基，例如，吡唑啉-2-基及吡唑啉-3-基。

【0060】非芳族雜環基基團的實例係具有3至12個環成員(更通常為5至10個環成員)之基團。如是基團可為單環或雙環的，例如，具有3至7個環成員者，尤指4至6個環成員。如是基團尤其具有1至5個或1至4個雜原子環成員(更通常為1、2、或3個雜原子成員)，通常選自氮、氧及硫以及彼等之氧化形式。雜環基基團可含有，例如，環狀醚部分體(例如，如於四氫呋喃或二噁烷中)、環狀硫醚部分體(例如，如於四氫噻吩及二噻環己烷中)、環狀胺部分體(例如，如於吡咯啉中)、環狀醯胺部分體(例如，於吡咯啉酮中)、環狀硫醯胺類、環狀硫酯類、環狀脲類(例如，如於咪唑啉-2-酮中)、環狀酯部分體(例如，如於丁內酯中)、環狀砜類(例如，如於環丁砜及環丁烯砜)、環狀亞砜類、環狀磺醯胺類以及彼等之組合(例如，硫嗎福林)。

【0061】特定的實例包括：嗎福林基、哌啶基(例如，哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基及哌啶-4-基)、哌啶酮基、吡咯啉基(例如，吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基及吡咯啉-3-基)、吡咯酮基、噻啉基、哌喃基(2H-哌喃或4H-哌喃)、二氫噻吩基、二氫哌喃基、二氫呋喃基、二氫噻唑基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、二噁烷基、環氧乙烷基(亦稱作為四氫哌喃基)(例如，環氧乙烷-4-基)、咪唑啉

基、咪唑啉酮基、噁唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉-2-基、吡唑啉基、哌嗪酮基、哌嗪基、以及 N-烷基哌嗪類(諸如，N-甲基哌嗪基)。一般而言，典型的非芳族雜環基基團包括飽和的基團，諸如，哌啶基、吡咯啉基、喋啶基、嗎福林基、哌嗪基及 N-烷基哌嗪類(諸如，N-甲基哌嗪基)。

【0062】 於含氮非芳族雜環基環內，環必須含有至少一個環氮原子。含氮雜環基環可為 N-連結的或 C-連結的。雜環基團可含有，例如，環狀胺部分體(例如，如於吡咯啉基中)、環狀醯胺類(諸如，吡咯啉酮基、哌啶酮基或己內醯胺基)、環狀磺醯胺類(諸如，異噻唑啉基 1,1-二氧化物、[1,2]噻嗪烷基 1,1-二氧化物或 [1,2]硫氮雜環庚烷基 1,1-二氧化物)以及彼等之組合。

【0063】 含氮非芳族雜環基基團之特別實例包括：氮雜環丙烷基、嗎福林基、硫嗎福林基、哌啶基(例如，哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基及哌啶-4-基)、吡咯啉基(例如，吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基及吡咯啉-3-基)、吡咯酮基、二氫噻唑基、咪唑啉基、咪唑啉酮基、噁唑啉基、噻唑啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、吡唑啉-2-基、吡唑啉-3-基、吡唑啉基、哌嗪基、及 N-烷基哌嗪類(諸如，N-甲基哌嗪基)。

【0064】 雜環基基團可為多環的稠合環系統或橋聯的環系統，諸如，雙環烷類、三環烷類的氧雜-及氮雜-類似物(例如，金剛烷及氧雜-金鋼烷)。有關稠合及橋聯環系統

之間之區別的說明，可參見 *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992。

【0065】在環狀基團或環的定義中，當環狀基團被指出含有一定數目之環成員，例如，在「含有 0、1 或 2 個氮環成員之 5 或 6 員環」的片語中，這被視為意指除了所指明之一定數目的雜原子環成員之外，剩餘的環成員為碳原子。

【0066】式 (I) 化合物可含有飽和的環狀基團，彼等可藉由一或多個鍵連接至分子的其餘部分。當環狀基團係藉由二或多個鍵連接至分子之其餘部分時，此等鍵(或是此等鍵中的二者)可接在環的相同原子(通常為碳原子)或環的不同原子。當鍵係在環的相同原子上時，此導致產生有單一原子(通常是四級碳)結合至二個基團的環狀基團。換言之，當式 (I) 化合物包括環狀基團時，該基團可藉由一鍵連結至分子的其餘部分，或是環狀基團以及分子的其餘部分可具有共同的原子，例如，螺環接化合物。

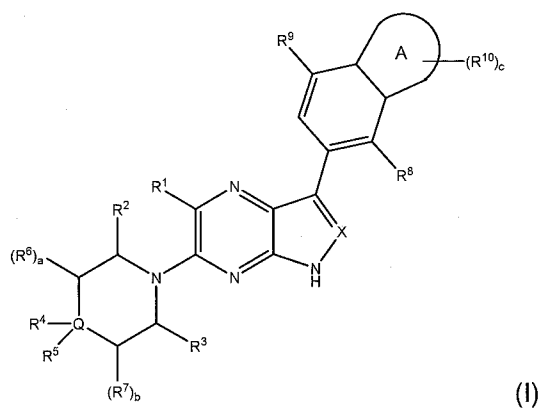
【0067】雜環基基團各可為未經取代或經一或多個(例如，1、2 或 3 個)取代基基團所取代。例如，雜環基或碳環基基團可未經取代或經 1、2、3 或 4 個取代基所取代，且尤其係未經取代或經 1、2 或 3 個本文所定義的取代基所取代。當環狀基團係飽和的，可有 2 個取代基連接至相同的碳原子(當取代基相同時，即為所謂孿型或「孿」取代)。

【0068】取代基的組合只有在如是組合導致產生安定或化學上可行的化合物(亦即，當保持在40℃或更低至少一星期時實質上未改變者)時，才可被允許。

【0069】構成本發明之化合物的各種官能基團及取代基係經特別選擇，使得本發明之化合物的分子量不超過1000。更通常的是，化合物的分子量小於750，例如，小於700、或小於650、或是小於600、或是小於550。更具體地，分子量小於525，例如，500或更小。

發明之詳細說明

【0070】本發明提供式(I)化合物：

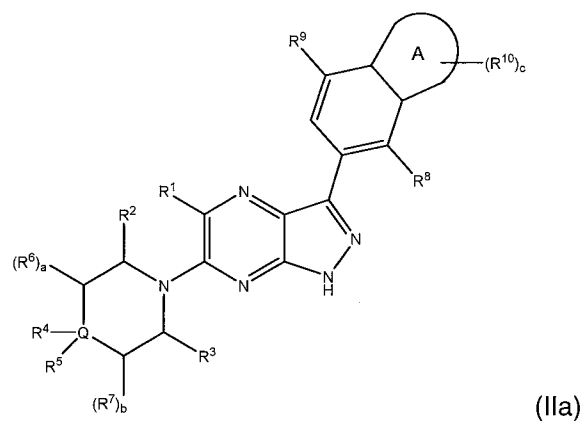


或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類，其中X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、a、b、c及A係如本文所定義。

X

X是CH或N。

【0071】因此，式(I)化合物內之雙環係吡咯並吡嗪或



其中 Q、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 a 、 b 、 c 及 A係如本文所定義且 R^1 是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

R^1

【0075】 R^1 是氫、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ，但是當 X是 N時，則 R^1 係選自 $-\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

【0076】於一體系中， R^1 是氫或 $-\text{CH}_3$ 。

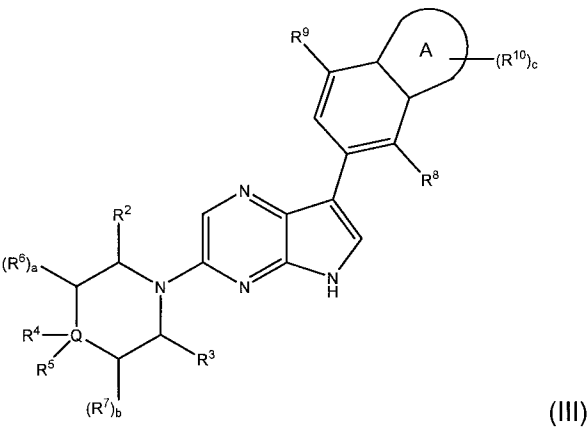
【0077】於一體系中， R^1 是氫或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

【0078】於一體系中， R^1 是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

【0079】於一體系中， R^1 是 $-\text{CH}_3$ 。

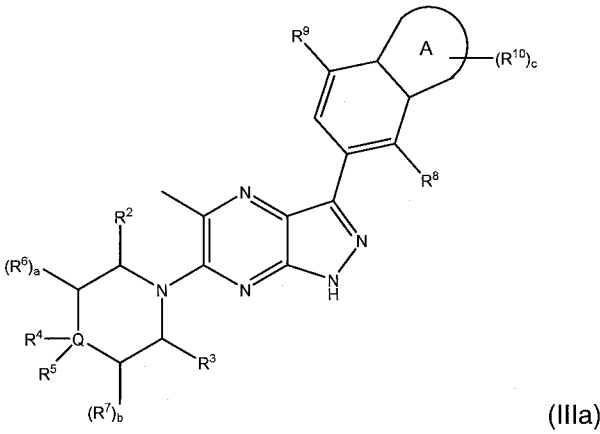
【0080】於一體系中， R^1 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

【0081】特別的是， R^1 是氫且 X是 CH，且式 (I)化合物係式 (III)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



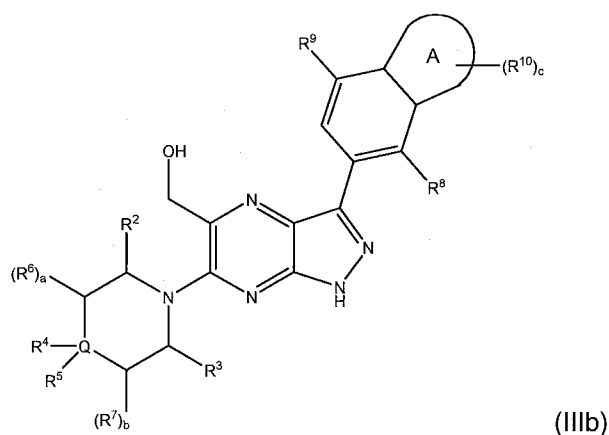
其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 a 、 b 、 c 及 A 係如本文所定義。

【0082】特別的是， X 是 N ，且式 (I) 化合物係式 (IIIa) 化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



其中 Q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 a 、 b 、 c 及 A 係如本文所定義。

【0083】特別的是， X 是 N ，且式 (I) 化合物係式 (IIIb) 化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



其中 Q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 a 、 b 、 c 及 A 係如本文所定義。

R^2 及 R^3

【0084】 R^2 及 R^3 係

(i) 獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；或是

(ii) 一起形成 1-至 3-員橋聯基團，選自 C_{1-3} 伸烷基、 C_{2-3} 伸烯基、亞甲基- NR^q -亞甲基以及亞甲基-O-亞甲基，其中該橋聯的基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素的基團所取代，且 R^q 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素（例如，氫及 C_{1-4} 烷基）。

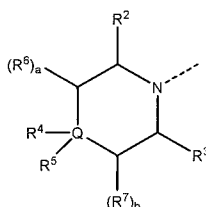
【0085】 於一體系中，橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素的基團所取代。特別的是，橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素的基團所取代，但是排除其中羥基或鹵素係位於相對 N 或 O 的 α 位置上之化合物，且排除其中羥基基團係鍵結至烯烴碳的化合物。

【0086】 於一體系中， R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員橋聯

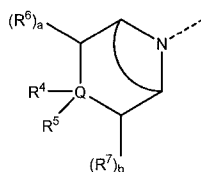
基團，選自 C_{1-3} 伸烷基 (例如， $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$)、 C_{2-3} 伸烯基 (例如， $-CH=CH-$)、亞甲基 -NH- 亞甲基 (例如， $-CH_2-NH-CH_2-$) 以及亞甲基 -O- 亞甲基 (例如， $-CH_2-O-CH_2-$)，其中橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素的基團所取代，但是排除其中羥基或鹵素係位於相對 N 或 O 的 α 位置上之化合物，且排除其中羥基基團係鍵結至烯烴碳的化合物。

【0087】於一體系中， R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員橋聯基團，選自 C_{1-3} 伸烷基 (例如， $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$)、 C_{2-3} 伸烯基 (例如， $-CH=CH-$)、亞甲基 -NH- 亞甲基 (例如， $-CH_2-NH-CH_2-$) 以及亞甲基 -O- 亞甲基 (例如， $-CH_2-O-CH_2-$)，其中 C_{1-3} 伸烷基 (例如， $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$) 或 C_{2-3} 伸烯基 (例如， $-CH=CH-$) 橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基及鹵素的基團所取代。於一體系中，鹵素取代基不位於橋聯基團中的 O 或 N 之 α 位置。

【0088】因此，部分體



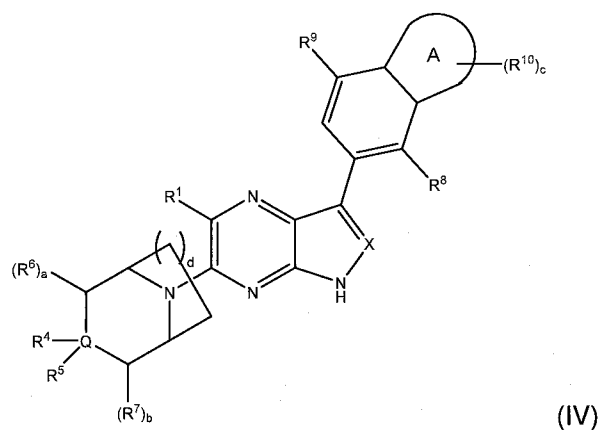
係如下的部分體，其中 1-至 3-員的橋聯基團係以曲線表示：



【0089】橋聯基團可包括 1、2 或 3 個環成員。因此，橋聯基團連同橋聯基團所附接的二個碳原子以及該雜環上之該二碳原子之間的氮原子一起形成 4 員環(當橋聯基團包括 1 個環成員時)、5 員環(當橋聯基團包括 2 個環成員時)或是 6 員環(當橋聯基團包括 3 個環成員時)的一部分。

【0090】於一體系中，橋聯基團係 C_{1-3} 伸烷基，例如， $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$ ，其中橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素的基團所取代。

【0091】於一體系中，橋聯基團係 C_{1-3} 伸烷基，例如， $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$ 且式 (I) 化合物係式 (IV) 化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽類：



其中 Q 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 a 、 b 、 c 及 A 係如本文所定義，且 d 是 0、1 或 2。

【0092】於一體系中，橋聯基團係 C_{2-3} 伸烯基，例

如， $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素的基團所取代，但排除其中羥基基團係鍵結至烯烴碳上的化合物(亦即，排除烯醇類)。於一體系中，橋聯基團係 C_{2-3} 伸烯基，例如， $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基、及鹵素的基團所取代。

【0093】於一體系中，橋聯基團係 C_{2-3} 伸烯基，例如， $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

【0094】於一體系中，橋聯基團係亞甲基 $-\text{NR}^q$ -亞甲基，例如， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ，其中橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基的基團所取代且 R^q 係選自氫及 C_{1-4} 烷基。

【0095】於一體系中，橋聯基團係亞甲基 $-\text{NR}^q$ -亞甲基，例如， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ，任意經選自 C_{1-4} 烷基的基團所取代且 R^q 係選自氫及 C_{1-4} 烷基。

【0096】於一體系中，橋聯基團係亞甲基 $-\text{NR}^q$ -亞甲基，例如， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ，且 R^q 係選自氫及 C_{1-4} 烷基。

【0097】於一體系中，橋聯基團係亞甲基 $-\text{NH}$ -亞甲基，例如， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。

【0098】於一體系中，橋聯基團係亞甲基 $-\text{O}$ -亞甲基，例如， $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ，其中橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基的基團所取代。

【0099】於一體系中，橋聯基團係亞甲基 $-\text{O}$ -亞甲基，例如， $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 。

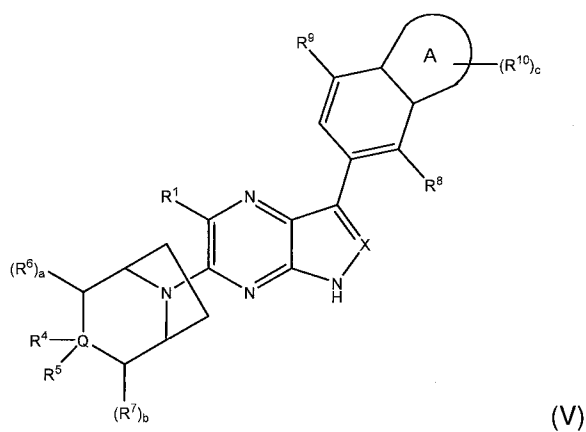
【0100】橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵

素的基團(例如， $-\text{CH}_3$)所取代，尤其排除其中羥基或鹵素係位於相對N或O的 α 位置上之化合物，且排除其中羥基基團係鍵結至烯烴碳的化合物。

【0101】特別的是，橋聯基團係未經取代的。

【0102】特別的是，橋聯基團係伸烷基，例如， $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，例如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。特別的是，橋聯基團係未經取代的伸烷基，例如， $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，例如， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

【0103】特別的是，橋聯基團係 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，且式(I)化合物係式(V)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽類：



其中X、Q、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、a、b、c及A係如本文所定義。

【0104】於另一體系中， R^2 及 R^3 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基。

【0105】於一體系中， R^2 及 R^3 係獨立選自氫及 $-\text{CH}_3$ 。

【0106】於一體系中， R^2 及 R^3 是氫。

【0107】於一體系中， R^2 及 R^3 係：

(i)是氫；或

(ii)一起形成 1-至 3-員伸烷基橋聯基團(例如，
-CH₂-或-CH₂-CH₂-)。

Q、 R^4 及 R^5

【0108】Q是C或N；

其中當Q是C時，則：

(i) R^4 是氫或C₁₋₄烷基(例如，甲基)，任意經胺基所取代(例如，-CH₂NH₂)；

R^5 是氫、胺基、羥基或C₁₋₄烷基(例如，甲基)，任意經 1 或 2 個選自鹵素、羥基(例如，-CH₂OH)或胺基的基團所取代；

先決條件為： R^4 及 R^5 一定不皆選自胺基及經胺基取代的C₁₋₄烷基；

(ii) R^4 及 R^5 連同Q一起形成 4-至 6-員含氮雜環；且

其中當Q是N時，則：

R^4 不存在；

R^5 是氫；且

R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員橋聯基團。

【0109】於一體系中，當Q是C，則 R^2 及 R^3 係：

(i)獨立選自氫及C₁₋₄烷基；或是

(ii)一起形成 1-至 3-員橋聯基團，選自C₁₋₃伸烷基、C₂₋₃伸烯基、亞甲基-NR^q-亞甲基以及亞甲基

-O-亞甲基，其中橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素的基團所取代且 R^q 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素。

【0110】於一體系中，當 Q 是 N 時，則：

R^4 不存在；

R^5 是氫；且

R^2 及 R^3 一起形成如本文所定義之 1-至 3-員橋聯基團，亦即，選自 C_{1-3} 伸烷基、 C_{2-3} 伸烯基、亞甲基-NR^q-亞甲基及亞甲基-O-亞甲基的 1-至 3-員橋聯基團，其中橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素的基團所取代且 R^q 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素。

【0111】於一體系中，Q 是 C 或 N；

其中當 Q 是 C 時，則：

(i) R^4 是氫或 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)，任意經胺基所取代(例如， $-CH_2NH_2$)；

R^5 是氫、胺基或 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)，任意經 1 或 2 個選自鹵素、羥基(例如， $-CH_2OH$)或胺基的基團所取代；

先決條件為： R^4 及 R^5 一定不皆選自胺基及經胺基取代的 C_{1-4} 烷基；或是

(ii) R^4 及 R^5 連同 Q 一起形成 4-至 6-員含氮雜環；且

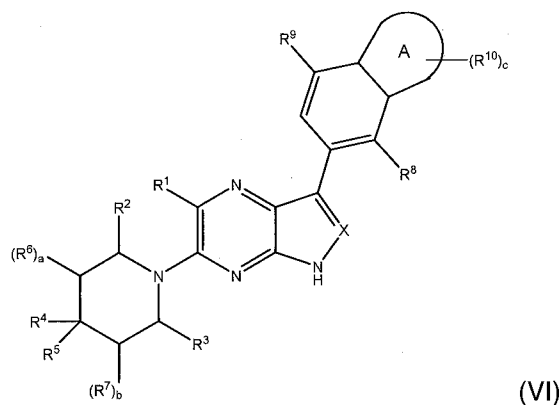
其中當 Q 是 N 時，則：

R^4 不存在；

R^5 是氫；且

R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員橋聯基團。

【0112】於一體系中，Q是C且式(I)化合物係式(VI)之化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



其中 X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、a、b、c及A係如本文所定義。

【0113】於一體系中，Q是C且：

(i) R^4 是氫或 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)，任意經胺基所取代(例如， $-CH_2NH_2$)；

R^5 是氫、胺基、或 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)，任意經 1 或 2 個選自鹵素、羥基(例如， $-CH_2OH$)或胺基的基團所取代；

先決條件為： R^4 及 R^5 一定不皆選自胺基及經胺基取代的 C_{1-4} 烷基；或是

(ii) R^4 及 R^5 連同Q一起形成 4-至 6-員含氮雜環。

【0114】當Q是C時，於一體系中， R^4 是氫或 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)。

【0115】當Q是C時， R^4 尤其是氫或 $-CH_3$ ，例如，

氫。

【0116】當 Q 是 C 時，於一體系中， R^5 是氫、胺基、或 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_3$)，任意經 1 或 2 個選自鹵素、羥基 (例如， $-CH_2OH$) 或胺基的基團所取代。

【0117】當 Q 是 C 時，於一體系中， R^5 是 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_3$)，任意經羥基 (例如， $-CH_2OH$) 或胺基 (例如， CH_2NH_2) 所取代。

【0118】當 Q 是 C 時，於一體系中， R^5 是胺基、羥基或是經胺基或羥基取代的 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_3$)。

【0119】當 Q 是 C 時，於一體系中， R^5 是胺基或經胺基取代的 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_3$)。

【0120】當 Q 是 C 時， R^5 尤其是胺基或 $-CH_3$ 。

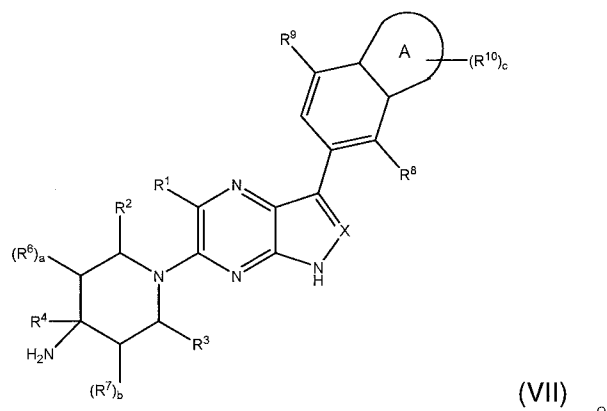
【0121】 R^4 及 R^5 一定不皆選自胺基及經胺基取代的 C_{1-4} 烷基。於一體系中，當 Q 是 C 時， R^4 及 R^5 中僅有一者是胺基或經胺基取代的 C_{1-4} 烷基，亦即， R^4 及 R^5 中之一者是胺基或是經胺基取代的 C_{1-4} 烷基，且 R^4 及 R^5 中之一者不是胺基及經胺基取代的 C_{1-4} 烷基。

【0122】於一體系中，當 Q 是 C 時， R^4 是經胺基取代的 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_3$)，或是 R^5 是胺基或經胺基取代的 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_3$)。

【0123】於一體系中，當 Q 是 C 時， R^4 是氫且 R^5 是胺基或經胺基取代的 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_3$)。

【0124】當 Q 是 C 時， R^5 尤其是胺基且式 (I) 化合物係式 (VII) 之化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接

受之鹽類：



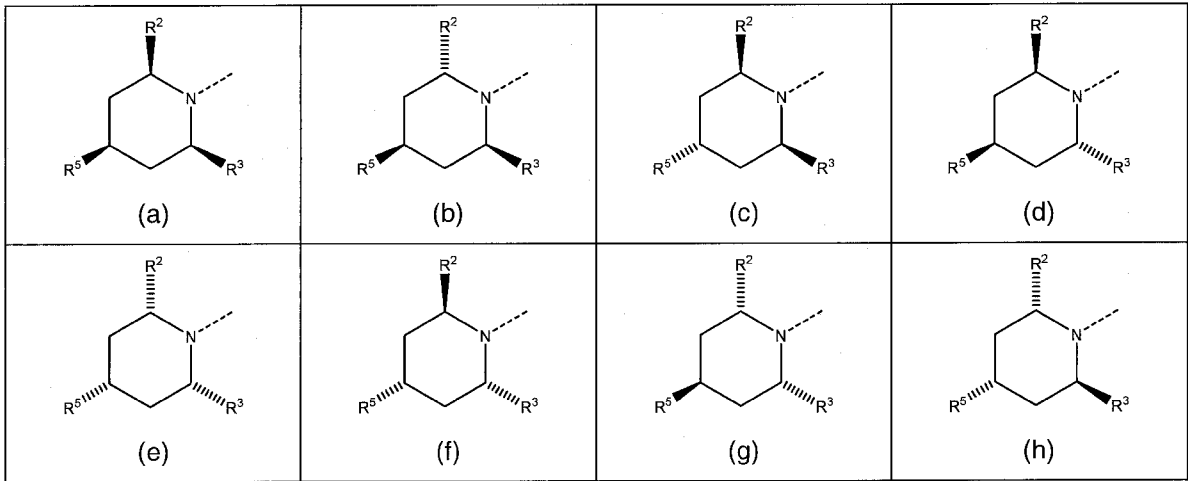
【0125】其中 X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、a、b、c及A係如本文所定義。

【0126】當Q是C時，於一體系中， R^4 是氫或 $-CH_3$ 且 R^5 是胺基或 $-CH_3$ 。

【0127】當Q是C時，特別的是， R^4 是氫且 R^5 是胺基。

【0128】當Q是C時，於一體系中， R^4 是 $-CH_3$ 且 R^5 是胺基。

【0129】當Q是C且 R^2 及 R^3 中至少有一者不是氫時，則式(I)化合物可以一個以上的立體異構形式存在，例如(簡化起見， R^4 、 R^6 及 R^7 未顯示出)：



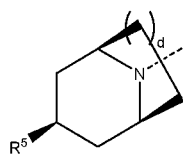
【0130】某些此等異構物係成對的鏡像異構物：
(a)及(e) (若 R^2 及 R^3 不同，則反之為內消旋形式)；
(b)及(f)；
(c)及(g) (若 R^2 及 R^3 不同，則反之為內消旋形式)；以及
(d)及(h)。

【0131】於一體系中，式(I)化合物為消旋混合物。式(I)化合物尤其係非消旋的。典型上，至少55%(例如，至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)式(I)化合物係以一立體異構物的形式呈現。特別地，式(I)化合物之總量的97%(例如，99%)或更多(例如，實質上所有的)可以單一立體異構物的形式呈現。

【0132】於一體系中， R^5 是胺基。

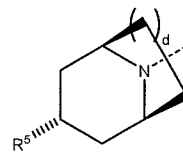
【0133】當Q是C， R^5 不為氫，且 R^2 及 R^3 一起形成橋聯基團時，則 R^5 可定位朝向橋聯基團或遠離橋聯基團。

【0134】於一體系中， R^5 係定位朝向橋聯基團(為了清楚起見， R^4 、 R^6 及 R^7 未顯示)：



其中 d 是 0、1 或 2，d 尤其是 1。

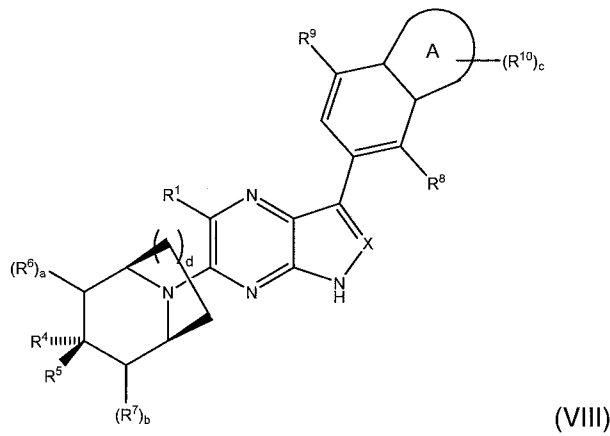
【0135】於一體系中， R^5 係定位遠離橋聯基團(為了清楚起見， R^4 、 R^6 及 R^7 未顯示)：



，其中 d 是 0、1 或 2，d 尤其是 1。

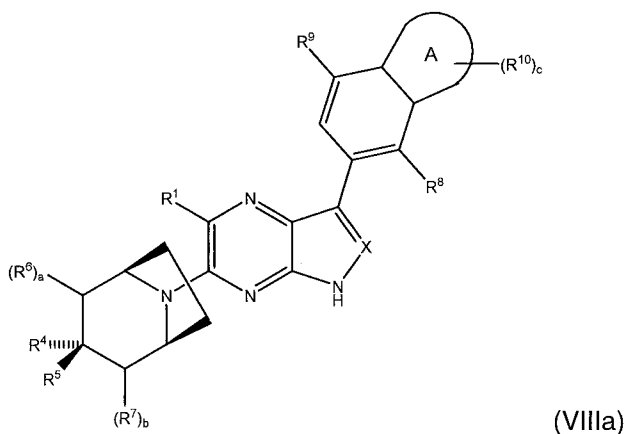
【0136】於一體系中，當 Q 是 C 時， R^5 是胺基。於一體系中，當 Q 是 C 時， R^5 是胺基且 R^4 是氫。

【0137】特別地， R^5 係定位朝向橋聯基團，且式(I)化合物係式(VIII)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



其中 X、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、a、b、c 及 A 係如本文所定義，且 d 是 0、1 或 2。

【0138】特別地， R^5 係定位朝向橋聯基團，d 是 1，且式(VIII)化合物係式(VIIIa)之化合物或其互變異構體或溶劑化物或藥學上可接受的鹽類：



其中 X 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 a 、 b 、 c 及 A 係如本文所定義。

【0139】當 Q 是 C 時，於一體系中， R^4 及 R^5 與 Q 一起形成 4-至 6-員含氮雜環，例如，喋啶基、吡咯啶基或哌啶基，諸如，喋啶基或吡咯啶基，且尤指喋啶基。

【0140】於一體系中， Q 是 N 且 R^4 不存在， R^5 是氫，且 R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員橋聯基團。

【0141】於一體系中， Q 是 C 或 N ；

其中當 Q 是 C 時，則：

(i) R^4 是氫或 C_{1-4} 烷基 (例如，甲基)，任意經胺基所取代 (例如， $-CH_2NH_2$)；

R^5 是氫、胺基、或任意經胺基所取代之 C_{1-4} 烷基 (例如，甲基)；

先決條件為： R^4 及 R^5 一定不皆選自胺基及經胺基取代的 C_{1-4} 烷基；或

(ii) R^4 及 R^5 與 Q 一起形成 4-或 6-員含氮雜環 (例如，喋啶)；以及

其中當 Q 是 N 時，則：

R^4 不存在， R^5 是氫且 R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員伸烷基橋聯基團(例如， $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)。

R^6 、 R^7 、a 及 b

【0142】 R^6 及 R^7 獨立選自鹵素(例如，氟)、 C_{1-4} 烷基(例如， $-\text{CH}_3$)及羥基，先決條件為：當 Q 是 N 時，則 R^6 或 R^7 不為鹵素或羥基；

a 係選自 0、1 及 2；且

b 係選自 0、1 及 2。

【0143】a 是 0、1 或 2。當 a 是 0 時， CH_2 基團出現於 Q 及 CHR^2 之間。當 a 是 1 時， CHR^6 基團出現於 Q 及 CHR^2 之間。當 a 是 2 時， $\text{C}(\text{R}^6)_2$ 基團出現於 Q 及 CHR^2 之間。

【0144】於一體系中，a 是 0 或 1。a 尤其是 0。於替代的體系中，a 是 1。

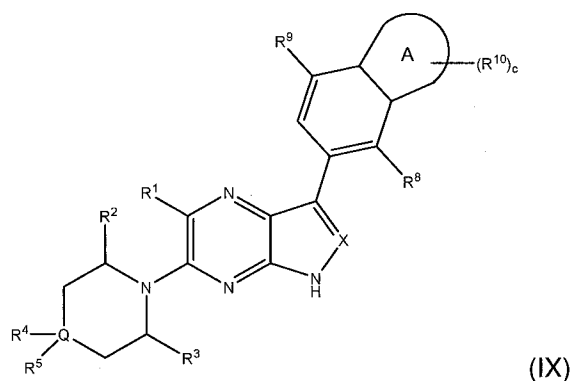
【0145】b 是 0、1 或 2。當 b 是 0 時， CH_2 基團出現於 Q 及 CHR^3 之間。當 b 是 1 時， CHR^7 基團出現於 Q 及 CHR^3 之間。當 b 是 2 時， $\text{C}(\text{R}^7)_2$ 基團出現於 Q 及 CHR^3 之間。

【0146】於一體系中，b 是 0 或 1。b 尤其是 0。於一替代的體系中，b 是 1。

【0147】於一體系中，a 是 1 且 b 是 0。於一替代的體系中，a 是 0 且 b 是 1。

【0148】於一體系中，Q 是 C 且 R^7 是鹵素(例如，氟)或羥基。

【0149】特別地， a 是 0 且 b 是 0，亦即， CH_2 基團出現於 Q 及 CHR^2 之間且 CH_2 基團出現於 Q 及 CHR^3 之間，且式 (I) 化合物係式 (IX) 之化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



其中 X 、 Q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 a 、 b 、 c 及 A 係如本文所定義。

【0150】於一體系中， R^6 及 R^7 係獨立選自鹵素（例如，氟）、及羥基；

a 係選自 0、1 及 2；且

b 係選自 0 及 1；

先決條件為：當 Q 是 N 時，則 a 及 b 是 0。

【0151】於一體系中，當出現的 R^6 及 R^7 是鹵素時（例如，氟）；

a 係選自 0、1 及 2；且

b 係選自 0 及 1；

先決條件為：當 Q 是 N 時，則 a 及 b 是 0。

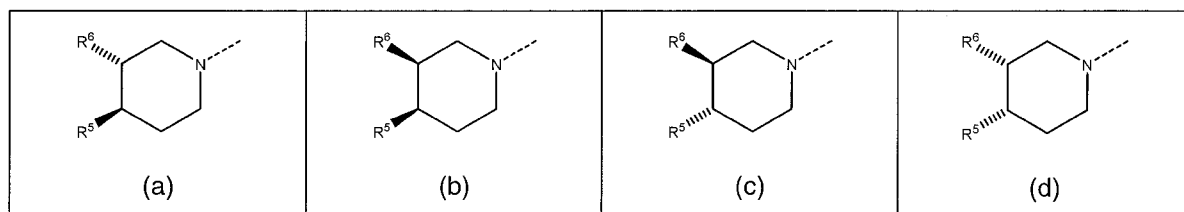
【0152】於一體系中， a 是 1 且 R^6 是鹵素（例如，氟）或羥基。特別地， a 是 1 且 R^6 是氟。

【0153】於一體系中， a 是1且 R^7 是鹵素(例如，氟)或羥基。特別地， b 是1且 R^6 是氟。

【0154】於一體系中， a 是1及 b 是1且 R^6 及 R^7 獨立選自鹵素(例如，氟)及羥基。

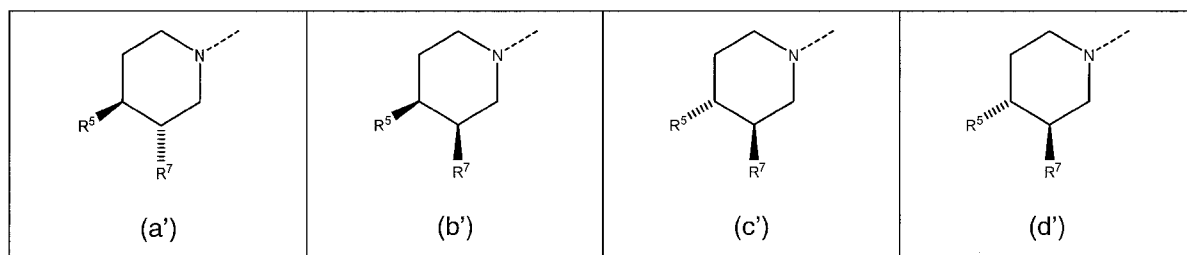
【0155】當 Q 是C， R^4 及/或 R^5 不為氫，且 a 及/或 b 不為0時，則式(I)化合物可以一個以上的立體異構形成存在。

【0156】例如，在 R^5 不為氫， a 是1且 b 是0的情況下(為了簡化起見， R^2 及 R^3 未顯示)：

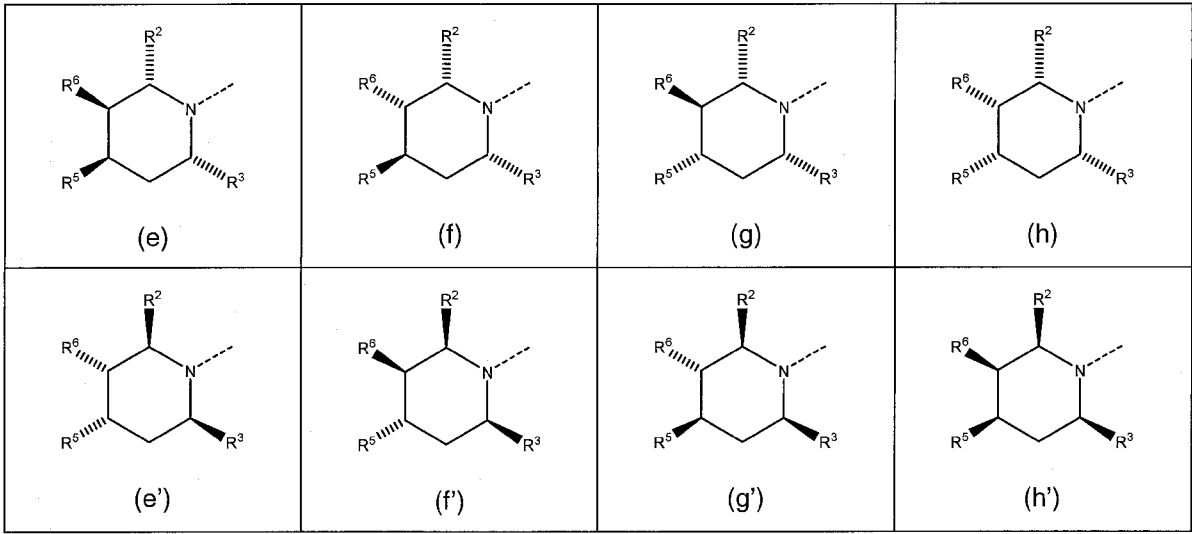


【0157】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物(a)。

【0158】例如，在 R^5 不為氫， a 是1且 b 是0的情況下(為了簡化起見， R^2 及 R^3 未顯示)：



【0159】在 R^2 及 R^3 不為氫的情況下，其他的立體異構物係可能的。特別地，下列立體異構物係可能的，例如，其中 R^2 及 R^3 一起形成本文所定義之1-至3-員橋聯基團，例如， C_{1-3} 伸烷基且尤指 $-CH_2CH_2-$ ：



【0160】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物 (h)或立體異構物(e')。

【0161】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物 (h)或立體異構物(e')且 R⁶是氟及 R⁵是胺基。

【0162】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物 (h)或立體異構物(e')且 R²與 R³一起形成 -CH₂CH₂-基團。

【0163】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物 (h)或立體異構物(e')且 R⁶是氟及 R⁵是胺基且 R²與 R³一起形成 -CH₂CH₂-基團。

【0164】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物 (h)或立體異構物(e')，例如，其中 R⁶是氟。

【0165】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物 (h)或立體異構物(e')且 R⁶是氟。

【0166】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物 (h)或立體異構物(e')且 R⁶是氟及 R²與 R³一起形成 -CH₂CH₂-基團。

【0167】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物 (e')，例如，其中 R⁶是氟且 R⁵是胺基。

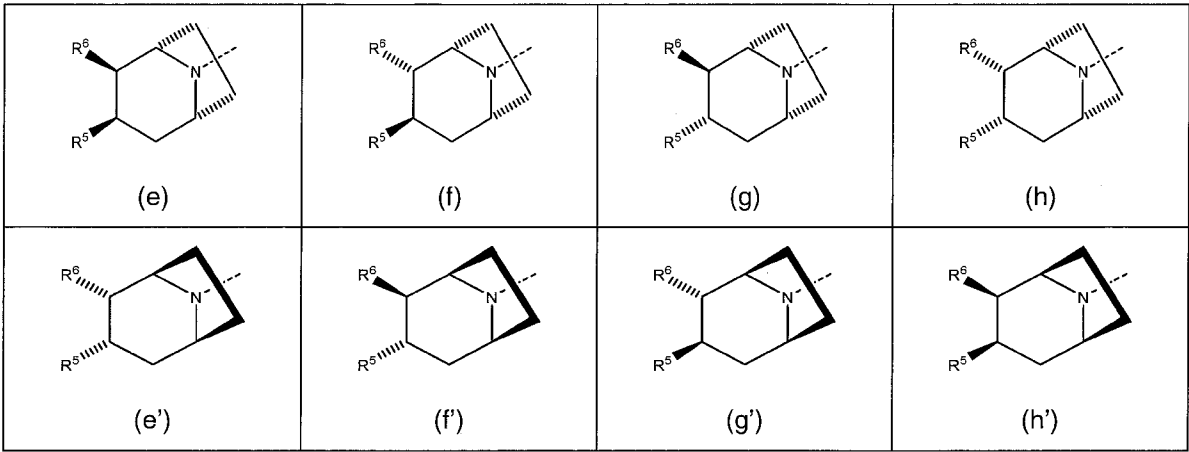
【0168】特別地，於一體系中，化合物係立體異構 (e') 且 R⁶是氟及 R⁵是胺基且 R²與 R³一起形成 -CH₂CH₂-基團。

【0169】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物 (e')，例如，其中 R⁶是氟。

【0170】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物 (e') 且 R⁶是氟。

【0171】特別地，於一體系中，化合物係立體異構物 (e') 且 R⁶是氟以及 R²及 R³一起形成 -CH₂CH₂-基團。

【0172】特別地，下面的立體異構物係可能的：



【0173】於一體系中，R⁵是胺基且 R⁴是鹵素 (例如，氟)。

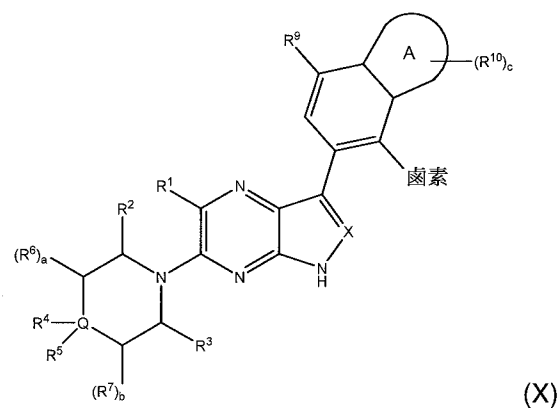
R⁸

【0174】R⁸係選自鹵基 C₁₋₄烷基 (例如，-CF₃)、-CH₃

及鹵素(例如，氯或氟)。

【0175】於一體系中， R^8 係選自 $-CH_3$ 、氯及氟。

【0176】於一體系中， R^8 是鹵素，且式(I)化合物係式(X)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽類：



其中 X、Q、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、a、b、c及A係如本文所定義，特別地，其中鹵素係氯。

【0177】於一體系中， R^8 係選自甲基、氯及氟。

【0178】於一體系中， R^8 係選自氯及氟。

【0179】特別地， R^8 是甲基。

【0180】特別地， R^8 是氯。

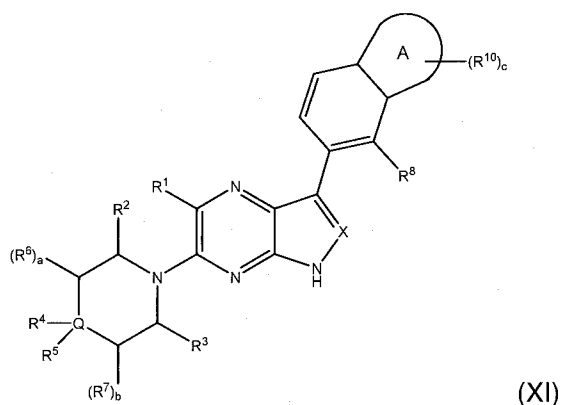
R^9

【0181】係選自氫、 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CF_3$)及鹵素(例如，氯)。

【0182】於一體系中， R^9 係選自氫、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 及氯。

【0183】於一體系中， R^9 係選自氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、氯及氟。

【0184】特別地， R^9 是氫且式(I)化合物係式(XI)之化合物或其互變異構物或藥學上可接受的鹽類：



其中 X 、 Q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 a 、 b 、 c 及 A 係如本文所定義。

環 A 、 R^{10} 及 c

【0185】環 A 係：

(i)5-員含氮雜環(例如，芳族環或非芳族環)，其中該雜環任意含有一或二個選自 N 、 O 及 S 的額外雜原子，或是

(ii)6-員非芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N 、 O 及 S 的額外雜原子；

(iii)6-員非芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N 及 S 的額外雜原子。

【0186】一體系中，環 A 係5-員含氮雜環(例如，芳族環或非芳族環)、或6-員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N 、 O 及 S 之額外雜原子。

【0187】於一體系中，環 A 是吡唑基、噻唑基、吡嗪基、及吡啶基。然後，與稠合的苯並部分體分別形成吲唑基、苯並噻唑基、喹啉基或喹啉基。

【0188】於一體系中，環 A 係 5-員含氮雜環(例如，芳族環或非芳族環)，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 的額外雜原子。

【0189】於一體系中，環 A 係 5-員含氮雜環(例如，芳族環或非芳族環)，或 6-員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 的額外雜原子。

【0190】於一體系中，環 A 係 5-員含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 的額外雜原子。

【0191】於一體系中，環 A 係 5-員含氮雜環，其中該雜環任意含有一個選自 N、O 及 S 的額外雜原子。

【0192】於一體系中，環 A 係 5-員含氮雜環，其中該雜環任意含有一個 N 或 S 的額外雜原子。

【0193】於一體系中，環 A 係 5-員含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N 及 S 的額外雜原子。

【0194】於一體系中，環 A 係 5-員含氮雜環，其中雜環含有一個額外雜原子 N。

【0195】於一體系中，環 A 係 5-員芳族含氮雜環，其中雜環含有一個額外雜原子 N。

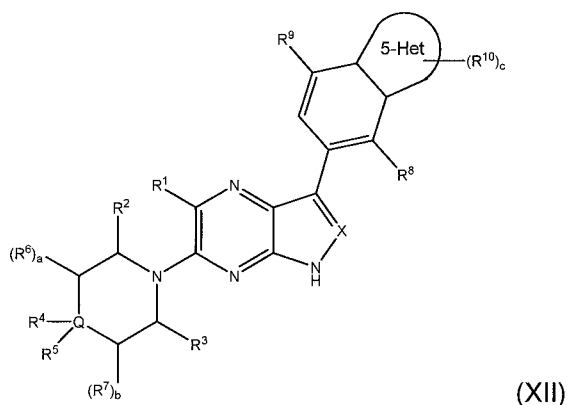
【0196】於一體系中，環 A 係 5-員含氮雜環，其中雜環含有一個額外雜原子 S。

【0197】於一體系中，環 A 係 5-員芳族含氮雜環，其

中雜環含有一個額外雜原子 S。

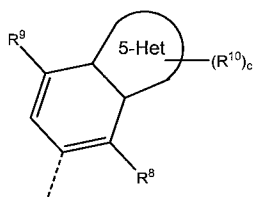
【0198】於一體系中，環 A 係吡咯基、咪唑基、嘔唑基、嘔二唑基、異嘔唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡唑基以及三唑基，例如，其中環 A 係噻唑基或吡唑基。

【0199】於一體系中，環 A 係 5-員含氮雜環(例如，芳族環或非芳族環)，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 的額外雜原子，且式 (I) 化合物係式 (XII) 化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



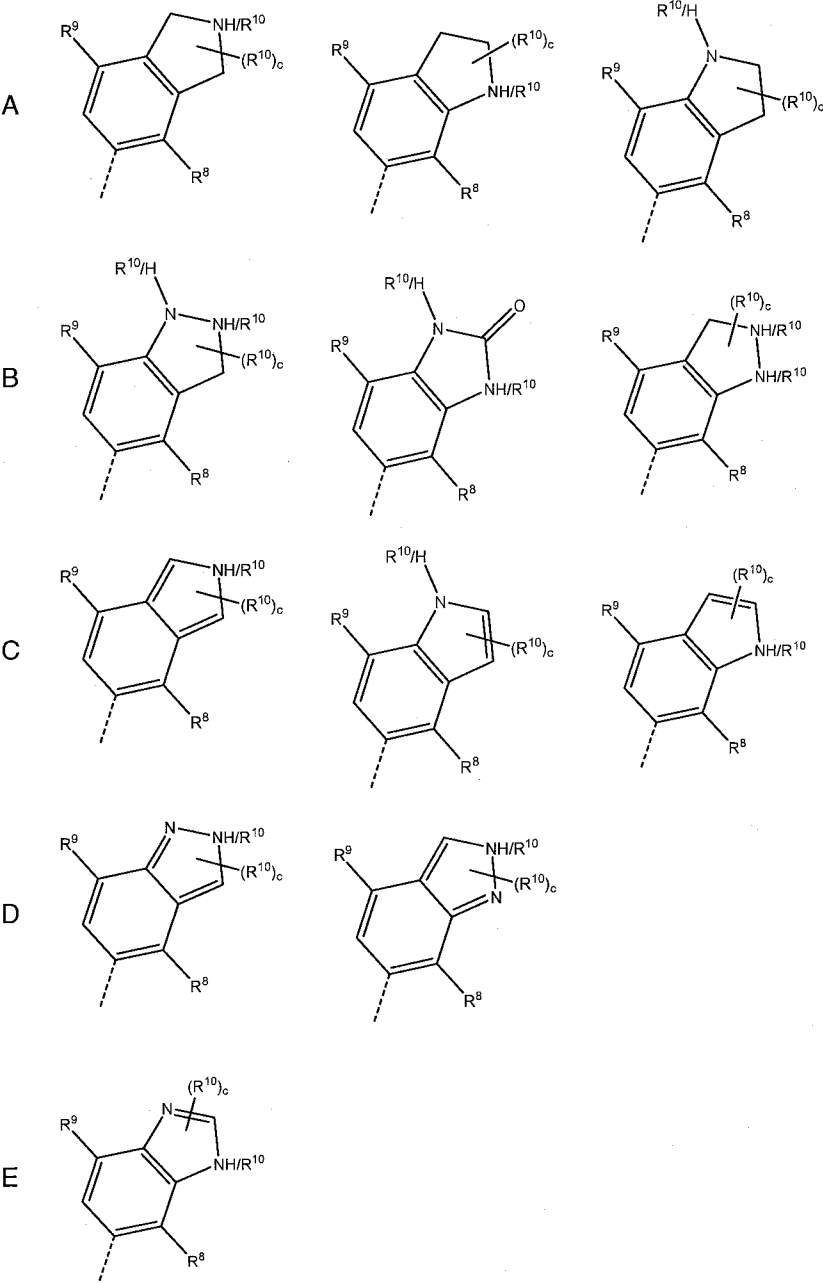
其中 X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、a、b、及 c 係如本文所定義，且 5-Het 是 5-員含氮雜環(例如，芳族環或非芳族環)，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 的額外雜原子

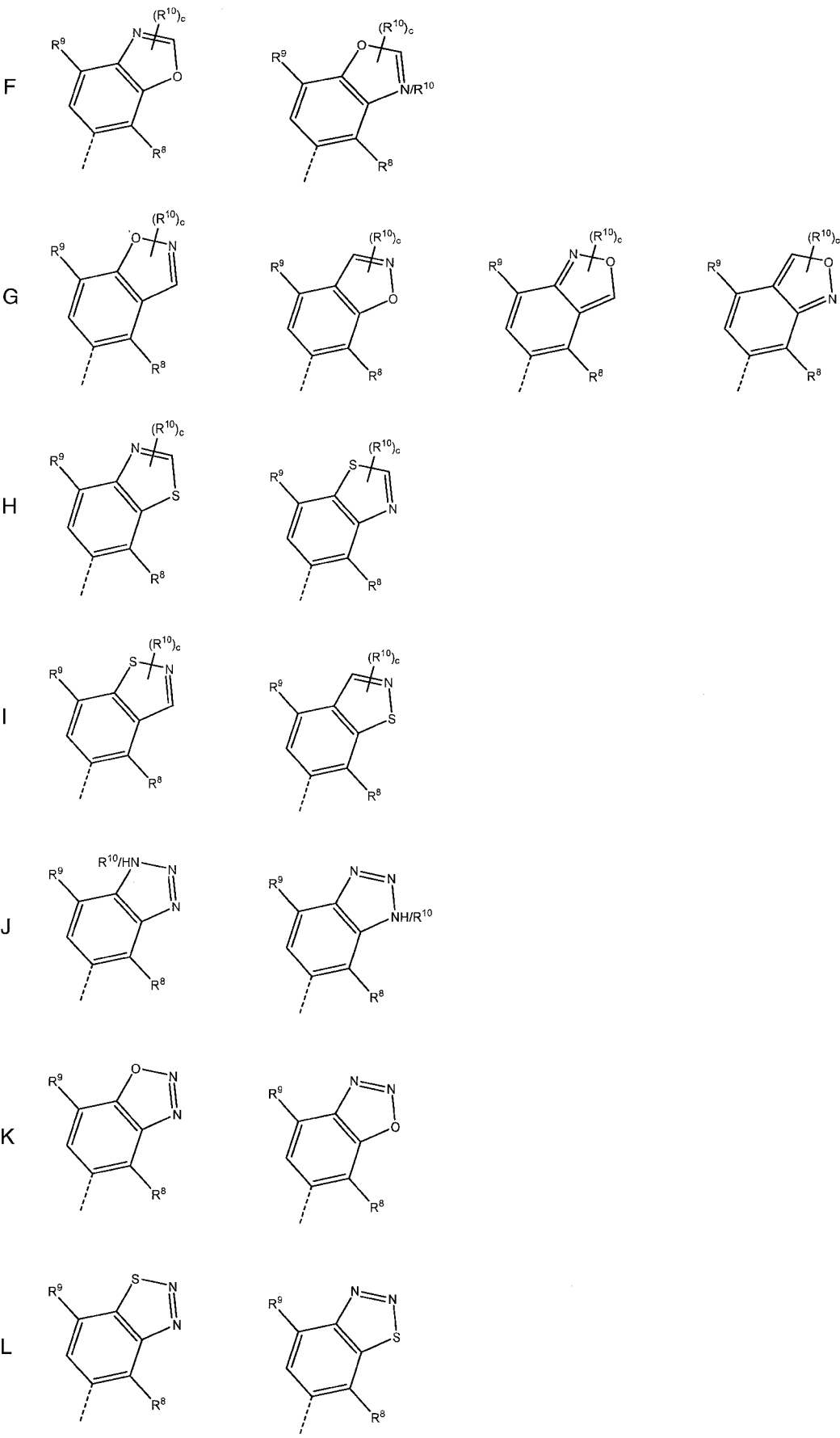
【0200】於一體系中，部分體

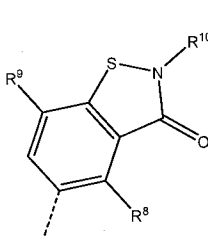
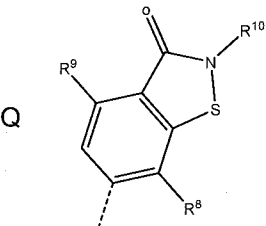
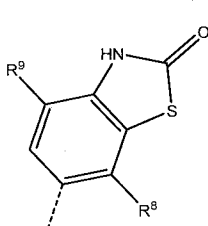
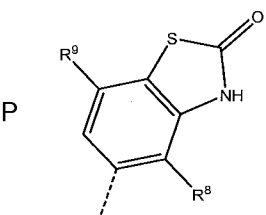
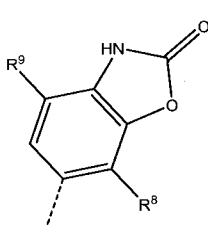
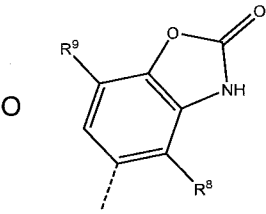
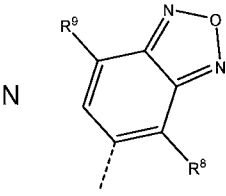
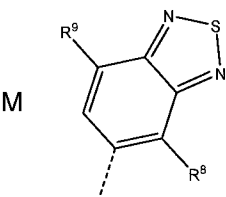


係選自下列表I內的選項：

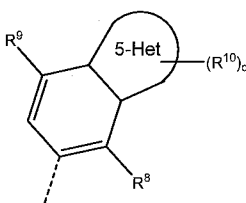
表 I





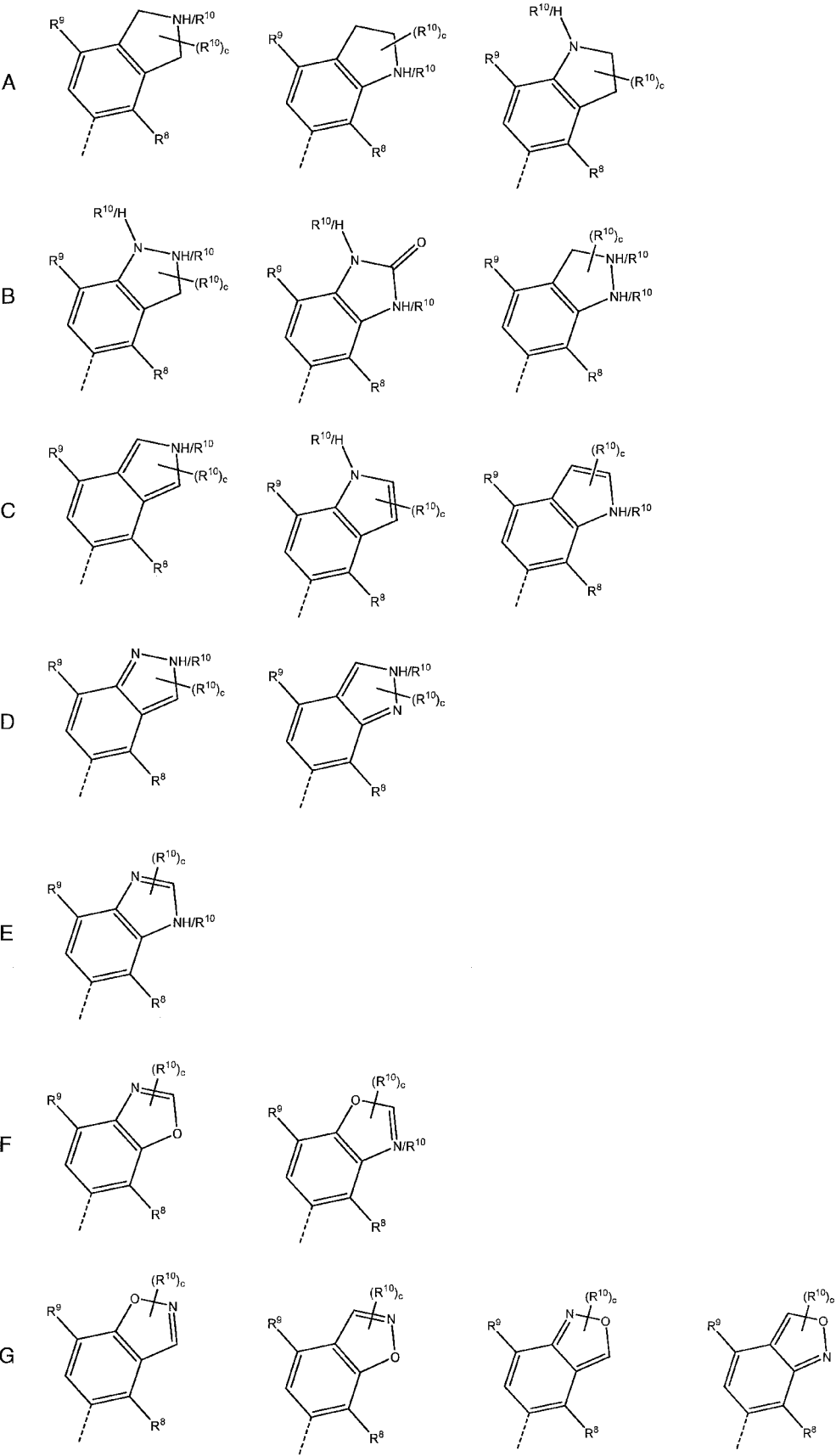


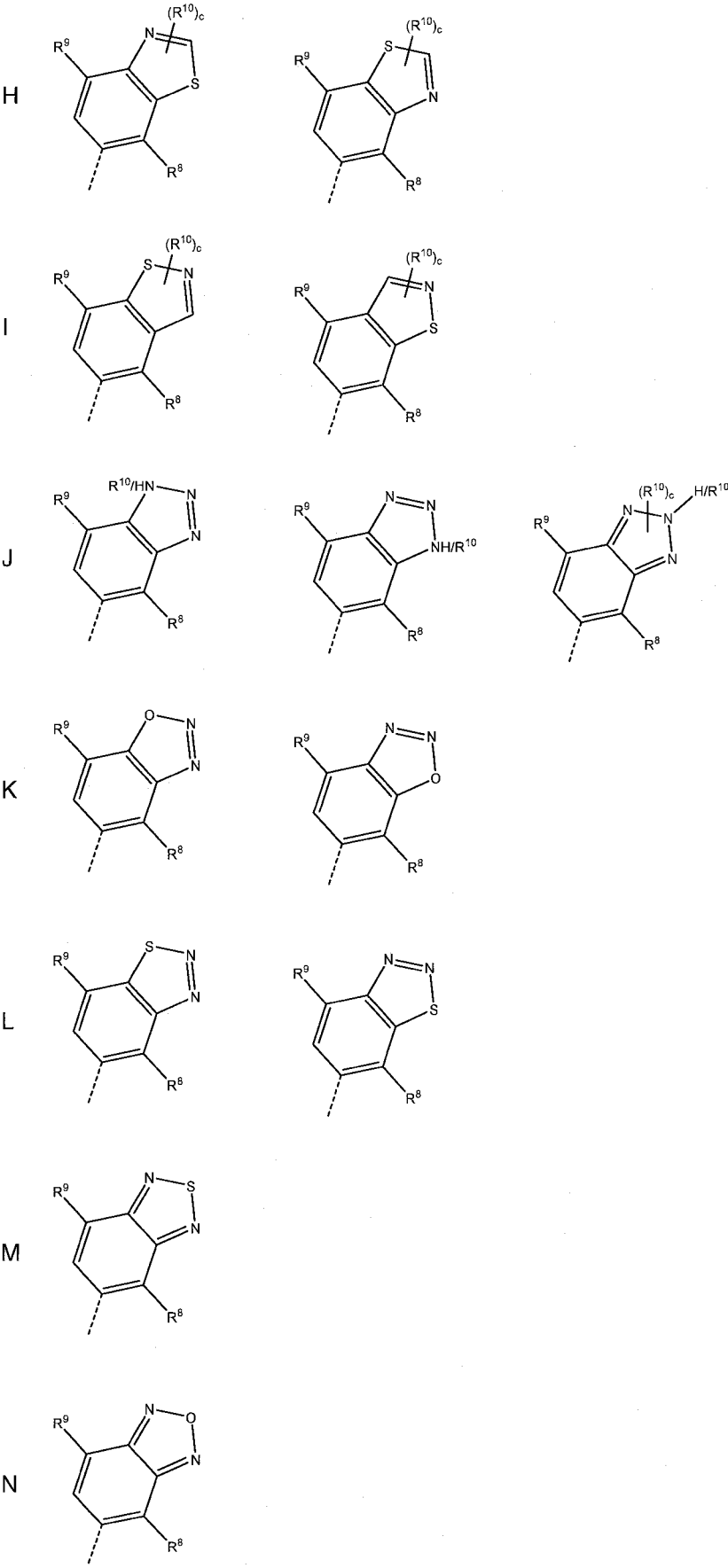
【0201】於一體系中，部分體

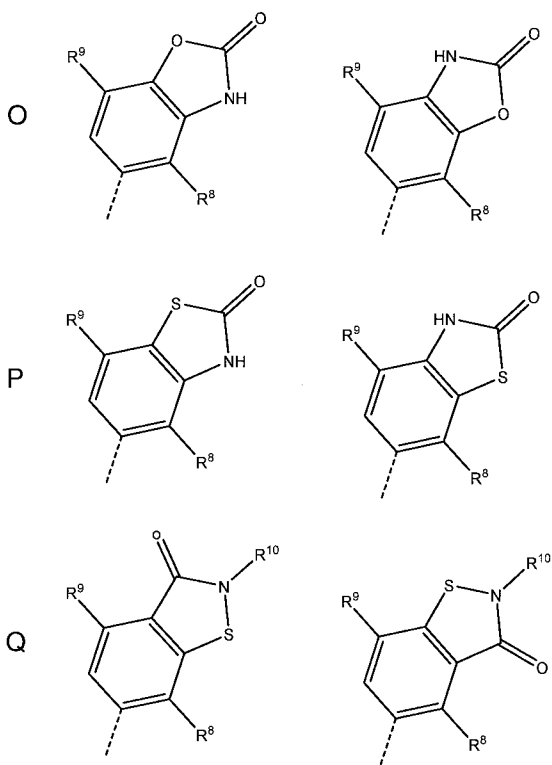


係選自下列表I'內的選項：

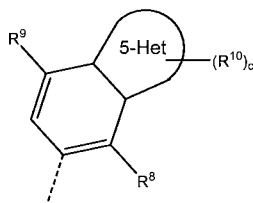
表 I'





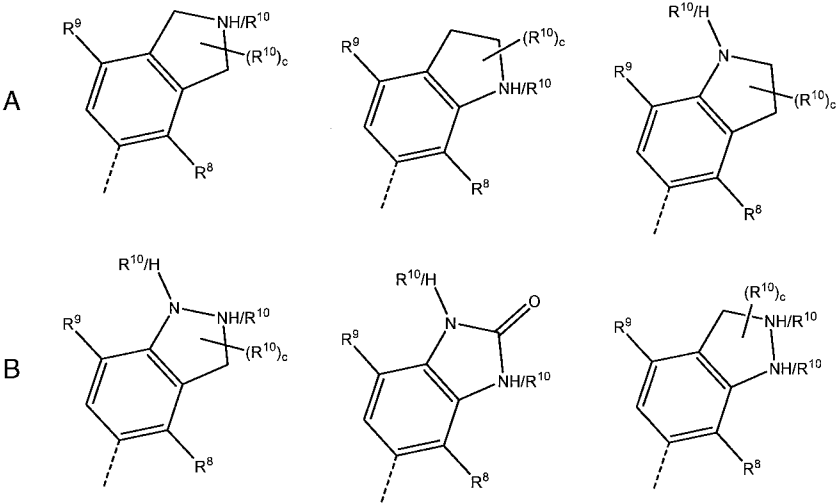


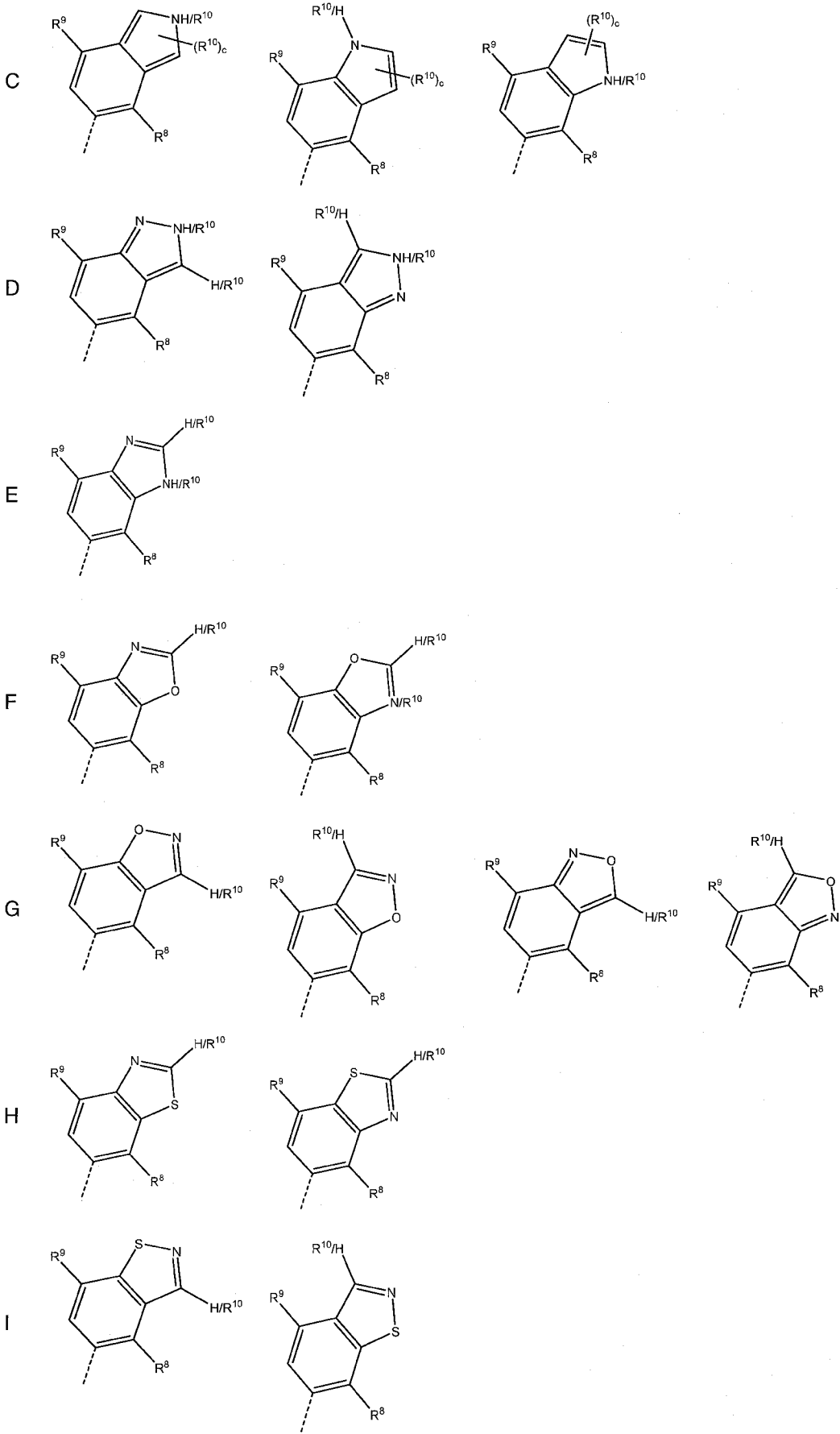
【0202】於一體系中，部分體

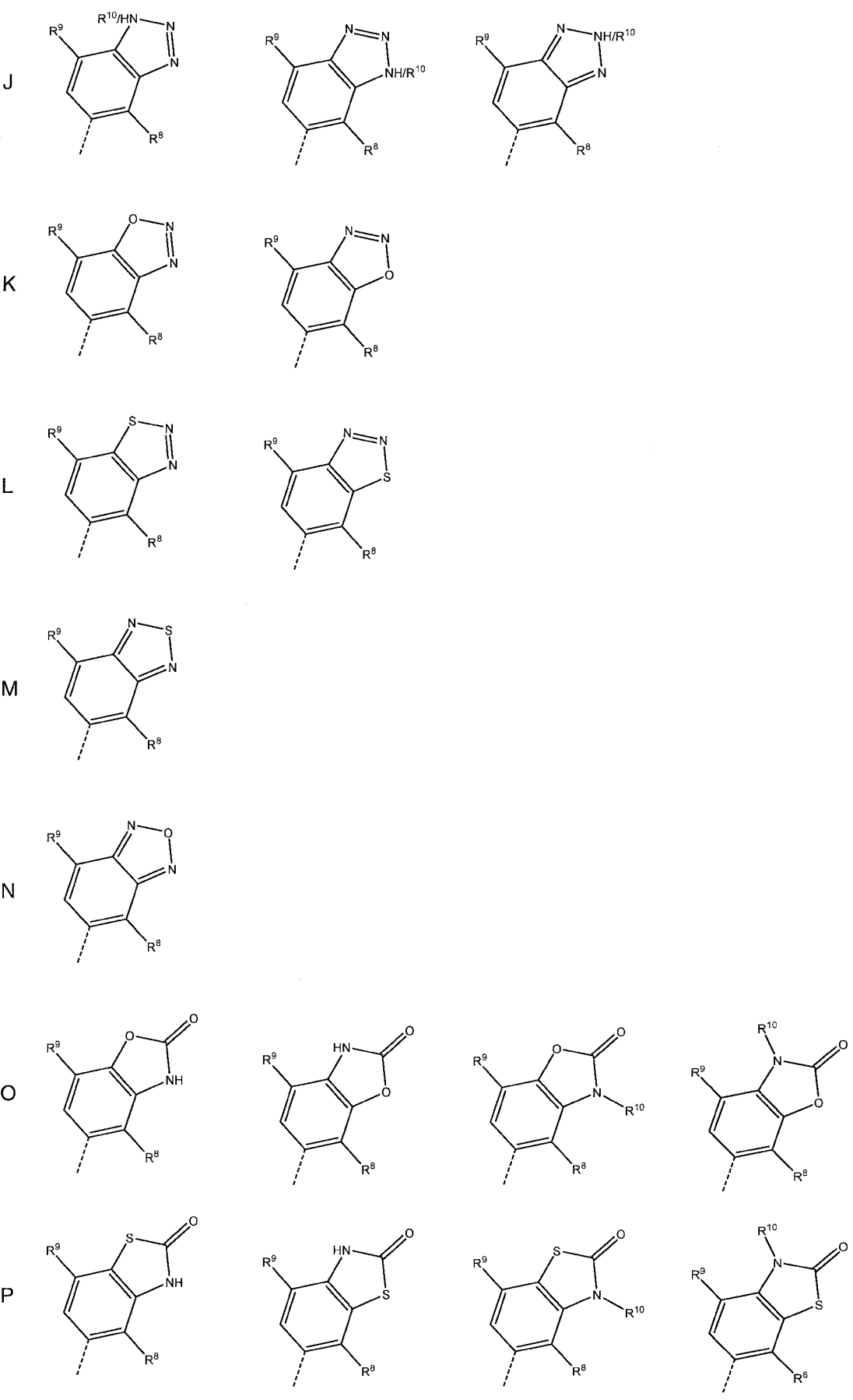


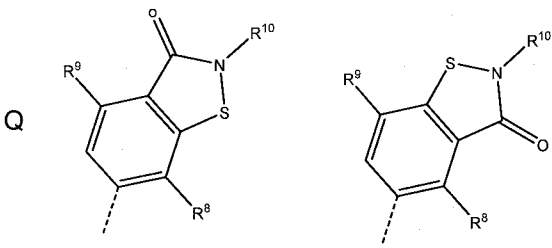
係選自下列表I’內的選項：

表 I’

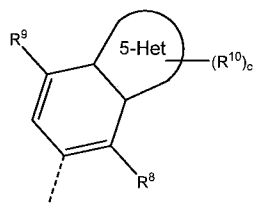






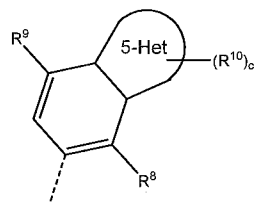


【 0203 】 例如，部分體



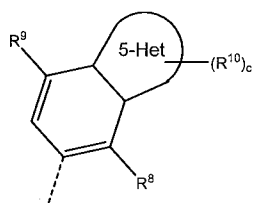
係選自選表 I 內的選項 A、B、C、D、E、F、G、H、I、O、P 及 Q。

【 0204 】 特別地，部分體



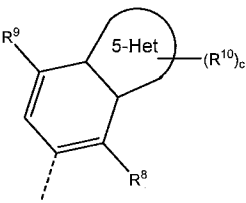
係選自選自表 I 內的選項 C、D、E、F、G、H、I、O、P 及 Q。

【 0205 】 特別地，部分體

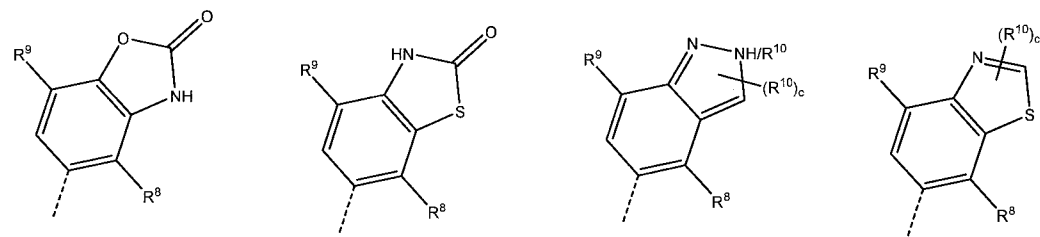


係選自表 I 內的選項 D、H、P 及 Q。於一體系中，部分體係選自 D 及 H。

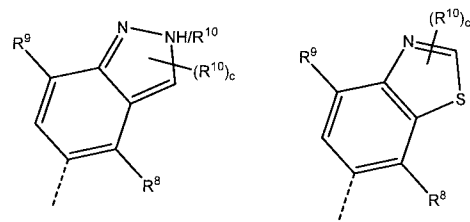
【 0206 】 特別地，部分體



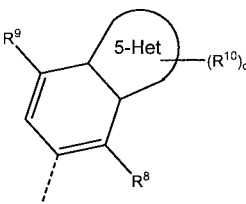
係選自：



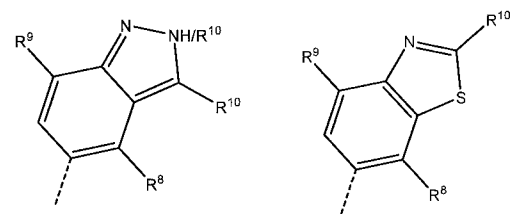
，例如



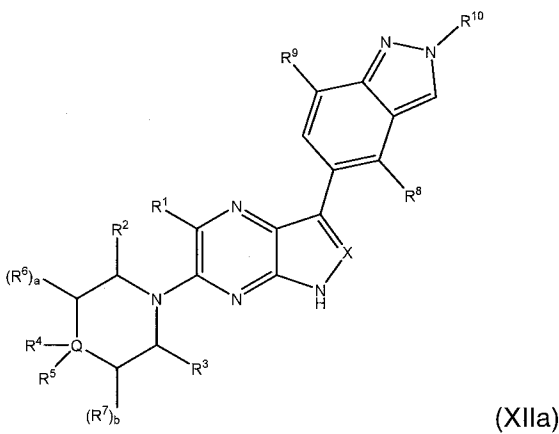
【0207】特別地，部分體



係選自

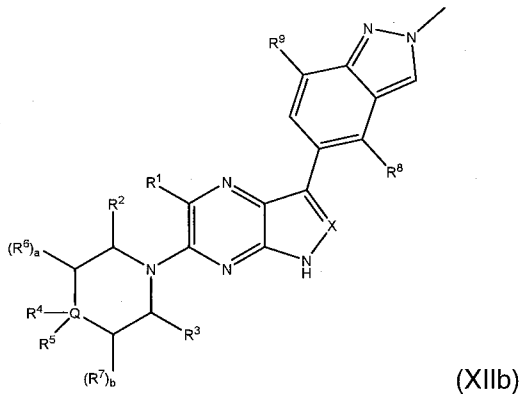


【0208】特別地，式(XII)化合物係式(XIIa)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



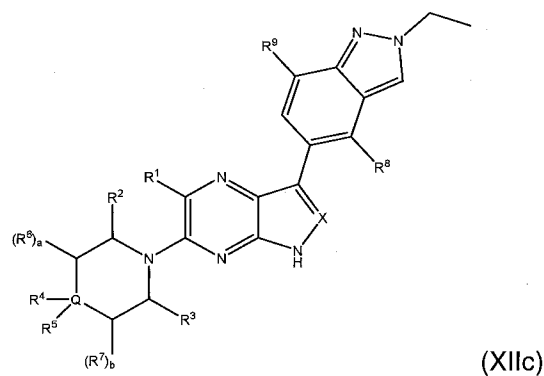
其中 X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、a及b係如本文所定義，例如，其中 R¹⁰是 C₁₋₄烷基。

【0209】特別地，式(XIIa)化合物係式(XIIb)之化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



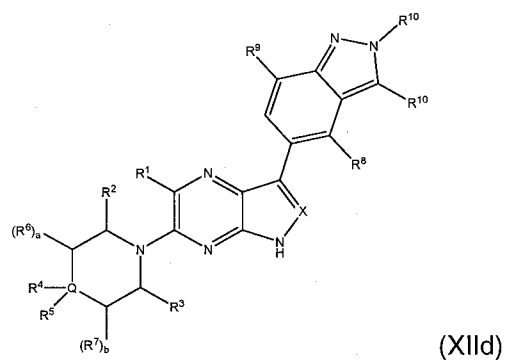
其中 X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、a及b係如本文所定義。

【0210】特別地，式(XII)化合物係式(XIIc)之化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



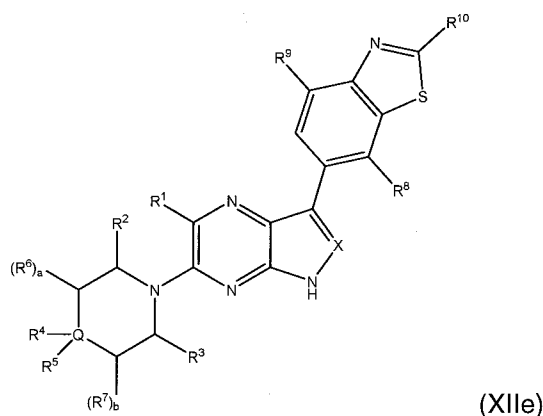
其中 X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、a及b係如本文所定義。

【0211】特別地，式(XII)化合物係式(XIIId)之化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



其中 X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、a及b係如本文所定義，例如，其中一個 R¹⁰是 C₁₋₄烷基而其他的是鹵素(例如，氯)。

【0212】特別地，式(XII)化合物係式(XIIe)之化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



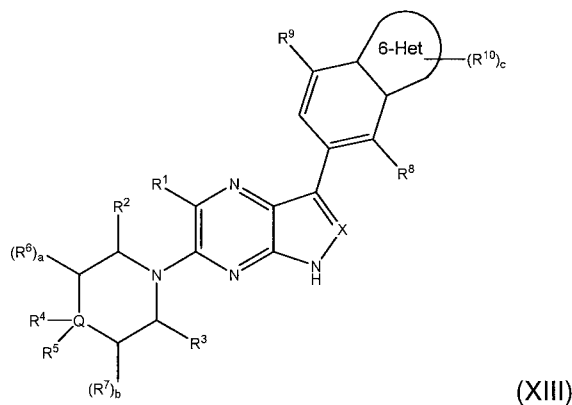
其中 X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、a及b係如本文所定義。

【0213】於一體系中，環A係：

(i) 6員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自N、O及S之額外的雜原子；或是

(ii) 6-員非芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自N及S的額外雜原子。

【0214】於一體系中，環A係6-員芳族含氮雜環，且化合物(I)係化合物(XIII)或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



其中 X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、a、b、及c係如本文所定義，且6-Het係：

(i)6員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 之額外的雜原子；或是

(iii)6-員非芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N 及 S 的額外雜原子。

【0215】當環 A 是 6-員含氮環時，若該環為芳族的，則環可任意含有一或二個選自 N、O 及 S 之額外雜原子。然而，若 6-員含氮環係非芳族的，則該環可任意含有一或二個選自 N 及 S 的額外雜原子，亦即，該環不能包括其他的雜原子 O。

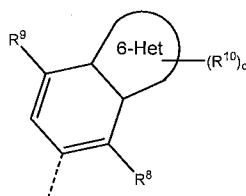
【0216】於一體系中，6-Het 是 6-員含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N 及 S 之額外雜原子。

【0217】特別地，6-Het 是 6-員含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N 之額外雜原子。

【0218】特別地，6-Het 是 6-員含氮雜環，其中該雜環任意含有一個選自 N 之額外雜原子。

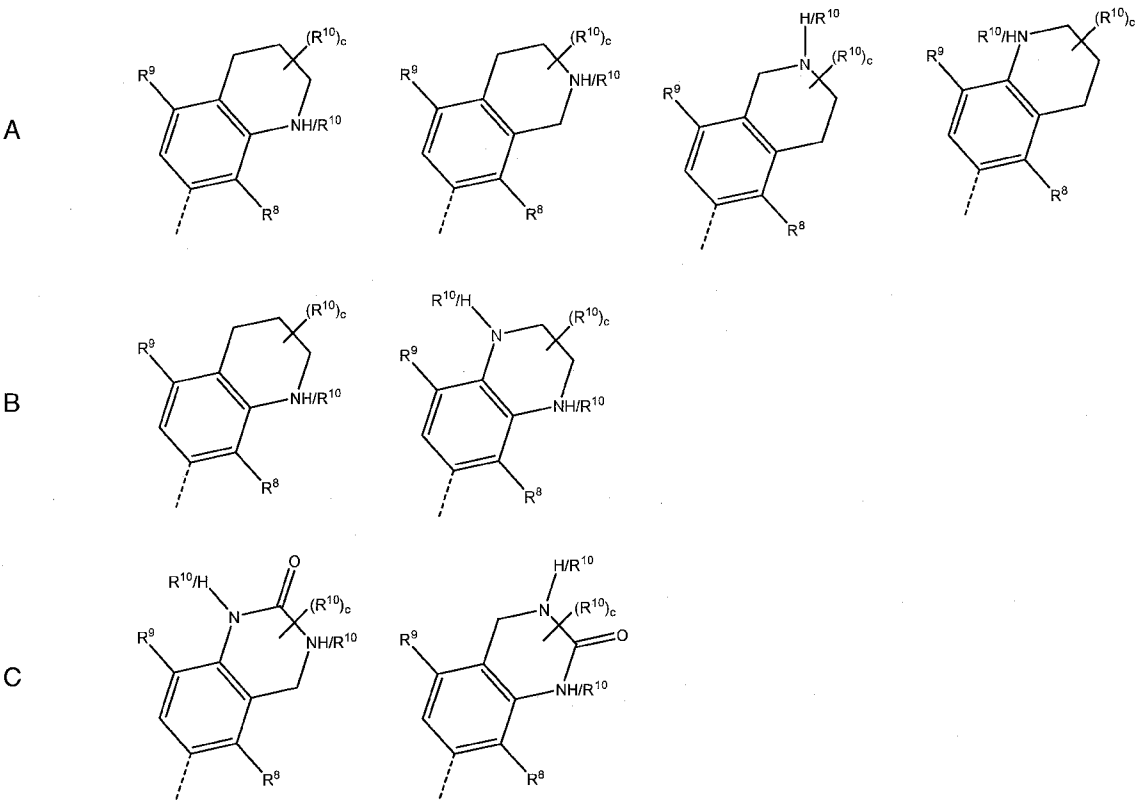
【0219】特別地，6-Het 是 6-員含氮雜環，其中該雜環任意含有一個額外雜原子 N。

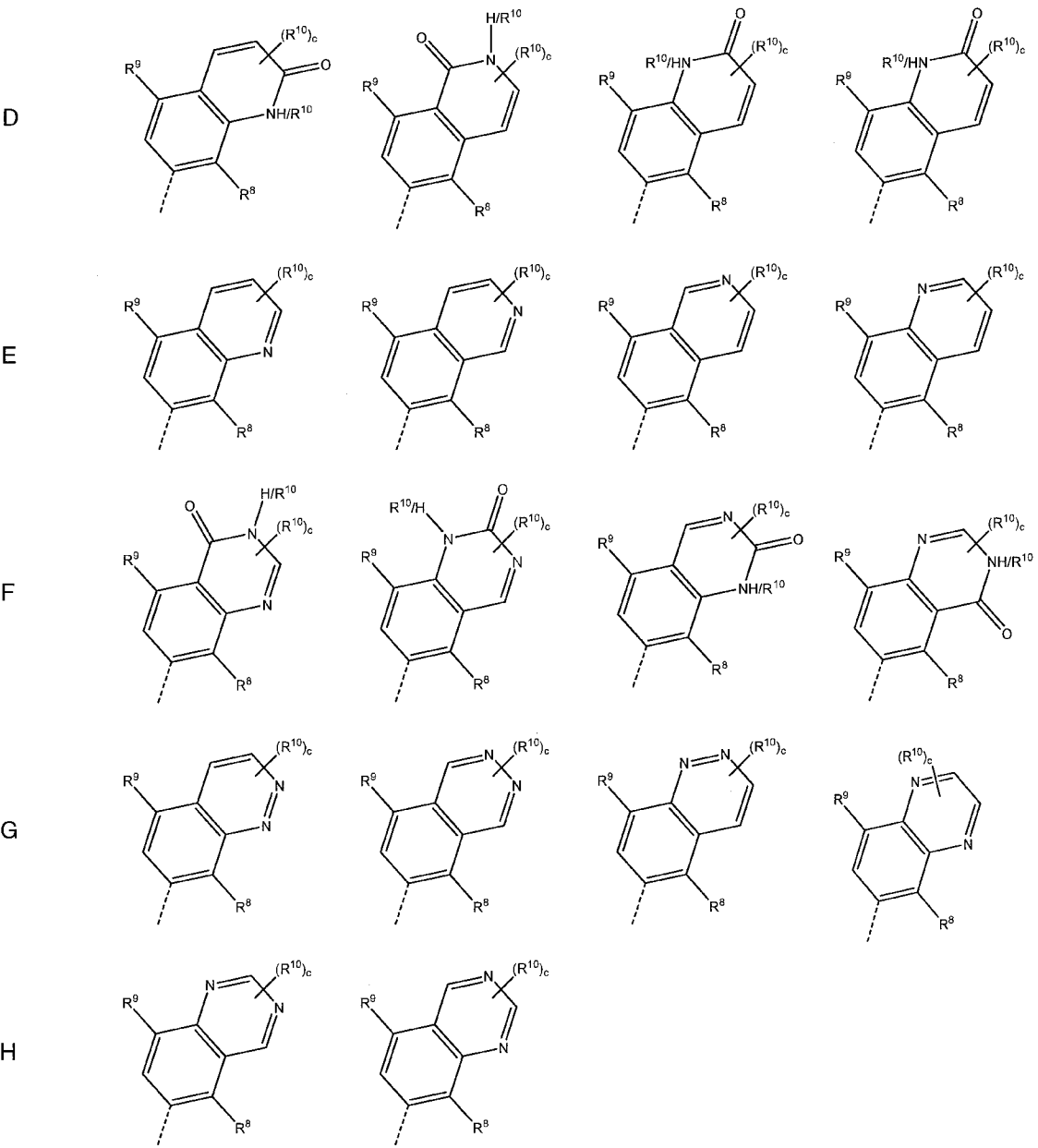
【0220】於一體系中，部分體



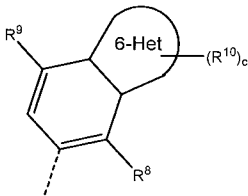
係選自下列表 II 內的選項：

表 II



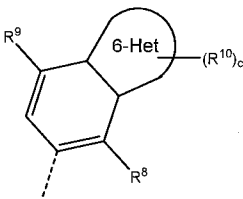


【0221】特別地，部分體

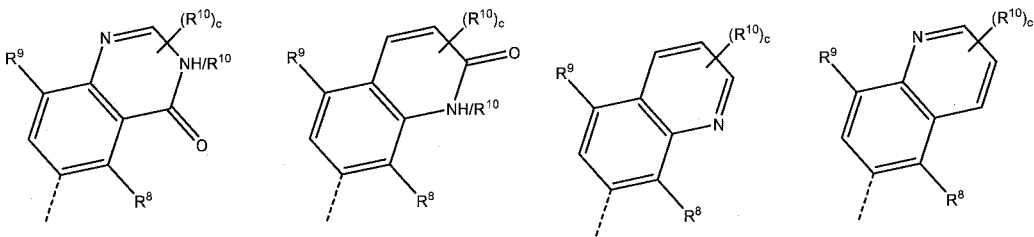


係選自表II內的選項D、E及H，例如，D。

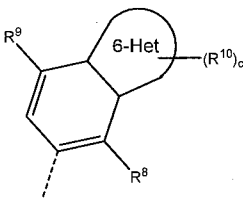
【0222】特別地，部分體



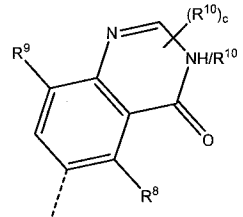
係選自：



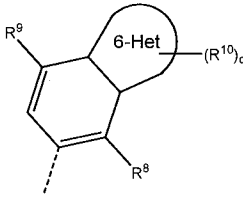
【0223】特別地，部分體



係：

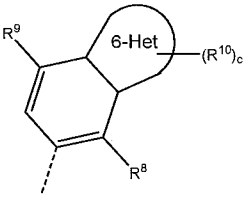


【0224】特別地，部分體

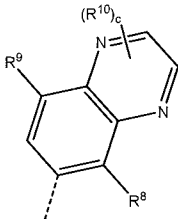
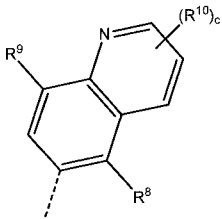
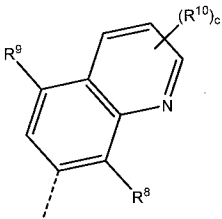


係選自表 II 內的選項 E 及 G，尤指選項 G。

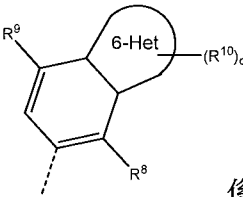
【0225】特別地，部分體



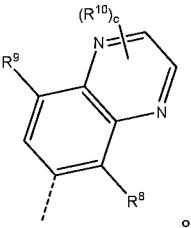
係選自：



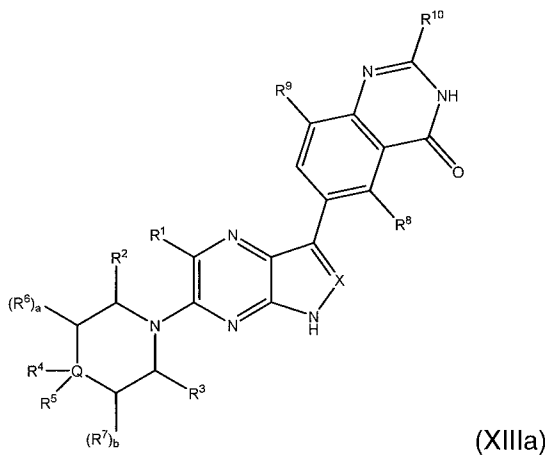
【0226】特別地，部分體



係：

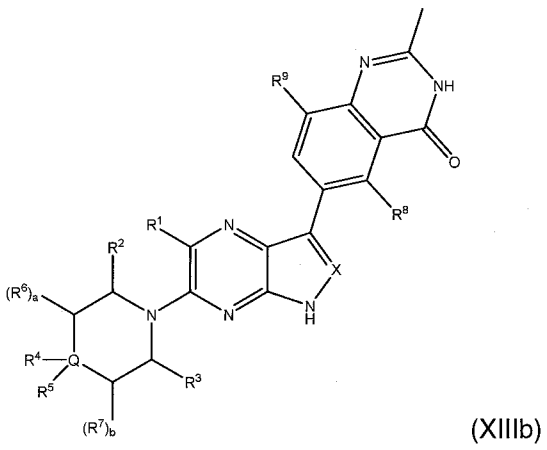


【0227】於一體系中，化合物(I)係式(XIIIa)之化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



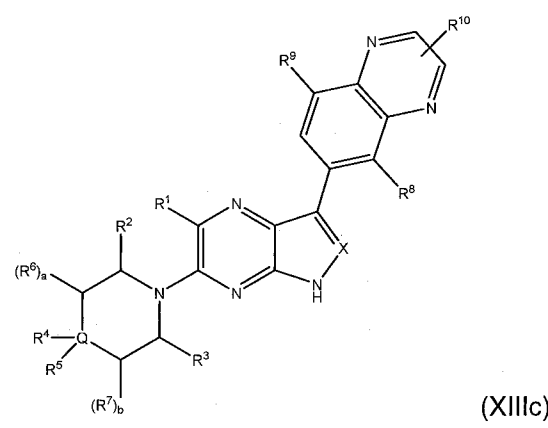
其中 X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、a及b係如本文所定義。

【0228】於一體系中，式(XIIIa)化合物係式(XIIIb)之化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



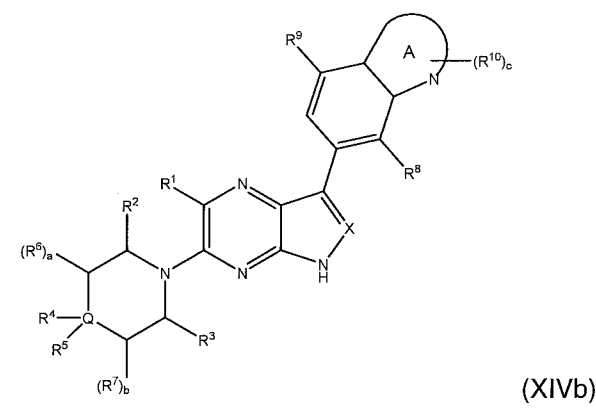
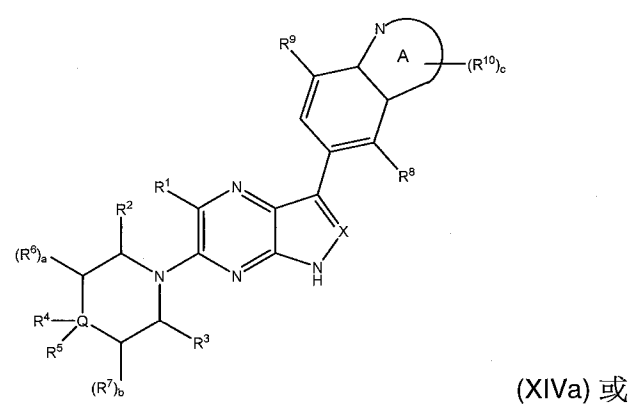
其中 X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、a及b係如本文所定義。

【0229】於一體系中，化合物(XIII)係式(XIIIc)之化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



其中 X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、a及b係如本文所定義。

【0230】於一體系中，環A包括鄰接(亦即直接鍵結至)苯環的氮原子，且化合物(I)係式(XIVa)或(XIVb)之化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受之鹽類：



其中 X、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、

R^9 、 R^{10} 、 a 、 b 、 c 及 A 係如本文所定義。

【0231】 R^{10} 係獨立選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2-CN$)、羥基、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-OCH_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 CH_2CH_2OH 或 $-CH_2OH$)、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2-O-CH_3$ 或 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$)、 C_{1-4} 烷基磺醯基(例如， $-SO_2CH_3$)、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基(例如， $-N(CH_3)_2$)、胺基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2NH_2$)、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ 烷基) $_q$ 、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、磺醯胺 C_{0-4} 伸烷基(例如， $-SO_2NR^x_2$ 或 $-CH_2SO_2NR^x_2$ ，其中 R^x 獨立選自 H 及 C_{1-6} 烷基)、3至6員環烷基、任意經取代之5-或6-員不飽之含有1、2、3或4個雜原子(選自 O 、 N 、或 S)的雜環基團(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、經3至6員環烷基取代的 C_{1-4} 烷基、經任意經取代之5-或6-員不飽和之含有1、2、3或4個雜原子(選自 O 、 N 、或 S)的雜環基團所取代的 C_{1-4} 烷基(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、經任意經取代之4-至6-員飽和之含有1或2個雜原子(選自 O 、 N 、或 S)的雜環基團所取代的 C_{1-4} 烷基(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、以及任意經取代之4-至6-員飽和之含有1或2個雜原子(選自 O 、 N 、或 S)的雜環基團(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)；

q 係選自 0、1或2；且

c係選自 0、1、2及3。

【0232】於一體系中， R^{10} 係獨立選自鹵素、氰基、
氰基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2-CN$)、羥基、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4}
烷基(例如， $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基
(例如， $-OCH_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、
 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 CH_2CH_2OH 或 $-CH_2OH$)、
 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2-O-CH_3$ 或 $-CH_2-CH_2-O-$
 CH_3)、 C_{1-4} 烷基磺醯基(例如， $-SO_2CH_3$)、胺基、單 C_{1-4} 烷
基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基(例如， $-N(CH_3)_2$)、胺基 C_{1-4} 伸烷
基(例如， $-CH_2NH_2$)、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ 烷
基) $_q$ 、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、磺醯胺 C_{0-4} 伸烷基
(例如， $-SO_2NR^x_2$ 或 $-CH_2SO_2NR^x_2$ ，其中 R^x 獨立選自 H 及
 C_{1-6} 烷基)、以及任意經取代之 4-至 6-員飽和之含有 1 或 2 個
雜原子(選自 O、N、或 S)的雜環基團(其中該任意的取代基
係選自 C_{1-4} 烷基)；

q係選自 0、1或2；且

c係選自 0、1或2。

【0233】於一體系中， R^{10} 係獨立選自鹵素、氰基、
氰基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2-CN$)、羥基、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4}
烷基(例如， $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基
(例如， $-OCH_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、
 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2OH$)
、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-CH_2-O-CH_3$ 或
 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$)、 C_{1-4} 烷基磺醯基(例如， $-SO_2CH_3$)、胺

基、單 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基(例如， $-N(CH_3)_2$)、 C_{1-4} 伸烷基胺基(例如， $-CH_2NH_2$)、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6} \text{ 烷基})_q$ 、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-4}$ 伸烷基磺醯胺(例如， $-SO_2NR^x_2$ 或 $-CH_2SO_2NR^x_2$ ，其中 R^x 獨立選自 H 及 C_{1-6} 烷基)、以及任意經取代之 4-至 6-員飽和之含有 1 或 2 個雜原子(選自 O、N、或 S)的雜環基團(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)。

【0234】於一體系中， c 是 2；一個 R^{10} 是 $=O$ (側氧基)，且一個 R^{10} 獨立選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2-CN$)、羥基、 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-OCH_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2OH$)、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2-O-CH_3$ 或 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$)、 C_{1-4} 烷基磺醯基(例如， $-SO_2CH_3$)、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基(例如， $-N(CH_3)_2$)、胺基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2NH_2$)、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6} \text{ 烷基})_q$ 、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、磺醯胺 C_{0-4} 伸烷基(例如， $-SO_2NR^x_2$ 或 $-CH_2SO_2NR^x_2$ ，其中 R^x 獨立選自 H 及 C_{1-6} 烷基)、以及任意經取代之 4-至 6-員飽和之含有 1 或 2 個雜原子(選自 O、N、或 S)的雜環基團(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)。

【0235】於一體系中， q 是 0 或 1。特別地， q 是 1。特別地， q 是 2。

【0236】於一體系中， c 是 0 或 1。特別地， c 是 1。

【0237】特別地，c是2。特別地，c是0。

【0238】於一體系中， R^{10} 獨立選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2-CN$)、羥基、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-OCH_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2OH$)、二 C_{1-4} 烷基胺基(例如， $-N(CH_3)_2$)、以及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2-O-CH_3$)，例如，其中 R^{10} 獨立選自鹵素、氰基、羥基、 $=O$ (側氧基)、以及 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$)。

【0239】於一體系中， R^{10} 獨立選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2-CN$)、羥基、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-OCH_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2OH$)以及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2-O-CH_3$)，例如，其中 R^{10} 獨立選自鹵素、氰基、羥基、 $=O$ (側氧基)、以及 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$)。

【0240】於一體系中， R^{10} 獨立選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2-CN$)、羥基、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$)、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-OCH_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2OH$)以及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2-O-CH_3$)，例如，其中 R^{10} 獨立選自鹵

素、氰基、羥基、=O (側氧基)、以及 C₁₋₄烷基(例如，-CH₃或 -CH₂CH₃)。

【0241】於一體系中，R¹⁰獨立選自鹵素、氰基、羥基、=O (側氧基)、以及 C₁₋₄烷基(例如，-CH₃或 -CH₂CH₃)，例如，其中 R¹⁰係獨立選自羥基、=O (側氧基)以及 C₁₋₄烷基(例如，-CH₃)。

【0242】於一體系中，R¹⁰獨立選自鹵素(例如，氯或氟)、=O (側氧基)、C₁₋₄烷基(例如，-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂)、C₁₋₄烷氧基(例如，-OCH₃)、以及二 C₁₋₄烷基胺基(例如，-N(CH₃)₂)，例如，其中 R¹⁰係獨立選自鹵素、=O (側氧基)、以及 C₁₋₄烷基(例如，-CH₃或 -CH₂CH₃)。

【0243】於一體系中，R¹⁰獨立選自鹵素(例如，氯)、氰基、氰基 C₁₋₄烷基(例如，-CH₂-CN)、C₁₋₄烷氧基(例如，-OCH₃、-OCH₂CH₃及 -OCH(CH₃)₂)、=O (側氧基)、C₁₋₄烷基(例如，-CH₃、-CH₂CH₃或 -CH(CH₃)₂)、羥基 C₁₋₄烷基(例如，-CH₂OH、-CH₂CH₂OH或 -CH₂C(CH₃)₂OH)、鹵基 C₁₋₄烷基(例如，CHF₂)、二 C₁₋₄烷基胺基(例如，-N(CH₃)₂)、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄伸烷基(例如，-CH₂-O-CH₃ 或 -CH₂-CH₂-O-CH₃)、-C₀₋₄伸烷基 -C(=O)NH_(2-q)(C₁₋₆烷基)_q(例如，-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-CH₂-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-CO-NH(C(CH₃)₃)或 -CH₂-CO-NH(CH₃))、4-至 6-員飽和的含 O 或 N 之雜環基基團(例如，四氫呋喃基、嗎福林基、喋啶基或氧雜環丁烷基)、以及 C₁₋₄烷基(例如，C₁烷基)，經任意經取代之 5-或 6-員含有 1、2、3 或 4 個雜原子

(選自 O、N、及 S(例如，N或O))之不飽和雜環基(例如，5-員不飽和雜環基團)所取代，其中該任意的取代基係選自 C₁₋₄烷基(例如，-CH₃)。

【0244】於一體系中，R¹⁰係選自鹵素(例如，氯)、氰基、C₁₋₄烷基(例如，-CH₃、-CH(CH₃)₂或-CH₂CH₃)、鹵基 C₁₋₄烷基(例如，-CHF₂)、C₁₋₄烷氧基(例如，-OCH₃、-OCH₂CH₃或-OCH(CH₃)₂)、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄伸烷基(例如，-CH₂OCH₃)、二 C₁₋₄烷基胺基(例如，-N(CH₃)₂)或是任意經取代(例如，未經取代)之 4-至 6-員飽和之含 1 或 2 個雜原子(選自 O 或 N)的雜環基，其中該任意取代基係選自 C₁₋₄烷基(例如，嗎福林基或喋啶基)。

【0245】於一體系中，R¹⁰是 -C₀₋₄伸烷基 -C(=O)NH_(2-q)(C₁₋₆烷基)_q)，其係選自 -C₁₋₄伸烷基 -C(=O)NH_(2-q)(C₁₋₆alkyl)_q) (例如，-CH₂-CH₂-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-CO-NH(C(CH₃)₃)或-CH₂-CO-NH(CH₃)及 -CO-N(CH₃)₂)。

【0246】於一體系中，R¹⁰獨立選自鹵素、氰基、羥基、=O (側氧基)、以及 C₁₋₄烷基(例如，-CH₃或 -CH₂CH₃)，例如，其中 R¹⁰獨立選自 C₁₋₄烷基(例如，-CH₃)、鹵素或側氧基。

【0247】於一體系中，R¹⁰係獨立選自=O (側氧基)、羥基及 C₁₋₄烷基(例如，-CH₃或 -CH₂CH₃)。特別地，R¹⁰係獨立選自=O (側氧基)、羥基及 -CH₃。

【0248】特別地，c 是 1 且 R¹⁰係獨立選自=O (側氧

基)、羥基及 $-\text{CH}_3$ 。

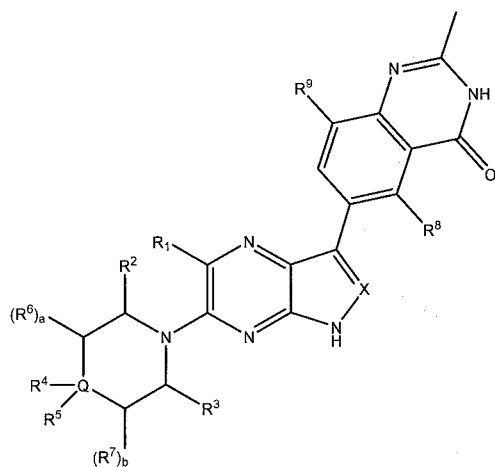
【0249】特別地， c 是 1 且 R^{10} 是 $-\text{CH}_3$ 。

【0250】於一體系中， c 是 2；一個 R^{10} 是 $=\text{O}$ (側氧基)，且一個 R^{10} 是 C_{1-4} 烷基 (例如， $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)。

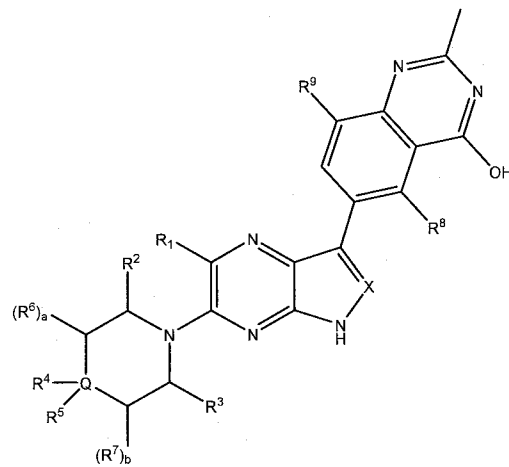
【0251】於一體系中， R^{10} 是 C_{1-4} 烷基 (例如， $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)。

【0252】於一體系中， R^{10} 獨立選自鹵素 (例如，氯)、 C_{1-4} 烷氧基 (例如， $-\text{OCH}_3$)、 $=\text{O}$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基 (例如， $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基 (例如， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$)、二 C_{1-4} 烷基胺基 (例如， $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基 (例如， $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$)、以及 4-至 6-員飽和的含 O 雜環基團 (例如，四氫呋喃)；且 c 係選自 0、1 及 2。

【0253】應可理解到，雜環及取代基 R^{10} 的前述定義涵蓋環之所有可能的互變異構形式。因此，例如，下列化合物可以下列互變異構形式存在且皆隸屬於式 (I) 的範圍：

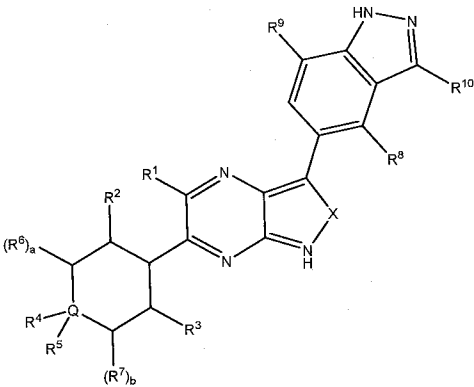


互變異構物 A

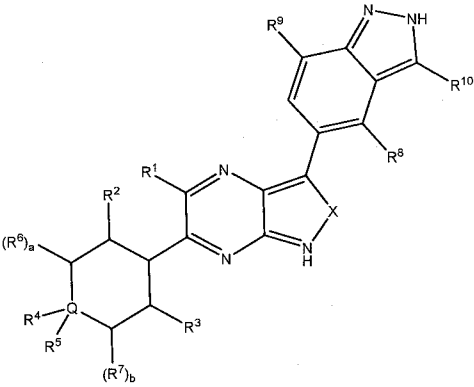


互變異構物 B

【0254】同樣地，例如，下列化合物可以下列互變異構形式存在且皆隸屬於式(I)之範圍：

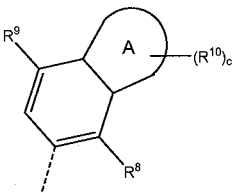


互變異構物 A

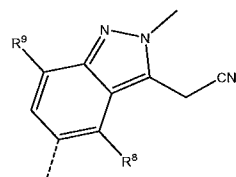
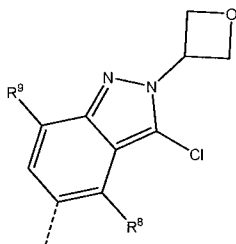
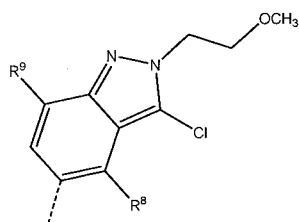
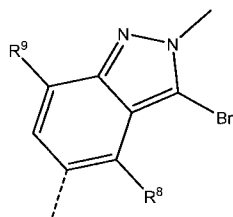
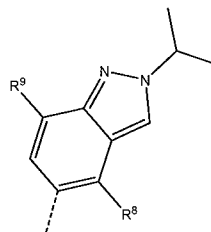
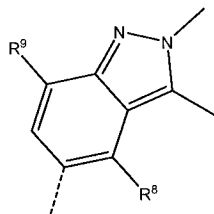
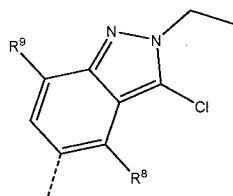
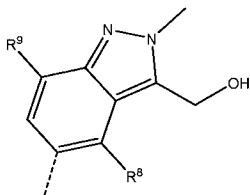
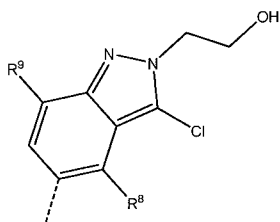
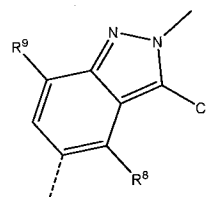
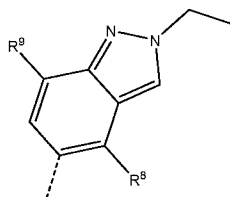
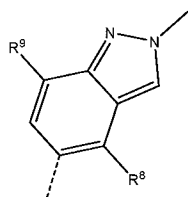
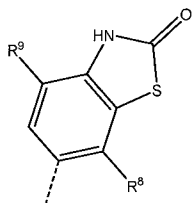
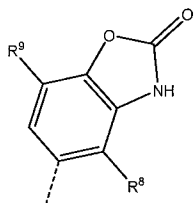
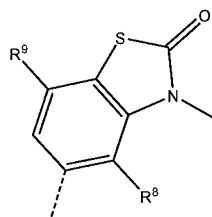
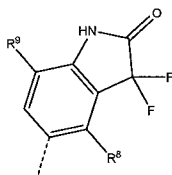
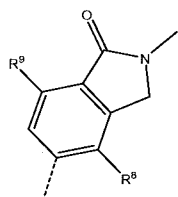


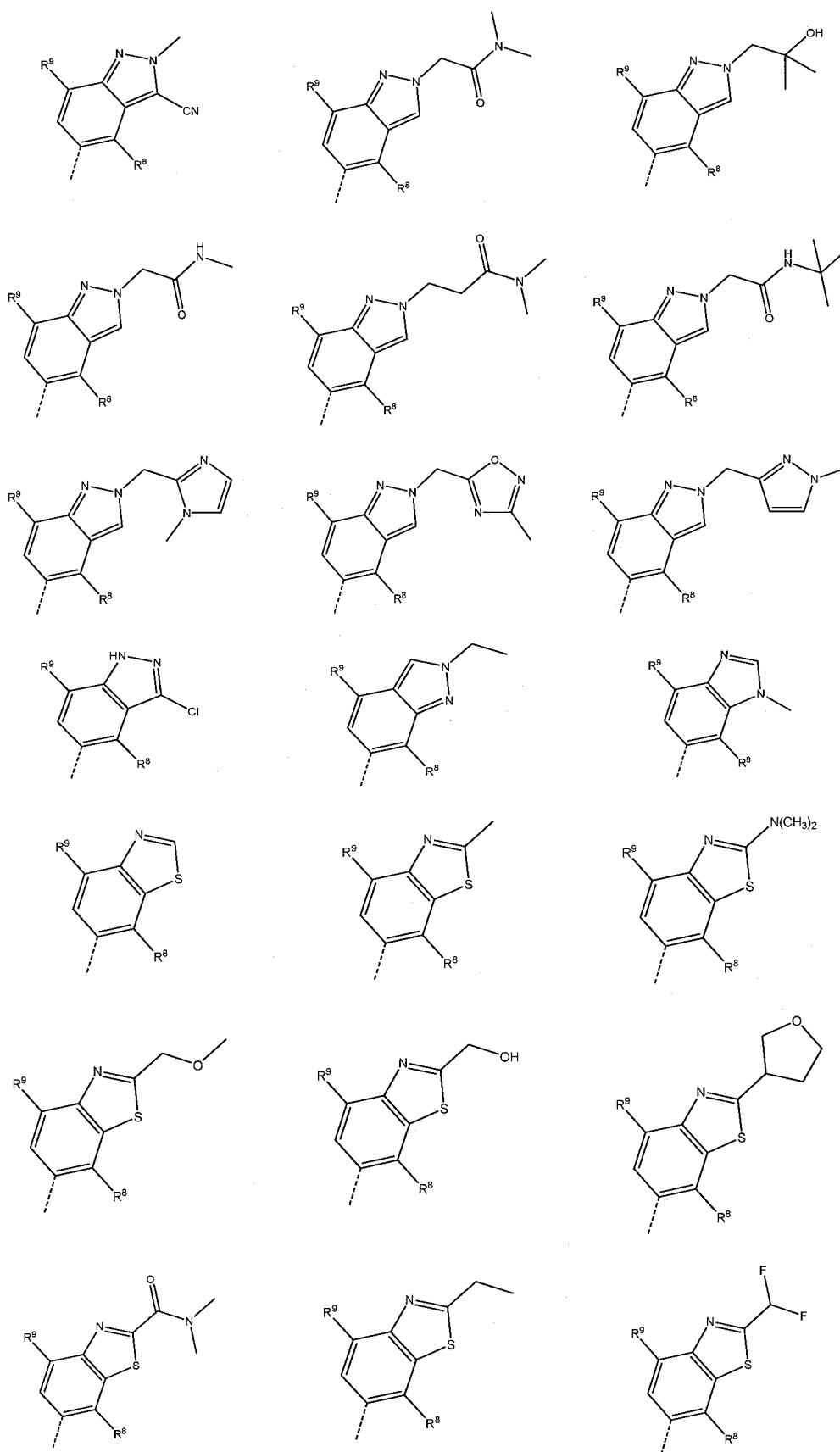
互變異構物 B

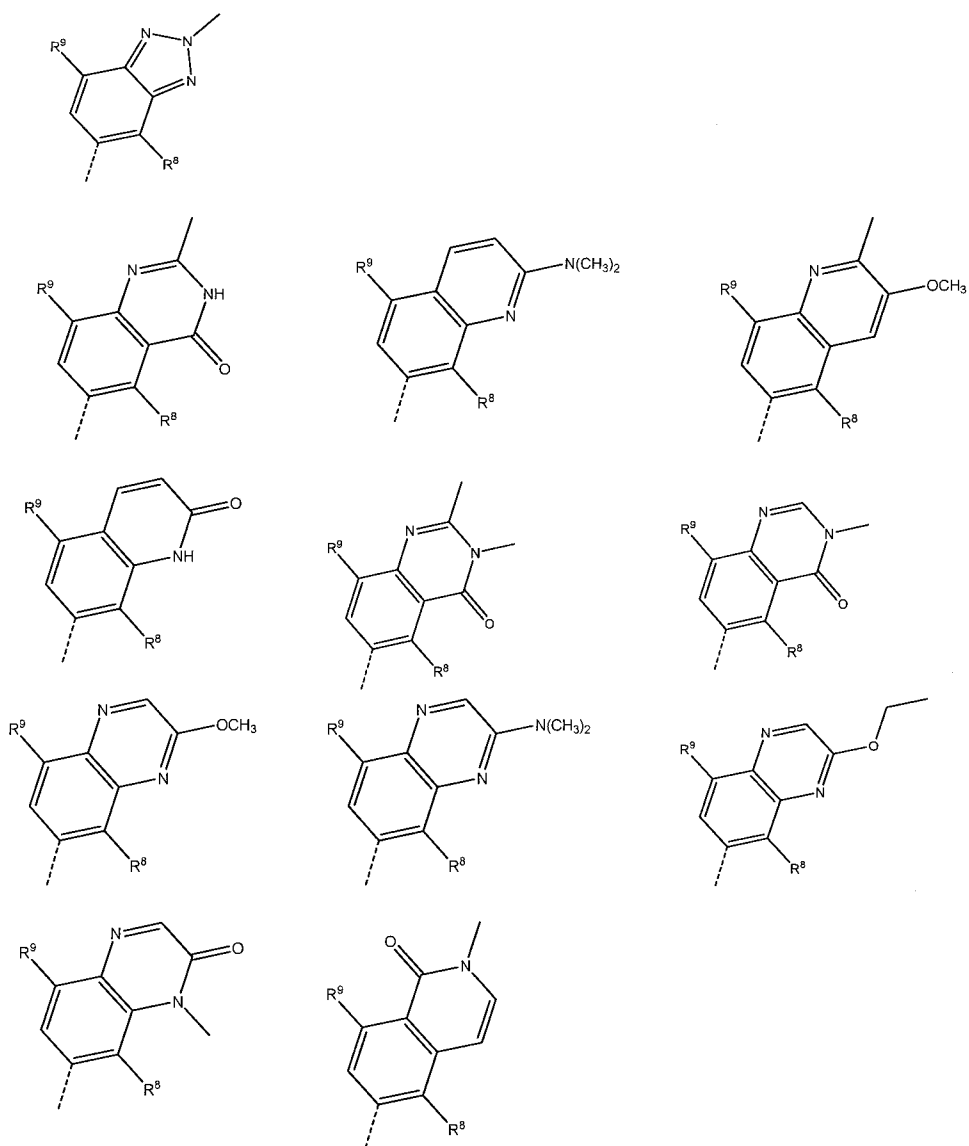
【0255】於一體系中，部分體



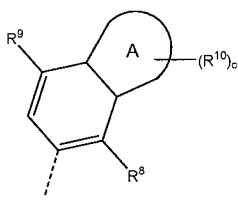
係選自



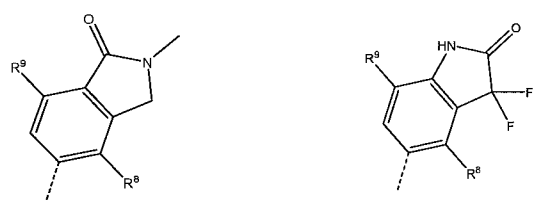


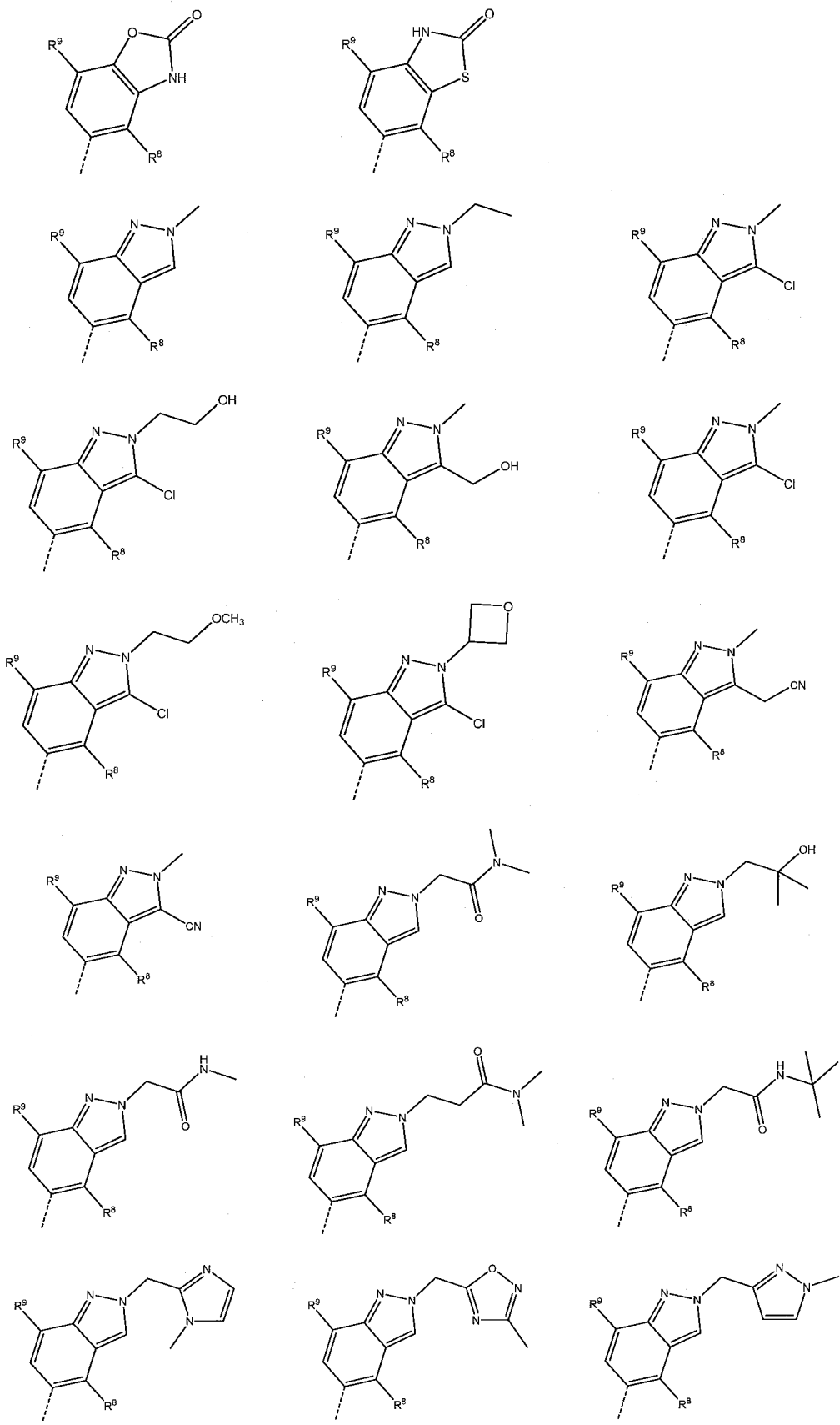


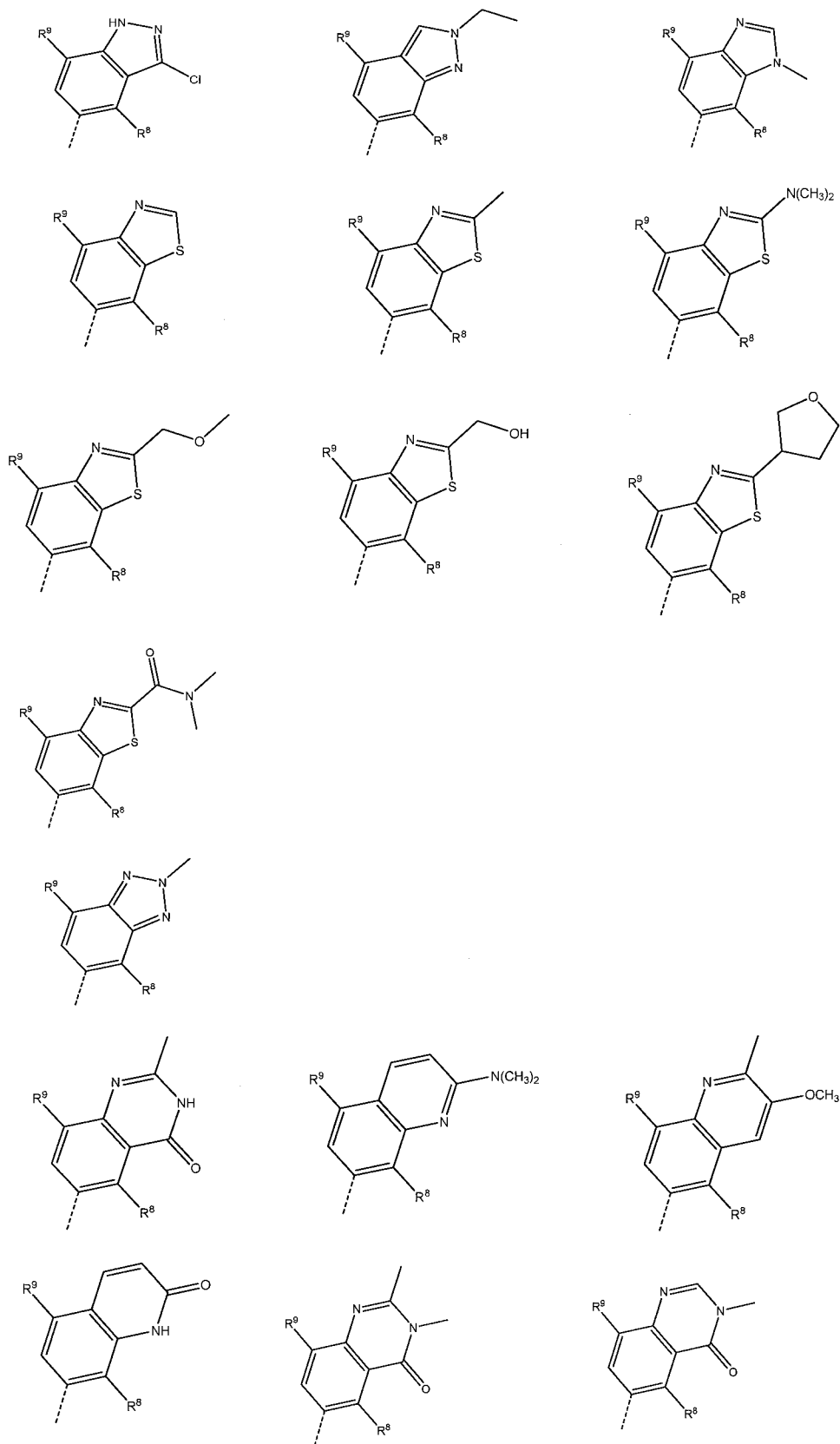
【0256】於一體系中，部分體



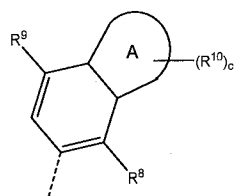
係選自：



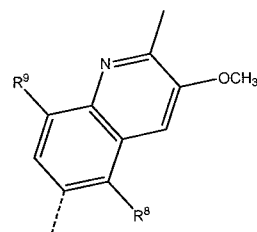
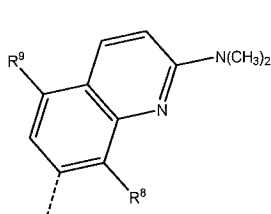
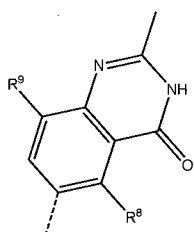
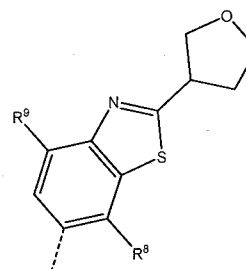
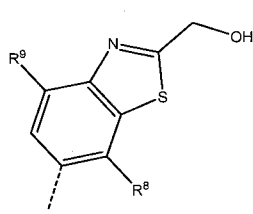
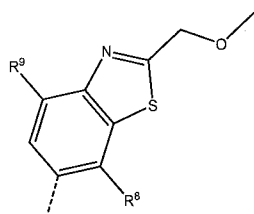
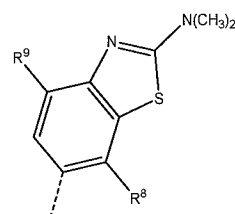
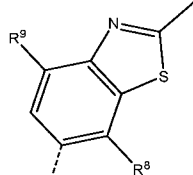
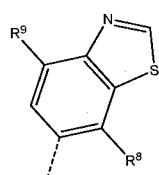
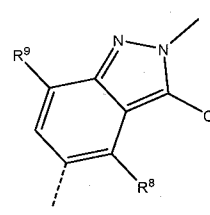
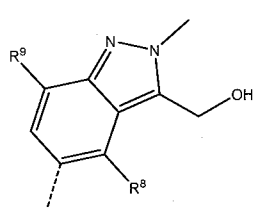
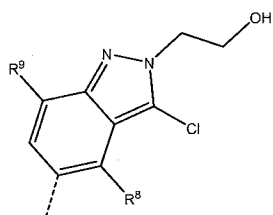
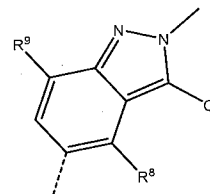
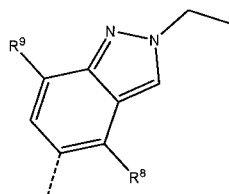
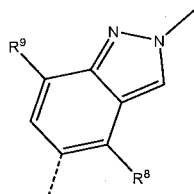
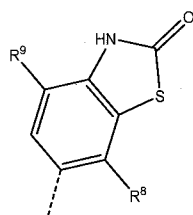
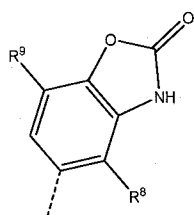


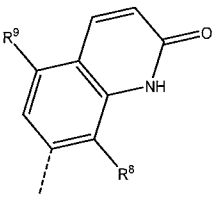


【0257】於一體系中，部分體

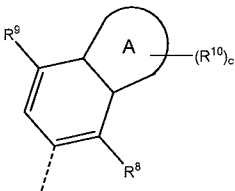


係選自：

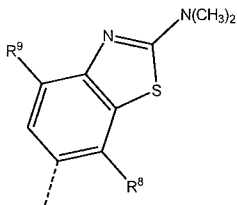
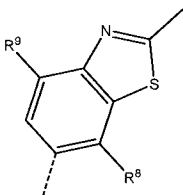
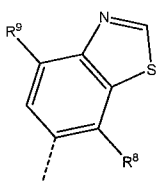
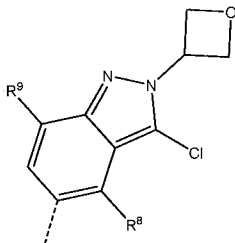
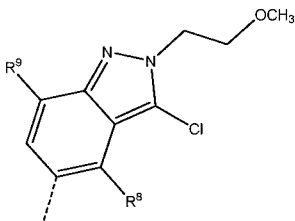
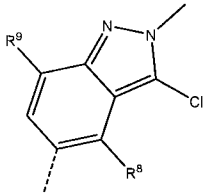
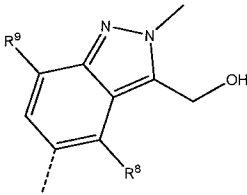
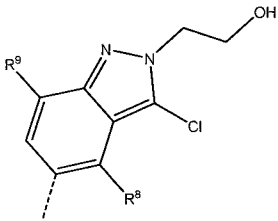
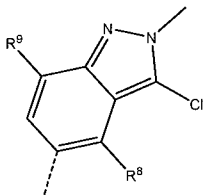
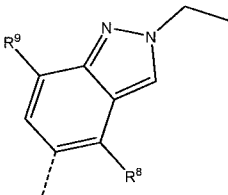
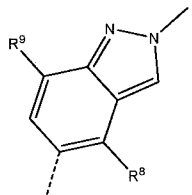
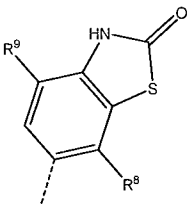
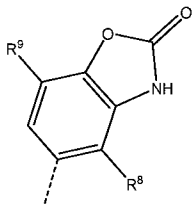


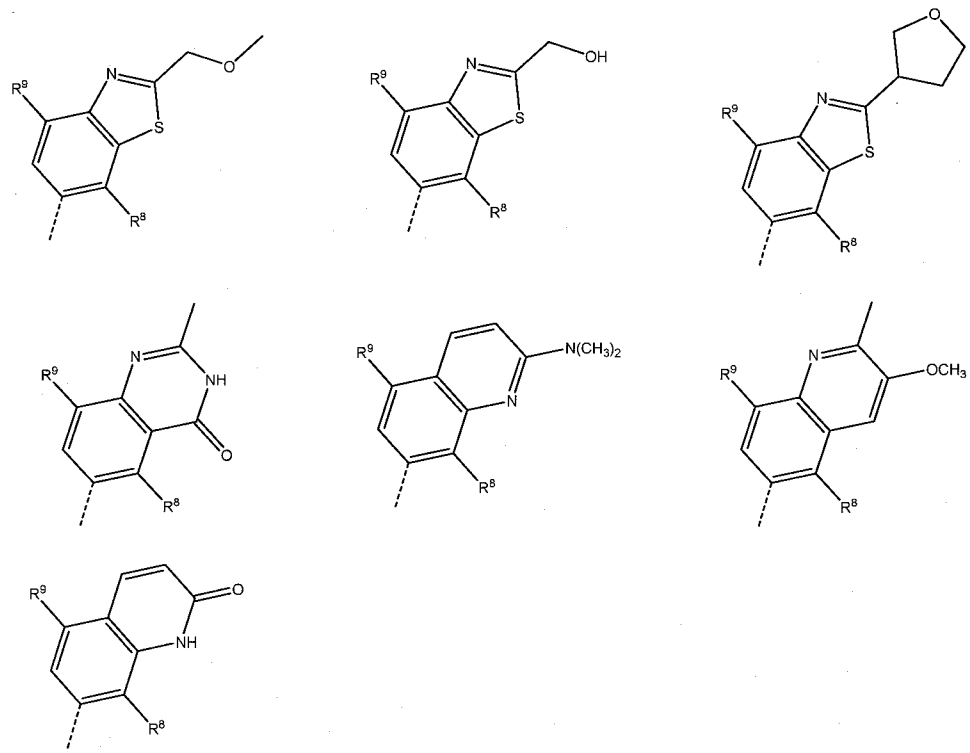


【0258】於一體系中，部分體

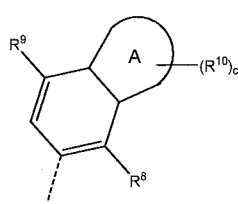


係選自：





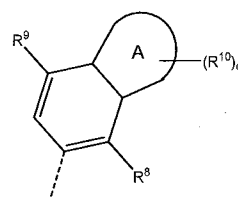
【0259】於一體系中，部分體



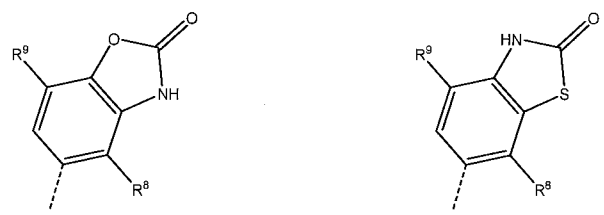
係選自：



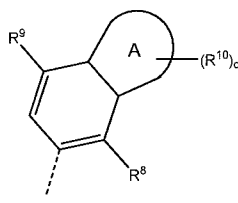
【0260】於一體系中，部分體



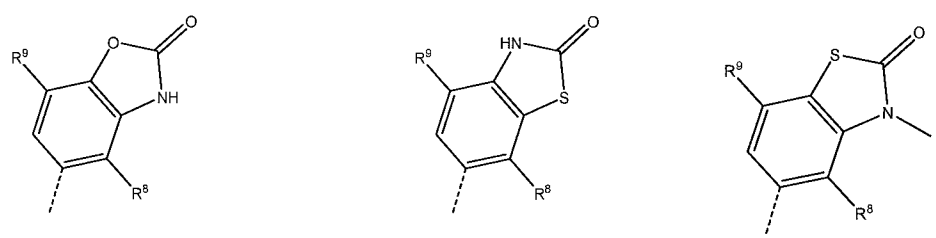
係選自：



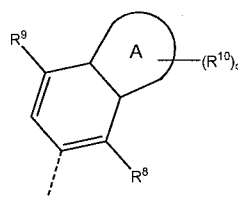
【0261】於一體系中，部分體



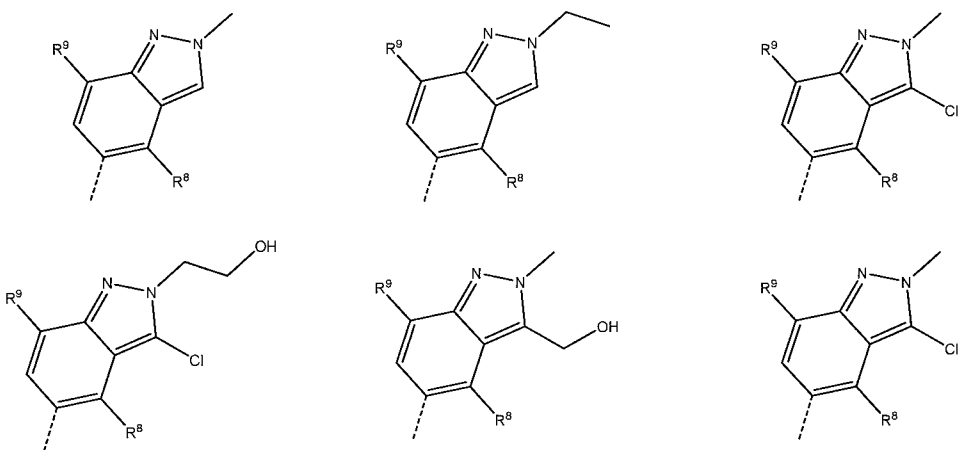
係選自：

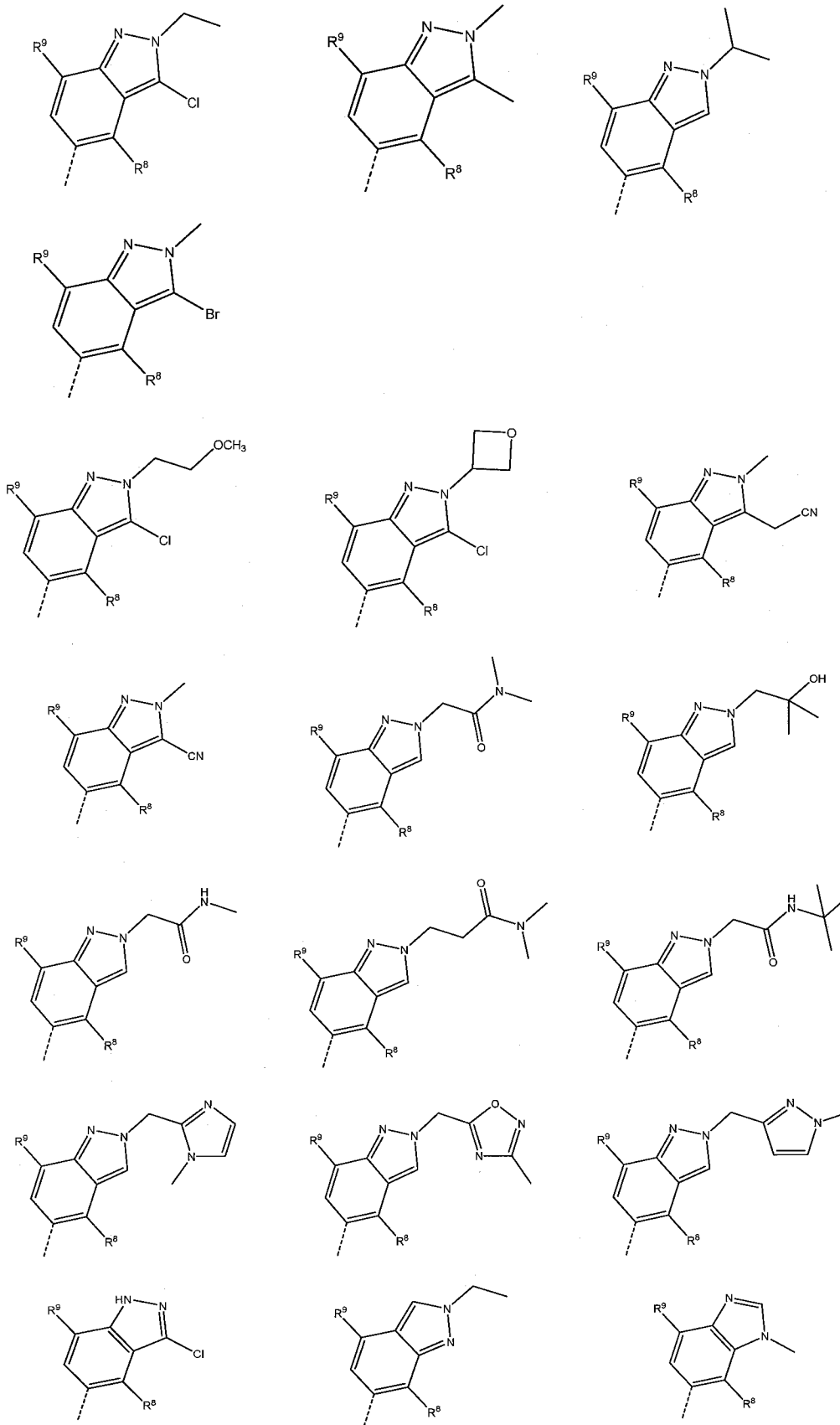


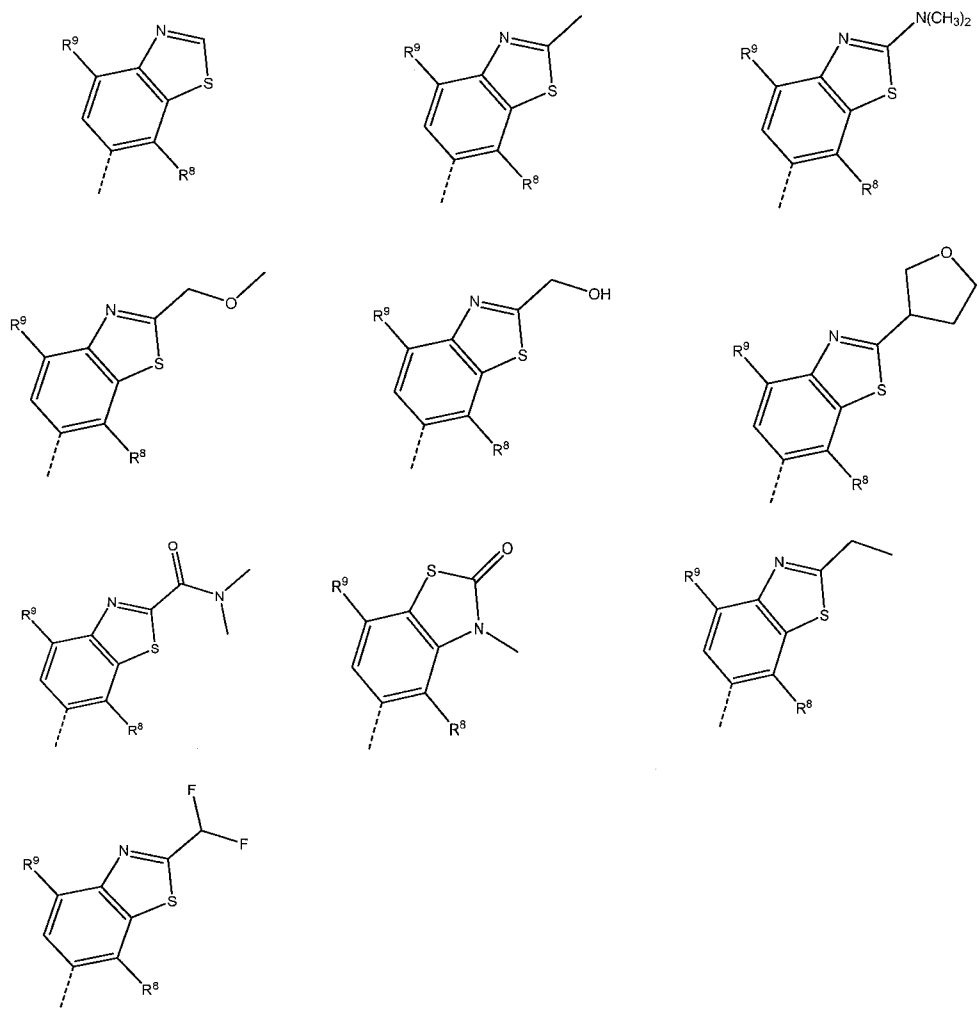
【0262】於一體系中，部分體



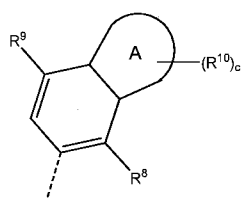
係選自：



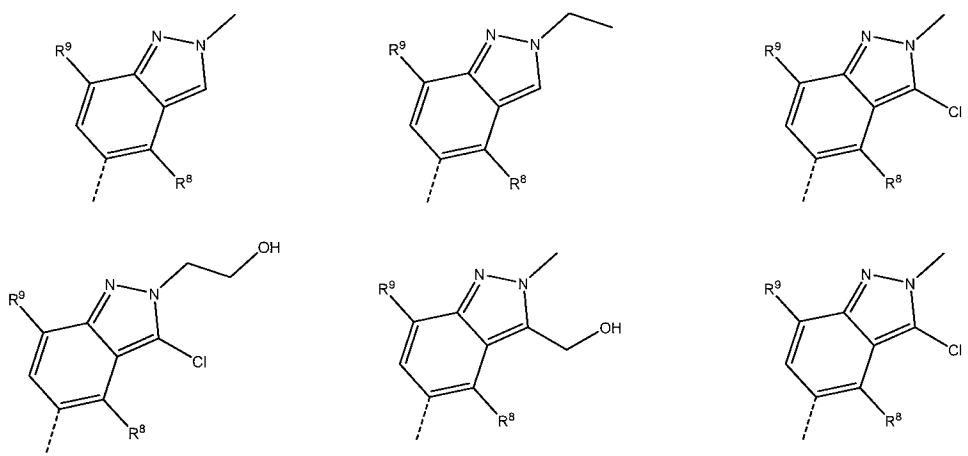


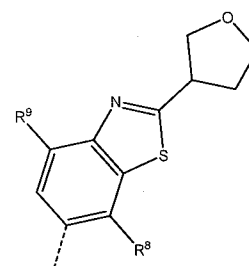
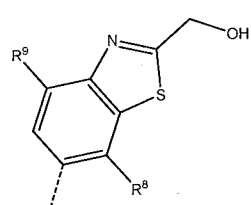
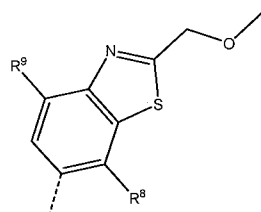
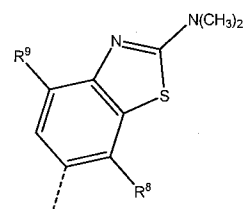
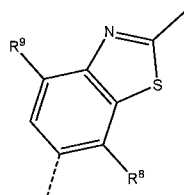
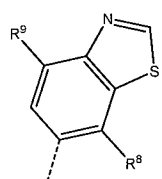
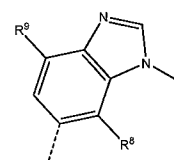
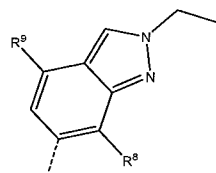
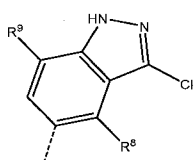
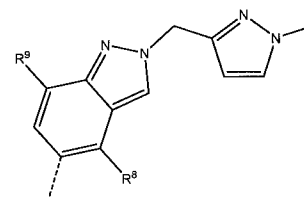
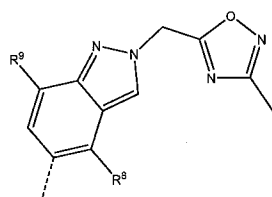
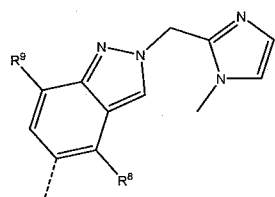
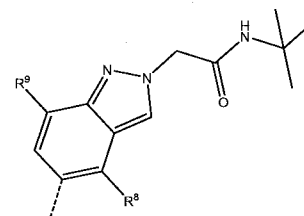
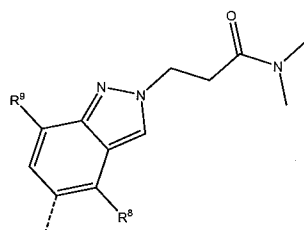
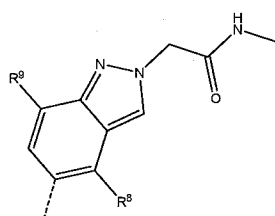
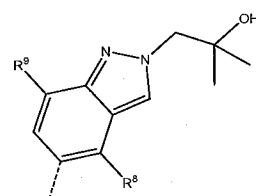
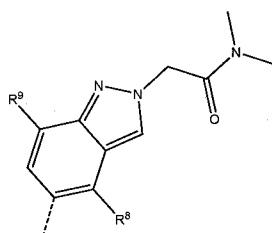
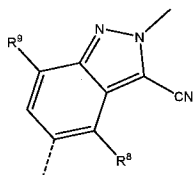
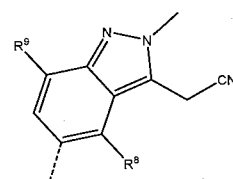
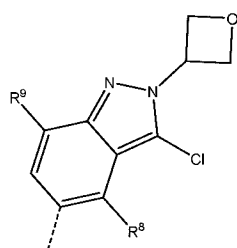
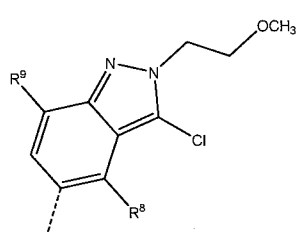


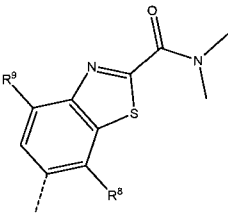
【 0263 】 於一體系中，部分體



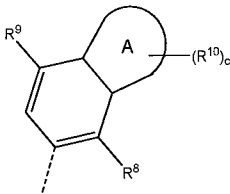
係選自：



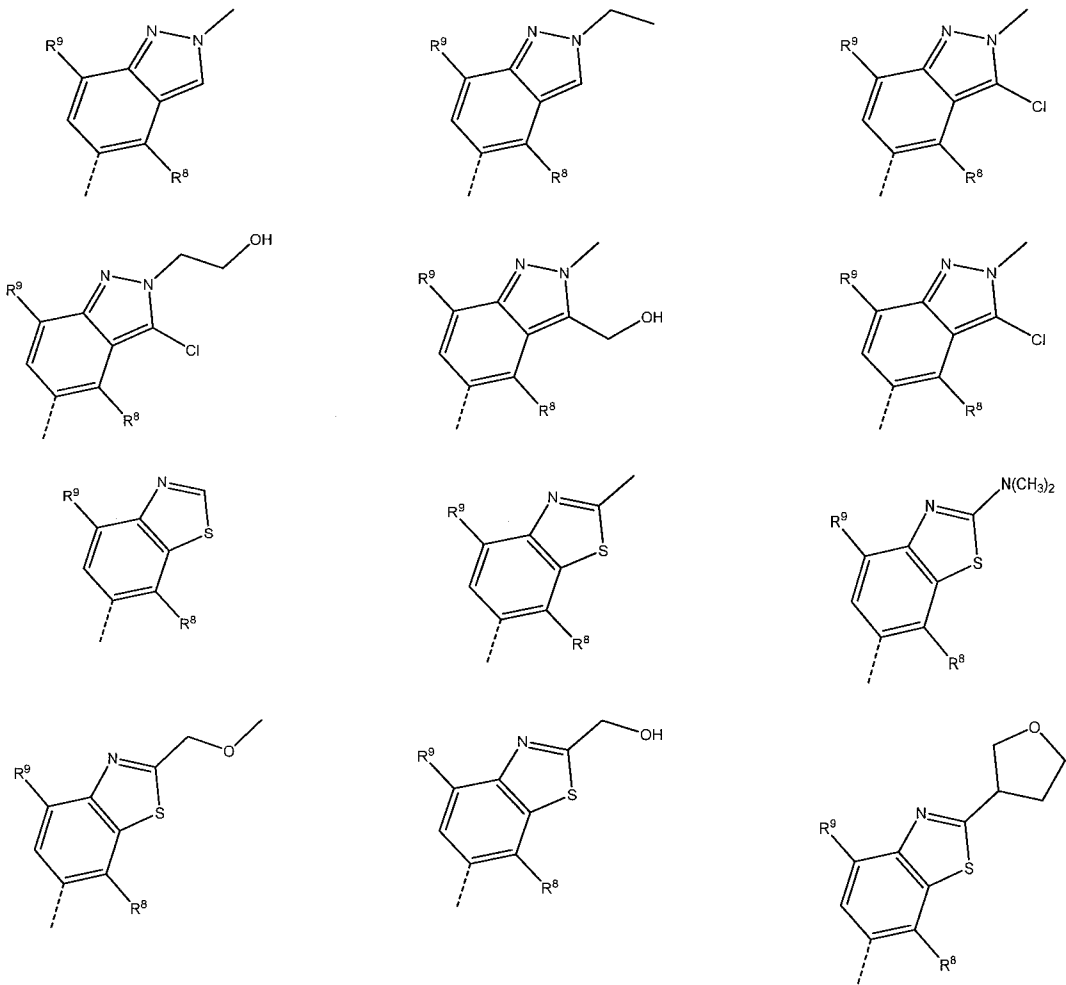




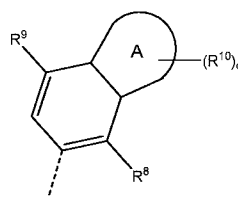
【0264】於一體系中，部分體



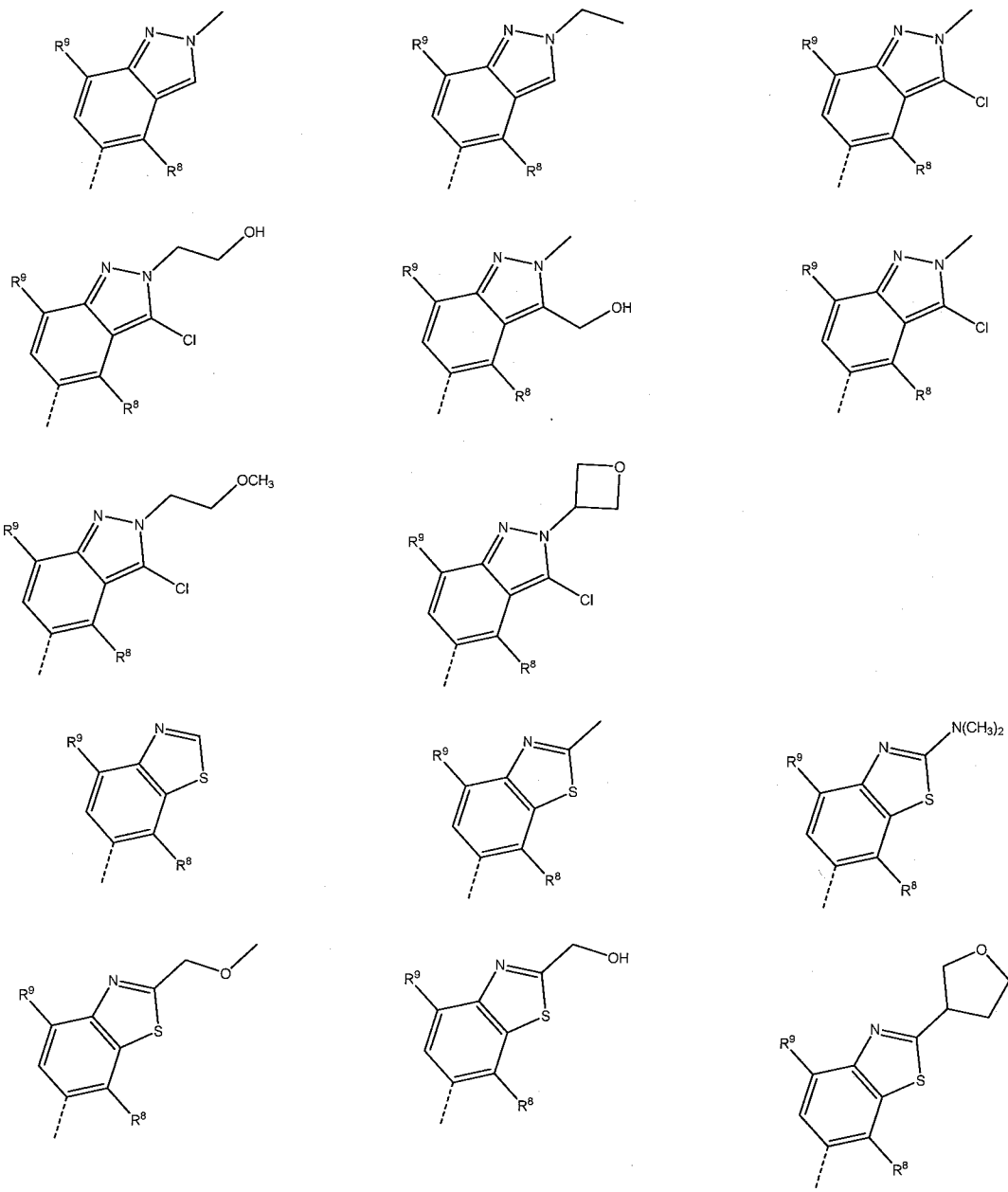
係選自：



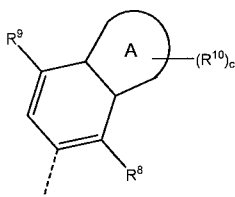
【0265】於一體系中，部分體



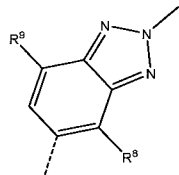
係選自：



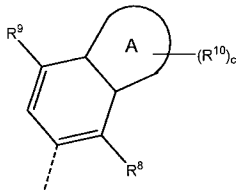
【0266】於一體系中，部分體



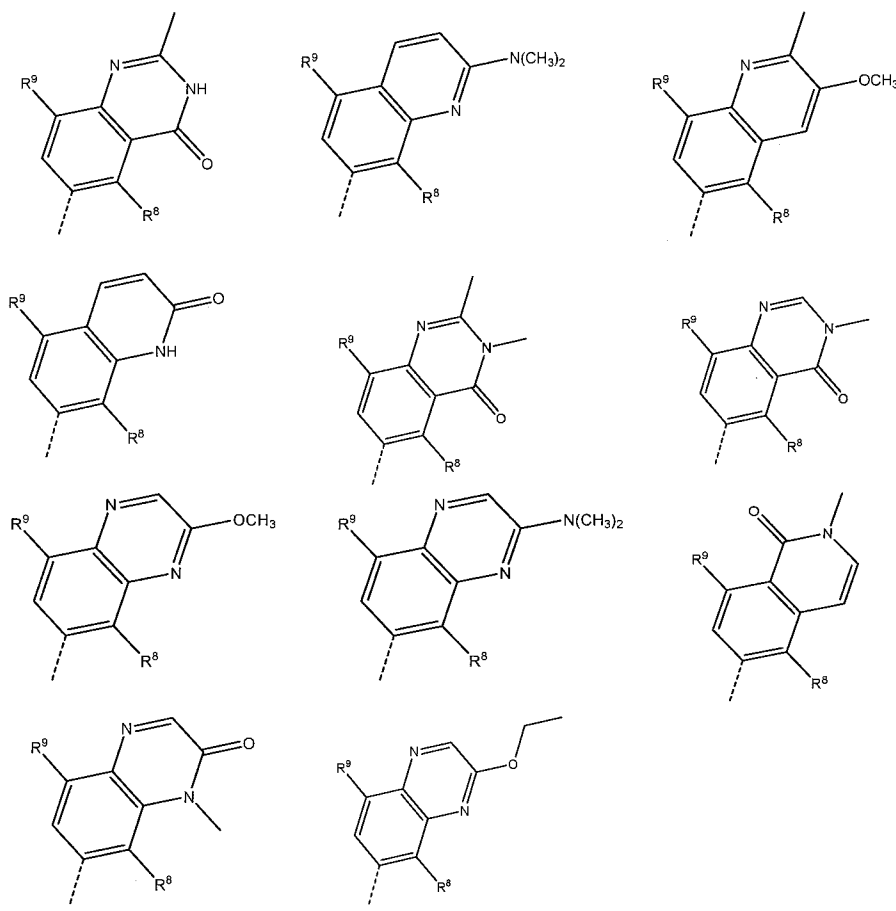
係選自：



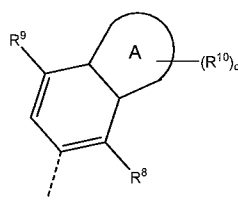
【 0267 】 於一體系中，部分體



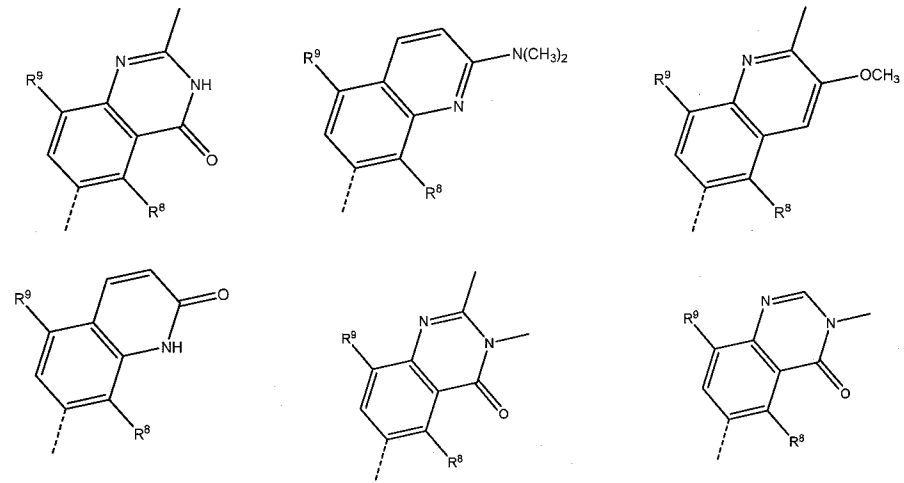
係選自：



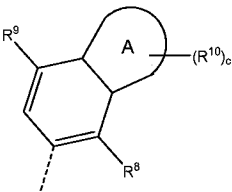
【0268】於一體系中，部分體



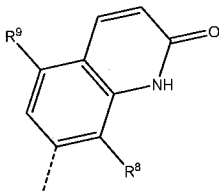
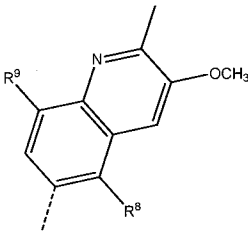
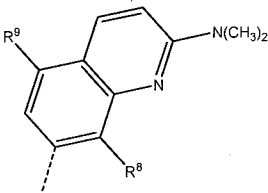
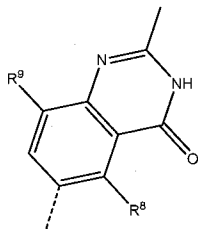
係選自：



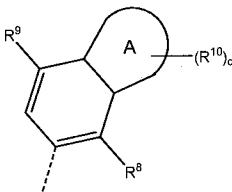
【0269】於一體系中，部分體



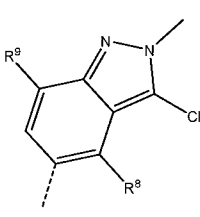
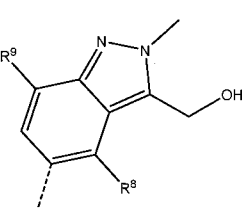
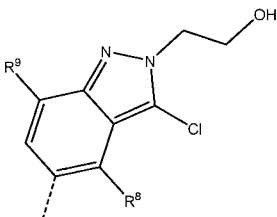
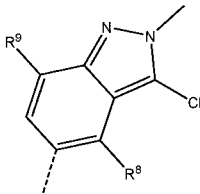
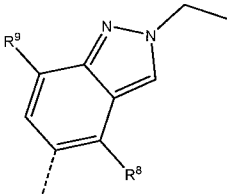
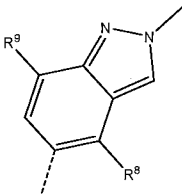
係選自：



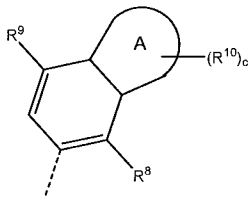
【0270】特別地，部分體



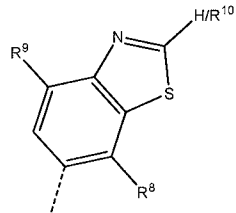
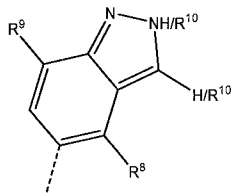
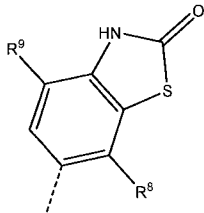
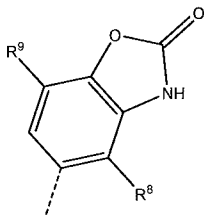
係選自：



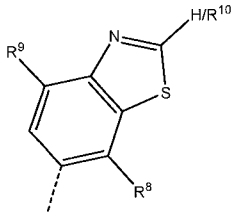
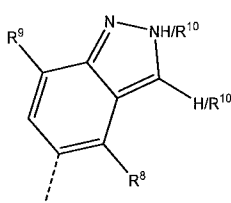
【0271】於一體系中，部分體



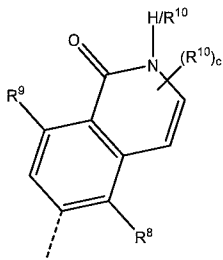
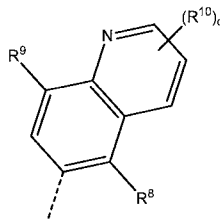
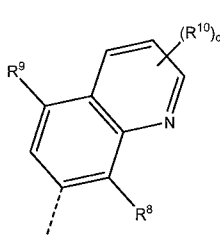
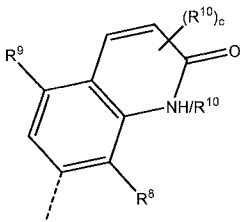
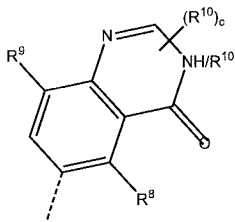
係選自：



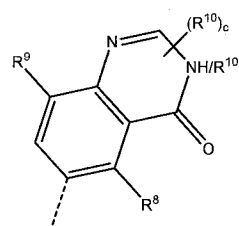
，例如，



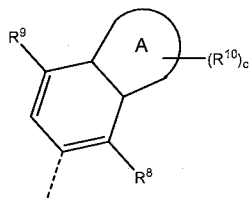
或係選自：



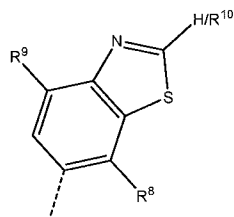
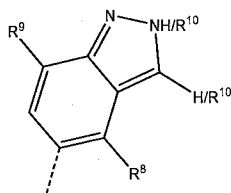
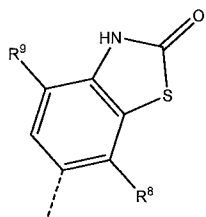
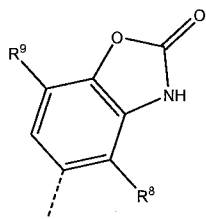
例如，



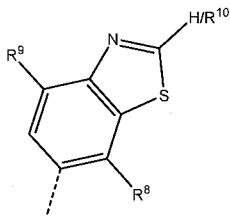
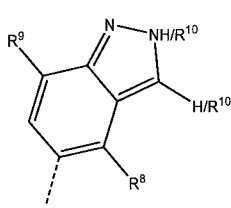
【0272】於另一體系中，部分體



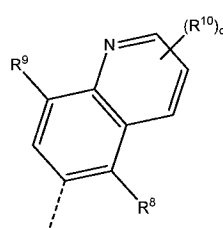
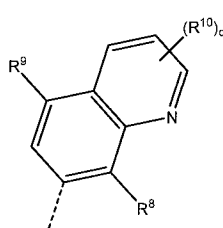
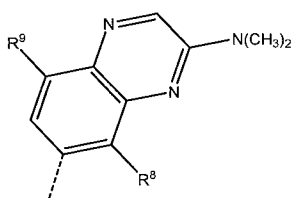
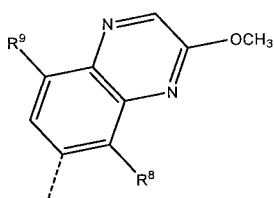
係選自：



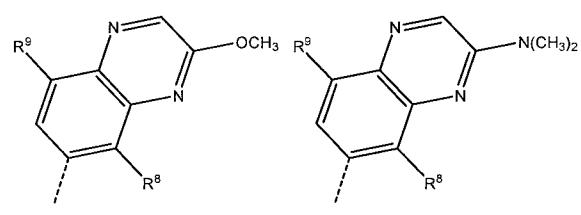
，例如，



或係選自：

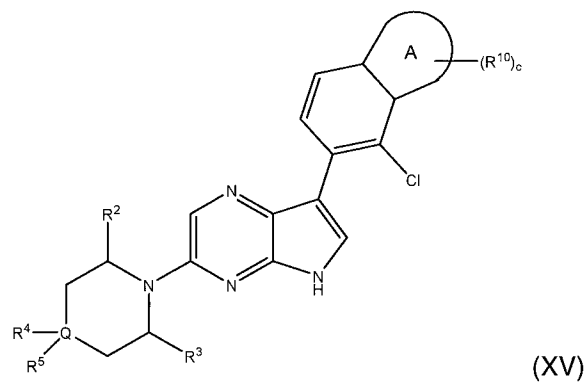


例如，



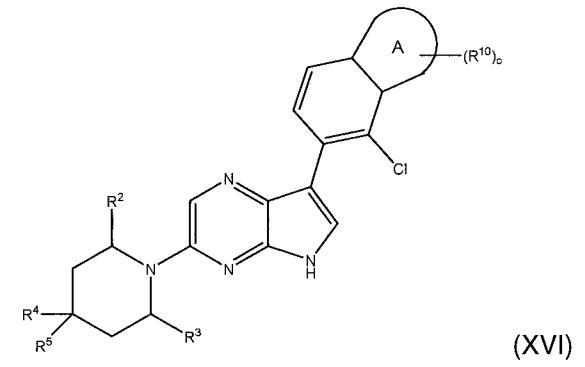
取代基的組合

【0273】於一體系中，式(I)化合物係式(XV)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



其中 Q、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、c及 A係如本文所定義。

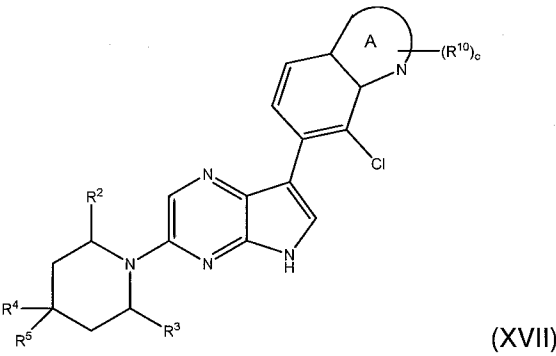
【0274】於一體系中，式(XV)化合物係式(XVI)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、c及 A係如本文所定義。

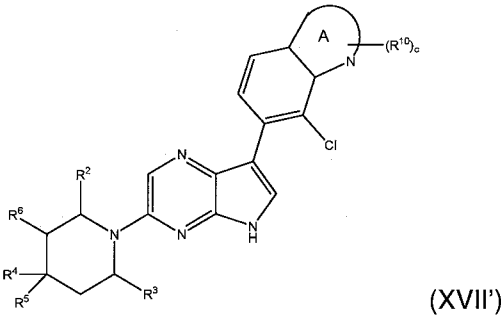
【0275】於一體系中，式(XVI)化合物係式(XVII)化

合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



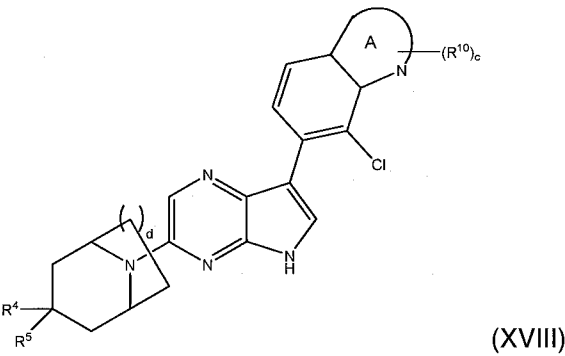
其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、c 及 A 係如本文所定義。

【0276】於一體系中，式 (XVI) 化合物係式 (XVII') 化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



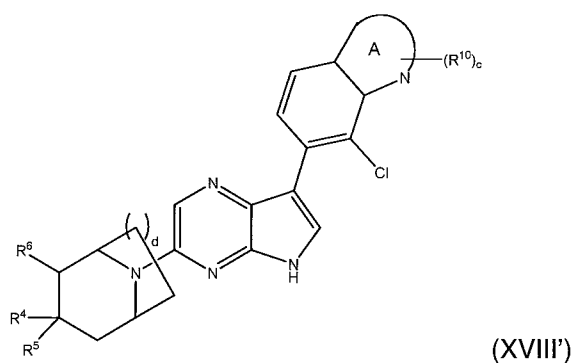
其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁰、c 及 A 係如本文所定義。

【0277】於一體系中，式 (XVII) 化合物係式 (XVIII) 化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



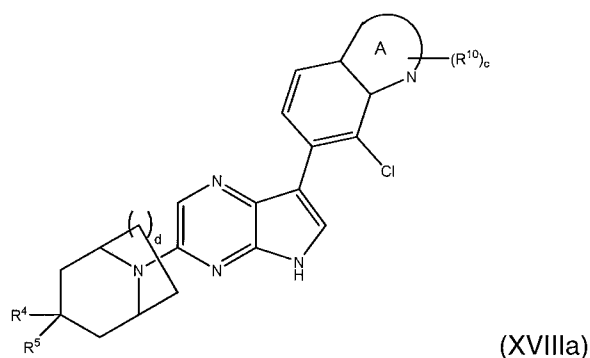
其中 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 c 及 A 係如本文所定義，且 d 是 0、1 或 2 (例如，1)。

【0278】於一體系中，式 (XVII) 化合物係式 (XVIII') 化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 、 c 及 A 係如本文所定義，且 d 是 0、1 或 2 (例如，1)。

【0279】於一體系中，式 (XVIII) 化合物係式 (XVIIIa) 化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



其中

R^4 是氫或 C_{1-4} 烷基；

R^5 是胺基、或任意經胺基取代的 C_{1-4} 烷基 (例如，甲基)；

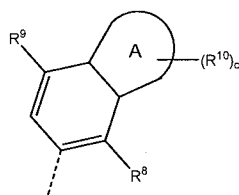
R^{10} 是 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基 (例如， $-CH_3$ 或

-CH₂CH₃)、羥基 C₁₋₄ 烷基 (例如， -CH₂CH₂OH 或 -CH₂OH) 或二 C₁₋₄ 烷基胺基 (例如， -N(CH₃)₂)；

c 是 0 或 1；

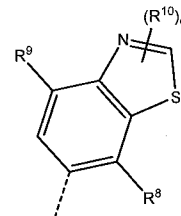
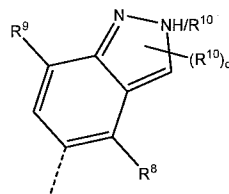
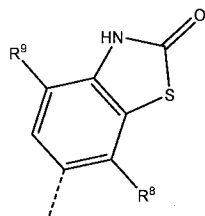
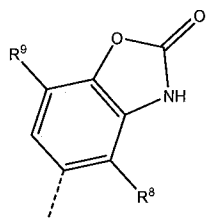
d 是 0、1 或 2 (例如， 1)；

且部分體

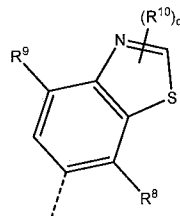
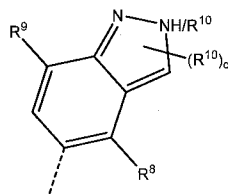


係選自：

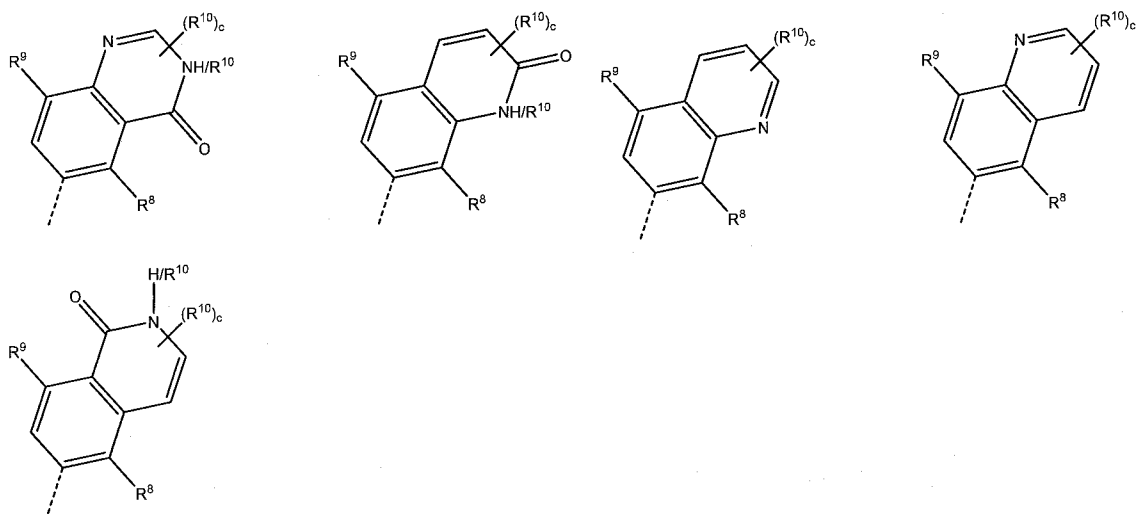
(i) 表 I 內的選項 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、O、P 及 Q，且尤其係選自：



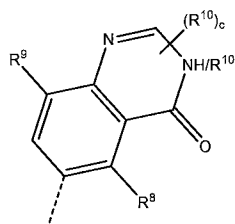
例如，



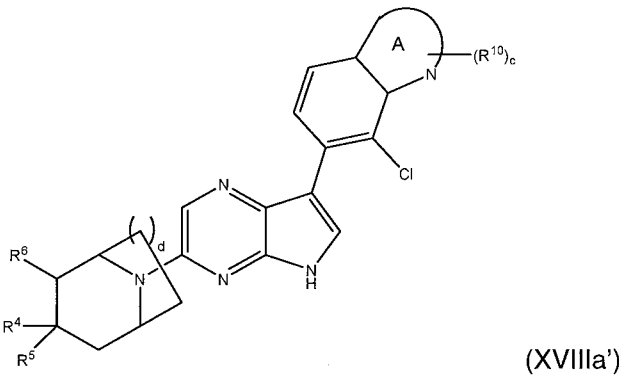
或是 (ii) 表 II 中的選項 D、E 及 H，且尤其係選自：



例如：



【 0280 】 於一體系中，式 (XVIII') 化合物係式 (XVIIIa') 化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



其中

R^4 是氫或 C_{1-4} 烷基；

R^5 是胺基、或任意經胺基取代的 C_{1-4} 烷基 (例如，甲

基)；

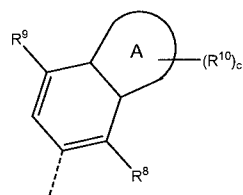
R^6 是鹵素(例如，氟)或羥基；

R^{10} 是=O(側氧基)、 C_{1-4} 烷基(例如，-CH₃或-CH₂CH₃)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如，-CH₂CH₂OH或-CH₂OH)或二 C_{1-4} 烷基胺基(例如，-N(CH₃)₂)；

c是0或1；

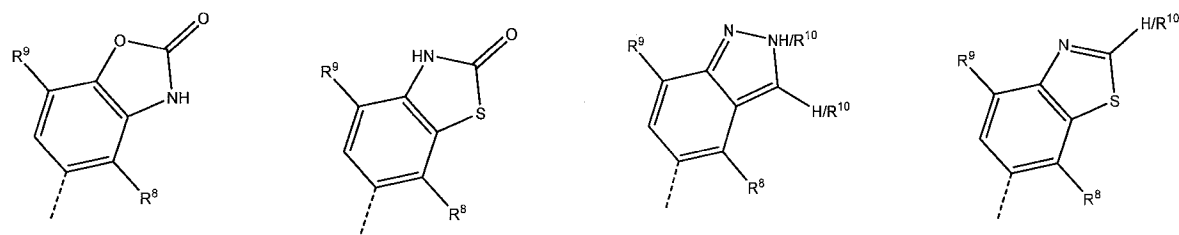
d是0、1或2(例如，1)；

且部分體

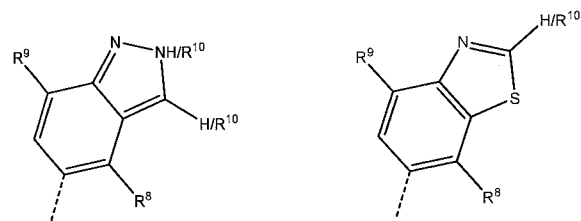


係選自：

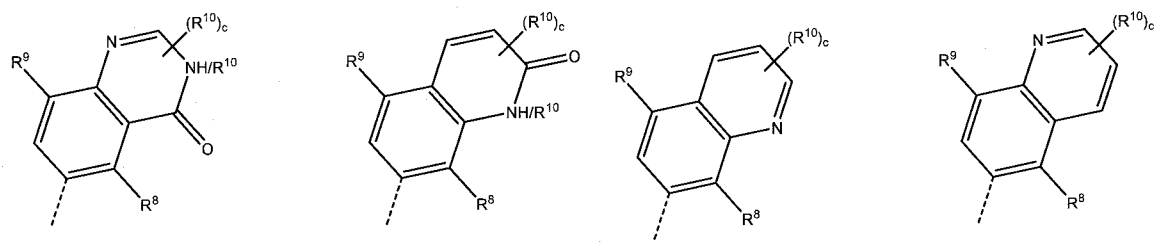
(i)表I中的選項A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、O、P及Q，且尤其係選自例如



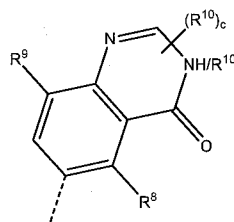
例如



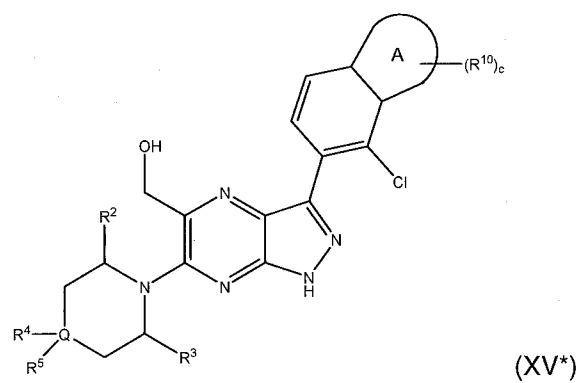
或(ii)表II中的選項D、E及H，且尤其係選自：



例如：

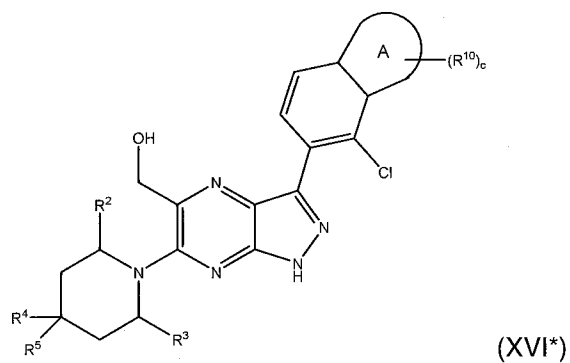


【0281】於一體系中，式(I)化合物係式(XV*)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



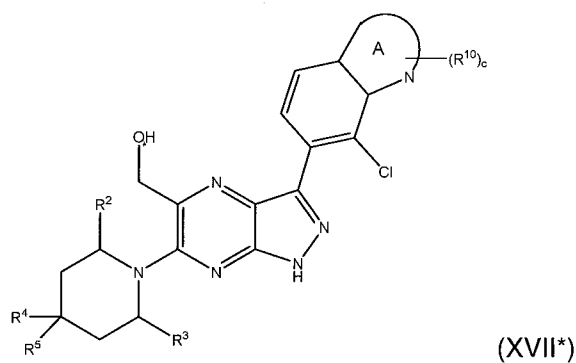
其中 Q、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、c及 A係如本文所定義。

【0282】於一體系中，式(XV*)化合物係式(XVI*)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



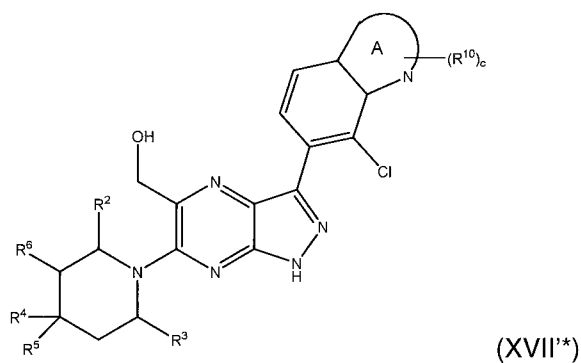
其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 c 及 A 係如本文所定義。

【0283】於一體系中，式 (XVI*) 化合物係式 (XVII*) 化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 c 及 A 係如本文所定義。

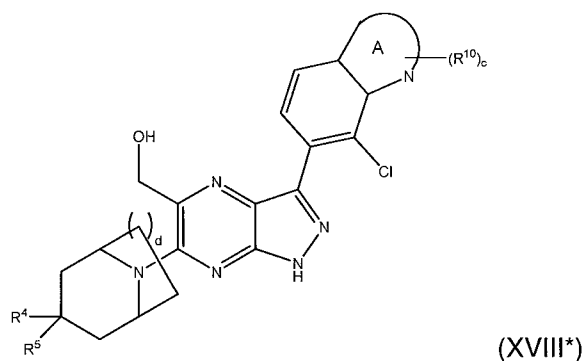
【0284】於一體系中，式 (XVI*) 化合物係式 (XVII'*) 化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 、 c 及 A 係如本文所定

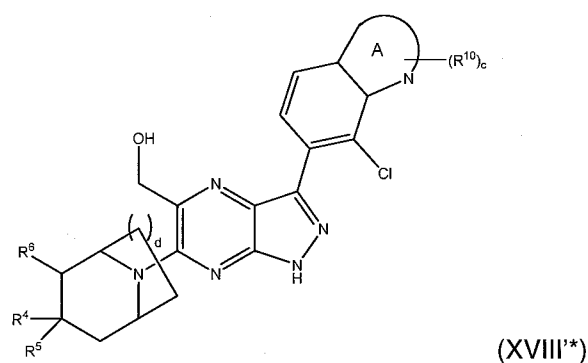
義。

【0285】於一體系中，式(XVII*)化合物係式(XVIII*)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



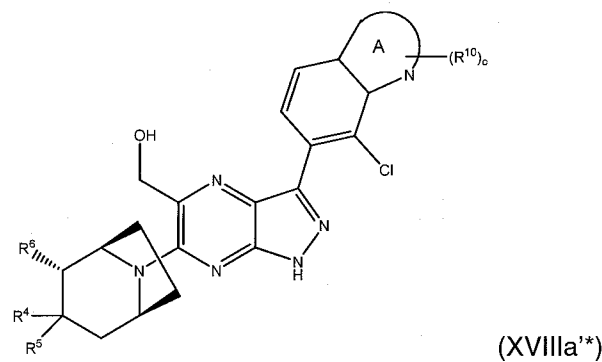
其中 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 c 及 A 係如本文所定義，且 d 是 0、1 或 2(例如，1)。

【0286】於一體系中，式(XVII*)化合物係式(XVIII'*)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 、 c 及 A 係如本文所定義，且 d 是 0、1 或 2(例如，1)。

【0287】於一體系中，式(XVIII'*)化合物係式(XVIIIa'*)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



其中

R^4 是氫或 C_{1-4} 烷基；

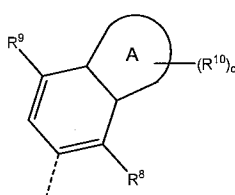
R^5 是胺基、羥基或任意經胺基取代的 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)；

R^6 是鹵素(例如，氟)；

R^{10} 是鹵素(例如，氯)、氰基、 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_3$)、側氧基、鹵基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CHF_2$)、 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2CH_2OH$)、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2OCH_3$)、二 C_{1-4} 烷基胺基(例如， $-N(CH_3)_2$)或是任意經取代(例如，未經取代)之 4-至 6-員飽和之含 1 或 2 個雜原子(選自 O 或 N)的雜環基，其中該任意取代基係選自 C_{1-4} 烷基(例如，嗎福林基或喋啶基)；

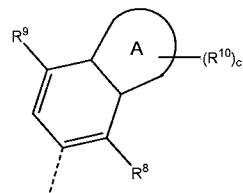
c 是 0 或 1；且

部分體



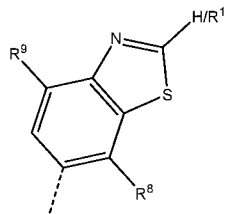
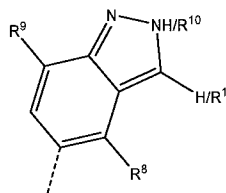
如本文所定義。

【 0288 】 於 式 (XVIIIa'*) 之 一 體 系 中 ， 部 分 體

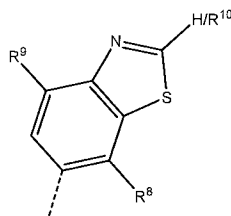
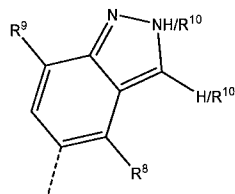


係 選 自 ：

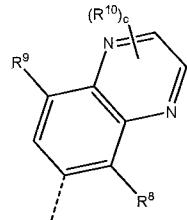
(i) 表 I 內 的 選 項 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、
O 、 P 及 Q ， 且 尤 其 係 選 自 ：



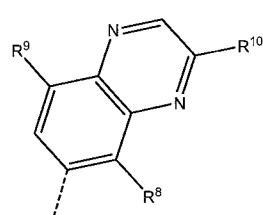
例 如 ：



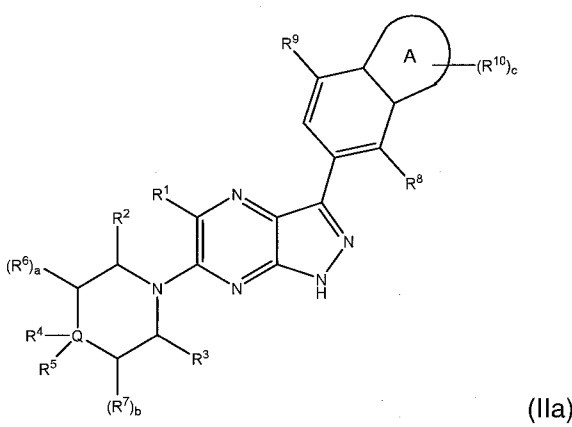
或 是 (ii) 表 II 中 的 選 項 E 及 G ， 且 尤 其 係 選 自 ：



例 如 ：



【 0289 】 於一體系中，式(I)化合物係式(IIa)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



其中

Q是C或N；

R¹是CH₃或-CH₂OH；

R²及R³係：

(i)是氫；或

(ii)一起形成2-至3-員C₁₋₃伸烷基橋聯基團；

R⁴是氫或C₁₋₄烷基(例如，甲基)；

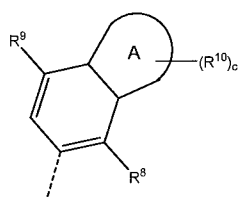
R⁵是胺基；

或是R⁴及R⁵與Q(當Q=C時)一起形成4-員含氮雜環；

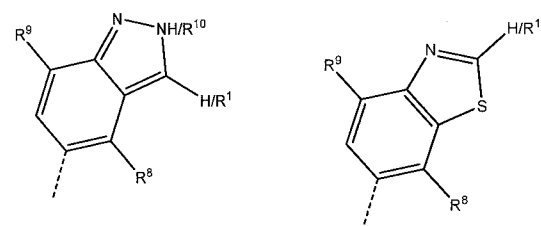
二者之一：(i)a是1且b是0以及R⁶是鹵素(例如，氟)或羥基；或是(ii)a是0且b是1以及R⁷是鹵素(例如，氟)或羥基；

R^8 是鹵素(例如，氯或氟)；
 R^{10} 是鹵素(例如，氯)、氰基、 C_{1-4} 烷基(例如，
-CH₃、-CH(CH₃)₂或-CH₂CH₃)、鹵基 C_{1-4} 烷基(例如，
-CHF₂)、 C_{1-4} 烷氧基(例如，-OCH₃、-OCH₂CH₃或
-OCH(CH₃)₂)、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如，-CH₂OCH₃)、
二 C_{1-4} 烷基胺基(例如，-N(CH₃)₂)或是任意經取代(例如，
未經取代)之4-至6-員飽和之含有1或2個雜原子(選自O或N)
的雜環基，其中該任意取代基係選自 C_{1-4} 烷基(例如，嗎福
林基或喋啶基)；

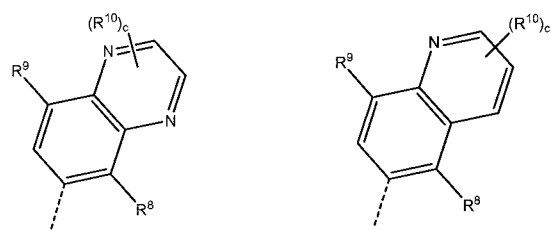
c是0或1，
d是0、1或2(例如，1)，
且部分體



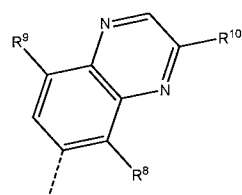
係選自：
(i)表I內的選項A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、
O、P及Q，且尤其係選自：



或是(ii)表II中的選項E及G，且尤其係選自：

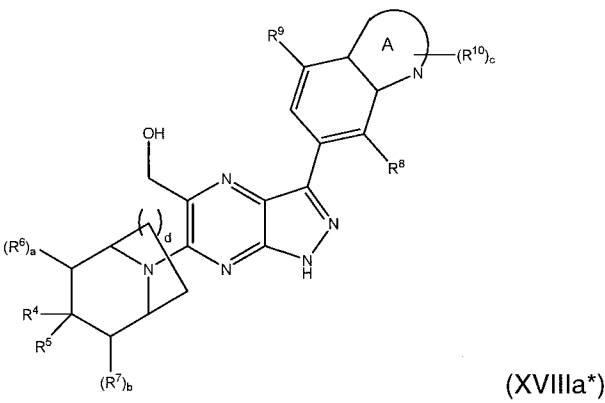


例如：



【0290】於式(IIa)化合物之一體系中， R^1 是 CH_3 。

【0291】於一體系中，式(IIa)化合物係式(XVIIIa*)化合物或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽：



其中

R^4 是氫或 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)；

R^5 是胺基；

R^6 或 R^7 是鹵素(例如，氟)；

R^8 是鹵素(例如，氯或氟)；

R^{10} 是鹵素(例如，氯)、氰基、 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$ 、

-CH(CH₃)₂或-CH₂CH₃)、鹵基C₁₋₄烷基(例如，-CHF₂)、C₁₋₄烷氧基(例如，-OCH₃、-OCH₂CH₃或-OCH(CH₃)₂)、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄伸烷基(例如，-CH₂OCH₃)、二C₁₋₄烷基胺基(例如，-N(CH₃)₂)或是任意經取代(例如，未經取代)之4-至6-員飽和之含有1或2個雜原子(選自O或N)的雜環基，其中該任意取代基係選自C₁₋₄烷基(例如，嗎福林基或喋啶基)；

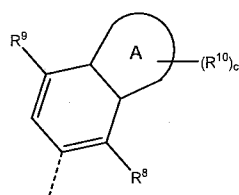
a是0或1；

b是0或1；

c是0或1；

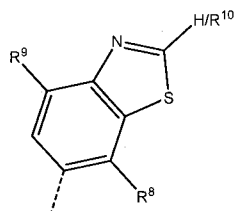
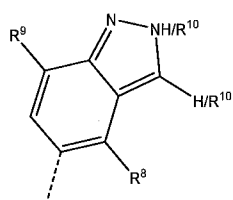
d是0、1或2(例如，1)；

且部分體

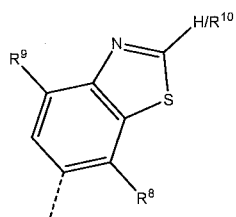
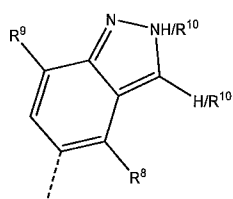


係選自：

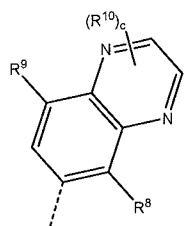
(i)表I內的選項A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、O、P及Q，且尤其係選自：



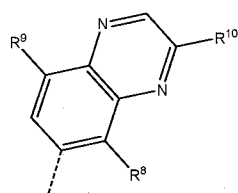
例如，



或是(ii)表II中的選項E及G，且尤其係選自：

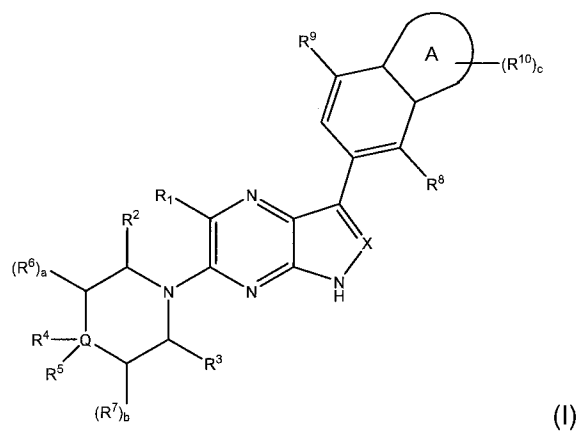


例如：



特定群組的化合物

【0292】於一體系中，本發明提供式(I)化合物：



或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽，其中：

X 是 CH 或 N；

R^1 是 氫、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ，但是當 X 是 N 時，則 R^1 係選自 $-\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

R^2 及 R^3 係

(i) 是 氫；或是

(ii) 一起形成 1-至 3-員伸烷基橋聯基團(例如， $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)；

Q 是 C 或 N；

其中當 Q 是 C 時，則：

(i) R^4 是 氫、胺基、或 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)，任意經胺基所取代(例如， $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)；

R^5 是 氫、胺基、或 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)，任意經胺基或羥基所取代；

先決條件為： R^4 及 R^5 一定不皆選自胺基及經胺基取代的 C_{1-4} 烷基；

(ii) R^4 及 R^5 與 Q 一起形成 4-至 6-員含氮雜環(例如，喋啶)；以及

其中當 Q 是 N 時，則：

R^4 不存在， R^5 是 氫且 R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員伸烷基橋聯基團(例如， $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)；

R^6 及 R^7 獨立選自鹵素(例如，氟)、及羥基；

a 係選自 0、1 及 2；

b 係選自 0 及 1；

先決條件是：當 Q 是 N 時，則 a 及 b 是 0；

環 A 係：

(i) 5-員含氮雜環(例如，芳族環或非芳族環)，其中該雜環任意含有一個選自 N、O 及 S 的額外雜原子，或是

(ii) 6-員芳族或非芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一個額外雜原子 N；或是

R^8 係選自鹵素(例如，氯或氟，例如，氯)；

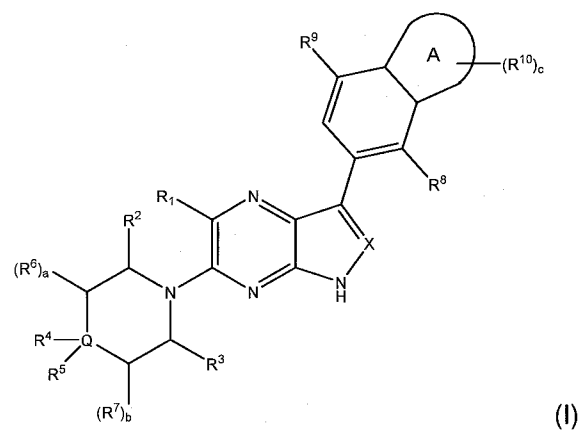
R^9 是氫；

R^{10} 係獨立選自鹵素(例如，氯)、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2-CN$)、 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-OCH_3$)、 $=O$ (側氧基)、羥基、 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2OH$)、二 C_{1-4} 烷基胺基(例如， $-N(CH_3)_2$)、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-CH_2-O-CH_3$)、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6} \text{ 烷基})_q$ 、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基(例如， C_1 烷基)(經任意經取代之 5-或 6-員不飽和之含有 2 或 3 個雜原子(選自 O、N、或 S)的雜環基團(例如，5-員不飽和雜環基團)所取代，其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、以及 4-至 6-員飽和之含有 O 的雜環基團(例如，四氫呋喃基或氧雜環丁烷基)；

q 係選自 0、1 及 2；且

c 係選自 0、1、2 及 3。

【0293】於一體系中，本發明提供了式(I)化合物：



或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽，其中：

X是CH或N；

R¹是氫、-CH₃或-CH₂OH，但是當X是N時，則R¹係選自-CH₃及-CH₂OH；

R²及R³係：

(i)是氫；或是

(ii)一起形成1-至3-員伸烷基橋聯基團(例如，-CH₂-或-CH₂-CH₂-)；

Q是C或N；

其中當Q是C時，則：

(i) R⁴是氫、胺基、或C₁₋₄烷基(例如，甲基)，任意經胺基所取代(例如，-CH₂NH₂)；

R⁵是氫、胺基、或C₁₋₄烷基(例如，甲基)，任意經胺基或羥基所取代；

先決條件為：R⁴及R⁵一定不皆選自胺基及經胺基取代的C₁₋₄烷基；

(ii) R⁴及R⁵與Q一起形成4-至6-員含氮雜環(例

如，喋啶)；以及

其中當 Q 是 N 時，則：

R^4 不存在， R^5 是氫且 R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員伸烷基橋聯基團(例如， $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)；

R^6 及 R^7 獨立選自鹵素(例如，氟)、及羥基；

a 係選自 0、1 及 2；

b 係選自 0 及 1；

先決條件為：當 Q 是 N 時，則 a 及 b 是 0；

環 A 是：

(i) 5-員含氮雜環(例如，芳族環或非芳族環)，其中該雜環任意含有一個選自 N、O 及 S 的額外雜原子，或是

(ii) 6-員芳族或非芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一個額外雜原子 N；或是

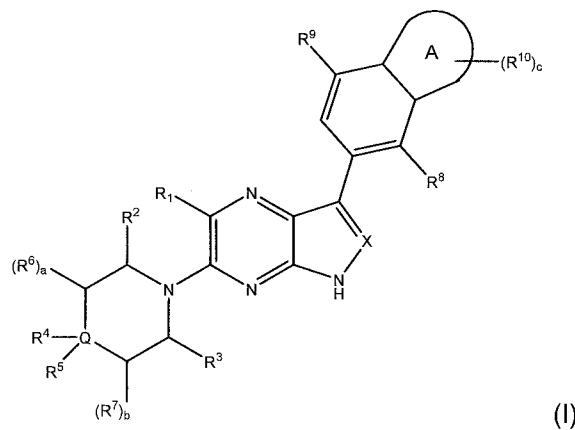
R^8 係選自鹵素(例如，氯或氟，例如，氯)；

R^9 是氫；

R^{10} 係獨立選自鹵素(例如，氟)、 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-\text{OCH}_3$)、 $=\text{O}$ (側氧基)、羥基、 C_{1-4} 烷基(例如， $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$)、二 C_{1-4} 烷基胺基(例如， $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基(例如， $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$)及 4-至 6-員飽和的含 O 雜環基團(例如，四氫呋喃基或氧雜環丁烷基)；且

c 係選自 0、1 及 2。

【0294】於一體系中，本發明提供式(I)化合物：



或其互變異構物或溶劑化物或藥學上可接受的鹽，其中：

X是CH或N；

R¹是氫、-CH₃或-CH₂OH，但是當X是N時，R¹係選自-CH₃及-CH₂OH；

R²及R³係：

(i)是氫；或

(ii)一起形成1-至3-員伸烷基橋聯基團(例如，-CH₂-、-CH₂-CH₂-或-CH₂-CH₂-CH₂-)；

Q是C或N；

其中當Q是C時，則：

(i)R⁴是氫、胺基、或C₁₋₄烷基(例如，甲基)，任意經胺基所取代(例如，-CH₂NH₂)；

R⁵是氫、胺基、羥基、或C₁₋₄烷基(例如，甲基)，任意經胺基(例如-CH₂NH₂)或羥基(例如-CH₂OH)所取代；

先決條件為：R⁴及R⁵一定不皆選自胺基及經胺基

取代的 C_{1-4} 烷基；

(ii) R^4 及 R^5 與 Q 一起形成 4-至 6-員含氮雜環(例如，
喋啶基或吡咯啶基)；以及

其中當 Q 是 N 時，則：

R^4 不存在， R^5 是氫且 R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員伸
烷基橋聯基團(例如， $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$)；

R^6 及 R^7 獨立選自鹵素(例如，氟)、及羥基；

a 係選自 0、1 及 2；

b 係選自 0 及 1；

先決條件為：當 Q 是 N 時，則 a 及 b 是 0；

環 A 係：

(i) 5-員含氮雜環(例如，芳族環或非芳族環)，其
中該雜環任意含有一個選自 N 、 O 及 S 的額外雜原
子，或是

(ii) 6-員芳族或非芳族含氮雜環，其中該雜環任
意含有一個額外雜原子 N ；或是

R^8 係選自鹵素(例如，氯或氟，例如，氯)以及 C_{1-4} 烷
基(例如， $-CH_3$)；

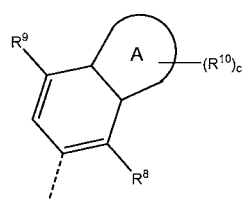
R^9 係選自氫、鹵素(例如，氟)以及 C_{1-4} 烷基(例如，
 $-CH_3$)；

R^{10} 係獨立選自鹵素(例如，氯或溴)、氰基、氰基 C_{1-4}
烷基(例如， $-CH_2-CN$)、 C_{1-4} 烷氧基(例如， $-OCH_3$ 、
 $-OCH_2CH_3$ 及 $-OCH(CH_3)_2$)、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基(例如，
 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 及 $-CH(CH_3)_2$)、羥基 C_{1-4} 烷基(例如，

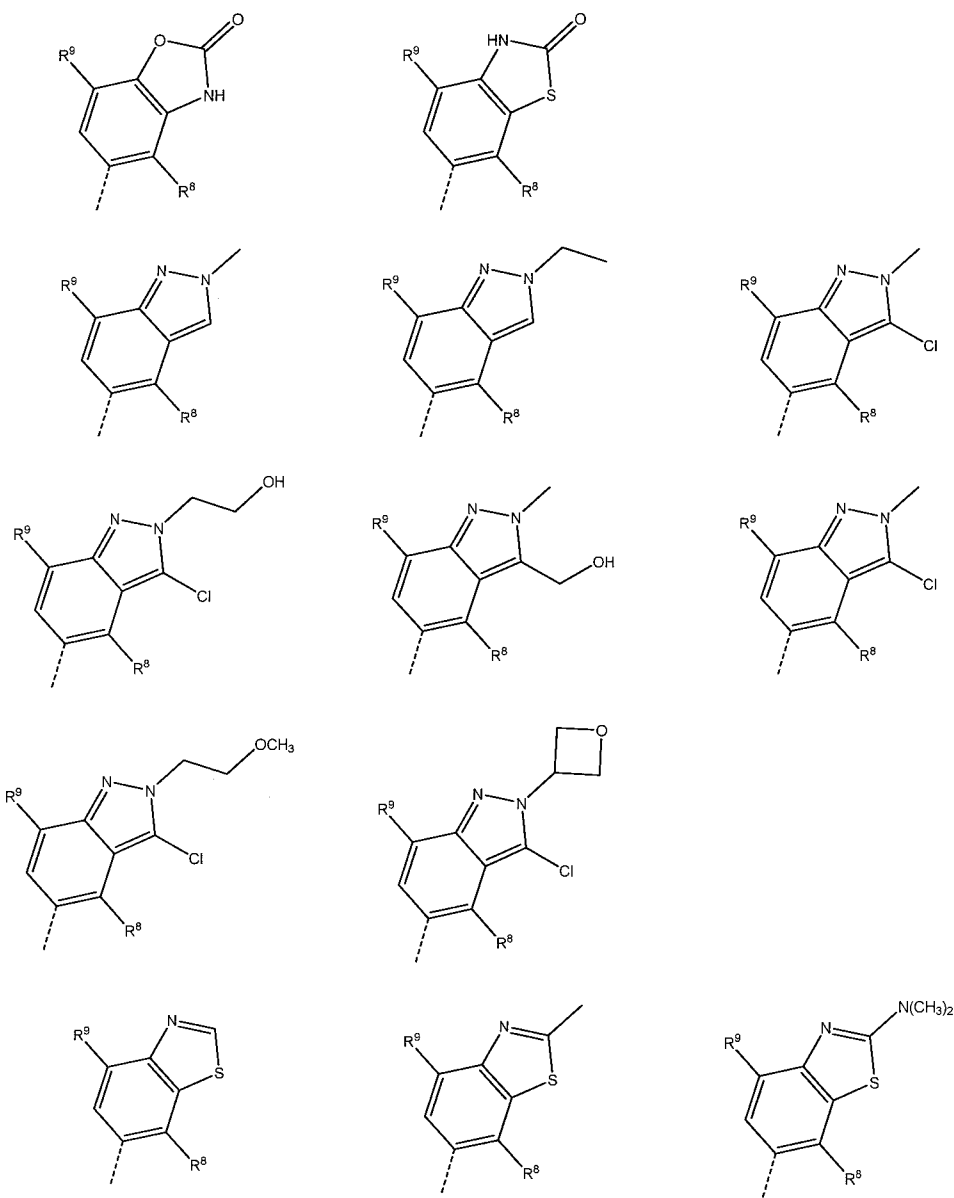
-CH₂OH、-CH₂CH₂OH 或 -CH₂C(CH₃)₂OH)、鹵基 C₁₋₄ 烷基 (例如，-CHF₂)、二 C₁₋₄ 烷基胺基 (例如，-N(CH₃)₂)、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 伸烷基 (例如，-CH₂-O-CH₃ 或 -CH₂-CH₂-O-CH₃)、-C₀₋₄ 伸烷基 -C(=O)NH_(2-q)(C₁₋₆ 烷基)_q) (例如，-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-CH₂-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-CO-N(CH₃)、-CH₂-CO-NH(C(CH₃)₃ 或 -CH₂-CO-NH(CH₃))、4-至 6-員飽和之含 O 或 N 之雜環基團 (例如，四氫呋喃基、嗎福林基、喋啶基或氧雜環丁烷基)、以及 C₁₋₄ 烷基 (例如，C₁ 烷基) (經任意經取代之 5-或 6-員不飽和之含 1、2、3 或 4 個選自 O、N 及 S 之雜原子 (例如，N 或 O) 的雜環基團取代，其中該任意的取代基係選自 C₁₋₄ 烷基 (例如，-CH₃))；且

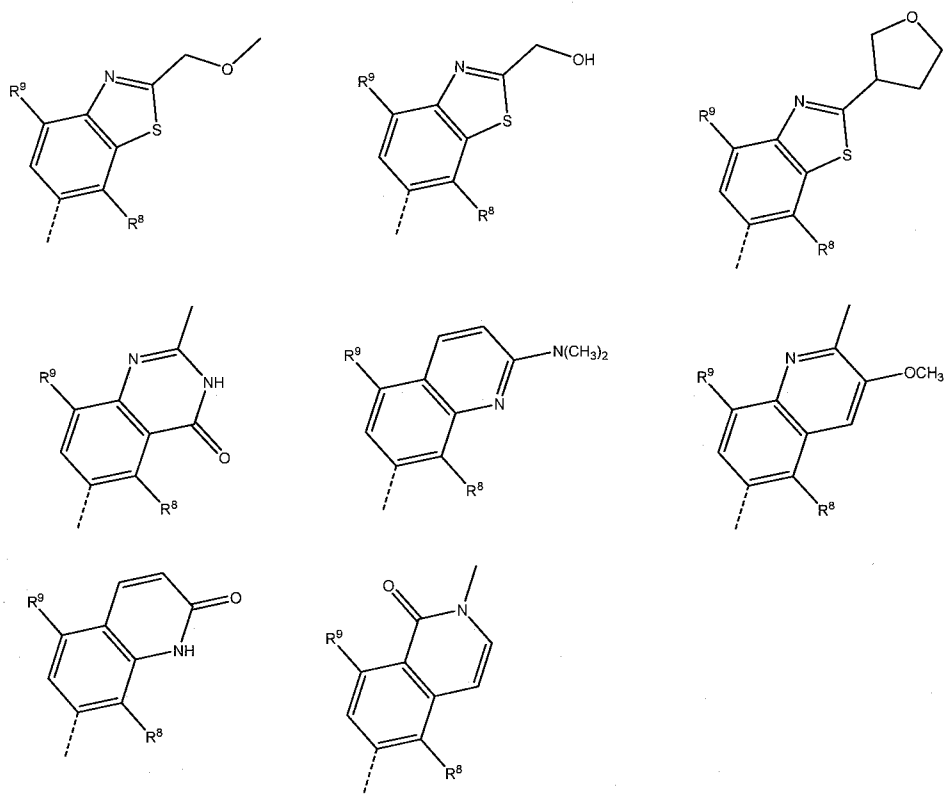
q 係選自 0、1 及 2；以及
c 係選自 0、1 及 2。

【0295】於一體系中，部分體

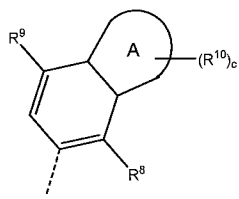


係選自：

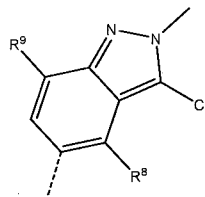
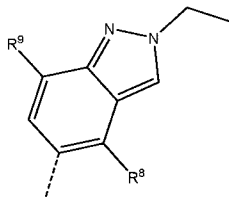
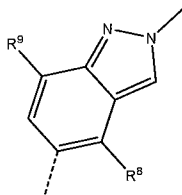
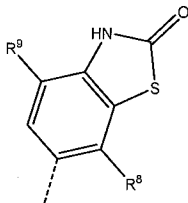
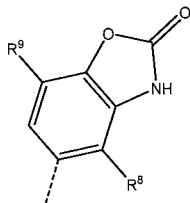
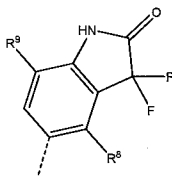
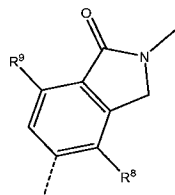


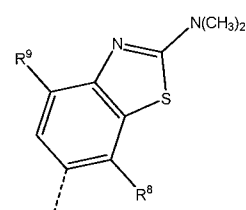
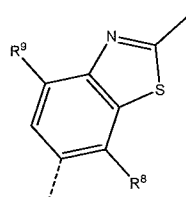
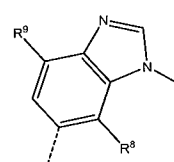
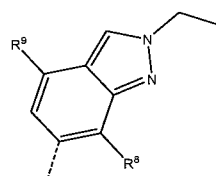
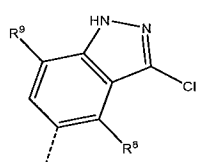
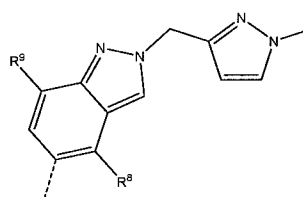
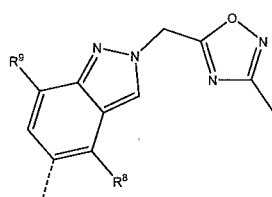
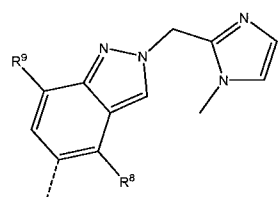
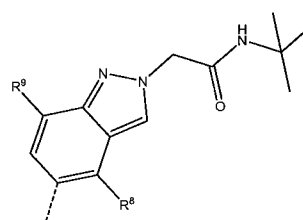
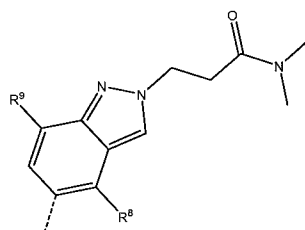
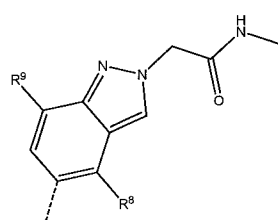
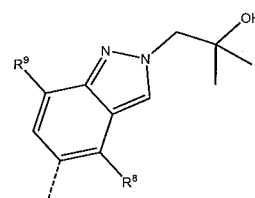
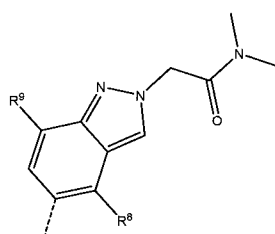
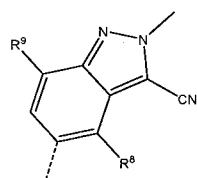
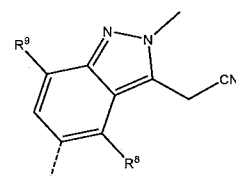
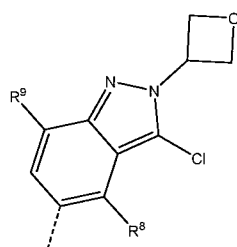
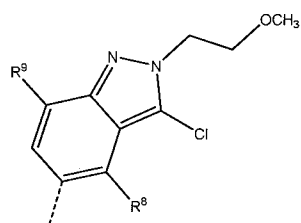
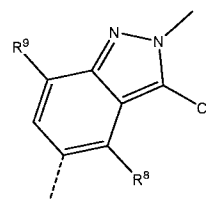
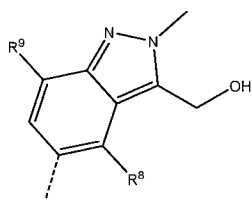
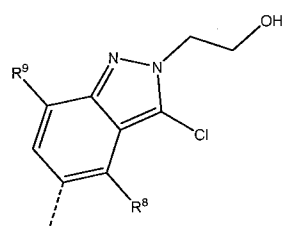


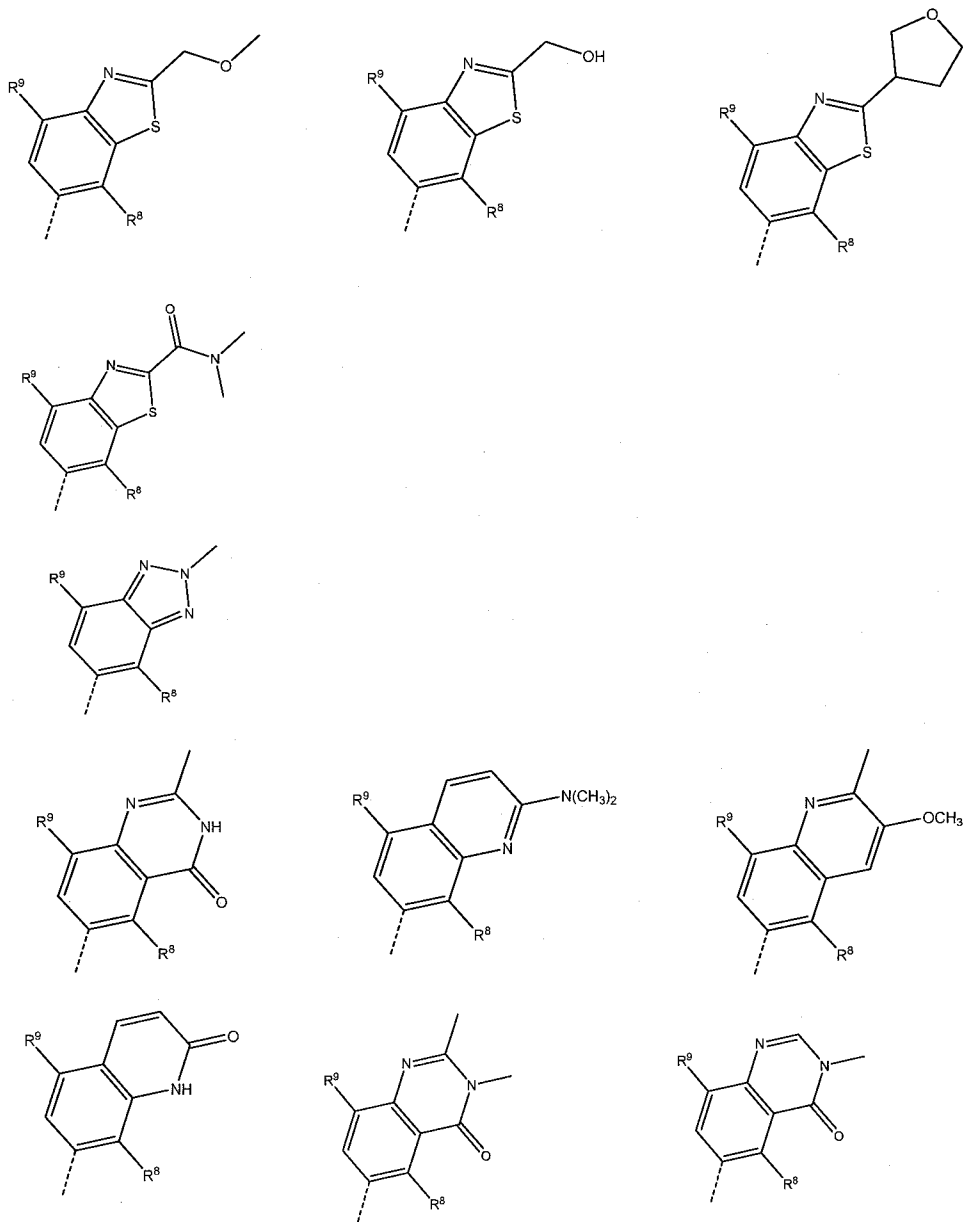
【0296】於一體系中，部分體



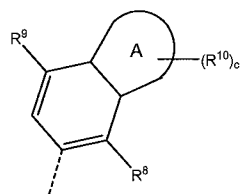
係選自：



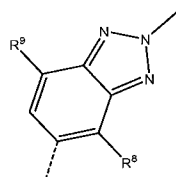
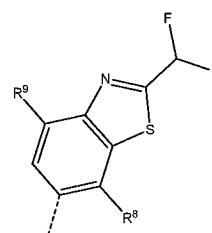
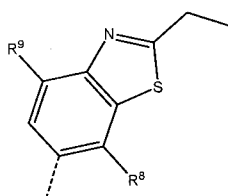
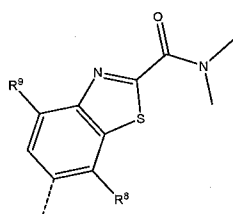
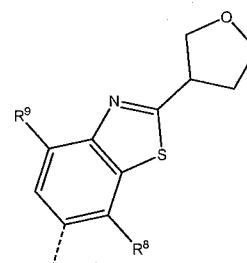
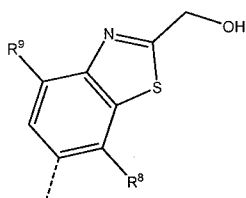
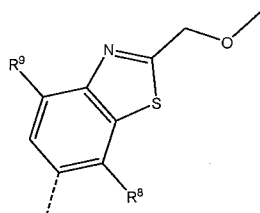
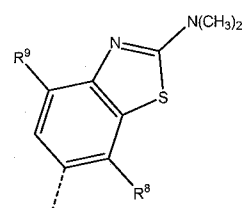
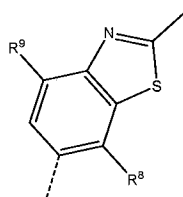
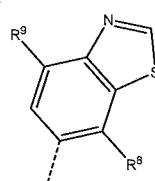
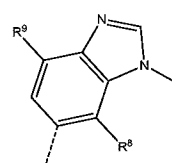
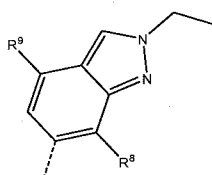
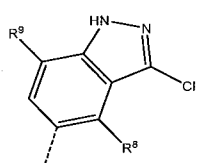
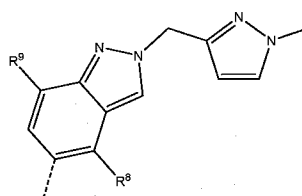
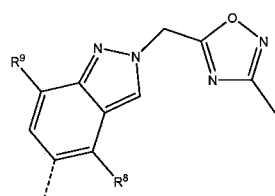
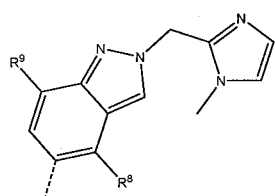
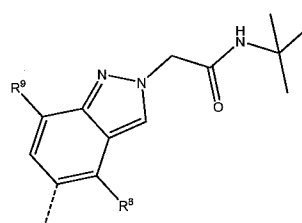
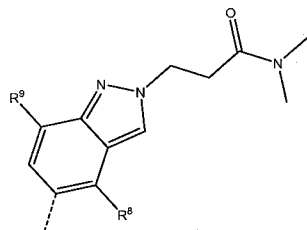
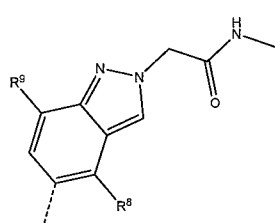


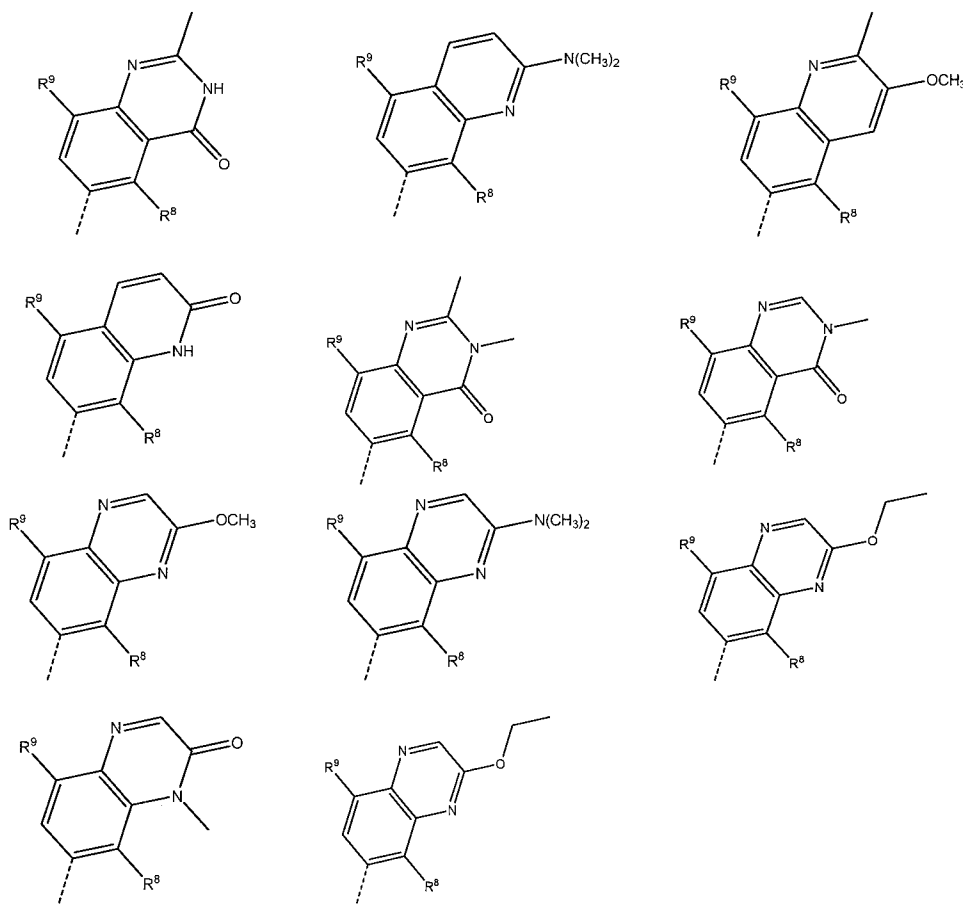


【0297】於一體系中，部分體



係選自：





特定化合物

【0298】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係實施例1-48中之一者或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物。

【0299】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係實施例1-46中之一者或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物。

【0300】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係實施例47-48中之一者或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物。

【0301】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係實施例 1-74 中之一者或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物。

【0302】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係實施例 1-74 中之一者或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物。

【0303】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係實施例 47-74 中之一者或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物。

【0304】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係實施例 1-150 中之一者或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物。

【0305】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係實施例 74-150 中之一者或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物。

【0306】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或彼等之互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

丙-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

丙-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；及

6-{3-[丙-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-5-氯-2-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮。

【0307】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或彼等之互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

丙-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

丙-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

6-{3-[丙-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-5-氯-2-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮；
及

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺。

【0308】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或彼等之互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

丙-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

丙-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

6-{3-[丙-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-5-氯-2-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮；

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-

8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

(6-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基}-7-氯-1,3-苯並噻唑-2-基)甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[3-(喋啶-1-基)-5-氯喹啉-6-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[7-氯-2-(甲氧基甲基)-1,3-苯並噻唑-6-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；及

(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[3-(7-氯-2-甲基-1,3-苯並噻唑-6-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺。

【0309】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

丙-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡啶並[2,3-

b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺。

【0310】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

丙-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺。

【0311】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

6-{3-[丙-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-5-氯-2-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮。

【0312】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺。

【0313】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇。

【0314】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接

受之鹽類或溶劑化物：

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇。

【0315】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺。

【0316】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

(6-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基}-7-氯-1,3-苯並噻啶-2-基)甲醇。

【0317】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[3-(喋啶-1-基)-5-氯喹啉-6-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇。

【0318】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接

受之鹽類或溶劑化物：

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[7-氯-2-(甲氧基甲基)-1,3-苯並噻唑-6-基]-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇。

【0319】於一體系中，本發明提供式(I)化合物，其係選自下列化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類或溶劑化物：

(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[3-(7-氯-2-甲基-1,3-苯並噻唑-6-基)-5-甲基-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺。

【0320】為了免生疑問，應理解到，一取代基之各個通用及特定體系及實例可與一或多個(尤指所有的)本文所定義之其他取代基的各通用及特定體系組合，且所有如是之體系皆涵蓋於本申請案。

鹽類、溶劑化物、互變異構物、異構物、*N*-氧化物、酯類、前藥以及同位素

【0321】提及式(I)化合物時，其子群(例如，式(I)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIIa)、(XIIb)、(XIIc)、(XIId)、(XIIe)、(XIII)、(XIIIa)、(XIIIb)、(XIIIc)、(XIV)、(XIVa)、(XIVb)、(XV)、(XV*)、(XVI)、(XVI*)、(XVII)、(XVII*)、(XVII')、(XVII'*)、(XVIII)、(XVIII')、(XVIIIa)、

(XVIIIa')、(XVIII*)、(XVIII'*)、(XVIIIa*)及(XVIIIa'*))及任何的實例亦包括彼等之離子形式、鹽類、溶劑化物(包括幾何及立體化學異構物，除非另有說明)、互變異構物、N-氧化物、酯類、前藥、同位素及經保護的形式，例如，如下文所討論者；尤指彼等之鹽類或互變異構物或異構物或N-氧化物；且更特別的是，彼等之鹽類或互變異構物或N-氧化物或溶劑化物。於一體系中，提及式(I)化合物時，其子群(例如，式(I)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIIa)、XIIb)、(XIIc)、(XIId)、(XIIe)、(XIII)、(XIIIa)、(XIIIb)、(XIIIc)、(XIV)、(XIVa)、(XIVb)、(XV)、(XV*)、(XVI)、(XVI*)、(XVII)、(XVII*)、(XVII')、(XVII'*)、(XVIII)、(XVIII')、(XVIIIa)、(XVIIIa')、(XVIII*)、(XVIII'*)、(XVIIIa*)及(XVIIIa'*))及任何實例亦包括彼等之鹽類或互變異構物或溶劑化物。

鹽類

【0322】式(I)之許多化合物可以鹽類形式存在，例如，酸加成鹽或是(在某些情況下)有機及無機鹼類的鹽類，諸如，羧酸鹽、磺酸鹽及磷酸鹽。所有如是之鹽類皆在本發明之範圍內，且在提及(I)化合物時，包括化合物的鹽類形式。

【0323】本發明之鹽類可由含有酸性或鹼性部分體之

母化合物，藉由習用的化學方法合成得，諸如，記載於下列的方法：*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002。一般而言，如是鹽類可藉令此等化合物之自由酸或鹼形式與適當的鹼或酸於水或有機溶劑或二者之混合物內反應，而製備得；通常係使用非水性介質，諸如，乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇、或乙腈。

【0324】酸加成鹽類(單-或二-鹽類)可使用種類廣泛的酸類(無機及有機皆可)形成。酸加成鹽類的實例包括用選自下列之與酸形成的單-或二鹽類：乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、藻酸、抗壞血酸(例如，L-抗壞血酸)、L-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、丁酸、(+)-茛二酸、樟腦磺酸、(+)-(1S)-樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、桂皮酸、檸檬酸、環己基代磺醯胺酸、十二基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡萄糖庚酸、D-葡萄糖酸、葡萄糖醛酸(例如，D-葡萄糖醛酸)、麩胺酸(例如，L-麩胺酸)、 α -側氧戊二酸、羥乙酸、馬尿酸、鹵素含氧酸類(例如，氫溴酸、氫氯酸、氫碘酸)、2-羥乙磺酸、乳酸(例如，(+)-L-乳酸、($\pm$)-DL-乳酸)、乳糖醛酸、順丁烯二酸、蘋果酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、($\pm$)-DL-苦杏仁酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚

酸、撲酸、磷酸、丙酸、丙酮酸、L-焦麩胺酸、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、單寧酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、十一烯酸及戊酸，還有醃化的胺基酸類及陽離子交換樹脂。

【0325】一特定群組之鹽類係由下列酸類形成的鹽類所組成：乙酸、氫氯酸、氫碘酸、磷酸、硝酸、硫酸、檸檬酸、乳酸、琥珀酸、順丁烯二酸、蘋果酸、2-羥乙磺酸、反丁烯二酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸(mesylate)、乙烷磺酸、萘磺酸、戊酸、乙酸、丙酸、丁酸、丙二酸、葡萄糖醛酸及乳糖醛酸。一特定的鹽類係氫氯酸鹽。

【0326】於一體系中，化合物係鈉鹽或甲烷磺酸鹽。

【0327】若化合物係陰離子性、或是具有可為陰離子性的官能基團(例如，-COOH可為 -COO^-)，則鹽類可用有機或無機鹼形成，產生適當的陽離子。適當無機陽離子的實例包括(但不侷限於)：鹼金屬離子(諸如， Li^+ 、 Na^+ 及 K^+)、鹼土金屬陽離子(諸如， Ca^{2+} 及 Mg^{2+})、以及其他陽離子(諸如， Al^{3+} 或 Zn^{2+})。適當有機陽離子的實例包括(但不侷限於)：銨離子(亦即， NH_4^+)及經取代的銨離子(例如， NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。某些經取代之銨離子的實例係衍生自下列者：甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、二環己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、膽鹼、葡甲胺(meglumine)、以及三木甲胺(tromethamine)，還有胺基酸類，諸如，離胺酸

及精胺酸。常見的四級銨離子的實例係 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

【0328】當式(I)化合物含有胺官能時，彼等可，例如，根據習於此藝之士熟知的方法，藉由與烷化劑反應而形成。如是四級銨化合物係在式(I)的範圍內。

【0329】視形成鹽之酸的 pK_a 而定，本發明之化合物可以單-或二鹽類形式存在。

【0330】本發明化合物之鹽形式通常係藥學上可接受的鹽類，且藥學上可接受之鹽類的實例討論於：*Berge et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19。然而，亦可製備出非藥學上可接受之鹽類，然後，將其轉化為藥學上可接受的鹽類。在，例如，本發明之化合物的純化或分離上可能有用之如是非藥學上可接受之鹽類形式亦構成本發明之一部分。

【0331】於本發明之一體系中，提供了藥學組成物，其包含了含有本發明所敘述之鹽類形式的式(I)化合物及其子群及實例的溶液(例如，水溶液)，濃度係大於 10 mg/ml，通常係大於 15 mg/ml 且一般係大於 20 mg/ml。

N-氧化物

【0332】含有胺官能之式(I)化合物亦可形成 N-氧化物。在本文中提到含有胺官能之式(I)化合物時，亦包括 N-氧化物。

【0333】當化合物含有數個胺官能時，一、或一個以上的氮原子可氧化形成 N-氧化物。N-氧化物之特定實例係

含氮之雜環基團之三級胺或氮原子的 N-氧化物。

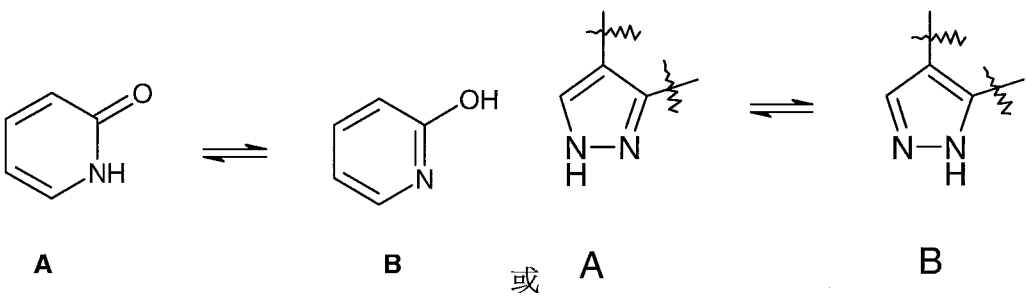
【0334】N-氧化物可藉由用氧化劑(諸如，過氧化氫或過氧酸(例如，過氧羧酸))處理對應的胺而形成，參見，例如：*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages。詳而言之，N-氧化物可藉由 L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514)的方法程序製造得，在該方法程序中，胺化合物係與間氯過氧苯甲酸(MCPBA)，例如，於惰性溶劑(諸如，二氯甲烷)中反應。

【0335】於本發明之一體系中，化合物係，例如，來自 R⁶或 R⁷基團之氮原子的 N-氧化物，例如，吡啶 N-氧化物。

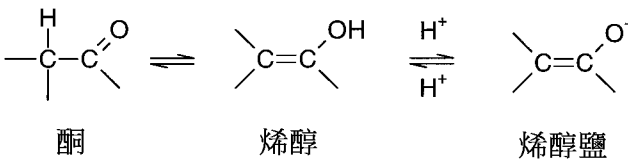
幾何異構物及互變異構物

【0336】式(I)化合物可以多種不同之幾何異構、及互變異構形式存在，且在提到式(I)化合物時，包括所有如是之形式。為了免生疑問，當化合物可以數種幾何異構或互變異構形式中之一者存在且僅有一者具體描述或顯示出時，所有其他形式還是包括在式(I)內。

【0337】例如，某些雜芳基環可以二種互變異構形式存在，諸如，下文所式的 A 及 B。為簡單起見，一個通式可例示一個形式，但是該通式被視為二個互變異構形式皆包含在內。



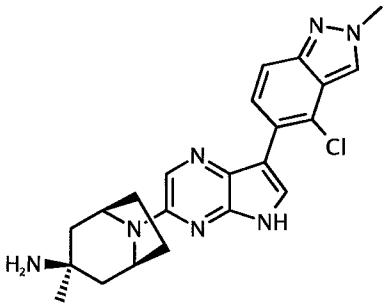
【0338】互變異構形式的其他實例包括，例如，酮-、烯醇-、及烯醇鹽形式，如於，例如，下列互變異構對：酮/烯醇(例示於下文)、亞胺/烯胺、醯胺/亞胺基醇、脘/烯二胺、亞硝基/肟、硫酮/烯硫醇、以及硝基/酸硝基。



立體異構物

【0339】除非另有提及或標明，化合物之化學名稱係指所有可能之立體化學異構形式的混合物。

【0340】立體中心係以通常的方式圖示，使用「虛」或「實」楔形線。例如，



【0341】當化合物係描述為二個非鏡像異構物/差向異構物之混合物時，立體中心的組態未指定且係以直線表示。

【0342】當式(I)化合物含有一或多個掌性中心且可以二或多個光學異構物的形式存在時，在提及式(I)化合物時，包括其所有光學異構形式(例如，鏡像異構物、差向異構物及非鏡像異構物)，可呈個別光學異構物、或混合物(例如，消旋混合物)或是二或多個光學異構物的形式，除非上下文中另有要求。

【0343】光學異構物可藉由彼等之光學活性特性化(亦即，+及-異構物，或是*d*及*l*異構物)，或是彼等可就彼等之絕對立體化學，使用 Cahn, Ingold and Prelog(參見 *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114，且亦參見 Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415)所開發的「R及S」命名法，加以特性化。

【0344】光學異構物可藉由多種技術，包括掌性層析法(於掌性撐體上進行的層析法)，進行分離，且如是之技術係習於此藝之士所熟知的。

【0345】作為掌性層析法的替代選擇，光學異構物可藉由與掌性酸類(諸如，(+)-酒石酸、(-)焦麩胺酸、(-)-二甲醯基-L-酒石酸、(+)-苦杏仁酸、(-)-蘋果酸、以及(-)樟腦磺酸)形成非鏡像異構鹽類；藉由優先結晶法，分離出

該非鏡像異構物；然後，將該鹽類解離產生自由鹼的個別鏡像異構物，而加以分離。

【0346】另外，鏡像異構分離可藉由將鏡像異構純的掌性助劑共價鍵聯至化合物上，然後使用傳統方法(諸如，層析法)，進行非鏡像異構物分離，而達成。然後，在這之後接著將前述共價鍵聯裂解而產生適當的鏡像異構純的產物。

【0347】在式(I)化合物係以二或多個光學異構形式存在的情況下，成對鏡像異構物中之一者可呈現出優於其他鏡像異構物的優點，例如，就生物活性而言。因此，於某些情況下，可能會期望僅使用成對鏡像異構物中的一者或是多個非鏡像異構物中之一者作為治療劑。

【0348】因此，本發明提供了含有式(I)化合物的組成物，該式(I)化合物含有一或多個掌性中心，其中至少55%(例如，至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)的式(I)化合物係以單一光學異構物(例如，鏡像異構物或非鏡像異構物)的形式存在。於一通常的體系中，式(I)化合物之總量的99%或更多(例如，實質上所有的)可以單一光學異構物(例如，鏡像異構物或非鏡像異構物)形式存在。

【0349】含有雙鍵的化合物在該雙鍵有E(反側)或Z(同側)立體化學。在二價環狀或(部分)飽和原子團上的取代基可具有順式-或反式組態。本文所用之術語「順式及反式」係根據 Chemical Abstracts nomenclature (J. Org.

Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), 且係指環部分體上之取代基的位置。

【0350】特別感興趣的是立體化學純的式(I)化合物。例如，當式(I)化合物係指定為R時，這意指化合物實質上不含S異構物。例如，若式(I)化合物係指定為E時，這意指化合物實質上不含Z異構物。術語「順式、反式、R、S、E及Z」係習於此藝之士所熟知的。

同位素變異

【0351】本發明包括所有藥學上可接受之同位素標記的本發明化合物(亦即，式(I)化合物)，其中一或多個原子可被具有相同原子序但是原子量或質量數與通常於自然所發現之原子量或質量數不同的原子所替代。

【0352】適合包含於本發明之化合物的同位素實例包括氫的同位素(諸如， ^2H (D)及 ^3H (T))，碳的同位素(諸如， ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C)、氯的同位素(諸如， ^{36}Cl)、氟(諸如， ^{18}F)、碘的同位素(諸如， ^{123}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I)、氮的同位素(諸如， ^{13}N 及 ^{15}N)、氧的同位素(諸如， ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O)、磷的同位素(諸如， ^{32}P)、及硫的同位素(諸如， ^{35}S)。

【0353】某些經同位素標記的式(I)化合物，例如，併有放射性同位素者，可用於藥物及/或受質組織分佈研究。式(I)化合物亦可具有有價值的診斷性質，因為彼等可用於偵檢或鑑定經標記化合物與其他分子、肽、蛋白質、

酶或受體之間的錯合物形成。該偵檢或鑑定方法可使用經標記試劑(諸如，放射性同位素、酶、螢光物質、發光物質(例如，發光胺、發光胺衍生物、螢光素、水母發光蛋白及螢光素酶))等標記的化合物。放射性同位素氚(亦即， ^3H (T))及碳-14(亦即， ^{14}C)特別有用於此目的，鑑於彼等易於併入且為方便使用的檢測手段。

【0354】使用較重同位素(諸如，氘，亦即， ^2H (D))的取代可提供因較高的代謝安定性所造成的治療優點，例如，活體內半生期增加或劑量的需求降低，且因而可用於某些情況下。

【0355】尤其是，在本申請案中每次提及氫時，應被詮釋為涵蓋 ^1H 及 ^2H ，不論氫係有明確定義，或是氫係隱含式地存在以滿足相關原子的(尤指碳的)原子價。

【0356】使用正子發射同位素(諸如， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)的取代可用於供檢查標的佔有率的正子放射造影(PET)。

【0357】經同位素標記之式(I)化合物通常可藉由習於此藝之士已知的習用技術或是與附隨的實施例及製備例所敘述者類似的方法，使用適合之經同位素標記的試劑取代先前所採用之為標記的試劑製備得。

酯類

【0358】帶有羧酸基團或羥基基團之式(I)化合物的酯類，諸如，羧酸酯類、醯氧基酯類及磷酸酯類亦為式(I)所

包含。酯類之實例係含有基團 $-C(=O)OR$ 的化合物，其中 R 係酯取代基，例如， C_{1-7} 烷基基團、 C_{3-12} 雜環基基團、或是 C_{5-12} 芳基基團，通常為 C_{1-6} 烷基基團。酯基團之特別實例包括(但不侷限於)： $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、及 $-C(=O)OPh$ 。鹽氧基(酯基的反向基團，reverse ester)基團的實例係以 $-OC(=O)R$ 表示，其中 R 是鹽氧基取代基，例如， C_{1-6} 烷基基團、 C_{3-12} 雜環基基團、或 C_{5-12} 芳基基團，通常為 C_{1-6} 烷基基團。鹽氧基基團的特定實例包括(但不侷限於)： $-OC(=O)CH_3$ (乙鹽氧基)、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-OC(=O)Ph$ 、及 $-OC(=O)CH_2Ph$ 。磷酸酯類的實例係衍生自磷酸者。

【0359】於本發明之一體系中，式(I)在其範圍內包括帶有羧酸基團或羥基基團之式(I)化合物的酯類。於本發明之另一體系中，式(I)在其範圍內不包括帶有羧酸基團或羥基基團之式(I)化合物的酯類。

溶劑化物及晶狀形式

【0360】式(I)亦涵蓋化合物之任何同質異晶形式，以及溶劑化物(諸如，水合物、醇化物等等)。

【0361】本發明之化合物可與，例如，水(亦即，水合物)或普遍的有機溶劑形成溶劑化物。本文所用的術語「溶劑化物」意指本發明之化合物與一或多個溶劑分子的物理性締合。此物理性締合涉及不同程度的離子性及共價性鍵結，包括氫鍵結。於某些情況下，例如，當一或多個

溶劑分子係併入於晶狀固體之晶格內時，溶劑化合物能夠單離出。術語「溶劑化物」意圖同時涵蓋溶液相及可單離的溶劑化物。適當溶劑化物之非限制實例包括本發明之化合物與水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺乙及類似物的組合。本發明之化合物在彼等於溶液中時可發揮彼等之生物功效。

【0362】溶劑化物係藥物化學上已熟知的。彼等對於物質的製備過程(例如，彼等之純化有關)、物質的儲存(例如，其安定性)以及物質處理的容易性係重要的，且通常形成化學合成之單離或純化階段的一部分。習於此藝之士可藉助於標準且長期使用的技術，來判定水合物或是其他溶劑化物是否已藉由用來製備一特定化合物之單離條件或純化條件形成了。如是技術的實例包括：熱重分析(TGA)、微差掃描熱量法(DSC)、X射線結晶法(例如，單晶X射線結晶法或X射線粉末繞射法)以及固態NMR(SS-NMR，亦稱作為魔角旋轉NMR或MAS-NMR)。如是技術如同NMR、IR、HPLC及MS，乃熟練化學家之標準分析工具包的一部分。

【0363】另外，習於此藝之士可使用包括特定溶劑化物所需之溶劑量的結晶化條件，刻意地形成溶劑化物。接著，可將本文所描述之標準方法用於確立溶劑化物是否已形成。

【0364】再者，本發明之化合物可具有一或多個同質異晶型或無定形的晶狀形式且因此擬包括在本發明的範圍

內。

錯合物

【0365】式(I)在其範圍內亦包括化合物之錯合物(例如，與諸如環糊精之化合物的內包錯合物或晶籠化合物、或與金屬的錯合物)。內包錯合物、晶籠化合物及金屬錯合物可藉助於習於此藝之士熟知的方法形成。

前藥

【0366】式(I)亦涵蓋了式(I)化合物之任何前藥。所謂「前藥」意指，例如，在活體內轉化為式(I)之生物活性化合物的任何化合物。

【0367】例如，有些前藥係活性化合物之酯類(例如，生理上可接受之代謝不穩定的酯類)。在代謝期間，酯基團($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$)會裂解產生活性藥物。如是酯類可藉由，例如，母化合物內的任何羧酸基團($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$)的酯化(在適當情況下，事先保護母化合物內出現的任何其他反應基團，接著視需要進行去保護)，而形成。

【0368】如是代謝不穩定之酯類的實例包括具有式 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 者，其中R是：

C_{1-7} 烷基(例如， $-\text{Me}$ 、 $-\text{Et}$ 、 $-\text{nPr}$ 、 $-\text{iPr}$ 、 $-\text{nBu}$ 、 $-\text{sBu}$ 、 $-\text{iBu}$ 、 $-\text{tBu}$)； C_{1-7} 胺烷基(例如，胺乙基、2-(N,N-二乙胺基)乙基、2-(4-嗎福林基)乙基)；以及醯氧基- C_{1-7} 烷基(例如，醯氧甲基、醯氧乙基、三甲基乙醯氧基甲基、乙醯氧

基甲基、1-乙醯氧基乙基、1-(1-甲氧基-1-甲基)乙基羰氧基乙基、1-(苯甲醯氧基)乙基、異丙氧基-羰氧基甲基、1-異丙氧基-羰氧基乙基、環己基-羰氧基甲基、1-環己基-羰氧基乙基、環己基氧基-羰氧基甲基、1-環己基氧基-羰氧基乙基、(4-氧雜環己基氧基)羰氧基甲基、1-(4-氧雜環己基氧基)羰氧基乙基、(4-氧雜環己基)羰氧基甲基、及1-(4-四氫吡喃基)羰氧基乙基)。

【0369】還有，有些前藥係經酶促活化而產生活性化合物，或是在進行進一步化學反應時會產生活性化合物的化合物(例如，抗原定向的酶前藥療法(ADEPT)、基因定向的酶前藥療法(GDEPT)、以及配體定向的酶前藥療法(LIDEPT)等)。例如，前藥可為糖衍生物或其他醣苷結合物(glycoside conjugate)、或是可為胺基酸酯衍生物。於一體系中，式(I)在其範圍內不包括式(I)化合物之前藥。

製備式(I)化合物的方法

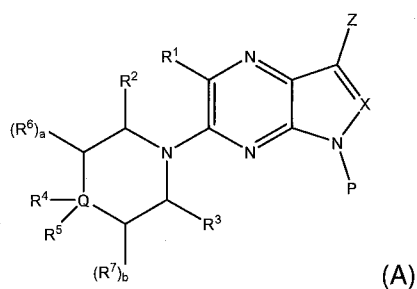
【0370】在此段落中，如同此申請案之所有其他段落，除非上下文中另有說明，否則提到式(I)時，亦包括所有其他的子通式(例如，式(I)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIIa)、(XIIb)、(XIIc)、(XIId)、(XIIe)、(XIII)、(XIIIa)、(XIIIb)、(XIIIc)、(XIV)、(XIVa)、(XIVb)、(XV)、(XV*)、(XVI)、(XVI*)、(XVII)、(XVII*)、(XVII')、(XVII'*)、(XVIII)、

(XVIII')、(XVIIIa)、(XVIIIa')、(XVIII*)、(XVIII'*)、(XVIIIa*)及(XVIIIa'*)及本文所定義之彼等的實例，除非上下文中另有說明。

【0371】式(I)化合物可依照習於此藝之士熟知的合成方法製備得。

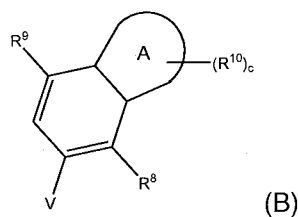
【0372】根據本發明之另一態樣，提供了製備式(I)化合物，或其互變異構物、立體異構物、*N*-氧化物、藥學上可接受之鹽類、或溶劑化物的方法，其包含：

(a)將式(A)化合物或其經保護的衍生物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 、 X 、 a 、 b 如前文中對式(I)化合物所定義者，且 P 是保護基(諸如，2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；SEM)或是氫，且 Z 是金屬殘基(諸如，鹵化鋅，例如，氯化鋅)或離去基(諸如，鹵素，例如，碘或溴)，

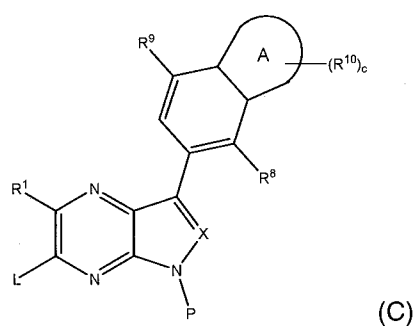
與式(B)化合物或其經保護的型式偶合



其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 A 、 c 如前文中對式 (I) 化合物所定義者且 V 是金屬或類金屬殘基 (諸如，硼酸、硼酸頻那醇酯 (pinacol boronate)、鹵化鎂或鹵化鋅，例如，硼酸、硼酸頻那醇酯) 或是離去基 (諸如，鹵素)，

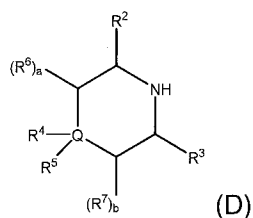
接著進行適合去除保護基團的去保護反應；

(b) 將式 (C) 之化合物或其經保護的衍生物：



其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 A 、 c 如前文中對式 (I) 化合物所定義者， X 是 CH ， P 是保護基 (諸如，2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；SEM) 或是氫， L 是離去基 (諸如，氯離子)，

與式 (D) 之化合物或其經保護的衍生物偶合，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 、 a 、 b 如前文中對式 (I) 化合物所定義者，



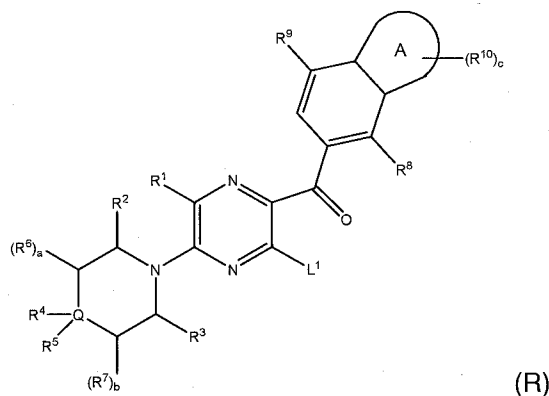
(c) 令式 (K) 之化合物或其經保護的衍生物，



(ii)在光致氧化還原觸媒(諸如，
[Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆)、金屬觸媒(諸如，氯化鎳(II)乙二醇二甲醚錯合物)、配位基(諸如，4,4'-二第三丁基-2,2'-二吡啶基)、鹼(諸如，磷酸二鉀)以及光源(諸如，藍色LED)存在下，與烷基硼酸鹽(諸如，(2-三甲基矽基)-乙氧基甲基三氟硼酸鉀)反應，而生成式(I)化合物(其中R¹是

-CH₂OH)；

(d)使用胍或經保護的胍衍生物，將式(R)化合物或其經保護的衍生物環化；



其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、Q、a、b、c、A如前文中對式(I)化合物所定義者且 L¹是適當的離去基，諸如，鹵素，

在各個情況下，任意地接著進行去保護步驟；或是

(e) 式(I)化合物之經保護衍生物的去保護反應；或是

(f) 式(I)化合物或其經保護的衍生物相互轉換為另外的式(I)化合物或其經保護的衍生物；或是

(g) 任意形成式(I)化合物之藥學上可接受之鹽類。

製備方法(a)、(b)、(c)及(d)

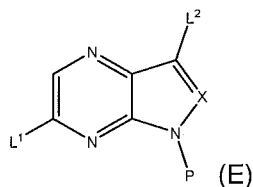
【0373】式(B)化合物可為市售的，或是使用與實施例所敘述者類似的方法製備得，例如，式(B)化合物(其中V是硼酸酯殘基)可如通用程序3直接用於一鍋程序或是以與表2所列之硼酸酯類似的方式單離出且如通用程序2直接用於反應(表2)。

【0374】方法(a)通常包含令式(A)化合物與式(B)化合物(於適當溶劑內)、適當的鹼以及適當的觸媒，在適當的溫度下反應。適當鹼的實例係碳酸鉀或磷酸鉀。適當觸媒的實例係二氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵苳]鈀(II)。適當溶劑的實例係1,2-二甲氧基乙烷或四氫呋喃。

【0375】當Z是金屬殘基(諸如，鹵化鋅)時，該方法通常包含令式(A)化合物與式(B)化合物(其中V是離去基，諸如，鹵素)反應。一般而言，溶於適當溶劑(諸如，四氫呋喃)之式(A)化合物(其中Z是離去基，諸如，鹵素)係受到試劑(諸如，氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液)處理一段適當的時間(諸如，35分鐘)以完全執行金屬化。用適當的金屬鹽類(諸如，氯化鋅)處理剛形成的有機鎂物種，以執行金屬交換反應且任意攪拌一段適當的時間(諸如，10分鐘)，然後，令其溫熱至適當的溫度(諸如，室溫)一段時間(諸如，40分鐘)。所得到的雜芳基鋅試劑係直接用於與式(B)的交叉偶合反應，其係使用適當的觸媒(諸如，甲烷磺酸根基(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)(2'-甲胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(SPhos G4 鈀環錯合物)，於適當溫度(諸如，室溫)下進行一段適當的時間(諸如，18小時)。

【0376】式(D)之化合物或其經保護的衍生物係由市售的起始物得到的、由文獻上的方法程序製備得或是使用本申請案所概述之實施例內所指出的方法或與其類似的方法製備得。

【0377】式(C)化合物或其經保護的衍生物(尤指其中 R^1 是氫且 X 是 CH 者)可藉由使用與方法(a)類似的方式，令 (E)化合物與式(B)化合物或其經保護的衍生物反應而得到

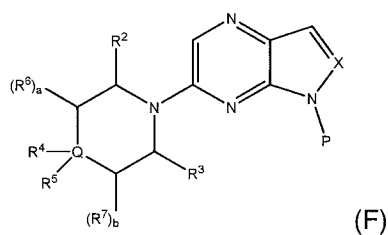


其中 X 如前文中對式(I)化合物所定義的且 P 是適當的胺保護基(諸如，2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；SEM)或是氫，且 L^1 及 L^2 獨立是離去基(諸如，鹵化物，例如，氯、溴或碘)。

【0378】式(E)化合物或其經保護的衍生物係由市售的起始物得到的、由文獻上的方法程序製備得或是使用本申請案所概述之實施例內所指出的方法或與其類似的方法製備得。

【0379】式(A)化合物或其經保護的衍生物可藉由使用適當的鹼(諸如，二異丙基乙胺)、於適當的溶劑(二甲亞砜或 N-甲基-2-吡咯啉酮)內、適當的溫度下(諸如，150 °C)，令式(E)化合物(其中 R^1 是氫)與式(D)化合物或其經保護的衍生物反應，而得到。

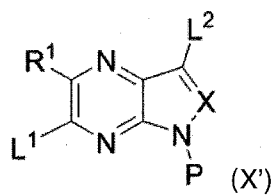
【0380】式(A)化合物或其經保護的衍生物可藉由式(F)化合物(其中 X 是 CH)或其經保護的衍生物



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 、 X 、 a 、 b 如前文中對式(I)化合物所定義者，且 P 是適當的胺保護基(諸如，2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；SEM)或是氫，

導入適當的離去基 Z (諸如，鹵素)，而得到，例如，使用適當的鹵化劑(諸如， N -碘琥珀醯亞胺)，接著進行任意的保護步驟，以導入胺保護基團 P (諸如，2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；SEM)。

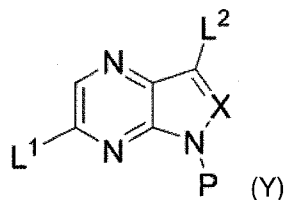
【0381】式(A)化合物或其經保護的衍生物(其中 R^1 是甲基或 CH_2OH)可藉令式(X')化合物或其經保護的衍生物與式(D)化合物反應而得到：



其中 R^1 是甲基或 CH_2OH ， P 是保護基(諸如，2-四氫吡喃；THP或2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；SEM)或是氫，且 L^1 及 L^2 獨立是離去基(諸如，鹵化物，例如，氯、溴或碘)。

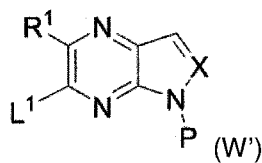
【0382】式(X')化合物(尤指其中 R^1 是 CH_2OH)或其經保護的衍生物可藉令式(Y)化合物或其經保護的衍生物在光致氧化還原觸媒(諸如，2,4,5,6-四(9H-呋嗪-9-基)異酞

腓)、過氧化物試劑(諸如, 過乙酸第三丁酯溶液)、酸(諸如, TFA)、以及光源(諸如, 藍色LED)存在下, 於溶劑內(諸如, DMSO)與甲醇反應, 而得到,



其中P是保護基(諸如, 2-四氫吡喃; THP或2-(三甲基矽基)乙氧基甲基; SEM)或是氫, 且L¹及L²獨立是離去基(諸如, 鹵素, 例如, 氯、溴或碘)。另外, 該反應可以過量的醇(諸如, 甲醇), 在金屬鹽類(諸如, 硝酸銀(II))、過氧化物試劑(諸如, 過硫酸銨)、酸(諸如, TFA)及熱源(30-150°C)存在下, 於溶劑(諸如, DMSO)內進行。

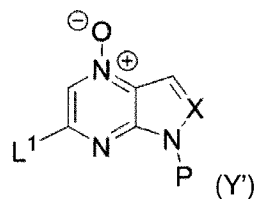
【0383】另外, 式(X')化合物或其經保護的衍生物可藉令式(W')化合物或其經保護的衍生物與適當的鹵化劑(諸如, N-溴琥珀醯亞胺或N-碘琥珀醯亞胺)反應導入離去基(諸如, 鹵素, 例如, 溴或碘), 而得到:



其中P是保護基(諸如, 2-四氫吡喃; THP或2-(三甲基矽基)乙氧基甲基; SEM)或是氫, 且L¹是離去基(諸如, 鹵素, 例如, 氯、溴或碘)。

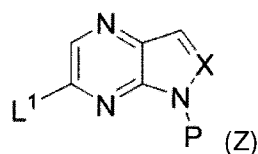
【0384】式(W')化合物或其經保護的衍生物(尤指其中R¹是甲基者)可藉令式(Y')化合物或其經保護的衍生物與

有機金屬殘基(諸如，有機鎂物種(例如，氯化甲基鎂))反應，而得到：



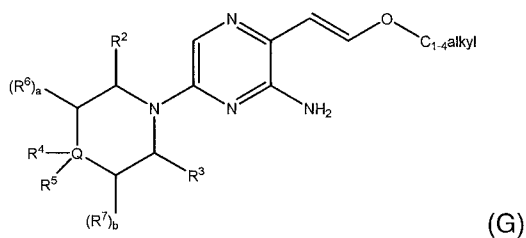
其中 P 是保護基(諸如，2-四氫吡喃；THP 或 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；SEM)或是氫，且 L¹ 是離去基(諸如，鹵素，例如，氯、溴或碘)。

【0385】化合物(Y')或其經保護的衍生物可藉令式(Z)化合物或其經保護的衍生物與氧化劑(諸如，過氧化物試劑，例如，三氟過乙酸)反應，而得到：



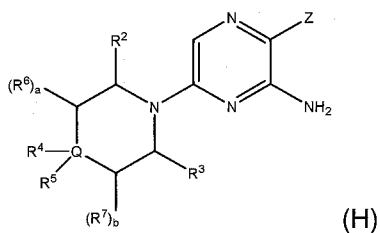
其中 X 是 N，P 是保護基(諸如，2-四氫吡喃；THP 或 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；SEM)或是氫，且 L¹ 是離去基(諸如，鹵素，例如，氯、溴或碘)。

【0386】式(F)化合物(其中 X=CH)或其經保護的衍生物可藉由使用適當的酸(諸如，TFA)，經由烷氧基乙基醚及胺的分子內環化反應，對式(G)化合物或其經保護的衍生物進行反應，而得到，



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 、 a 、 b 如前文中對式 (I) 化合物所定義者。在如是條件下，亦可移除一或多個保護基，且環化步驟可任意續接再保護步驟，例如，使用二碳酸二第三丁酯，而得到 *N*-Boc 衍生物。

【0387】式 (G) 化合物或其經保護的衍生物可藉令式 (H) 化合物或其經保護的衍生物，

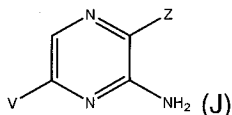


其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 、 a 及 b 如前文中對式 (I) 化合物所定義者，其中 Z 是離去基 (諸如，鹵素)，

與烷氧基乙烯基衍生物 (諸如，(E)-1-乙氧基乙烯-2-硼酸頻那醇酯) 經由金屬催化 (例如，使用乙酸鈮以及適當的配位基，諸如，2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯 (亦即，Spho) 以及鹼 (諸如，磷酸鉀) 反應，而得到。該反應可於適當溶劑或溶劑組合 (諸如，乙腈及水) 且適當溫度 (諸如，70°C) 下發生。

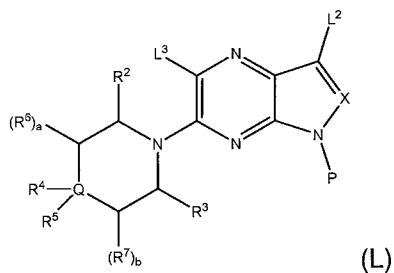
【0388】式 (H) 化合物或其經保護的衍生物可藉令式 (J) 化合物與式 (D) 化合物、適當的鹼 (諸如，*N,N*-二異丙基

乙胺)，於適當溶劑(諸如，*N*-甲基-2-吡咯啉酮)內、在適當溫度下(諸如，120℃)反應而得到：



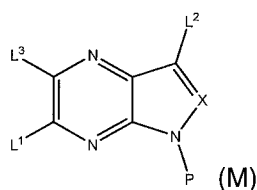
其中 Z 是離去基(諸如，鹵素)且 V 是離去基(諸如，鹵素)。

【0389】式(K)化合物或其經保護的衍生物可藉由使用諸如(a)所概述之程序，令式(L)化合物或其經保護的衍生物與式(B)化合物反應，而得到：



其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、Q、X、a、b 如前文中針對式(I)化合物所定義者，P 是胺保護基(諸如，2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；SEM)、N,N-二甲基胺磺醯基或是氫， L^2 是離去基(諸如，鹵素，例如，碘)， L^3 是離去基(諸如，鹵素，例如，溴)。

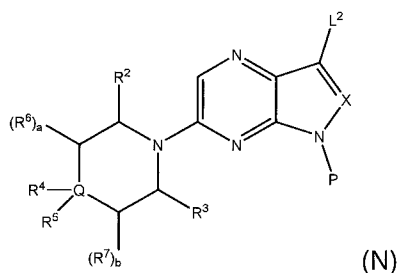
【0390】式(L)化合物或其經保護的衍生物可藉由使用諸如(b)所概述之程序，令式(M)化合物或其經保護的衍生物與式(D)化合物反應，而得到：



其中 X 如前文中針對式 (I) 化合物所定義者，P 是適當的保護基 (諸如，2-(三甲基矽基)乙氧基甲基 (SEM) 或 N,N-二甲基胺磺醯基)，L¹ 是離去基 (諸如，氯)，L² 是離去基 (諸如，碘) 且 L³ 是離去基 (諸如，溴)。

【0391】式 (M) 化合物或其經保護的衍生物可由市售的起始物得到、由文獻上的方法程序製備得或是使用本申請案所概述之實施例內所指出的方法或與其類似的方法製備得。

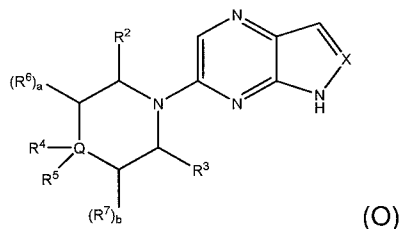
【0392】另外，式 (L) 化合物或其經保護的衍生物可藉令式 (N) 化合物或其經保護的衍生物與鹵化劑 (諸如，N-溴琥珀醯亞胺或 N-碘琥珀醯亞胺) 反應導入離去基 (諸如，鹵素 (例如，溴或碘))，而得到：



其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Q、X、a、b 如前文中對式 (I) 化合物所定義者，且 P 是胺保護基 (諸如，2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；SEM) 或是氫。

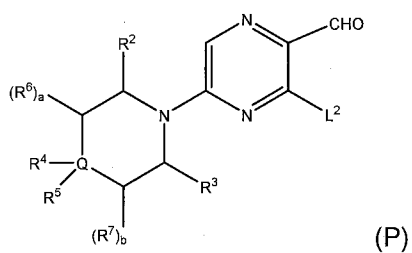
【0393】式 (N) 化合物或其經保護的衍生物可藉令式 (O) 化合物或其經保護的衍生物與導入離去基 (諸如，鹵素)

的鹵化劑(諸如，*N*-碘琥珀醯亞胺)反應且在導入保護基團的適當條件下反應，而得到：



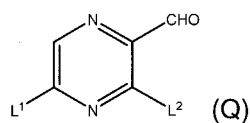
其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 、 X 、 a 、 b 如前文中對式(I)化合物所定義者。

【0394】式(O)化合物或其經保護的衍生物(其中 X 是氮)可藉令式(P)化合物與適當的胍衍生物(諸如，胍水合物)反應而得到：



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 、 a 、 b 如前文中對式(I)化合物所定義者，且 L^2 是離去基(諸如，氮)。

【0395】式(P)化合物或其經保護的衍生物可藉令式(Q)化合物與式(D)化合物或其經保護的衍生物反應而得到：

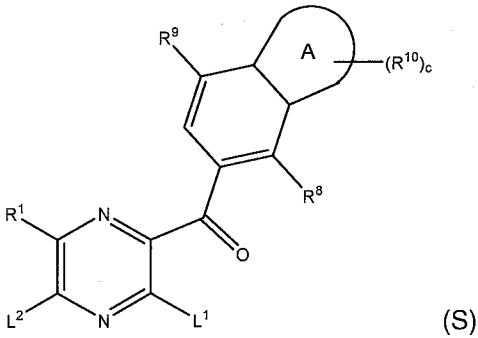


其中 L^1 及 L^2 是離去基(諸如，氮)。

【0396】式(Q)化合物或其經保護的衍生物可由市售

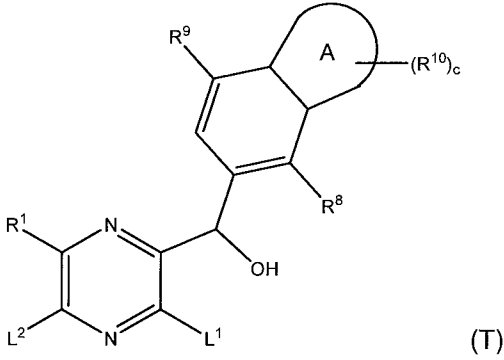
的起始物得到、由文獻上的方法程序製備得或是使用本申請案所概述之實施例內所指出的方法或與其類似的方法製備得。

【0397】式(R)化合物或其經保護的衍生物可藉令式(S)化合物或其經保護的衍生物與式(D)化合物反應，而得到：



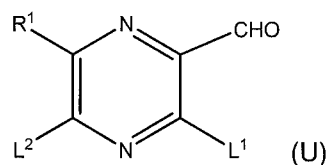
其中 R^1 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 A 、 c 如前文中針對式(I)化合物所定義者，且 L^1 及 L^2 皆是適當的離去基，諸如，鹵素。

【0398】式(S)化合物或其經保護的衍生物可藉令式(T)化合物或其經保護的衍生物與適當的氧化劑(諸如，氧化錳(IV))反應，而得到：



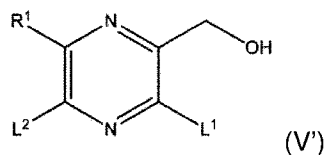
其中 R^1 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 A 、 c 如前文中針對式(I)化合物所定義者，且 L^1 及 L^2 皆是適當的離去基，諸如，鹵素。

【0399】式(T)化合物或其經保護的衍生物可藉令式(U)化合物或其經保護的衍生物與式(B)化合物(其中V是金屬或類金屬殘基(諸如，鹵化鎂))反應，而得到：



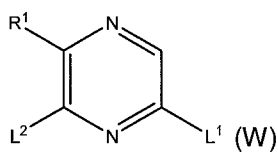
其中R¹如前文中針對式(I)化合物所定義者且L¹及L²皆是適當的離去基，諸如，鹵素。

【0400】式(U)化合物或其經保護的衍生物可藉令式(V')化合物或其經保護的衍生物與適當的氧化劑(諸如，戴斯-馬丁氧化劑(Dess-Martin periodinane))反應，而得到：



其中R¹如前文中針對式(I)化合物所定義者且L¹及L²皆是適當的離去基，諸如，鹵素。

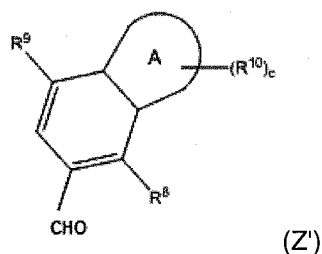
【0401】式(V)化合物或其經保護的衍生物可藉令式(W)化合物或其經保護的衍生物在光致氧化還原觸媒(諸如，2,4,5,6-四(9H-吡啶-9-基)異酞腈)、過氧化物試劑(諸如，過乙酸第三丁酯溶液)、酸(諸如，TFA)、以及光源(諸如，藍色LED)存在下，於溶劑內(諸如，DMSO)與醇(諸如，甲醇)反應，而得到：



其中 R¹ 如前文中針對式 (I) 化合物所定義者且 L¹ 及 L² 皆是適當的離去基。

【0402】式 (W) 化合物或其經保護的衍生物可由市售的起始物得到、由文獻上的方法程序製備得或是使用本申請案所概述之實施例內所指出的方法或與其類似的方法製備得。

【0403】式 (T) 化合物或其經保護的衍生物亦可藉令式 (Z') 化合物或其經保護的衍生物與式 (W) 化合物反應，而得到：



其中 R⁸、R⁹、R¹⁰、A、c 如前文中針對式 (I) 化合物所定義者。該方法通常包含令式 (W) 化合物與試劑 (諸如，氯化 2,2,6,6-四甲基哌啶基鎂氯化鋰錯合物溶液) 反應一段適當的時間 (諸如，2.5 小時)，以完全執行金屬化。用式 (Z') 化合物處理剛形成的有機鎂物種且令其溫熱至，例如，室溫，並且予以攪拌一段適當的時間 (諸如，18 小時)。

【0404】式 (Z') 化合物或其經保護的衍生物係使用本申請案所概述之實施例所表明的方法或類似方法製備得。

式(I)化合物之經保護衍生物的去保護

【0405】方法(e)通常包含任何適當的去保護反應，其條件將取決於保護基團的本質。當保護基P是SEM時，如是去保護反應通常包含使用在適當溶劑內的適當酸，接著使用乙二胺，去除在SEM保護基的酸去保護反應期間所形成的羥甲基加成物。例如，該酸可適合地包含三氟乙酸或氯化氫且該溶劑可適合地包含二氯甲烷、DMF或甲醇。任意地，可使用溶劑的混合物，例如，水與甲醇。第二個步驟涉及真空中的濃縮，接著將粗製物溶於適當的溶劑(諸如，甲醇)並且用適當的清除試劑(諸如，乙二胺)，於適當溶劑(諸如，甲醇)內進行處理。

【0406】當保護基係N,N-二甲基胺磺醯基基團(SO₂NMe₂)時，可在適當的溫度下，使用較強的酸(諸如，三氟甲烷磺酸)。

【0407】去保護反應可根據在本文中描述為製備式(I)化合物之通用程序(方法1-12)的程序來進行。

式(I)化合物之藥學上可接受之鹽類的形成

【0408】鹽類的形成可藉由用化學計量之量或過量之藥學上可接受的有機或無機酸，處理呈自由鹼形式的式(I)化合物(溶於適當的溶劑中)，然後藉由技藝上已知的方法(例如，溶劑的蒸發或結晶化)，單離出所產生的鹽類，來進行的。

通論

【0409】視需要，先前敘述於方法(a)、(b)及(c)的反應係於習於此藝之士已知之一或多個反應之前或之後且係依適當的順序進行，以達到前文所定義之必要取代反應，而提供其他的式(I)化合物。如是反應(彼等之條件可見於文獻)之非設限實例包括：

反應性官能的保護反應，

反應性官能的去保護反應，

鹵化反應，

去鹵化反應，

去烷化反應，

烷化反應以及胺、苯胺、醇及酚的烷化反應及芳基化反應，

羥基基團上的光延反應(Mitunobu reaction)，

適當基團上的環加成反應，

硝基、酯類、氰基、醛類的還原反應，

過度金屬催化的偶合反應，

醯化反應，

磺醯基化反應/磺醯基基團的導入反應，

皂化反應/酯類基團的水解反應，

酯基團之醯胺化反應或轉酯化反應，

羧酸基團之酯化反應或醯胺化反應，

鹵素交換反應，

胺、硫醇或醇之親核性取代反應，
還原性胺化反應，
羰基及羥基胺基團上的肟形成反應，
S-氧化反應，
N-氧化反應，及
鹽化反應。

【0410】習於此藝之士已知有範圍廣泛之已知官能基團相互轉變反應可用於將前驅體化合物轉化為式I化合物且記載於：*Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992。例如，可能的金屬催化官能化反應[諸如，使用有機錫試劑(施蒂勒反應)、格任亞試劑]以及使用氬親核劑的反應係記述於：‘*Palladium Reagents and Catalysts*’ [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] and *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* [Volume 1, Edited by Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0]。

保護基團

【0411】於多個前文所述的反應中，可能需要保護一或多個基團，以防止反應發生於分子上的非期望位置上。保護基團的實例，以及官能基團的保護及去保護方法可見於 *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)。

【0412】羥基基團可被保護為，例如，醚(-OR)或酯

($-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$)的形式，例如，為：第三丁醚；四氫吡喃(THP)醚；苄基、二苯甲基、或是三苯甲基醚；三甲矽基或第三丁基二甲矽基醚；或乙醯基酯($-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$)形式。

【0413】醛或酮基團可被分別保護為，例如，縮醛($\text{R}-\text{CH}(\text{OR})_2$)或縮酮($\text{R}_2\text{C}(\text{OR})_2$)，其中羰基($>\text{C}=\text{O}$)係以，例如，一級醇處理。藉由使用在酸存在下之大量過量水的水解反應，醛或酮基團可容易地再生。

【0414】胺基團可被保護為，例如，醯胺($-\text{NRCO}-\text{R}$)或胺甲酸酯($-\text{NRCO}-\text{OR}$)，例如，為：甲基醯胺($-\text{NHCO}-\text{CH}_3$)，胺甲酸苄酯($-\text{NHCO}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{Cbz}$ 或 $\text{NH}-\text{Z}$)，胺甲酸第三丁酯($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ， $-\text{NH}-\text{Boc}$)，胺甲酸 2-聯苯-2-丙酯($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ ， $-\text{NH}-\text{Bpoc}$)，胺甲酸 9-芴基甲酯($-\text{NH}-\text{Fmoc}$)，胺甲酸 6-硝基藜蘆基酯($-\text{NH}-\text{Nvoc}$)，胺甲酸 2-三甲矽基乙酯($-\text{NH}-\text{Teoc}$)，胺甲酸 2,2,2-三氯乙酯($-\text{NH}-\text{Troc}$)，胺甲酸烯丙酯($-\text{NH}-\text{Alloc}$)，或胺甲酸 2-(苯基磺醯基)乙酯形式。

【0415】例如，在含有胺基基團的式(I)化合物內，胺基基團可藉助於前文所定義的保護基加以保護，一較佳的基團為第三丁氧羰基(Boc)基團，同時導入另外的官能化反應。當需要有後續之胺基基團的修飾反應時，保護基團在整過反應次序中可保持著，而得到N-經保護的式(I)化合物，其接著可藉由標準方法(例如，在Boc基團的情況下，用酸處理)進行去保護，而得到式(I)化合物。

【0416】胺類(諸如，環狀胺類及雜環的N-H基團)之

其他保護基包括：甲苯磺醯基(tosyl)及甲烷磺醯基(mesyl)基團，苄基基團，諸如，對甲氧苄基(PMB)基團及四氫吡喃基(THP)基團。

【0417】羧酸基團可被保護為酯，例如，為： C_{1-7} 酯(例如，甲酯；第三丁酯)； C_{1-7} 鹵基烷酯(例如， C_{1-7} 三鹵基烷酯)；三 C_{1-7} 烷基矽基- C_{1-7} 烷酯；或 C_{5-20} 芳基- C_{1-7} 烷酯(例如，苄酯；硝基苄酯；對甲氧基苄酯)的形式。硫醇基團可被保護為，例如，硫醚(-SR)，例如，為：苄基硫醚；乙醯胺基甲醚(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)形式。

本發明化合物之單離及純化

【0418】本發明之化合物可根據具習於此藝之士熟知的標準技術加以單離及純化，且如是方法之實例包括層析技術，諸如，管柱層析法(例如，快速層析法)及HPLC。在純化化合物上特別有用的技術係製備液相層析法，其使用質譜作為偵檢自層析管柱排出之已純化化合物的工具。

【0419】製備LC-MS係用於純化小的有機分子(諸如，本文所敘述之化合物)的標準且有效的方法。液相層析(LC)及質譜法(MS)的方法可加以變化，以提供粗製物較佳的分離以及改良之MS試樣偵檢。製備梯度LC方法的最適化包含改變管柱、揮發性洗提劑與修飾劑、以及梯度。方法係最適化製備LC-MS方法以及將彼等用於純化化合物的技藝上已熟知者。如是方法記載於：Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS;

J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9。如是之經由製備 LC-MS 純化化合物之系統的實例記述於下文之本申請案的實施例段落(標題為「質量定向純化 LC-MS 系統」)。

【0420】式(I)化合物及其鹽類之再結晶的方法可藉由習於此藝之士熟知的方法來進行，參見，例如，(P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Chapter 8, Publisher Wiley-VCH)。由有機反應得到的產物在直接自反應混合物單離出時，很少係純的。若化合物(或其鹽類)為固體，則其可加以純化及/或自適當的溶劑再結晶而結晶化。良好的再結晶溶劑在升高的溫度下應溶解中等量的待純化物質，但在較低的溫度下，僅溶解少量的物質。其於低溫下，應容易地溶解雜質或完全不溶解。最後，該溶劑應可輕易地自純化的產物移除。這通常係意指其具有相對較低的沸點且習於此藝之士將知悉特定物質之再結晶溶劑，或是若無法獲得該資料，則會對數種溶劑進行測試。可使用溶解所有不純物質之最少量的熱溶劑，以得到良好產率之純化物質。在實施時，使用比所需要者多 3-5% 的溶劑，溶劑才不

會飽和。若不純的化合物含有不溶於溶劑的雜質，則接著該雜質可藉由過濾法移出，然後讓溶液再結晶。此外，若不純的化合物含有微量的有色物質(非化合物原有的)，則可藉由將少量的脫色劑(例如，活性碳)添加至熱溶液中，予以過濾，然後令其結晶化。通常結晶化係在溶液冷卻的同時發生的。若不然，可藉由將溶液冷卻至室溫以下或是藉由添加純物質之單一晶體(種晶)，來誘發結晶化。亦可進行再結晶化及/藉由使用抗溶劑或共溶劑，使產量最佳化。在此情況下，化合物係於升高的溫度下溶於適當溶劑，進行過濾，然後添加另外的溶劑(所要之化合物於其中具有低溶解度)，以協助結晶化。然後，使用真空過濾，一般性地單離出晶體，予以清洗，然後乾燥(例如，於烘箱中或經由脫水作用)。

【0421】純化方法之其他實例包括昇華，其包括：於真空下的加熱步驟(例如，使用冷指)，以及自熔體的結晶化(Crystallization Technology Handbook 2nd Edition, edited by A. Mersmann, 2001)。

生物作用

【0422】本發明之化合物設想可用於醫藥或治療。本發明之化合物、彼等之子群以及實例已經顯示可抑制 SHP2。如是之抑制作用導致腫瘤細胞增生的抑制以及對於癌細胞之 T 細胞免疫反應的活化，而可用於預防或治療本文所敘述的疾病狀態或病況，例如，下文所討論的疾病

及病況以及前文之「本發明之背景」段落所敘述之 **SHP2** 發揮作用的疾病及病況。因此，例如，本發明之化合物設想可用於改善或降低癌症的發病率、預防或治療 **SHP2** 所媒介的疾病或病況，例如，在 **MAPK** 途徑之上流組分(諸如，**RAS**、**KRAS**及**NRAS**)內有活化突變的癌症或是受體酪胺酸激酶(**RTK**)活化的癌症。本發明之化合物可用於治療成人族群。本發明之化合物可用於治療小兒族群。

【0423】本發明之化合物已顯示為 **SHP2** 的優良抑制劑。式(I)化合物能夠結合至 **SHP2** 且展現出對於 **SHP2** 的效力。使用本文所敘述的分析方案以及其他技藝上已知的方法，本發明之化合物對抗 **SHP2** 的功效已使用本文所敘述的分析方案以及其他技藝上已知的方法，加以測定。詳而言之，式(I)化合物及其子群具有對於 **SHP2** 的效力。

【0424】本發明之某些化合物係 IC_{50} 值小於 $0.1\mu M$ (尤指小於 0.01 或 $0.001\mu M$) 者。

【0425】基於 **SHP2** 在細胞存活及增生(主要透過 **RAS-ERK** 訊息傳遞途徑的活化)，還有腫瘤形成內的角色，**SHP2** 功能已與許多疾病有牽連。由於化合物對於 **SHP2** 具有親和性，結果彼等被預料可證明有用於治療或預防一系列疾病或病況，包括：與細胞堆積有關的疾患(例如，癌症、自體免疫疾患、發炎及再狹窄)、因過度細胞凋亡而導致細胞損失的疾患(例如，中風；心臟衰竭；神經退化，諸如，阿茲海默氏症、帕金森氏病、亨汀頓氏舞蹈症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、**AIDS**、缺血症(中風、

心肌梗塞)以及骨質疏鬆症，或是用於治療自體免疫疾病，諸如，多發性硬化症(MS)。

【0426】因此，如本文所定義之本發明之化合物亦被設想可用於治療其他病況，諸如，發炎、肝炎、潰瘍性大腸炎、胃炎、自體免疫性、發炎、再狹窄、中風、心臟衰竭、神經退化病況(諸如，阿茲海默氏症、帕金森氏病、亨汀頓氏舞蹈症、肌強直性營養不良、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症)、AIDS、缺血症(諸如，外傷性腦損傷、脊椎損傷、腦缺血、腦缺血/再灌注(I/R)損傷、急性及慢性CNS損傷缺血、中風或心肌梗塞)、肌肉骨骼性統的神經退化性疾病(諸如，骨質疏鬆症)、自體免疫疾病(諸如，多發性硬化症(MS)及第一型糖尿病)、以及眼疾病(諸如，由於計畫性細胞死亡的控制失控所造成之視網膜變性)。

【0427】由於化合物具有對抗SHP2之活性，結果彼等被設想可證明有用於治療或預防增生性疾患，諸如，癌症。

【0428】可被治療(或抑制)之癌症(以及彼等之良性對應病症)的例子包括(但不侷限於)下列的腫瘤：上皮來源(腺瘤及各種類型的上皮細胞癌，包括腺癌、鱗狀上皮細胞癌、移行細胞癌以及其他上皮細胞癌，諸如，膀胱及尿道的上皮細胞癌)、胸部、胃腸道(包括食道、胃、小腸、結腸、腸、結直腸、直腸及肛門)、肝臟(肝細胞癌)、膽囊及膽道系統、胰分泌腺、腎臟(例如，腎細胞惡性腫瘤)、肺(例如，腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細支氣管

肺泡線癌以及間皮瘤)、頭及頸部(例如,舌、頰腔、喉頭、咽、鼻咽、扁桃腺、唾液腺、鼻腔以及鼻竇)、卵巢、輸卵管、腹膜、陰道、陰戶、陰莖、睪丸、子宮頸、子宮肌層、子宮內膜、甲狀腺(例如,甲狀腺濾泡癌)、腦、腎上腺、攝護腺、皮膚及附屬器(例如,黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、角質棘皮瘤、發育異常性母斑);血液科惡性疾病(亦即,白血病、淋巴瘤)以及癌前血液科疾患以及境界惡性疾病,包括血液科惡性疾病以及淋巴系的相關病況(例如,急性淋巴球性白血病[ALL]、慢性淋巴球性白血病[CLL]、B-細胞瘤[諸如,瀰漫型大型B細胞淋巴瘤[DLBCL]]、濾泡性淋巴瘤、柏基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、外膜細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤以及白血病、自然殺手[NK]細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、髮樣細胞白血病、意義不明確之單株抗體球蛋白症、漿細胞瘤、多發性骨髓瘤、以及移植後的淋巴球增生性疾患);以及血液科惡性疾病及骨髓系相關病況(例如,急性骨髓性白血病[AML]、慢性骨髓性白血病[CML]、慢性骨髓單核球白血病[CMML]、嗜伊紅性白血球增多症候群、骨髓增生疾患(諸如,真性紅血球增生症)、本態性血小板增多症以及原發性骨髓纖維化、骨髓增生性症候群、以及前髓細胞白血病);間質來源的腫瘤,例如,軟組織、骨或軟骨的肉瘤,諸如骨肉瘤、纖維肉瘤、軟骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、艾文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、滑膜肉瘤、上皮樣肉瘤、胃腸道

基質瘤、良性與惡性的組織細胞瘤、以及隆凸性皮膚纖維肉瘤；中樞或周圍神經系統的腫瘤(例如，星細胞瘤(例如，神經膠瘤)、神經瘤與神經膠質母細胞瘤、腦脊髓膜瘤、室管膜瘤、松果體瘤以及神經鞘瘤)；內分泌腫瘤(例如，腦下垂體腫瘤、腎上腺腫瘤、胰島細胞腫瘤、副甲狀腺腫瘤、類癌以及甲狀腺的髓質癌)；眼部及附屬器腫瘤(例如，視網膜胚細胞瘤)；生殖細胞及滋養層細胞腫瘤(例如，畸胎瘤、精細胞瘤、惡性胚胎瘤、水囊狀胎塊及絨毛膜癌)；以及小兒與胚胎腫瘤(例如，神經管胚細胞瘤、神經芽細胞瘤、威爾姆氏腫瘤、以及原始神經外胚層腫瘤)；或是讓病患易罹患惡性疾病之先天性或其他的症候群(例如，著色性乾皮症)。

【0429】細胞的生長係受到嚴格控制的功能。癌症(一種異常細胞生長的病況)係當細胞以失控的方式複製(數目增加)、無法控制地生長(變得較大)及/或歷經因細胞凋亡(計畫性細胞死亡)、壞死、或失巢凋亡的細胞死亡減少時所造成的。於一體係中，異常的細胞生長係選自失控的細胞增生、過度的細胞生長或是減少的計畫性細胞死亡。特別地，異常細胞生長的病況或疾病為癌症。

【0430】因此，在用於治療包含異常細胞生長(亦即，失控及/或快速細胞生長)之疾病或病況的本發明之藥學組成物、用途或方法中，該包含異常細胞生長之疾病或病況，於一體系中，係癌症。

【0431】本發明之化合物可用於治療轉移及轉移癌。

轉移或轉移性疾病係由一個器官或身體部分蔓延至另一相鄰器官或身體部分之疾病的蔓延。本發明之化合物可治療的癌症包括：原發性腫瘤(亦即，在始發部位的癌細胞)、局部浸潤(穿透且滲入環繞局部區域內之正常組織的癌細胞)、以及轉移(或續發)腫瘤，亦即，由透過血液(血因擴散)或經由淋巴管或穿過體腔[橫貫體腔(trans-coelomic)]循環至身體之其他部位及組織的惡性細胞所形成的腫瘤。本發明之化合物尤其可用於治療轉移及轉移癌。

【0432】於一體系中，血液科惡性疾病係白血病。於另一體系中，血液科惡性疾病係淋巴瘤。於一體系中，癌症係AML。於另一體系中，癌症係CLL。

【0433】於一體系中，本發明之化合物係用於預防或治療白血病，諸如，急性或慢性白血病，尤指急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、或是慢性骨髓性白血病(CML)。於一體系中，本發明之化合物係用於預防或治療淋巴瘤，諸如，急性或慢性淋巴瘤，尤指柏基特氏淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤或是瀰漫型大型B細胞淋巴瘤。

【0434】於一體系中，本發明之化合物係用於預防或治療急性骨髓性白血病(AML)或急性淋巴球性白血病(ALL)。

【0435】癌症可為對於使用SHP2抑制劑的治療敏感的癌症。癌症可為過度表現SHP2的癌症。癌症可為SHP2野生型的癌症。癌症可為突變SHP2的癌症。於一體系

中，癌症在 **SHP2** 內具有活化突變。

【0436】特定癌症包括：肝細胞癌、黑色素瘤、食道、腎、結腸、結直腸、肺(例如，**NSCLC**、間皮瘤或肺腺癌)、胸部、膀胱、胃腸道、卵巢以及攝護腺癌的癌症。

【0437】特定癌症包括帶有活化的 **SHP2**(活化突變、放大及/或 **SHP2** 野生型過度表現)者，例如，肝細胞癌、胸部、肺、結腸及神經胚細胞瘤的癌症。

【0438】特定的癌症包括在 **RAS-RAF-MEK-ERK** 途徑內有致癌基因變異(**oncogenic alterations**)(包括突變形式的 **KRAS**)者。

【0439】特定的癌症包括其中 **RTK** 活性驅動疾病或對於癌症治療之抗性的癌症。

【0440】本發明之化合物尤其可用於治療或預防與升高之 **Ras**、**BRAF** 及/或 **MEK** 訊息傳遞之存在相關聯或以其為特徵之類型的癌症。

【0441】升高位準的 **Ras**、**BRAF** 或 **MEK** 訊息傳遞可見於許多癌症且與預後不良相關聯。此外，帶有活化 **Ras** 突變的癌症亦對於 **SHP2** 抑制劑敏感。升高位準之 **Ras** 訊息傳遞以及 **Ras** 內的突變可藉由本文文所概述的技術鑑別。

【0442】癌症之另一子集係由 **NRas** 黑色素瘤及 **NRas AML** 所組成。

【0443】癌症之另外的子集係由 **KRas** 肺癌、**KRas** 胰臟癌以及 **KRas** 結直腸癌(**CRC**)所組成。

【0444】於一體系中，癌症係結直腸、胸部、肺及腦的癌症。

【0445】於一體系中，癌症係小兒癌症。

【0446】於一體系中，癌症係乳癌、白血病、肺癌、肝癌、胃癌、喉頭癌或是口腔癌。

【0447】可藉由標題為「診斷方法」之段落所羅列的方法，來測定一特定癌症是否為對於 **SHP2** 抑制劑敏感者。

【0448】另一態樣提供了化合物用於製造供治療本文所敘述之疾病或病況(尤指癌症)之藥物的用途。

【0449】某些癌症對於使用特定藥物的治療有抗性。這可能係基於腫瘤的類型(最普遍的上皮惡性疾病係本質上有化學抗性的且攝護腺對於目前使用之化學治療或放射治療的方案係相對有抗性的)且抗性可隨著疾病的進展或隨著治療的結果，自然產生。在這方面，攝護腺的參考包括對於抗雄性激素治療[尤指阿比特龍(**abiraterone**)或安可坦(**enzalutamide**)]有抗性的前列腺、或是去勢抗性前列腺。類似地，多發性骨髓瘤的參考包括邁若米(**bortezomib**)不敏感多發性骨髓瘤或是頑固型多發性骨髓瘤且慢性骨髓性白血病的參考包括伊馬替尼(**imatinib**)不敏感的慢性骨髓性白血病以及頑固型慢性骨髓性白血病。就此方面而言，間皮瘤的參考包括對於拓撲異構酶毒素、烷化劑、抗微管蛋白劑、葉酸拮抗劑、鉑化合物以及放射治療有抗性的間皮瘤。黑色素瘤的參考包括對於用 **BRAF**

及/或MEK的治療有抗性。

【0450】化合物亦可用於治療腫瘤生長、致病機轉、對於化學及放射治療的抗性(藉由使細胞對化學治療敏感)且充作抗轉移劑。

【0451】所有類型之治療性抗癌介入皆必須增加施加於標的腫瘤細胞上的壓力。SHP2的抑制劑代表對於下列具有潛在性的一類化學治療劑：(i)使惡性細胞對於抗癌藥物及/或治療敏感；(ii)改善或減少對於抗癌藥物及/或治療之抗性的發生率；(iii)逆轉對於抗癌藥物及/或治療的抗性；(iv)增強抗癌藥物及/或治療的活性；(v)延緩或防止對於抗癌藥物及/或治療之抗性的發病。

【0452】於一體系中，本發明提供用於治療SHP2所媒介的疾病或病況。於另一體系中，SHP2媒介的疾病或病況係以SHP2過度表現及/或活性增加為特徵的疾病或病況。

【0453】另一態樣提供化合物用於製造供治療本文所敘述之疾病或病況(尤指癌症)之藥物的用途。

【0454】於一體系中，提供了用於預防或治療SHP2媒介之疾病或病況的化合物。

【0455】於一體系中，提供了藥學組成物，其包含有效量之至少一個如定義的化合物。於本發明之另一態樣中，提供了如本發明所定義之化合物。

【0456】於一體系中，提供了供預防或治療癌症的方法，其包含將包含至少一個如定義的化合物的藥物投藥給

哺乳動物的步驟。

診斷方法

【0457】在投藥式(I)化合物之前，可對病患進行篩選以測定該病患所處或可能罹患之疾病或病況是否為容易感受使用抑制 **SHP2** 之化合物的治療者。「病患」一詞包括人類及動物患者，諸如，靈長類，尤指人類病患。

【0458】例如，可對取自病患的生物試樣進行分析，以測定病患所處或可能罹患之疾病或病況(諸如，癌症)的特徵是否在於導致 **SHP2** 位準向上調控或 **SHP2** 之生化途徑下流向上調控之基因異常或異常蛋白質表現。

【0459】造成 **SHP2** 之活性化或敏化之如是異常的實例有：對於 **SHP2** 表現有影響之調控路徑的損失或抑制、受體或彼等之配體的向上調控、細胞遺傳的畸變或是受體或配體之突變變異體的存在。有向上調控之 **SHP2** (尤指 **SHP2** 之過度表現或活化突變體) 或是在 **Ras** 異型體(諸如，**KRAS**) 內包括有活化突變體之腫瘤可能對於 **SHP2** 的抑制劑特別敏感。

【0460】**Ras** 之突變已在細胞系及原發性腫瘤(包括，但不侷限於：黑色素瘤、結直腸癌、非小細胞肺癌、以及胰臟、攝護腺、甲狀腺、尿道以及上呼吸道的癌症)內檢測到(Cancer Res. 2012; 72: 2457-2467)。

【0461】「向上調控」一詞包括升高的表現或過度表現，包括基因放大(亦即，多重基因套數)、細胞遺傳的畸

變以及藉由轉錄或轉譯後效應之升高表現。因此，病患可進行診斷試驗，以偵測出 SHP2 之向上調控的標記特徵。

「診斷」一詞包括篩選。所謂標記，包含了基因標記，包括，例如，識別 SHP2 的放大或 SHP2 之突變的存在，或是識別 Ras 之突變(例如，KRAS)存在之 DNA 組成的測量。

「標記」一詞亦包括成為 SHP2 之向上調控之特徵的標記，包括蛋白質位準、蛋白質狀態以及前述蛋白質的 mRNA 位準。基因放大包括大於 7 套數，還有在 2 至 7 套數之間的增量。

【0462】供偵測 KRAS 突變的診斷分析法記載於 de Castro *et al. Br. J. Cancer.* 2012 Jul 10;107(2):345-51. doi: 10.1038/bjc.2012.259. Epub 2012 Jun 19, “A comparison of three methods for detecting KRAS mutations in formalin-fixed colorectal cancer specimens.”以及其中所引用的參考資料。

【0463】診斷試驗及篩選通常係於選自下列的生物試樣(亦即，身體組織或體液)上進行：腫瘤活體組織切片試樣、血液試樣(單離且富含脫落腫瘤細胞)、腦脊髓液、血漿、血清、唾液、糞便檢體、痰、染色體分析、胸水、腹膜液、頰抹片、皮膚檢體或尿液。

【0464】蛋白質之細胞遺傳畸變、基因放大、突變及向上調控的鑑別及分析方法係習於此藝之士已知的。篩選方法可包括(但不侷限於)標準方法，諸如，藉由習用 Sanger 或新一代測序方法的 DNA 順序分析法、逆轉錄酶聚

合酶鏈反應(RT-PCR)、RNA測序(RNAseq)、nanosttring雜交鄰近RNA nCounter分析、或是原位雜交，諸如，螢光原位雜交(FISH)或等位基因專一性聚合酶鏈反應(PCR)。較新的下一代定序(NGS)技術，諸如，大量平行定序，容許全外顯子定序或全基因體定序。

【0465】在RT-PCR的篩選中，腫瘤內的mRNA位準係藉由創造出cDNA複製，接著藉由PCR放大cDNA，來評估的。PCR放大的方法、引子的選擇以及放大的條件係習於此藝之士已知的。核酸操作及PCR係藉由標準方法來進行的，如記載於，例如，Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., or Innis, M.A. *et al.*, eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego。涉及核酸技術的反應及操作亦記述於Sambrook *et al.*, (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press。另外，可使用RT-PCR之市售套組(例如，Roche Molecular Biochemicals)，或是闡述於美國專利案號4,666,828、4,683,202、4,801,531、5,192,659、5,272,057、5,882,864、及6,218,529中的方法，彼等併入本文為參考。評估mRNA表現的原位雜交技術之例子可為螢光原位雜交(FISH)(參見Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649)。

【0466】一般而言，原位雜交包含下列主要步驟：

(1)將待分析的組織固定；(2)對試樣進行預雜交處理，以增加標的核酸的可近性，以及減少非專一性結合；(3)將核酸混合物雜交至生物結構或組織的核酸；(4)進行雜交後清洗，將雜交過程中未結合的核酸斷片移除；以及(5)偵測雜交的核酸斷片。用於如是應用的探子典型上係經標記的，例如，經放射性同位素或螢光報導子標記。某些探子係長到(例如，約50、100、或200個核苷酸至約1000或更多的核苷酸)足以能夠在嚴密的條件下，與標的核酸(單或複數)專一性雜交。供進行FISH的標準方法記述於：Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*。

【0467】基因表現圖譜的方法由(DePrimo *et al.* (2003), *BMC Cancer*, 3:3)所描述。簡而言之，步驟準則如下：使用供引動由多聚腺苷酸化mRNA進行之第一股cDNA合成的(dT)24寡聚物，由全RNA合成雙股cDNA；接著用隨機六聚體進行第二股cDNA合成。該雙股cDNA係用作為模板，用於使用生物素化核糖核苷酸之cRNA的活體外轉錄。根據Affymetrix (Santa Clara, CA, USA)所描述之步驟準則，將cRNA化學性地分斷，然後雜交至在人類基因組陣列上的基因專一性寡核苷酸探子。另外，單核苷酸同質

異形 (SNP) 陣列 (一種類型的 DNA 微陣列) 可用於偵測族群內的同質異形現象。

【0468】另外，由 mRNA 表現出的蛋白質產物可藉由腫瘤試樣之免疫組織化學、使用微滴定平盤的固相免疫分析、西方印漬術、二維 SDS-聚丙稀醯胺凝膠電泳、ELISA、流動式細胞測量術以及其他供偵測特定蛋白質之技藝上已知方法 (例如，毛細管電泳)，進行分析。偵測方法可包括特定位抗體 (site specific antibodies)。熟練技術人員將可認知到，所有如是已知技術可用於 SHP2 之向上調控的偵測、SHP2 或 SHP2 變異體或突變體的偵測、或是在本發明情況下之 SHP2 之負面調控劑的損失。

【0469】另外，蛋白質 (諸如，SHP2) 之異常位準可使用標準蛋白質分析，例如，本文所描述的分析法，加以測量。藉由使用諸如 Chemicon International 的分析法來測量蛋白質位準，亦可在組織試樣 (例如，腫瘤組織) 內，偵測出升高的位準或過度表現。相關的蛋白質可由試樣溶胞產物免疫沉澱析出且測量其位準。分析方法亦可包括標記的使用。

【0470】換言之，SHP2 過度表現或突變 SHP2 可由腫瘤活體組織切片來測量。

【0471】評估基因複本變化的方法包括普遍用於細胞遺傳學實驗室的技術，諸如，MLPA (多重連接探針擴增技術) (一種偵測異常複本數目的多重 PCR 方法)，或是可偵測基因放大、增量及缺失的其他 PCR 技術。

【0472】在適當的情況下，亦可使用功能前分析(ex-functional assays)，例如，測量癌症病患之循環白血病細胞，以評估對於使用 SHP2 抑制劑之挑戰的反應。

【0473】因此，所有此等技術亦可用於鑑別對於使用本發明化合物之治療特別適合的腫瘤。

【0474】因此，本發明之另一態樣包括根據本發明之化合物用於製造供治療或預防病患之疾病狀態及病況，該病患經過篩選且已確定罹患容易感受使用 SHP2 抑制劑的治療的疾病或病況，或有罹患該疾病或病況的風險。

【0475】本發明之另一態樣包括用於預防或治療選自擁有 SHP2 放大之部分人口集合的病患的癌症的本發明化合物。

【0476】本發明之另一態樣包括用於治療擁有 SHP2 負面調控劑損失之病患的癌症的本發明化合物。

【0477】本發明之另一態樣包括用於預防或治療選自擁有 MAPK 訊息傳遞途徑之 RTK 驅動活性化之部分人口子集合之病患的癌症的本發明化合物。

【0478】血管正常化的 MRI 測定(例如，使用 MRI 梯度回音、自旋回波以及對比強化來測量血液體積、相對血管大小、以及血管滲透性)結合循環生物標記，可用於鑑別適合用本發明之化合物治療的病患。

【0479】因此，本發明之另一態樣係供診斷及治療 SHP2 媒介之疾病狀態或病況的方法，該方法包含：(i)對病患進行篩選以確定該病患所處或可能罹患之疾病或病況

是否為容易感受使用 **SHP2**抑制劑的治療者；以及當病患之疾病或病況因而被表明為容易感受者之後，將本文所定義之式(I)化合物及其子群或實例投藥給病患。

本發明化合物之優點

【0480】式(I)化合物具有數個優於先前技藝化合物的優點。本發明之化合物在下列一或多個方面具有特別的優點：

- (i) 優越的效力；
- (ii) 優越的活體內功效；
- (iii) 優越的 PK；
- (iv) 優越的代謝安定性；
- (v) 優越的口服生體可用率；
- (vi) 優越的生理化學性質；及/或
- (vii) 優越的安全性或治療指數(TI)。
- (viii)

優越的效力及活體內功效

【0481】式(I)化合物對於 **SHP2**具有增加的親和性且尤其對抗已知對於 **SHP2**拮抗劑敏感之細胞系的細胞效力增加。

【0482】就藥學化合物而言，增強的標的參與作用(target engagement)係高度企求的性質，因為其使得藥物劑量減少且讓 **SHP2**活性及毒性最用之間有良好的分割

(「治療範圍(therapeutic window)」)。

【0483】式(I)化合物對於SHP2細胞系具有改良的細胞效力及/或改良的選擇性。由於對抗SHP2的效力增加，本發明化合物在癌症細胞系及活體模式內，具有增加的活體功效。

優越的PK及代謝安定性

【0484】式(I)化合物可能具有有利的ADMET性質，例如，較佳的代謝安定性(例如，如用小鼠肝臟微粒體測定得的)、較佳的P450圖譜、短的半生期及/或有利的廓清率(例如，低或高的廓清率)。吾人亦已發現到，許多式(I)化合物具有改良的PK圖譜。

【0485】此等特性賦予體循環內有更多藥物可到達適當的作用部位發揮其治療效果的優點。增加腫瘤內發揮藥理作用之藥物濃度可能導致改良的功效，因而使投藥的劑量降低。因此，式(I)化合物應呈現出降低劑量的必要條件且應更易於調配及投藥。

【0486】這造成SHP2活性及毒性之間的良好分割(「治療範圍」)。許多式(I)化合物之功效所要求的C_{max}降低了(基於較佳的SHP2效力及/或PK)。

優異的口服生體可利用率

【0487】預期地，本發明之化合物具有適於經口暴露(經口暴露或AUC)的生理化學性質。特別地，式(I)化合物

呈現出改良的口服生體可利用率或改良的經口吸收再現性。口服生體可用率可定義為化合物在藉由口服途徑給藥時之血漿濃度與化合物在藉由靜脈內(i.v.)途徑給藥時之血漿濃度的比例(F)，以百分比表示。

【0488】口服生體可用率(F值)大於10%、20%或30%(更特別地係大於40%)的化合物特別有利的是在於彼等可經口投藥而非或是還可非經腸投藥。

優異的生理化學性質

【0489】式(I)化合物具有有利的生理化學性質，尤指在酸性條件下的化學安定性及降低的親脂性。

【0490】親脂性可使用分配係數(logP)或分佈係數(logD)來測量。分配係數係未離子化化合物二個不互溶相(正辛醇及水)之間平衡時的濃度比，而分佈係數乃所有形式之化合物(離子化者加上未離子化者)在該二相中之各相內的濃度總和的比。高親脂性與不佳的似藥性質(drug like properties)有關，諸如，低水溶性、不佳的藥物動力性質(低口服生體可用率)、非想要的藥物代謝以及高雜泛性(promiscuity)。具有最佳親脂性的化合物可能在藥物發展上有較大的成功機會。然而，基於所涉及之標的的親脂性質，可挑戰達到降低的logP(或計算的logP、clogP)，同時將抑制蛋白質-蛋白質相互作用(PPIs)的效力維持在可接受的位準。

優異的安全性或治療指數(TI)

【0491】在1990年代後期，許多經美國食品藥物管理局批准的藥物在被發現因心臟功能障礙所造成的死亡有牽連時，不得不停止在美國的銷售。隨後發現此等藥物的副作用在於阻斷心臟細胞內之hERG通道所造成之心律不整的發生。hERG通道係鉀離子通道家族之一，該家族的第一個成員係1980年代後期，在突變的黑腹果蠅內鑑別出的(參見Jan, L.Y. and Jan, Y.N. (1990). A Superfamily of Ion Channels. Nature, 345(6277):672). The biophysical properties of the hERG potassium ion channel are described in Sanguinetti, M.C., Jiang, C., Curran, M.E., and Keating, M.T. (1995). A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. Cell, 81:299-307, and Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., and Robertson, G.A. (1995). HERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Potassium Channel Family. Science, 269:92-95.)。因此，hERG阻斷活性的排除在任何新藥的發展上，依然為重要的考量。

【0492】具有降低的hERG活性及/或良好之活性與hERG活性之間的分割的化合物具有較大的「治療範圍」或「治療指數」。測量hERG活性的方法一係膜片箝制電生理學方法。供測量功能性hERG活性之另外的方法包括：hERG結合分析，其可使用自安定表現hERG通道之細

胞單離出的市售細胞膜或是表現 hERG 活性通道的市售細胞系。

【0493】化合物亦可具有改良的心臟安全指數(CSI) [$CSI = hERG\ IC_{50} / C_{max}(\text{未結合})$] (Shultz et al, J. Med. Chem., 2011; Redfern et al, Cardiovasc. Res., 2003)。這可歸結於 hERG IC_{50} 的增加或是功效所要求的 C_{max} 降低(歸因於較佳的效力及/或 PK)。特定的化合物可能在活體內顯示 CV 優點。

【0494】特定化合物具有降低的 hERG 離子通道阻斷活性。化合物所具有之對抗 hERG 的平均 IC_{50} 值較化合物於細胞增生分析內的 IC_{50} 值大 30 倍、或大 40 倍、或大 50 倍。

藥學調合物

【0495】雖然活性化合物可單獨投藥，但是其通常係呈現為藥學組成物(例如，調合物)的形式。

【0496】因此，本發明還提供了如前文所定義的藥學組成物、及製造藥學組成物的方法，該藥學組成物包含(例如，摻合)至少一個式(I)化合物(以及本文所定義之彼等的子群)，連同一或多種藥學上可接受的賦形劑以及任意之本文所敘述之其他治療或預防藥劑。

【0497】藥學上可接受之賦形劑可選自，例如，載體(例如，固體、液體或半固體載體)、佐劑、稀釋劑、填料或增積劑、製粒劑、塗佈劑、釋控劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、防腐劑、抗氧化劑、緩衝劑、懸浮劑、增稠劑、

調味劑、甜味料、遮味劑、安定劑或任何其他習用於藥學組成物的賦形劑。各種類型藥學組成物之賦形劑的實例更加詳盡地列於下文。

【0498】 本文所用之術語「藥學上可接受的」係指化合物、材料、組成物、及/或劑量形式，在健全的醫藥判斷範圍內，適用於與患者(例如，人類患者)的組織接觸，而沒有過度的毒性、刺激、過敏反應、或是其他問題或併發症，與合理的利益/風險比相符。就與調合物內的其他成分相同的觀點來看，各賦形劑亦必須是「可接受的」。

【0499】 含有式(I)化合物之藥學組成物可根據已知的技術，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA，加以調合。

【0500】 藥學組成物可呈任何適合口服、非經腸、局部、鼻內、支氣管內、舌下、眼、耳、直腸、陰道內、或經皮投藥的形式。當組成物打算用於非經腸投藥時，彼等可經調合供靜脈內、肌內、腹膜內、皮下投藥或是藉由注射、輸注或其他遞送方式，供直接遞送至標的器官或組織。該遞送可為單次快速注射、或短期輸注或較長期輸注且可經由被動遞送(passive delivery)或是透過適當輸注泵或微量注射控制器(syringe driver)。

【0501】 適應於非經腸投藥之藥學調合物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、共溶劑、表面活性劑、有機溶劑混合物、環糊精、錯合劑、乳化劑(供形成及安定乳液調合物)、供形成微脂體

的微脂體成分、供形成聚合型凝膠的可凝膠化聚合物、冷凍乾燥保護劑、以及尤其供安定呈可溶形式之活性成分以及使調合物與預訂的接受者的血液呈等滲之藥劑的組合。供非經腸投藥之藥學組成物亦可採水性及非水性無菌懸浮抑的形式，其可包括懸浮劑及增稠劑(R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230)。

【0502】調合物可呈現於單位劑量或多劑量容器內(例如，密封的安瓿、小玻璃瓶以及預先填充藥品的針筒)，且可儲存於冷凍乾燥的條件下，僅需在使用之前，添加無菌液態載體，例如，注射用水。於一體系中，調合物係以在瓶內的活性藥學成分的形式提供，供隨後使用適當的稀釋劑加以回溶。

【0503】藥學調合物可藉由將式(I)化合物或其子群冷凍乾燥而製備得。冷凍乾燥係指將組成物凍乾的程序。因此，在本文中，凍乾及冷凍乾燥係用作為同義字。

【0504】即時調配的注射溶液及懸浮亦可由無菌粉末、粒劑及錠劑製備得。

【0505】本發明之供非經腸注射之藥學組成物亦可包含藥學上可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，還有供在使用前回溶為無菌注射溶液或分散液的無菌粉末。適當之水性及非水性載體、稀釋劑或賦形劑的例子包括：水、乙醇、多元醇類(諸如，甘油、丙二醇、聚乙二醇等等)、羧甲酸纖維素及其適當的混合物、

植物油(諸如，葵花油、紅花子油、玉米油或橄欖油)、以及注射用有機酯類(諸如，油酸乙酯)。適當的流動性可藉由，例如，使用增稠材料(諸如，卵磷脂)、藉由為維持必要的粒徑(在分散液的情況下)、以及藉由使用界面活性劑，加以維持。

【0506】本發明之組成物亦可含有佐劑，諸如，防腐劑、潤濕劑、乳化劑、以及分散劑。可藉由包含各種抗細菌劑及抗真菌劑，例如，對羥苯甲酸酯類、氯丁醇、苯酚、山梨酸等等，來確保預防微生物的作用。亦可能希望包含調節張力的藥劑，諸如，糖類、氯化鈉等等。藉由包含延緩吸收的藥劑，諸如，單硬脂酸鋁及明膠，可促成可注射藥學形式之長時間吸收。

【0507】於本發明之一典型體系中，藥學組成物係呈適合靜脈內投藥的形式，例如，注射或輸注的形式。就經靜脈內投藥而言，溶液可以原樣給藥，或是可在投藥前注入輸注袋(含有藥學上可接受賦形劑，諸如，0.9%鹽水或5%葡萄糖)。

【0508】於另一典型體系中，藥學組成物係呈適合皮下(s.c.)投藥的形式。

【0509】適合經口投藥之藥學劑型包括：錠劑(塗衣或未塗衣)、囊劑(硬或軟殼)、膠囊型錠劑、丸劑、口含錠、糖漿、溶液、粉末、粒劑、酏劑及懸浮液、舌下錠劑、植入劑或貼片(諸如，頰貼片)。

【0510】因此，錠劑組成物含有單位劑量之活性化合

物連同惰性稀釋劑或載體，諸如，糖或糖醇(例如，乳糖、蔗糖、山梨醇或甘露醇)；及/或非糖衍生的稀釋劑，諸如，碳酸鈉、磷酸鈣、碳酸鈣、或是纖維素或其衍生物(諸如，微晶纖維素(MCC)、甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基纖維素、以及澱粉類(諸如，玉米澱粉))。錠劑亦可含有標準成分，諸如，黏合及製粒劑(諸如，聚乙烯吡咯烷酮)、崩解劑(例如，膨脹交聯聚合物，諸如，交聯的羧基纖維素)、潤滑劑(例如，硬脂酸酯類)、防腐劑(例如，對羥苯甲酸酯類)、抗氧化劑(例如，BHT)、緩衝劑(例如，磷酸酯或檸檬酸緩衝劑)、以及發泡劑(諸如，檸檬酸鹽/碳酸氫鹽混合物)。如是賦形劑係熟知的且無需在此詳細討論。

【0511】錠劑可設計成在與胃液接觸時釋出藥物(立即釋放錠劑)或是在一段長時間內或在胃腸道的特定區域內，以控制的方式釋放(釋控錠劑)。

【0512】囊劑調合物可為硬明膠或軟明膠類型且可含有呈固態、半固態、或液態形式的活性組分。明膠囊可由動物明膠或是其合成的或植物衍生的對等物形成。

【0513】固體劑型(例如，錠劑、囊劑等)可塗衣或未塗衣。塗衣可充作為保護膜(例如，聚合物、蠟或清漆)或是充作為控制藥物釋放的機制或供美感或識別的目的。塗衣(例如，Eudragit™ 類型聚合物)可設計用來在胃腸道內的期望位置上釋放活性組分。因此，塗衣可經選擇以便在胃腸道內，於某些pH條件下降解，因而選擇性在胃或是在

迴腸、十二指腸、空腸或結腸內釋放出化合物。

【0514】替代塗衣，或是除了塗衣之外，藥物可呈現為固態基質，其包含控釋劑，例如，可適應於在胃腸道內以控制的方式釋放化合物的釋放延緩劑。另外，藥物亦可呈現於聚合物塗衣內，例如，聚甲基丙烯酸酯聚合物塗衣，其可適應於在胃腸道內的各種酸性或鹼性條件下，選擇性釋放化合物。另外，基質材料或釋放延緩塗衣可呈可蝕聚合物(例如，順丁烯二酸酐聚合物)的形式，其隨著劑型通過胃腸道，實質地持續被侵蝕。於另一替代方案中，塗衣可設計用來在腸管內的微生物作用下崩解。又另一替代方案為，活性化合物可調合於提供化合物等滲控制釋放的遞送系統。等滲釋放以及其遲釋或持續釋放調合物(例如，基於離子交換樹脂的調合物)可根據習於此藝之士熟知的方法製備得。

【0515】式(I)化合物可與載體調合且以奈米粒子的形式投藥，奈米粒子之表面增加有助於彼等的吸收。此外，奈米粒子提供了直接穿入細胞的可能性。奈米粒子藥物遞送系統描述於“Nanoparticle Technology for Drug Delivery”, edited by Ram B Gupta and Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, published 13th March 2006. Nanoparticles for drug delivery are also described in J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, and in Sinha *et al.*, Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) 5, 1909。

【0516】藥學組成物通常包含大約1重量%至95重量%活性成分以及99重量%至5重量%之藥學上可接受的賦形劑或賦形劑組合。一般而言，組成物包含大約20重量%至大約90重量%活性成分以及80重量%至約10重量%之藥學上可接受的賦形劑或賦形劑的組合。藥學組成物包含大約1%至大約95%(通常為大約20%至大約90%)之活性成分。根據本發明之藥學組成物可呈，例如，單位劑型，諸如，安瓿、小玻璃瓶、栓劑、預先填充藥品的針筒、糖衣丸、錠劑或囊劑的形式。

【0517】藥學上可接受賦形劑可根據所希望之調合物的物理形式，加以選擇，且可，例如，選自稀釋劑(例如，固體稀釋劑，諸如，填充劑或增積劑；以及液體稀釋劑，諸如，溶劑及共溶劑)、崩解劑、緩衝劑、潤滑劑、流動輔助劑、釋放控制(例如，釋放延緩或延遲聚合物或蠟)劑、黏合劑、製粒劑、顏料、可塑劑、抗氧化劑、防腐劑、調味劑、遮味劑、張力調節劑以及塗衣劑。

【0518】習於此藝之士具有選取用於調合物之成分的適當量的專業知識。例如，錠劑及囊劑通常含有0-20%崩解劑、0-5%潤滑劑、0-5%流動輔助劑及/或0-99%(重量/重量)填料/或增積劑(取決於藥物劑量)。彼等亦可含有0-10重量%聚合物黏合劑、0-5重量%抗氧化劑、0-5重量%顏料。緩釋錠劑還可含有0-99重量%聚合物(取決於劑量)。錠劑或囊劑之膜衣典型上含有0-10重量%控釋(例如，延遲)聚合物、0-3重量%顏料、及/或0-2重量%可塑劑。

【0519】非經腸調合物典型上含有 0-20 重量 % 緩衝劑、0-50 重量 % 共溶劑、及 / 或 0-99 重量 % 注射用水 (WFI)(取決於劑量以及是否經凍乾)。肌內長效調合物亦可含有 0-99 重量 % 油類。

【0520】供口服投藥之藥學組成物可藉由將活性成分與固體載體併合，如有必要，將所得到的混合物粒化，並且若有必要或需求，在添加適當賦形劑之後，將該混合物加工成錠劑、糖衣丸核心或囊劑，而得到。彼等亦可能併入聚合物或蠟質的基質，而使得活性成分以測定的量擴散或釋放。

【0521】本發明之化合物亦可調配為固體分散體。固體分散體乃二或多個固體之均勻的極細微分散相。固體溶液(分子分散系統)係一種固體分散體類型，其在藥學技術上的使用係廣為眾知的(參見 (Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)))且係用於增加溶解率且增加水溶性差之藥物的生體可用率。

【0522】本發明亦提供包含本文所敘述之固體溶液之固體劑型。固體劑型包括：錠劑、囊劑、咀嚼錠及分散或發泡錠劑。已知的賦形劑可與固體溶液摻合，以提供所希望的劑型。例如，囊劑可含有與(a)崩解劑及潤滑劑，或(b)崩解劑、潤滑劑及界面活性劑摻合的固體溶液。此外，囊劑可含有增積劑，諸如，乳糖或微晶纖維素。錠劑可含有與至少一個崩解劑、潤滑劑、界面活性劑、增積劑及助滑劑摻合的固體溶液。咀嚼錠可含有與增積劑、潤滑

劑、以及視需要之另外的甜味劑(諸如，人工甜味劑)、及適當調味劑摻合的固體溶液。固體溶液亦可藉由將藥物及適當聚合物之溶液噴霧至惰性載體(諸如，糖顆粒)(「糖丸」)的表面上，而形成。此等顆粒隨後可充填於囊劑內或壓縮成錠劑。

【0523】藥學調合物可以在單一包裝內含有整個治療過程的「病患藥包(patient packs)」，通常為泡鼓包裝，呈現給病患。病患藥包具有優於傳統處方(其中藥劑師係自大容量供應品分出病患的藥品供應)的優點，此優點在於病患隨時都可取得病患藥包內的包裝說明書，而這通常在病患的處方中係遺漏的。包裝說明書的納入已經顯示可改善病患對於醫師指示的依從性。

【0524】供局部使用及經鼻遞送之組成物包括：軟膏劑、乳膏劑、噴霧劑、貼片、凝膠、液滴以及植入劑(例如，眼內植入劑)。如是之組成物可根據已知的方法調合。

【0525】供直腸或陰道內投藥之調合物的例子包括：子宮托及栓劑，可由，例如，含有活性化合物之成型的可塑或蠟狀材料形成。活性化合物的溶液亦可用於直腸投藥。

【0526】供吸入投藥的組成物可採取可攜入粉末組成物或是液體或粉末噴霧劑的形式，且可使用粉末吸入器裝置或氣霧劑派藥裝置。如是裝置係已知的。就吸入投藥而言，粉狀的調合物通常包含活性化合物連同惰性固體粉狀

稀釋劑(諸如，乳糖)。

【0527】式(I)化合物通常係以單位劑型呈現，且因而通常含有充分的化合物，以提供所期望之生物活性位準。例如，調合物可含有1 ng至2 g的活性成分，例如，1 ng至2 mg活性成分。在此等範圍內，化合物之特定子範圍係0.1 mg至2 g活性成分(更通常為10 mg至1 g，例如，50 mg至500 mg)、或是1 μg至20 mg(例如，1 μg至10 mg，例如，0.1 mg至2 mg活性成分)。

【0528】就口服組成物而言，單位劑型可含有1 mg至2 g活性化合物，更通常為10 mg至1 mg，例如，50 mg至1 g，例如，100 mg至1 g。

【0529】活性化合物係以足以達到所期望之治療效果之量投藥給有需要的病患(例如，人類或動物病患)。

治療方法

【0530】如本文所定義之式(I)化合物及其子群可用於預防或治療SHP2媒介的一系列疾病狀態或病況。

【0531】化合物通常係投藥給需要如是之投藥的患者，例如，人類或動物病患，通常為人類。

【0532】化合物一般係以治療或預防上有用且通常無毒性之量投藥。然而，於某些情況下(例如，在危及生命之疾病的情況下)，投藥式(I)化合物的利益可能勝過任何毒性作用或副作用的缺點，在此情況下，以與一定程度之毒性有關聯的量投藥係可被視為是合乎需要的。

【0533】化合物可長期投藥，以維持有利的治療作用或可僅短期間投藥。另外，彼等可以連續的方式或是以提供間歇性給藥的方式(例如，脈衝式)投藥。

【0534】式(I)化合物之一般每日劑量可在每公斤體重 100 pg(微微克)至 100 mg 的範圍內。本發明之化合物亦可藉由單次快速或連續輸注進行投藥。

【0535】投藥化合物的量以及所使用之組成物類型與接受治療之疾病或生理情況的本質相應且由醫生來決定。

【0536】以使用呈單一藥劑形式的本發明化合物或將本發明之化合物與另外的藥劑(其係經由不同的機制來調控細胞生長，因而可治療癌症發生之二種特徵)併合，係有益的。併合實驗可，例如，如 Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regulat 1984;22: 27-55所敘述者進行。

【0537】本文所定義的化合物可以單獨治療劑的形式投藥，或是彼等可與一或多種其他治療特定疾病狀態(例如，腫瘤病，諸如前文所定義的癌症)的化合物(或治療法)一起以聯合療法的方式投藥。就前述病況的治療而言，本發明之化合物與一或多種其他藥劑(詳而言之，與其他抗癌劑或佐劑(治療法的輔助劑))併合用於癌症治療法係有利的。

【0538】當式(I)化合物係與一、二、三、四或多種其他治療劑(一般係一或二種，更通常為一種)一起以聯合療

法方式投藥時，化合物可同時或依順序投藥。在後者的情況下，二或多個化合物係於一段期間內且以足以確保達到有利或增效作用的量及方式投藥。

【0539】可理解的是，組合之各組分之投藥的典型方法及順序以及劑量與方案將取決於進行投藥之特定的其他藥劑以及本發明化合物、彼等之投藥途徑、被治療之特定腫瘤以及接受治療之特定宿主。

【0540】當呈組合形式時，根據本發明之化合物及一或多種其他抗癌劑的重量比係由習於此藝之士決定。前述比例及投藥的確切劑量與頻率係取決於所使用之特定的根據本發明之化合物及其他抗癌劑、被治療之特定病況、被治療之病況的嚴重性、特定病患之年齡、體重、性別、飲食、投藥時間以及一般身體狀況。此外，顯而易見地，有效的每日用量可根據接受治療之患者的反應及/或根據處方本發明化合物之醫師的評估，加以降低或增加。

【0541】本發明之化合物亦可與非化療性治療(諸如，放射療法、光動力療法、基因療法、外科手術及飲食控制)結合投藥。放射療法可為基本、舒緩、輔助、新輔助或預防的目的。

【0542】就與另外的化療劑一起用於聯合治療的用途而言，式(I)化合物以及一、二、三、四或更多個其他治療劑可，例如，一起調合為含有二、三、四或多個治療劑的劑型，亦即，含有所有組分的單一藥學組成物。於另一選擇中，個別的治疗劑可分別調合且一起呈現於套組形式

內，任意附有彼等的使用說明。

【0543】於另一體系中，本發明提供了本文所定義之化合物與另外的治療劑的組合。

【0544】於另外的體系中，本發明提供了藥學組成物，其包含本文所定義之化合物連同藥學上可接受的載體以及一或多種如前文所定義的治療劑。

【0545】於一體系中，藥學組成物包含式(I)化合物連同藥學上可接受的載體以及任意的一或多種治療劑。

【0546】於另外的體系中，本發明係關於根據本發明之組合用於製造供抑制腫瘤細胞生長之藥學組成物的用途。

【0547】於另一體系中，本發明係關於含有式I化合物及一或多種抗癌劑的產物，作為同時、分開或依順序用於治療患有癌症之病患的組合製劑。

【實施方式】

合成方法

【0548】藉由與下文之通用程序相似及/或類似的方法，可製備得下文所列的化合物。

【0549】下文的合成程序係提供用來例示所使用的方法；就給定的製備或步驟而言，所使用的前驅物不一定係衍生自根據所給定之說明內的步驟合成得的個別批次。

【0550】在化合物係描述為二個非鏡像異構物/表異構物之混合物的情況下，立體中心的組態未指定且係以直

線表示。

【0551】如習於此藝之士所理解的，使用所指出之計畫合成的化合物可以溶劑化物的形式(例如，水合物)存在，且/或含有殘留溶劑或少量雜質。以鹽形式單離出的化合物可為整數計量化學的(亦即，單-或二-鹽類)、或是可有中間計量化學。

【0552】下列某些化合物係以鹽的形式單離出的，例如，取決於純化方法中所使用的酸。某些化合物係以自由鹼形式單離出。

【0553】含有單一立體中心之化合物通常係使用製備型掌性HPLC(如通用方法中所敘述者)，在(或是朝向)合成順序的最終階段，以單一異構體的形式單離出。在此等情況下，根據IUPAC，使用「散列」或「實心」楔形線指定立體化學。除非另有說明，在立體中心的直線係表明化合物係以二種異構物的混合物形式存在。

【0554】含有第二個立體中心之化合物一般係藉由製備型非掌性及/或掌性HPLC，以單一異構物的形式單離出。

【0555】光學異構物可藉由彼等之光學活性特性化(亦即，+及-異構物，或是*d*及*l*異構物)。根據Cahn, Ingold and Prelog(參見*Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, 以及亦見於Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415)所開發的命

名法，立體中心亦可指派為「*R*或*S*」。

【0556】光學異構物可藉由多種技術，包括掌性層析法(於掌性撐體上進行的層析法)，進行分離，且如是之技術係習於此藝之士所熟知的。

【0557】作為掌性層析法的替代選擇，鹼性化合物之光學異構物可藉由與掌性酸類(諸如，(+)-酒石酸、(-)-焦麩胺酸、(-)-二甲醯基-L-酒石酸、(+)-苦杏仁酸、(-)-蘋果酸、以及(-)-樟腦磺酸)形成非鏡像異構鹽類；藉由優先結晶法，分離出該非鏡像異構鹽類；然後，將該鹽類解離產生自由鹼的個別鏡像異構物；加以分離。同樣地，酸性化合物之光學異構物可藉由與掌性鹼類(諸如，馬錢子鹼、辛可尼汀(Cinchonidine)、奎寧等等)形成非鏡像異構鹽類，加以分離。

【0558】另外，鏡像異構分離可藉由將鏡像異構純的掌性助劑共價鍵聯至化合物上，然後使用傳統方法(諸如，層析法)，進行非鏡像異構物分離，而達成。然後，在這之後接著將前述共價鍵聯裂解而產生適當的鏡像異構純的產物。實例可包括有製造酸性化合物的薄荷腦酯類。

【0559】在式(I)化合物係以二或多個光學異構形式存在的情況下，成對鏡像異構物中之一者可呈現出優於其他鏡像異構物的優點，例如，就生物活性而言。因此，於某些情況下，可能會期望僅使用成對鏡像異構物中的一者或是多個非鏡像異構物中之一者作為治療劑。

【0560】因此，本發明提供了含有式(I)化合物的組成

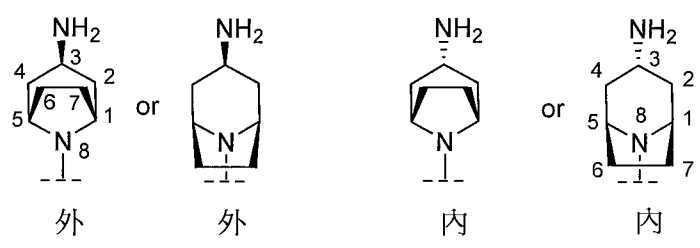
物，該式(I)化合物含有一或多個掌性中心，其中至少 55%(例如，至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%)的式(I)化合物係以單一光學異構物(例如，鏡像異構物或非鏡像異構物)的形式存在。於一通常的體系中，式(I)化合物之總量的 99%或更多(例如，實質上所有的)可以單一光學異構物(例如，鏡像異構物或非鏡像異構物)形式存在。

【0561】含有雙鍵的化合物在該雙鍵有 E (反側)或 Z (同側)立體化學。在二價環狀或(部分)飽和原子團上的取代基可具有順式-或反式組態。本文所用之術語「順式及反式」係根據 Chemical Abstracts nomenclature (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867)，且係指環部分體上之取代基的位置。

【0562】特別感興趣的是立體化學純的式(I)化合物。例如，當式(I)化合物係指定為 R 時，這意指化合物實質上不含 S 異構物。例如，若式(I)化合物係指定為 E 時，這意指化合物實質上不含 Z 異構物。術語「順式、反式、R、S、E 及 Z」係習於此藝之士所熟知的。

【0563】術語「外」(exo)及「內」(endo)係指橋聯的二環烷(諸如，經取代的莨菪烷)的立體化學，記載於 PAC, 1996, 68, 2193, basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996)。若取代基(例如，胺基基團)係定位朝向最高編號的橋，則給予其「外」的描述；若其係定位遠離最高編號的橋，則給予其「內」的描述。

當相同碳原子上有二個取代基時，術語「外及內」係指優先級較高的取代基。下面的數字係例示胺基莨菪烷在本專利說明書中係如何定義的圖形表示。



實施例

【0564】現在將參考下面的實施例所敘述的特定體系，例示(但非限制)本發明。化合物係使用，例如，自動命名套裝軟體(諸如，AutoNom (MDL))、使用IUPAC規則或是如化學品供應商所命名者，加以命名的。在實施例中，使用了下列縮寫。

【0565】

AcOH	乙酸
Aq.	水性
Boc	第三丁氧羰基
BuLi	丁基鋰
Cbz	羧苄基
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺

DMSO	二甲亞砜
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₂ O	乙醚
Et ₃ SiH	三乙基矽烷
HOAt	1-羥基氮雜苯並三唑
HPLC	高壓液相層析法
IPA	異丙醇
KO ^t Bu	第三丁氧鉀
LED	發光二極體
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
MS	質譜法
NaBH(OAc) ₃	三乙醯氧基硼氫化鈉
NaOEt	乙氧化鈉
NaOtBu	第三丁氧化鈉
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮
NMR	核磁共振光譜法
Pd/C	載於碳上的鈀
Pd ₂ (dba) ₃	參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀(II)
Pd(PPh ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈀(0)

石油	沸點範圍 40-60°C 之石油醚餾分
RT	室溫
sat	飽和的
SEM	2-(三甲基矽基)乙氧基甲基
SiO ₂	二氧化矽
TBAF	氟化四丁基銨
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
TMSOTf	三氟甲烷磺酸三甲基矽酯

合成方法

【0566】所有的起始物及溶劑皆係來自商業來源或根據文獻引用製備得的。除非另有說明，所有反應液皆有攪拌。有機溶液係例行地經無水硫酸鎂乾燥。氫化反應係於帕爾氫化器(Thales H-cube流動反應器)，在所述的條件或於一團氫氣下進行。微波反應係於係於CEM Discover and Smithcreator微波反應器內進行，使用可變功率微波輻射加熱至恆溫。正相管柱層析法係例行地於自動快速層析系統進行，諸如，使用預注二氧化矽(230-400目數，40-63μm)套筒的CombiFlash Companion 或CombiFlash RF系統。SCX係購自Supelco並且在使用前，用1M氫氯酸予以清洗。除非另有指明，待純化的反應混合物係先用甲醇稀釋並且用數滴的乙酸使其呈酸性。此溶液係直接裝填入

SCX並且用甲醇清洗。然後，藉由使用溶劑(諸如，於甲醇中的1% NH_3)的清洗，將所期望的物質稀釋。 NH_2 離子交換矽膠純化係使用Strata NH_2 (55 μm ，70 Å)管柱完成的，直接裝填入 NH_2 管柱並且用溶劑(諸如，甲醇)洗提。Biotage® KP-NH SNAP矽膠管柱係購自Biotage®。逆相純化係使用購自Biotage®的Biotage® SNAP Ultra C18矽膠管柱完成的。

NMR數據

【0567】 ^1H NMR光譜係於400 MHz的Bruker Avance III光譜儀、AL400 (400 MHz；JEOL製造)、Mercury 400 (400 MHz；Agilent Technologies, Inc.生產)、或500 MHz Bruker Avance III HD NMR光譜儀上獲得的。使用氯仿-*d*、二甲基甲醯胺或內部標準物四甲基矽烷的中央峰作為參考。就NMR數據而言，當指派定的質子數小於分子內的理論質子數時，明顯缺失的訊號係推定為被溶劑及/或水峰所遮蔽。此外，當光譜係於質子NMR溶劑內得到時，會發生NH及/或OH質子與溶劑的交換且因而如是訊號通常係不會被觀察到的。

分析及製備LC-MS系統

分析LC-MS系統及方法敘述

【0568】在下面的實施例中，化合物係使用下文所列的系統及操作條件，藉由質譜法加以特性化。當有不同同

位素之原子出現且引述單質量時，化合物所引述的質量係同一單位素質量(亦即，³⁵C1；⁷⁹Br等等)。

【 0569】

Shimadzu Nexera

HPLC系統： Shimadzu SIL-30AC 自動進樣器/2x Shimadzu LC-30AD泵

質譜偵檢器： Shimadzu LCMS-2020 單四極MS

第二個偵檢器： Shimadzu SPD-M20A 二極體陣列偵檢器

MS操作條件

Qarray DC電壓： 20V，ES Pos (-20V，ES Neg)

乾燥氣流： 20.0 L/分鐘

DL溫度： 300℃

加熱組合單元溫度： 350℃

霧化氣流： 1.5 L/分鐘

掃描範圍： 100-750 原子質量單位

離子化模式： ElectroSpray 正-負離子切換

Agilent 1290 Infinity II - 6130 LC-MS 系統

HPLC 系統： Agilent 1290 Infinity II

質譜偵檢器： Agilent 6130 單四極

第二個偵檢器： Agilent 1290 Infinity II二極體陣列偵檢器

MS操作條件

毛細管電壓：	3000V
碎裂器/增益：	70
增益：	1
乾燥氣流：	13.0 L/分鐘
氣體溫度：	350℃
霧化器壓力：	40 psig
掃描範圍：	150-1000 原子質量單位
鞘氣流溫度：	360℃
鞘氣流速：	10.0 L/分鐘
噴嘴電壓：	300 (+ve模式)/1750 (-ve模式)
離子化模式：	Agilent Jet Stream

Electrospray正-負離子切換

【0570】另外用SQD(Waters Corporation製造)，在下文的二條件下，測量LCMS光譜，且顯示出[M+H]⁺值。

MS偵檢：	ESI正離子
UV偵檢：	254 nm
管柱流速：	0.5 mL/分鐘
移動相：	水/乙腈(0.1%甲酸)
注射體積：	1 μL
方法	
管柱：	Acquity BEH, 2.1×50 mm，1.7 μm
梯度：	
時間(分鐘)	水/乙腈(0.1%甲酸)

0	95/5
0.1	95/5
2.1	5/95
3.0	停止

製備 LC-MS 系統以及方法的敘述

【0571】製備 LC-MS 係用於純化小有機分子(諸如，本文所敘述的化合物)的標準且有效的方法。液相層析(LC)及質譜法(MS)的方法可加以變化，以提供粗製物質之較佳分離以及改良之 MS 的試樣偵檢。製備梯度 LC 方法的最適化涉及管柱、揮發性稀釋劑與修釋劑、以及梯度的變化。方法係最適化製備 LC-MS 方法以及將彼等用於純化化合物的技藝上已熟知者。如是方法記載於：Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9。

【0572】數個經由製備 LC-MS 純化化合物的系統敘述於下文，然而，習於此藝之士可理解到，可使用所敘述者之替代系統及方法。由本文所提供的資料，或是使用替代的層析系統，習於此藝之士可藉由製備 LC-MS，將本文所

敘述的化合物純化。

質量定向純化 LC-MS 系統

【0573】製備 LC-MS 係用於純化小有機分子(諸如，本文所敘述的化合物)的標準且有效的方法。液相層析(LC)及質譜法(MS)的方法可加以變化，以提供粗製物質之較佳分離以及改良之 MS 的試樣偵檢。製備梯度 LC 方法的最適化涉及管柱、揮發性稀釋劑與修釋劑、以及梯度的變化。方法係最適化製備 LC-MS 方法以及將彼等用於純化化合物的技藝上已熟知者。如是方法敘述於：Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/ mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9。

【0574】經由一個製備 LC-MS 純化化合物的如是系統敘述於下文，然而，習於此藝之士可理解到，可使用所敘述者之替代系統及方法。詳而言之，基於正相製備 LC 的方法可用於取代本文所敘述的逆相方法。大多數製備 LC-MS 系統利用逆相 LC 及揮發性酸性修飾劑，因為此方法途徑對於小分子的純化非常有效且因為稀釋劑與正離子電灑質譜法相容。如前述分析方法所概述之其他層析用溶液

(例如，正相 LC、另外的經緩衝移動相、鹼性修飾劑等)的使用可選擇用來純化化合物。

Agilent 1260 LC-MS製備系統

【 0575 】

硬體：

自動取樣器：G2260A Prep ALS

泵：2x G1361A Prep Pumps(供製備流梯度用)，
G1311C Quat Pump VL(供泵送製備泵內的修飾劑用)以及
G1310B Iso Pump(供補充泵流用)

UV偵檢器：G1365C 1260 MWD

MS偵檢器：G6120B Quadrupole LC-MS

分液收集器：2x G1364B 1260 FC-PS

G1968D主動分流器(Active Splitter)

【 0576 】

軟體：

Agilent OpenLab C01.06

Agilent MS操作條件：

毛細管電壓：3000 V

碎裂器/增益：70/1

乾燥氣流：12.0 L/分鐘

乾燥器體溫度：275°C

霧化器壓力：40 psig

氣化器溫度：200°C

掃描範圍：125-800原子質量單位
離子化模式：ElectroSpray 正離子模式

【 0577 】

管柱：

1. Waters XBridge Prep C18 5m OBD 100x19mm
一般用於基於碳酸氫銨的方法
2. Waters SunFire Prep C18 OBD 5m 100x19mm
一般用於基於TFA的方法
3. Waters XBridge Prep Phenyl 5m OBD 100x19mm
一般用於基於中性pH乙酸銨的方法
4. Supelco Ascentis RP-Amide 5m 100x21.2mm
一般用於基於甲酸的方法
5. Phenomenex Synergi Fusion-RP 4m 100x21.2mm
一般用於基於甲酸的方法

【 0578 】

洗提劑：

溶劑 A：水

溶劑 B：乙腈

溶劑 C：選自可用的修飾劑：

2.5%於水中的三氟乙酸

2.5%於水中的甲酸

250mM於水中的碳酸氫銨，pH 9.4

250mM乙酸銨

【 0579 】

補充溶劑：

90：10 甲醇：水+0.2%甲酸(適用於所有層析類型)

【0580】

方法：

根據分析圖錄(analytical trace)，選擇最適當的製備層析類型。典型的例程係使用最適合化合物結構之層析類型(低或高 pH)，來執行分析 LC-MS。一旦分析圖錄顯示出良好的層析，則選擇相同類型之適合的製備方法。低及高 pH 層析方法皆可用的典型執行條件為：

流速：25 mL/分鐘

梯度：通常所有的梯度皆有使用 95% A+5% B (另有修飾劑 C)的起始 0.4 分鐘步驟。然後，根據分析圖錄，選擇 6.6 分鐘梯度，以便達到良好的分離(例如，就早期保持的化合物而言為 5%至 50%B；對於中間保持的化合物而言為 35%至 80%B 等等)。

清洗：在梯度結束時進行 1.6 分鐘清洗步驟

補充流速率：0.8 mL/min

【0581】

溶劑：

所有的化合物通常皆溶於 100% 甲醇或 100% DMSO。

由所提供的資料，習於此藝之士可藉由製備 LC-MS 純化本文所描述的化合物。

Waters Fractionlynx 系統

【 0582 】

硬體：

2767 Dual Loop自動取樣器/分液收集器

2525製備泵

CFO (管柱流體組成體)，供管柱選擇用

RMA (試劑管理器)，作為補充泵

Waters ZQ質譜儀

Waters 2996光二極體陣列偵檢器

Waters ZQ質譜儀

【 0583 】

軟體：

Masslynx 4.1

Waters MS執行條件：

毛細管電壓： 3.5 kV (3.2 kV on ES Negative)

進樣錐電壓： 25 V

源溫度： 120℃

倍增器： 500 V

掃描範圍： 125-800 amu

離子化模式： ElectroSpray 正離子模式或
ElectroSpray負離子模式

另外，逆相製備型HPLC管柱層析可在下列條件下進行。

管柱 CAPCELL PAK C18 AQ (SHISEIDO
製造)，30x50 mm，5μm

UV偵檢器：254 nm
管柱流速：40 mL/分鐘
移動相：水/乙腈(0.1%甲酸)
注射體積：1.0 mL
Basic gradient method：基本梯度方法
水/乙腈 0%-50% (8分鐘)

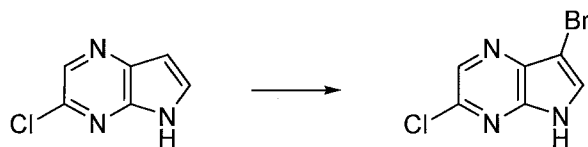
非掌性製備層析法

【0584】如所指示的，化合物實施例已使用根據 Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007中敘述之建議所開發的方法，進行了HPLC純化。

掌性製備層析法

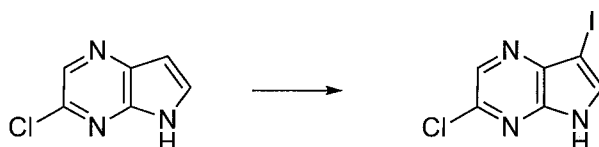
【0585】使用掌性固定相(CSPs)的製備分離乃應用於鏡像異構物混合物之解析的固有技術。同等地，其可應用於非鏡像異構物及非掌性分子的分離。方法係最適化於CSPs進行之製備型掌性分離以及將彼等用於純化化合物的技藝上已熟知者。如是之方法記載於 Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998。

製備例 1：7-溴-3-氯-5H-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪



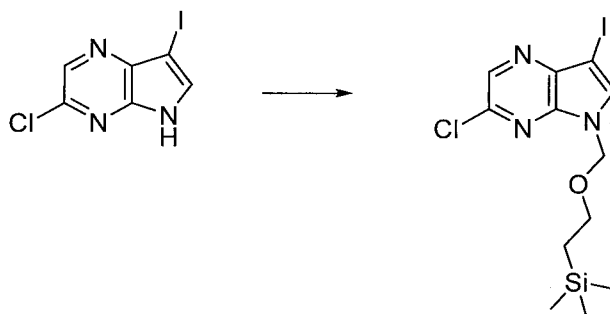
【0586】於氮氣下，將 *N*-溴琥珀醯亞胺 (25.5 g, 0.143 mol) 逐漸地添加至 3-氯-5*H*-吡啶並 [2,3-*b*]吡嗪 (20 g, 0.13 mol) 於 DMF (200 mL) 所形成之已經冰浴冷卻、已攪拌過的混合物中。令該混合物熟成一整夜，予以溫熱至周溫。添加水 (200 mL) 並且於室溫下，將所得到的漿狀物攪拌 1 小時。藉由過濾單離出固體，先後用水 (100 mL) 及石油 (100 mL) 予以清洗，並且於真空中、40℃ 下乾燥一整夜，而得到標題化合物 (27.7 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 12.73 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.18 (1H, d)。

製備例 2：3-氯-7-碘-5*H*-吡啶並 [2,3-*b*]吡嗪



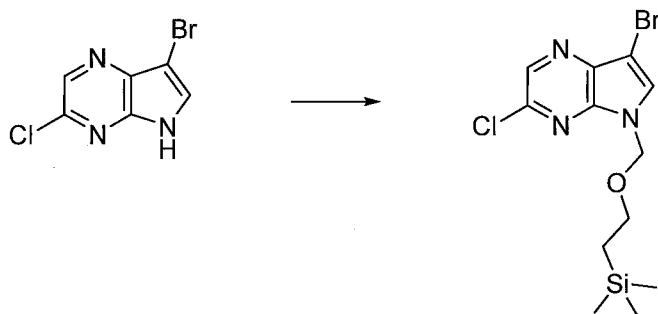
【0587】於室溫下，將 *N*-碘琥珀醯亞胺 (7.88 g, 35 mmol) 添加至 3-氯-5*H*-吡啶並 [2,3-*b*]吡嗪 (5.36 g, 35 mmol) 於 DMF (175 mL) 所形成的溶液中。於室溫下，將該反應液攪拌 1 小時。添加水直到沉澱發生。藉由真空過濾法收集固體，用水予以清洗並且於真空烘箱中乾燥 24 小時，而得到標題化合物 (9.06 g)。MS : [M+H]⁺ = 279。

製備例 3：3-氯-7-碘-5-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基]-5H-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪



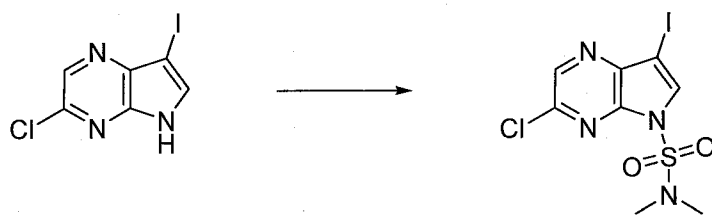
【0588】將 3-氯-7-碘-5H-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪 (9.06 g, 32.6 mmol) 溶於 THF (163 ml) 並且在 1 小時期間，於 0-4℃ (冰浴) 下，逐份添加氫化鈉 (60%，於礦油中，1.70 g, 42.4 mmol)。將該反應液溫熱至 11℃，然後予以冷卻至 0-4℃ (冰浴)。在溫度維持於 7℃ 以下的情況下，逐滴添加 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯 (7.07 g, 42.4 mmol)，並且將該深紅色/橘色溶液攪拌 1 小時且溫熱至室溫，歷時 2 小時。添加飽和的 NH₄Cl 並且用乙酸乙酯 (3x) 萃取混合物。令合併的有機物通過相分離器並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (13 g)，MS：[M+H]⁺ = 410。

製備例 4：7-溴-3-氯-5-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基]-5H-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪



【0589】依與3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪類似的方式製備，但是使用7-溴-3-氯-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪，而得到標題化合物，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)：8.64 (1H, s), 8.38 (1H, s), 5.60 (2H, s), 3.54 (2H, t), 0.92-0.77 (2H, m), -0.08-0.10 (9H, m)。

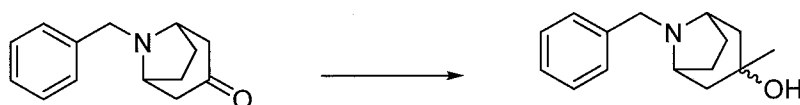
製備例5：3-氯-7-碘-*N,N*-二甲基-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-5-磺醯胺



【0590】將3-氯-7-碘-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪(5.0 g，17.93 mmol)溶於THF (89.6 mL)並且於1小時期間，在0-4°C (冰浴)下，逐份地添加氫化鈉(60%，於礦油中，0.932 g，23.31 mmol)。逐滴添加二甲基胺磺醯氯(2.5 mL，23.31 mmol)並且將該溶液攪拌18小時。添加飽和的NH₄Cl並且用乙酸乙酯(3x)萃取混合物。令合併的有機物通過相分離器

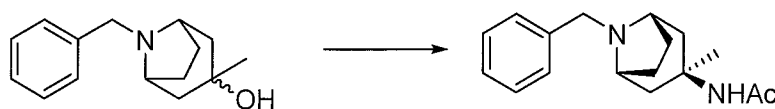
並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(DCM)，將殘留物純化，而得到標題化合物(3.12 g)， ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.76 (1H, s), 8.34 (1H, s), 2.97 (6H, s)。

製備例 6：8-苄基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇



【0591】於 MeCN-乾冰浴中，將 3.0 mol/L 氯化甲基鎂 (於 THF 溶液中，29.4 mL，88.4 mmol) 添加至 8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酮(4.28 g，19.9 mmol) 於 THF (47.0 mL) 的溶液中，並且在該溫度下，將反應液攪拌 30 分鐘，然後於室溫下攪拌 20 小時。於 0°C 下，添加飽和的 NH_4Cl 溶液並且用乙酸乙酯萃取混合物。用水及飽和的氯化鈉溶液清洗合併的有機層，並且令其經無水硫酸鈉乾燥。過濾掉乾燥劑後，於減壓下將溶劑移除。藉由矽膠管柱層析法(NH 矽膠，梯度洗提，20-50%， CH_2Cl_2 ：石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(4.50 g)。MS：[M+H] $^+$ = 232。

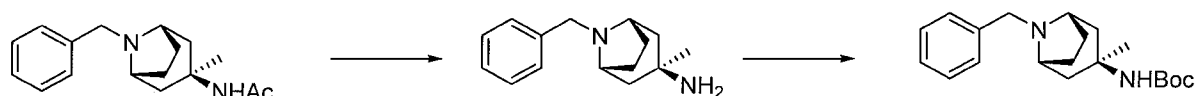
製備例 7：N-{內-8-苄基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}乙醯胺



【0592】於 15 分鐘期間、0°C 下，將濃硫酸(18 mL)逐

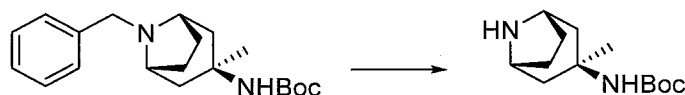
滴添加至 8-苄基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇 (4.28 g, 18.48 mmol) 於乙腈 (26 mL) 所形成的溶液中，並且於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物倒入冰 (大約 200 g) 中，並且用 5 mol/L 氫氧化鈉溶液 (大約 100 mL) 予以鹼化 (大約 pH 10)。用乙酸乙酯萃取反應混合物。用水及飽和的氯化鈉溶液清洗合併的有機層，並且令其經無水硫酸鈉乾燥。過濾掉乾燥劑之後，於減壓下移除溶劑。用乙醚及石油清洗殘留物，而得到標題化合物 (2.45 g)。MS: $[M+H]^+ = 273$ 。

製備例 8： *N*-{內-8-苄基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}胺甲酸第三丁酯



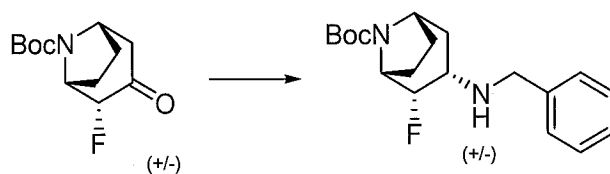
【0593】 將 6 mol/L 氫氯酸 (80 mL) 添加至 *N*-{內-8-苄基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}乙醯胺並且在 140℃ 下，將該混合物攪拌 11 天。於 0℃ 下，用 4 mol/L 氫氧化鈉溶液鹼化反應混合物，並且添加 1,4-二噁烷 (20 mL) 及二碳酸二第三丁酯 (3.93 g, 18.0 mmol)。於 0℃ 下，將該反應液攪拌 1 小時，並且於室溫下攪拌 18 小時。用乙酸乙酯萃取反應混合物。用水及飽和的氯化鈉溶液清洗合併的有機層，並且令其經無水硫酸鈉乾燥。過濾掉乾燥劑之後，於減壓下移除溶劑。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-10% MeOH-DCM)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (3.05 g)。MS: $[M+H]^+ = 331$ 。

製備例 9：N-{內-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}胺甲酸第三丁酯



【0594】將 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10重量%的Pd，637 mg，0.454 mmol)添加至 N-{內-8-苄基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}胺甲酸第三丁酯(3.0 g，9.08 mmol)於 MeOH (20 mL)所形成的溶液中，並且令該反應液於周圍壓力及室溫下，進行氫化24小時。令該反應液過濾通過矽藻土並且將濾液蒸發。用乙醚研磨殘留物，而得到標題化合物(1.86 g)。MS：[M+H]⁺ = 241。

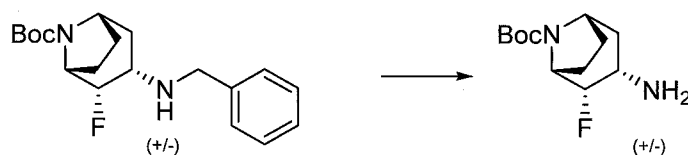
製備例 10：消旋-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(苄基胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【0595】將苄基胺(4.94 mL，45.24 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(13.08 g，61.70 mmol)添加至消旋-(1*S*,2*S*,5*R*)-2-氟-3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(10 g，41.1 mmol)於 DCE (97.93 mL)的溶液中。於室溫下攪拌18小時後，令反應液分溶於 DCM (100 mL)及飽和的碳酸鈉(200 mL)中。分離出有機層，令其通過相分離器並且於真

空中濃縮。令殘留物分溶於乙醚(100 mL)並且予以萃取至 0.1M HCl (3 x 100 mL)。用乙醚(300 mL)清洗合併的水性萃取物。用 5M NaOH 鹼化至達到 pH 9，用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取水相，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，將粗製物純化，而得到標題化合物(1.83 g)。¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 7.41-7.30 (4H, m), 7.30-7.23 (1H, m), 4.69 (1H, d), 4.50 (1H, s), 4.25 (1H, s), 3.85 (1H, d), 3.80 (1H, d), 3.05-2.82 (1H, m), 1.93 (2H, s), 1.87-1.79 (1H, m), 1.72 (1H, d), 1.65-1.51 (2H, m), 1.47 (9H, s)。

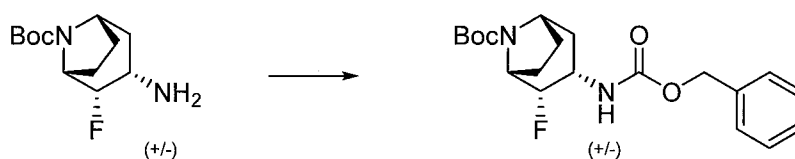
製備例 11：消旋 -(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-胺基 -2-氟 -8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【 0596 】 將消旋 -(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(苄基胺基)-2-氟 -8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.419 g，1.25 mmol)及 Pd/C (10%，0.133 g，0.13 mmol)溶於冰乙酸/乙醇(1：3，6.27 mL)並且於1巴的氫氣氛下攪拌2小時。使用 GF/A 玻璃微纖維過濾器，過濾混合物並且令其於真空中濃縮。讓殘留物分溶於氯仿/IPA (9：1)(5.0 mL)及飽和的碳酸氫鈉(5.0 mL)。用氯仿/IPA (9：1)萃取水相，並且令合併的有機物通過相分離器並且於真空中進行濃縮，而得到標題

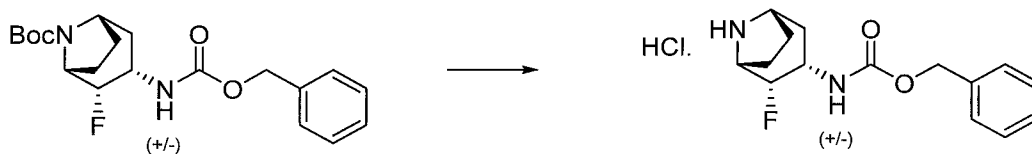
化合物 (305 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 4.46-4.37 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.07 (1H, s), 3.00-2.81 (1H, m), 1.79 (2H, d), 1.64-1.43 (5H, m), 1.43-1.34 (9H, m)。

製備例 12：消旋-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[(苄氧基)羰基]胺基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



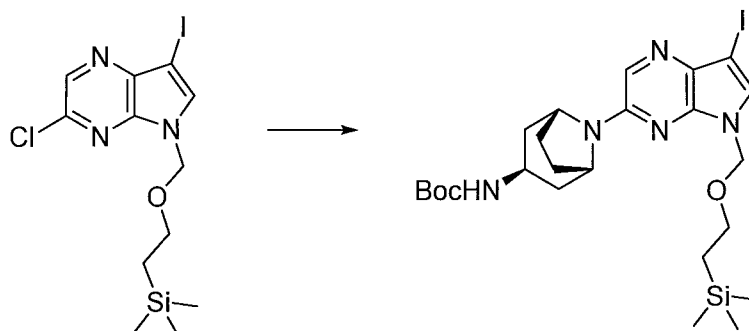
【 0597 】在冰冷卻下，將 DIPEA (0.653 mL，3.75 mmol)及氯甲酸苄酯 (0.213 mL，1.50 mmol)添加至溶於 DCM/THF (8 : 1，6.25 mL)的消旋-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (305 mg，1.25 mmol)。於室溫下，將所得到的混合物攪拌 18 小時。將飽和的碳酸氫鈉溶液添加反應混合物，用二氯甲烷予以萃取三次。令合併的有機物通過相分離器並且於真空中進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-40%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (487 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 7.37 (5H, s), 5.77 (1H, s), 5.05 (2H, s), 4.56 (1H, d), 4.35 (1H, s), 4.13 (1H, s), 4.01-3.73 (1H, m), 1.91-1.49 (6H, m), 1.40 (9H, s)。

製備例 13：消旋-*N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氯酸鹽



【0598】於室溫下，將4M HCl (於2.15 mL的1,4-二噁烷中)添加至消旋-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.487 g，1.29 mmol)(於2.15 mL之DCM中)，並且攪拌1.5小時。於真空中，將反應液濃縮，而得到標題化合物(404 mg)。¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 7.49-7.28 (5H, m), 5.14 (2H, s), 4.38-4.24 (1H, m), 4.17-3.98 (2H, m), 2.32-2.06 (4H, m), 2.03 (2H, dd)。

通用程序1：*N*-[內-8-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



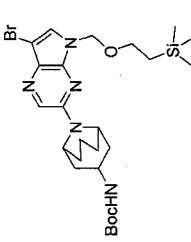
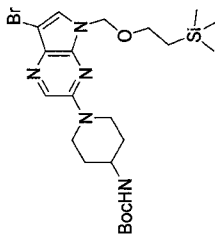
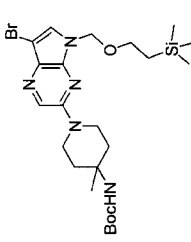
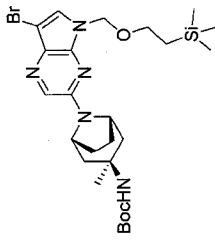
【0599】將3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪(2.90 g，7.08 mmol)、*N*-(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯(3.20 g，14.2 mmol)及NMP (6.0 mL)裝入30 mL的微波用試管。對該試管

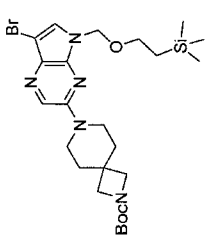
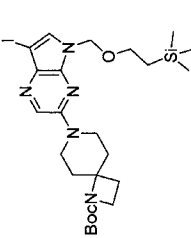
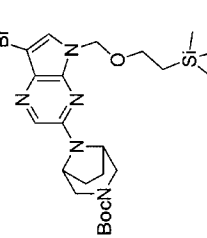
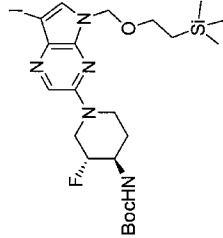
進行脫氣並且回填 N_2 (3x)。添加二異丙基乙胺 (2.47 mL, 14.2 mmol)，並且將試管加蓋，予以密封並且在沙浴內，於 $150^\circ C$ 下，加熱三天。冷卻後，用乙酸乙酯稀釋反應液，然後用鹽水/飽和的含水 NH_4Cl (3x) 予以清洗。將有機相乾燥 ($MgSO_4$) 並且進行蒸發。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，5-35%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (2.59 g)。MS: $[M+H]^+ = 600.2$ 。

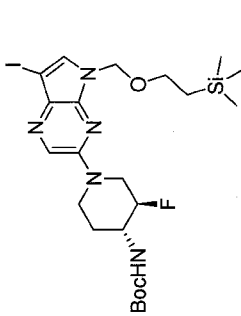
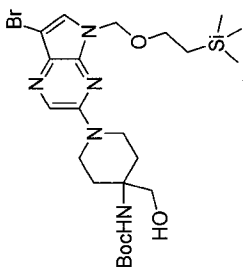
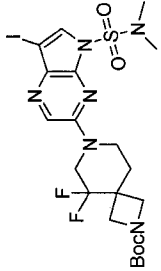
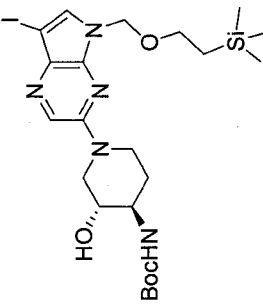
【0600】下文表 1 之化合物係使用與通用程序 1 所敘述者類似的程序，由適當之經取代之經保護的吡啶並吡嗪開始且改變胺 (如前文所敘述地合成的)，以所指出的任何顯著變異，而製備得的。

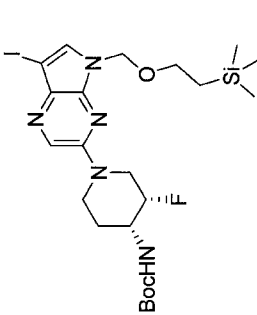
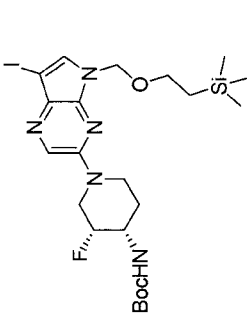
表 1

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[外-8-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基甲酸第三丁酯	552	如通用程序 1，使用 7-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪、N-(外-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯及 DMSO 而非 NMP (作為溶劑)，加熱 18 小時，而製備得的。
	N-[外-8-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基甲酸第三丁酯	600	如通用程序 1，使用 3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪及 N-(外-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯，加熱 96 小時，而製備得的。
	N-[內-8-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基甲酸第三丁酯	552	如通用程序 1，使用 7-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪及 DMSO 而非 NMP (作為溶劑)，加熱 12 小時，而製備得的。
	外-8-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈	462	如通用程序 1，使用 7-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪、外-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈及 DMSO 而非 NMP (作為溶劑)，加熱 18 小時，而製備得的。

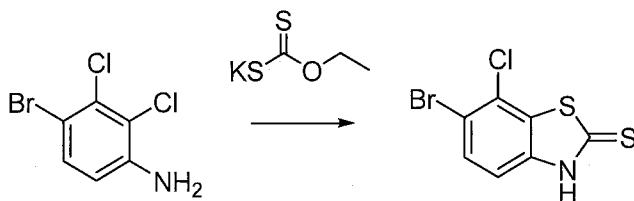
化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[9-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基]胺甲酸第三丁酯	566	如通用程序 1，使用 7-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪、 <i>N</i> -(9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)胺甲酸第三丁酯及 DMSO 而非 NMP (作為溶劑)，加熱 18 小時，而製備得的。
	N-[1-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	526	如通用程序 1，使用 7-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪、 <i>N</i> -(4-哌啶基)胺甲酸第三丁酯及 DMSO 而非 NMP (作為溶劑)，加熱 18 小時，而製備得的。
	N-[1-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-4-甲基哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	540	如通用程序 1，使用 7-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪、 <i>N</i> -(4-甲基哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯及 DMSO 而非 NMP (作為溶劑)，加熱 18 小時，而製備得的。
	N-[1-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-3-甲基哌啶-3-基]胺甲酸第三丁酯	566	如通用程序 1，使用 7-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪及 <i>N</i> -(3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯，使用 DMSO 而非 NMP 作為溶劑，加熱 18 小時，而製備得的。

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	7-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯	552	如通用程序 1，使用 7-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪及 2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯，而製備得的。
	7-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯	600	如通用程序 1，使用 3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪及 1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯，而製備得的。
	8-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	538	如通用程序 1，使用 7-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪及 3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯，加熱四天，而製備得的。
	<i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-氟-1-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.33 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.06 (1H, d), 5.47 (2H, s), 4.58-4.31 (2H, m), 4.15 (1H, d), 3.72 (1H, s), 3.53 (2H, t), 3.26-3.12 (2H, m), 1.97-1.78 (1H, m), 1.58-1.45 (1H, m), 1.40 (9H, s), 0.85 (2H, t), -0.07-0.10 (9H, m).	如通用程序 1，使用 3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪及 <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯，加熱 48 小時，而製備得的。

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[(3R,4R)-3-氟-1-(7-碘-5-{[2-(三甲基砒基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	592	如通用程序 1，使用 3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基砒基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪·N-[(3R,4R)-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯、及四乙基乙二胺，加熱 72 小時，而製備得的。
	N-[1-(7-溴-5-{[2-(三甲基砒基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基)-4-(羥基甲基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	556	如通用程序 1，使用 7-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基砒基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪·N-[4-(羥基甲基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯、及 DMSO 而非 NMP (作為溶劑)，於 150℃ 微波下加熱 3 小時，而製備得的。
	7-[5-(二甲基胺磺醯基)-7-碘-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基]-5,5-二氟-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯	613	如通用程序 1，使用 3-氯-7-碘-N,N-二甲基-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-5-磺醯胺及 5,5-二氟-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯，加熱 18 小時，而製備得的。
	消旋-N-[(3S,4S)-3-羥基-1-(7-碘-5-{[2-(三甲基砒基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	590	如通用程序 1，使用 3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基砒基)乙氧基]甲基}-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪及消旋-N-[(3S,4S)-3-羥基哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯，而製備得的。

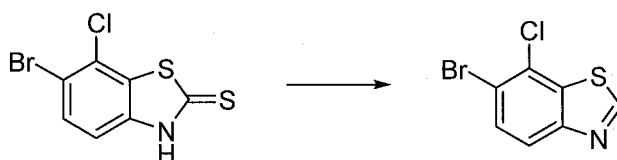
化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	<i>N</i> -[(3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-3-氟-1-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	592	如通用程序 1，使用 3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪、 <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯及四乙基乙二胺，加熱 72 小時，而製備得的。
	<i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-氟-1-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	592	如通用程序 1，使用 3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪、 <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯及四乙基乙二胺，加熱 72 小時，而製備得的。

製備例 14：6-溴-7-氯-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑-2-硫酮



【0601】在 120℃ 下，將 4-溴-2,3-二氯苯胺 (10.0 g，41.5 mmol) 及 乙基黃原酸鉀 (15.0 g，93.4 mmol) 於 DMF (100 mL) 所形成的混合物攪拌 18 小時。用 2M 含水 HCl (80 ml) 及水 (400 mL) 淬熄混合物。將混合物過濾並且用水予以清洗，而得到標題化合物 (1.13 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 14.10 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.19 (1H, d)。

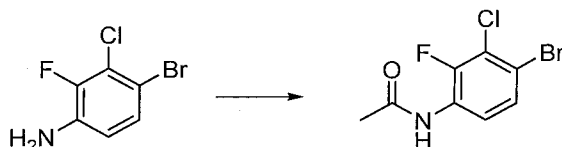
製備例 15：6-溴-7-氯-1,3-苯並噻唑



【0602】於 120℃ 下，將室溫下之裝有 6-溴-7-氯-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑-2-硫酮 (1.13 g，40.3 mmol)、鐵粉 (12.4 g，221.5 mmol) 及 乙酸 (200 mL) 的圓底燒瓶攪拌 (用機械攪拌器) 2 小時。添加另外的鐵粉 (24.8 g，443.0 mmol) 並且於 120℃ 下，將混合物攪拌 2 小時。添加額外的鐵粉 (12.4 g，221.5 mmol) 並且於 120℃ 下，將反應液攪拌 15 小時。將混合物過濾並且於減壓下將濾液濃縮。藉由自乙酸乙酯再結晶，然後藉由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯：石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (2.7 g)。MS: [M+H]⁺ =

248。

製備例 16：N-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)乙醯胺



【0603】在 1.5 小時期間，將乙酸酐 (11.05 ml，117 mmol) 添加至於冰浴中冷卻之 4-溴-3-氯-2-氟苯胺 (25 g，111 mmol) 及二異丙基乙胺 (48.5 ml，278 mmol) 於 DCM (250 mL) 所形成的溶液。將反應液溫熱至室溫並且予以攪拌 24 小時。用 HCl (1 M，250 mL)、NaHCO₃ (150 mL) 及水 (100 mL) 清洗反應液。將有機相乾燥 (MgSO₄) 並且於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-40%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (23.8 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9.97 (s, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 2.10 (s, 3H)。

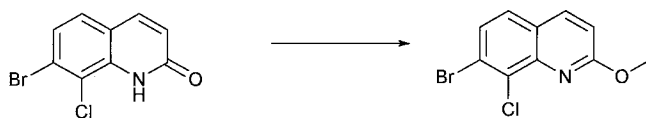
製備例 17：6-溴-7-氯-2-甲基-1,3-苯並噻唑



【0604】將勞森試劑 (Lawesson's Reagent) (1.53 g，2.26 mmol) 添加至 N-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)乙醯胺 (1.0 g，3.77 mmol) 於二甲苯 (9.86 mL) 所形成的溶液中。將反應液加熱至 110℃，歷時 18 小時。添加碳酸銨 (4.11 g，7.55

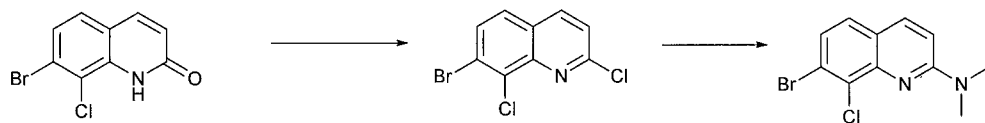
mmol)並且在110℃下，將混合物攪拌18小時。將反應液冷卻至室溫並且用水(500 mL)及乙酸乙酯稀釋反應液。分離出有機層並且用飽和的鹽水溶液予以清洗，然後，令其經無水Na₂SO₄乾燥，進行過濾並且於減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(梯度洗提，0-20%乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.97 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.85 (2H, d), 2.83 (3H, s)。

製備例 18：7-溴-8-氯-2-甲氧基喹啉



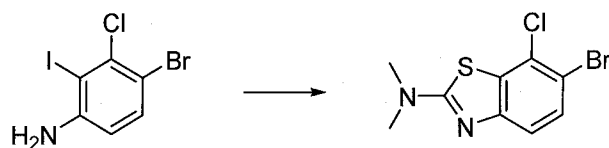
【0605】將氫化鈉(60%，於礦油中，120 mg，3.0 mmol)添加至7-溴-8-氯-1,2-二氫喹啉-2-酮(520 mg，2.0 mmol)於無水DMF (10 mL)所形成的溶液中。添加碘甲烷(0.38 mL，6.0 mmol)並且將反應混合物攪拌1小時。添加水(20 mL)並且用乙酸乙酯(2x20 mL)萃取產物。用鹽水(2x20 mL)清洗合併的有機層，進行乾燥(MgSO₄)、過濾並且將溶劑蒸發。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(414 mg)，MS: [M+H]⁺ = 273。

製備例 19：7-溴-8-氯-N,N-二甲基喹啉-2-胺



【0606】將 7-溴-8-氯-1,2-二氫喹啉-2-酮 (1.0 g, 3.87 mmol) 於 POCl_3 的溶液加熱回流 1 小時。冷卻後，將大多數 POCl_3 蒸發，添加冰及 NH_4OH 並且用乙酸乙酯萃取產物。將有機相乾燥 (硫酸鎂)，進行過濾及蒸發，而得到 7-溴-2,8-二氯喹啉 (0.79 g)，MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278$ 。將 7-溴-2,8-二氯喹啉 (250 mg, 0.9 mmol) 溶於吡啶 (1.5 mL)，添加二甲胺 (40% 之於水中的溶液，1.5 mL) 並且於密封試管內，將反應混合物加熱 3 小時。冷卻後，添加水 (10 mL) 並且用乙酸乙酯 (2 x 15 mL)。將有機相乾燥 (硫酸鎂)、過濾及蒸發。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯 / 石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (220 mg)，MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287$ 。

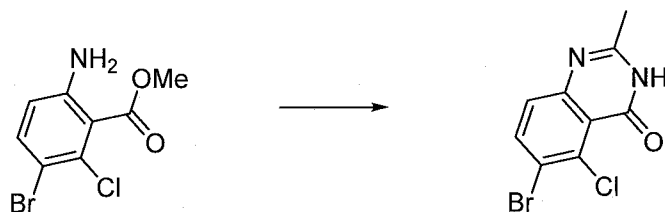
製備例 20：6-溴-7-氯-N,N-二甲基-1,3-苯並噻唑-2-胺



【0607】將二硫化碳 (0.11 mL, 1.81 mmol) 及二甲胺溶液 (40 重量%，於水中，0.29 mL, 2.26 mmol) 添加至 4-溴-3-氯-2-碘苯胺 (500 mg, 1.50 mmol)、 CuCl_2 (202 mg, 1.50 mmol) 及 K_2CO_3 (624 mg, 4.51 mmol) 於 DMF (5.0 mL) 所形

成的懸浮液中並且於氮氣中，將該反應液加熱至 110°C ，歷時 6 小時。冷卻後，用乙酸乙酯稀釋反應液並且用水 (4x) 及鹽水清洗，然後進行乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-25%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (362 mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 291$ 。

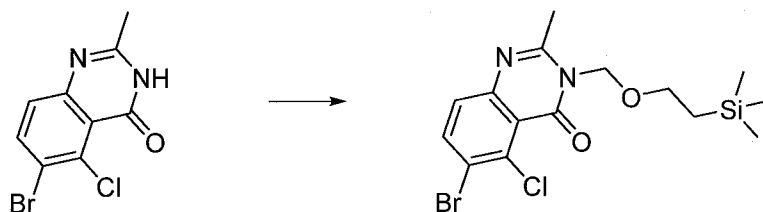
製備例 21：6-溴-5-氯-2-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮



【0608】將 6-胺基-3-溴-2-氯苯甲酸甲酯 (3.0 g，13.16 mmol) 溶於 4M HCl/1,4-二噁烷 (50 ml)。添加乙腈 (2.01 mL，39.54 mmol) 並且將反應液加熱回流一整夜。令反應液冷卻，導致產生稠的白色沉澱物，藉由過濾予以收集並且於真空烘箱內進行乾燥一整夜，而得到標題化合物 (2.5 g)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 273$ 。

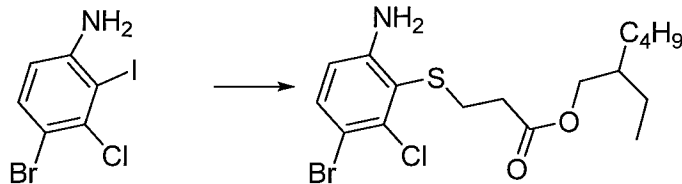
【0609】

製備例 22：6-溴-5-氯-2-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4-二氫喹啉-4-酮



【 0610 】 將 6-溴 -5-氯 -2-甲基 -3,4-二氫喹啉 -4-酮 (0.5 g, 1.83 mmol) 及 Na_2CO_3 (0.76 g, 5.49 mmol) 溶於 DMF (7 mL)。逐滴添加 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯 (0.388 mL, 2.196 mmol) 並且於室溫下，將反應液攪拌一整夜。用乙醚稀釋反應液，用水及鹽水予以清洗。令有機相通過相分離器並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-20%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到呈白色固體的標題化合物 (0.361 g)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$ 。

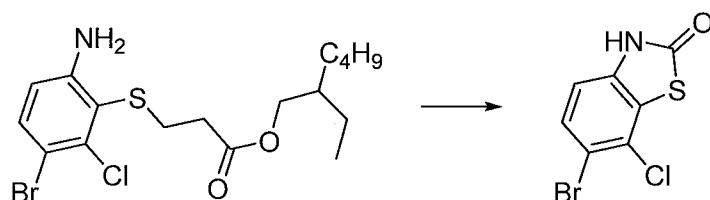
製備例 23：3-[(6-胺基 -3-溴 -2-氯苯基)硫基]丙酸 2-乙基己酯



【 0611 】 將 4-溴 -3-氯 -2-碘苯胺 (4.80 g, 14.4 mmol)、3-氫硫基丙酸 2-乙基己酯 (3.61 mL, 15.9 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈣 (0) (661 mg, 0.72 mmol)、[5-(二苯基磷烷基)-9,9-二甲基 -9H-吖 -4-基]二苯基磷烷 (836 mg, 1.44 mmol)、DIPEA (6.3 mL, 36 mmol) 及 1,4-二噁烷 (100 mL) 併合，進行脫氣並且填回氮氣 (x2)，然後加熱至 100°C ，歷時 2 小時。將反應液冷卻並令其分溶於乙酸乙酯及水，將層分離並且用乙酸乙酯 (3x) 萃取水層。令合併的有機物經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾及蒸發。藉由矽膠管柱層析

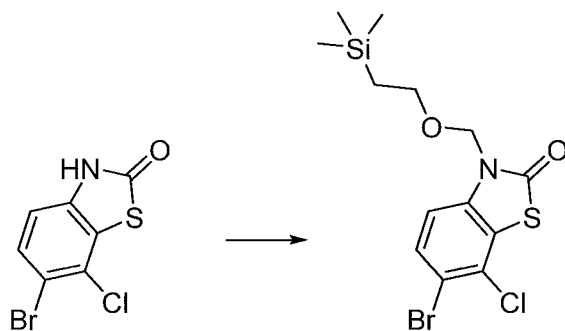
法(梯度洗提，0-20%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(5.95 g)。MS: $[M+H]^+ = 422$ 。

製備例 24：6-溴-7-氯-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑-2-酮



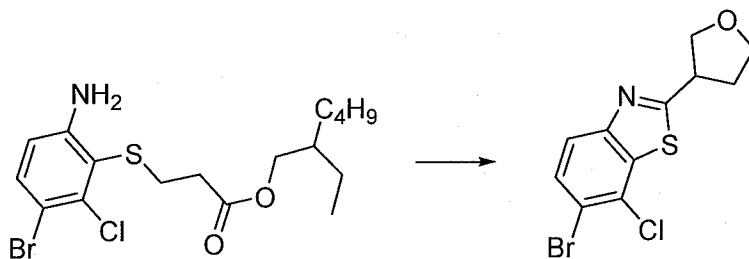
【0612】將 3-[(6-胺基-3-溴-2-氯苯基)硫基]丙酸 2-乙基己酯(1.0 g，2.4 mmol)溶於 THF (20 mL)並且用乙醇內之 20%乙氧化鈉予以處理，攪拌 2 小時。添加乙酸(2.24 mL，39.2 mmol)及 *N,N'*-羰基二咪唑(3.18 g，19.6 mmol)並且攪拌 2 小時。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋反應液並且用飽和的含水碳酸氫鈉(2x 20 mL)及鹽水(20 mL)清洗，然後令其經無水硫酸鎂乾燥，進行過濾及蒸發。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(294 mg)，MS: $[M-H]^- = 262$ 。

製備例 25：6-溴-7-氯-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑-2-酮



【0613】將 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯 (297 μL , 1.67 mmol) 添加至 6-溴-7-氯-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑-2-酮 (294 mg , 1.11 mmol) 及碳酸鉀 (306 mg , 2.22 mmol) 於 DMF (4 mL) 所形成的懸浮液並且攪拌 2 小時。用乙酸乙酯 (10 mL) 稀釋反應液並且用水 (3 x 10 mL) 及鹽水 (10 mL) 清洗。令合併的有機物經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾及蒸發，而得到標題化合物 (448 mg) , ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.81 (1H, d), 7.34 (1H, d), 5.37 (2H, s), 3.58 (2H, t), 0.88-0.84 (2H, m), -0.04-0.08 (9H, m)。

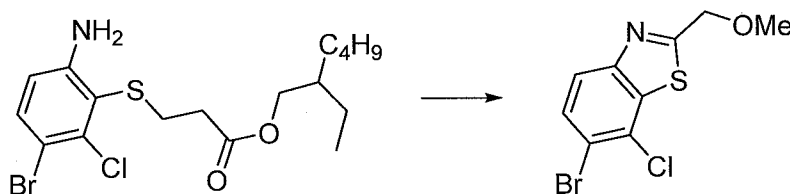
製備例 26：6-溴-7-氯-2-(氧雜環戊烷-3-基)-1,3-苯並噻唑



【0614】在 0°C 下，將 DIPEA (0.62 mL , 3.55 mmol) 及 四氫呋喃-3-羰基氯 (0.26 mL , 2.37 mmol) 添加至 3-[(6-胺基-3-溴-2-氯苯基)硫基]丙酸 2-乙基己酯 (500 mg , 1.18 mmol)

於 DCM (6 mL) 所形成的溶液中，然後令反應亦溫熱至室溫並且攪拌 16 小時。令反應液分溶於 DCM 及飽和的含水 NaHCO_3 並且用 DCM (2x) 萃取分離出的水層。將合併的有機物乾燥(硫酸鎂)且蒸發。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-25%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而提供中間物的醯胺。將殘留物再溶於 THF (6 mL)，添加 NaOEt 溶液(20 重量%，於 EtOH 中，1.4 mL，3.55 mmol) 並且將反應液攪拌 30 分鐘。冷卻至 0°C 後，小心地添加 TFA (2.7 mL，35.5 mmol)，然後將反應液加熱至 60°C ，歷時 4 小時。冷卻至 0°C 後，小心添加飽和的含水碳酸氫鈉並且用乙酸乙酯(3x) 萃取混合物。用鹽水清洗合併的有機物，予以乾燥(硫酸鎂)且蒸發。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-25%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(271 mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318$ 。

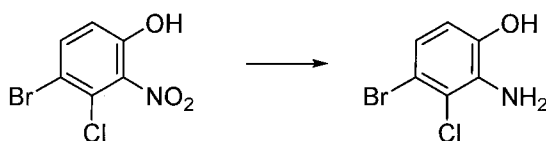
製備例 27：6-溴-7-氯-2-(甲氧基甲基)-1,3-苯並噻唑



【0615】 於 0°C 下，將 DIPEA (0.82 mL，4.73 mmol) 及甲氧基乙醯基氯 (0.32 mL，3.55 mmol) 添加至 3-[(6-胺基-3-溴-2-氯苯基)硫基]丙酸 2-乙基己酯 (1.0 g，2.37 mmol) 於 DCM (12 mL) 所形成的溶液中，然後令反應液溫熱至室溫

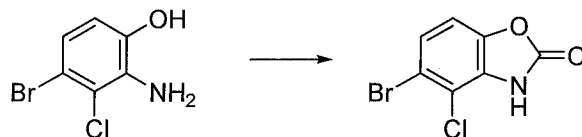
並且予以攪拌 1 小時。令反應液分溶於 DCM 及飽和的含水碳酸氫鈉並且用 DCM (2x) 萃取分離的水層。將合併的有機物乾燥(硫酸鎂)且予以蒸發。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-25%, 乙酸乙酯/石油), 將殘留物純化, 而提供呈橘色油狀物之中間物醯胺。將殘留物再溶於 THF (12 mL), 添加 NaOEt 溶液 (20 重量%, 於 EtOH 中, 2.8 mL, 7.10 mmol) 並且將反應液攪拌 30 分鐘。冷卻至 0°C 後, 小心地添加 TFA (5.5 mL, 71.0 mmol), 然後將反應液加熱至 60°C, 歷時 2 小時。冷卻至 0°C 後, 小心添加飽和的含水碳酸氫鈉並且用乙酸乙酯 (3x) 萃取混合物。用鹽水清洗合併的有機物, 予以乾燥(硫酸鎂)且蒸發。藉由 NH₂ 離子交換矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-30%, 丙酮/石油), 將殘留物純化, 而得到標題化合物 (567 mg)。MS: [M+H]⁺ = 292。

製備例 28: 2-胺基-4-溴-3-氯酚



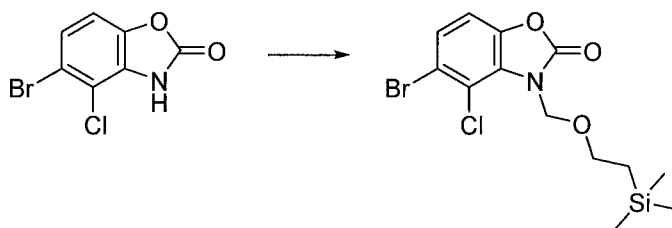
【0616】將鐵粉 (2.43 g, 43.6 mmol) 添加至 4-溴-3-氯-2-硝基酚 (1.10 g, 4.36 mmol) 於 EtOH (20 mL) 及 AcOH (10 mL) 所形成的溶液中, 並且將該懸浮液加熱至 90°C, 歷時 4 小時。冷卻後, 將反應液過濾, 用 EtOAc (~100 mL) 淋洗, 並且用水 (3x) 及鹽水清洗濾液, 然後, 予以乾燥(硫酸鎂)及蒸發, 而得到標題化合物 (950 mg)。MS: [M+H]⁺ =

222。

製備例 29：5-溴-4-氯-2,3-二氫-1,3-苯並呿啶-2-酮

【0617】將 1,1'-羰基二咪唑 (2.08 g, 12.8 mmol) 添加至 2-胺基-4-溴-3-氯酚 (950 mg, 4.27 mmol) 於 THF (22 mL) 所形成的溶液中並且將反應液加熱回流 2 小時。冷卻後，將溶劑蒸發並且將殘留物再溶於乙酸乙酯，然後依序用 2M HCl (3x)、水及鹽水清洗。將有機部分乾燥 (硫酸鎂) 並且予以蒸發，而得到標題化合物 (1.04 g)。MS: $[M-H]^- = 246$ 。

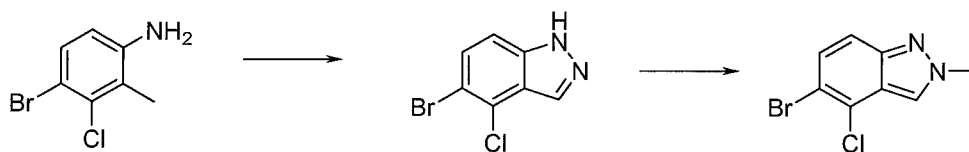
【0618】

製備例 30：5-溴-4-氯-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯並呿啶-2-酮

【0619】將 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯 (0.53 mL, 3.02 mmol) 添加至 5-溴-4-氯-2,3-二氫-1,3-苯並呿啶-2-酮 (500 mg, 2.01 mmol) 及 K_2CO_3 (556 mg, 4.03 mmol) 於 DMF (7.5 mL) 所形成的懸浮液中，並且於室溫下、氮氣中，將

反應液攪拌 3 小時。用乙酸乙酯稀釋反應液並且用水 (3x) 及鹽水清洗，然後進行乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發，而得到標題化合物 (752 mg)。MS: $[M+H]^+ = 378$ 。

製備例 31：5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶

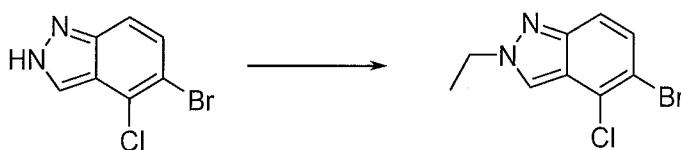


【0620】在以機器攪拌的情況下，將亞硝酸鈉 (58.6 g, 0.85 mol) 於水 (98 ml) 所形成的溶液添加至經冰浴冷卻之 4-溴-3-氯-2-甲基苯胺 (150 g, 0.68 mol) 於乙酸 (3L) 所形成的溶液，並且於周溫下，令混合物熟化 1 小時。將大多數的溶劑蒸發並且將殘留物溶於水 (500 mL) 並且進行過濾，用水 (250 mL x 4)、石油 (250 x 4) 清洗並且於真空中、40°C 下乾燥，而得到 5-溴-4-氯-1*H*-吡啶 (130 g)， ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.61 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.53 (1H, dd)。

【0621】將固態四氟硼酸三甲基氧鎢 (258 g, 1.74 mol) 裝入經冰浴冷卻之 5-溴-4-氯-1*H*-吡啶 (367 g, 1.59 mol) 於 EtOAc (1.9 L) 所形成的溶液中，並且於周溫下，將所生成的混合物攪拌 4 小時。用石油 (1.9 L) 稀釋反應混合物並且令其熟化 10 分鐘，然後過濾、用石油 (400 mL x 2) 清洗。將濾餅與飽和的碳酸氫鈉 (1.5 L)、乙酸乙酯 (2 L) 合併並且將相分離。用飽和的碳酸氫鈉清洗有機相，進行乾

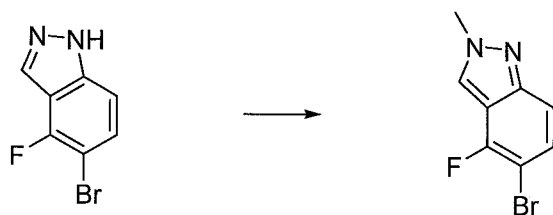
燥(硫酸鎂)並且於真空中濃縮，而得到標題化合物(236 g)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.53 (1H, s), 7.56 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 4.20 (3H, s)。

製備例 32：5-溴-4-氯-2-乙基-2H-吡啶



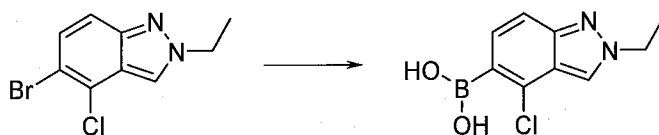
【0622】將六氟磷酸三乙基氧鎢(20 g, 80.6 mmol)添加至5-溴-4-氯-1H-吡啶(12.4 g, 53.7 mmol)(於186 mL乙酸乙酯內)，並且於周溫下，將所生成的混合物攪拌一整夜。用飽和的碳酸氫鈉(125 mL)淬熄反應混合物，並且將相分離。用乙酸乙酯(70 mL)萃取水層並且用鹽水(70 mL)清洗合併的有機物，予以乾燥(硫酸鎂)並且於真空中濃縮。用在乙醇(125 mL)及乙酸乙酯(125 mL)內的活性碳(12.5 g)處理該紅色/棕色殘留物。於周溫下攪拌後，將混合物過濾並且於真空中進行濃縮，而得到標題化合物(9.88 g)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.58 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 4.49 (2H, q), 1.52 (3H, t)。

製備例 33：5-溴-4-氟-2-甲基-2H-吡啶

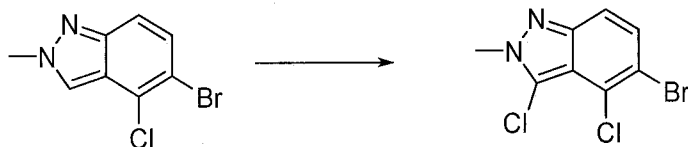


【0623】於室溫下，將四氟硼酸三甲基氧鎢(1.0 g，7.0 mmol)添加至 5-溴-4-氯-1*H*-吡啶(1.0 g，4.7 mmol)於 EtOAc (20 mL)的懸浮液中。在相同溫度下攪拌 14.5 小時後，用飽和的碳酸氫鈉水溶液淬熄混合物並且用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機相，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-60%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.91 g)，MS: $[M+H]^+ = 230$ 。

製備例 34：(4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-5-基)硼酸

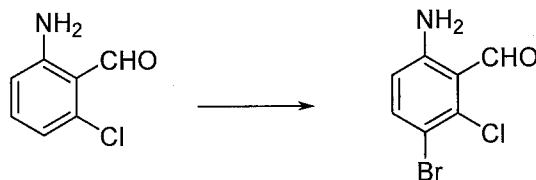


【0624】將硼酸三異丙酯(10 ml，43.2 mmol)添加至 5-溴-4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶(9.1 g，39.3 mmol)於 THF (45 mL)及甲苯(136 mL)所形成的溶液中，於周溫下、氮氣中攪拌。將反應混合物冷卻至 -70℃ 並且於 50 分鐘期間，添加正丁基鋰(2.5 M，17.3 mL，43.2 mmol)。將反應液溫熱至周溫，然後用 2M 氫氯酸(65 mL)淬熄並且予以攪拌一整夜。將混合物過濾，用石油(50 mL)清洗並且於真空中，將固體乾燥，而得到標題化合物(1.4 g)， ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.45 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 4.52-4.38 (2H, m), 1.52 (3H, t)。

製備例 35：5-溴-3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶

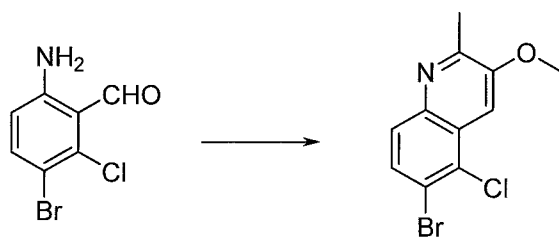
【0625】於室溫下，將 *N*-氯琥珀醯亞胺 (550 mg，4.12 mmol) 添加至 5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶 (1.0 g，4.12 mmol) (於 20.6 mL DMF 中)。攪拌 18 小時後，添加水使沉澱發生。過濾出沉澱物，用水清洗並且於真空烘箱內乾燥。將固體納入乙酸乙酯/石油，進行過濾並且用石油清洗。於真空烘箱內乾燥，而得到標題化合物 (440 mg)。MS: $[M+H]^+ = 280$ 。

製備例 36：6-氨基-3-溴-2-氯苯甲醛



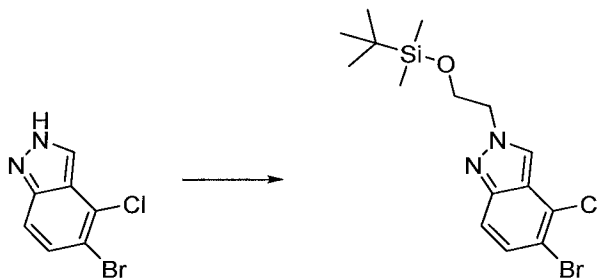
【0626】於室溫下，將 2-氨基-6-氯苯甲醛 (500 mg，3.22 mmol) 溶於 DMF (16 mL) 並且一次加入整份的 *N*-溴琥珀醯亞胺 (573 mg，3.22 mmol)。將反應液攪拌 66 小時。添加水並且藉由真空過濾法收集沉澱物，用水及石油清洗。於真空烘箱內將固體乾燥，而得到標題化合物 (438 mg)。MS: $[M+H]^+ = 233$ 。

製備例 37：6-溴-5-氯-3-甲氧基-2-甲基喹啉



【0627】於室溫下，將 6-胺基-3-溴-2-氯苯甲醛 (582 mg, 2.50 mmol)、甲氧基丙酮 (308 mg, 3.50 mmol)、及於乙醇內的乙醇性 KOH (10%, w/v, 0.70 mL) 的溶液攪拌 20 分鐘。過濾出所形成的沉澱並且於真空烘箱內乾燥，而得到標題化合物 (440 mg)。MS: $[M+H]^+ = 285$ 。

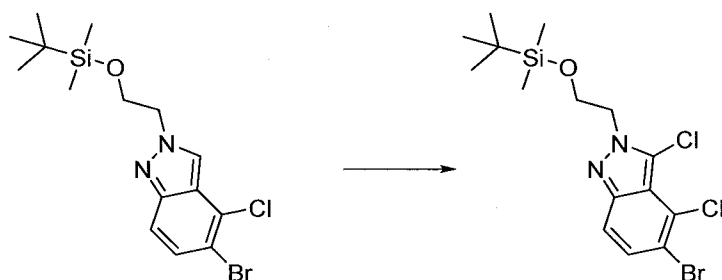
製備例 38：5-溴-2-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-4-氯-2*H*-吡啶



【0628】將 5-溴-4-氯-2*H*-吡啶 (2.0 g, 8.70 mmol) 及碳酸鉀 (5.67 g, 10.44 mmol) 合併於 NMP (43.39 mL) 並且加熱至 60°C。攪拌 30 分鐘後，添加 (2-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷 (2.05 mL, 2.29 g, 9.57 mmol)。將反應液攪拌 1 小時並且予以冷卻至室溫。添加飽和的氯化銨並且用乙酸乙酯 (3x) 萃取水相。令合併的有機物通過相分離器並且於真空中進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (631

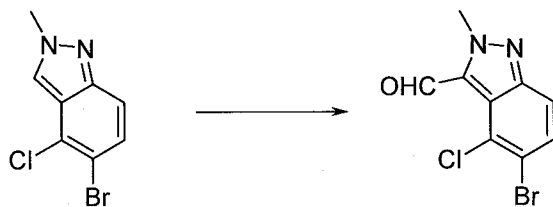
mg), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.08 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.44 (1H, d), 4.58-4.46 (2H, m), 4.13-3.98 (2H, m), 0.85 (9H, s), -0.09 (6H, s)。

製備例 39：5-溴-2-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-3,4-二氯-2H-吡啶



【0629】使用與 5-溴-3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶之製備類似的程序，由 5-溴-2-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-4-氯-2H-吡啶進行製備，而得到標題化合物，MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423$ 。

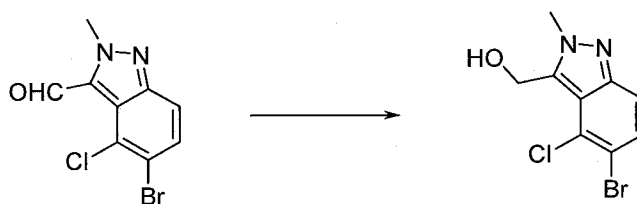
製備例 40：5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-甲醛



【0630】將二異丙基胺化鋰 (1.0 M，於 THF 中，7.38 mL，7.38 mmol) 添加至已冷卻至 -78°C 之 5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吡啶 (1.0 g，4.10 mmol，於 8.0 mL THF 中)，並且將該反應液攪拌 90 分鐘。將溫度升至 0°C (冰浴) 並且攪拌 25 分

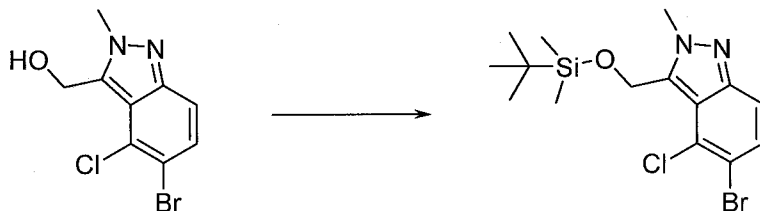
鐘。添加 DMF (1.0 mL) 並且將反應液攪拌 30 分鐘。添加飽和的氯化銨並且用乙酸乙酯 (3x) 萃取反應液。用飽和的鹽水溶液 (3x) 清洗合併的有機物，令其通過相分離器並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯 / 石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (865 mg)，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10.63 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.71 (1H, d), 4.43 (3H, s)。

製備例 41：(5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-3-基)甲醇



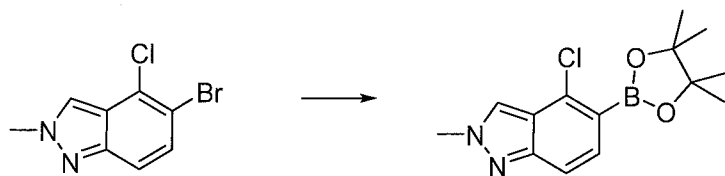
【0631】於 0℃ 下，將 5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-3-甲醛 (0.707 g，2.60 mmol) 懸浮於甲醇 / THF (1:1，3 mL) 並且於 10 分鐘期間，逐份添加固態硼氫化鈉 (0.108 g，2.86 mmol)。於 0℃ 下，將生成的混合物攪拌 30 分鐘，然後在室溫下攪拌另外 10 分鐘。藉由添加冰，將反應液淬熄。令殘留物分溶於乙酸乙酯及水。用乙酸乙酯萃取水層二次並且將合併的有機層乾燥 (硫酸鎂)，進行過濾並且於真空中濃縮，而得到標題化合物 (543 mg)，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.54 (1H, d), 7.48 (1H, d), 5.44 (1H, t), 5.05 (2H, d), 4.19 (3H, s)。

製備例 42：5-溴-3-{[(第三丁基二甲基矽基)氧基]甲基}-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶



【0632】於氫氣氛中，將第三丁基氯二甲基矽烷 (0.377 g, 2.50 mmol) 添加至 (5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-3-基) 甲醇 (0.653 g, 2.38 mmol) 及咪唑 (0.178 g, 2.62 mmol) 於 DMF (5.96 mL) 所形成之已冰卻的溶液。於周溫下攪拌 2 小時後，用冰水淬熄混合物並且用乙酸乙酯 (2x) 萃取。用飽和的鹽水溶液清洗合併的萃出物，令其經硫酸鎂乾燥並且於真空中進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，將粗製物純化，而得到標題化合物 (783 mg)，MS: $[M+H]^+ = 389$ 。

製備例 43：4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶

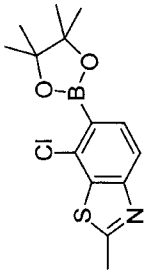
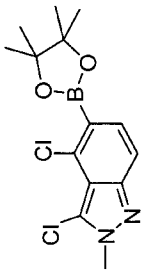
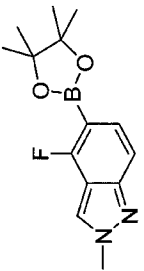
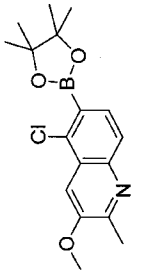


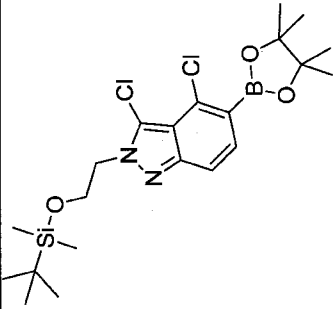
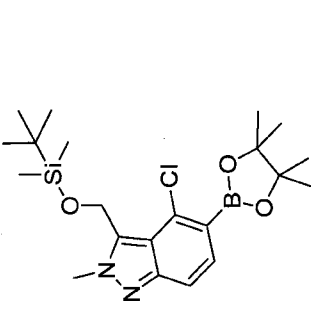
【0633】於 1,4-二噁烷 (103 mL) 中，將 5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶 (5.0 g, 20.50 mmol)、聯硼酸頻那醇酯 (bis(pinacolato)diboron) (6.25 g, 24.60 mmol)、[1,1'-雙(二

苯基膦基)鐵辛]二氯鈮(II)(0.750 g, 1.02 mmol)及乙酸鉀(6.04 g, 61.50 mmol)漿化並且予以加熱至95-100℃, 歷時18小時。將反應液冷卻至室溫, 進行過濾並且用乙酸乙酯清洗。於真空中, 將濾液濃縮並且將殘留物溶於甲苯並且添加石油, 直到沉澱發生為止。於真空抽吸下, 將懸浮液過濾並且於真空中濃縮濾液, 而得到標題化合物(11.8 g), MS: $[M+H]^+ = 293$ 。

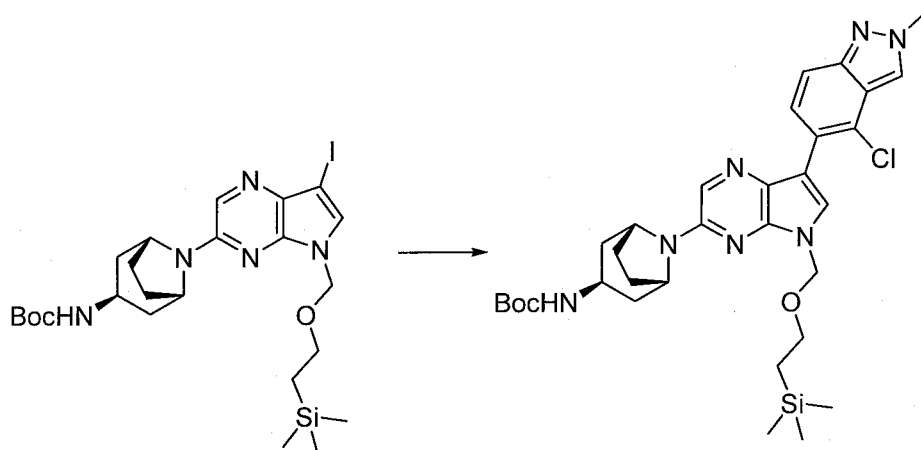
【0634】下面表2之化合物係使用與製備例43所敘述者類似的程序, 由適當之經取代芳基鹵開始, 而製備得的(以所指出的任何顯著變異, 如前文所敘述地進行合成)。

表 2

化合物	化合物名稱	MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3-苯並噻唑	310	如前述製備例 43，使用 6-溴-7-氯-2-甲基-1,3-苯並噻唑，加熱至 125 °C (歷時 1.5 小時)，而製備得
	3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吡唑	327	如前述製備例 43，使用 5-溴-3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑製備得
	4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吡唑	276	如前述製備例 43，使用 5-溴-4-氟-2-甲基-2H-吡唑，但是加熱至 120 °C，於真空中濃縮濾液，而製備得。管柱層析(SNAP Ultra 25 g，0-60%於己烷內的乙酸乙酯)
	5-氯-3-甲氧基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)噻唑	334	如前述製備例 43，使用 6-溴-5-氯-3-甲氧基-2-甲基噻唑製備得

化合物	化合物名稱	MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	2-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-3,4-二氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2 <i>H</i> -呋唑	471	如前述製備例 43，使用 5-溴-2-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-3,4-二氯-2 <i>H</i> -呋唑製備得
	3-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2 <i>H</i> -呋唑	437	如前述製備例 43，使用 5-溴-3-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑製備得

通用程序 2：N-[內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



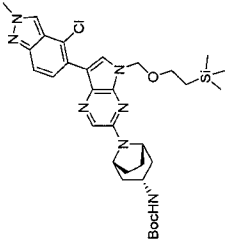
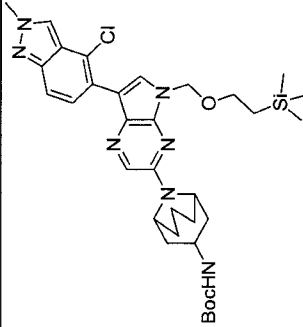
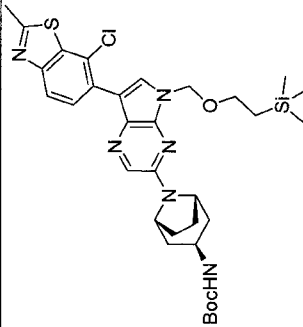
【0635】將 N-[內-8-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡啶並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(0.500 g, 0.83 mmol)、4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶(0.255g, 1.34 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛]二氯鈹(II)(0.061 g, 0.08 mmol)及碳酸鉀(0.231 g, 1.67 mmol)溶於水(2.78 mL)及1,2-二甲氧基乙烷(4.17 mL)。將反應混合物加熱至95-100℃並且攪拌3小時。冷卻至室溫後，添加水並且用乙酸乙酯(3x)萃取水層。令合併的有機物通過相分離器並且於真空中進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(261 mg)，MS: $[M+H]^+ = 638$ 。

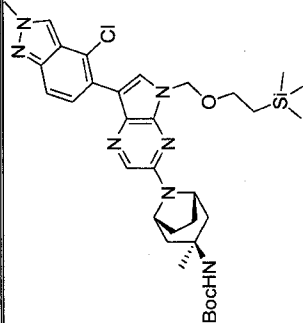
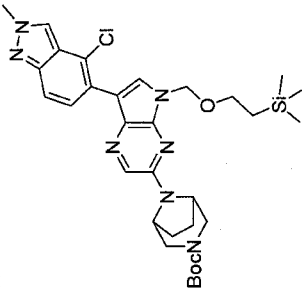
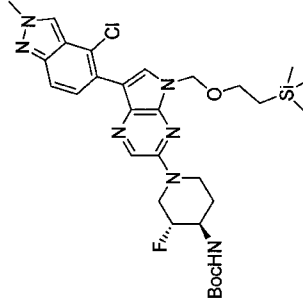
【0636】下文所列出的表3化合物係依與通用程序2類

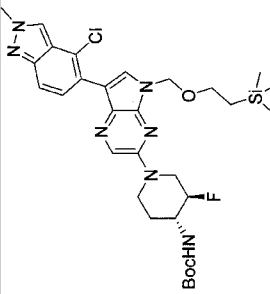
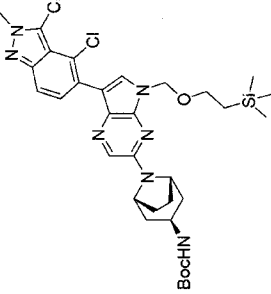
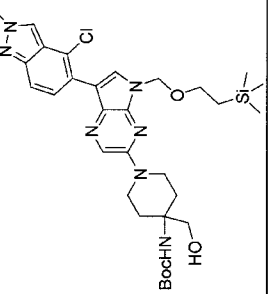
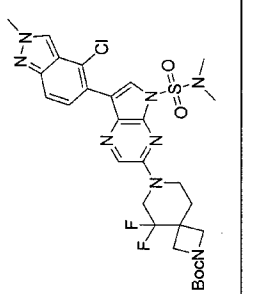
似的方式，使用對應的芳基鹵及硼酸酯，以所指出的顯著變異，製備得的。

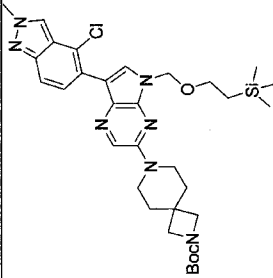
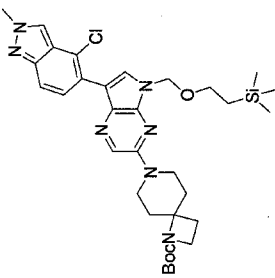
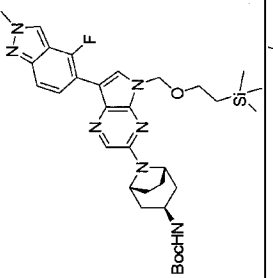
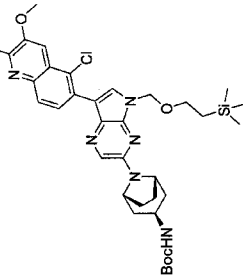
化合物

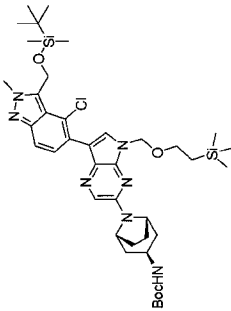
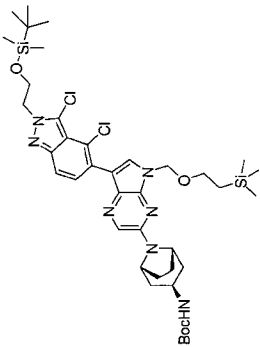
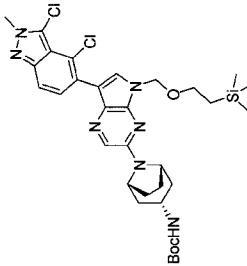
1123059459-0

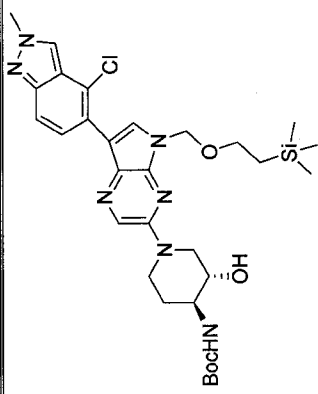
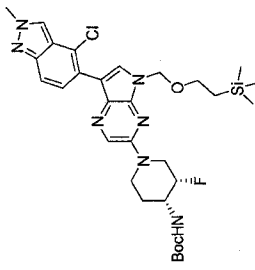
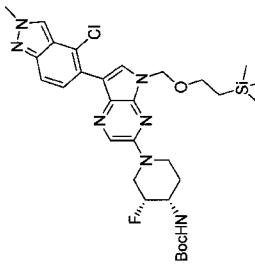
化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[外-8-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	638	如通用程序 2，使用 N-[外-8-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯及 THF 而非 1,2-二甲氧基乙烷(作為溶劑)，而製備得的
	N-{9-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基}胺甲酸第三丁酯	652	如通用程序 2，使用 N-[9-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基]胺甲酸第三丁酯及 THF 而非 1,2-二甲氧基乙烷(作為溶劑)，而製備得的
	N-[內-8-[7-(7-氯-2-甲基-1,3-苯並噻唑-6-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	655	如通用程序 2，使用 N-[內-8-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯及 7-氯-2-甲基-6-(4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3-苯並噻唑製備得的

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-([2-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基]-3-甲基-3-氨基)胺甲酸第三丁酯	652	如通用程序 2，使用 N-[內-8-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯製備得的
	8-[7-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	624	如通用程序 2，使用 8-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-胺甲酸第三丁酯及 1,4-二噁烷及水的混合物(作為溶劑)，於 90°C 下加熱 1.5 小時，而製備得的
	N-[(3S,4S)-1-[7-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基]-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.48 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.99-7.94 (1H, m), 7.89 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.12-7.01 (1H, m), 5.60 (2H, s), 4.62-4.33 (2H, m), 4.23-4.14 (4H, m), 3.74 (1H, s), 3.62 (2H, t), 3.19 (2H, d), 1.97-1.89 (1H, m), 1.59-1.47 (1H, m), 1.41 (9H, s), 0.89 (2H, t), -0.06-0.08 (9H, m).	如通用程序 2，使用 N[(3S,4S)-3-氟-1-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯製備得的

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	631	如通用程序 2，使用 N-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-氟-1-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯製備的
	N-[(內-8-[7-(3,4-二氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	672	如通用程序 2，使用 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2 <i>H</i> -吡唑製備得的
	N-[(1-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]-4-(經基甲基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	643	如通用程序 2，使用 N-[(1-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基)-4-(經基甲基)哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯製備得的
	7-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-(二甲基胺磺基)-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]-5,5-二氟-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯	651	如通用程序 2，使用 7-[5-(二甲基胺磺基)-7-碘-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]-5,5-二氟-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯，加熱至 70 °C，而製備得的

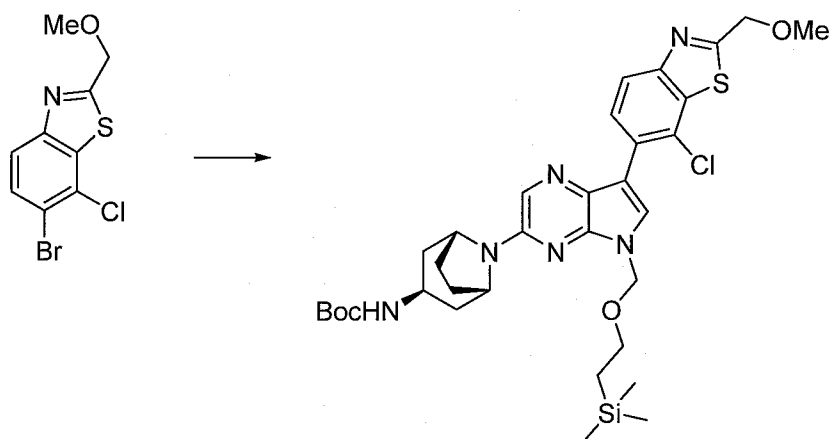
化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	7-[7-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯	638	如通用程序 2，使用 7-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯製備得的
	7-[7-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基]-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯	638	如通用程序 2，使用 7-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基)-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯製備得的
	N-[內-8-[7-(4-氟-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	622	如通用程序 2，使用 N-[內-8-(7-溴-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯及 4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-呋唑，於 80℃ 下加熱 13 小時製備得的
	N-[內-8-[7-(5-氯-3-甲基-2-甲基-6-甲氧基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡啶並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	679	如通用程序 2，使用 5-氯-3-m 乙氧基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)噁唑製備得的

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[1,5-bis(4-chlorophenyl)-2-methyl-1H-imidazol-2-yl]-2-methyl-2H-imidazole-5-carboxamide hydrochloride	726 (-第三丁基離子)	如通用程序 2，使用 3-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]甲基-4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2 <i>H</i> -吡啶製備得的
	N-[1,5-bis(4-chlorophenyl)-2-methyl-1H-imidazol-2-yl]-2-methyl-2H-imidazole-5-carboxamide hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.20-8.13 (1H, m), 7.92 (2H, d), 7.66 (1H, d), 6.92-6.78 (1H, m), 5.57 (2H, s), 4.61-4.54 (4H, m), 4.10 (2H, t), 3.62 (2H, t), 2.17-2.08 (5H, m), 1.98-1.94 (2H, m), 1.77 (2H, d), 1.40 (9H, s), 0.93-0.85 (2H, m), 0.79-0.74 (9H, m), -0.07-0.09 (9H, m), -0.13-0.14 (6H, m).	如通用程序 2，使用 2-[2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基]-3,4-二氯-2-氧雜硼雜環戊-2-基)-2 <i>H</i> -吡啶製備得的
	N-[1,5-bis(4-chlorophenyl)-2-methyl-1H-imidazol-2-yl]-2-methyl-2H-imidazole-5-carboxamide hydrochloride	672	如通用程序 2，使用 <i>N</i> -[外-8-(7-碘-5-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基]-5 <i>H</i> -吡啶並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2 <i>H</i> -吡啶製備得的

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	消旋-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-([2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基)-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-3-羥基哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	628	如通用程序 2，使用消旋-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-胺基-1-[7-碘-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]哌啶-3-醇製備得的
	N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-([2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基)-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	631	如通用程序 2，使用 N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-氟-1-(7-碘-5-[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基)-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯製備得的
	N-[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-([2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基)-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	631	如通用程序 2，使用 N-[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-氟-1-(7-碘-5-[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基)-5 <i>H</i> -吡唑並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯製備得的

【 0637 】

通用程序 3 (一鍋式鈴木反應)： *N*-[內-8-{7-[7-氯-2-(甲氧基甲基)-1,3-苯並噻唑-6-基]-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-yl}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【 0638 】 將 6-溴-7-氯-2-(甲氧基甲基)-1,3-苯並噻唑 (350 mg, 1.2 mmol)、聯硼酸頻那醇酯 (456 mg, 1.8 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛]二氯鈣(II)(175 mg, 0.24 mmol)及乙酸鉀 (587 mg, 6.0 mmol)併合於 30 mL 微波用試管內，密封，抽真空並且回填氮氣(x2)。添加 1,4-二噁烷 (6 mL)並且再次回填試管(x2)，然後加熱至 90℃，歷時 2 小時。冷卻後，添加 *N*-[內-8-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯 (717 mg, 1.2 mmol)、雙(二苯基膦基)鐵辛]二氯鈣(II)(175 mg, 0.24 mmol)、碳酸鉀 (992 mg, 7.2 mmol)及水 (3 mL)。將反應液密封，回填氮氣(x2)並且加熱至 70℃，歷時 2 小時。冷卻後，用水稀

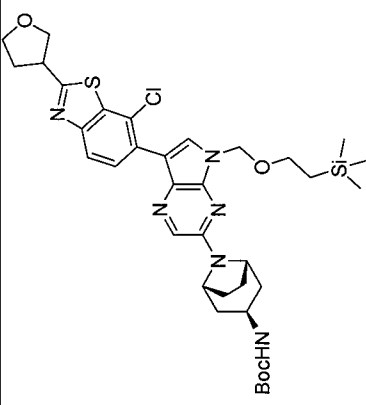
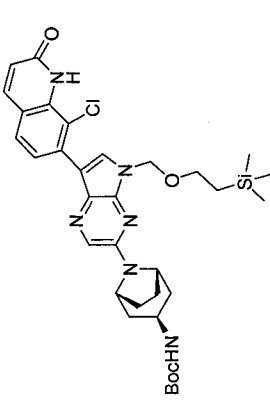
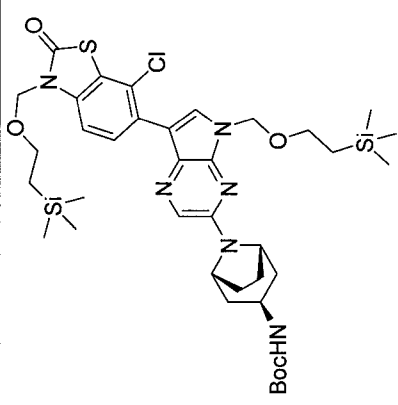
釋反應液並且用乙酸乙酯(3x)萃取。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，進行過濾及蒸發。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-100%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(412 mg)。MS: $[M+H]^+ = 685$ 。

【0639】下文所列出的表4化合物係依與通用程序3類似的方式，使用對應的芳基鹵化物，以所指出的顯著變異，製備得的。

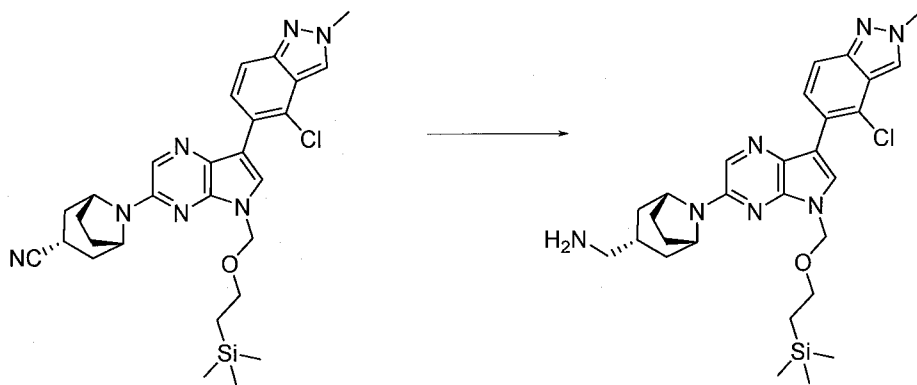
4 卷

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[內-8-[7-氯-1,3-苯並噻唑-6-基-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	641	如通用程序 3，使用 6-溴-7-氯-1,3-苯並噻唑製備得的
	N-[內-8-[7-[7-氯-2-(二甲胺基)-1,3-苯並噻唑-6-基]-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	684	如通用程序 3，使用 6-溴-7-氯- <i>N,N</i> -二甲基-1,3-苯並噻唑-2-胺，但是用 K ₂ CO ₃ 替代 K ₃ PO ₄ (3.0 當量)，而製備得的
	N-[內-8-[7-(4-氯-2-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯並呋喃-5-yl)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	771	如通用程序 3，使用 5-溴-4-氯-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯並呋喃-2-酮，但是用 K ₂ CO ₃ 替代 K ₃ PO ₄ (3.0 當量)，而製備得的

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[2-(8-氯-2-(二甲胺基)喹啉-7-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	678	如通用程序 3，使用 7-溴-8-氯-N,N-二甲基喹啉-2-胺製得的
	N-[2-(8-氯-2-甲氧基喹啉-7-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	665	如通用程序 3，使用 7-溴-8-氯-2-甲氧基喹啉製得的
	N-[2-(8-氯-2-甲基-4-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4-二氮雜喹啉-6-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	796	如通用程序 3，使用 6-溴-5-氯-2-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4-二氮雜喹啉-4-酮製得的

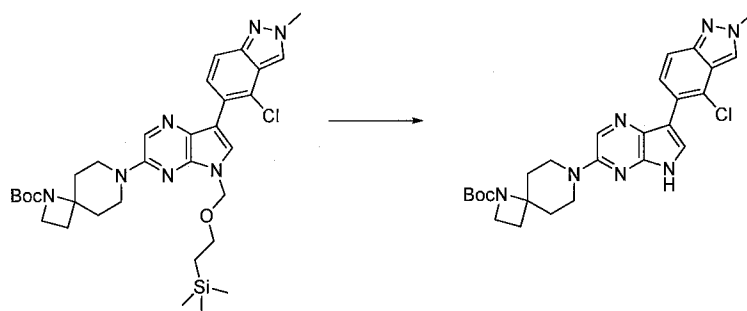
化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[1,3-bis(2-chloro-5-((2,3-bis(2,3-dimethylbutyramide)-5-oxo-1,3,4-dihydro-2H-pyridin-2-ylidene)-2,3-dimethylbutyramide)-5-oxo-1,3,4-dihydro-2H-pyridin-2-ylidene)-2,3-dimethylbutyramide]-2,3-dimethylbutyramide	711	如通用程序 3，使用 6-溴-7-氯-2-(氧雜環戊烷-3-基)-1,3-苯並噻唑製備得的
	N-[1,3-bis(2-chloro-5-((2,3-bis(2,3-dimethylbutyramide)-5-oxo-1,3,4-dihydro-2H-pyridin-2-ylidene)-2,3-dimethylbutyramide)-5-oxo-1,3,4-dihydro-2H-pyridin-2-ylidene)-2,3-dimethylbutyramide]-2,3-dimethylbutyramide	651	如通用程序 3，使用 7-溴-8-氯-1,2-二氫喹啉-2-酮製備得的
	N-[1,3-bis(2-chloro-5-((2,3-bis(2,3-dimethylbutyramide)-5-oxo-1,3,4-dihydro-2H-pyridin-2-ylidene)-2,3-dimethylbutyramide)-5-oxo-1,3,4-dihydro-2H-pyridin-2-ylidene)-2,3-dimethylbutyramide]-2,3-dimethylbutyramide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.17 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.47 (1H, d), 6.96-6.74 (1H, m), 5.57 (2H, s), 5.40 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.66-3.58 (4H, m), 3.43 (1H, d), 2.17-2.09 (4H, m), 1.96 (3H, d), 1.77 (2H, d), 1.40 (9H, s), 0.88 (4H, q), -0.04 (9H, s), -0.08 (9H, s).	如通用程序 3，使用 6-溴-7-氯-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑-6-基}-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯

製備例 44：1-[外-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]甲胺



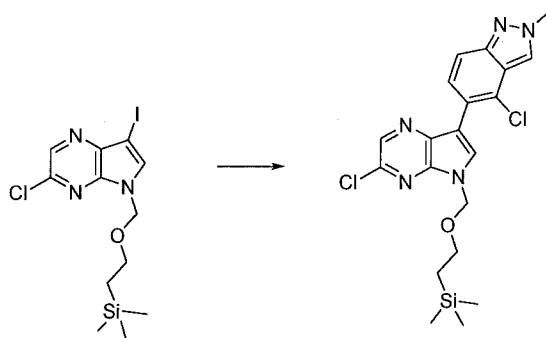
【0640】將外-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈(69 mg, 0.13 mmol)溶於 THF (1.26 mL)並且於室溫下，在10分鐘期間，添加LiAlH₄ (1.0 M，於THF中，0.151 mL)。攪拌30分鐘後，添加1M氫氧化鈉(3.0 mL)。用乙酸乙酯(3x)萃取水層。令合併的有機物通過相分離器並且於真空中濃縮，而得到標題化合物。MS: [M+H]⁺ = 552。

製備例 45：7-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯



【0641】將 7-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯 (285 mg, 0.45 mmol)、1M TBAF (於 THF 中, 0.89 mL, 0.89 mmol)、及 THF (1.0 mL) 之已攪拌過的混合物加熱回流 18 小時。令反應液分溶於乙酸乙酯及鹽水, 並且用乙酸乙酯 (2x) 萃取分離出的水層。將合併的有機物乾燥 (硫酸鎂) 並且進行蒸發。藉由自少量甲醇及乙醚再結晶析出, 將粗製物純化, 而得到標題化合物 (180 mg, 79%)。MS: $[M+H] = 508$ 。

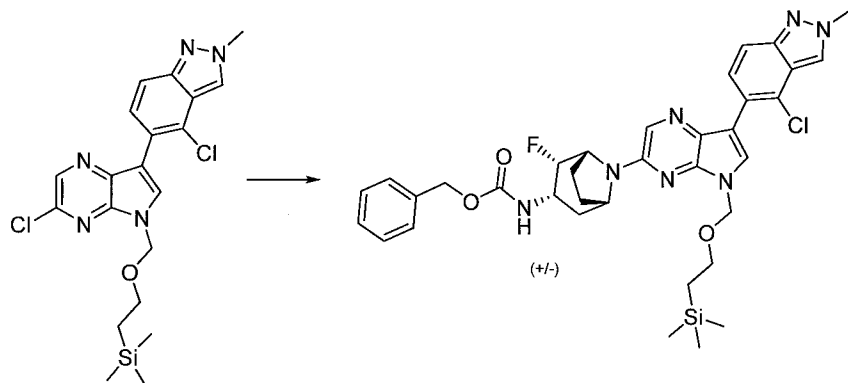
製備例 46: 4-氯-5-(3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基)-2-甲基-2*H*-吡啶



【0642】藉由通用的鈴木程序 2, 使用 3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 (1 當

量)及 4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶(1當量)進行製備，而得到標題化合物，
MS: $[M+H]^+ = 448$ 。

製備例 47：消旋-*N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯

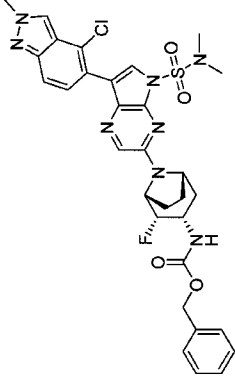
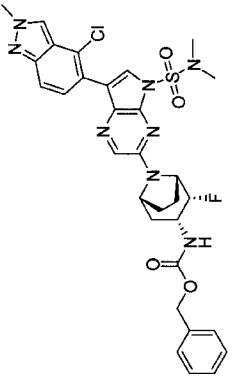
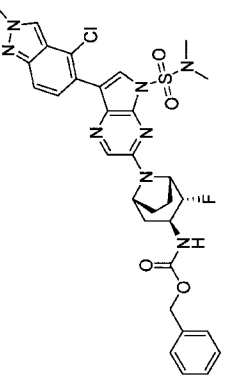
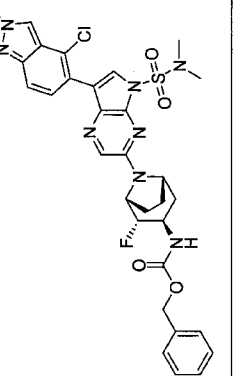


【0643】於氮氣下，將 4-氯-5-(3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基)-2-甲基-2*H*-吡啶(0.188 g，0.42 mmol)、消旋-*N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氯酸鹽(0.158 g，0.5 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)-氯仿加成物(22 mg，0.02 mmol)、二環己基[2',4',6'-參(丙-2-基)-[1,1'-聯苯]-2-基]磷烷(20 mg，0.04 mmol)、及碳酸鉍(0.507 g，1.56 mmol)於甲苯(4.21 mL)所形成的溶液脫氣5分鐘。將反應液加熱至110℃，歷時18小時。用DCM稀釋反應液並且藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，

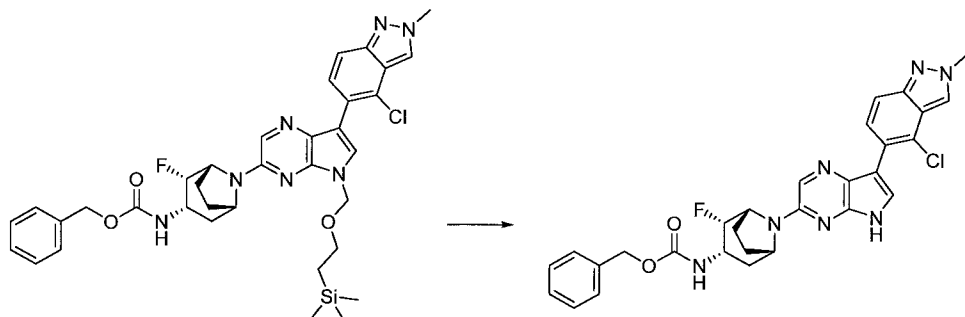
進行純化，而得到標題化合物 (72 mg)，MS: $[M+H]^+ = 690$ 。

【0644】下文之表 5 的化合物係依與製備例 47 之消旋 - *N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯的合成類似的方式，使用對應之芳基鹵及胺製備得的。

表 5

化合物	化合物名稱	MS: [M+H] ⁺ m/z	程序
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)-5-(二甲基胺磺醯基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	667	使用 3-氯-7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)- <i>N,N</i> -二甲基-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-5-磺醯胺及 <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氨酸鹽
	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)-5-(二甲基胺磺醯基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	667	使用 3-氯-7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)- <i>N,N</i> -二甲基-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-5-磺醯胺及 <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氨酸鹽，而得到標題化合物
	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)-5-(二甲基胺磺醯基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	667	使用 3-氯-7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)- <i>N,N</i> -二甲基-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-5-磺醯胺及 <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氨酸鹽，而得到標題化合物
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)-5-(二甲基胺磺醯基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	667	使用 3-氯-7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)- <i>N,N</i> -二甲基-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-5-磺醯胺及 <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氨酸鹽，而得到標題化合物

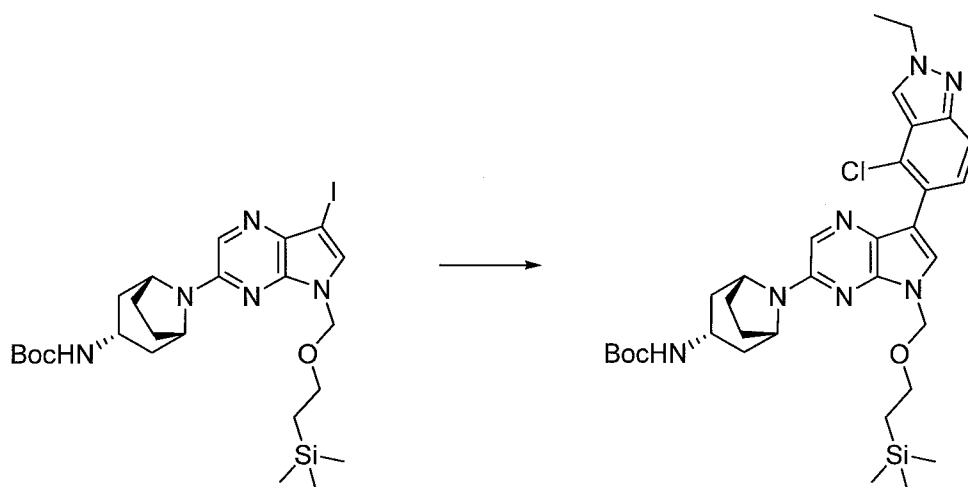
製備例 48：消旋-*N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯



【0645】將三氟乙酸(0.7 mL)添加至溶於DCM (0.7 mL)之消旋-*N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(72 mg, 0.10 mmol)，並且將該混合物攪拌1.5小時。添加另外的三氟乙酸(0.5 mL)並且將反應液攪拌2小時。於真空中將反應液濃縮並且將殘留物溶於甲醇(1.0 mL)。將乙二胺(1.0 mL)添加至反應液中並且攪拌2小時。於真空中濃縮反應液並且將水添加至殘留物。用乙酸乙酯(3x)萃取水層並且用鹽水溶液清洗合併的有機物並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-100%，乙酸乙酯/石油，40-60℃)，將殘留物純化，而得到標題化合物(37 mg)，MS: $[M+H]^+ = 560$ 。

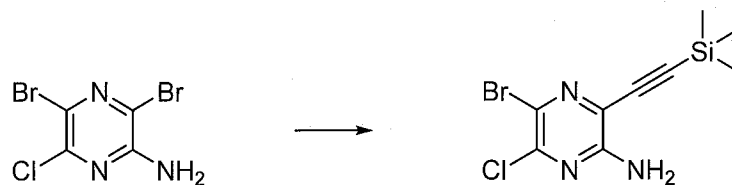
製備例 49：*N*-[外-8-[7-(4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-

8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



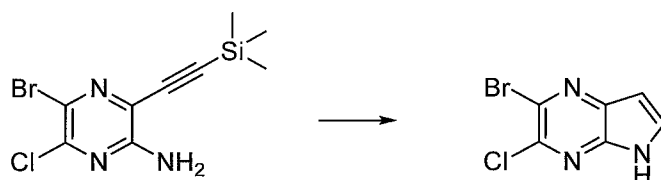
【0646】將氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液(1.3 M，於 THF 中)(1.41 mL，1.84 mmol)逐滴地添加至 *N*-[外-8-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(0.5 g，0.834 mmol)(經使用無水甲苯共沸乾燥，2x)於 0℃ THF (6.68 mL)所形成之已攪拌的溶液中。於 0℃ 下，將該黃-橘色溶液攪拌 35 分鐘。逐滴添加氯化鋅溶液(0.5 M，於 THF 中)(3.67 mL，1.84 mmol)，將混合物攪拌 10 分鐘並且令其溫熱至室溫，歷時 40 分鐘。添加 5-溴-4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶(0.217 g，0.834 mmol)與 SPhos Pd G4 (0.0331 g，0.0417 mmol)的固體溶液，並且於室溫下，將混合物攪拌至一整夜。用乙酸乙酯/30%鹽水溶液/飽和的氯化銨溶液稀釋反應液，將相分離並且用 30%鹽水溶液(x2)清洗有機相。將有機萃出物乾燥(硫酸鎂)，進行過濾及濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，5-40%丙酮/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(140 mg)，MS: $[M+H]^+ = 652$ 。

製備例 50：5-溴-6-氯-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡嗪-2-胺



【0647】將三乙胺(2.54 mL, 18.29 mmol)及 CuI (0.165 g, 0.87 mmol)添加至 3,5-二溴-6-氯吡嗪-2-胺(5.0 g, 17.42 mmol)於無水 EtOAc (40 mL)所形成的溶液中。用鼓泡的 N₂，對混合物進行脫氣 20 分鐘，然後添加 Pd(PPh₃)₄ (0.10 g, 0.87 mmol)。將反應混合物冷卻至 0℃，緩慢地添加乙炔基三甲基矽烷(2.52 mL, 18.29 mmol)並且在 3 小時期間，逐漸地將溫度提升至 15℃。用水(30 mL)稀釋反應混合物並且用乙酸乙酯(3x)萃取。使用相分離匣，將合併的有機層乾燥，然後進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-10%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(4.77 g)。MS: [M+H]⁺ = 304。

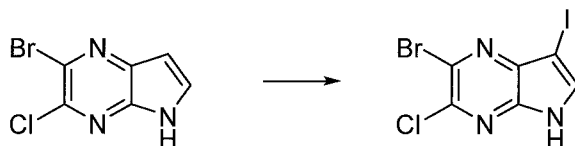
製備例 51：2-溴-3-氯-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪



【0648】於氮氣氛下，將 5-溴-6-氯-3-[2-(三甲基矽基)乙炔基]吡嗪-2-胺(5.29 g, 17.42 mmol)溶於無水 DMF (20 mL)並且予以冷卻至 0℃。於 5 分鐘期間，逐份地添加

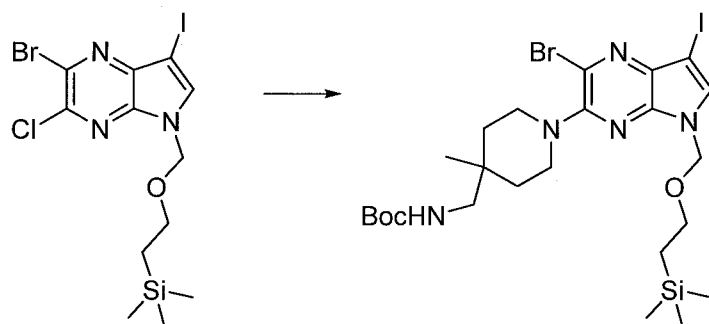
KOtBu (2.34 g, 20.90 mmol)並且於0℃下，將反應混合物攪拌另外10分鐘。讓反應液溫熱至室溫並且攪拌2小時。用飽和的NH₄Cl (20 mL)淬熄反應液並且添加更多的水，導致產生沉澱。過濾出沉澱並且用水清洗，然後，於真空烘箱內乾燥一整夜，而得到標題化合物 (3.03 g)。MS: [M+H]⁺ = 232。

製備例 52：2-溴-3-氯-7-碘-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪



【0649】將2-溴-3-氯-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 (2.49 g, 10.53 mmol)溶於DMF (20 mL)並且於室溫下，添加*N*-碘琥珀醯亞胺 (2.607 g, 11.58 mmol)。於室溫下，將反應液攪拌1小時。添加水直到沉澱發生為止。藉由真空過濾法，收集固體，用水清洗並且於真空烘箱內乾燥24小時，而得到 (3.39 g)。MS: [M-H]⁺ = 357。

製備例 53：N-{[1-(2-溴-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-4-甲基哌啶-4-基]甲基}胺甲酸第三丁酯

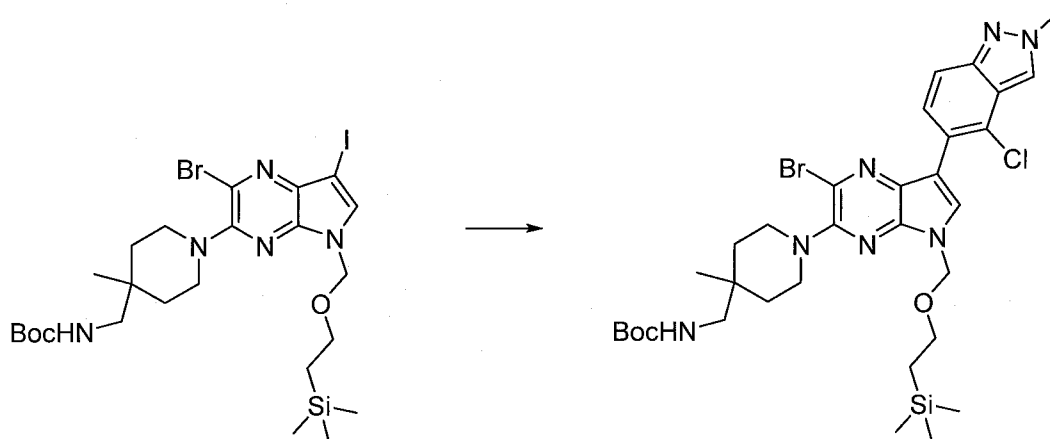


【0650】將 2-溴-3-氯-7-碘-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 (1.0 g, 2.8 mmol) 溶於 DMF (10 mL) 並且於 5 分鐘期間、0-4℃ 下 (冰浴)，逐份添加氫化鈉 (60%，於礦油內，0.134 g, 3.37 mmol)。於 30 分鐘期間，將反應液溫熱至室溫，然後卻至 0-4℃ (冰浴)。逐滴添加 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯 (0.596 mL, 3.37 mmol) 並且將該深紅色/橘色溶液攪拌 1 小時，然後溫熱至室溫並且攪拌 2 小時。添加飽和的氯化銨並且用乙醚稀釋反應液。先後用水及鹽水清洗有機相，藉由通過相分離器進行乾燥並於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-30%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到 2-溴-3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 (0.99 g)，其直接用於下一個步驟。

【0651】將 2-溴-3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 (0.20 g, 0.40 mmol) 以及 *N*-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]胺甲酸第三丁酯 (0.112 g, 0.488 mmol) 溶於 NMP (3 mL)。添加 Et₃N (0.3 mL, 2.1 mmol) 並且於微波下，將反應液加熱至 70℃，歷時 2 小時。冷卻後，用乙醚稀釋反應液並且先後用水及鹽水清洗。使

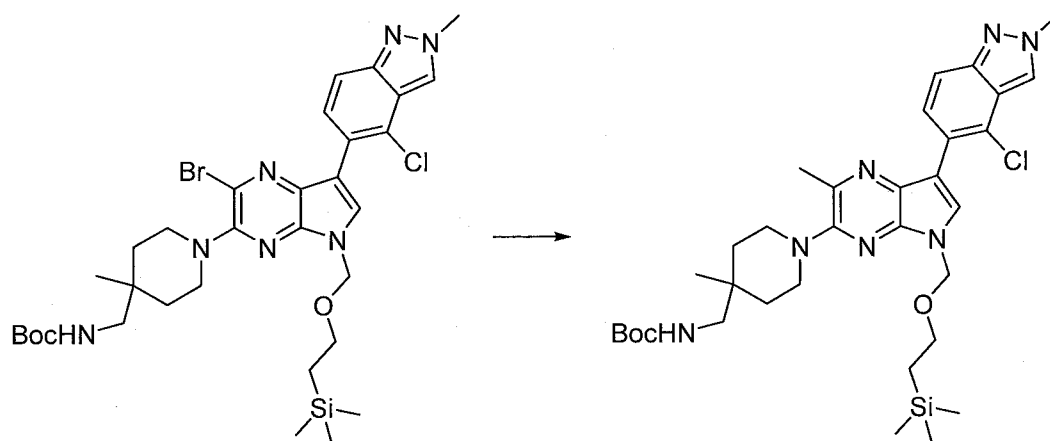
用相分離匣，將有機層乾燥，然後於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.15 g)。MS: $[M+H]^+ = 681$ 。

製備例 54：N-({1-[2-溴-7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-4-甲基哌啶-4-基}甲基)胺甲酸第三丁酯



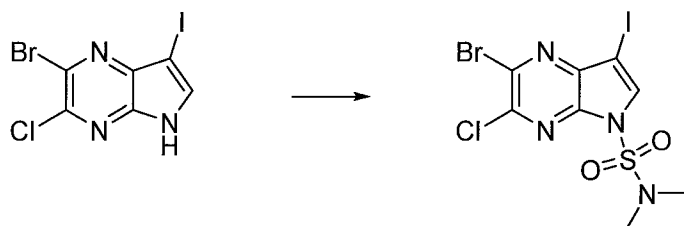
【0652】遵循通用程序2進行製備。由N-{{1-[(2-溴-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-4-甲基哌啶-4-基]甲基}胺甲酸第三丁酯(0.148 g, 0.217 mmol)開始，而得到標題化合物(0.056 g)。MS: $[M+H]^+ = 720$ 。

製備例 55：N-({1-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-2-甲基-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-4-甲基哌啶-4-基}甲基)胺甲酸第三丁酯



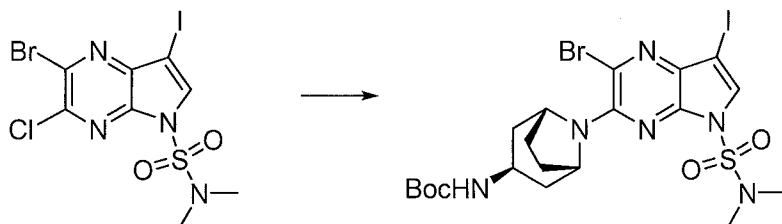
【 0653 】 將 *N*-({1-[2-溴 -7-(4-氯 -2-甲基 -2*H*-吲 唑 -5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基 }-5*H*-吡 咯 並 [2,3-*b*]吡 嗪 -3-基]-4-甲基 哌 啶 -4-基 }甲基)胺 甲酸 第三 丁 酯 (0.056 g , 0.077 mmol)、溴化 鋰 (0.021 g , 0.2 mmol)及 二 氯 化 (1,3- 二 異 丙 基 咪 唑 -2- 亞 基)(3- 氯 吡 啶 基)鈰 (II)(PEPPSI)(0.003 , 0.003 mmol)溶 於 THF (1.5 mL)及 NMP (1.5 mL)。添 加 氯 化 甲 基 鋅 於 THF 所 形 成 的 溶 液 (2M , 0.117 mL , 0.231 mmol)並 且 於 室 溫 下 , 將 反 應 液 攪 拌 30 分 鐘。添 加 飽 和 的 氯 化 銨 並 且 用 乙 醚 稀 釋 反 應 液 且 先 後 用 水 及 鹽 水 清 洗。用 相 分 離 匣 , 將 有 機 層 乾 燥 , 然 後 於 減 壓 下 濃 縮 , 而 得 到 標 題 化 合 物。MS: [M+H]⁺ = 654。

製 備 例 56 : 2-溴 -3-氯 -7-碘 -*N,N*-二 甲 基 -5*H*-吡 咯 並 [2,3-*b*] 吡 嗪 -5-磺 醯 胺



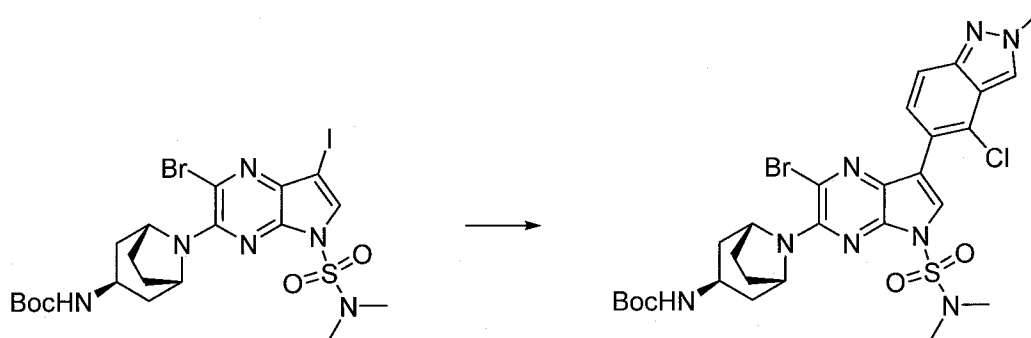
【0654】於氮氣氛中，將 2-溴-3-氯-7-碘-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 (2.0 g, 5.61 mmol) 溶於無水 DMF (10 mL) 並且冷卻至 0℃。以小份添加 NaH (60%，於礦油內，0.247 g, 6.17 mmol)，然後令反應液溫熱至室溫，並且攪拌 30 分鐘，到此時，所有的產氫反應皆停止。將反應液冷卻至 0℃ 並且逐滴添加二甲基胺磺醯基氯 (0.662 mL, 6.17 mmol)。令反應液溫熱至室溫，攪拌 1 小時，然後用飽和的含水 NH₄Cl (10 mL) 淬熄。用乙酸乙酯稀釋反應混合物並且先後用水及鹽水清洗。用相分離匣，將有機層乾燥，然後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (2.11 g)。MS: [M+H]⁺ = 466。

製備例 57：N-[內-8-[2-溴-5-(二甲基胺磺醯基)-7-碘-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



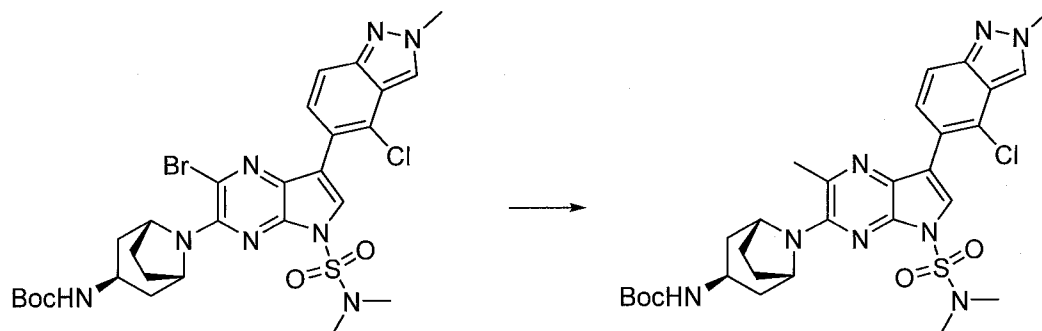
【 0655 】 將 2-溴-3-氯-7-碘-*N,N*-二甲基-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-5-磺醯胺(0.84 g, 1.82 mmol)及 *N*-[內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(0.82 g, 3.64 mmol)溶於 NMP (7 mL)。添加 Et₃N (0.716 mL, 5.46 mmol)並且將反應液加熱至 60°C 一整夜。冷卻後，用乙醚稀釋反應液並且先後用水及鹽水清洗。用相分離匣，將有機層乾燥，然後，於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-70%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.908 g)。MS: [M+H]⁺ = 655。

製備例 58： *N*-[內-8-[2-溴-7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡唑-5-基)-5-(二甲基胺磺醯基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



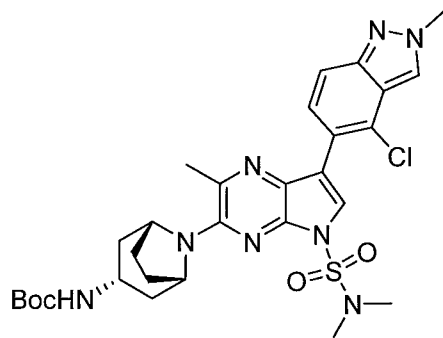
【 0656 】 藉由通用鈴木程序 2 進行製備，使用 *N*-[內-8-[2-溴-5-(二甲基胺磺醯基)-7-碘-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(0.908 g, 1.488 mmol)，而得到標題化合物(0.536 g)。MS: [M+H]⁺ = 695。

製備例 59：N-[內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(二甲基胺磺基)-2-甲基-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



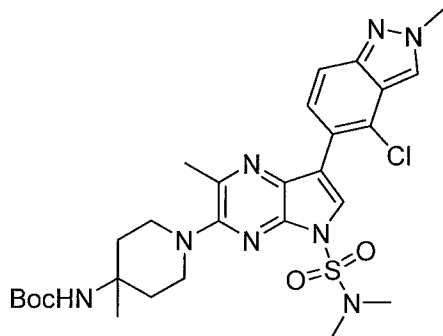
【0657】將 N-[內-8-[2-溴-7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(二甲基胺磺基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯 (0.20 g, 0.287 mmol)、溴化鋰 (0.074 g, 0.863 mmol) 及二氯化(1,3-二異丙基咪唑-2-亞基)(3-氯吡啶基)鈹(II)(PEPPSI) (0.014 g, 0.02 mmol) 溶於 THF (2 mL) 及 NMP (2 mL)。添加氯化甲基鋅於 THF 所形成的溶液 (2M, 0.344 mL, 0.689 mmol) 並且於室溫下，將反應液攪拌 30 分鐘。添加飽和的氯化銨並且用乙醚稀釋反應液且先後用水及鹽水清洗。用相分離匣，將有機層乾燥，然後，於減壓下濃縮。將殘留物直接用於下一個步驟。MS: $[M+H]^+ = 629$ 。

製備例 60：N-[外-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(二甲基胺磺基)-2-甲基-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0658】與 *N*-[內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(二甲基胺磺醯基)-2-甲基-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯類似地進行製備，亦即，製備例 57、58 及 59，而得到標題化合物，MS: $[M+H]^+ = 629$ 。

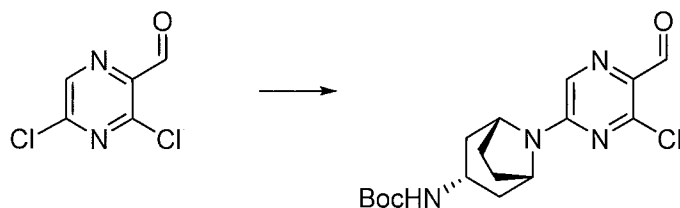
製備例 61：*N*-{1-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(二甲基胺磺醯基)-2-甲基-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺甲酸第三丁酯



【0659】與 *N*-[內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(二甲基胺磺醯基)-2-甲基-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯類似地進行製備，亦即，製備例 57、58 及 59，而得到標題化合物，MS:

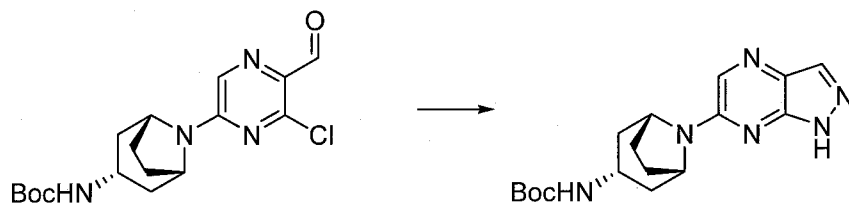
$[M+H]^+ = 617$ 。

製備例 62：*N*-[外-8-(6-氯-5-甲醯基吡嗪-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0660】將 3,5-二氯吡嗪-2-甲醛 (2.0 g, 11.29 mmol) 溶於 DMF (20 mL) 並且冷卻至 0°C。添加三乙胺 (3.14 mL, 22.58 mmol)，接著添加 *N*-[外-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯 (2.55 g, 11.29 mmol)。令反應液溫熱至室溫一整夜，然後用乙醚稀釋並且先後用水及鹽水清洗。藉由通過相分離匣，將有機層乾燥，然後於減壓下濃縮，而得到標題化合物 (3.94 g)，其未進一步純化即用於下一個步驟。MS: $[M+H]^+ = 367$ 。

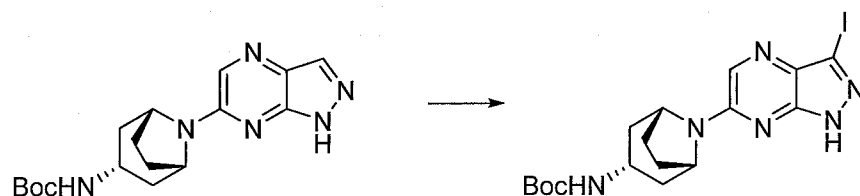
製備例 63：*N*-[外-8-{1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0661】將胼水合物 (2.61 mL, 53.72 mmol) 添加至 *N*-[外-8-(6-氯-5-甲醯基吡嗪-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-

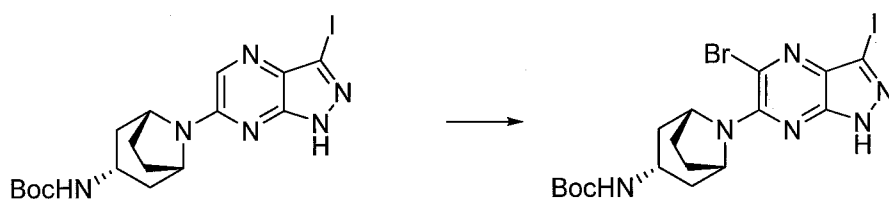
基]胺甲酸第三丁酯(3.943 g, 10.74 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)所形成的溶液中。將反應液加熱至100℃一整夜。冷卻後，添加水直到沉澱發生為止。藉由真空過濾法，收集固體，用水予以清洗並且於真空烘箱內、40℃下乾燥一整夜，而得到標題化合物(3.40 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 345$ 。

製備例 64： *N*-[外-8-{3-碘-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



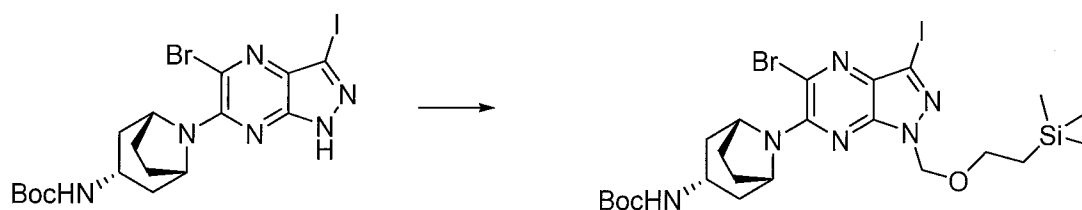
【0662】 將*N*-碘琥珀醯亞胺(5.927 g, 23.24 mmol)添加至*N*-[外-8-{1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(3.998 g, 11.62 mmol)於DMF (40 mL)所形成的溶液中。將反應液加熱至60℃，歷時2小時，然後，令其冷卻至室溫。添加水直到沉澱發生為止。藉由真空過濾法，收集固體，用水予以清洗並且於真空烘箱內、40℃下乾燥一整夜，而得到標題化合物(4.1 g)。MS: $[M+H]^+ = 471$ 。

製備例 65： *N*-[外-8-{5-溴-3-碘-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0663】將 *N*-溴琥珀醯亞胺 (0.9 g, 5.06 mmol) 添加至 *N*-[外-8-{3-碘-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯 (1.586 g, 3.37 mmol) 於 DMF (15 mL) 所形成的溶液中。於室溫下，將反應液攪拌一整夜，然後用乙醚稀釋，用硫代硫酸鈉及鹽水予以清洗。藉由令有機層通過相分離匣，予以乾燥，然後於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-25%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (1.64 g)。MS: $[M+H]^+ = 549$ 。

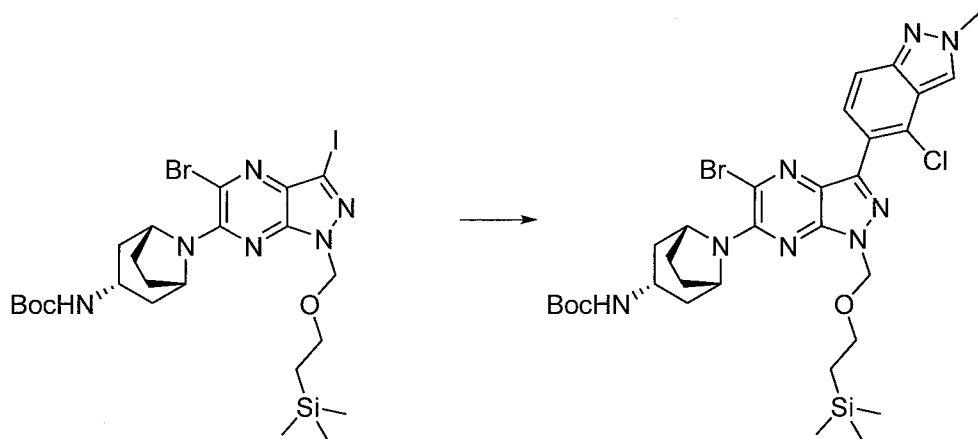
製備例 66：*N*-[外-8-(5-溴-3-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯及 *N*-[外-8-(5-溴-3-碘-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0664】將 *N*-[外-8-{5-溴-3-碘-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯 (1.64

g, 2.99 mmol)溶於DMF (10 mL)並且在5分鐘期間，於0-4℃下(冰浴)，逐份添加氫化鈉(60%，於礦油中，0.229 g, 3.29 mmol)。將反應液溫熱至室溫，歷時30分鐘，然後冷卻至0-4℃(冰浴)。逐滴添加2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(0.582 mL, 3.29 mmol)並且將該深紅色/橘色溶液攪拌1小時，然後令其溫熱至室溫並且攪拌2小時。添加飽和的氯化銨並且用乙醚稀釋反應液。先後用水及鹽水清洗有機相，藉由通過相分離器進行乾燥並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-30%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(1.20 g)。MS：在所使用的MS條件下未見到有分子離子。

製備例 67： *N*-[外-8-[5-溴-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯

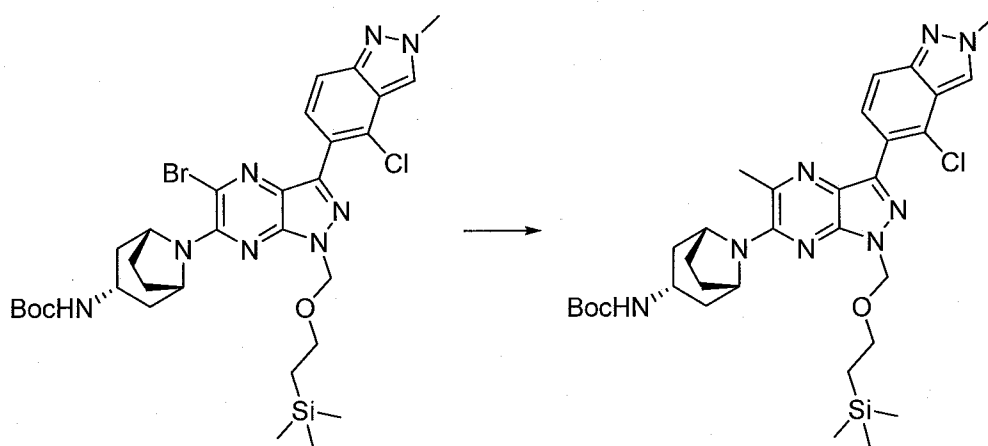


【0665】 遵循通用程序2進行製備，由 *N*-[外-8-(5-溴-3-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]

吡嗪-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(1.198 g, 1.76 mmol)開始，而得到標題化合物(0.197 g)。

MS: $[M+H]^+ = 719$ 。

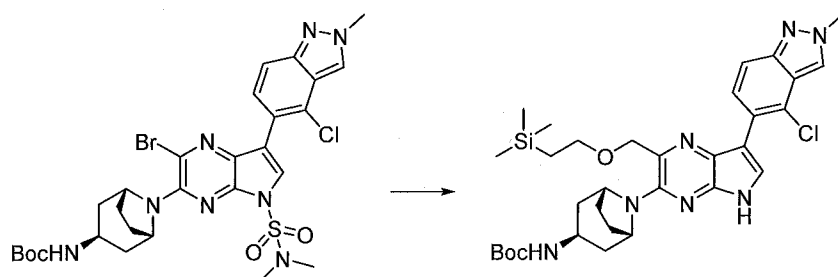
製備例 68： *N*-[外-8-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0666】 將 *N*-[外-8-[5-溴-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(0.197 g, 0.274 mmol)、溴化鋰(0.071 g, 0.823 mmol)及二氯化(1,3-二異丙基咪唑-2-亞基)(3-氯吡啶基)鈹(II)(PEPPSI)(0.010 g, 0.0137 mmol)溶於 THF (2 mL)及 NMP (2 mL)。添加氯化甲基鋅於 THF 所形成的溶液(2M, 0.342 mL, 0.685 mmol)並且於室溫下，將反應液攪拌 30 分鐘。添加飽和的氯化銨並且用乙醚稀釋反應液且先後用水及鹽水清洗。用相分離匣，將有機層乾燥，然後於減壓下濃

縮，而得到標題化合物，其直接用於下一個步驟。MS:
 $[M+H]^+ = 654$ 。

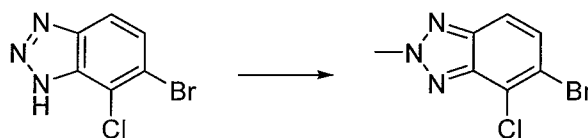
製備例 69： *N*-[內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0667】於裝備有磁性攪拌棒之經烘箱乾燥的微波用小玻璃瓶內，裝入 *N*-[內-8-[2-溴-7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(二甲基胺磺醯基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯 (120 mg, 0.17 mmol)、 $[\text{Ir}\{\text{dFCF}_3\text{ppy}\}_2(\text{bpy})](\text{PF}_6)$ (3.0 mg, 0.003 mmol)、 $\text{NiCl}_2 \cdot$ 二乙二醇二甲醚 (1.1 mg, 0.0045 mmol)、(2-三甲基矽基)-乙氧基甲基三氟硼酸鉀 (45.3 mg, 0.19 mmol)、 K_2HPO_4 (45.2 mg, 0.26 mmol) 及 4,4-二第三丁基聯吡啶。將該小玻璃瓶抽真空並且用氮氣回填 (3x)，然後將經氮氣鼓泡的 1,4-二噁烷 (3.5 mL) 及經氮氣鼓泡的 NMP (0.6 mL) 添加至該小玻璃瓶內。然後，用藍色 LED 凱希爾燈 (Kessel lamp) (34W)，將小玻璃瓶照射一整夜。於減壓下，將反應液濃縮。將 4% 含水 LiCl 及乙酸乙酯添加至殘留

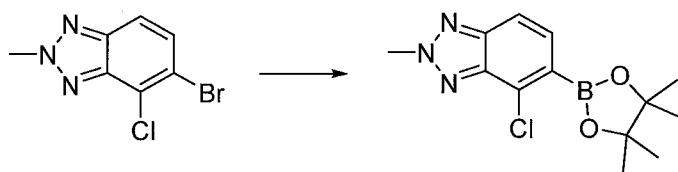
物。將有機相分離並且用乙酸乙酯(3x)萃取水層。令合併的有機物經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-25%，石油/丙酮)，將殘留物純化，而得到標題化合物。MS: $[M+H]^+ = 638$ 。

製備例 70：5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-1,2,3-苯並三唑



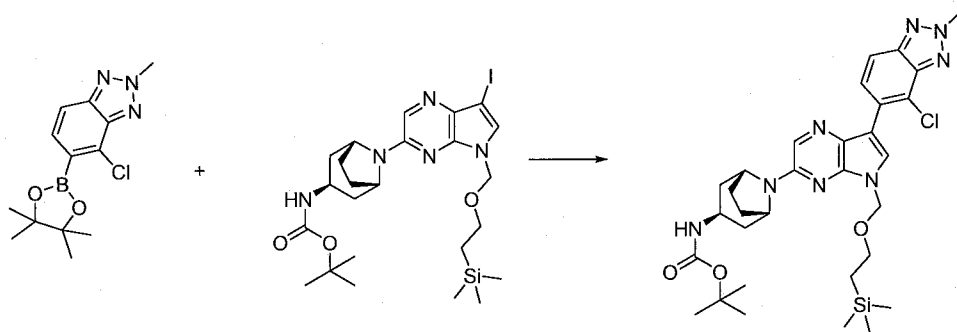
【0668】於室溫下，將三苯基膦(542 mg，2.06 mmol)、甲醇(0.084 mL，2.06 mmol)及偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙基)酯(484 mg，2.06 mmol)，添加至6-溴-7-氯-1*H*-1,2,3-苯並三唑(400 mg，1.72 mmol)於THF (8 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將混合物攪拌2小時。然後，於真空中，將反應溶液濃縮，並且藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，10-40%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化。收集含有標的產物的餾份並且於真空中進行濃縮。藉由NH矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-20%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(160 mg)。MS: $[M+H]^+ = 246, 248$ 。

製備例 71：4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-1,2,3-苯並三唑



【0669】將 5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-1,2,3-苯並三唑 (150 mg, 0.609 mmol)、聯硼酸頻那醇酯 (232 mg, 0.913 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵苺]二氯鈣(II)與二氯甲烷的錯合物 (39.8 mg, 0.0487 mmol)及乙酸鉀 (119 mg, 1.22 mmol)於 1,4-二噁烷 (1.5 mL)所形成的混合物脫氣，並且用氮沖洗，且於 100℃ 下攪拌 3 小時。將反應液冷卻至室溫，令其過濾通過矽藻土墊，並且用乙酸乙酯清洗。於真空中，將濾液濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-70%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (155 mg)。MS: $[M+H]^+ = 294, 296$ 。

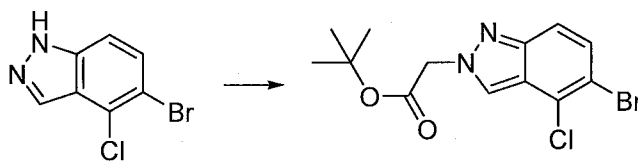
製備例 72：N-[內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-1,2,3-苯並三唑-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0670】於室溫下，將磷酸鉀 (35.4 mg, 0.167 mmol) 及 1,1'-雙(二苯基膦基)鐵苺-二氯化鈣(II)二氯鉀烷錯合物

(6.81 mg, 0.00834 mmol), 添加至 *N*-(內-8-(7-碘-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯 (50 mg, 0.0834 mmol) 及 4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-1,2,3-苯並三唑 (29.4 mg, 0.100 mmol) 於 1,4-二噁烷 (0.50 mL) 及水 (0.05 mL) 所形成的懸浮液中。在 100°C 下, 將混合物攪拌 1 小時。將反應液冷卻至室溫, 通過矽藻土墊進行過濾, 並且用乙酸乙酯予以清洗。於真空中, 將濾液濃縮。用乙酸乙酯稀釋殘留物並且添加水。用水及鹽水清洗有機層, 令其經無水硫酸鈉乾燥, 進行過濾並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提, 50-100%, 乙酸乙酯/己烷), 將殘留物純化, 而得到標題化合物 (38 mg)。MS: $[M+H]^+ = 639, 641$ 。

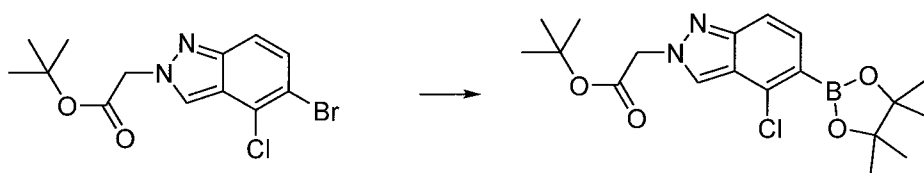
製備例 73: 2-(5-溴-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)乙酸第三丁酯



【0671】於室溫下, 將 *N*-環己基-*N*-甲基環己胺 (1.85 mL, 8.64 mmol) 及 2-溴乙酸第三丁酯 (1.30 mL, 8.64 mmol) 添加至 5-溴-4-氯-1*H*-吡啶 (1.00 g, 4.32 mmol) 於 THF (10 mL) 所形成的溶液中。於 70°C 下, 將混合物攪拌 18 小時, 用水稀釋, 並且用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層, 令其經無水硫酸鈉乾燥, 進行過濾並且於真空中濃

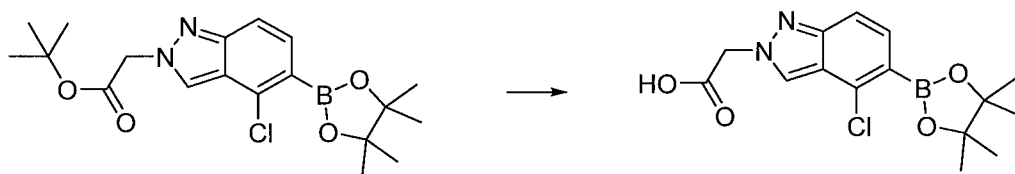
縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，5-30%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(487 mg)。MS: $[M+H]^+ = 345, 347$ 。

製備例 74：2-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-基)乙酸第三丁酯



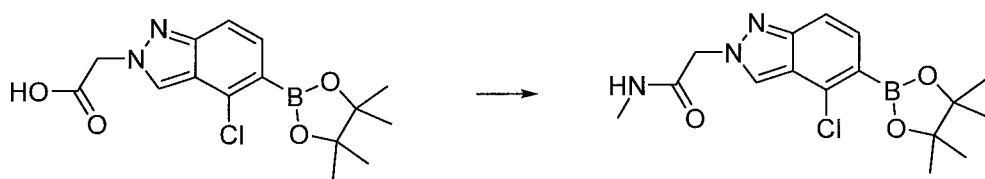
【0672】 將 2-(5-溴-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)乙酸第三丁酯(480 mg，1.39 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(529 mg，2.08 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛]二氯鈣(II)與二氯甲烷的錯合物(90.7 mg，0.111 mmol)及乙酸鉀(273 mg，2.78 mmol)於1,4-二噁烷(4.8 mL)所形成的混合物脫氣，並且用氮沖洗，且於100℃下攪拌18小時。將反應液冷卻至室溫，令其過濾通過矽藻土墊，並且用乙酸乙酯清洗。於真空中，將濾液濃縮。藉由NH矽膠管柱層析法(梯度洗提，10-30%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(423 mg)。MS: $[M+H]^+ = 393, 395$ 。

製備例 75：2-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-基)乙酸



【0673】於室溫下，將 TFA (2.00 mL, 26.0 mmol) 添加至 2-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-基)乙酸第三丁酯 (423 mg, 1.08 mmol) 於 CHCl_3 (4.00 mL) 所形成的溶液。於 60°C 下，將混合物攪拌 1 小時。然後，將反應溶液真空濃縮，用水稀釋殘留物，並且用 CHCl_3 萃取。用鹽水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮，而得到標題化合物 (323 mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337, 339$ 。

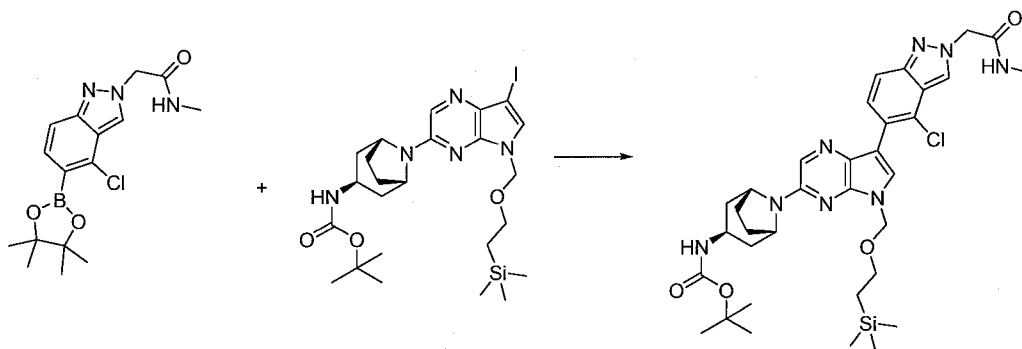
製備例 76：2-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-甲基乙醯胺



【0674】於室溫下，將 Et_3N (0.414 mL, 2.97 mmol)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物 (1.6 M, 於 THF 中, 0.56 mL, 0.891 mmol) 及甲胺 (2.0 M, 於 THF 中, 0.594 mL, 1.19 mmol)，添加至 2-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-基)乙酸 (100 mg, 0.297 mmol) 於 THF (2.00 mL) 所形成的溶

液中。於室溫下，將混合物攪拌1小時。然後，將反應溶液真空濃縮，並且藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，80-100%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(50 mg)。MS: $[M+H]^+ = 350, 352$ 。

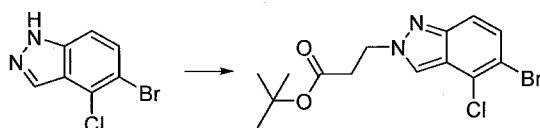
製備例 77： *N*-[(內-8-(7-{4-氯-2-[(甲基胺甲醯基)甲基]-2*H*-吡啶-5-基}-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0675】 於室溫下，將磷酸鉀(35.4 mg，0.167 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(6.81 mg，0.00834 mmol)，添加至*N*-(內-8-(7-碘-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯(50 mg，0.0834 mmol)及2-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-甲基乙醯胺(35.0 mg，0.100 mmol)於1,4-二噁烷(0.50 mL)及水(0.05 mL)形成的懸浮液。於100℃下，將混合物攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫，令

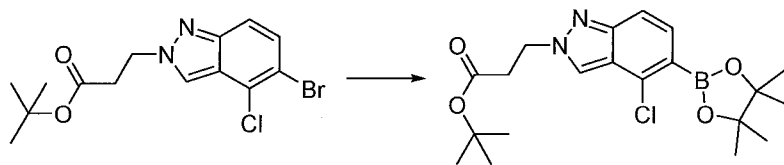
其過濾通過矽藻土墊，並且用乙酸乙酯清洗。於真空中，將濾液濃縮。用乙酸乙酯稀釋殘留物並且添加水。用水及鹽水清洗有機層，令其經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，50-100%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(25 mg)。MS: $[M+H]^+ = 695, 697$ 。

製備例 78：3-(5-溴-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)丙酸第三丁酯



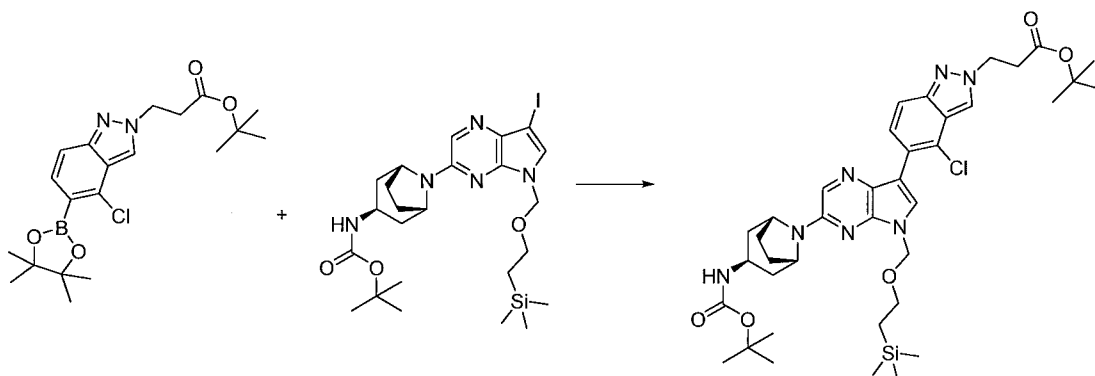
【0676】於室溫下，將 K_2CO_3 (1.19 g，8.64 mmol) 及 3-溴丙酸第三丁酯(1.44 mL，8.64 mmol)添加至 5-溴-4-氯-1*H*-吡啶(1 g，4.32 mmol)於 DMF (10 mL)所形成的溶液中。於 100℃ 下，將混合物攪拌 2 小時，用水稀釋，並且用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，5-30%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(599 mg)。MS: $[M+H]^+ = 359, 361$ 。

製備例 79：3-[4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-基]丙酸第三丁酯



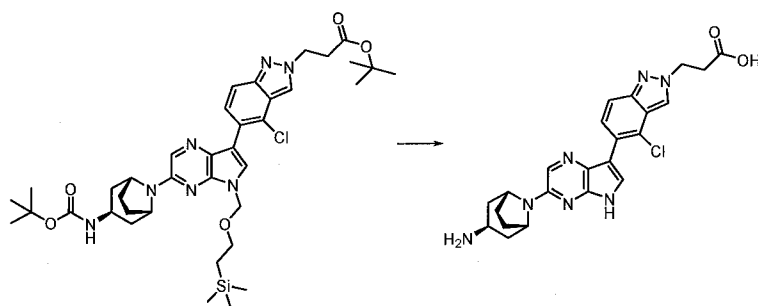
【0677】將 3-(5-溴-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)丙酸第三丁酯 (599 mg, 1.67 mmol)、聯硼酸頻那醇酯 (634 mg, 2.50 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵莘]二氯鈣(II)與二氯甲烷的錯合物 (109 mg, 0.133 mmol) 及乙酸鉀 (327 mg, 3.33 mmol) 於 1,4-二噁烷 (6 mL) 所形成的混合物脫氣，用氮沖洗，並且於 120℃ 下攪拌 5 小時。將反應液冷卻至室溫，令其過濾通過矽藻土墊，並且用乙酸乙酯清洗。於真空中，將濾液濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析法 (梯度洗提，10-30%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (553 mg)。MS: $[M+H]^+ = 407$ 。

製備例 80：3-(5-{3-[內-3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)丙酸第三丁酯



【0678】於室溫下，將磷酸鉀(70.8 mg, 0.334 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛-二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(13.6 mg, 0.0167 mmol)，添加至*N*-(*內*-8-(7-碘-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯(100 mg, 0.167 mmol)及3-[4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-基]丙酸第三丁酯(81.4 mg, 0.200 mmol)於1,4-二噁烷(1.00 mL)及水(0.10 mL)形成的懸浮液。於100℃下，將混合物攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫，令其過濾通過矽藻土墊，並且用乙酸乙酯清洗。於真空中，將濾液濃縮。用乙酸乙酯稀釋殘留物並且添加水。用水及鹽水清洗有機層，令其經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，50-100%乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(77 mg)。MS: $[M+H]^+ = 752, 754$ 。

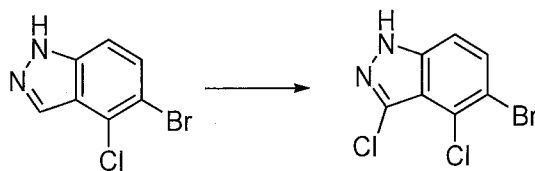
製備例 81: 3-(5-{3-[*內*-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)丙酸



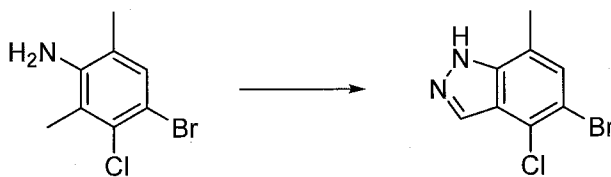
【0679】於室溫下，將TFA (0.500 mL, 6 mmol)添加

至 3-(5-{3-[內-3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)丙酸第三丁酯 (50.0 mg, 0.0665 mmol) 於 CHCl_3 (1.00 mL) 所形成的溶液中。於 60°C 下，將混合物攪拌 1 小時。於真空中，將反應液濃縮並且將乙二胺 (0.200 mL, 3 mmol) 添加至溶於甲醇 (1.00 mL) 內的殘留物。在室溫下，將反應液攪拌 18 小時，並且過濾出所形成的固體，用甲醇清洗二次，並且於真空烘箱內乾燥，而得到標題化合物 (18 mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466, 468$ 。

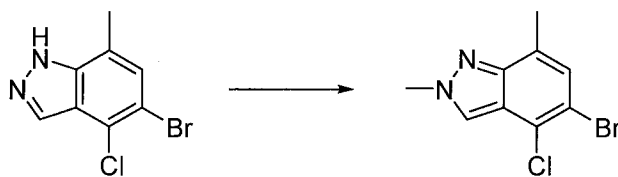
製備例 82：5-溴-3,4-二氯-1*H*-吡啶



【0680】在室溫下，將 5-溴-4-氯-1*H*-吡啶 (1.7 g, 7.34 mmol) 及 1-氯吡咯啉-2,5-二酮 (1.079 g, 8.08 mmol) 於 CH_3CN (50 mL) 所形成的混合物攪拌 18 小時，並且予以溫熱至 60°C，歷時 18 小時。於減壓下，去除溶劑並且將殘留物納入 DCM (100 mL) 並且用碳酸氫鈉 (50 mL)、水 (50 mL) 及鹽水清洗。將有機相乾燥 (硫酸鎂) 並且於減壓下濃縮，而得到標題化合物 (1.53 g)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.80 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.51 (1H, d)。

製備例 83：5-溴-4-氯-7-甲基-1*H*-吡啶

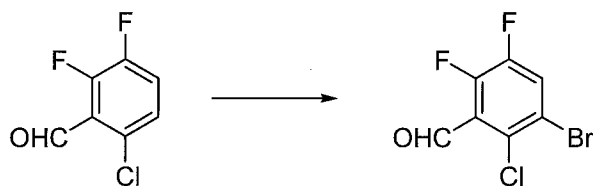
【0681】於室溫下，將亞硝酸第三丁酯(2.5 g，25 mmol)添加至4-溴-3-氯-2,6-二甲基苯胺(4.8 g，20 mmol)、乙酸鉀(3.1 g，31 mmol)、乙酸(1.8 g，29 mmol)與甲苯(61 mL)的混合物中。在45℃下，將混合物攪拌一整夜。將乙酸乙酯(40 mL)及1M氫氧化鈉(40 mL)添加混合物中。用鹽水清洗分離出的有機層並且於真空中濃縮。將殘留物懸浮於甲苯及庚烷中。收集沉澱並且於50℃、減壓下乾燥，而得到5-溴-4-氯-7-甲基-1*H*-吡啶及5-溴-6-氯-7-甲基-1*H*-吡啶的混合物(3.4 g)。MS: $[M+H]^+ = 245$ 。

製備例 84：5-溴-4-氯-2,7-二甲基-2*H*-吡啶

【0682】將四氟硼酸三甲氧基氧鎢(1.2 g，8.4 mmol)添加至5-溴-4-氯-7-甲基-1*H*-吡啶及5-溴-6-氯-7-甲基-1*H*-吡啶的混合物(0.99 g，4.0 mmol)於EtOAc (20 mL)所形成之混合物溶液中，並且於室溫下，將所生成的混合物攪拌24小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和的含水碳酸氫鈉淬熄並且分離出各相。用鹽水清洗有機相並且於真空

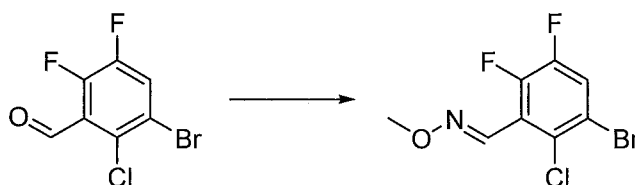
中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-40%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.57 g)，
MS: $[M+H]^+ = 259$ 。

製備例 85：3-溴-2-氯-5,6-二氟苯甲醛



【0683】於 60℃ 下，將 *N*-溴琥珀醯亞胺(6.6 g，37 mmol)添加至 2-氯-5,6-二氟苯甲醛(5.3 g，30 mmol)及硫酸(15 mL)的混合物中。在相同的溫度下，將所得到的混合物攪拌 5 小時。將混合物倒入碎冰內，然後用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機相並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-20%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(6.5 g)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.37 (1H, s), 7.72 (1H, dd)。

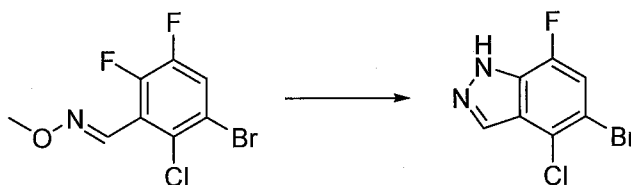
製備例 86：3-溴-2-氯-5,6-二氟苯甲醛 *O*-甲基肟



【0684】於 60℃ 下，將 3-溴-2-氯-5,6-二氟苯甲醛(6.5 g，26 mmol)、*O*-甲基羥基胺氫氯酸鹽(2.4 g，29 mmol)、

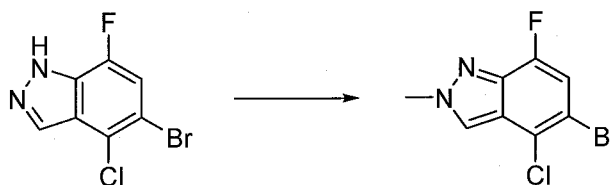
碳酸鉀 (4.6 g, 33 mmol) 與 1,2-二甲氧基乙烷 (26 mL) 的混合物攪拌一整夜。將混合物過濾並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提, 0-20%, 乙酸乙酯/己烷), 將殘留物純化, 而得到標題化合物 (7.2 g), MS: $[M+H]^+ = 284$ 。

製備例 87：5-溴-4-氯-7-氟-1*H*-吡啶



【0685】將 3-溴-2-氯-5,6-二氟苯甲醛 *O*-甲基肟 (7.1 g, 25 mmol)、四氫呋喃 (25 mL) 及胼單水合物 (25 mL) 的混合物加熱回流 30 小時。將乙酸乙酯 (120 mL) 及水 (50 mL) 添加至混合物。於真空中濃縮分離出的有機層。將殘留物懸浮於乙酸乙酯及己烷。收集沉澱並且於 50°C、減壓下進行乾燥, 而得到標題化合物 (4.4 g), MS: $[M+H]^+ = 249$ 。

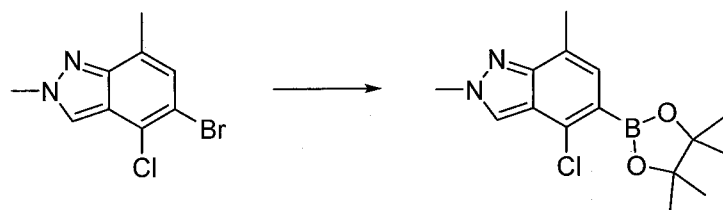
製備例 88：5-溴-4-氯-7-氟-2-甲基-2*H*-吡啶



【0686】將四氟硼酸三甲基氧鎢 (1.7 g, 12 mmol) 添加至 5-溴-4-氯-7-氟-1*H*-吡啶 (1.8 g, 7.4 mmol) 於

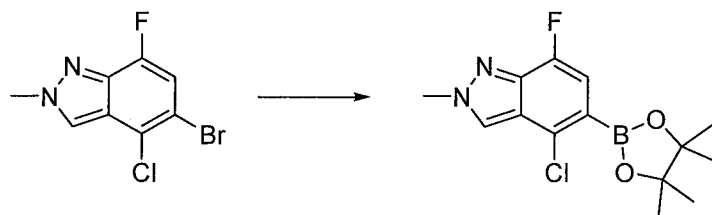
EtOAc(40 mL)所形成的溶液中，並且於室溫下，將所得到的混合物攪拌一整夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和的含水碳酸氫鈉淬熄並且將相分離。用鹽水清洗有機相並且於真空中進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-60%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.76 g)，MS: $[M+H]^+ = 263$ 。

製備例 89： 4-氯-2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吡啶



【0687】如製備例 43 進行製備，但是使用 5-溴-4-氯-2,7-二甲基-2H-吡啶，而得到標題化合物。MS: $[M+H]^+ = 307$ 。

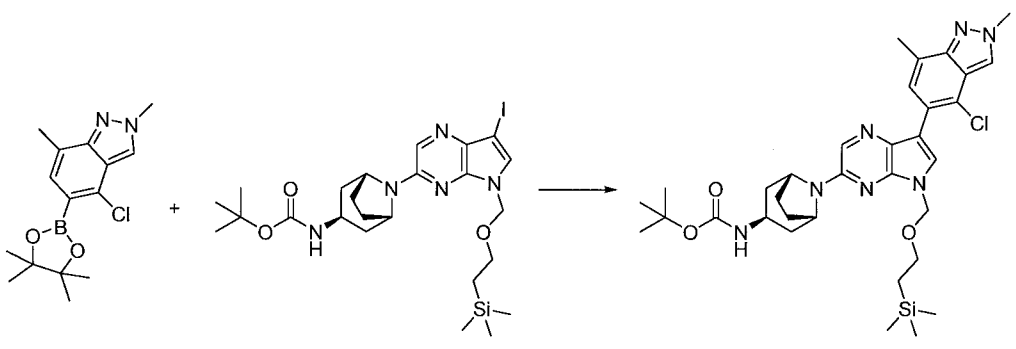
製備例 90： 4-氯-7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吡啶



【0688】如製備例 43 進行製備，但是使用 5-溴-4-氯-7-氟-2-甲基-2H-吡啶，而得到標題化合物。MS: $[M+H]^+ =$

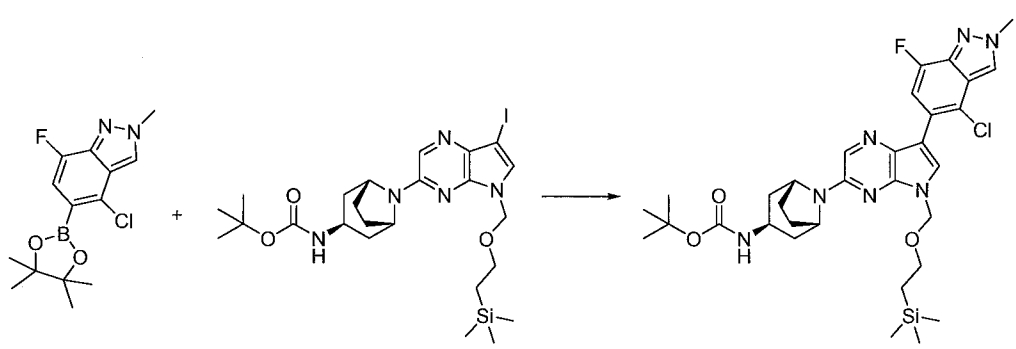
311。

製備例 91：N-[內-8-[7-(4-氯-2,7-二甲基-2H-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0689】如通用程序2進行製備，但使用4-氯-2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吡啶，而得到標題化合物。MS: [M+H]⁺ = 652。

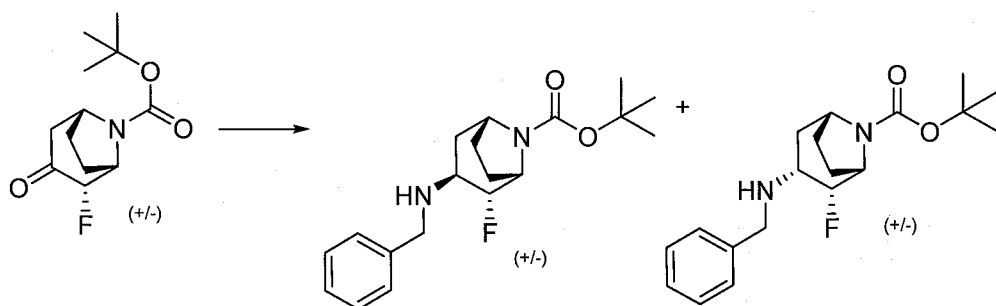
製備例 92：N-[內-8-[7-(4-氯-7-氟-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0690】如通用程序2進行製備，但使用4-氯-7-氟-2-

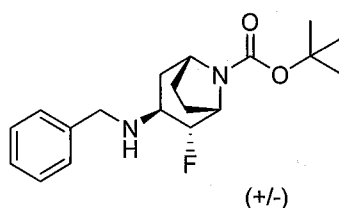
甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-
 吡啶，而得到標題化合物 MS: $[M+H]^+ = 656$ 。

製備例 93: 消旋-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(苄胺基)-2-氟-8-氮雜雙
 環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及消旋-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(苄
 胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【0691】將三乙醯氧基硼氫化鈉(41 g，193 mmol)逐
 份地添加至(±)-2-氟-3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲
 酸第三丁酯(34.8 g，129 mmol)、乙酸(11.0 ml，192 mmol)
 及苄胺(20 ml，183 mmol)於二氯甲烷(500 mL)所形成的溶
 液中，然後於室溫下，予以攪拌一整夜。用10%碳酸氫鈉
 (500 mL)稀釋混合物，然後用二氯甲烷(3 x 500 mL)萃取。
 將合併的有機相乾燥(硫酸鎂)，進行過濾並且於減壓下濃
 縮，而得到粗製的產物混合物。自乙酸乙酯：異己烷(800
 mL，1：3)再結晶，得到：

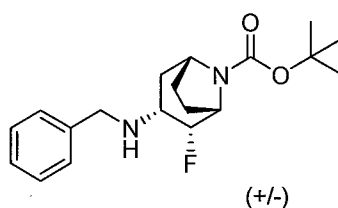
製備例 94： 消旋-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(苄胺基)-2-氟-8-氮雜雙
 環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



(11.6 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.39-7.27 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 1H), 4.51 (br d, 1H), 4.38-4.21 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H), 2.80 (dd, 1H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.56 (d, 1H), 1.37 (s, 9H)。

【0692】於減壓下，將得自前述結晶化的濾液濃縮，而得到殘留物(~14g)，然後藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%乙酸乙酯/異己烷)，予以純化，而得到：

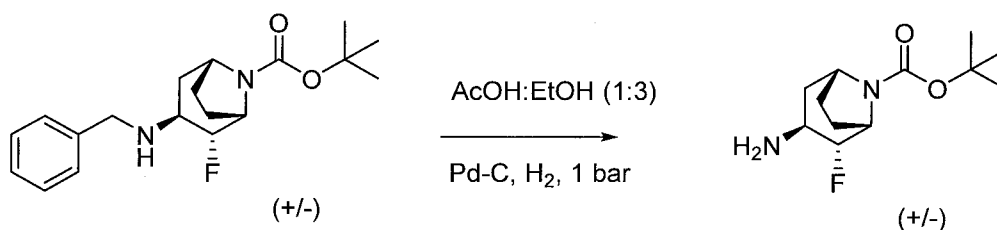
製備例 95：消旋-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(苄胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



(11.9 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.38-7.26 (m, 4H), 7.26-7.15 (m, 1H), 4.66 (dt, 1H), 4.48-4.24 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 2.96-2.72 (m, 1H), 1.95-1.64 (m, 4H), 1.61-1.43 (m, 3H), 1.38 (s, 9H)。

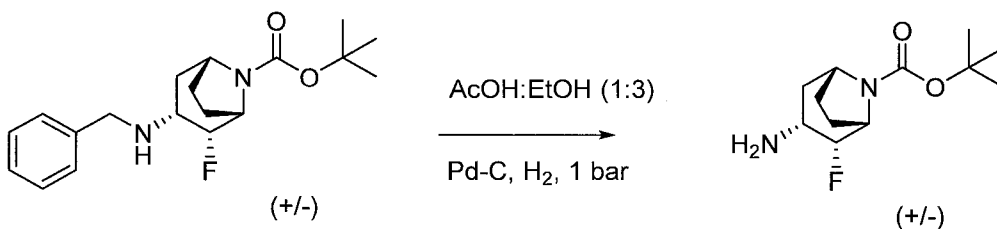
製備例 96：消旋-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【0693】將消旋-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(苄胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(18.5 g, 55.3 mmol)及10%載於碳的鈀(JM Type 39, 濕度 57.3%)(4.0 g, 1.605 mmol)溶於乙酸/乙醇(1:3, 200 mL)並且於1巴的氫氣下, 攪拌2小時。藉由過濾, 移除觸媒並且於減壓下, 將濾液濃縮。用碳酸氫鈉漿狀物(10 g, 於100 mL)處理殘留物, 然後用氯仿/IPA (9:1, 3x100 mL)萃取。於減壓下, 將合併的有機相濃縮, 而得到標題化合物(13.5 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4.39-4.15 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.12-1.88 (m, 4H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

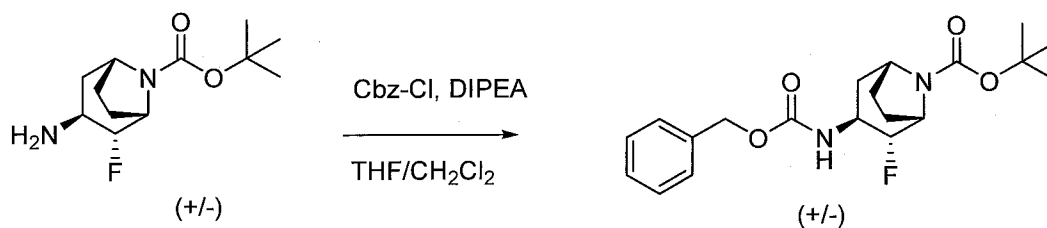
製備例 97：消旋-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【0694】依與消旋-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜

雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯類似的方式，製備標題化合物，使用消旋-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(苄胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(11 g, 32.9 mmol)，而得到標題化合物(8.25 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4.37 (dt, 2H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 2.95 (dddd, 1H), 1.88-1.76 (m, 3H), 1.66-1.46 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 0.5 Hz, 9H)。

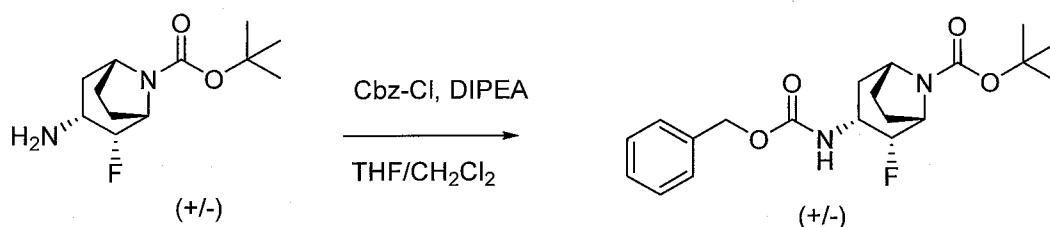
製備例 98：消旋-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-[[苄氧基]羰基]胺基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【0695】將氯甲酸苄酯(10 mL, 70 mmol)添加至消旋-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(13.5 g, 52.5 mmol)及DIPEA (27 mL, 155 mmol)於THF/DCM (375 mL; 1:4)所形成之已冷卻(0℃)的溶液中，然後於室溫下攪拌一整夜。添加水，然後用二氯甲烷(3 x 400 mL)萃取混合物並且於減壓下，將合併的有機相濃縮。藉由矽膠層析法(0-30%乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-10% 乙酸乙酯/DCM)，再次將純化的油狀物純化，而得到標題化合物(19.5 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.46-7.39 (m,

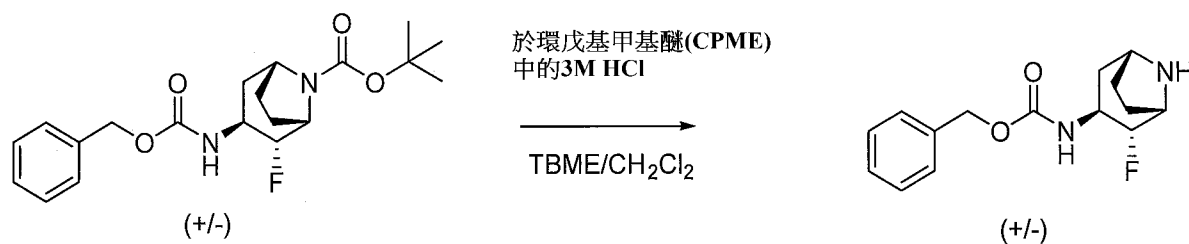
1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.51 (br d, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。

製備例 99：消旋-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[[*(*苄氧基)*羰基*]胺基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



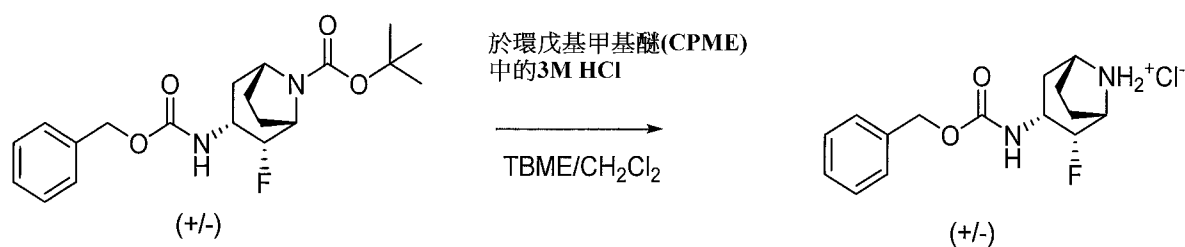
【0696】依與消旋-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-[[*(*苄氧基)*羰基*]胺基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯類似的方式，製備標題化合物，使用消旋-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(8.25 g, 32.1 mmol)，而得到標題化合物(10.9 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.46-7.26 (m, 6H), 5.11-4.94 (m, 2H), 4.54 (dt, 1H), 4.43-4.26 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.92-3.72 (m, 1H), 1.99-1.69 (m, 3H), 1.70-1.48 (m, 3H), 1.38 (s, 9H)。

製備例 100：消旋-*N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯



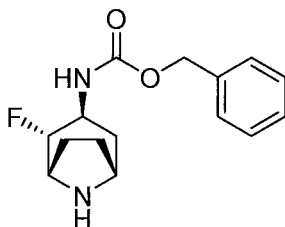
【 0697 】 將 3.0 M 氯化氫 (於環戊基甲基醚中，130 mL，390 mmol) 添加至消旋-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (14.5 g，36.4 mmol) 於第三丁基甲基醚 (15 mL) 所形成的溶液，然後於室溫下攪拌 18 小時。於減壓下，將混合物濃縮，然後，令其分溶於二氯甲烷 (200 mL) 及飽和的碳酸氫鈉溶液 (200 mL)。於減壓下，將有機層濃縮，然後藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-10% (0.7 M 氨 / 甲醇) / DCM)，予以純化，而得到標題化合物 (6.0 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.41-7.28 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 4.29 (ddd, 1H), 3.69-3.51 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 2H), 1.30-1.14 (m, 1H)。

製備例 101：消旋-*N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氯酸鹽



【 0698 】 將 3.0 M 氯化氫 (於環戊基甲基醚中，100 mL，300 mmol) 添加至 (±)-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (10.9 g，27.4 mmol) 於第三丁基甲基醚 (15 mL) 及二氯甲烷 (10 mL) 所形成的溶液，然後於室溫下攪拌 18 小時。過濾收集所產生的沉澱，而得到標題化合物 (8.8 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.28-9.22 (m, 1H), 9.22-8.29 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.35-7.29 (m, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.83 (dt, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.92-3.75 (m, 1H), 2.08-1.86 (m, 4H), 1.86-1.68 (m, 2H)。

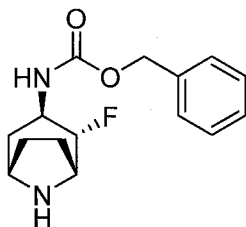
製備例 102： *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯 (快洗提異構物)



【 0699 】 將消旋 -*N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯 (5.82 g) 溶於甲醇 (150 mL)，然

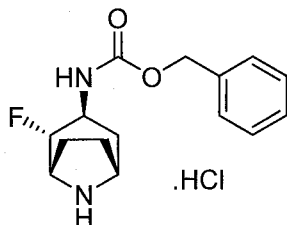
後藉由掌性製備超臨界流體層析法((Lux A1 column, (21.2mm x 250mm, 5um); 40°C, 流速 50 mL/min, BPR 100 BarG, 於 210 nm 偵檢, 注射體積 200 uL (30 mg), 35 : 65 MeOH : CO₂ (0.2% v/v NH₃)), 進行純化。將純的餾份合併, 然後進行蒸發, 而得到呈較快洗提鏡像異構物形式之標題化合物 (2.58 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.41-7.28 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 4.29 (ddd, 1H), 3.69-3.51 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 2H), 1.30-1.14 (m, 1H)。

製備例 103：*N*-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(慢洗提異構物)



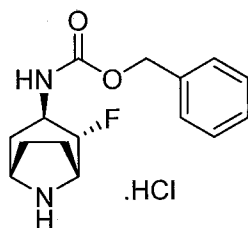
【0700】由與製備例 102 所描述者相同的層析實驗, 得到呈慢洗提異構物形式的標題化合物 (2.99 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.41-7.28 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 4.29 (ddd, 1H), 3.69-3.51 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 2H), 1.30-1.14 (m, 1H)。

製備例 104： *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氯酸鹽



【0701】將快洗提異構物 *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(3.8 g)溶於二氯甲烷(10 mL)，然後用 3.0 M 氯化氫(於環戊基甲基醚中，10 mL，30.0 mmol)處理，得到一白色固體，其於乙腈(50 mL)內再結晶，而得到標題化合物(2.2 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.34 (br s, 2H), 7.76-7.56 (m, 1H), 7.45-7.27 (m, 5H), 5.09 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.95-4.77 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 1H), 2.33 (ddd, 1H), 2.18 (q, 1H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.79 (d, 1H)。

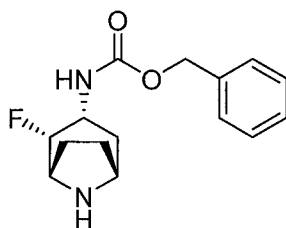
製備例 105： *N*-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氯酸鹽



【0702】將慢洗提異構物 *N*-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-氟-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(3.8 g)溶於二氯甲烷(10 mL)，然後用 3.0 M 氯化氫(於環戊基甲基醚中，10 mL，30.0 mmol)處理，得到一白色固體，其於乙腈(50 mL)內再結晶，而得到標題化合物(3.2 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.34 (br s, 2H), 7.76-7.56 (m, 1H), 7.45-7.27 (m, 5H), 5.09 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.95-4.77 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 1H), 2.33 (ddd, 1H), 2.18 (q, 1H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.79 (d, 1H)。

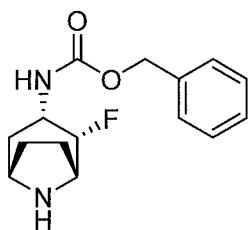
製備例 106：*N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(快洗提異構物)



【0703】將消旋-*N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(8.8 g)溶於甲醇(50 mg mL⁻¹)，然後藉由掌性製備超臨界流體層析法((Lux C2 column，(4.6mm x 250mm, 5μm)；40℃，流速 50 mL/min，BPR 100 BarG，於 210 nm 偵檢，注射體積 500 μL (25 mg)，35：65 EtOH:CO₂ (0.2% v/v NH₃))，進行純化。將純的餾份合併，然後進行蒸發，而得到呈較快洗提鏡像異構物形式之標題化合物(4.04 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.08-7.57 (m, 2), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 5.04 (d, 1H), 5.02

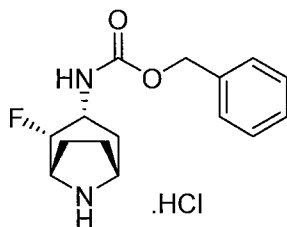
(d, 1H), 4.67 (dt, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.85-3.67 (m, 2H), 1.97-1.59 (m, 6H)。(化合物係以部分氫氯酸鹽的形式單離)

製備例 107：*N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(慢洗提異構物)



【0704】由與製備例 106 所描述者相同的層析實驗，得到呈慢洗提異構物形式的標題化合物(4.01 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.47-7.28 (m, 6H), 5.97-4.75 (m, 2H), 5.08-4.99 (m, 2H), 4.52 (dt, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.72-1.50 (m, 3H)。(化合物係以部分氫氯酸鹽的形式單離)

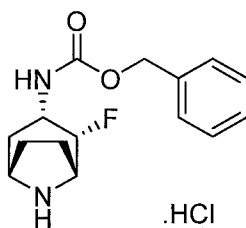
製備例 108：*N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氯酸鹽



【0705】令((1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸苄酯之部分 HCl 鹽(較快洗提鏡像異構物)(4.0

g, 13.65 mmol)於最少量的二氯甲烷(10 mL)及第三丁基甲基醚(50 mL)內漿化，然後用3M氯化氫溶液(於環戊基甲基醚內，7 ml, 21.00 mmol)處理。令混合物漿化一整夜，然後過濾收集，而得到標題化合物(4.19 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.3-8.10 (br m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.46-7.24 (m, 5H), 5.18-4.94 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 47.7 Hz, 1H), 4.25-4.09 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.08-1.73 (m, 6H)。[α]²⁰_D = 15.47° (*c* 1.00, MeOH)。

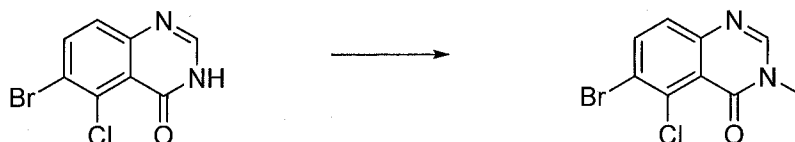
製備例 109： *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氯酸鹽



【 0706 】 令 *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(慢洗提鏡像異構物)(4.0 g, 13.65 mmol)於最少量的二氯甲烷(10 mL)及第三丁基甲基醚(50 mL)內漿化，然後用3M氯化氫溶液(於環戊基甲基醚內，7 ml, 21.00 mmol)處理。令混合物漿化一整夜，然後過濾收集，而得到標題化合物(4.23 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.3-8.10 (br m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.46-7.24 (m, 5H), 5.18-4.94 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 47.7 Hz, 1H), 4.25-4.09 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.08-

1.73 (m, 6H) 。 $[\alpha]^{20}_D = -11.88^\circ$ (c 1.05 , MeOH) 。

製備例 110：6-溴-5-氯-3-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮



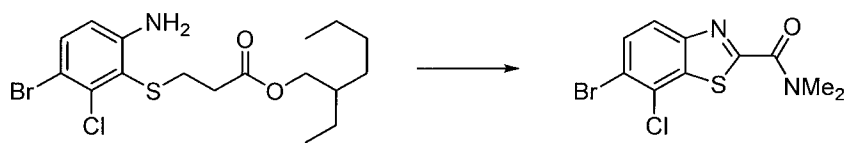
【0707】將甲基碘(0.132 mL , 2.12 mmol)添加至6-溴-5-氯-3,4-二氫喹啉-4-酮(500 mg , 1.93 mmol)及 K_2CO_3 (799 mg , 5.78 mmol)於DMF (10 mL)所形成的懸浮液，並且於室溫下、氮氣中，將反應液攪拌1.5小時。添加水並且藉由真空過濾法，收集所得到的沉澱，用水予以清洗，然後於真空烘箱內乾燥，而得到標題化合物(470 mg) 。 MS: $[M+H]^+ = 273$ 。

製備例 111：6-溴-5-氯-2,3-二甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮



【0708】依照與6-溴-5-氯-3-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮類似的方式進行製備，但是使用6-溴-5-氯-2-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮，而得到標題化合物。MS: $[M+H]^+ = 286$ 。

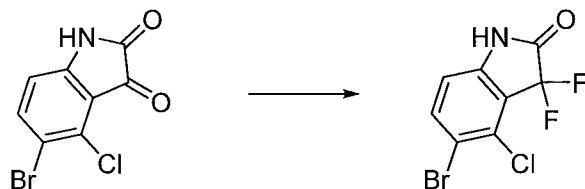
製備例 112：6-溴-7-氯-N,N-二甲基-1,3-苯並噻唑-2-甲醯胺



【0709】將 DIPEA (0.41 mL, 2.37 mmol) 添加至 3-[(6-氨基-3-溴-2-氯苯基)硫基]丙酸 2-乙基己酯 (500 mg, 1.18 mmol)、*N,N*-二甲基草醯胺酸 (139 mg, 1.18 mmol) 及 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑並[4,5-*b*]吡啶 3-氧化物六氟磷酸 (495 mg, 1.30 mmol) 於 DMF (6 mL) 所形成的溶液中，並且於室溫下，將反應液攪拌 16 小時。用乙酸乙酯稀釋反應液並且依序用飽和的含水氯化銨 (2x)、水 (3x) 及鹽水清洗，然後進行乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-25%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到中間物醯胺。將殘留物再溶於 THF (12 mL)，添加 NaOEt 溶液 (20 重量%，於 EtOH 中，1.4 mL, 3.55 mmol) 並且將反應液攪拌 30 分鐘。冷卻至 0°C 後，小心添加 TFA (2.7 mL, 35.5 mmol)，然後將反應液加熱 60°C，歷時 2 小時。冷卻至 0°C 後，小心添加飽和的含水碳酸氫鈉並且用乙酸乙酯 (3x) 萃取混合物。用鹽水清洗合併的有機物，進行乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發。將 Et₃N (1.65 mL, 11.8 mmol) 及二甲基胺氫氯酸鹽 (482 mg, 5.91 mmol) 添加至殘留物 (於 1,4-二噁烷/甲醇的混合物 (6 mL, 1:1) 中)。將反應液密封並且加熱至 100°C，歷時 1 小時。冷卻後，將反應液蒸發並且藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-25%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (145 mg)。MS:

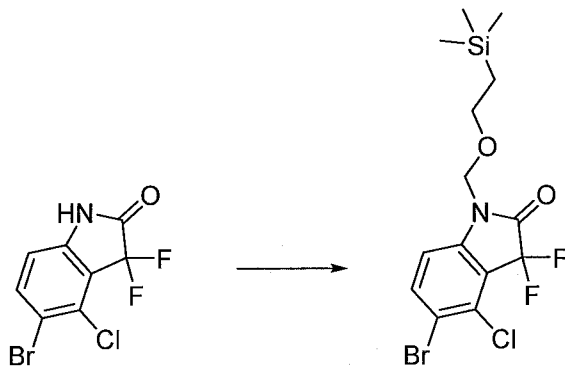
$[M+H]^+ = 319$ 。

製備例 113：5-溴-4-氯-3,3-二氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-2-酮



【 0710 】 將 5-溴-4-氯-2,3-二氫-1*H*-吡啶-2,3-二酮 (0.685 g, 2.65 mmol) 溶於 DCM (7 mL) 並且冷卻至 0℃。逐滴添加三氟二乙胺基硫 (1.05 mL, 7.96 mmol) 並且讓反應液溫熱至室溫並且攪拌一整夜。用 DCM 稀釋反應液，先後用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗。藉令有機相通過相分離器，予以乾燥並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-20%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (0.30 g)。MS: $[M-H]^- = 281$ 。

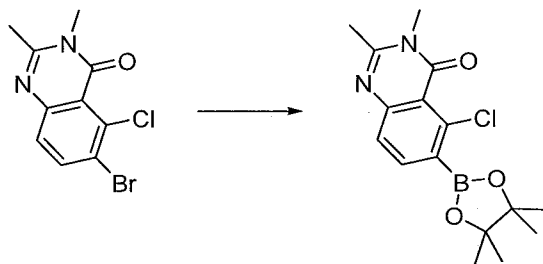
製備例 114：5-溴-4-氯-3,3-二氟-1-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-2-酮



【 0711 】 將 5-溴-4-氯-3,3-二氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-2-

酮 (0.3 g, 1.06 mmol) 溶於 DMF (5 mL) 並且予以冷卻至 0 °C。添加氫化鈉 (60 重量%，於礦油中，0.055 g, 1.38 mmol)，並且將反應液攪拌至均勻為止。逐滴添加 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯 (0.243 mL, 1.38 mmol) 並且於室溫下，將反應液攪拌一整夜。用乙醚稀釋反應液，先後用水及鹽水清洗。藉由令有機相通過相分離器，予以乾燥並且於真空中進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-20%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (0.392 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.07 (1H, d), 7.27 (1H, d), 5.15 (2H, s), 3.56 (2H, t), 0.95-0.85 (2H, m), -0.01-0.16 (9H, m)。

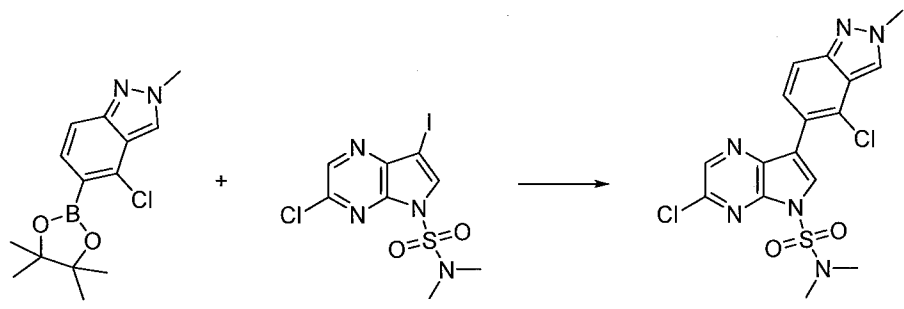
製備例 115： 5-氯-2,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3,4-二氫喹啉-4-酮



【0712】如製備例 43 進行製備，但是使用 6-溴-5-氯-2,3-二甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮，而得到標題化合物。MS: [M+H]⁺ = 335。

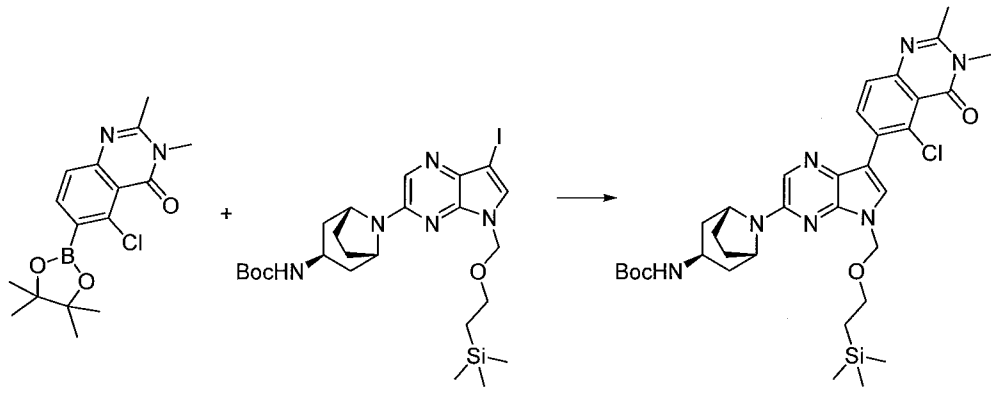
製備例 116： 3-氯-7-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-N,N-二甲

基-5H-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-5-磺醯胺



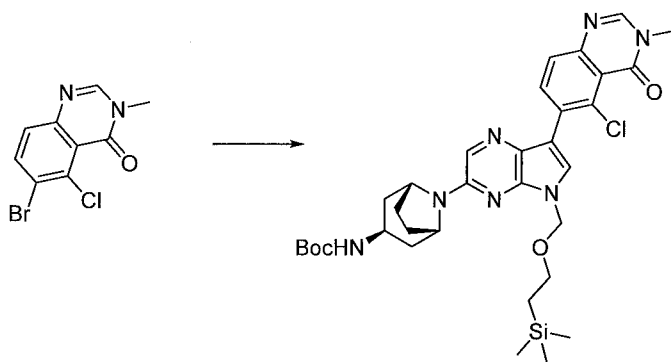
【0713】如通用程序2進行製備，但使用3-氯-7-碘-N,N-二甲基-5H-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-5-磺醯胺(5.5 g，14.4 mmol)、4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吡啶(70%純，7.22 g，17.3 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛]二氯鉀(II)(0.105 g，0.14 mmol)、碳酸鉀(3.98 g，28.83 mmol)、水(48 mL)及1,2-二甲氧基乙烷(72 mL)於70° C下進行，MS: [M+H]⁺ = 425。

製備例 117：N-[內-8-[7-(5-氯-2,3-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-6-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



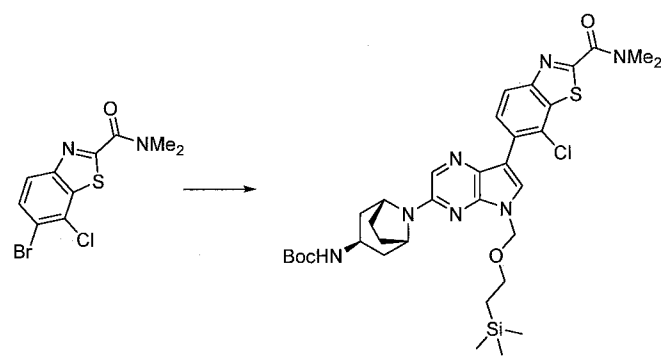
【0714】如通用程序2進行製備，但使用5-氯-2,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3,4-二氫喹啉-4-酮，MS: $[M+H]^+ = 680$ 。

製備例118：*N*-[內-8-[7-(5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-6-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



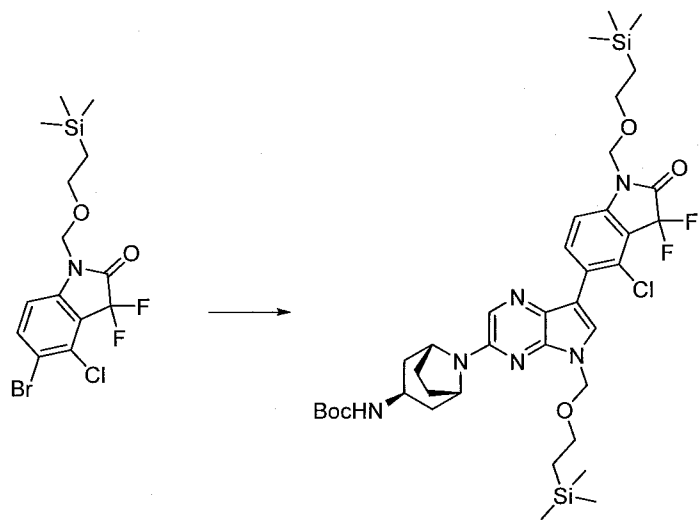
【0715】如通用程序3進行製備，但使用6-溴-5-氯-3-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮，MS: $[M+H]^+ = 666$ 。

製備例119：*N*-[內-8-{7-[7-氯-2-(二甲基胺甲醯基)-1,3-苯並噻唑-6-基]-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【 0716 】 如通用程序 3 進行製備，但使用 6-溴 -7-氯 -
N,N-二甲基 -1,3-苯並噁唑 -2-甲醯胺，MS: $[M+H]^+ = 712$ 。

製備例 120： *N*-[內-8-[7-(4-氯 -3,3-二氟 -2-側氧基 -1-{[2-(三
甲基矽基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫 -1*H*-吡啶 -5-基)-5-{[2-(三
甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 -3-基]-8-氮
雜雙環[3.2.1]辛 -3-基]胺甲酸第三丁酯



【 0717 】 如通用程序 3 進行製備，但使用 5-溴 -4-氯 -
3,3-二氟 -1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫 -1*H*-吡
啶 -2-酮，MS: $[M+H]^+ = 805$ 。

製備例 121：(3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-基)甲醇



【0718】將 TFA (0.40 mL, 5.21 mmol)、3,5-二氯-2-甲基吡嗪 (85 mg, 0.52 mmol)、2,4,5,6-四(9*H*-咔唑-9-基)異酞腈 (4 mg, 0.0052 mmol)、過乙酸第三丁酯 (50 重量%，於無臭礦油精內，0.75 mL, 2.87 mmol) 以及脫氣的 MeOH/DMSO (9:1, 5 mL) 添加至 12 支反應試管中的每一支。用氮氣短暫地沖洗各小玻璃瓶並且於藍色 LED 照明 (凱希爾燈，34W) 下攪拌 18 小時。將 12 支試管的內容物合併且將大多數的溶劑蒸發。令殘留物分溶於乙酸乙酯及飽和的含水碳酸氫鈉，並且用乙酸乙酯 (2x) 萃取分離的水層，且用鹽水 (3x) 清洗合併的有機物，進行乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-30%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (480 mg)。MS: $[M+H]^+ = 193$ 。

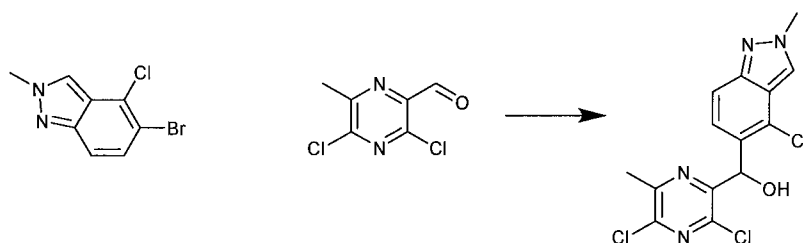
製備例 122：3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-甲醛



【0719】將戴斯-馬丁氧化劑 (1.05 g, 2.49 mmol) 添加至 (3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-基) 甲醇 (0.32 g, 1.66 mmol) 於 DCM (16.6 mL) 所形成之已攪拌的混合物中，並且於室溫

下，將該混合物攪拌 2 小時。用飽和的含水碳酸氫鈉淬熄反應液並且添加飽和的含水 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 。添加乙酸乙酯，將相分離並且用飽和的含水碳酸氫鈉 (2x) 清洗乙酸乙酯層。令有機層乾燥 (硫酸鈉)，進行過濾及濃縮，而得到標題化合物，其未進一步純化即使用。

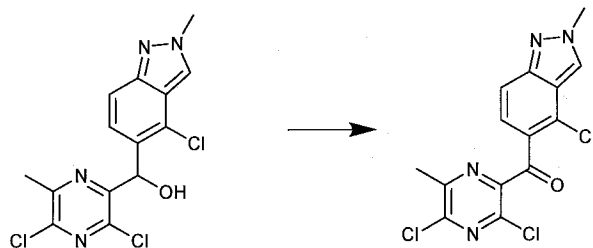
製備例 123：(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)(3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-基)甲醇



【0720】 於 30℃ 下，在 10 分鐘期間，將 5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶 (0.55 g，2.24 mmol，自甲苯共沸乾燥 3x) 於 THF (4.48 mL) 所形成的溶液，添加至氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液 (1.3 M，於 THF 中，2.58 mL，3.36 mmol) 於 THF (4.48 mL) 所形成之在 30℃ 下的溶液中。在此溫度下，將混合物攪拌 25 分鐘，然後予以冷卻至 0℃，並且於 10 分鐘期間，逐滴添加 3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-甲醛 (0.319 g，1.68 mmol，自 THF 共沸乾燥 3x) 於 THF (4.48 mL) 所形成的溶液。添加 30% 鹽水溶液、飽和的含水氯化銨及乙酸乙酯，將相分離，並且用乙酸乙酯 (2x) 進一步萃取水相。將合併的有機萃出物乾燥 (硫酸鈉)，進行過濾及濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，20-35%，丙酮/石油)，將殘留

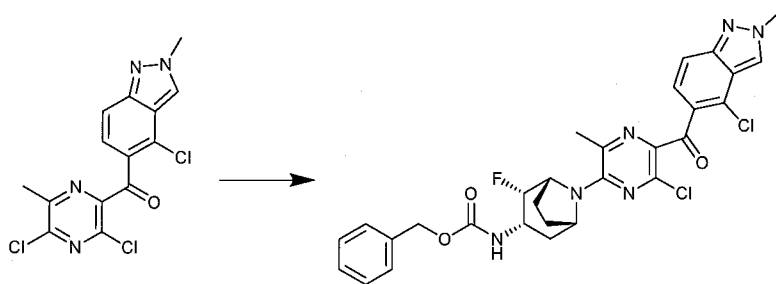
物純化，而得到標題化合物(0.32 g)，MS: $[M+H]^+ = 357$ 。

製備例 124： 4-氯-5-(3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-羰基)-2-甲基-2*H*-吡啶



【0721】 將氧化錳(IV)(1.56 g，17.9 mmol)添加至(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)(3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-基)甲醇(0.32 g，0.895 mmol)於DCM (8.95 mL)所形成之在室溫下的已攪拌溶液中。將懸浮液攪拌一整夜，然後過濾，用DCM (3x)清洗且濃縮，而得到標題化合物(0.231 g)，其未進一步純化即使用，MS: $[M+H]^+ = 355$ 。

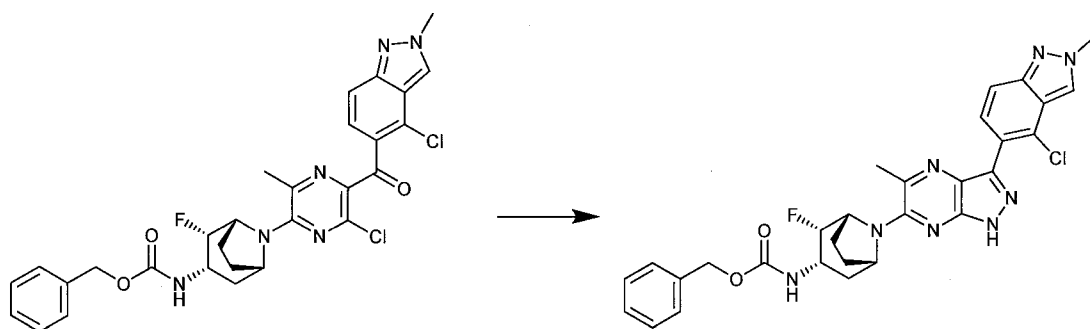
製備例 125： *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯



【0722】 將 *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]

辛-3-基]胺甲酸苄酯(0.229 g, 0.729 mmol)於 NMP (0.607 mL)的溶液添加至 4-氯-5-(3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-羰基)-2-甲基-2*H*-吡啶(0.216 g, 0.607 mmol)及 DIPEA (0.212 mL, 1.21 mmol)於 NMP (0.607 mL)所形成之在 0°C 下的已攪拌溶液中。於 0°C 下, 將混合物攪拌 1 小時, 然後, 令其溫熱至室溫並且攪拌 24 小時。用乙酸乙酯/30%鹽水溶液/飽和的含水氯化銨稀釋混合物, 將相分離, 並且先後用 30%鹽水溶液/飽和的含水氯化銨(2x), 及飽和的含水碳酸氫鈉清洗。將有機萃出物乾燥(硫酸鈉), 進行過濾及濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提, 23-50%, 丙酮/石油), 將殘留物純化, 而得到標題化合物(0.18 g), MS: $[M+H]^+ = 597$ 。

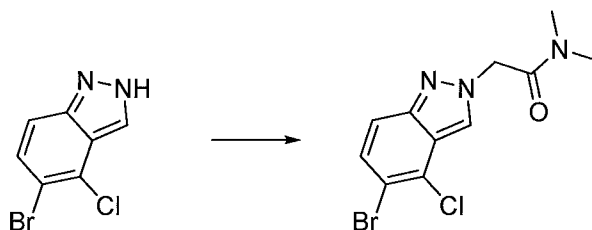
製備例 126: *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯



【0723】 將肼單水合物(0.132 mL, 0.603 mmol)添加至 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(0.18 g, 0.301 mmol)於 EtOH(6.03 mL)所形成之已

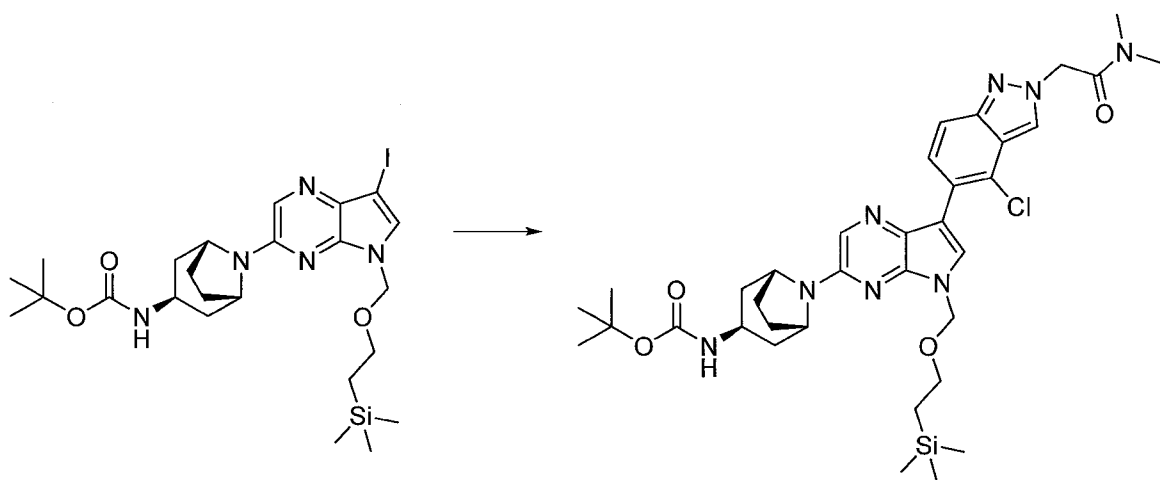
攪拌的溶液中，並且將混合物加熱至 80℃，歷時 4 小時。用 30% 鹽水溶液及 CHCl₃/IPA (3 : 1) 稀釋混合物並且將相分離，且用 CHCl₃/IPA (3 : 1) (2x) 萃取水相。將有機萃出物乾燥(硫酸鈉)，進行過濾及濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，60-100%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.097 g)，MS: [M+H]⁺ = 575。

製備例 127：2-(5-溴-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)-*N,N*-二甲基乙醯胺



【0724】將 DMF (10.8 mL，139 mmol) 及水 (3.6 mL，14.34 mmol) 添加至 5-溴-4-氯-1*H*-吡啶 (3.32 g，14.34 mmol)、鎂 (1.5 g，21.51 mmol)、及鋁 (0.580 g，21.51 mmol)。然後，添加 2-溴-*N,N*-二甲基乙醯胺 (4.64 mL，43.0 mmol) 並且於 55℃ 下，將反應液攪拌 64 小時。用乙酸乙酯 (50 mL) 及水 (50 mL) 稀釋反應液並且進行過濾。單離出有機相並且用乙酸乙酯 (2 x 50 mL) 進一步萃取水相。用 1M 含水 HCl (50 mL) 及水 (2 x 50 mL) 清洗合併的有機相，進行乾燥(硫酸鎂)及濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，50-100%，乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (2.06 g)。MS: [M+H]⁺ = 316。

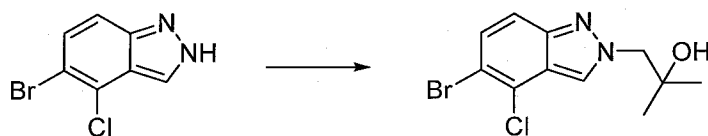
製備例 128：N-[內-8-(7-{4-氯-2-[(二甲基胺甲醯基)甲基]-2*H*-吡啶-5-基}-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0725】將((內-8-(7-碘-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯(473 mg, 0.790 mmol)裝入40 mL小玻璃瓶內，將瓶密封，然後抽真空並且用氮(3x)回填。添加THF (3 mL)並且將所得到的溶液冷卻至0℃，然後，逐滴添加氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液(1.3 M，於THF中，1.336 mL, 1.737 mmol)，並且於0℃下，將所得到的溶液攪拌45分鐘。逐滴添加氯化鋅(II)溶液(1.9 M，於THF中，0.914 mL, 1.737 mmol)並且在0℃下，將反應液攪拌10分鐘，然後在室溫下攪拌45分鐘。添加2-(5-溴-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)-*N,N*-二甲基乙醯胺(250 mg, 0.790 mmol)及SPhos Pd G3 (30.8 mg, 0.039 mmol)，並且將反應小玻璃瓶抽真

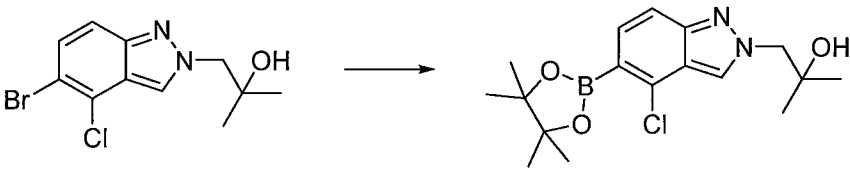
空且用氮(3x)回填，然後在室溫下攪拌24小時。用乙酸乙酯(25 mL)及飽和的含水氯化銨(25 mL)稀釋反應混合物。單離出有機相並且用乙酸乙酯(25 mL)進一步萃取水相。將合併的有機相乾燥(硫酸鎂)，進行過濾並且於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，50-100%，乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(164 mg)。
MS: $[M+H]^+ = 709$ 。

製備例 129：1-(5-溴-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基丙-2-醇



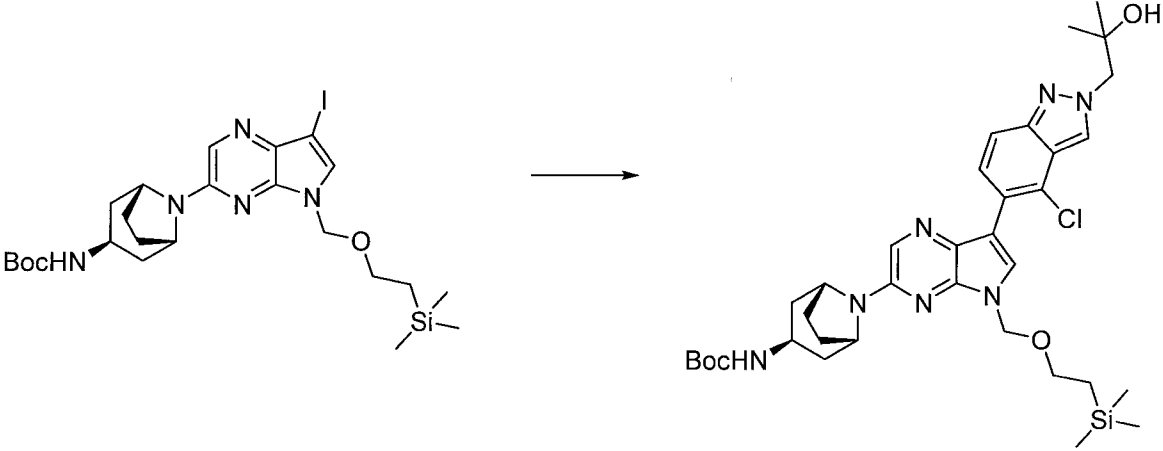
【0726】於室溫下，將5-溴-4-氯-2*H*-吡啶(6.6 g，28.5 mmol)、2,2-二甲基環氧乙烷(3.82 mL，42.8 mmol)及碳酸鉀(4.73 g，34.2 mmol)於DMF(50 mL)所形成混合物攪拌1小時，然後在60℃下攪拌11小時，然後，冷卻至室溫並且令其靜置整個周末。於減壓下，將過多的溶液移除並且將殘留物納入水(300 mL)，用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併的有機萃出物乾燥(硫酸鎂)且濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-30%，乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(987 mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8.39 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 4.87 (1H, s), 4.36 (2H, s), 1.11 (6H, s)。

製備例 130：1-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基丙-2-醇



【0727】如製備例 43 進行製備，但是使用 1-(5-溴-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基丙-2-醇 (977 mg，3.22 mmol)。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-5%，甲醇/DCM)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (767 mg)。MS: $[M+H]^+ = 351$ 。

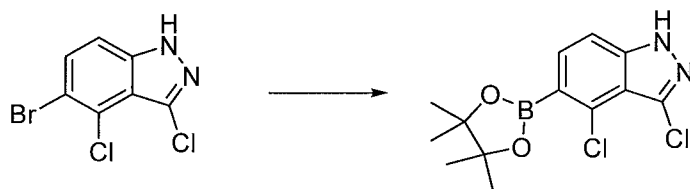
製備例 131：N-[內-8-{7-[4-氯-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2*H*-吡啶-5-基]-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0728】如通用程序 2 進行製備，但使用 1-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-

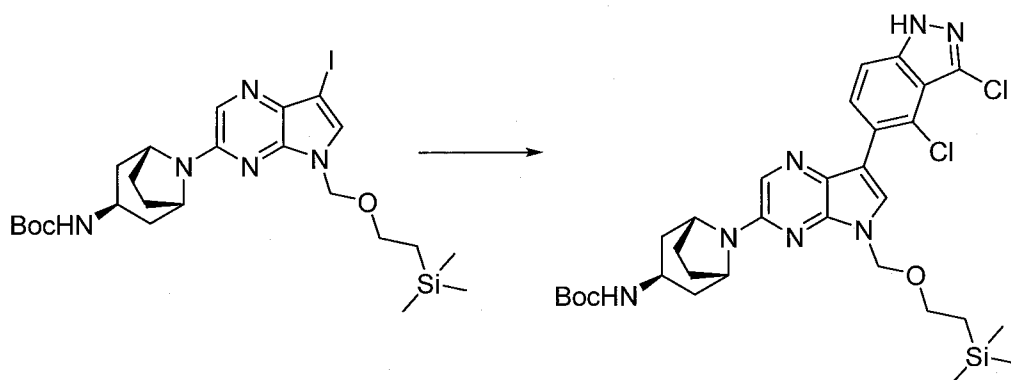
基)-2-甲基丙-2-醇(753 mg, 1.911 mmol)(於 12 mL 1,4-二噁烷中)。藉由矽膠管柱層析法(0-50%乙酸乙酯/異己烷, 然後 40-70%乙酸乙酯/異己烷, 然後 0-5%甲醇/DMC), 將粗製的產物純化三次, 而得到標題化合物(420 mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8.36 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.65 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 5.57 (2H, s), 4.58 (2H, s), 4.38 (2H, s), 3.62 (2H, t), 3.43 (1H, s), 2.20 - 2.07 (4H, m), 2.03 - 1.91 (2H, m), 1.76 (2H, d), 1.39 (9H, s), 1.14 (6H, s), 0.95 - 0.82 (2H, m), -0.08 (9H, s)。

製備例 132: 3,4-二氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-吡啶



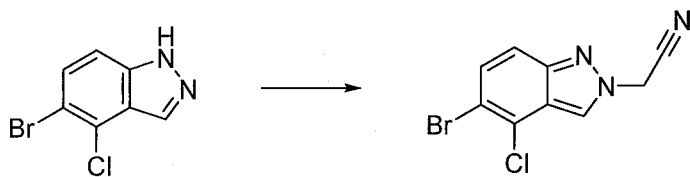
【0729】如製備例 43 進行製備, 但是使用 5-溴-3,4-二氯-1*H*-吡啶(2.45 g, 9.21 mmol)。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-5%, 甲醇/DCM), 將粗製產物純化, 而得到標題化合物(1.95 g)。MS: [M+H]⁺ = 313。

製備例 133: *N*-[內-8-[7-(3,4-二氯-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0730】如通用程序2進行製備，但使用3,4-二氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-吡啶(287 mg, 0.917 mmol)(於12 mL 1,4-二噁烷中)。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(274 mg)。MS: $[M+H]^+ = 658$ 。

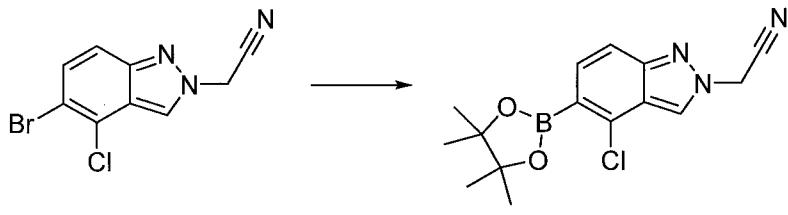
製備例 134：2-(5-溴-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)乙腈



【0731】將5-溴-4-氯-1*H*-吡啶(5 g, 21.60 mmol)溶於NMP (2 mL)，且添加溴乙腈(4.51 mL, 64.8 mmol)。於120℃下，將溶液攪拌18小時，然後冷卻至室溫，添加乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)。單離出有機相並且用水(3 x 100 mL)清洗，然後進行乾燥(硫酸鎂)、過濾並且與氧化矽(大約16 g)一起濃縮，以乾裝填粗製物。藉由矽膠管柱層析法(20%乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化

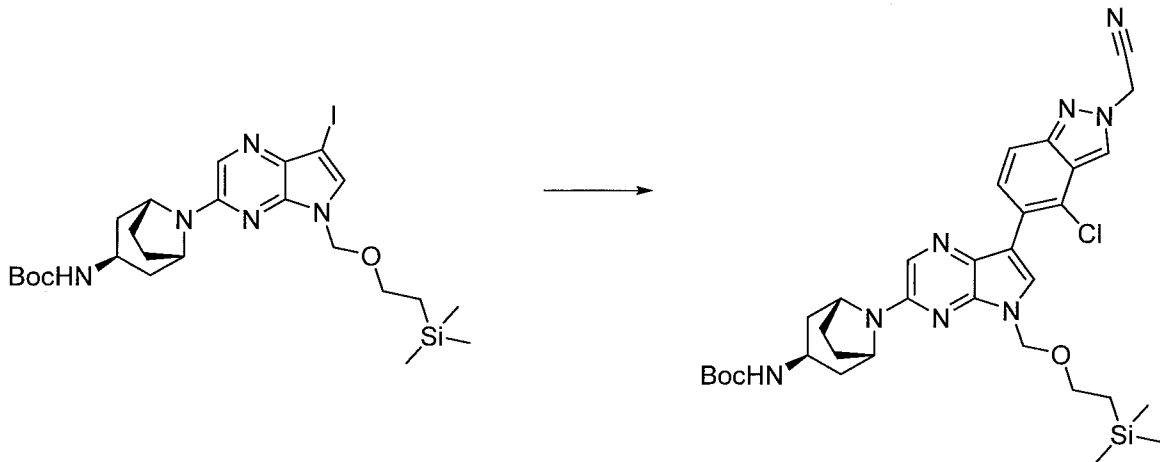
合物 (2.38 g) 。 MS: $[M+H]^+ = 270$ 。

製備例 135：2-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-基)乙腈



【 0732 】 如製備例 43 進行製備，但是使用 2-(5-溴-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)乙腈 (1 g，3.70 mmol)。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物 (1.31 g)。MS: $[M+H]^+ = 318$ 。

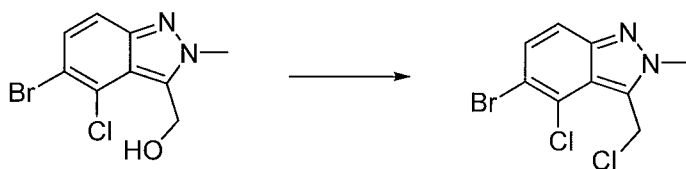
製備例 136：N-[內-8-{7-[4-氯-2-(氰甲基)-2*H*-吡啶-5-基]-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【 0733 】 如通用程序 2 進行製備，但使用 2-(4-氯-5-

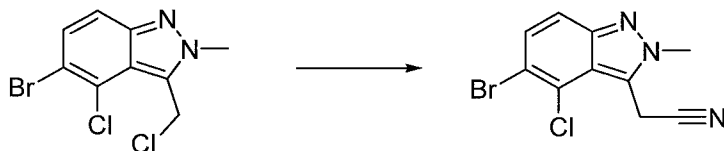
(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-2-基)乙腈(1.059 g, 2.50 mmol)。將粗製產物乾裝填於二氧化矽(大約 8 g)上並且藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提, 10-50%, 乙酸乙酯/異己烷), 將粗製產物純化, 而得到標題化合物(286 mg)。MS: $[M+H]^+ = 663$ 。

製備例 137：5-溴-4-氯-3-(氯甲基)-2-甲基-2*H*-吡啶



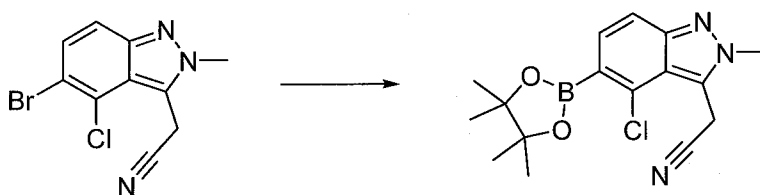
【0734】將二氯化亞硫(0.481 mL, 6.59 mmol)添加至(5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-3-基)甲醇(1.21 g, 4.39 mmol)於 CHCl_3 (100 mL)所形成的溶液中。將反應液加熱至 60 °C, 歷時 2 小時, 然後添加 SOCl_2 (0.2 mL)。於 60 °C 下待了另外 1 小時後, 將反應液冷卻至室溫並且將溶劑蒸發。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-50%, 乙酸乙酯/異己烷), 將殘留物純化, 而得到標題化合物(1.1 g)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.60 (1H, d), 7.54 (1H, d), 5.45 (2H, s), 4.22 (3H, s)。

製備例 138：2-(5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-3-基)乙腈



【0735】將氰化鈉(0.193 g, 3.94 mmol)添加至5-溴-4-氯-3-(氯甲基)-2-甲基-2*H*-吡啶(1.054 g, 3.59 mmol)於DMSO (15 mL)所形成的溶液中，然後加熱至60℃，歷時1小時。將反應液冷卻至室溫，添加飽和的含水碳酸氫鈉(50 mL)並且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併的有機萃出物乾燥(硫酸鎂)並且進行濃縮，而得到標題化合物(957 mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): (1H, d), 7.52 (1H, d), 4.73 (2H, s), 4.21 (3H, s)。

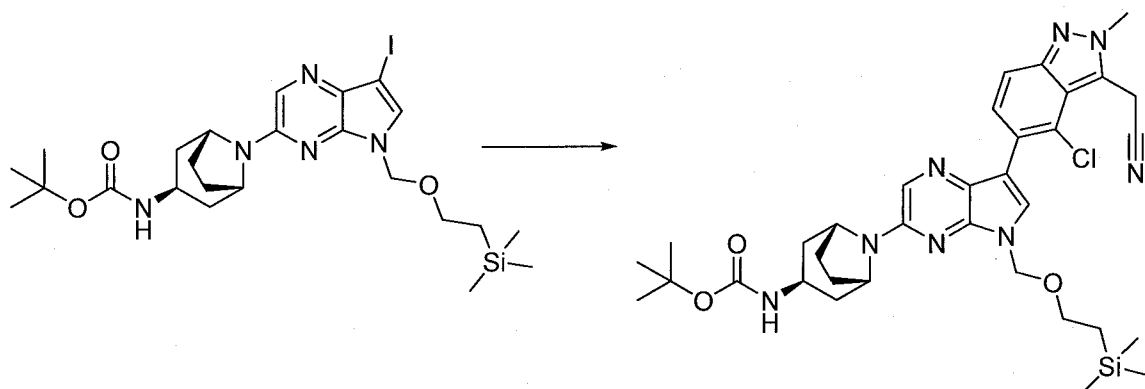
製備例 139：2-[4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-3-基]乙腈



【0736】如製備例 43 進行製備，但是使用 2-(5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-3-基)乙腈(847 mg, 2.98 mmol)。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-5%，甲醇/DCM)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(549 mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 7.55 (1H, d), 7.44 (1H, d), 4.21 (2H, s), 3.18 (3H, s), 1.16 (12H, s)。

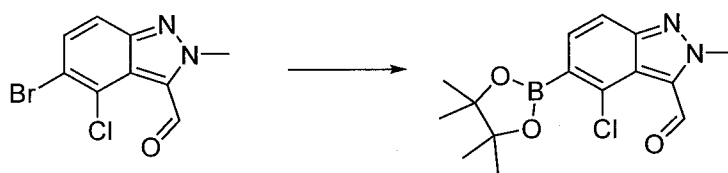
製備例 140：N-[丙-8-{7-[4-氯-3-(氯甲基)-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基]-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]

吡嗪-3-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



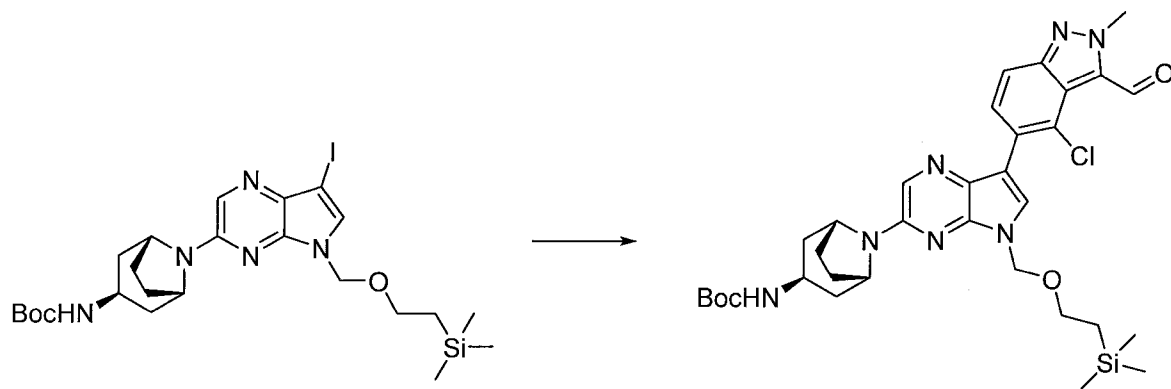
【0737】如通用程序2進行製備，但使用2-(4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-3-基)乙腈(434 mg, 0.916 mmol)及碳酸鉀(380 mg, 2.75 mmol)(於10 mL 1,4-二噁烷中)。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-90%，乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(244 mg)。MS: $[M+H]^+ = 677$ 。

製備例 141：4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-3-甲醛



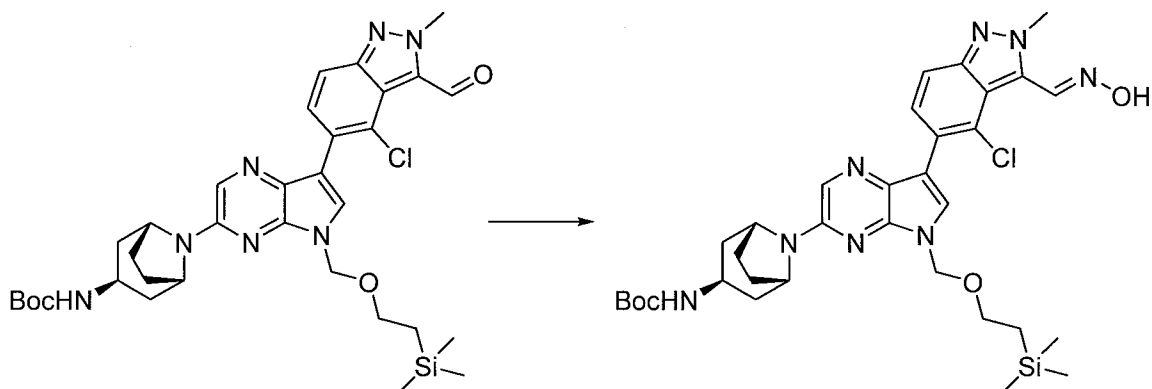
【0738】如製備例43進行製備，但是使用 5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-3-甲醛(1.45 g, 5.30 mmol)。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-10%，甲醇/DCM)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(1.69 g)。MS: $[M+H]^+ = 321$ 。

製備例 142： *N*-[內-8-[7-(4-氯-3-甲醯基-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0739】如通用程序2進行製備，但使用4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-3-甲醛(285 mg, 0.67 mmol)(於8mL 1,4-二噁烷中)。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(253 mg)。MS: $[M+H]^+ = 666$ 。

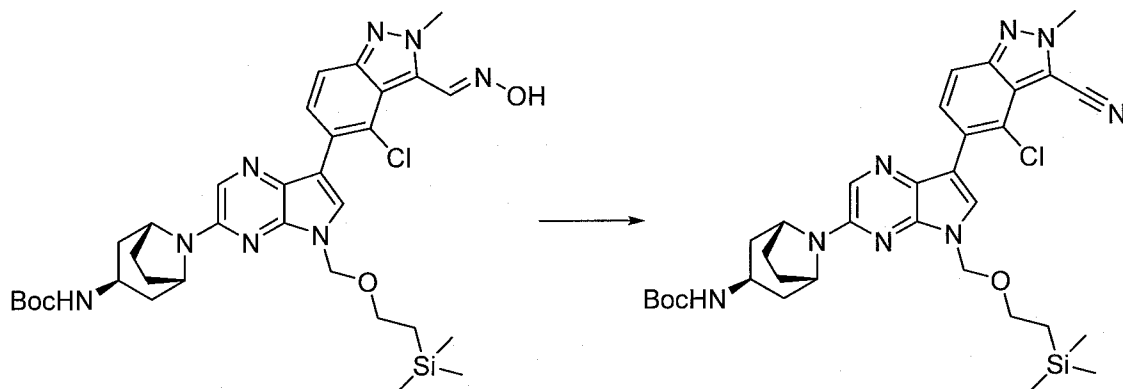
製備例 143： *N*-(內-8-(7-(4-氯-3-((*E*)-(羥基亞胺基)甲基)-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0740】於室溫下，將 *N*-(內-8-(7-(4-氯-3-甲醯基-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯(415 mg, 0.62 mmol)、羥基胺氫氯酸鹽(87 mg, 1.25 mmol)及碳酸鈉(132 mg, 1.25 mmol)於IPA (3.5 mL)及水(1 mL)中所形成的混合物攪拌整個周末。添加另外的羥基胺氫氯酸鹽(87 mg, 1.25 mmol)及碳酸鈉(132 mg, 1.25 mmol)並且攪拌另外4小時。添加水並且過濾收集沉澱。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-90%, 乙酸乙酯/異己烷), 將粗製產物純化, 而得到標題化合物並且回收起始物。令回收的起始物與羥基胺氫氯酸鹽(87 mg, 1.25 mmol)及碳酸鈉(132 mg, 1.25 mmol)一起於甲醇(4 mL)內攪拌18小時。將反應液稀釋於水(5 mL)並且過濾收集沉澱, 用水(5 mL)清洗並且藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-70%丙酮/石油), 將殘留物純化, 而得到標題化合物(265 mg)。MS: $[M+H]^+ = 681$ 。

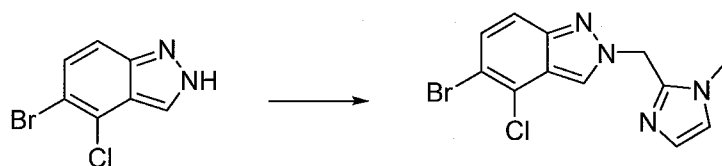
製備例 144: *N*-(內-8-(7-(4-氯-3-氨基-2-甲基-2*H*-吡啶-5-

基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯



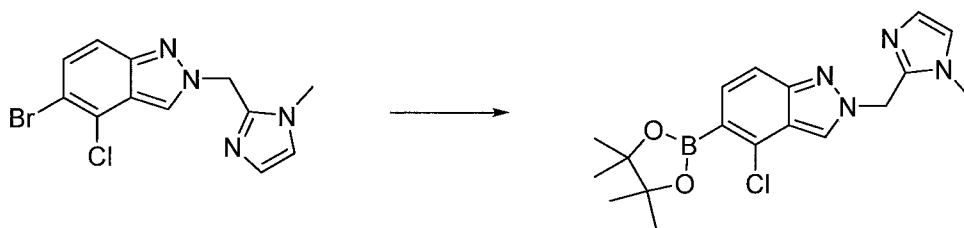
【0741】於 80℃ 下，將 *N*-(內-8-(7-(4-氯-3-((*E*)-(羥基雅胺基)甲基)-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯(265 mg, 0.389 mmol)及乙酸銅(II)(14.13 mg, 0.078 mmol)於 MeCN(5 mL)所形成的混合物攪拌 5 小時。添加另外的乙酸銅(II)(10 mg)並且於 80℃ 下，將反應液攪拌另外 2 小時，然後冷卻至室溫並且攪拌一整夜。於減壓下，將溶劑移除，並且令殘留物分溶於水(10 mL)及 DCM (50 mL)中，用 DCM (2 x 50 mL)萃取水相。將合併的有機萃出物乾燥(硫酸鎂)並且進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(122 mg)。MS: $[M+H]^+ = 663$ 。

製備例 145：5-溴-4-氯-2-((1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲基)-2*H*-吡啶



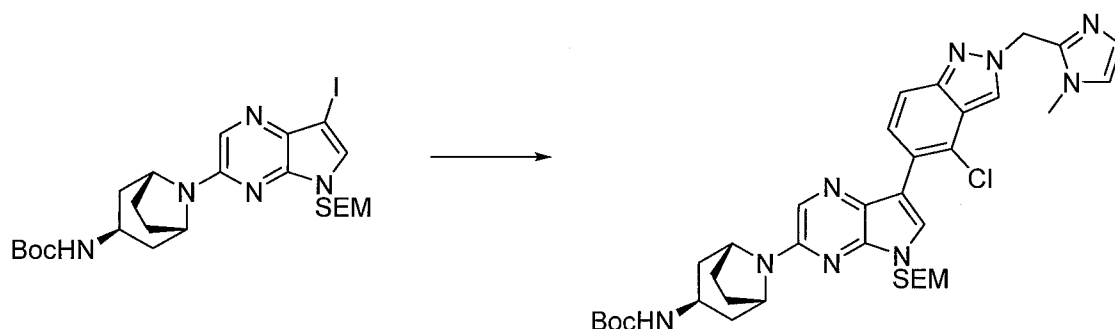
【0742】於 140℃ 下，將 5-溴-4-氯-2*H*-吡啶 (2.305 g，9.96 mmol) 及 2-(氯甲基)-1-甲基-1*H*-咪唑 (2.6 g，19.91 mmol) 於 NMP (50 mL) 所形成的混合物攪拌 24 小時，然後冷卻至室溫。用飽和的含水碳酸氫鈉 (250 mL) 及水 (2 x 300 mL) 清洗有機相，進行乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-100%，乙酸乙酯/異己烷，然後用 100% (0.07 NH₃，於甲醇中)/DCM 沖洗)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (1.66 g)。MS: [M+H]⁺ = 325。

製備例 146：4-氯-2-((1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶



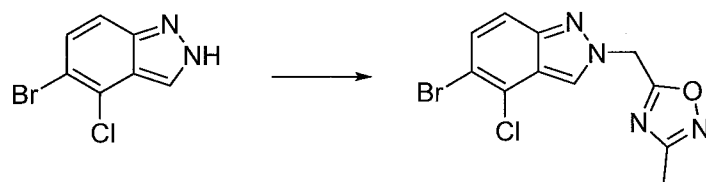
【0743】如製備例 43 進行製備，使用 5-溴-4-氯-2-((1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲基)-2*H*-吡啶 (1.66 g，5.10 mmol)。藉由矽膠管柱層析法 (0-2% 甲醇/DCM，然後 70-100% 乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化二次，而得到標題化合物 (763 mg)。MS: [M+H]⁺ = 373。

製備例 147：N-(內-8-(7-(4-氯-2-((1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲基)-2*H*-吡啶-5-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0744】如通用程序 2 進行製備，但使用 4-氯-2-((1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶 (426 mg, 1.14 mmol) (於 12 mL 1,4-二噁烷中)。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-100%，乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物 (413 mg)。MS: $[M+H]^+ = 718$ 。

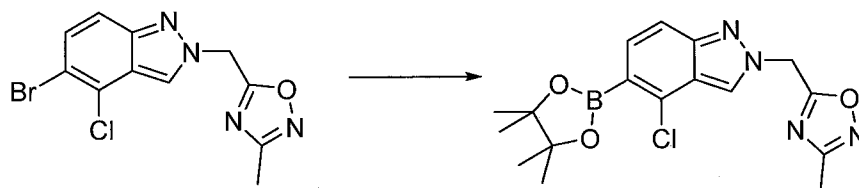
製備例 148：5-((5-溴-4-氯-2*H*-吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑



【0745】使用與製備例 145 相同之烷化程序進行製備，使用 5-(氯甲基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑 (5 g, 37.7

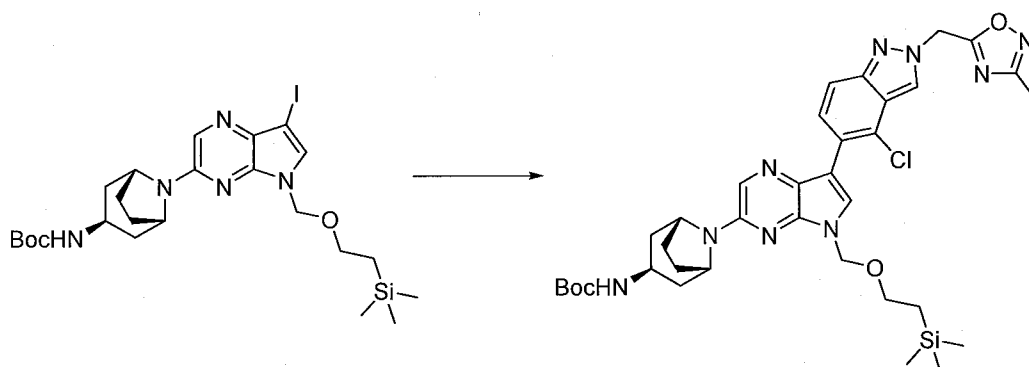
mmol)，而得到標題化合物(3 g)。MS: $[M+H]^+ = 327$ 。

製備例 149： 5-((4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑



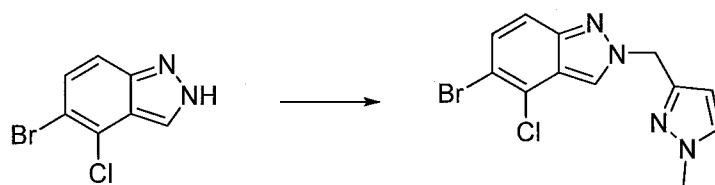
【0746】 如製備例 43 進行製備，使用 5-((5-溴-4-氯-2H-吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑(3 g，9.16 mmol)。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-100%，第三丁基甲基醚/異己烷)，將粗製產物純化，而得到 3 g 的橘色油狀物。將該油狀物溶於第三丁基甲基醚(50 mL)，然後，用 1M 含水氫氧化鈉(30 mL，然後 10 mL)萃取。用氯化銨(2.0 g，37.4 mmol)處理水層，然後用 DCM (3 x 30 mL)萃取。於減壓下，將合併的有機相濃縮，而得到標題化合物(1.4 g)。MS: $[M+H]^+ = 375$ 。

製備例 150： N-(內-8-(7-(4-氯-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯



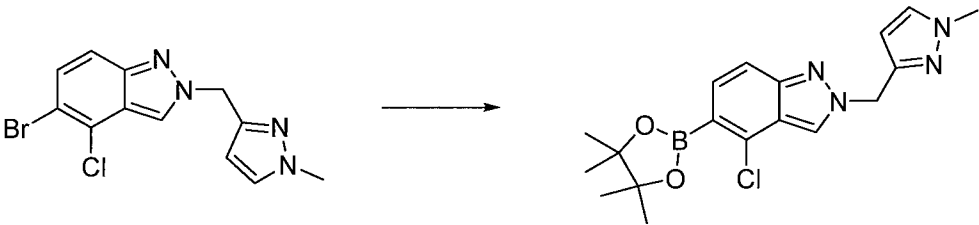
【0747】如通用程序2進行製備，但使用5-((4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡唑-2-基)甲基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑 (660 mg, 1.67 mmol)(於12 mL 1,4-二噁烷中)。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，15-75% 第三丁基甲基醚/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(460 mg)。MS: $[M+H]^+ = 720$ 。

製備例 151：5-溴-4-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-2*H*-吡唑



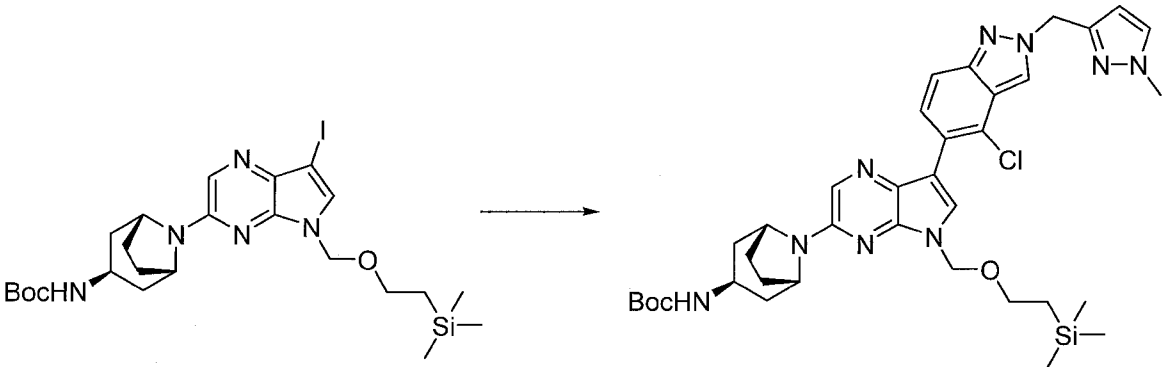
【0748】使用與製備例 145 相同的烷化程序進行製備，使用 3-(氯甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑 (4.95 g, 37.9 mmol)。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，20-100%，乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(2.46 g)。MS: $[M+H]^+ = 325$ 。

製備例 152：4-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶



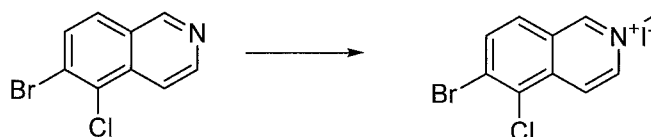
【0749】如製備例 43 進行製備，使用 5-溴-4-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲基)-2*H*-吡啶 (2.44 g，7.49 mmol)。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-5%，甲醇/DCM)，將粗製產物純化，而得到標題化合物 (2.71 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8.53 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.43 (1H, d), 6.25 (1H, d), 5.59 (2H, s), 3.80 (3H, s), 1.31 (12H, s)。

製備例 153：N-(內-8-(7-(4-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲基)-2*H*-吡啶-5-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯



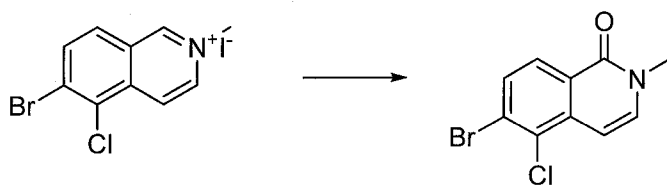
【0750】如通用程序2進行製備，但使用 4-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶(435 mg, 1.17 mmol)(於 12 mL 1,4-二噁烷中)。藉由矽膠管柱層析法(20-100%乙酸乙酯/異己烷，然後0-3%甲醇/DCM)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(205 mg)。MS: $[M+H]^+ = 718$ 。

製備例 154：6-溴-5-氯-2-甲基異喹啉-2-基碘



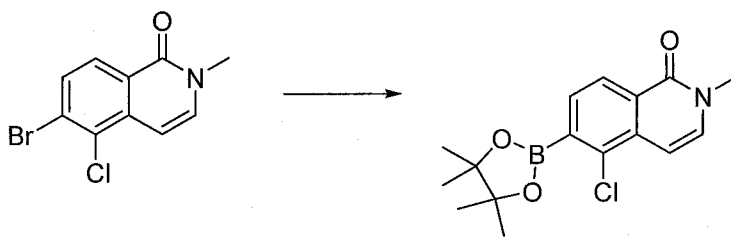
【0751】將碘甲烷(1.429 mL, 22.95 mmol)添加至 6-溴-5-氯異喹啉(5.3 g, 21.86 mmol)於 THF (50 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將溶液攪拌 18 小時。過濾收集沉澱，用 THF (50 mL)清洗並且於真空中乾燥固體。添加碘甲烷(1 mL)並且讓反應液攪拌整個周末。過濾收集沉澱，用 THF (40 mL)清洗，然後與前批合併並且於真空中乾燥，而得到標題化合物(4.95 g)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 10.10 (1H, s), 8.85 (1H, dd), 8.70 (1H, d), 8.41 (1H, ddd), 8.38 (1H, dd), 4.48 (3H, s)。

製備例 155：6-溴-5-氯-2-甲基-1,2-二氫喹啉-1-酮



【0752】於空氣中，攪拌 6-溴-5-氯-2-甲基異喹啉-2-基碘 (4.7 g, 12.23 mmol)、碳酸銨 (5.98 g, 18.34 mmol) 及 Eosin Y (0.423 g, 0.611 mmol) 於 DMF (300 mL) 所形成的混合物且用 400 W 的燈照射 10 小時。於減壓下，移除過量的 DMF，然後添加水 (400 mL) 並且用乙酸乙酯 (3 x 210 mL) 萃取。將有機萃出物乾燥 (硫酸鎂) 並且濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (740 mg)。MS: $[M+H]^+ = 272$ 。

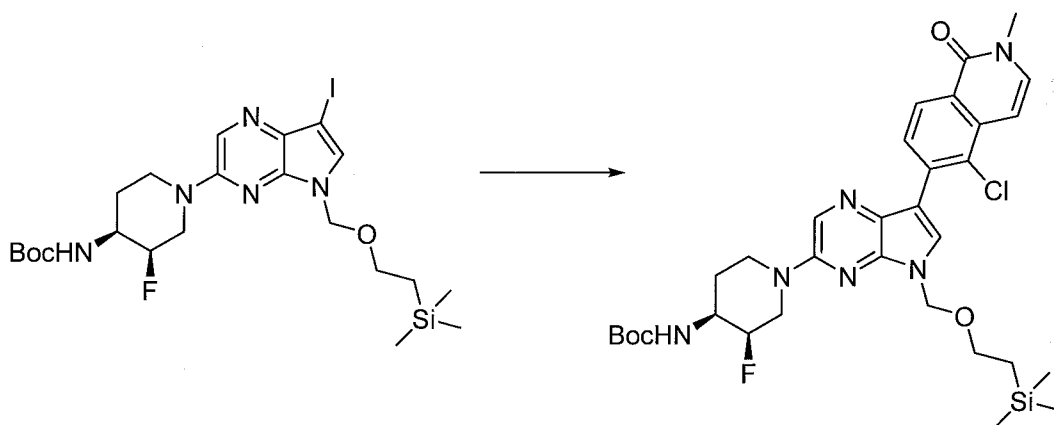
製備例 156：5-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,2-二氫異喹啉-1-酮



【0753】如製備例 43 進行製備，使用 6-溴-5-氯-2-甲基-1,2-二氫異喹啉-1-酮 (1.01 g, 3.71 mmol)。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-1%，甲醇/DCM)，將粗製產物純化，而得到標題化合物 (501 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 8.18 (1H, d), 7.64 (2H, dd), 6.80 (1H, d), 3.52

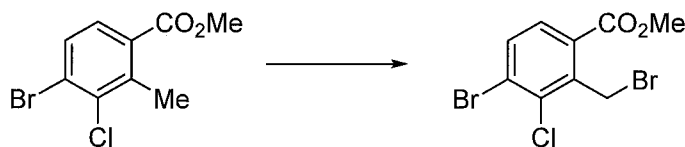
(3H, s), 1.34 (12H, s)。

製備例 157： ((3*R*,4*S*)-1-(7-(5-氯-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-3-氟哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯



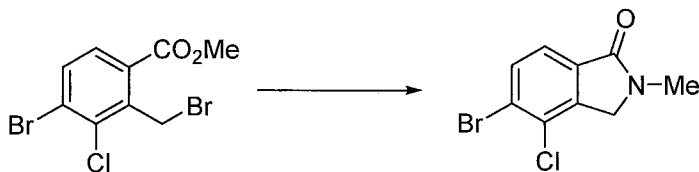
【0754】 如通用程序2進行製備，但使用5-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,2-二氫異喹啉-1-酮(400 mg, 1.16 mmol)、*N*-((3*R*,4*S*)-3-氟-1-(7-碘-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯(0.575 g, 0.967 mmol)及磷酸三鉀(741 mg, 3.49 mmol)(於12 mL 1,4-二噁烷中)。藉由矽膠管柱層析法(0-80%乙酸乙酯/異己烷，然後0-80%乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化二次，而得到標題化合物(509 mg)。MS: $[M+H]^+ = 657$ 。

製備例 158： 4-溴-2-(溴甲基)-3-氯苯甲酸甲酯



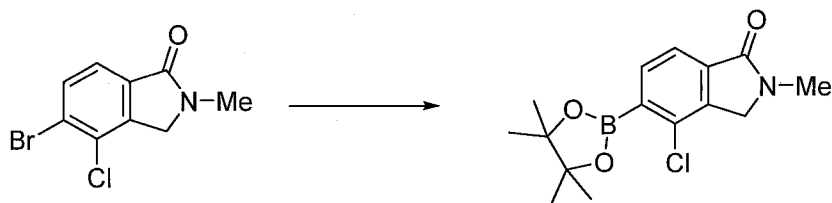
【0755】將1-溴吡咯啉-2,5-二酮(0.34 g, 1.90 mmol)及(*E*)-2,2'-(二氮烯-1,2-二基)雙(2-甲基丙腈)(0.023 g, 0.142 mmol)添加至4-溴-3-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(0.25 g, 0.949 mmol)於氯仿(5 mL, 0.0949 mmol)所形成的溶液中，並且將混合物加熱回流2.5小時，然後濃縮至氧化矽上。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-15%，乙酸乙酯(於異己烷中))，將粗製產物純化，而得到標題化合物(0.308 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.75 (1H, d), 7.70 (1H, d), 5.19 (2H, s), 3.98 (3H, s)。

製備例 159：5-溴-4-氯-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1-酮



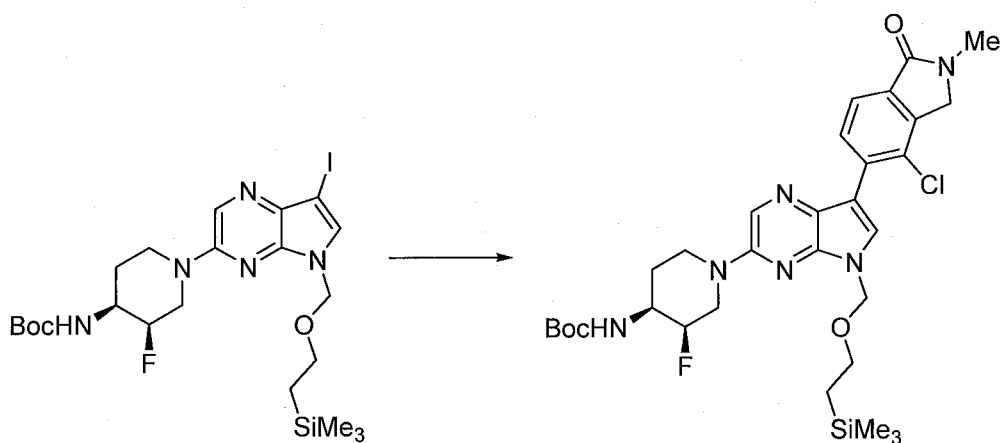
【0756】將4-溴-2-(溴甲基)-3-氯苯甲酸甲酯(0.30 g, 0.88 mmol)懸浮於甲胺(33重量%，於乙酸中，1.96 mL, 15.77 mmol)並且於室溫下攪拌30分鐘。添加THF(2 mL)，並且將懸浮液加熱至50℃，歷時16小時。將混合物冷卻至室溫，用1M 含水HCl(20 mL)稀釋並且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。令合併的有機相通過相分離器並且進行濃縮，而得到標題化合物(0.220 g)。MS: [M+H]⁺, 260。

製備例 160：4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1-酮

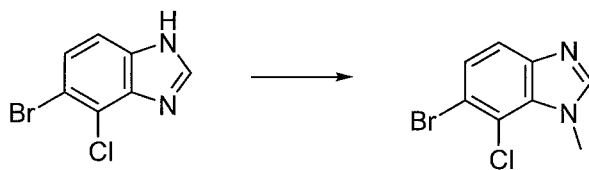


【0757】在氮氣流下，將5-溴-4-氯-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1-酮(1.0 g, 3.84 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(2.92 g, 11.52 mmol)、乙酸鉀(1.130 g, 11.52 mmol)、及[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛]二氯鈣(II)與二氯甲烷的錯合物(0.313 g, 0.38 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)的混合物脫氣，然後加熱至100℃，歷時1小時，冷卻至室溫，進行濃縮並且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。在音波震動處理之後，將混合物過濾並且濃縮至氧化矽上。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，1-4%，甲醇/DCM)，將殘留物純化，而得到標題化合物(1.02 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.85 (1H, d), 7.74 (1H, d), 4.39 (2H, s), 3.25 (3H, s), 1.41 (12H, s)。

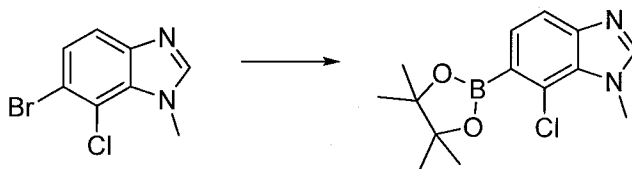
製備例 161：N-((3*R*,4*S*)-1-(7-(4-氯-2-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-5-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-3-氟哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯



【0758】在氮氣流下，將 *N*-((3*R*,4*S*)-3-氟-1-(7-碘-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯(0.5 g, 0.84 mmol)、4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1-酮(0.42 g, 1.01 mmol)、磷酸三鉀(0.59 g, 2.54 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵莘]二氯鈣(II)與二氯甲烷的錯合物(0.069 g, 0.085 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)及水(2.5 mL)的混合物脫氣，然後加熱至70℃，歷時1小時，冷卻至室溫，用DCM (10 mL)稀釋，通過相分離器並且濃縮至氧化矽上。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，20-100% 乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.339 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.25-8.19 (2H, m), 7.86-7.84 (2H, m), 5.63 (2H, s), 4.94-4.82 (2H, m), 4.52 (1H, d), 4.45 (2H, s), 3.97-3.90 (1H, m), 3.64 (2H, t), 3.26 (3H, s), 3.23-3.14 (1H, m), 3.10-3.05 (2H, m), 1.99-1.95 (2H, m), 1.49 (9H, s), 0.97 (2H, t), -0.02 (9H, s)。

製備例 162：6-溴-7-氯-1-甲基-1*H*-1,3-苯並二唑

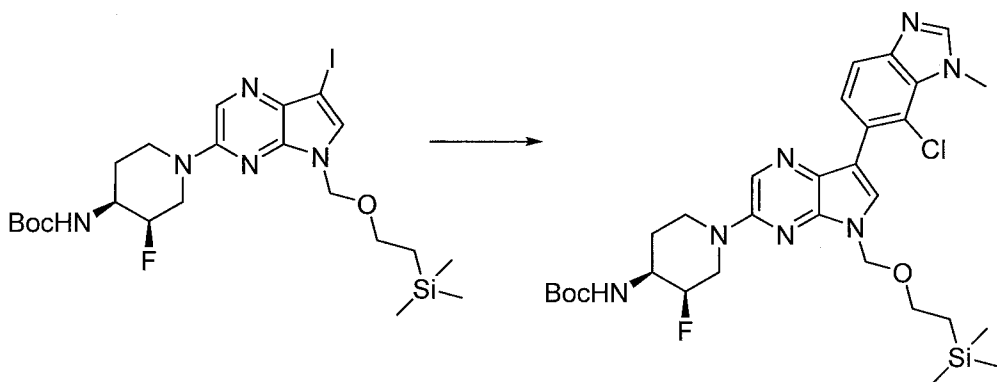
【0759】將氫化鈉(60重量%，於礦油中，1.123 g，28.1 mmol)添加至5-溴-4-氯-1*H*-1,3-苯並二唑(5 g，21.60 mmol)於DMF (50.2 mL，648 mmol)所形成之0℃的溶液中。在30分鐘期間，將反應混合物溫熱至室溫，然後添加碘甲烷(1.486 mL，23.76 mmol)。在室溫下，將反應混合物攪拌3小時，然後添加飽和的含水氯化銨(200 mL)並且用DCM (3x 50 mL)萃取。用飽和的含水氯化銨(100 mL)、水(100 mL)、及1M含水的氯化鋰(100 mL)清洗合併的有機相，然後進行乾燥(硫酸鎂)及濃縮。藉由NH矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-30%，乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(746 mg)。MS: $[M+H]^+ = 245$ 。

製備例 163：7-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-1,3-苯並二唑

【0760】如製備例 43 進行製備，使用6-溴-7-氯-1-甲基-1*H*-1,3-苯並二唑(444 mg，1.81 mmol)。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-2%，甲醇/DCM)，將粗製產物純

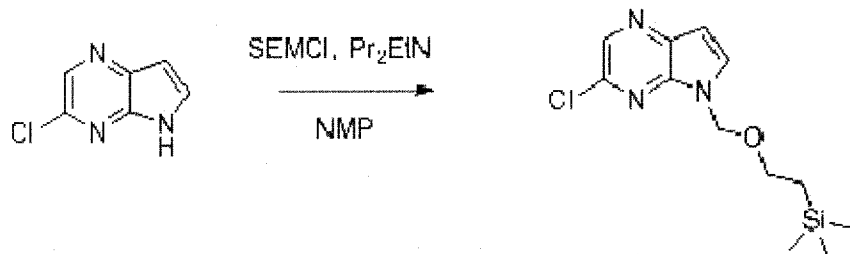
化，而得到標題化合物(268 mg)。MS: $[M+H]^+ = 293$ 。

製備例 164： *N*-((3*R*,4*S*)-1-(7-(7-氯-1-甲基-1*H*-1,3-苯並二唑-6-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-3-氟哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯



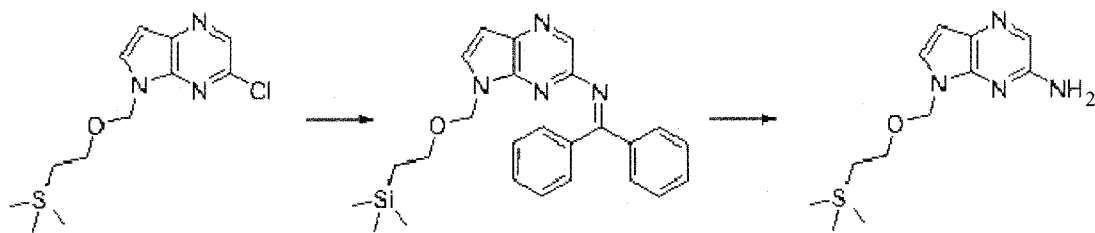
【0761】於氮氣流下，將 *N*-((3*R*,4*S*)-3-氟-1-(7-碘-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯(553 mg, 0.93 mmol)、7-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-1,3-苯並二唑(268 mg, 0.78 mmol)、磷酸鉀(323 mg, 2.34 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵莘]二氯鈹(II)與二氯甲烷的錯合物(63.6 mg, 0.078 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)及水(3 mL)的混合物脫氣。將反應液加熱至50℃，歷時2小時，然後冷卻至室溫，通過矽藻土進行過濾，用DCM及甲醇清洗，然後濃縮。藉由矽膠管柱層析法(0-100%乙酸乙酯/異己烷，然後0-4%甲醇/DCM)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(176 mg)。MS: $[M+H]^+ = 630$ 。

製備例 165：3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪



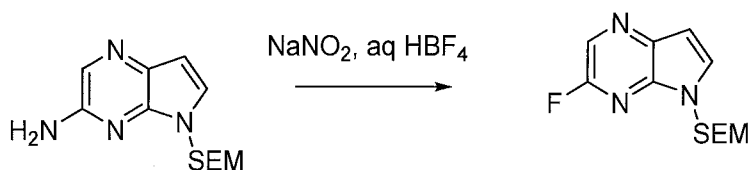
【0762】在鹽/冰浴所提供的冷卻下，攪拌3-氯-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪(20 g，131 mmol)及DIPEA (37 mL，212 mmol)所形成的溶液。於5-10分鐘期間，添加2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(28.3 mL，160 mmol)(於40 mL NMP中)。移除冷卻浴，於室溫下，將混合物攪拌一整夜。添加5%含水氯化鋰溶液(100 mL)。添加乙酸乙酯(400 mL)並且將混合物轉移至2L分液漏斗。移出水層並且用另外的5%含水氯化鋰溶液(3 x 100 mL)清洗乙酸乙酯層。然後，依次陸續用0.5 M含水硫酸氫鉀(2 x 100 mL)、飽和的含水碳酸鈉(50 mL)、50%含水氯化鋰(50 mL)及飽和的鹽水溶液(100 mL)清洗乙酸乙酯層。將乙酸乙酯層乾燥(硫酸鎂)，進行過濾及蒸發，而得到黑色油狀物。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(31.8 g)，MS: $[M+H]^+ = 284$ 。

製備例 166：5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-胺



【0763】將 3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪(20.0 g, 70.5 mmol)、二苯基酮亞胺(13.6 mL, 81.0 mmol)、甲烷磺酸[(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呔)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈰(II)(2.67 g, 2.82 mmol)及 NaOtBu(10.2 g, 106 mmol) 於 1,4-二噁烷(140 mL)所形成的懸浮液抽真空且回填 N₂(3x), 然後加熱至 100 °C, 歷時 3 小時。冷卻後, 添加 2M 含水 HCl (50 mL) 並且於室溫下, 將反應液攪拌 30 分鐘。用乙酸乙酯稀釋反應液並且用 2M 含水氫氧化鈉鹼化至 pH 10。用乙酸乙酯(2x)萃取分離出的水層, 並且用鹽水清洗合併的有機物, 進行乾燥(硫酸鎂)及蒸發。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提, 20-50%, 乙酸乙酯/石油), 將殘留物純化, 而得到標題化合物(15.5 g), MS: [M+H]⁺ = 265。

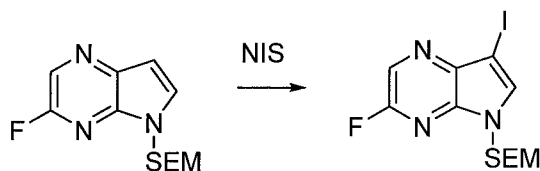
製備例 167: 3-氟-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪



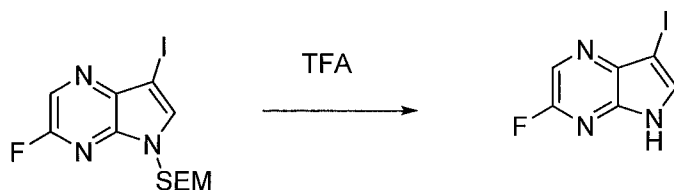
【0764】在 30 分鐘期間, 將 NaNO₂ (0.655 g, 9.5

mmol，於 2.3 mL 水中)的溶液逐滴添加至 5-{{2-(三甲基矽基)乙氧基}甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-胺 (2.28 g，8.6 mmol) 於 48% 含水 HBF₄ (11.4 mL) 及 THF (11.4 mL) 所形成之在 0°C 下的已攪拌混合物中。10 分鐘後，將該冰冷的混合物添加至飽和的含水碳酸氫鈉、飽和的含水硫酸鈉溶液與乙酸乙酯的混合物。將相分離並且將乙酸乙酯層濃縮。將粗製物溶於 10% 第三丁基甲基醚/石油，令其通過相分離器並且藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，10-35%，第三丁基甲基醚/石油)，予以純化，而得到標題化合物 (1.16 g)，MS: [M+H]⁺ = 268。

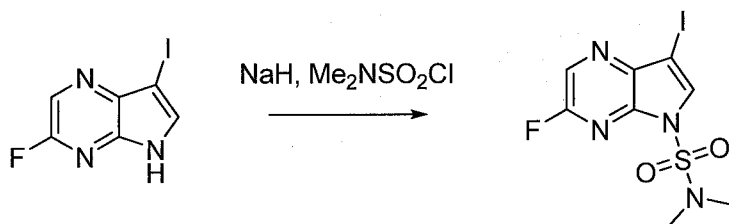
製備例 168： 3-氟-7-碘-5-{{2-(三甲基矽基)乙氧基}甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪



【0765】 將 *N*-碘琥珀醯亞胺 (1.51 g，6.7 mmol) 添加至 3-氟-5-{{2-(三甲基矽基)乙氧基}甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 (1.28 g，4.79 mmol) 於 DMF (8.6 mL) 所形成之在室溫下的已攪拌溶液中，並且將混合物攪拌 1.5 小時。將混合物倒入飽和的含水 Na₂S₂O₃ 溶液與冰水的混合物中。過濾收集所產生的固體並且用水 (3x) 予以清洗，然後於真空中乾燥，而得到標題化合物 (1.88 g)，MS: [M+H]⁺ = 394。

製備例 169：3-氟-7-碘-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪

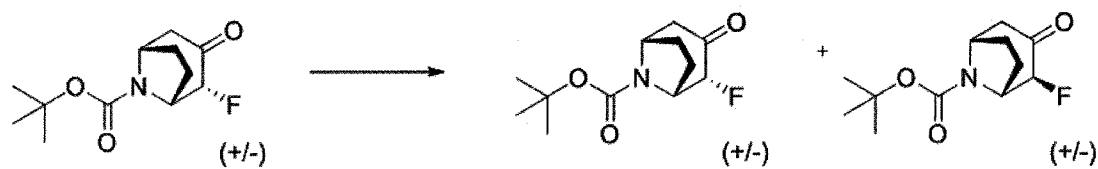
【0766】於室溫下，將 3-氟-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 (1.43 g, 3.63 mmol) 於 DCM (15 mL) 及 TFA (10 mL) 所形成的溶液攪拌 24 小時。將混合物蒸發。將殘留物溶於甲醇/含水 NH_3 並且予以攪拌 1 小時。將甲醇蒸發並且過濾收集所產生的固體。用水清洗固體並且進行乾燥，而得到標題化合物 (0.848 g)，MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 264$ 。

製備例 170：3-氟-7-碘-*N,N*-二甲基-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-5-磺醯胺

【0767】將 3-氟-7-碘-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 (0.848 g, 3.22 mmol) 溶於 THF/DMF (1:1, 10 mL) 並且於冰浴中冷卻。添加 NaH (60%，於礦油中) (0.17 g, 4.19 mmol) 並且於室溫下，將混合物攪拌 1 小時。再冷卻至 0°C 之後，添加 *N,N*-二甲基胺磺醯基氯 (0.45 mL, 4.19 mmol) 並且令混合物溫熱至室溫並且攪拌一整夜。添加飽和的含水氯化銨並

且用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層乾燥(硫酸鎂)，然後進行蒸發。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-60%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.72 g)，
MS: $[M+H]^+ = 371$ 。

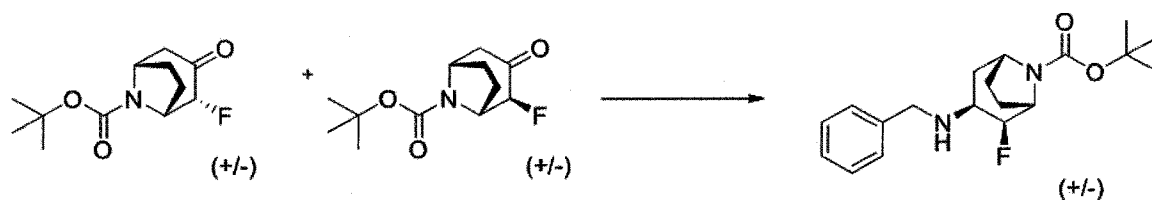
製備例 171：消旋-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-氟-3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及消旋-(1*R*,2*R*,5*S*)-2-氟-3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(未分離的混合物)



【 0768 】 將 (1*R*,2*R*,5*S*)-2-氟-3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(50 g，195 mmol)於 THF (200 mL)所形成的溶液逐滴地添加至 NaOtBu (20 g，208 mmol)於 THF (200 mL)所形成的懸浮液中，然後於室溫下攪拌 2 小時。用氯化銨(20 g，374 mmol)於水(200 mL)所形成的溶液淬熄混合物，並且用飽和的鹽水(800 mL)稀釋。用乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取混合物。於減壓下，將合併的有機相濃縮，而得到呈淡黃色油狀物的粗製產物。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-10%，丙酮/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(32.2 g)。異構物 1: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 4.69 - 4.28 (m, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.16 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H),

1.60 - 1.31 (m, 11H)；異構物2： ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 5.05 (dd, $J = 47.7, 5.0$ Hz, 1H), 4.69 - 4.28 (m, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 1.82 (m, 2H), 1.72 - 1.25 (m, 11H)。

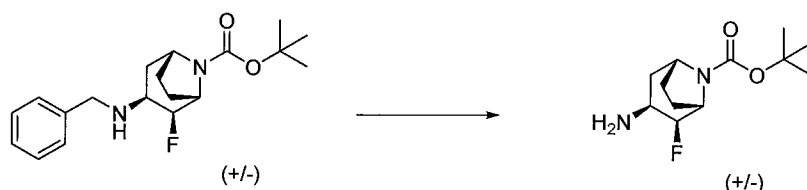
製備例 172：消旋-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(苄胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【0769】將 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (65 g, 307 mmol) 添加至消旋-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-氟-3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及消旋-(1*R*,2*R*,5*S*)-2-氟-3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(使用製備例 171 製備得的 1:1 混合物, 49.7 g, 184 mmol)、苄胺(24 mL, 216 mmol)及乙酸(12 mL, 210 mmol)於 DCM (500 mL) 所形成的溶液中, 然後在室溫下攪拌 18 小時。添加碳酸氫鈉(100 g, 1190 mmol)於水(750 mL)所形成的溶液, 然後, 用 DCM (3 x 500 mL) 萃取混合物。然後, 於減壓下, 將合併的有機相濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-20%, 乙酸乙酯/異己烷), 將殘留物純化, 而得到標題化合物(24.5 g)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7.42 - 7.28 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 4.68 (dt, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.44

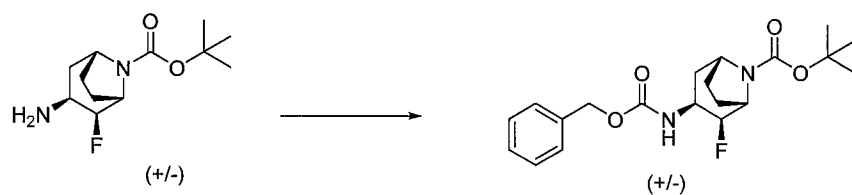
- 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.89 - 1.61 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)。

製備例 173：消旋-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-甲酸第三丁酯



【0770】將(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(苄胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(27.8 g, 79 mmol)及10% Pd/C (JM Type 39, 57.3%濕度)(6 g, 2.407 mmol)溶於乙酸/乙醇(1:3, 260 mL)並且於1巴的氫氣中, 攪拌18小時。過濾去除觸媒並且於減壓下, 將濾液濃縮。用飽和的含水碳酸氫鈉溶液處理殘留物, 然後用氯仿/IPA (9:1, 3x200 mL)萃取。於減壓下, 將合併的有機相濃縮, 而得到標題化合物(19.6 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 4.53 (dt, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.49 (m, 6H), 1.39 (d, 9H)。

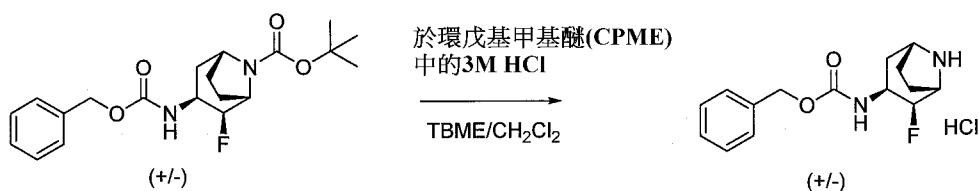
製備例 174：消旋-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-[[(苄氧基)羰基]胺基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【 0771 】 將氯甲酸苄酯 (12 mL , 84 mmol) 添加至 (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (19.6 g , 76 mmol) 及 DIPEA (30 ml , 172 mmol) 於 DCM (150 mL) 及 THF (50 mL) 所形成之經冰浴冷卻的溶液中，然後於室溫下攪拌 18 小時。添加水 (300 mL) 並且用 DCM (3 x 300 mL) 萃取混合物，並且於減壓下，將合併的有機相濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-25%，丙酮/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (28.4 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.14 - 6.93 (m, 1H), 5.23 - 4.89 (m, 2H), 4.85 - 4.65 (m, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

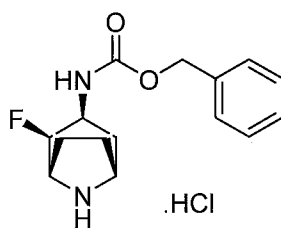
製備例 175：消旋 -*N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯氫氯酸鹽



【 0772 】 將 (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}-2-

氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(28.4 g, 71.3 mmol)溶於DCM (100 mL)，然後逐滴添加至HCl (3M，於環戊基甲基醚中，200 mL，600 mmol)與DCM (100 mL)所形成之已攪拌過的混合物中。在室溫下，將混合物攪拌3小時，然後用逐滴添加之第三丁基甲基醚(500 mL)稀釋。添加乙腈(50 mL)並且將混合物激烈攪拌1小時。過濾收集所產生的固體並且先後用第三丁基甲基醚(50 mL)及異己烷(50 mL)清洗，而得到標題化合物(21.9 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 10.08 - 9.28 (m, 2H), 7.46 - 7.14 (m, 6H), 5.21 - 5.00 (m, 3H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 2.42 (ddd, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.16 (ddd, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H)。

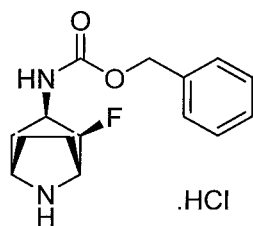
製備例 176：N-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氯酸鹽(快洗提異構物)



【0773】將N-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氯酸鹽(21.9 g)溶於甲醇(50 mg/mL)，然後藉由掌性製備超臨界流體層析法((Lux A1(4.6mm x 250mm, 5μm)；40℃，流速 50 mL/min，BPR 125 BarG，於210 nm偵檢，注射體積1000 uL (50 mg)，

50 : 50 甲醇 : CO₂ (0.7% v/v DEA)), 進行純化。將純的餾份合併, 然後進行蒸發。然後, 將殘留物溶於 DCM (5 mL), 然後逐滴添加至第三丁基甲基醚 (20 mL)、異己烷 (20 mL) 及 HCl (3M, 於環戊基甲基醚內, 2 mL, 6.00 mmol), 而得到一固體, 其於乙腈 (15 mL) 再結晶, 而得到標題化合物 (8.7 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 - 9.29 (m, 2H), 7.62 - 6.86 (m, 6H), 5.25 - 4.87 (m, 3H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 2.42 (ddd, J = 14.1, 9.7, 4.7 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 1H)。

製備例 177 : *N*-[(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯氫氯酸鹽(慢洗提異構物)

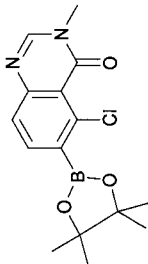
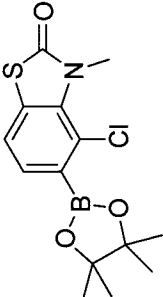
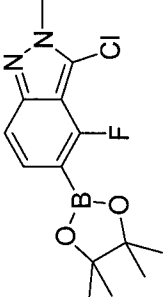


【0774】由與製備例 176 所描述者相同的層析實驗, 得到呈慢洗提異構物的標題化合物。然後將殘留物溶於 DCM (5 mL), 然後, 用第三丁基甲基醚 (20 mL) 稀釋, 並且用 HCl (3M, 於環戊基甲基醚中, 2 mL, 6.00 mmol) 處理, 而得到黏性的懸浮液。用異己烷 (30 mL) 稀釋懸浮液, 攪拌 18 小時, 並且進行過濾收集, 而得到標題化合物

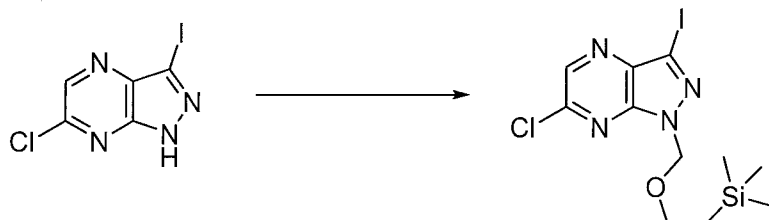
(7.5 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 - 9.29 (m, 2H), 7.62 - 6.86 (m, 6H), 5.25 - 4.87 (m, 3H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 2.42 (ddd, $J = 14.1, 9.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 1H)。

【0775】下面表 6 之化合物係使用與製備例 43 所敘述者類似的程序，由適當之經取代芳基鹵(如所指出之製備例所敘述地合成的)開始，以所指出的任何顯著變異製備得的。

表 6

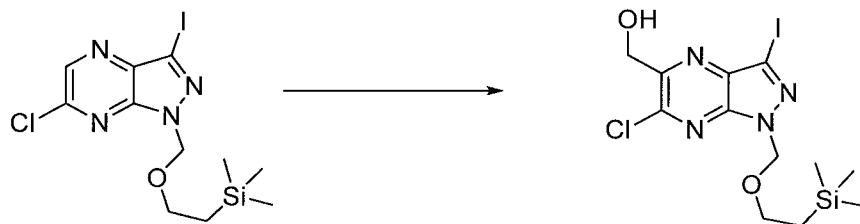
化合物	化合物名稱	MS: [M+H] ⁺ m/z	程序
	5-氯-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3,4-二氫喹啉-4-酮	321	如前述製備例 43，使用 6-溴-5-氯-3-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮製備得的，參見製備例 110
	4-氯-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,3-二氫-1,3-苯並噁唑-2-酮		如前述製備例 43，使用 5-溴-4-氯-3-甲基-2,3-二氫-1,3-苯並噁唑-2-酮製備得，參見製備例 186
	3-氯-4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吡唑	311	如前述製備例 43，但是使用 5-溴-3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吡唑(參見製備例 202)且藉由 NH 矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)進行純化，而製備得

製備例 178：6-氯-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪



【0776】於5分鐘期間，將氫化鈉(60%，於礦油中，3.14 g，78 mmol)添加至6-氯-3-碘-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪(20 g，71.3 mmol)於THF(300 mL)所形成之在0℃下的溶液中。於0℃下攪拌45分鐘後，於2分鐘期間，添加2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(15.2 mL，86 mmol)。於室溫下，將混合物攪拌另外3小時，用飽和的含水氯化銨(150 mL)淬熄，用水(200 mL)稀釋並且用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。令合併的有機相通過相分離器並且進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-25%，乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(24.2 g)。MS: $[M+H]^+ = 411$ 。

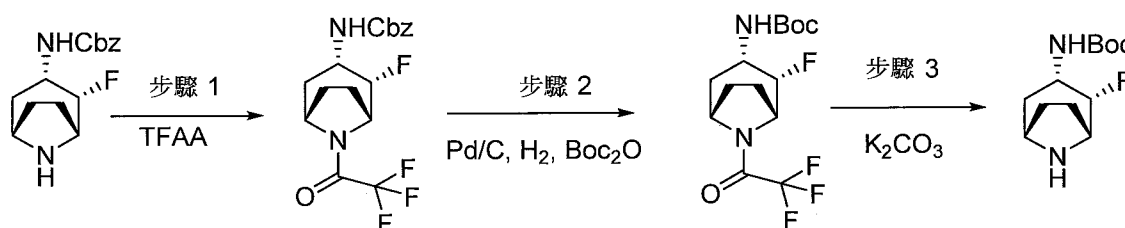
製備例 179：(6-氯-3-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-5-基)甲醇



【0777】將氮氣鼓泡通入6-氯-3-碘-1-((2-(三甲基矽

基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪(11.5 g, 26.2 mmol)於甲醇(91 mL)及DMSO(100 mL)所形成的溶液15分鐘，然後依序添加硝酸銀(1.78 g, 10.5 mmol)及TFA(2.02 mL, 26.2 mmol)。將混合物加熱至70℃並且於45分鐘期間，逐滴添加過硫酸銨(15.0 g, 65.5 mmol)於水(33 mL)所形成的溶液中。於70℃下，將混合物攪拌另外2小時，然後冷卻至室溫，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，並且使用乙酸乙酯(2 x 50 mL)沖洗，令其過濾通過矽藻土。用飽和的含水碳酸氫鈉(75 mL)及水(300 mL)稀釋濾液並且令其分溶。用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取水相，並且將合併的有機相乾燥(硫酸鈉)，過濾及濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，5-40%，乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(5.9 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.83 (2H, s), 5.02 (2H, s), 3.76 - 3.66 (2H, m), 1.02 - 0.88 (2H, m), -0.01 (s, 9H)。

製備例 180： *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



步驟 1： *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-(2,2,2-三氟乙醯基)-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯

【0778】將三氟乙酸酐(0.53 mL, 3.78 mmol)添加至 *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(1.0 g, 3.6 mmol)及 Et₃N (1.0 mL, 7.2 mmol)於 DCM (15 mL)所形成的溶液中，並且於室溫下，將反應混合物攪拌 1 小時。用 DCM 稀釋反應液並且添加飽和的含水碳酸氫鈉。用 DCM 萃取水層，將有機相乾燥(硫酸鎂)、進行過濾及濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-6%，乙酸乙酯/石油)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(1.32 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.47 (1H, d), 7.42-7.25 (5H, m), 5.05 (2H, s), 4.88-4.60 (2H, m), 4.59-4.33 (1H, m), 4.01-3.85 (1H, m), 3.35 (1H, s), 2.13-2.01 (1H, m), 1.99-1.68 (5H, m)。

步驟 2： *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-(2,2,2-三氟乙醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯

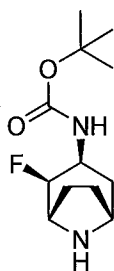
【0779】將二碳酸二第三丁酯(1.0 g, 4.58 mmol)及 Pd/C(10%, 0.13 g)添加至 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-(2,2,2-三氟乙醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(1.32 g, 3.53 mmol)於乙醇(15 mL)所形成的溶液中，並且將混合物氫化 6 小時。將反應液過濾並且將濾液蒸發。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-40%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(1.04 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 6.98 (1H, d), 4.89-4.21 (3H, m), 3.86 (1H,

d), 2.19-1.53 (6H, m), 1.39 (9H, s)。

步驟 3： *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯

【 0780 】 將 K_2CO_3 (2.11 g, 15.35 mmol) 添加至 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-(2,2,2-三氟乙醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯 (1.04 g, 3.07 mmol) 於 MeOH (15 mL) 及 H_2O (3 mL) 所形成的溶液中，並且將混合物攪拌一整夜。將 MeOH 蒸發，添加 H_2O ，並且用 DCM 萃取產物。將有機相乾燥(硫酸鎂)、過濾及蒸發，而得到標題化合物 (0.733 g)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 6.75 (1H, d), 4.34 (1H, d), 3.72-3.52 (1H, m), 3.46 (1H, s), 3.35 (1H, s), 2.14 (1H, s), 1.69 (2H, d), 1.60-1.25 (13H, m)。

製備例 181： *N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯

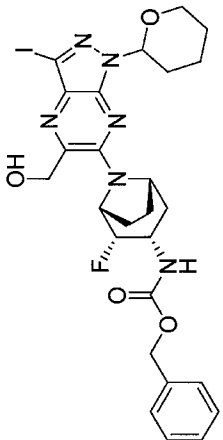
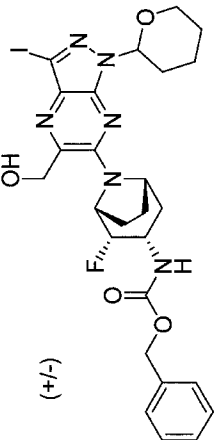
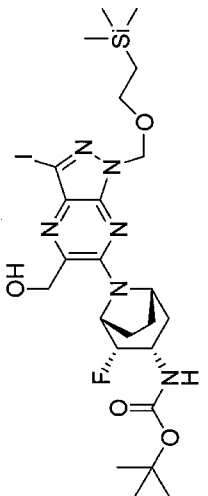
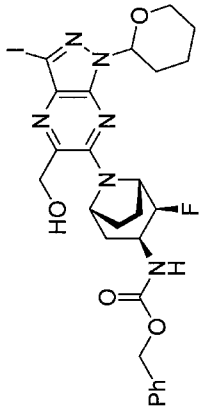


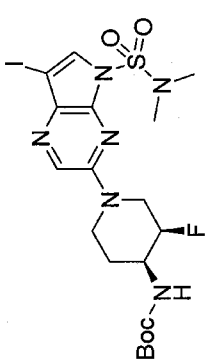
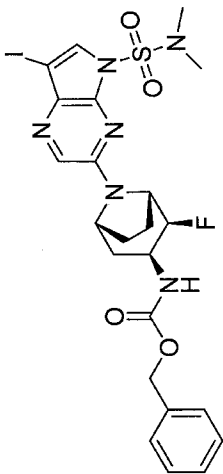
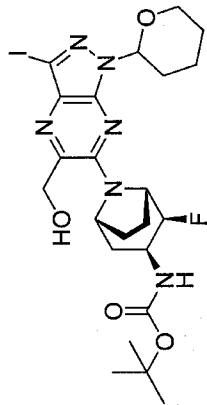
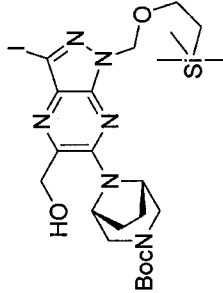
【 0781 】 使用與製備例 180 類似的方法製備標題化合物，使用 *N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯代替 *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯，而得到標題化合物， ^1H NMR (400

MHz, DMSO-d₆): 6.02 (1H, s), 4.96-4.44 (1H, m), 4.11-3.85 (1H, m), 3.40 (1H, q), 3.27 (1H, d), 2.35 (1H, s), 2.18-1.97 (1H, m), 1.97-1.83 (1H, m), 1.83-1.68 (1H, m), 1.68-1.48 (3H, m), 1.39 (9H, s)。

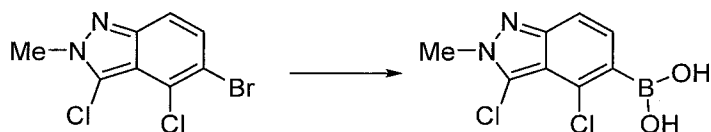
【0782】下文表7之化合物係使用與通用程序1所敘述者類似的程序，由適當經取代之經保護的吡咯並吡嗪或吡啶並吡嗪開始且改變胺，以下文所指出之任何顯著的變異，而製備得的。

表 7

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-8-[5-(羥甲基)-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	637	如通用程序 1 進行製備，使用[6-氯-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基]甲醇及 <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯，加熱 1 小時
	消旋- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-氟-8-[5-(羥甲基)-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	637	如通用程序 1 進行製備，使用[6-氯-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基]甲醇及消旋- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯，加熱 1 小時
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-氟-8-[5-(羥甲基)-3-碘-1-{2-(三甲基矽基)乙氧基}]-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	649	如通用程序 1 進行製備，使用[6-氯-3-碘-1-{2-(三甲基矽基)乙氧基}]-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基]甲醇及 <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯，在 130°C 下加熱 1.5 小時
	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-氟-8-[5-(羥甲基)-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	637	如通用程序 1 進行製備，使用 6-氯-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基]甲醇及 <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯，在 110°C 下加熱 6 小時

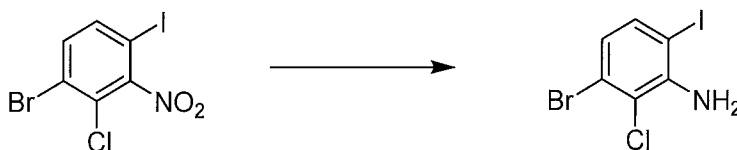
化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[(3R,4S)-1-[5-(2-甲基胺磺醯基)-7-碘-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-3-氟吡啶-4-基]胺甲酸第三丁酯	569	如通用程序 1 進行製備，使用 3-氯-7-碘-N,N-二甲基-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪 e-5-磺醯胺、N-[(3R,4S)-3-氟吡啶-4-基]胺甲酸第三丁酯及三乙胺(替代 DIPEA)，在 120°C 下加熱 21 小時
	N-[(1S,2S,3S,5R)-8-[5-(2-甲基胺磺醯基)-7-碘-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸辛酯	629	如通用程序 1 進行製備，使用 3-氯-7-碘-N,N-二甲基-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪 e-5-磺醯胺及 N-[(1S,2R,3S,5R)-2-氟-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸辛酯，加熱 18 小時
	N-[(1S,2S,3S,5R)-2-氟-8-[5-(2-碘-1-(8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基)-3-碘-1-(8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	603	如通用程序 1 進行製備，使用[6-氯-3-碘-1-(8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-5-基]甲醇及 N-[(1S,2R,3S,5R)-2-氟-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯，在 110°C 下加熱 6 小時
	8-[5-(2-碘-1-(2-((三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-6-基]-3,8-二氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	617	如通用程序 1 進行製備，使用(6-氯-3-碘-1-[(2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基]-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇及 3,8-二氨基雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯，使用 N,N,N',N'-四甲基乙二胺，在 125°C 下加熱 2 小時

Cc1nc2nc(COCC3C[C@H](C4CC[C@H]3C4)N(C(=O)OC(C)(C)C)C5C[C@H](C5)C6C(C)C(C)C6)nc2n1COCC7C(C)C(C)C7

製備例 182：3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)硼酸

【0783】在 0℃ 下，將氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液 (1.3 M，於 THF 中，200 mL，260 mmol) 添加至 5-溴-3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶 (30.0 g，107 mmol) 於 THF (450 mL) 所形成的溶液中，並且攪拌 1.5 小時。將反應液冷卻至 -20℃ 並且添加硼酸三異丙酯 (125 mL，544 mmol)。在溫熱至 0℃ 後，將反應液攪拌 1.5 小時。將乙酸 (123 mL，2.1 mol)、水 (300 mL) 及 2-甲基四氫呋喃 (150 mL) 添加至反應混合物並且於室溫下攪拌 2 小時。在 0℃ 下，添加 5 M NaOH (500 mL) 及水 (300 mL) 並且用 3 M NaOH (150 mL) 萃取有機層。於室溫下，用 6 M HCl (大約 400 mL，pH 4) 將合併的水層酸化，且在相同溫度下攪拌 1 小時。收集沉澱，用稀 HCl (pH 3)、水清洗並且於減壓、50℃ 下乾燥一整夜，而得到標題化合物 (19.8 g)。MS: $[M+H]^+ = 246, 248$ 。

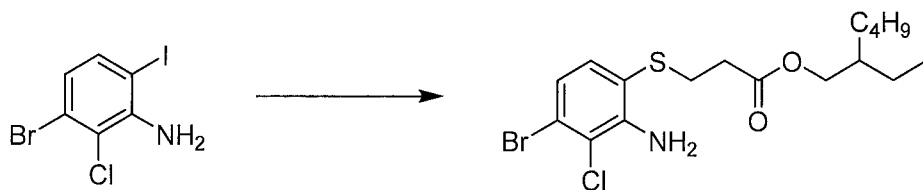
製備例 183：3-溴-2-氯-6-碘苯胺



【0784】二硫亞磺酸鈉 (8.65 g，49.7 mmol，於 30 mL

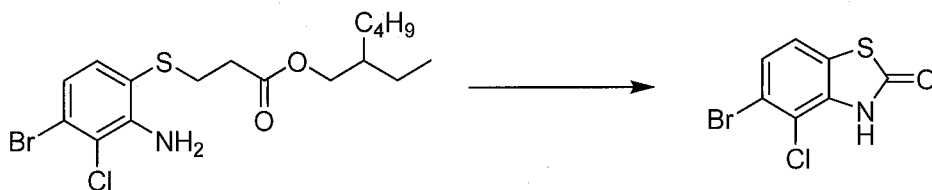
水中)添加至2-氯-3-溴-6-碘硝基苯(3.00 g, 0.276 mmol)於THF (30 mL)及MeOH (30 mL)所形成之經冰浴冷卻的溶液。於室溫下,將混合物攪拌3小時,然後,令其分溶於乙酸乙酯及飽和的含水碳酸氫鈉之間。將相分離,用乙酸乙酯萃取水相並且將合併的有機相乾燥(硫酸鎂)及濃縮,而得到標題化合物(1.76 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.42 (1H, d), 6.78 (1H, d), 4.73 (2H, br. s)。

製備例 184: 3-[(2-胺基-4-溴-3-氯苯基)硫基]丙酸 2-乙基己酯



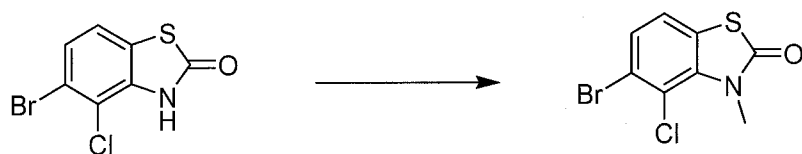
【0785】如製備例 23 進行製備,但是使用 3-溴-2-氯-6-碘苯胺,而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19 (1H, d), 6.96 (1H, d), 5.04 (2H, s), 4.03 (2H, dd), 3.00 (2H, t), 2.57 (2H, t), 1.65-1.53 (1H, m), 1.44-1.25 (9H, m), 0.98-0.85 (6H, m)。

製備例 185: 5-溴-4-氯-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑-2-酮



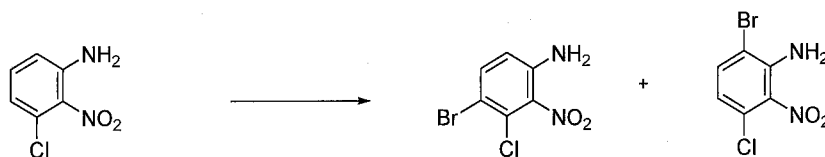
【0786】如製備例 24 進行製備，但是使用 3-[(2-胺基-4-溴-3-氯苯基)硫基]丙酸 2-乙基己酯，而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.61-8.43 (1H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.20 (1H, d)。

製備例 186：5-溴-4-氯-3-甲基-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑-2-酮



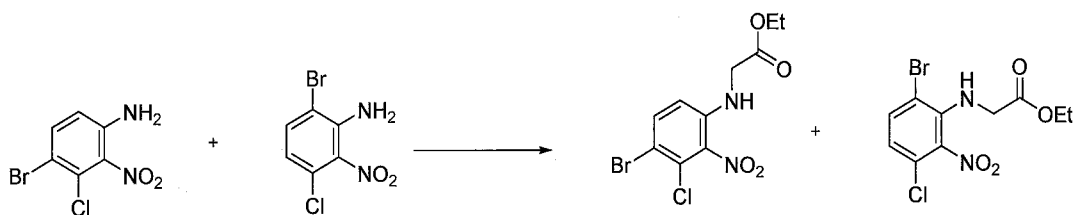
【0787】將甲基碘 (0.128 mL, 2.05 mmol) 添加至 5-溴-4-氯-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑-2-酮 (291 mg, 1.02 mmol) 及 K₂CO₃ (425 mg, 3.07 mmol) 於 DMSO (3 mL) 的溶液中。於室溫下，將混合物攪拌 3 天，然後令其分溶於乙酸乙酯及水。將相分離，用乙酸乙酯萃取水相並且用鹽水清洗合併的有機相，進行乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-20%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (208 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.47 (1H, d), 7.20 (1H, d), 3.90 (3H, s)。

製備例 187：4-溴-3-氯-2-硝基苯胺及 6-溴-3-氯-2-硝基苯胺



【0788】將3-氯-2-硝基苯胺(25 g, 145 mmol)及*N*-溴琥珀醯亞胺(25.5 g, 143 mmol)於AcOH (600 mL)所形成的溶液回流45分鐘。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冰冷的水(2 L)中。過濾收集沉澱，用冰冷的水(2x 200 mL)予以清洗並且於真空烘箱內乾燥一整夜，而得到呈異構物之混合物的標題化合物(4-溴/6-溴呈9:1比例)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 7.56 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.40 (2H, s)。

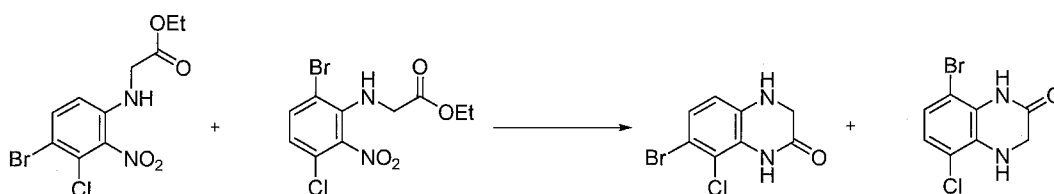
製備例 188：2-[(4-溴-3-氯-2-硝基苯基)胺基]乙酸乙酯及2-[(6-溴-3-氯-2-硝基苯基)胺基]乙酸乙酯



【0789】在140℃、氮氣下，將9:1比例之4-溴-3-氯-2-硝基苯胺及6-溴-3-氯-2-硝基苯胺(30 g, 119 mmol)、溴乙酸乙酯(133 mL, 119 mmol)與K₂CO₃ (26.4 g, 191 mmol)的混合物加熱30小時。將混合物冷卻至室溫，然後在10分鐘期間，添加1M氫氧化鈉水溶液(250 mL)。將混合物攪拌另外10分鐘，然後用DCM (3 x 30 mL)萃取。令合併的有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，5-30%，乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化。令純化的混合物自沸騰的IPA (70 mL)再結晶析出。過濾出固體，用環己烷(2 x 50 mL)清洗，並且於真

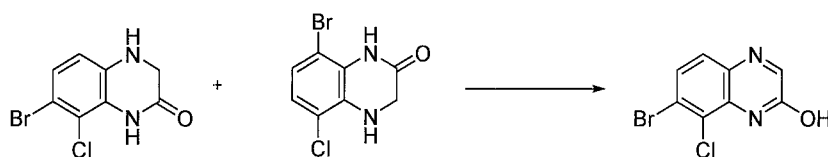
空烘箱內乾燥一整夜，而得到呈異構物之混合物形式的標題化合物 (4 g)(4-溴 /6-溴，呈 9：1 比例)。MS: $[M+H]^+ = 337$ 。

製備例 189：7-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮及 8-溴-5-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮



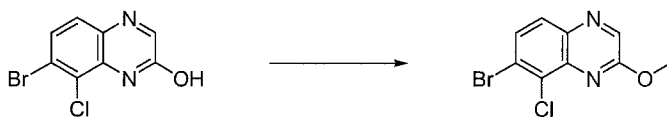
【0790】將 9：1 比例之 2-[(4-溴-3-氯-2-硝苯基)胺基]乙酸乙酯及 2-[(6-溴-3-氯-2-硝苯基)胺基]乙酸乙酯 (3.5 g，10.4 mmol)、鐵 (3.5 g，62.7 mmol) 及氯化銨 (0.555 g，10.4 mmol) 於乙醇 (75 mL) 所形成的混合物回流 30 分鐘。添加 AcOH (30 mL) 並且持續加熱 30 分鐘。用水 (300 mL) 稀釋反應混合物並且用 DCM (3x 100 mL) 萃取。令合併的有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮，而得到呈異構物之混合物形式的標題化合物 (2.8 g)(7-溴 /8-溴，呈 9:1 比例)。MS: $[M+H]^+ = 261$ 。

製備例 190：7-溴-8-氯喹啉-2-醇



【0791】將 9：1 比例之 7-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮及 8-溴-5-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮 (3.2 g, 12.2 mmol) 懸浮於 50 重量 % 含水 NaOH (1.5 mL, 29.3 mmol) 及 3 重量 % 含水 H₂O₂ (32 mL, 28.1 mmol)。將反應混合物回流 3 小時。將混合物冷卻至室溫，導致產物沉澱。添加 AcOH (1.6 mL)。過濾收集沉澱，用水清洗 (2 x 5 mL)。令固體與乙腈 (2 x 20 mL) 共沸，而得到標題化合物 (2.8 g)。MS: [M+H]⁺ = 259。

製備例 191：7-溴-8-氯-2-甲氧基喹啉



【0792】用碘甲烷 (0.74 mL, 11.9 mmol) 處理 7-溴-8-氯喹啉-2-醇 (2.8 g, 10.8 mmol) 及 K₂CO₃ (2.24 g, 16.2 mmol) 於 DMF (33 mL) 所形成的懸浮液。添加水 (300 mL) 並且過濾收集沉澱。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-100%，乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物 (1.8 g)。MS: [M+H]⁺ = 275。

製備例 192：7-溴-2,8-二氯喹啉



【0793】將氧氯化磷(V) (4.85 mL, 52.0 mmol) 添加至

7-溴-8-氯喹啉-2-醇 (3 g, 11.6 mmol) 於甲苯 (23 mL) 所形成的溶液，並且於 70°C 下，將反應混合物攪拌一整夜。藉由逐滴添加冰冷的飽和含水 NaHCO_3 (200 mL)，將反應混合物淬熄，並且於室溫下攪拌 2 小時。用 DCM (3 x 80 mL) 萃取混合物並且令合併的有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾並且於減壓下濃縮，而得到標題化合物 (2.5 g)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.13 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.07 (1H, d)。

製備例 193：7-溴-8-氯-2-氟喹啉



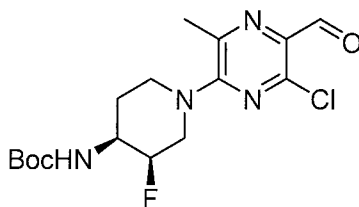
【 0794 】 將 TBAF (1M, 於 THF 中) (10.8 mL, 10.8 mmol) 添加至 7-溴-2,8-二氯喹啉 (2.5 g, 8.99 mmol) 於 DMSO (19 mL) 所形成的溶液。在 50°C 下，將反應混合物攪拌 3 小時，然後倒入水 (150 mL) 中。過濾收集沉澱，用水清洗並且風乾。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-15%，乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物 (0.85 g)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.09 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.10 (1H, d)。 ^{19}F NMR (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -71.22。

製備例 194：7-溴-8-氯-N,N-二甲基喹啉-2-胺



【0795】將二甲胺(2 M，於 THF 中)(34 mL, 68 mmol)添加至 7-溴-8-氯-2-氟喹啉(0.85 g, 3.25 mmol)於 DMSO (8.5 mL)所形成的溶液中。於真空中，將混合物濃縮並且用飽和的含水 NaHCO_3 (30 mL)稀釋該 DMSO 溶液並且用 DMM(2 x 20 mL)萃取。令合併的有機層通過相分離器並且於減壓下濃縮，而得到標題化合物(0.84 g)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288$ 。

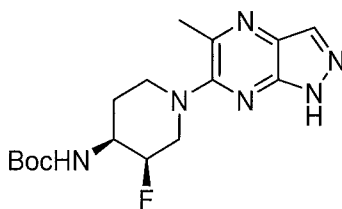
製備例 195：N-[(3R,4S)-1-(6-氯-5-甲醯基-3-甲基吡嗪-2-基)-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯



【0796】將 3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-甲醛(0.497 g, 2.6 mmol)溶於 NMP (5 mL)並且冷卻至 0°C 。先添加三乙胺(1.1 mL, 7.8 mmol)，然後添加 N-[(3R,4S)-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯(0.68 g, 3.12 mmol)。令反應液溫熱至室溫並且攪拌一整夜。添加飽和的含水碳酸氫鈉並且用乙酸乙酯(3 x)萃取混合物。令合併的有機物通過相分離器並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-60%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.494

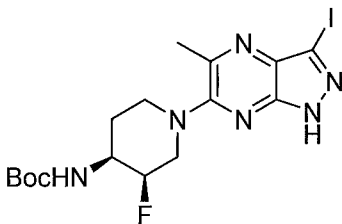
g), MS: $[M+H]^+ = 317$ 。

製備例 196: *N*-[(3*R*,4*S*)-3-氟-1-{5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯



【0797】將胼水合物(50-60%，1.3 mL，14.6 mmol)添加至 *N*-[(3*R*,4*S*)-1-(6-氯-5-甲醯基-3-甲基吡嗪-2-基)-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯(0.49 g，1.31 mmol)於 NMP (3 mL)所形成的溶液中。將反應混合物冷卻，添加水，並且用乙酸乙酯(3 x)萃取混合物。用鹽水清洗合併的有機物，予以乾燥(硫酸鎂)、過濾及蒸發。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-60%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.212 g)，MS: $[M+H]^+ = 351$ 。

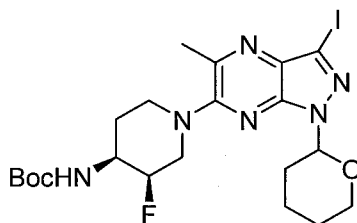
製備例 197: *N*-[(3*R*,4*S*)-3-氟-1-{3-碘-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯



【0798】將 *N*-碘琥珀醯亞胺(0.2 g，0.9 mmol)添加至

N-[(3*R*,4*S*)-3-氟-1-{5-甲基-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯(0.212 g, 0.6 mmol)於 DMF (3 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將反應液攪拌一整夜。添加另外的 *N*-碘琥珀醯亞胺(0.1 g, 0.45 mmol)並且攪拌 3 小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和的含水 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、飽和的含水 NaHCO_3 、然後鹽水清洗。將有機相乾燥(硫酸鎂)、進行過濾並且於真空中濃縮，而得到標題化合物(0.25 g)，MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$ 。

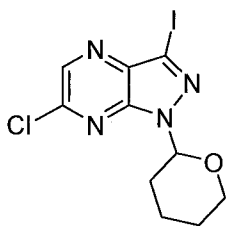
製備例 198： *N*-[(3*R*,4*S*)-3-氟-1-[3-碘-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯



【0799】 將 3,4-二氫-2*H*-哌喃(0.14 mL, 1.57 mmol)添加至 *N*-[(3*R*,4*S*)-3-氟-1-{3-碘-5-甲基-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯(0.25 g, 0.52 mmol)及對甲苯磺酸(0.01 g, 0.05 mmol)於 DMC(5 mL)所形成之在 0 °C 下的溶液中。令反應液溫熱至室溫並且攪拌一整夜，然後用 DCM 稀釋並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗。藉由通過相分離器，將有機層乾燥，然後進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/石油)，將殘

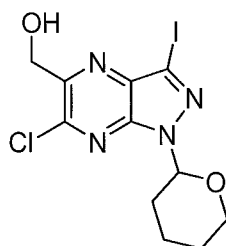
留物純化，而得到標題化合物(0.183 g)，MS: $[M+H]^+ = 561$ 。

製備例 199： 6-氯-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪



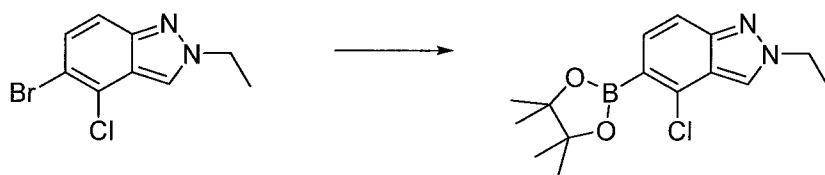
【0800】 將 3,4-二氫-2*H*-哌喃(9.76 mL, 107 mmol)添加至 6-氯-3-碘-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪(10 g, 35.7 mmol)及對甲苯磺酸(0.614 g, 3.57 mmol)於 DCM (100 mL)所形成之在 0℃ 下的溶液中。令反應液溫熱至室溫並且攪拌一整夜，然後用 DCM 稀釋並且先後用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗。藉由通過相分離器，將有機層乾燥，然後進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-20%，乙酸乙酯/石油)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(7 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.79 (1H, s), 5.92 (1H, dd), 3.94 (1H, d), 3.80-3.67 (1H, m), 2.45-2.17 (1H, m), 2.15-1.91 (2H, m), 1.91-1.68 (1H, m), 1.59 (1H, s), 1.54-1.41 (1H, m)。

製備例 200： [6-氯-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基]甲醇



【0801】將 6-氯-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪(0.191 g, 0.525 mmol)及肆(9*H*-呋啶-9-基)苯-1,3-二甲腈(0.004 g, 0.00525 mmol)稱重放入微波用小玻璃瓶。添加已藉由通入氮氣20分鐘而去氧化的甲醇(4 mL)及DMSO (2 mL)，然後添加過乙酸第三丁酯 (50重量%，於無臭礦油精內，0.75 mL, 2.36 mmol)及TFA (0.4 mL, 5.25 mmol)。用氮氣沖洗反應容器，用壓邊蓋予以密封並且用藍色LED光照射一整夜。將反應液濃縮，然後用乙酸乙酯稀釋並且先後用飽和的含水碳酸鈉及鹽水清洗。藉令有機相通過相分離器而乾燥並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-30%，乙酸乙酯/石油)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(0.082 g)，MS: $[M-H]^+ = 394$ 。

製備例 201：4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶

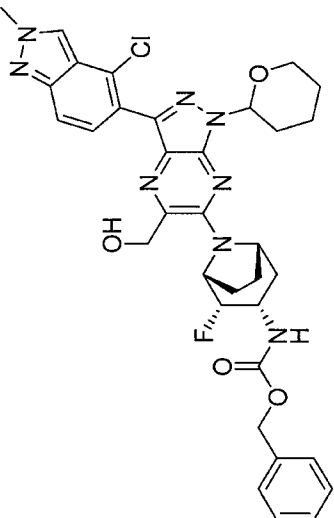
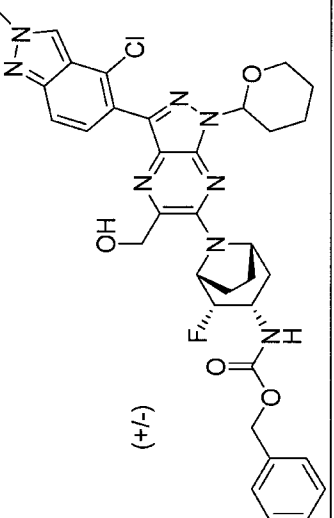
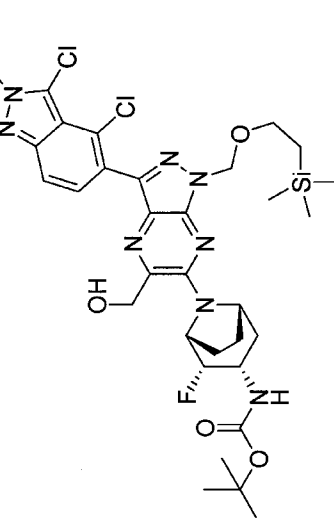


【0802】將氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液(1.3 M，於 THF 中)(5.93 mL，7.71 mmol)添加至 5-溴-4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶(1.00 g，3.85 mmol)於 THF (10 mL)所形成之 0°C 的溶液中，並且將反應液攪拌 4 小時。使用丙酮-冰浴冷卻至 -10°C 後，添加 2-異丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(2.36 mL，11.6 mmol)並且於 -10°C 下持續攪拌 30 分鐘。用飽和的含水氯化銨及水淬熄反應液並且用乙酸乙酯(3 x)萃取。用鹽水清洗合併的有機物，進行乾燥(硫酸鎂)及蒸發。將殘留物溶於 IPA 並且蒸發，然後再懸浮於最少量的 IPA (3 mL)並且冷卻至 0°C。在攪拌的同時，逐滴添加水(25 mL)並且在 0°C 下，將所產生的懸浮液攪拌 1 小時。過濾收集固體，先用最少體積之 8 : 1 H₂O : IPA (5 mL)清洗，然後用石油(3x)清洗。於真空中，將固體乾燥，而得到標題化合物。MS: [M+H]⁺ = 307。

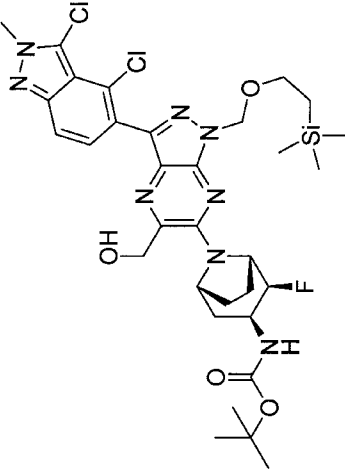
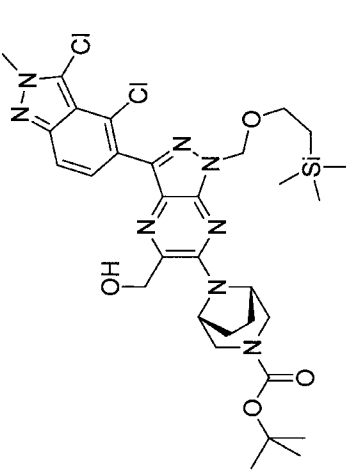
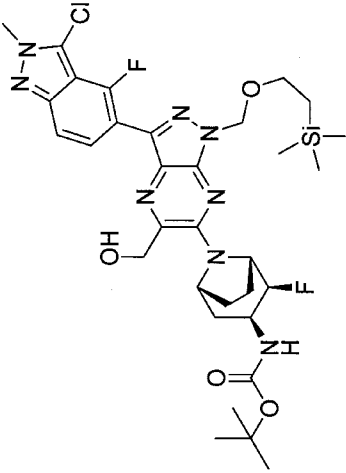
【0803】下文所列之表 8 的化合物係依與通用程序 2 類似的方法，使用對應的芳基鹵及硼酸酯或硼酸(以所指出的任何顯著變異)，製備得的。

8
表

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[(1R,2S,3S,5S)-8-[3-(4-氯-2-乙基-2H-呋唑-5-基)-5-(脛甲基)-1-(氧雜環己-2-基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	689	如通用程序 2 進行製備，但是使用 N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-8-[5-(脛甲基)-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯及 4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-呋唑，在 60°C 下加熱 2 小時
	N-[(1R,2S,3S,5S)-8-[3-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-呋唑-5-基)-5-(脛甲基)-1-(氧雜環己-2-基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	693	如通用程序 2 進行製備，但是使用 N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-8-[5-(脛甲基)-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯及 3-氯-4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-呋唑，在 60°C 下加熱 2 小時
	N-[(1S,2S,3S,5R)-8-[7-(5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氮雜咪唑-6-基)-5-(二甲基胺磺基)-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	695	如通用程序 2 進行製備，使用 N-[(1S,2S,3S,5R)-8-[5-(二甲基胺磺基)-7-碘-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯及 5-氯-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3,4-二氮雜咪唑-4-酮及 1,4-二噁烷(作為溶劑)

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-8-[3-(4-氯-2-甲基-5-(<i>羟</i> 甲基)-1- <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	675	如通用程序 2 進行製備，使用 <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-氟-8-[5-(<i>羟</i> 甲基)-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯及 1,4-二噁烷(作為溶劑)
	消旋- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-8-[3-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-(<i>羟</i> 甲基)-1-(氧雜環己-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	675	如通用程序 2 進行製備，使用消旋- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-氟-8-[5-(<i>羟</i> 甲基)-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯及 1,4-二噁烷(作為溶劑)
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-(<i>羟</i> 甲基)-1-[2-(三甲基矽基)乙氧基]氨基]-1- <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	721	如通用程序 2 進行製備，使用 <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-氟-8-[5-(<i>羟</i> 甲基)-3-碘-1-[2-(三甲基矽基)乙氧基]-1- <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(作為溶劑)，在 50°C 下 2 小時，藉由 KP-NH 氧化矽(梯度洗提，20-50%乙酸乙酯/石油)進行純化

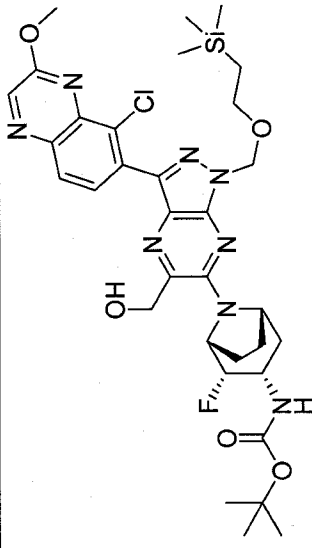
化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[(3R,4S)-1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-6-基]-3-氟苯基]-4-基]胺甲酸第三丁酯	599	如通用程序 2 進行製備，使用 N-[(3R,4S)-3-氟-1-[3-碘-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-6-基]吡啶-4-基]胺甲酸第三丁酯，於 70°C 下加熱 2 小時
	N-[(1S,2S,3S,5R)-8-[3-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-5-(經甲基)-1-(氧雜環己-2-基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯	675	如通用程序 2 進行製備，使用 N-[(1S,2S,3S,5R)-2-氟-8-[5-(經甲基)-3-碘-1-(氧雜環己-2-基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-6-基]-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯
	N-[(3R,4S)-1-[7-(4-氯-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯並噁唑-5-基)-5-(二甲基胺磺基)-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基]-3-氟苯基]-4-基]胺甲酸第三丁酯	640	如通用程序 2 進行製備，使用 N-[(3R,4S)-1-[5-(二甲基胺磺基)-7-碘-5H-吡唑並[2,3-b]吡嗪-3-基]-3-氟苯基]-4-基]胺甲酸第三丁酯及 4-氯-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2,3-二氫-1,3-苯並噁唑-2-酮

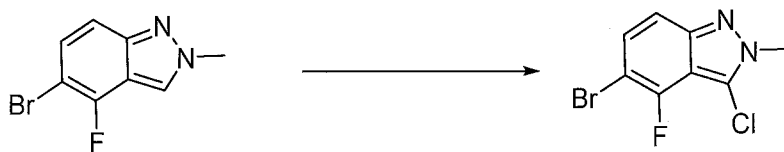
化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[(1S,2S,3S,5R)-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(經甲基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	721	如通用程序 2 進行製備，使用 N-[(1S,2S,3S,5R)-2-氟-8-[5-(經甲基)-3-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯、(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸及 1,4-二噁烷(作為溶劑)，在 50°C 下 5 小時，藉由 Biotage KP-NH 管柱層析法(洗提，15%乙酸乙酯/石油至 50%乙酸乙酯/石油)進行純化
	8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(經甲基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-6-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	689/691	如通用程序 2 進行製備，使用 8-[5-(經甲基)-3-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-6-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯、3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吡唑、K ₃ PO ₄ 及 1,4-二噁烷(作為溶劑)，在 40°C 下 4 小時。
	N-[(1S,2S,3S,5R)-8-[3-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(經甲基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	705	如通用程序 2 進行製備，使用 N-[(1S,2S,3S,5R)-2-氟-8-[5-(經甲基)-3-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯、3-氯-4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吡唑及 1,4-二噁烷(作為溶劑)，在 50°C 下 7 小時，藉由 Biotage KP-NH 管柱層析法(15%乙酸乙酯/石油至 50%乙酸乙酯/石油洗提)進行純化。

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[(1R,2S,3S,5S)-8-[3-(3-氯-2-乙基-4-氟-2H-吡唑-5-基)-5-(羥甲基)-1-{[2-(三甲基矽基]甲基}-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	719	如通用程序 2 進行製備，由 3-氯-2-乙基-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吡啶及 N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-8-[5-(羥甲基)-3-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯開始，使用 K ₃ PO ₄ 及雙(二-第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鈣(II)，於 50°C 下加熱 3 小時
	N-[內-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(羥甲基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯	703	如通用程序 2 進行製備，由(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸及 N-[(1R,3S,5S)-8-[5-(羥甲基)-3-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯開始，使用 K ₃ PO ₄ 及雙(二-第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鈣(II)，於 50°C 下加熱 3 小時

【0804】列於下文之表9的化合物係依與通用程序3類似的方式，使用對應的芳基鹵，以所指出之任何顯著變異，製備得的。

表 9

化合物	化合物名稱	NMR 或 MS : [M+H] ⁺ m/z	程序
	N-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-8-[3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-5-(<i>經</i> 甲基)-1-{2-(三甲基矽基)乙氧基}甲基]-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]胺甲酸第三丁酯	715	如通用程序 3 進行製備，使用 7-溴-8-氯-2-甲氧基喹啉及 N-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-氟-8-[5-(<i>經</i> 甲基)-3-碘-1-{2-(三甲基矽基)乙氧基}甲基]-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]胺第三丁酯

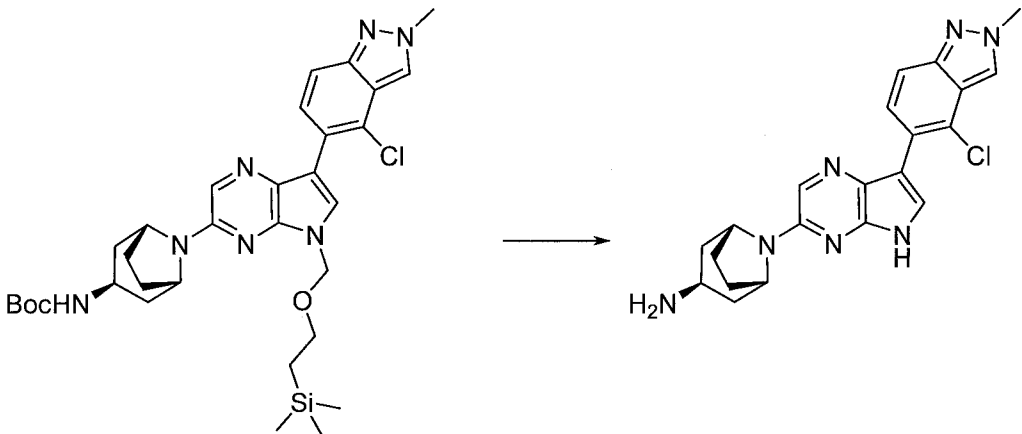
製備例 202：5-溴-3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吡啶

【0805】將 5-溴-4-氟-2-甲基-2*H*-吡啶 (2.6 g, 11.4 mmol) 溶於 DMF (22.7 mL, 11.4 mmol)，並且添加 *N*-氯琥珀醯亞胺 (1.67 g, 12.5 mmol) 及對甲苯磺酸單水合物 (10 mg)。於室溫下，將反應混合物攪拌 60 小時。將水 (100 mL) 添加至反應液並且過濾出所產生的沉澱。將粗製固體乾裝填於矽膠並且藉由矽膠層析法 (梯度洗提，0-20% 己烷/乙酸乙酯)，予以純化，而得到標題化合物 (0.972 g)。
MS: $[M+H]^+ = 263$ 。

式(I)化合物之製備的通用程序

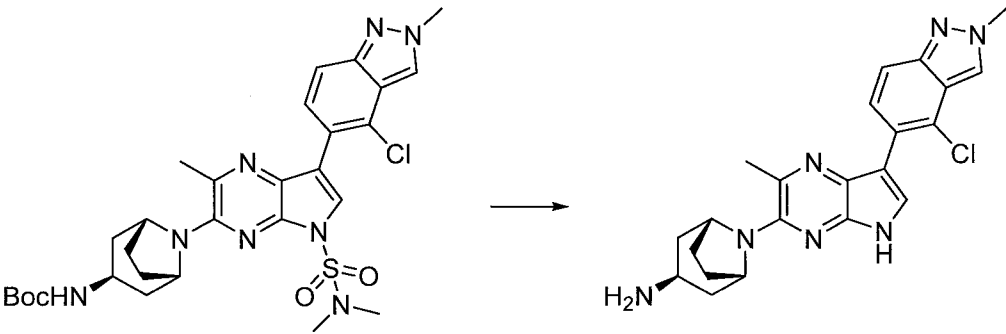
【0806】下面的程序係例示下文之表 10 及表 11-17 所列之實施例 1-44 及實施例 45-150 的製備所用之通用方法。

方法 1：內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡咯並 [2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛-3-胺



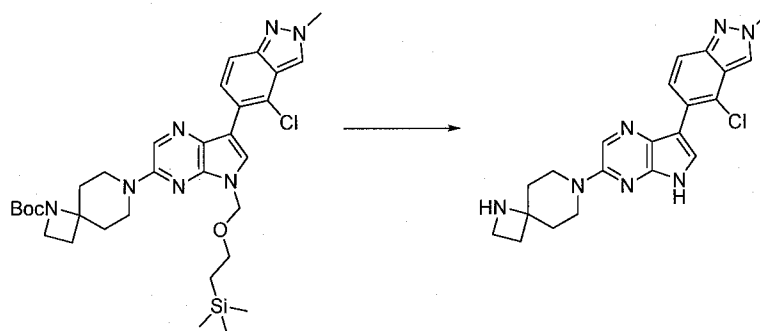
【0807】將三氟乙酸(2.5 mL)添加至*N*-[*內*-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(261 mg, 0.45 mmol)(溶於2.5 mL DCM中)，並且將混合物攪拌1.0小時。添加額外的三氟乙酸(1.0 mL)並且將反應液攪拌30分鐘。於真空中濃縮反應液並且將乙二胺(2.0 mL)添加至溶於甲醇(2.0 mL)的殘留物中。將反應液攪拌18小時，並且過濾出所形成的固體，用甲醇清洗二次並且於真空烘箱內乾燥，而得到標題化合物(0.09 g)。

方法2：*內*-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-2-甲基-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺



【0808】將 *N*-[*內*-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(二甲基胺磺基)-2-甲基-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯小心地溶於含水(0.1 mL)的 TFA (2 mL) 中。將三氟甲烷磺酸(2 mL)小心地添加至反應混合物，然後於微波下，將反應混合物加熱至 90 °C，歷時 2 小時。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應液，用飽和的含水碳酸鈉予以清洗，以去除酸類。藉由通過相分離匣，將有機層乾燥，然後，於減壓下進行濃縮。藉由在 KP-NH 管柱上進行的管柱層析法(梯度洗提，0-10%，乙酸乙酯/甲醇)，將殘留物純化，而得到標題化合物(0.02 g)。

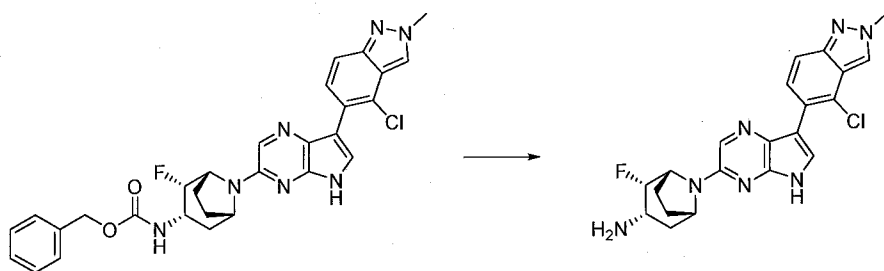
方法 3：7-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



【0809】在 0°C 下，將 TMSOTf (0.091 mL，0.51 mmol) 添加至 7-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.26 mmol)、2,6-二甲吡啶(0.089 mL，0.77 mmol)、及 DCM (2.6 mL) 的混合物中，歷時 1.5 小時。於 0°C 下，將另外的 2,6-二甲吡啶(0.089 mL，0.77 mmol) 及 TMSOTf

(0.091 mL, 0.51 mmol)添加至反應混合物。在0℃下，將混合物攪拌1.5小時。於0℃下，將另外的2,6-二甲吡啶(0.089 mL, 0.77 mmol)及TMSOTf (0.091 mL, 0.51 mmol)添加至反應混合物。在0℃下，將混合物攪拌1.5小時。用飽和的含水碳酸氫鈉淬熄反應混合物並且進行過濾。藉由KP-NH管柱(乙酸乙酯-甲醇=1:0至4:1)，將固體純化並且用DCM研磨，而得到標題化合物(64 mg)。

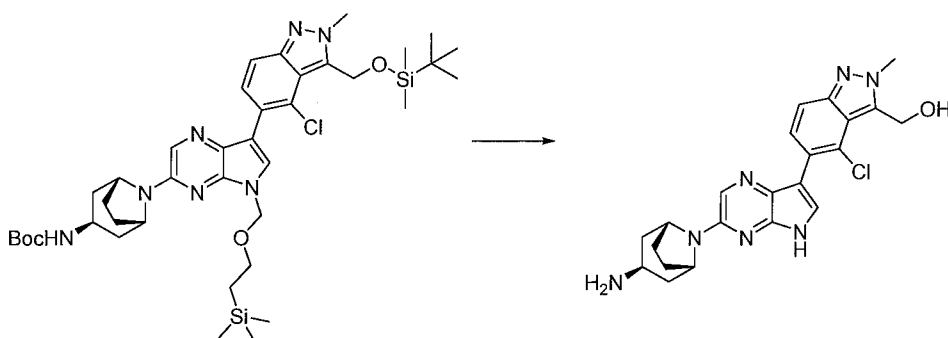
方法4：消旋-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺



【0810】在室溫、氮氣下，將三乙胺(37 uL, 0.26 mmol)及Et₃SiH (0.211 mL, 1.32 mmol)添加至Pd(OAc)₂ (7 mg, 0.03 mmol)於無水DCM (0.66 mL)所形成之已攪拌的懸浮液中。於室溫下攪拌5分鐘後，在室溫、氮氣下，添加消旋-*N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(37 mg, 0.07 mmol)(於0.4 mL DCM中)。於室溫下，將反應混合物攪拌1小時。對混合物進行過濾，並且於真空中濃縮濾液。藉由在KP-NH管柱上進行的

管柱層析法(梯度洗提，0-5%，甲醇/乙酸乙酯)，將殘留物純化，而得到標題化合物(15 mg)。

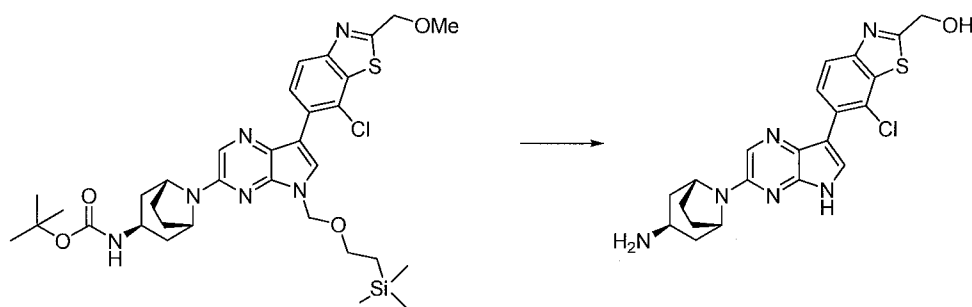
方法 5：5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基]-4-氯-2-甲基-2*H*-呔啉-3-基}甲醇甲烷磺酸鹽



【0811】將 *N*-[內-8-[7-(3-{[(第三丁基二甲基矽基)氧基]甲基}-4-氯-2-甲基-2*H*-呔啉-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯溶於 TFA/DCM (1：1，3.89 mL)並且攪拌2小時。於真空中，將反應液濃縮並且將殘留物容於甲醇(1.0 mL)。於 0℃ (冰浴)下，添加乙二胺(1.0 mL)。攪拌1小時後，逐滴添加水並且過濾出所生成的固體，用水及少量的甲醇清洗。於真空烘箱內，將固體乾燥18小時。將固體(83 mg)溶於 THF (0.75 mL)並且於室溫下，添加在 THF 中的氟化四丁基銨(1M，0.20 mL)。攪拌1小時後，添加另外之在 THF 中的氟化四丁基銨(1M，0.3 mL)。攪拌30分鐘後，將反應液倒入冰水並且用乙酸乙酯(3 x)萃取。用飽和的鹽水溶液(2 x)清洗合併的有機層並且

於真空中濃縮。於 THF 中，將殘留物漿化並且進行過濾。於真空烘箱內，將固體乾燥，而得到 5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-4-氯-2-甲基-2*H*-呔唑-3-基)甲醇(16 mg)。於甲醇(0.37 mL)中，將固體漿化並且添加甲烷磺酸(於甲醇中，1M，37 μ L)，攪拌5分鐘並且於真空中濃縮，而得到標題化合物(20 mg)。

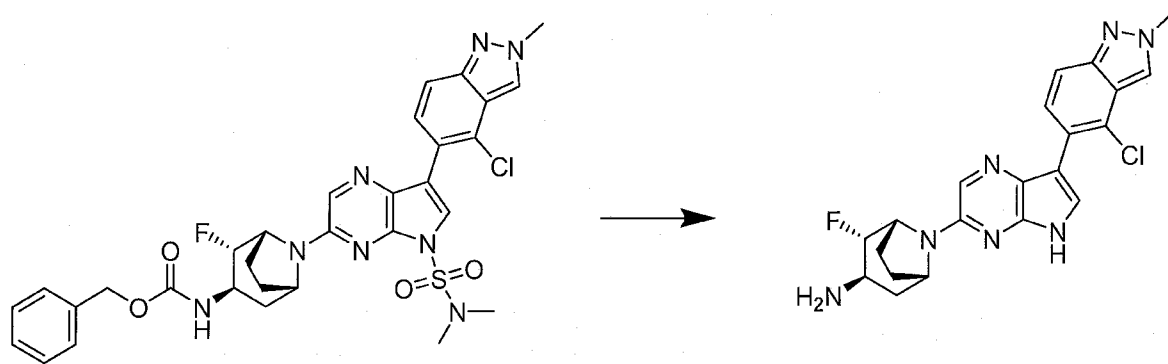
方法 6：(6-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-7-氯-1,3-苯並噻唑-2-基)甲醇氫氯酸鹽



【0812】將 *N*-[內-8-{7-[7-氯-2-(甲氧基甲基)-1,3-苯並噻唑-6-基]-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(40 mg，0.06 mmol)溶於 DCM (2 mL)，添加 TFA (1 mL)並且於室溫下、氮氣中，將反應液攪拌16小時。將溶劑蒸發並且令反應液與甲苯共沸(3x)，以去除所有的 TFA。將殘留物再溶於甲醇(2 mL)並且於 0℃ 下，逐滴添加乙二胺(1 mL)並且將反應液攪拌3小時。將反應液蒸發並且令殘留物分溶於乙酸乙酯及水。用乙酸乙酯(2x)萃取分

離出的水層，並且用鹽水清洗合併的有機物，進行乾燥(硫酸鎂)及蒸發。將殘留物再溶於 DCM (2 mL) 並且於 0℃ 下，在 2 小時期間，逐滴且逐份添加 BBr₃ 溶液 (1M，於 DCM 中，0.26 mL，0.26 mmol)，並且在室溫下，將反應液攪拌 16 小時。用水淬熄反應液，然後進行蒸發。藉由於逆相 C18 矽膠上進行之管柱層析法 (梯度洗提，5-95%，MeCN/H₂O + 0.1% 甲酸)，將殘留物純化。用過量的 2M 含水 HCl 處理產物餾份，而得到標題化合物 (4 mg)。

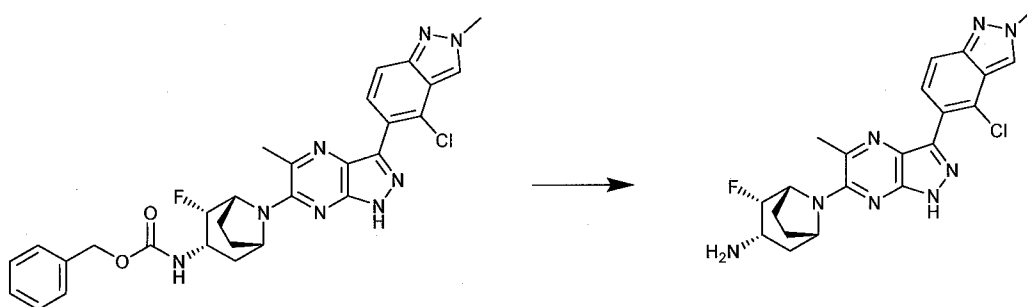
方法 7：(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺



【0813】將 TFA/三氟甲烷磺酸 (1：1，1.06 mL) 中的 *N*-[(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(二甲基胺磺基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯 (141 mg，0.21 mmol) 加熱至 90-100℃，歷時 1 小時。將反應液冷卻至室溫並且倒入冰中，然後用固體碳酸鉀鹼化至 pH 10。用乙酸乙酯 (2x) 萃

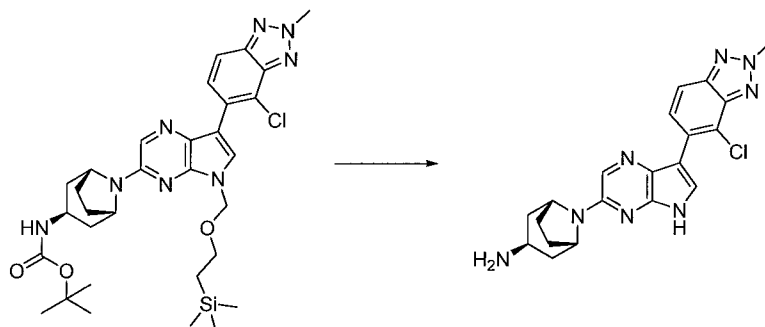
取該懸浮液，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由在 C18 矽膠上進行逆相管柱層析法(梯度洗提，5-95%，(0.1%，TFA/MeCN)/(0.1%，TFA/水)，將殘留物純化，而得到標題化合物(19 mg)。

方法 8：(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺



【0814】 在室溫下，將 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯(0.097 g，0.18 mmol)於甲烷磺酸(0.776 mL)所形成的混合物攪拌2小時。將混合物小心地添加至快速攪拌之飽和含水碳酸鈉、水與 CHCl₃/IPA (3：1)的混合物中，並且將相分離，且用 CHCl₃/IPA (3：1)萃取水相(2x)。用水清洗有機萃出物，進行乾燥(硫酸鈉)、過濾及濃縮。用第三丁基甲基醚與石油之1：1混合物研磨粗製物，然後令其溶於乙醇，接著添加過量 HCl (2M，於乙醚中)，並且將混合物濃縮，而得到呈氫氯酸鹽的標題化合物(0.0681 g)。

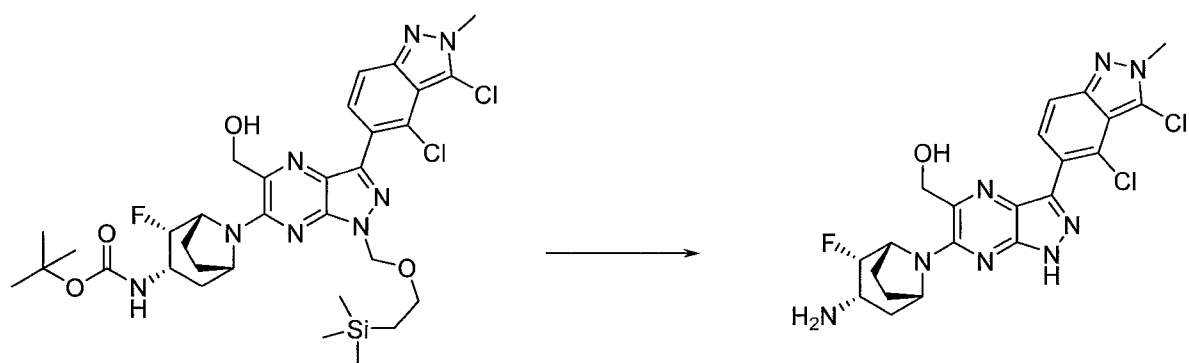
方法 9：內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-1,2,3-苯並三唑-5-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺



【0815】於室溫下，將TFA (0.500 mL，6 mmol)添加至 *N*-[內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2*H*-1,2,3-苯並三唑-5-基)-5-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基]-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(38.0 mg，0.0594 mmol)於CHCl₃ (1.00 mL)所形成的溶液中。於60℃下，將混合物攪拌1小時。於真空中將反應液濃縮並且將乙二胺(0.200 mL，3 mmol)添加至溶於甲醇(1.00 mL)的殘留物中。於室溫下，將反應液攪拌18小時，並且過濾出所形成的固體，用甲醇清洗二次並且於真空烘箱內乾燥，而得到標題化合物(22 mg)。

方法 10

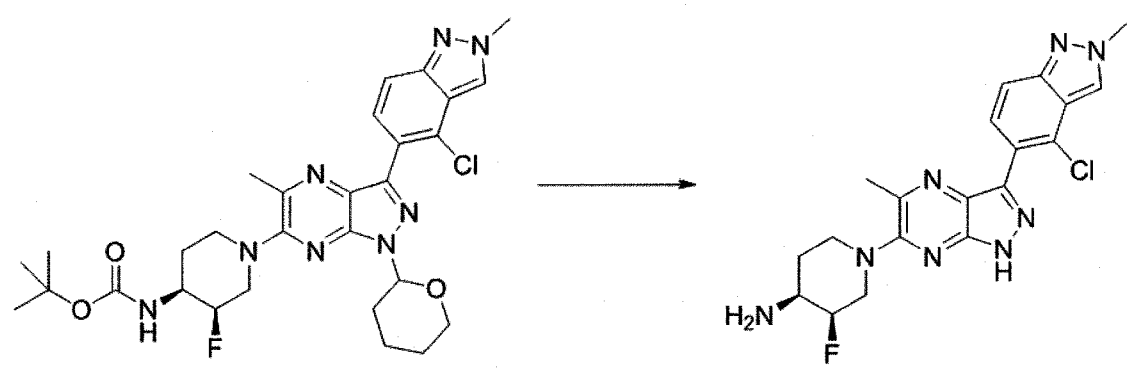
{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇(實施例 80)



【 0816 】 將 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡唑-5-基)-5-(羥甲基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(0.184 g, 0.26 mmol)溶於 DCM (1.28 mL)，並且逐滴添加 TFA (1.28 mL)。於室溫下，將反應液攪拌 1.5 小時。緩慢地添加飽和的含水碳酸氫鈉直到該水溶液達到鹼性 pH 為止。用 DCM 及乙酸乙酯稀釋水相。水層及有機層皆與已形成的膠狀物分離。將膠狀物溶於 IPA 並且添加含水氨(2.0 mL)。將該溶液攪拌 10 分鐘，然後進行濃縮直到沉澱形成為止。過濾出沉澱物，用水清洗，並且於真空烘箱中、40℃ 下，進行乾燥，而得到標題化合物(0.095 g)。

方法 11

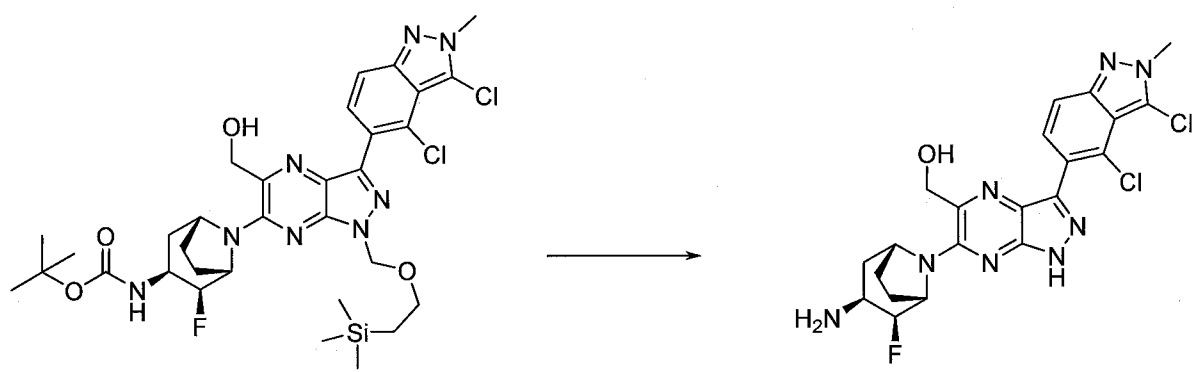
(3*R*,4*S*)-1-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡唑-5-基)-5-甲基-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-3-氟哌啶-4-胺



【 0817 】 將 *N*-[(3*R*,4*S*)-1-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-1,2,4-三唑-5-基)-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-3-氟哌啶-4-基]胺甲酸第三丁酯(0.066 g，0.11 mmol)於甲醇(3 mL)及HCl (4 M，於1,4-二噁烷中，3 mL)所形成的溶液攪拌2小時。將溶劑蒸發並且用乙醚研磨殘留物，而得到標題化合物(0.037 g)。

方法 12

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-1,2,4-三唑-5-基)-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-5-基} 甲醇

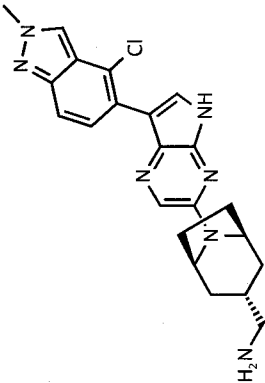
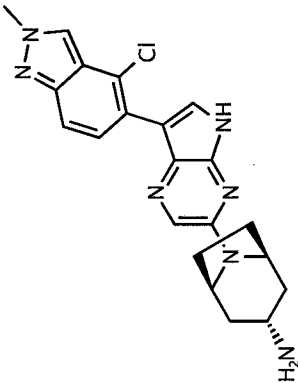


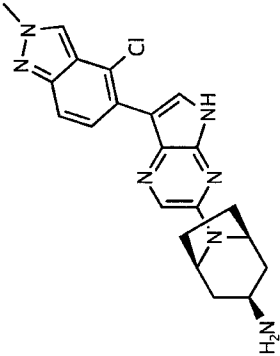
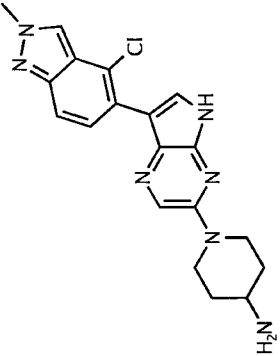
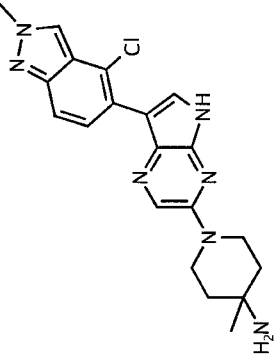
【 0818 】 將甲烷磺酸(0.72 mL，11.1 mmol)添加至 *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-1,2,4-三唑-5-基)-5-(羥

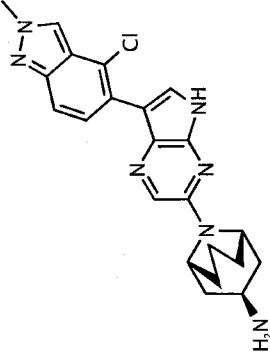
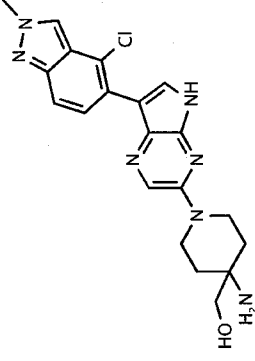
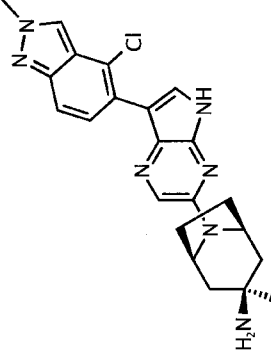
甲基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(0.4 g, 0.554 mmol)於DCM (6 mL)及水(0.24 mL)所形成之在室溫下的溶液中。將混合物快速地攪拌30分鐘。將反應混合物小心地添加至飽和含水碳酸鈉溶液與CHCl₃/IPA (3:1)之已快速攪拌過的混合物中。將相分離，並且將水相進一步萃取至CHCl₃/IPA (3:1)(2x)。將該CHCl₃/IPA溶液與5 mL氨水溶液一起攪拌1.5小時，然後添加30%鹽水溶液。將相分離，並且將有機萃出物乾燥(硫酸鈉)，進行過濾及濃縮。添加第三丁基甲基醚(10 mL)並且於53°C下，在蒸發器(非真空)上旋轉30分鐘，然後，藉由吸管移除冷卻的溶劑；重複此方法(1x)。將固體懸浮於正丙醇(15體積)並且於100°C下加熱1小時，然後冷卻並且過濾收集固體產物，用正丙醇(10體積)清洗。在50°C下、真空中，將固體乾燥，而得到標題化合物(198 mg)。

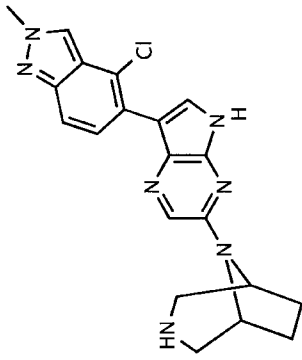
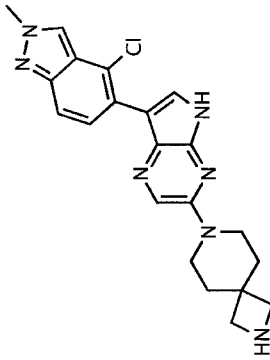
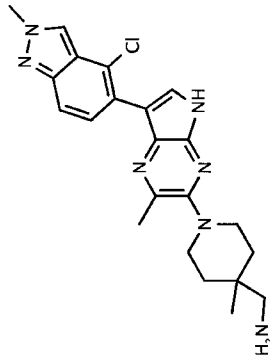
表 10：實施例 1-44

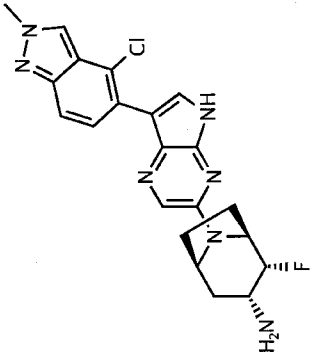
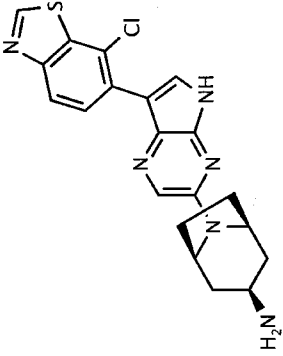
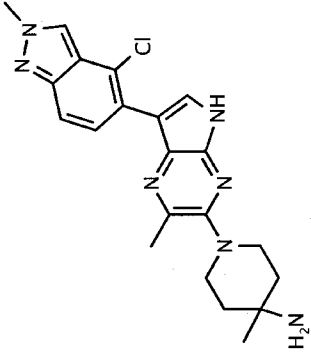
【0819】藉由遵循與式(I)化合物之製備的通用程序所敘述者(例如，方法1-12)相似及/或類似的方法，由對應之經*N*-Boc、*N*-CBz、*N*-SO₂NMe₂、SEM或2-氧雜環己基保護的衍生物，以所指出之任何顯著變異，製備得表10所列出的化合物。標題化合物係以自由鹼或適當鹽的形式直接單離出來，未進一步純化，或是，例如，使用質量定向的製備型HPLC、層析法、結晶法或研磨法進行純化且轉化為適當的鹽類。

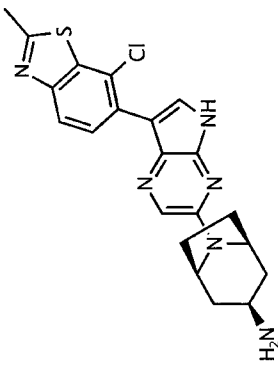
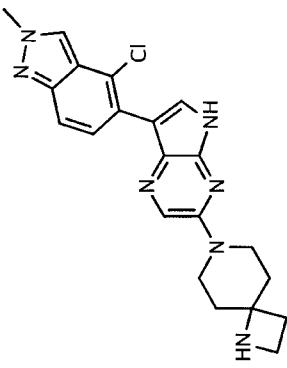
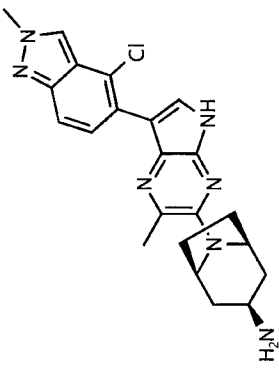
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
1		1-[外-8-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]甲胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.65 (1 <i>H</i> , s), 8.44 (1 <i>H</i> , s), 8.10 (1 <i>H</i> , s), 7.95 (1 <i>H</i> , d), 7.70 (1 <i>H</i> , s), 7.61 (1 <i>H</i> , d), 4.62 (2 <i>H</i> , s), 4.21 (3 <i>H</i> , s), 2.29 (2 <i>H</i> , d), 2.07-1.91 (3 <i>H</i> , m), 1.81 (2 <i>H</i> , d), 1.57 (2 <i>H</i> , d), 1.40 (2 <i>H</i> , t).	422	1, 藉由製備型 HPLC (TFA 方法) 純化
2		外-8-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.70 (1 <i>H</i> , s), 8.44 (1 <i>H</i> , s), 8.13 (1 <i>H</i> , s), 7.94 (1 <i>H</i> , d), 7.71 (1 <i>H</i> , s), 7.64-7.59 (1 <i>H</i> , m), 4.59 (2 <i>H</i> , s), 4.21 (3 <i>H</i> , s), 3.23-3.15 (1 <i>H</i> , m), 2.10-1.92 (2 <i>H</i> , m), 1.90-1.75 (2 <i>H</i> , m), 1.75-1.61 (2 <i>H</i> , m), 1.49 (2 <i>H</i> , t).	408	1

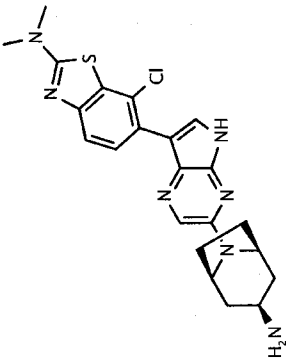
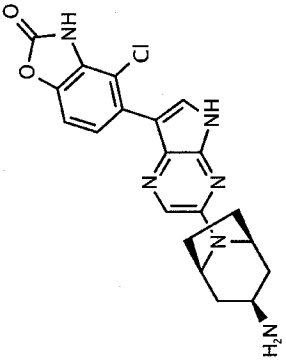
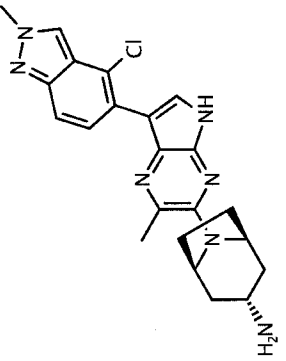
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
3		內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> - 咪唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並 [2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜 雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.64 (1 <i>H</i> , s), 8.44 (1 <i>H</i> , s), 8.09 (1 <i>H</i> , s), 7.94 (1 <i>H</i> , d), 7.68 (1 <i>H</i> , s), 7.61 (1 <i>H</i> , d), 4.53 (2 <i>H</i> , s), 4.21 (3 <i>H</i> , s), 3.23-3.14 (1 <i>H</i> , m), 2.41-2.36 (2 <i>H</i> , m), 2.15-2.06 (2 <i>H</i> , m), 1.96 (2 <i>H</i> , s), 1.78-1.53 (2 <i>H</i> , m), 1.44 (2 <i>H</i> , d).	408	1
4		1-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -咪 唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]哌啶-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.63 (1 <i>H</i> , s), 8.44 (1 <i>H</i> , s), 8.25 (1 <i>H</i> , s), 7.94 (1 <i>H</i> , d), 7.73 (1 <i>H</i> , s), 7.61 (1 <i>H</i> , dd), 4.27-4.14 (5 <i>H</i> , m), 3.05-2.95 (2 <i>H</i> , m), 2.87-2.78 (1 <i>H</i> , m), 1.80 (2 <i>H</i> , d), 1.36-1.21 (2 <i>H</i> , m).	382	1
5		1-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -咪 唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-4-甲基哌啶- 4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.63 (1 <i>H</i> , s), 8.44 (1 <i>H</i> , s), 8.25 (1 <i>H</i> , s), 7.94 (1 <i>H</i> , d), 7.72 (1 <i>H</i> , s), 7.61 (1 <i>H</i> , dd), 4.20 (3 <i>H</i> , s), 3.78-3.68 (2 <i>H</i> , m), 3.62-3.51 (2 <i>H</i> , m), 1.57-1.41 (5 <i>H</i> , m), 1.09 (3 <i>H</i> , s).	396	1

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
6		內-9-[7-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.64-11.45 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.97-7.91 (1H, m), 7.71-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, dd), 4.80 (2H, d), 4.21 (3H, s), 2.48-2.37 (1H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.18-2.03 (1H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.56-1.38 (3H, m), 1.31-1.16 (2H, m).	422	1
7		{4-胺基-1-[7-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]哌啶-4-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.32 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.60 (1H, d), 4.27 (3H, s), 4.04-3.95 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.63-3.53 (2H, m), 2.08-1.96 (2H, m), 1.92-1.81 (2H, m).	412	1, 藉由製備型 HPLC (TFA 方法) 純化
8		內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺甲磺酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.70 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.84-7.53 (5H, m), 4.72-4.60 (2H, m), 4.21 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.21-2.11 (2H, m), 2.09-2.02 (2H, m), 2.02-1.94 (2H, m), 1.94-1.83 (2H, m), 1.08 (3H, s).	422	1

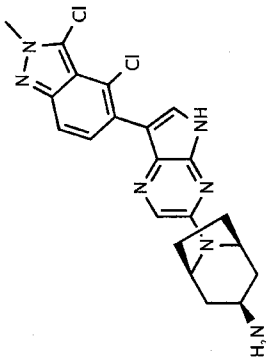
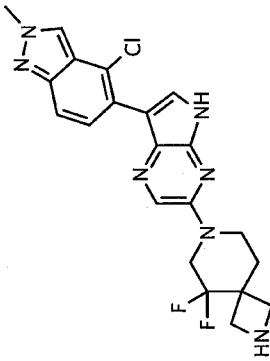
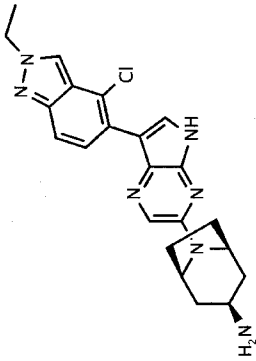
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
9		4-氯-5-(3-{3,8-二氮雜雙 環[3.2.1]辛-8-基}-5 <i>H</i> -吡 咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基)-2- 甲基-2 <i>H</i> -呋唑	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.31 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.62-7.57 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.26 (3H, s), 3.16 (2H, d), 2.70 (2H, d), 2.18-1.98 (4H, m).	394	1, 藉由製備型 HPLC (基本方法)純化
10		7-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -呋 唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-2,7-二氮雜 螺[3.5]壬烷	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.02-11.22 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.74 (1H, s), 7.61 (1H, dd), 4.21 (3H, s), 3.57-3.46 (4H, m), 3.27 (4H, s), 1.86-1.75 (4H, m).	408	1
11		1-{1-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> - 呋唑-5-基)-2-甲基-5 <i>H</i> -吡 咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-4- 甲基哌啶-4-基}甲胺二氫 氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.06 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.08 (3H, s), 7.92 (1H, t), 7.82 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 4.22 (3H, s), 3.68-3.54 (2H, m), 3.54-3.39 (2H, m), 2.85-2.76 (2H, m), 2.56 (3H, s), 1.78-1.67 (2H, m), 1.59 (2H, d), 1.11 (3H, s).	424	1, 藉由製備型 HPLC (TFA 方法)純化

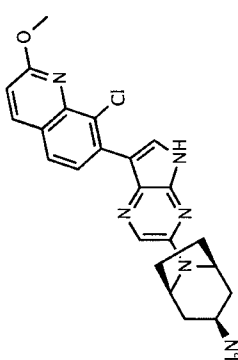
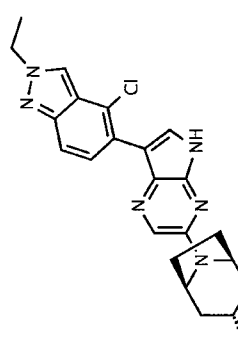
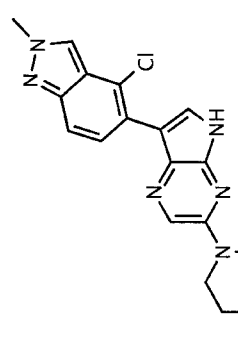
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
12		消旋-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-8-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.62 (1 <i>H</i> , s), 8.43 (1 <i>H</i> , s), 8.17 (1 <i>H</i> , s), 7.92 (1 <i>H</i> , d), 7.66 (1 <i>H</i> , d), 7.61 (1 <i>H</i> , dd), 4.98 (1 <i>H</i> , s), 4.66-4.47 (2 <i>H</i> , m), 4.21 (3 <i>H</i> , s), 3.11-3.00 (1 <i>H</i> , m), 1.94 (2 <i>H</i> , d), 1.86-1.57 (4 <i>H</i> , m).	426	4
13		內-8-[7-(7-氯-1,3-苯並噻唑-6-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺甲磺酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.88 (1 <i>H</i> , d), 9.45 (1 <i>H</i> , s), 8.28 (1 <i>H</i> , d), 8.22 (1 <i>H</i> , s), 8.14 (1 <i>H</i> , d), 7.87 (1 <i>H</i> , d), 7.68 (3 <i>H</i> , s), 4.64 (2 <i>H</i> , s), 3.22-3.14 (1 <i>H</i> , m), 2.48-2.38 (2 <i>H</i> , m), 2.30 (3 <i>H</i> , s), 2.19-2.10 (2 <i>H</i> , m), 1.99-1.89 (2 <i>H</i> , m), 1.62 (2 <i>H</i> , d).	411	1
14		1-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-甲基-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-4-甲基哌啶-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.32 (1 <i>H</i> , s), 7.82-7.72 (2 <i>H</i> , m), 7.65-7.57 (1 <i>H</i> , m), 4.27 (3 <i>H</i> , s), 3.47-3.37 (2 <i>H</i> , m), 3.26-3.13 (2 <i>H</i> , m), 2.61 (3 <i>H</i> , s), 1.95-1.85 (4 <i>H</i> , m), 1.38 (3 <i>H</i> , s).	410	2

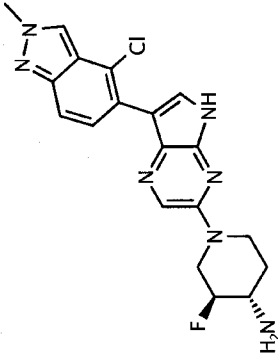
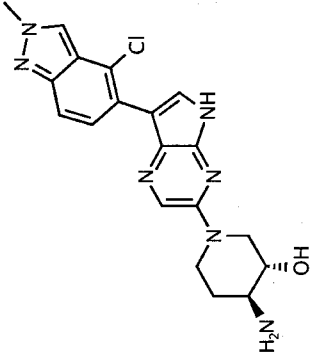
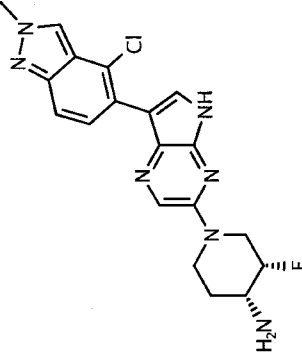
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
15		內-8-[7-(7-氯-2-甲基-1,3- 苯並噻唑-6-基)-5 <i>H</i> -吡咯 並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮 雜雙環[3.2.1]辛-3-胺甲烷 磺酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.84 (1H, d), 8.23-8.16 (2H, m), 7.95 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.69 (3H, s), 4.64 (2H, s), 3.22-3.14 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.46-2.40 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.24-2.10 (2H, m), 2.04-1.88 (2H, m), 1.67-1.57 (2H, m).	425	1
16		7-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡 啶-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-1,7-二氮雜 螺[3.5]壬烷	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.66 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.74 (1H, s), 7.61 (1H, dd), 4.20 (3H, s), 3.74-3.63 (2H, m), 3.50-3.39 (2H, m), 3.36 (2H, t), 2.05 (2H, t), 1.86-1.74 (2H, m), 1.74-1.62 (2H, m).	408	3
17		內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> - 吡啶-5-基)-2-甲基-5 <i>H</i> -吡 咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8- 氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.71 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.62 (1H, dd), 4.21 (3H, s), 4.17 (2H, s), 3.36-3.32 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.27-2.15 (4H, m), 1.94-1.88 (2H, m), 1.58 (2H, d).	422	2

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
18		6-{3-[/内3-胺基-8-氮雜雙 環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡 咯並[2,3-b]吡嗪-7-基}-7- 氯-N,N-二甲基-1,3-苯並 噻唑-2-胺氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.74 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.06-7.85 (4H, m), 7.70 (1H, d), 7.48 (1H, d), 4.64-4.62 (2H, m), 3.20 (6H, s), 3.17-3.11 (1H, m), 2.43-2.39 (2H, m), 2.18-2.08 (2H, m), 2.01-1.93 (2H, m), 1.71-1.61 (2H, m).	454	1, 藉由製備型 HPLC (TFA 方法) 純化
19		5-{3-[/内3-胺基-8-氮雜雙 環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡 咯並[2,3-b]吡嗪-7-基}-4- 氯-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑 -2-酮氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.20 (1H, s), 11.75 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.84 (3H, d), 7.75-7.68 (2H, m), 7.35 (1H, d), 4.66-4.58 (2H, m), 3.22-3.13 (1H, m), 2.43-2.39 (2H, m), 2.16-2.10 (2H, m), 1.99-1.94 (2H, m), 1.67-1.61 (2H, m).	411	1, 藉由製備型 HPLC (TFA 方法) 純化
20		外-8-[7-(4-氯-2-甲基-2H- 吡唑-5-基)-2-甲基-5H-吡 咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8- 氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.72 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.79- 7.74 (1H, m), 7.63 (1H, dd), 4.24-4.19 (5H, m), 3.12-2.98 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.00-1.90 (2H, m), 1.86-1.78 (2H, m), 1.77-1.65 (2H, m), 1.58 (2H, t).	422	2

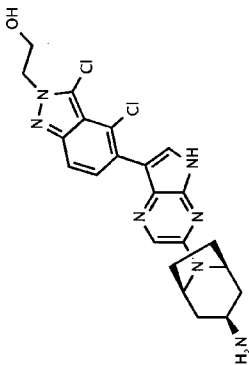
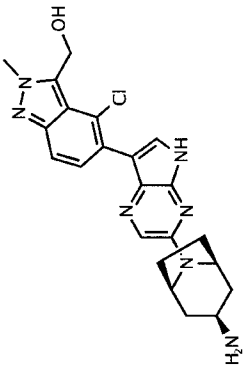
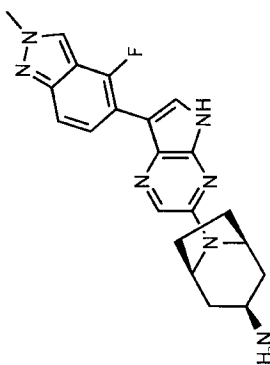
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
21		6-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙 環[3.2.1]辛-8-基]-5 <i>H</i> -吡 咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基}-5- 氯-2-甲基-3,4-二氫喹啉 啉-4-酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.71 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.56 (1H, d), 4.53 (2H, s), 3.20- 3.12 (1H, m), 2.40-2.33 (6H, m), 2.17- 2.06 (2H, m), 2.00-1.94 (2H, m), 1.44 (2H, d).	436	1, 使用 DMF 替 代 DCM, 藉由製 備型 HPLC (TFA 方法)純化
22		7-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙 環[3.2.1]辛-8-基]-5 <i>H</i> -吡 咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基}-8- 氯- <i>N,N</i> -二甲基喹啉-2-胺 氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.23- 8.10 (2H, m), 7.97 (1H, d), 7.95-7.87 (1H, m), 7.79 (1H, d), 7.24 (1H, d), 4.63 (2H, s), 3.31 (6H, s), 3.14 (1H, d), 2.44- 2.38 (2H, m), 2.18-2.06 (2H, m), 1.98- 1.86 (2H, m), 1.63 (2H, d).	448	1, 藉由在 KP-NH 矽膠上進行的管 柱層析法(梯度洗 提, 0-10%, 於乙 酸乙酯內的甲醇) 純化
23		6-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙 環[3.2.1]辛-8-基]-5 <i>H</i> -吡 咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基}-7- 氯-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑 -2-酮氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.20 (1H, s), 11.76 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.80 (3H, d), 7.71 (1H, d), 7.19 (1H, d), 4.63 (2H, s), 3.18 (1H, s), 2.46-2.38 (2H, m), 2.17-2.10 (2H, m), 1.98-1.92 (2H, m), 1.63 (2H, d).	427	1

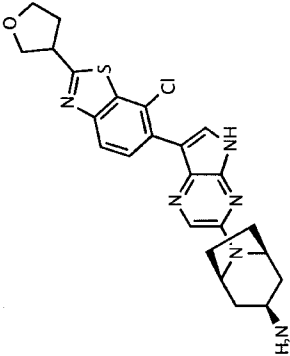
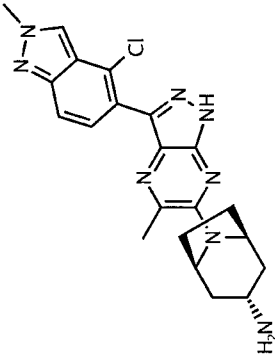
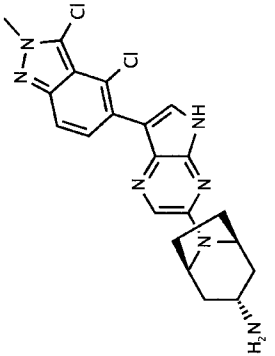
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
24		內-8-[7-(3,4-二氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺甲磺酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.77 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.46 (3H, s), 4.63 (2H, s), 4.15 (3H, s), 3.22-3.14 (1H, m), 2.44-2.38 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.18-2.09 (2H, m), 1.99-1.92 (2H, m), 1.61 (2H, d).	442	1
25		7-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-5,5-二氟-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷氮酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.40 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.66 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 4.37 (2H, d), 4.29 (3H, s), 4.17 (2H, t), 4.09 (2H, d), 3.87-3.77 (2H, m), 2.37-2.30 (2H, m).	444	2
26		內-8-[7-(4-氯-2-乙基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺氮酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.76 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.04-7.85 (4H, m), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 4.63 (2H, s), 4.50 (2H, q), 3.17 (1H, s), 2.45-2.38 (2H, m), 2.16-2.10 (2H, m), 1.98 (2H, t), 1.73-1.62 (2H, m), 1.54 (3H, t).	422	1

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
27		內-8-[7-(8-氯-2-甲氧基喹啉-7-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.91 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.26-8.12 (2H, m), 8.10-7.93 (4H, m), 7.90 (1H, d), 7.08 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.08 (3H, s), 3.18 (1H, s), 2.47-2.37 (2H, m), 2.22-2.07 (2H, m), 2.05-1.81 (2H, m), 1.69 (2H, d).	435	1
28		外-8-[7-(4-氯-2-乙基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.37 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.62 (1H, dd), 4.80 (2H, s), 4.55 (2H, q), 3.83-3.73 (1H, m), 2.29-2.19 (2H, m), 2.03-1.88 (6H, m), 1.65 (3H, t).	422	1,藉由在 KP-NH 矽膠上進行的管柱層析法(梯度洗提, 0-15%, 於乙酸乙酯內的甲醇)純化
29		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-3-氟哌啶-4-胺氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.48 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.51 (1H, d), 5.03-4.93 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.55 (1H, d), 4.31 (3H, s), 3.74-3.64 (1H, m), 3.28-3.20 (2H, m), 2.39-2.24 (1H, m), 1.90 (1H, d).	400	1,藉由在逆相 C18 矽膠上進行的管柱層析法(梯度洗提, 5-95%, MeCN/H ₂ O +0.1%甲酸)純化

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
30		(3S,4S)-1-[7-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-5H-吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]吡啶-4-胺羧酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.82 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.96-7.78 (5H, m), 7.62 (1H, d), 4.90-4.47 (2H, m), 4.29 (1H, d), 4.21 (3H, s), 3.57-3.47 (1H, m), 3.16-3.04 (2H, m), 2.20-2.06 (1H, m), 1.74-1.60 (1H, m).	400	1
31		(3S,4S)-4-胺基-1-[7-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-5H-吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]吡啶-3-醇羧酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.73 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.03-7.66 (5H, m), 7.62 (1H, d), 5.78 (1H, s), 4.48 (1H, dd), 4.34 (1H, d), 4.21 (3H, s), 3.52 (1H, s), 3.12-2.92 (2H, m), 2.80-2.66 (1H, m), 2.13-1.90 (1H, m), 1.69-1.49 (1H, m).	398	1, 藉由在 KP-NH 矽膠上進行的管柱層析法(梯度洗提, 0-20%, 於乙酸乙酯內的甲醇)純化
32		(3S,4R)-1-[7-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-5H-吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]3-氟吡啶-4-胺羧酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.45 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.70 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 5.15 (1H, d), 5.06-4.94 (1H, m), 4.72 (1H, dd), 4.30 (3H, s), 3.86-3.70 (1H, m), 3.49 (1H, dd), 3.30-3.23 (1H, m), 2.19-2.06 (2H, m).	400	1, 藉由在逆相 C18 矽膠上進行的管柱層析法(梯度洗提, 5-95%, MeCN/H ₂ O +0.1%甲酸)純化

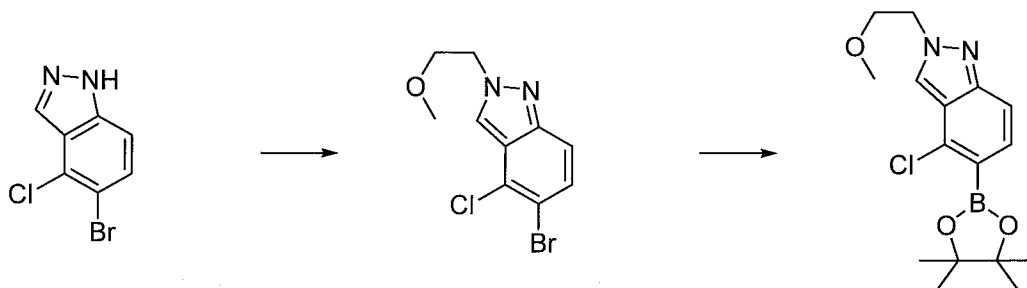
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
33		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-[7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基]-3-氟吡啶-4-胺氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.81 (1 <i>H</i> , d), 8.54 (3 <i>H</i> , s), 8.46 (1 <i>H</i> , s), 8.31 (1 <i>H</i> , s), 7.89 (1 <i>H</i> , d), 7.79 (1 <i>H</i> , d), 7.62 (1 <i>H</i> , dd), 5.12 (1 <i>H</i> , d), 4.76 (1 <i>H</i> , t), 4.46 (1 <i>H</i> , d), 4.21 (3 <i>H</i> , s), 3.73-3.54 (1 <i>H</i> , m), 3.33 (1 <i>H</i> , dd), 3.13-3.02 (1 <i>H</i> , m), 2.01-1.82 (2 <i>H</i> , m).	400	1, 藉由在逆相 C18 矽膠上進行的管柱層析法(梯度洗提, 5-95%, MeCN/H ₂ O +0.1%甲酸)純化
34		{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-7-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-2-基}甲醇氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.44 (1 <i>H</i> , s), 8.13-8.07 (1 <i>H</i> , m), 7.68 (1 <i>H</i> , d), 7.57 (1 <i>H</i> , d), 5.00 (2 <i>H</i> , s), 4.59-4.47 (2 <i>H</i> , m), 4.30 (3 <i>H</i> , s), 3.66-3.56 (1 <i>H</i> , m), 2.85-2.71 (2 <i>H</i> , m), 2.39-2.26 (2 <i>H</i> , m), 2.00-1.90 (2 <i>H</i> , m), 1.84-1.75 (2 <i>H</i> , m).	438	1, 藉由在逆相 C18 矽膠上進行的管柱層析法(梯度洗提, 5-95%, MeCN/H ₂ O +0.1%甲酸)純化
35		7-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡啶-7-基}-8-氮-1,2-二氫喹啉-2-酮氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.92 (1 <i>H</i> , d), 10.80 (1 <i>H</i> , s), 8.21 (1 <i>H</i> , s), 8.04-7.83 (6 <i>H</i> , m), 7.71 (1 <i>H</i> , d), 6.57 (1 <i>H</i> , d), 4.69-4.56 (2 <i>H</i> , m), 3.22-3.12 (1 <i>H</i> , m), 2.45-2.39 (2 <i>H</i> , m), 2.20-2.08 (2 <i>H</i> , m), 2.03-1.93 (2 <i>H</i> , m), 1.67 (2 <i>H</i> , d).	421	1, 藉由在 KP-NH 矽膠上進行的管柱層析法(梯度洗提, 0-100%, 乙酸乙酯/石油)純化,

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
36		2-(5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-7-基}-3,4-二氯-2H-吡啶-2-基)乙-1-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.51-10.68 (1H, m), 8.10 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.64 (1H, d), 5.13-4.87 (1H, m), 4.64-4.46 (4H, m), 3.91 (2H, t), 3.18-3.14 (1H, m), 2.42-2.32 (2H, m), 2.16-2.05 (2H, m), 2.05-1.92 (2H, m), 1.44 (2H, d).	472	1
37		(5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-7-基}-4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)甲醇甲磺酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.70 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.66-7.43 (4H, m), 5.39 (1H, t), 5.14 (2H, d), 4.66-4.59 (2H, m), 4.20 (3H, s), 3.21-3.16 (1H, m), 2.45-2.40 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.18-2.10 (2H, m), 2.02-1.92 (2H, m), 1.61 (2H, d).	438	5
38		內-8-[7-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.70-11.60 (1H, m), 8.48 (1H, t), 8.31 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.52-7.41 (2H, m), 4.60-4.53 (2H, m), 4.17 (3H, s), 3.18-3.12 (1H, m), 2.28-2.14 (4H, m), 2.06-1.99 (2H, m), 1.53 (2H, d).	392	1, 先後藉由在 SNAP Isolute NH ₂ 上進行的管柱層析法(梯度洗提, 0-8%, MeOH/CHCl ₃)及製備 HPLC(甲酸方法)純化

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
39		內-8-{7-[7-氯-2-(氧雜環戊烷-3-基)-1,3-苯並噻唑-6-基]-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺二氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.91 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.32-8.18 (2H, m), 8.10 (3H, d), 7.99 (1H, d), 7.84 (1H, d), 4.72-4.58 (2H, m), 4.12 (1H, dd), 4.07-3.93 (3H, m), 3.90-3.80 (1H, m), 3.24-3.13 (1H, m), 2.49-2.36 (3H, m), 2.35-2.21 (1H, m), 2.20-1.94 (4H, m), 1.79-1.65 (2H, m).	481	1
40		外-8-[3-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺二氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.46 (1H, s), 7.68 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 4.69 (2H, s), 4.31 (3H, s), 3.80-3.70 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.31-2.19 (2H, m), 2.14-2.01 (4H, m), 1.96-1.90 (2H, m).	423	1, 使用 DMF 替代 DCM
41		外-8-[7-(3,4-二氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺二氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.21 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.50 (1H, d), 4.91-4.86 (2H, m), 4.23 (3H, s), 3.91-3.78 (1H, m), 2.32-2.20 (2H, m), 2.13-2.05 (2H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.98-1.89 (2H, m).	442	1, 藉由在 KP-NH 矽膠上進行的管柱層析法(梯度洗提, 0-15%, 在乙酸乙酯內的甲醇)純化

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
42		內-8-[7-(5-氧-3-甲氧基-2-甲基噻吩-6-基)-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.25 (1H, d), 8.12 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.80 (1H, s), 4.54 (2H, s), 4.03 (3H, s), 3.20-3.15 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.42-2.35 (2H, m), 2.16-2.03 (2H, m), 2.03-1.88 (2H, m), 1.60 (2H, s), 1.45 (2H, d).	449	1
43		內-8-{7-[7-氯-2-(甲氧基甲基)-1,3-苯並噻唑-6-基]-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.89 (1H, d), 8.27-8.16 (2H, m), 8.09-7.88 (4H, m), 7.84 (1H, d), 4.89 (2H, s), 4.67-4.60 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.23-3.12 (1H, m), 2.46-2.38 (2H, m), 2.18-2.08 (2H, m), 2.03-1.94 (2H, m), 1.73-1.58 (2H, m).	455	1, 藉由在逆相 C18 矽膠上進行 的管柱層析法(梯度洗提, 5-95% 水/甲醇+0.1%甲 酸)純化
44		(6-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-7-基]-7-氯-1,3-苯並噻唑-2-基}甲醇氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.89 (1H, d), 8.22-8.17 (2H, m), 8.07-7.98 (3H, m), 7.96 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.80-7.39 (1H, m), 4.89 (2H, s), 4.67-4.59 (2H, m), 3.22-3.13 (1H, m), 2.45-2.39 (2H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 2.03-1.95 (2H, m), 1.74-1.64 (2H, m).	441	6

實施例 45： 內-8-{7-[4-氯-2-(2-甲氧乙基)-2*H*-吡啶-5-基]-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺



5-溴-4-氯-2-(2-甲氧乙基)-2*H*-吡啶

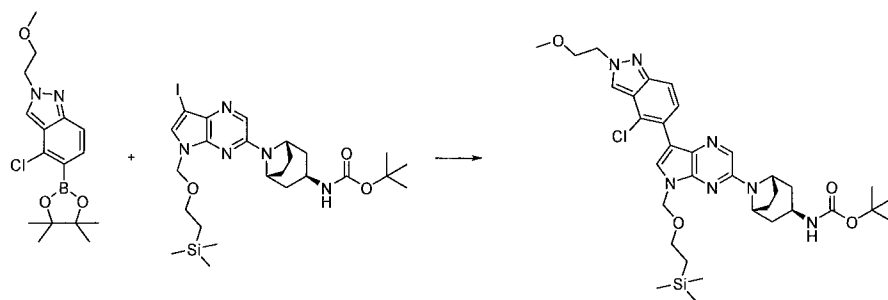
【0820】在室溫下，將1-溴-2-甲氧基-乙烷(0.83 ml，8.6401 mmol)添加至5-溴-4-氯-1*H*-吡啶(1.0 g，4.7 mmol)及碳酸鉀(1.79 g，13 mmol)於DMSO (5 ml)所形成的懸浮液中。在相同溫度下攪拌一整個周末後，用乙酸乙酯稀釋混合物並且用水清洗。用鹽水清洗有機相，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。進行管柱層析(SNAP Ultra 50 g，梯度洗提，0-100% 在己烷內的乙酸乙酯)，而得到呈棕色固體的標題化合物(0.45 g，1.5 mmol，36%)。MS: $[M+H]^+ = 289, 291, 293$ 。

4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶

【0821】於室溫下，將乙酸鉀(0.30 g，3.13 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(0.59 g, 2.3 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛-二氯化鈹(II)-二氯甲烷錯合物(0.12 g，0.15 mmol)，添加至5-溴-4-

氯-2-(2-甲氧基乙基)-2*H*-吡啶(0.45 g, 1.5 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)所形成的懸浮液。於120℃下，攪拌4小時後，用乙酸乙酯稀釋混合物並且令其過濾通過Hyflo Super-Cel濾墊。於真空中，將濾液濃縮。進行管柱層析(SNAP Ultra 25 g, 梯度洗提, 0-100% 在己烷內的乙酸乙酯)，而得到呈淡棕色油狀物的標題化合物(0.68 g)。此物質並不純，但未進一步純化即使用。MS: $[M+H]^+ = 337, 339$ 。

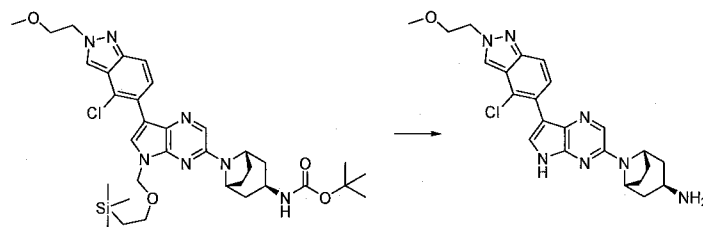
(*內*-8-(7-(4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2*H*-吡啶-5-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0822】於室溫下，將碳酸鉀(340 mg, 2.5 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛-二氯化鈹(II)-二氯甲烷錯合物(68 mg, 0.083 mmol)，添加至(*內*-8-(7-碘-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯(500 mg, 0.83 mmol)及4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶(680 mg)於1,4-二噁烷 (8.0 mL)及水(2.0 mL)所形成的懸浮液中。於70℃下攪拌8小時後，用水及乙酸乙酯

稀釋混合物，並且用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機相，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。進行管柱層析(SNAP Ultra 50 g，梯度洗提，0-100% 在己烷內的乙酸乙酯)，而得到粗製物。然後，藉由 SANP Isolute-Flash-NH2 55 g(0-100% 於己烷內的乙酸乙酯)，將該粗製物再純化。將餾份濃縮，而得到呈淡黃色非晶質的標題化合物(530 mg，0.77 mmol，93%)。MS: $[M+H]^+ = 682, 684$ 。

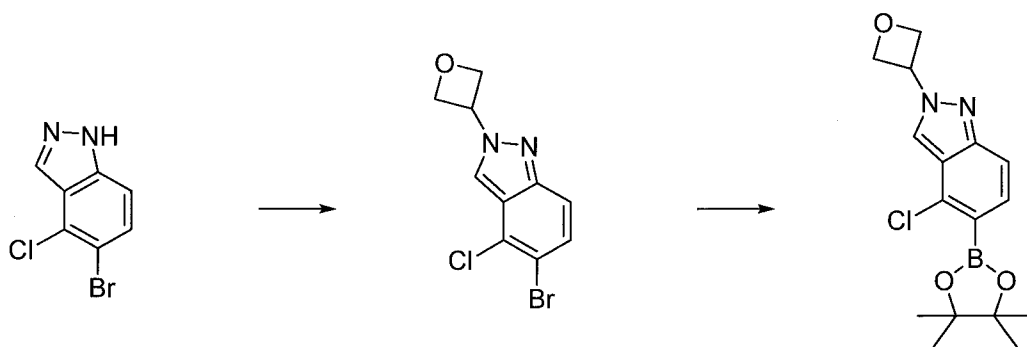
內-8-(7-(4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺



【0823】於室溫下，將TFA (2 mL)添加至(內-8-(7-(4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2*H*-吡啶-5-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯(530 mg，0.77 mmol)於氯仿(2.0 mL)所形成的溶液中。於室溫下攪拌一整夜後，於真空中將混合物濃縮。將殘留物稀釋於EtOAc-MeOH中，用飽和的含水碳酸氫鈉予以清洗。用鹽水清洗分離出的有機相，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。將殘留物溶於甲醇(4.0 mL)。然後，將乙二胺(0.4 mL)添加

至在室溫下的混合物。於 80℃ 下攪拌 2 小時後，於真空中，將混合物濃縮。藉由 RP-HPLC (SHISEIDO C18AQ，0-50% MeCN/水+0.1%甲酸)，將殘留物純化。用飽和的含水碳酸氫鈉將酯份鹼化，然後用 CHCl₃-MeOH 萃取，經硫酸鎂乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮將殘留物懸浮於己烷-乙酸乙酯。過濾收集沉澱，用己烷淋洗，並且於 60℃、真空中乾燥，而得到呈黃色固體的標題化合物 (98 mg，0.21 mmol，27%)。MS: [M+H]⁺ = 452, 454. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.64 (1H, brs), 8.41 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.59 (1H, d), 4.59 (2H, t), 4.50-4.48 (2H, brm), 3.82 (2H, t), 3.22 (3H, s), 3.15-3.10 (1H, m), 2.38-2.31 (2H, m), 2.09-2.02 (2H, m), 1.96-1.92 (2H, m), 1.71-1.57 (2H, brm), 1.40 (2H, d)。

實施例 46： 內-8-{7-[4-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基)-2*H*-吡啶-5-基]-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺



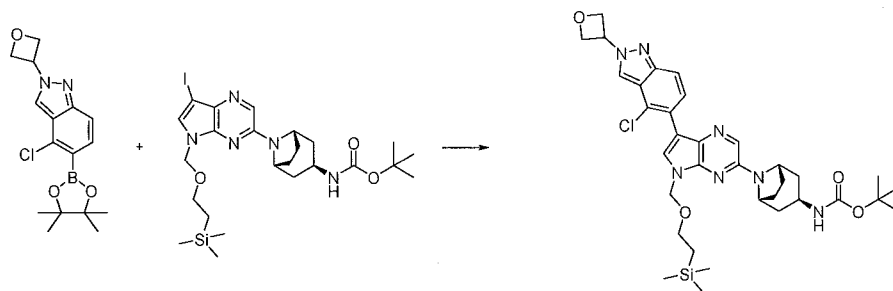
5-溴-4-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基)-2*H*-吡啶

【0824】於室溫下，將3-碘氧雜環丁烷(0.74 ml，8.6 mmol)添加至5-溴-4-氯-1*H*-吡啶(1.0 g，4.3 mmol)及碳酸鉀(1.79 g，13 mmol)於DMSO (5 mL)所形成的懸浮液中。在80℃下攪拌12小時後，用乙酸乙酯稀釋混合物並且用水清洗。用鹽水清洗分離出的有機相，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。進行管柱層析(SNAP Ultra 50 g，梯度洗提，0-100% 在己烷內的乙酸乙酯)，而得到呈棕色固體的標題化合物(0.43 g，1.5 mmol，34%)。MS: $[M+H]^+ = 287, 289, 291$ 。

4-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶

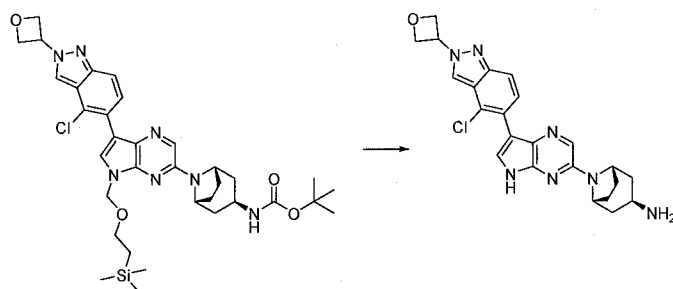
【0825】於室溫下，將乙酸鉀(0.29 g，3.0 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(0.57 g，2.2 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛-二氯化鈹(II)-二氯甲烷錯合物(0.12 g，0.15 mmol)，添加至5-溴-4-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基)-2*H*-吡啶(0.43 g，1.5 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)所形成的懸浮液中。於120℃下，攪拌2小時後，用乙酸乙酯稀釋混合物並且令其過濾通過Hyflo Super-Cel濾墊。於真空中，將濾液濃縮。進行管柱層析(SNAP Ultra 50 g，梯度洗提，0-100% 在己烷內的乙酸乙酯)，而得到呈無色固體的標題化合物(0.36 g)。該物質並不純，但未進一步純化即使用。MS: $[M+H]^+ = 335, 337$ 。

(內-8-(7-(4-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基)-2*H*-吡啶-5-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0826】於室溫下，將碳酸鉀(270 mg，2.0 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)鐵辛-二氯化鈹(II)-二氯甲烷錯合物(54 mg，0.066 mmol)，添加至(內-8-(7-碘-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯(400 mg，0.66 mmol)及4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶(360 mg)於1,4-二噁烷(8.0 mL)及水(2.0 mL)所形成的懸浮液中。於70℃下攪拌8小時後，用水及乙酸乙酯稀釋混合物，並且用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機相，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。進行管柱層析(SNAP Ultra 50 g，梯度洗提，0-100% 在己烷內的乙酸乙酯)，而得到呈淡黃色非晶質的標題化合物(380 mg，0.56 mmol，83%)。MS: [M+H]⁺ = 680, 682。

內-8-(7-(4-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基)-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺

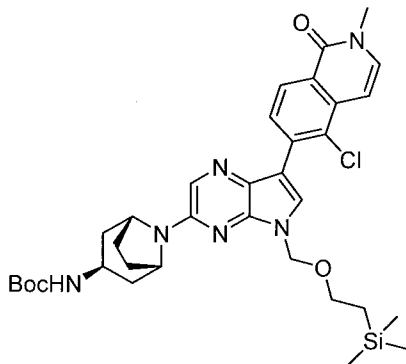


【0827】於室溫下，將TFA (3 mL)添加至(內-8-(7-(4-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基)-2*H*-吡啶-5-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯(380 mg, 0.55 mmol)(於3.0 mL氯仿內)。於室溫下攪拌一整夜後，將TFA (3 mL)添加至在室溫下的混合物。在60℃下攪拌1小時後，於真空中將混合物濃縮。將殘留物溶於甲醇(4 mL)並且將乙二胺(0.6 mL)添加至在室溫下的混合物。於60℃下攪拌1小時後，於真空中，將混合物濃縮。藉由RP-HPLC (SHISEIDO C18AQ, 0-50% MeCN/水+0.1%甲酸)，將殘留物純化。用飽和的含水碳酸氫鈉將餾份鹼化，然後用CHCl₃-MeOH萃取，經硫酸鎂乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。將殘留物懸浮於己烷-乙酸乙酯。過濾收集沉澱，用己烷淋洗，並且於60℃、真空中乾燥，而得到呈黃色固體的標題化合物(78 mg, 0.17 mmol, 31%)。MS: [M+H]⁺ = 450, 452。 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.67 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.67 (1H, d), 5.94-5.87 (1H, m), 5.06-4.97 (4H, m), 4.50-4.48 (2H, br m), 3.13-3.12 (1H, m), 2.39-2.31 (2H, m), 2.10-2.03 (2H, m), 1.98-

1.88 (2H, m), 1.76-1.56 (2H, br m), 1.40 (2H, d)。

實施例 47：6-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-5-氯-2-甲基-1,2-二氫異喹啉-1-酮二氫氯酸鹽

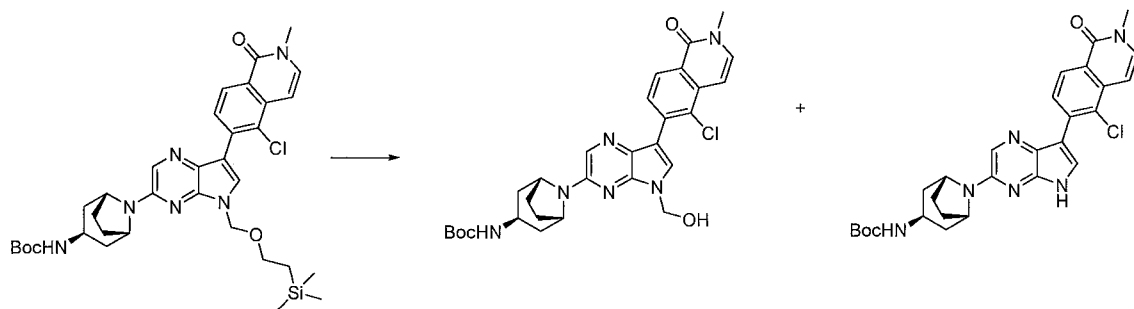
***N*-[內-8-[7-(5-氯-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯**



【0828】於氮氣流下，將 *N*-[內-8-(7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5H-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(0.500 g, 0.83 mmol)、5-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,2-二氫異喹啉-1-酮(157 mg, 0.491 mmol)、[1,1-雙(二苯基膦基)鐵莘]二氯鈣(II)與二氯甲烷的錯合物(33.9 mg, 0.042 mmol)及碳酸鈉(132 mg, 1.246 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)及水(1 mL)的混合物脫氣。將反應液加熱至100℃，歷時1小時。將反應液冷卻至室溫，令其通過矽藻土進行過濾，用DCM(10 mL)及甲醇(10 mL)清洗，並且於

減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-100%，乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(193 mg)，MS: $[M+H]^+ = 665$ 。

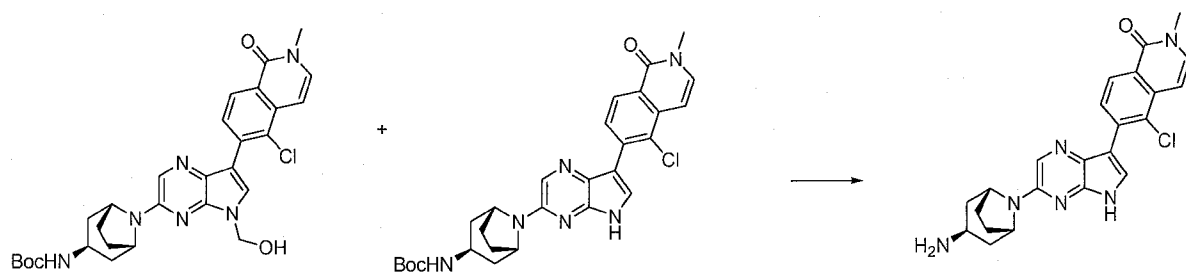
N-[內-8-[7-(5-氯-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-基)-5-(羥甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯及 *N*-[內-8-[7-(5-氯-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0829】將 TBAF (1 M，於 THF 中)(0.8 mL，0.800 mmol)添加至 *N*-[內-8-[7-(5-氯-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(177 mg，0.266 mmol)於 THF (3 mL)所形成的溶液。在 50℃ 下，將溶液攪拌 1 小時。在此溫度下，將反應液攪拌另外 1 小時。添加 TBAF (1 M，於 THF 中)(0.8 mL，0.800 mmol)並且在 50℃ 下，將反應液攪拌 1 小時，然後添加 TBAF (1 M，於 THF 中)(0.8 mL，0.800 mmol)並且在 50℃ 下，攪拌另外 1 小時。將反應液冷卻至 45℃ 並且攪拌一整

夜。將反應液冷卻至室溫，稀釋於 DCM (40 mL) 中並且用水 (2 x 30 mL) 清洗。用 DCM (40 mL) 萃取水相並且將合併的有機萃出物乾燥 (硫酸鎂)，且於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-5% MeOH/DCM)，將粗製產物純化，而得到標題化合物之 1:1 混合物 (70 mg)。反應混合物未進一步純化即直接使用。

6-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-5-氯-2-甲基-1,2-二氫異喹啉-1-酮二氫氯酸鹽



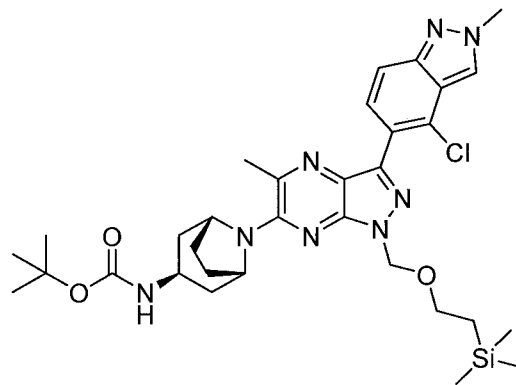
【0830】將氫氧化鈉 (2 M，0.1 mL) 添加至 *N*-[內-8-[7-(5-氯-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-基)-5-(羥甲基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯及 *N*-[內-8-[7-(5-氯-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯 (1:1 混合物，70 mg，0.13 mmol) 於 THF (1.5 mL) 所形成的溶液。30 分鐘後，添加 HCl (4 M，於二噁烷中，1 mL)，並且於室溫下攪拌 2 小時。令反應液通過 SCX 離子交換管柱，用甲醇清洗並且用

NH₃/MeOH (0.7 M)洗提。令該物質與氫氧化鈉(2 M, 0.05 mL)一起於 THF (1 mL)中攪拌 30 分鐘, 然後稀釋於甲醇並且通過 SCX 離子交換管柱, 用甲醇清洗並且用 NH₃/MeOH (0.7 M)洗提, 且於減壓下濃縮。用 MeCN (5 mL)研磨該物質並且藉由過濾收集。將殘留物納入 1,4-二噁烷(1 mL)並且添加 HCl (4 N, 於二噁烷, 1 mL), 然後攪拌 30 分鐘。過濾收集沉澱並且於減壓下濃縮, 而得到標題化合物 (23 mg), MS: [M+H]⁺ = 435. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.98 (1H, d), 8.26 - 8.20 (2H, m), 8.19 (1H, d), 7.99 (2H, d), 7.95 (1H, d), 7.64 (1H, d), 6.88 (1H, d), 4.67 - 4.58 (2H, m), 3.54 (3H, s), 3.24 - 3.11 (1H, m), 2.46 - 2.35 (2H, m), 2.15 - 2.09 (2H, m), 2.02 - 1.94 (2H, m), 1.67 (2H, dd)。

【0831】實施例 47 的化合物在本文中亦被揭示為氫氯酸鹽, 亦即, 6-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-7-基}-5-氯-2-甲基-1,2-二氫異喹啉-1-酮氫氯酸鹽。

實施例 48: 內-8-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺氫氯酸鹽

N-[內-8-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0832】使用與 *N*-[外-8-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡唑-5-基)-5-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯類似的程序，但是使用 *N*-(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)胺甲酸第三丁酯，而製備得。

表 11 (實施例 48)

【0833】實施例 48 係遵循式 (I) 化合物之製備的通用程序，使用去保護方法 1，而得到的。

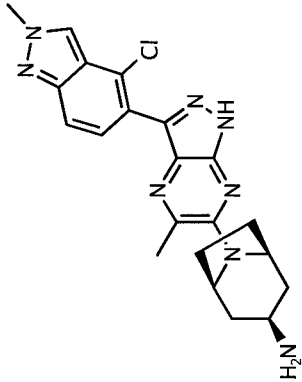
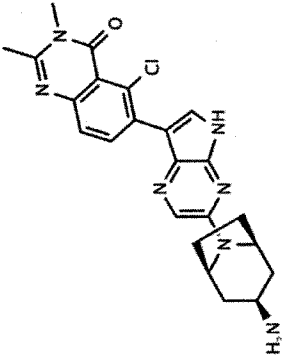
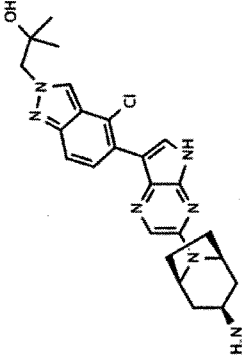
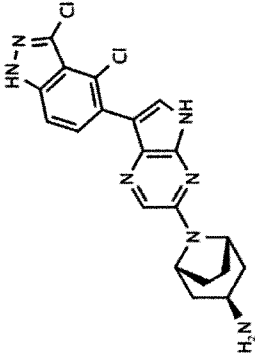
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據
48		內-8-[3-(4-氯-2-甲基-2H-呋唑-5-基)-5-甲基-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-6-基]-8-氨基雙環[3.2.1]辛-3-胺氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.50 (1H, s), 7.70 (1H, dd), 7.63 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.31 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.61-3.48 (1H, m), 2.84-2.65 (5H, m), 2.42-2.23 (2H, m), 2.10-1.87 (2H, m), 1.76 (2H, dd).	423

表 12：實施例 49-57

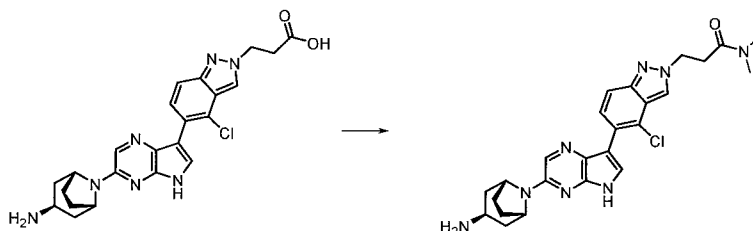
【0834】藉由遵循與式(I)化合物之製備的通用程序所敘述者(例如，方法 1-12)相似及/或類似的方法，由對應之經 *N*-Boc、*N*-CBz、*N*-SO₂NMe₂、2-氧雜環己基或 SEM 保護的衍生物，以所指出之任何顯著變異，製備得表 12 所列出的化合物。標題化合物係以自由鹼或適當鹽的形式直接單離出來，未進一步純化，或是，例如，使用質量定向的製備型 HPLC、層析法、結晶法或研磨法進行純化且轉化為適當的鹽類。

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
49		2-(5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-7-基}-4-氯-2H-呋唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 8.36 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.60 (1H, dd), 5.48 (2H, s), 4.52 (2H, s), 3.15 (1H, app. t), 3.10 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.40 - 2.34 (2H, m), 2.14 - 2.05 (2H, m), 2.00 - 1.91 (2H, m), 1.43 (2H, app. d)	479	1
50		內-8-[7-(4-氯-7-氟-2-甲基-2H-呋唑-5-基)-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.49 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.66 (1H, d), 4.57 (2H, br s), 4.27 (3H, s), 3.25 (1H, t), 2.37-2.22 (4H, m), 2.16-2.08 (2H, m), 1.49 (2H, br d).	426	1. 藉由 KP-NH 矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-10%, 於氯仿內的甲醇)純化
51		內-8-[7-(4-氯-2-甲基-2H-1,2,3-苯並三唑-5-基)-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 11.82 (1H, br s), 8.22 (1H, d), 8.12 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.85 (1H, s), 4.56-4.51 (5H, m), 3.18-3.13 (1H, m), 2.36-2.32 (2H, m), 2.14-2.06 (2H, m), 2.00-1.93 (2H, m), 1.45 (2H, d).	409	9

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
52		6-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙 環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡咯 並[2,3-b]吡嗪-7-基}-5-氮- 2,3-二甲基-3,4-二氫喹啉 啉-4-酮甲磺酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆): 11.78 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.51-6.98 (3H, m), 4.62 (2H, s), 3.51 (3H, s), 3.20-3.15 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.46-2.38 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.18-2.02 (2H, m), 2.02-1.88 (2H, m), 1.61 (2H, d).	450	1
53		1-(5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜 雙環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡 咯並[2,3-b]吡嗪-7-基}-4- 氮-2H-呋唑-2-基)-2-甲基 丙-2-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆) 8.34 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.63 (1H, dd), 4.88 (1H, s), 4.56 – 4.50 (2H, m), 4.38 (2H, s), 3.16 (1H, t), 2.41 – 2.35 (2H, m), 2.10 (2H, dt), 1.99 – 1.94 (2H, m), 1.78 – 1.49 (2H, bs), 1.44 (2H, d), 1.14 (6H, s).	466	1
54		內-8-[7-(3,4-二氯-1H-呋 唑-5-基)-5H-吡咯並[2,3- b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆) 11.68 (1H, bs), 8.08 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.58 (1H, d), 4.52 (2H, s), 3.15 (1H, t), 2.37 – 2.31 (2H, m), 2.14 – 2.07 (2H, m), 2.01 – 1.92 (2H, m), 1.44 (2H, d).	428	1, 先藉由氧化矽層析 法(12 g 套筒, 0-10% (MeOH+ 0.7 M NH ₃)/DCM), 然後藉由 掌性製備型 HPLC (Gilson, 15CHdeb2 方 法, IC 管柱, 15% EtOH/17% CHCl ₃ /68% 庚烷(0.28% HNEt ₃))純 化

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
55		內-8-[7-(4-氯-2,7-二甲基-2H-吡唑-5-基)-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.51 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.56 (1H, d), 4.57 (2H, br s), 4.25 (3H, s), 3.25 (1H, t), 2.64 (3H, d), 2.37-2.26 (4H, m), 2.23-2.07 (2H, m), 1.49 (2H, br d).	422	1, 藉由 KP-NH 矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-10% 於氯仿內的甲醇)純化
56		6-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-7-基}-5-氮-3-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.95 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.15 (3H, d), 7.84 (1H, d), 7.70 (1H, d), 4.69-4.56 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.20-3.14 (1H, m), 2.45-2.37 (2H, m), 2.16-2.06 (2H, m), 2.06-1.97 (2H, m), 1.80-1.61 (2H, m).	436	1
57		2-(5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-7-基}-4-氯-2H-吡唑-2-基)-N-甲基乙醯胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 11.69 (1H, br s), 8.44 (1H, d), 8.11 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 5.13 (2H, s), 4.56-4.51 (2H, m), 3.18-3.13 (1H, m), 2.66-2.62 (3H, m), 2.31 (2H, d), 2.17-2.10 (2H, m), 2.02-1.95 (2H, m), 1.46 (2H, d).	465	9, 然後將反應溶液真空濃縮, 並且藉由 RP-HPLC (SHISEIDO C18AQ, 0-50% MeCN/水+0.1%甲酸), 將殘留物純化。用飽和的含水碳酸氫鈉將餾份鹼化, 然後用 CHCl ₃ -MeOH 萃取, 經硫酸鎂乾燥, 進行過濾, 並且於真空中濃縮。

實施例 58： 3-(5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-4-氯-2*H*-呔唑-2-基)-*N,N*-二甲基丙醯胺



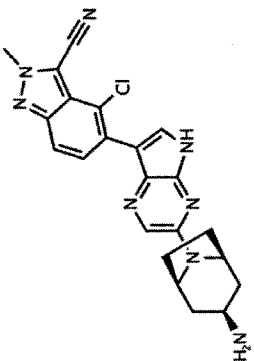
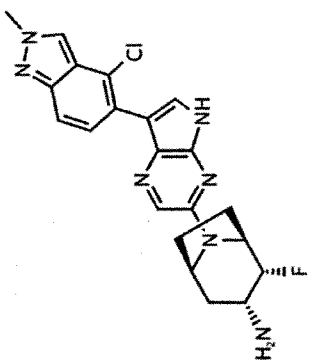
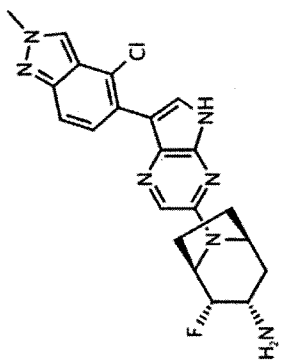
【 0835 】 於室溫下，將 Et_3N (0.0299 mL，0.215 mmol)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物 (1.6 M，於 THF 中，0.0270 mL，0.0429 mmol) 及二甲胺 (2.0 M，於 THF 中，0.210 mL，0.429 mmol)，添加至 3-(5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-7-基}-4-氯-2*H*-呔唑-2-基)丙酸 (10 mg，0.0215 mmol) 於 DMSO (1.00 mL) 所形成的溶液中。於室溫下，將混合物攪拌 3 天。藉由 RP-HPLC (SHISEIDO C18AQ，0-50% MeCN/水+0.1%甲酸)，將殘留物純化。用飽和的含水碳酸氫鈉將餾份鹼化，然後用 CHCl_3 -MeOH 萃取，經硫酸鈉乾燥，進行過濾及於真空中濃縮，而得到標題化合物 (1.32 mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493$ 。

表 13：實施例 59-74

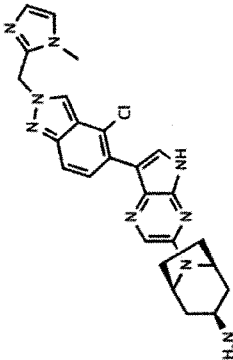
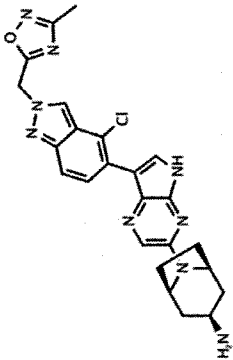
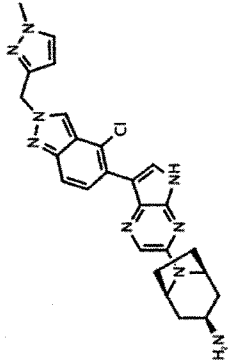
【 0836 】 藉由遵循與式(I)化合物之製備的通用程序所敘述者(例如，方法 1-12)相似及/或類似的方法，由對應之經 *N*-Boc、*N*-Cbz、*N*- SO_2NMe_2 、2-氧雜環己基或 SEM 保護

的衍生物，以所指出之任何顯著變異，製備得表 13 所列出的化合物。標題化合物係以自由鹼或適當鹽的形式直接單離出來，未進一步純化，或是，例如，使用質量定向的製備型 HPLC、層析法、結晶法或研磨法進行純化且轉化為適當的鹽類。

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
59		6-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙 環[3.2.1]辛-8-基]-5 <i>H</i> -吡咯 並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基}-7-氯- <i>N,N</i> -二甲基-1,3-苯並噻唑 -2-甲磺胺氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆): 11.99 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.07 (3H, d), 7.93 (1H, d), 4.71-4.57 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.20-3.15 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.46-2.37 (2H, m), 2.16-2.05 (2H, m), 2.05-1.92 (2H, m), 1.75-1.65 (2H, m).	482	如方法 1(表 5)製備得， 藉由在逆相 C18 矽膠 上進行的管柱層析法 (梯度洗提，5-95%， MeCN/H ₂ O +0.1% 甲 酸)純化
60		2-(5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜 雙環[3.2.1]辛-8-基]-5 <i>H</i> -吡 咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基}-4- 氯-2 <i>H</i> -呋唑-2-基)- <i>N</i> -第三 丁基乙醯胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆): 11.66 (1H, br. s), 8.40 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.60 (1H, dd), 5.08 (2H, s), 4.55 - 4.49 (2H, s), 3.15 (1H, app. t), 2.41 - 2.34 (2H, m), 2.13 - 2.05 (2H, m), 2.00 - 1.90 (2H, m), 1.59 (2H, br. s), 1.43 (2H, app. d), 1.29 (9H, s).	507	1，藉由製備型 HPLC (基本)純化
61		2-(5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜 雙環[3.2.1]辛-8-基]-5 <i>H</i> -吡 咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基}-4- 氯-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-3-基) 乙腈	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆): 8.09 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.62 (1H, d), 4.80 (2H, s), 4.57 - 4.49 (2H, m), 4.23 (3H, s), 3.16 (1H, t), 2.38 (2H, q), 2.09 (2H, ddd), 1.99-1.93 (2H, m), 1.61 (2H, bs), 1.44 (2H, d). NH not observed.	447	1

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
62		5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙 環[3.2.1]辛-8-基]-5 <i>H</i> -吡咯 並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基}-4-氯- 2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-3-甲腈	8.23 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 2H), 4.37 (s, 3H), 3.16 (t, 1H), 2.39 (q, 2H), 2.09 (dt, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.44 (d, 2H), 未觀察到可交換的質子	433	1
63		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-8-[7-(4-氯- 2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)- 5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3- 基]-2-氟-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-3-胺	1H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆): 11.62 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.61 (1H, d), 4.98 (1H, s), 4.71-4.43 (2H, m), 4.20 (3H, s), 3.05 (1H, s), 2.04-1.88 (2H, m), 1.81-1.62 (4H, m), 1.40 (2H, s).	426	7
64		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-8-[7-(4-氯- 2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)- 5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3- 基]-2-氟-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-3-胺	1H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆): 11.62 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.68-7.57 (2H, m), 4.97 (1H, s), 4.68-4.44 (2H, m), 4.20 (3H, s), 3.05 (1H, s), 1.94 (3H, d), 1.82-1.59 (5H, m).	426	7

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
65		(1S,2R,3S,5R)-8-[7-(4-氨基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.61 (1 <i>H</i> , s), 8.43 (1 <i>H</i> , s), 8.15 (1 <i>H</i> , s), 7.92 (1 <i>H</i> , d), 7.69-7.57 (2 <i>H</i> , m), 4.91 (1 <i>H</i> , t), 4.63 (1 <i>H</i> , s), 4.45 (1 <i>H</i> , d), 4.20 (3 <i>H</i> , s), 3.17-3.08 (1 <i>H</i> , m), 2.32-2.16 (2 <i>H</i> , m), 2.09 (1 <i>H</i> , t), 2.03-1.71 (4 <i>H</i> , m), 1.42 (1 <i>H</i> , d).	426	7
66		5-{3-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基}-4-氨基-3,3-二氟-2,3-二氮-1 <i>H</i> -吡啶-2-酮二氫氯酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.17 (1 <i>H</i> , s), 7.84 (1 <i>H</i> , s), 7.77 (1 <i>H</i> , d), 7.06 (1 <i>H</i> , d), 4.82 (2 <i>H</i> , s), 3.78-3.71 (1 <i>H</i> , m), 2.73-2.59 (2 <i>H</i> , m), 2.40-2.25 (2 <i>H</i> , m), 2.12-1.96 (2 <i>H</i> , m), 1.84-1.65 (2 <i>H</i> , m).	445	通用方法 1，藉由製備型 HPLC (TFA 方法) 純化
67		(1R,2S,3R,5S)-8-[7-(4-氨基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.61 (1 <i>H</i> , s), 8.43 (1 <i>H</i> , s), 8.15 (1 <i>H</i> , s), 7.92 (1 <i>H</i> , dd), 7.69-7.57 (2 <i>H</i> , m), 4.91 (1 <i>H</i> , s), 4.63 (1 <i>H</i> , d), 4.45 (1 <i>H</i> , d), 4.20 (3 <i>H</i> , s), 3.17-3.07 (1 <i>H</i> , m), 2.31-2.18 (2 <i>H</i> , m), 2.10 (1 <i>H</i> , d), 1.97-1.75 (4 <i>H</i> , m), 1.42 (1 <i>H</i> , d).	426	7

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
68		內-8-(7-{4-氮-2-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2H-吡唑-5-基}-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺三氫氯酸鹽	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): 11.85 (1H, d), 8.82 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.18 - 8.10 (4H, m), 8.00 (1H, d), 7.79 - 7.75 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, d), 6.19 (2H, s), 4.61 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.16 (1H, s), 3.11 - 3.05 (1H, m), 2.42 - 2.35 (2H, m), 2.14 - 2.07 (2H, m), 2.04 - 1.97 (2H, m), 1.76 - 1.63 (2H, m).	488	1
69		內-8-(7-{4-氮-2-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-2H-吡唑-5-基}-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺三氫氯酸鹽	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): 11.78 (1H, br s), 8.70 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.64 (1H, dd), 7.06 (3H, br s), 6.15 (2H, s), 4.60 (2H, d), 3.21 - 3.13 (1H, m), 2.40 - 2.28 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.14 - 2.00 (4H, m), 1.68 - 1.56 (2H, m).	490	1, 藉由矽膠層析法(24 g 套筒, 0-10%(0.7 M 氨/MeOH)/DCM)純化
70		內-8-(7-{4-氮-2-[(1-甲基-1H-咪唑-3-基)甲基]-2H-吡唑-5-基}-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺三氫氯酸鹽	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): 11.82 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, 3H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.40 (dt, 2H), 2.11 (d, 3H), 1.99 (t, 2H), 1.75 - 1.51 (m, 2H).	488	1

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
71		6-{3-[(3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基]-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-7-基}-5-氯-2-甲基-1,2-二氫異喹啉-1-酮氫氨酸鹽	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): 11.95 (1H, d), 8.45 (3H, d), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.18 (1H, d), 7.97 (1H, d), 7.64 (1H, d), 6.88 (1H, d), 5.10 (1H, d), 4.82 - 4.72 (1H, m), 4.52 - 4.42 (1H, m), 3.64 (1H, dd), 3.54 (3H, s), 3.32 (1H, dd), 3.11 - 3.02 (1H, m), 1.97 - 1.83 (2H, m).	427	1, 製備型 HPLC (Gilson, 基本 (0.1%碳酸氫氨), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm 管柱, 5-20 於水中的 MeCN)
72		5-{3-[(3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基]-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-7-基}-4-氯-2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮氫氨酸鹽	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): 11.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.92 (br s, 3H), 4.98 (d, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.40 (d, 1H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 2H).	415	1
73		(1R,2S,3S,5S)-8-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.45 (1H, s), 7.68 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 5.05-4.99 (1H, m), 4.83-4.68 (3H, m), 4.30 (3H, s), 3.91-3.76 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.67-2.57 (1H, m), 2.35-2.15 (2H, m), 2.09-2.01 (1H, m), 1.94-1.82 (2H, m).	441	8

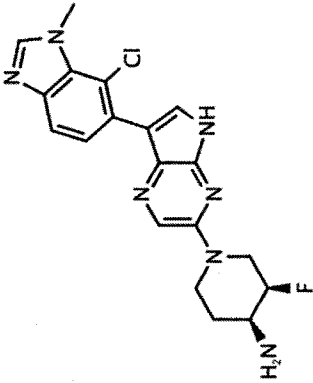
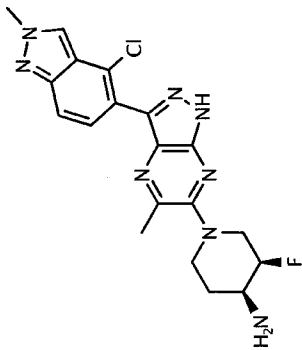
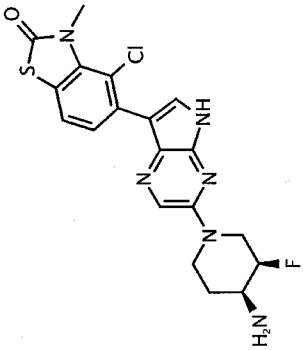
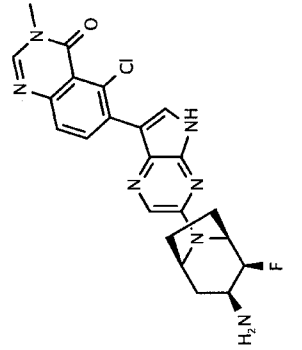
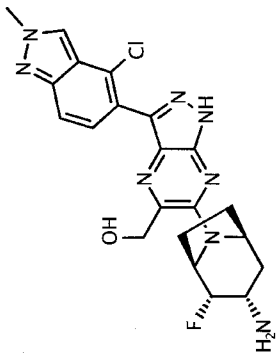
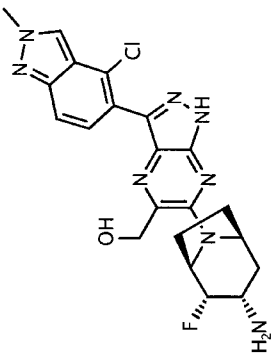
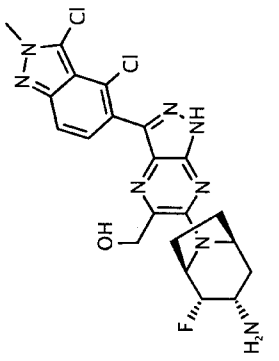
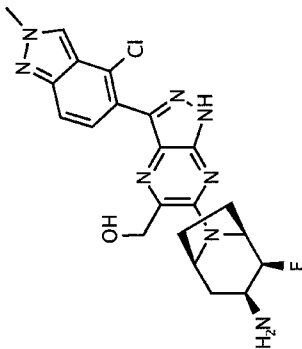
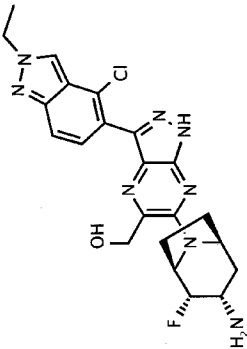
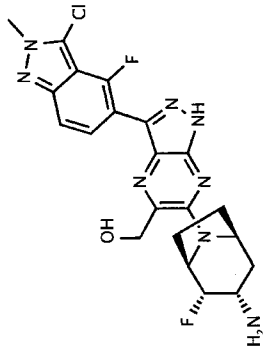
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
74		(3R,4S)-1-[7-(7-氯-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1H-吡唑-2-基]-N-(2,3-二氟丙基)吡啶-4-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): 11.73 (1H, d), 8.48 (3H, d), 8.41 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.73 - 7.64 (3H, m), 5.10 (1H, d), 4.81 - 4.70 (1H, m), 4.45 (1H, d), 4.15 (3H, s), 3.69 - 3.56 (1H, m), 3.31 (1H, dd), 3.10 - 3.00 (1H, m), 1.97 - 1.84 (2H, m).	400	1，但是用鉍取代乙二胺

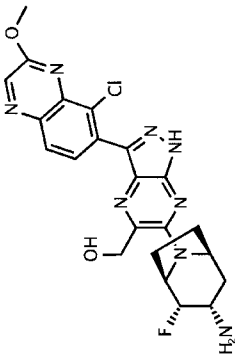
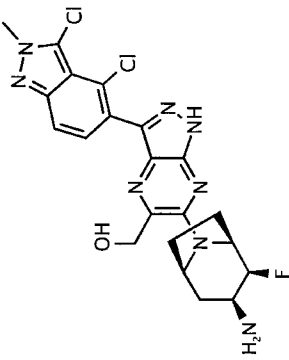
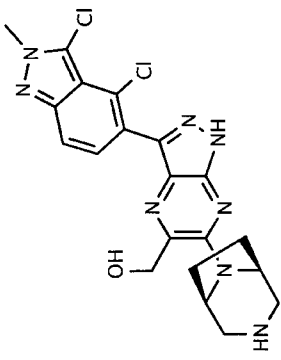
表 14：實施例 75-89

【0837】藉由遵循與式(I)化合物之製備的通用程序所敘述者(例如，方法 1-12)相似及/或類似的方法，由對應之經 *N*-Boc、*N*-CBz、*N*-SO₂NMe₂、2-氧雜環己基或 SEM 保護的衍生物，以所指出之任何顯著變異，製備得表 14 所列出的化合物。標題化合物係以自由鹼或適當鹽的形式直接單離出來，未進一步純化，或是，例如，使用質量定向的製備型 HPLC、層析法、結晶法或研磨法進行純化且轉化為適當的鹽類。

實施 例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數 據	方法
75		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-[3-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-3-氟哌啶-4-胺氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ /D ₂ O): 8.54 (1 <i>H</i> , s), 7.68 (1 <i>H</i> , d), 7.60 (1 <i>H</i> , d), 5.06 (1 <i>H</i> , d), 4.22 (3 <i>H</i> , s), 4.15-3.98 (1 <i>H</i> , m), 3.84 (1 <i>H</i> , d), 3.70-3.60 (1 <i>H</i> , m), 3.29 (1 <i>H</i> , dd), 3.01 (1 <i>H</i> , t), 2.57 (3 <i>H</i> , s), 2.21-2.07 (1 <i>H</i> , m), 2.04-1.90 (1 <i>H</i> , m).	415	11
76		5-{3-[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基]-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基}-4-氯-3-甲基-2,3-二氫-1,3-苯並噻唑-2-酮氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.26 (1 <i>H</i> , s), 7.78 (1 <i>H</i> , s), 7.60 (1 <i>H</i> , d), 7.41 (1 <i>H</i> , d), 5.20-5.03 (1 <i>H</i> , m), 5.00-4.90 (1 <i>H</i> , m), 4.73-4.65 (1 <i>H</i> , m), 3.94 (3 <i>H</i> , s), 3.82-3.67 (1 <i>H</i> , m), 3.49-3.36 (1 <i>H</i> , m), 3.27-3.17 (1 <i>H</i> , m), 2.17-2.04 (2 <i>H</i> , m).	433	8, 加熱至 90℃, 歷時 2 小時, 藉由在逆相 C18 矽膠上進行的管柱層析法(梯度洗提, 5-50%, MeCN/H ₂ O +0.1%甲酸)純化
77		6-{3-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基}-5-氯-3-甲基-3,4-二氫喹啉-4-酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.83 (1 <i>H</i> , s), 8.40 (1 <i>H</i> , s), 8.31-8.25 (1 <i>H</i> , m), 8.16 (1 <i>H</i> , s), 7.80 (1 <i>H</i> , d), 7.66 (1 <i>H</i> , d), 4.82-4.64 (2 <i>H</i> , m), 4.54 (1 <i>H</i> , s), 3.56 (1 <i>H</i> , t), 3.48 (3 <i>H</i> , s), 2.67-2.59 (1 <i>H</i> , m), 2.33-2.28 (1 <i>H</i> , m), 2.13-2.06 (1 <i>H</i> , m), 1.98-1.91 (1 <i>H</i> , m), 1.91-1.77 (2 <i>H</i> , m), 1.77-1.59 (2 <i>H</i> , m).	454	8, 於 80℃ 下加熱 3.5 小時, 藉由 NH 矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-10%, MeOH/EtOAc)純化。

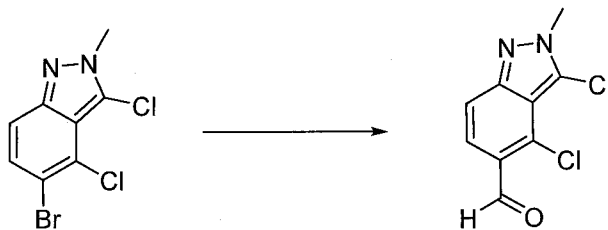
實施 例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數 據	方法
78		消旋-{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.62-13.29 (1H, m), 8.56 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.66 (1H, d), 5.40-5.22 (1H, m), 5.04-4.92 (1H, m), 4.73 (1H, dd), 4.67-4.59 (2H, m), 4.52-4.44 (1H, m), 4.24 (3H, s), 3.13-3.03 (1H, m), 1.97-1.88 (3H, m), 1.77-1.70 (3H, m).	457	使用與 8 類似的方法製備得，藉由 NH 矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-10%，MeOH/EtOAc)純化。
79		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.46 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.71-7.67 (1H, m), 7.66 (1H, d), 5.28 (1H, t), 5.01-4.94 (1H, m), 4.73 (1H, dd), 4.69-4.44 (3H, m), 4.24 (3H, s), 3.05 (1H, s), 1.98-1.87 (3H, m), 1.77-1.66 (3H, m), 1.56-1.29 (2H, m).	457	使用與 8 類似的方法製備得，藉由 NH 矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-10%，MeOH/EtOAc)純化
80		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.64-13.36 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.63 (1H, d), 5.30 (1H, t), 5.03-4.94 (1H, m), 4.73 (1H, dd), 4.69-4.45 (3H, m), 4.19 (3H, s), 3.16-3.00 (1H, m), 2.04-1.80 (4H, m), 1.80-1.48 (4H, m).	491	10

實施 例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數 據	方法
81		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.54 (1 <i>H</i> , s), 8.57 (1 <i>H</i> , s), 7.69 (1 <i>H</i> , d), 7.66 (1 <i>H</i> , d), 5.39 (1 <i>H</i> , t), 4.97-4.79 (1 <i>H</i> , m), 4.78-4.70 (1 <i>H</i> , m), 4.65-4.57 (3 <i>H</i> , m), 4.24 (3 <i>H</i> , s), 3.64 (1 <i>H</i> , t), 2.64-2.55 (1 <i>H</i> , m), 2.32-2.20 (1 <i>H</i> , m), 2.20-2.10 (1 <i>H</i> , m), 1.99-1.88 (1 <i>H</i> , m), 1.88-1.80 (1 <i>H</i> , m), 1.80-1.71 (1 <i>H</i> , m), 1.61 (2 <i>H</i> , s).	457	8, 用乙醚研磨
82		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(4-氯-2-乙基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 14.08-12.77 (1 <i>H</i> , m), 8.61 (1 <i>H</i> , s), 7.70 (1 <i>H</i> , dd), 7.66 (1 <i>H</i> , d), 5.34-5.23 (1 <i>H</i> , m), 5.05-4.87 (1 <i>H</i> , m), 4.73 (1 <i>H</i> , dd), 4.69-4.46 (5 <i>H</i> , m), 3.16-2.99 (1 <i>H</i> , m), 2.01-1.87 (3 <i>H</i> , m), 1.78-1.69 (3 <i>H</i> , m), 1.56 (3 <i>H</i> , t).	471	8, 藉由 NH 矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-15%, MeOH/EtOAc)純化
83		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3-氯-4-氟-2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 14.23-12.93 (1 <i>H</i> , m), 8.06 (1 <i>H</i> , dd), 7.57 (1 <i>H</i> , d), 5.36 (1 <i>H</i> , t), 5.06-4.95 (1 <i>H</i> , m), 4.78 (1 <i>H</i> , dd), 4.72-4.51 (3 <i>H</i> , m), 4.17 (3 <i>H</i> , s), 3.18-3.10 (1 <i>H</i> , m), 2.02-1.86 (3 <i>H</i> , m), 1.80-1.71 (3 <i>H</i> , m).	475	8, 藉由 NH 矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-15%, MeOH/EtOAc)純化

實 施 例	結 構	名 稱	NMR 數據	MS 數 據	方 法
84		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.69-8.60 (1H, m), 8.16-8.05 (1H, m), 8.05-7.95 (1H, m), 4.99 (1H, s), 4.93-4.90 (2H, m), 4.84-4.76 (1H, m), 4.74-4.55 (1H, m), 4.28-4.24 (3H, m), 3.32-3.15 (1H, m), 2.29-2.06 (3H, m), 1.98-1.80 (3H, m).	485	10
85		{6-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲氧基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.75-13.45 (1H, m), 7.74-7.66 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 5.41 (1H, t), 4.90 (1H, dt), 4.79-4.71 (1H, m), 4.67-4.57 (3H, m), 4.18 (3H, s), 3.64 (1H, t), 2.64-2.55 (1H, m), 2.30-2.11 (3H, m), 2.01-1.69 (4H, m).	491	12
86		{6-[3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲氧基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.53 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.64 (1H, d), 5.35 (1H, t), 4.62 (2H, d), 4.51 (2H, s), 4.19 (3H, s), 3.02 (2H, d), 2.66 (2H, dd), 1.97-1.82 (4H, m).	459	1, 藉由矽膠層析法(梯度洗提, 7-15%, MeOH/DCM)純化

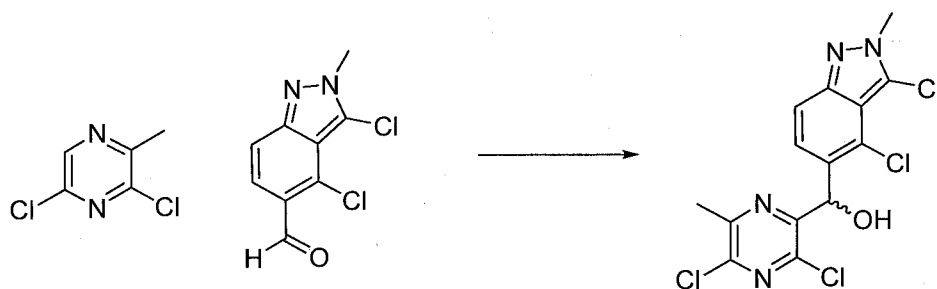
實施 例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數 據	方法
87		{6-[(1S,2S,3S,5R)-3-胺基-2- 氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8- 基]-3-(3-氯-4-氟-2-甲基- 2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑並 [3,4-b]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.66-13.51 (1H, m), 8.06 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 5.45 (1H, t), 4.88 (1H, dt), 4.78-4.71 (1H, m), 4.67 (2H, d), 4.62 (1H, d), 4.17 (3H, s), 3.64 (1H, t), 2.64-2.56 (1H, m), 2.30-2.22 (1H, m), 2.15 (1H, d), 1.99-1.71 (3H, m).	475	12, 藉由在逆相 C18 矽膠上進行的層析法(梯度洗提, 5-50%, MeCN/H ₂ O +0.1%TFA)進一步純化。
88		{6-[內-3-胺基-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氮- 2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H- 吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-基}甲 醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.74-7.67 (1H, m), 7.67-7.61 (1H, m), 5.35-5.26 (1H, m), 4.76-4.53 (4H, m), 4.18 (3H, s), 3.29-3.26 (1H, m), 2.32-2.17 (4H, m), 1.97-1.88 (2H, m), 1.62-1.53 (2H, m)	473	12
97		{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2- 氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8- 基]-3-(3-氯-2-乙基-4-氟- 2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑並 [3,4-b]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-cap): 8.08 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 5.35 (1H, d), 5.04-4.97 (1H, m), 4.78 (1H, d), 4.74-4.45 (5H, m), 2.06-1.86 (3H, m), 1.75 (3H, d), 1.51 (3H, t).	489	10, 用 MeOH 研磨

實施例 90：消旋-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-醇
3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-甲醛



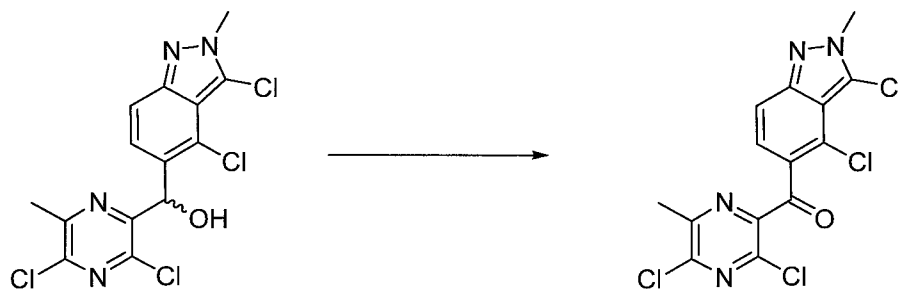
【0838】在 0℃ 下，將氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液 (1.3 M，於 THF 中) (5.50 mL，7.14 mmol) 添加至 5-溴-3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶 (1.0 g，3.57 mmol，自甲苯 (3x) 共沸乾燥三次) 於無水 THF (8.78 mL) 所形成的溶液中，並且攪拌 3 小時。逐滴添加 DMF (1.11 mL，14.3 mmol) 並且將反應液溫熱至室溫且攪拌 1 小時。用飽和的含水氯化銨 (20 mL) 淬熄反應液並且用乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取。用鹽水清洗合併的有機物，進行乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發。用石油 (2 x 50 mL) 研磨所產生的固體 (0.83 g) 並且令其與 THF (3 x 20 mL) 進行共沸乾燥，而得到標題化合物 (0.71 g)。MS: $[M+H]^+ = 229/231$ 。

消旋-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)(3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-基)甲醇



【0839】將氯化 2,2,6,6-四甲基哌啶基鎂氯化鋰錯合物(1M，於 THF/甲苯中，3.10 mL，3.10 mmol)逐滴地添加至 3,5-二氯-2-甲基吡嗪(0.421 g，2.58 mmol)於無水 THF (5.02 mL)所形成之在 -78°C 下的溶液中，並且將此深紅色混合物攪拌 2.5 小時。一次添加 3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-甲醛(0.71 g，3.10 mmol)於無水 THF (6 mL)所形成的溶液，並且讓反應液溫熱至室溫，攪拌 30 分鐘。於室溫下，將反應液攪拌一整夜，然後用飽和的含水氯化銨(20 mL)淬熄並且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併的有機物乾燥(硫酸鎂)並且進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-100%，乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(330 mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 391/393/395$ 。

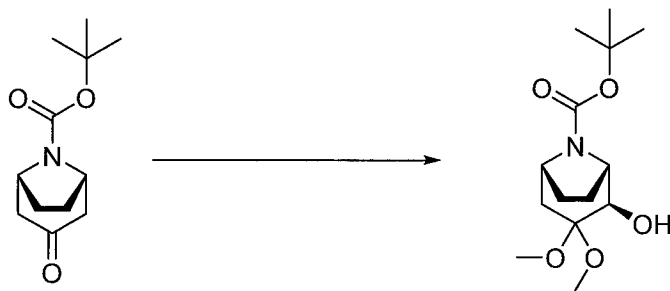
3,4-二氯-5-(3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-羰基)-2-甲基-2*H*-吲唑



【0840】將二氧化錳(1.46 g，16.8 mmol)添加至消旋-

(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)(3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-基)甲醇(330 mg, 0.842 mmol)於DCM (8.23 mL)所形成的溶液，並且於室溫下，將反應液攪拌18小時。令反應液過濾通過矽藻土，用DCM清洗，並且將濾液蒸發，而得到標題化合物(0.28 g)。MS: $[M+H]^+ = 389/391$ 。

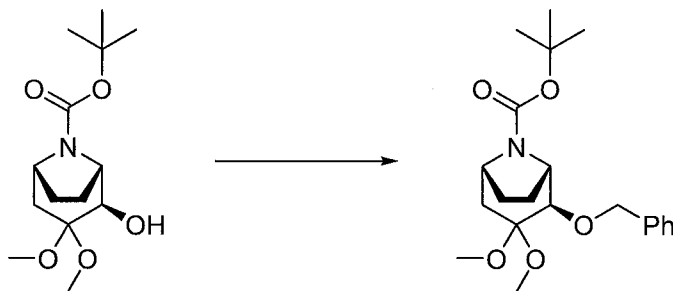
消旋-(1*S*,2*R*,5*R*)-2-羥基-3,3-二甲氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【0841】在25分鐘期間，在內部溫度維持在0-3℃範圍內的情況下，將於甲醇(200 mL)中之*N*-Boc-去甲托品酮(nortropinone)(38 g, 169 mmol)添加至氫氧化鉀(43 g, 766 mmol)於無水甲醇(300 mL)所形成之經冰浴冷卻的溶液中。將混合物攪拌20分鐘。逐份添加二乙酸碘苯酯(83 g, 258 mmol)，然後令混合物溫熱至室溫並且攪拌2小時。用水(1 L)稀釋混合物，然後用異己烷(3 x 500 mL)萃取。將合併的有機相乾燥(硫酸鎂)，進行過濾及濃縮，而得到含有61重量%碘苯之標題化合物(85 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 4.89 (1H, d), 3.96 (1H, br. s), 3.79 (1H, br. s), 3.61 (1H, br. s), 3.20 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.18 - 1.94 (2H,

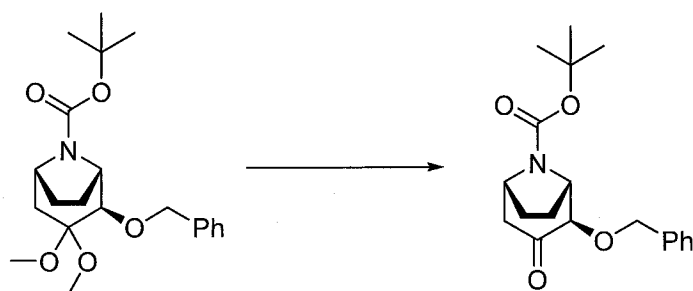
m), 1.80 - 1.51 (3H, m), 1.39 (10H, m)。

消旋 $-(1S,2R,5R)$ -2-(苄氧基)-3,3-二甲氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



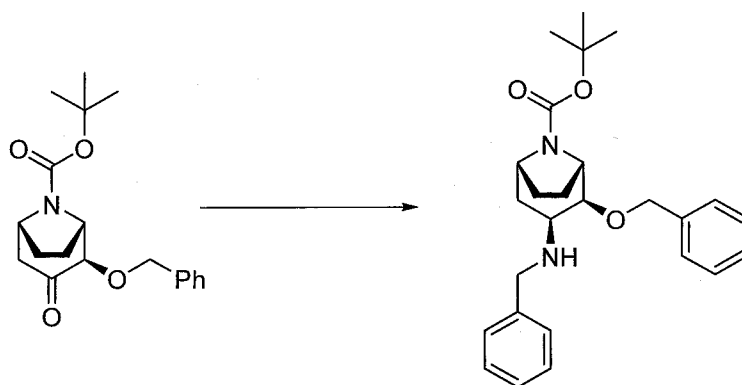
【0842】將消旋 $-(1S,2R,5R)$ -2-羟基-3,3-二甲氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(85 g, 115 mmol)於 THF (100 mL)所形成的溶液逐滴地添加至氫化鈉(60%，於礦油中，5 g, 125 mmol)於 THF (200 mL)所形成之經冰浴冷卻的懸浮液中，並在℃下攪拌20分鐘。逐滴添加苄基溴(17.4 mL, 146 mmol)並且於室溫下將混合物攪拌18小時。用水(1 L)稀釋混合物，然後用異己烷(3 x 500 mL)萃取。將有機相裝載於矽膠(1 kg)上並且藉由管柱層析法(梯度洗提，0-50%，乙酸乙酯/異己烷)，進行純化，而得到標題化合物(47 g)。MS: $[M+Na]^+ = 400$ 。

消旋 $(1S,2R,5R)$ -2-(苄氧基)-3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



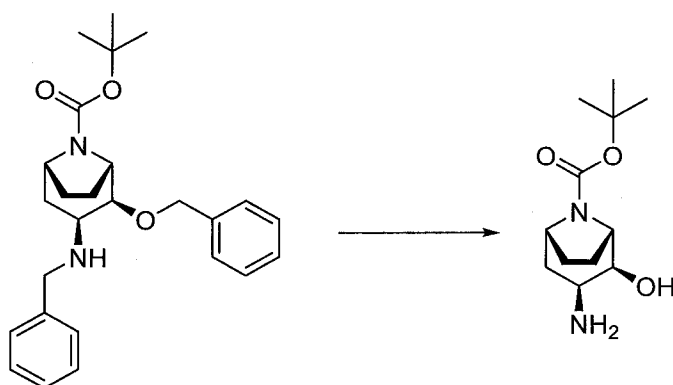
【0843】將對甲苯磺酸單水合物(1 g, 5.26 mmol)添加至消旋-(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(苄氧基)-3,3-二甲氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(47 g, 100 mmol)於丙酮(400 mL)及水(3 mL, 167 mmol)所形成之已攪拌的溶液中，然後於室溫下，將混合物攪拌1小時。將混合物濃縮，然後用飽和的含水碳酸氫鈉(220 mL)稀釋並且用DCM (2 x 300 mL)萃取。將合併的有機相濃縮。令產物結晶一整夜並且傾析出黃色油狀物，而得到標題化合物(31.5 g)。¹H NMR (500 MHz, 90°C /363K, DMSO-*d*₆): 7.38 - 7.25 (5H, m), 4.80 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.38 - 4.29 (2H, m), 4.02 (1H, d), 2.69 (1H, ddt), 2.27 (1H, dd), 2.03 - 1.84 (2H, m), 1.81 - 1.72 (1H, m), 1.56 - 1.47 (1H, m), 1.42 (9H, s)。

消旋-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(苄胺基)-2-(苄氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【0844】將三乙醯氧基硼氫化鈉(30 g, 142 mmol)添加至消旋-(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(苄氧基)-3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(30.5 g, 92 mmol)及苄胺(13 mL, 119 mmol)於DCM (300 mL)所形成之經冰浴冷卻的溶液中，然後讓其溫熱至室溫並且攪拌2天。用飽和的含水碳酸氫鈉(25 g)及水(250 mL)稀釋混合物並且用DCM (3 x 200 mL)萃取。將合併的有機相濃縮，然後藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，5-50%，丙酮/異己烷)進行純化，而得到標題化合物(30.5 g)。¹H NMR (500 MHz, 90 °C /363K, DMSO-d₆): 7.42 - 7.20 (10 H, m), 4.58 - 4.48 (2H, m), 4.11 - 3.98 (2H, m), 3.83 (1H, d), 3.63 (1H, t), 3.55 (1H, d), 3.16 (1H, t), 2.24 (2H, td), 2.13 (1H, s), 1.91 - 1.58 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

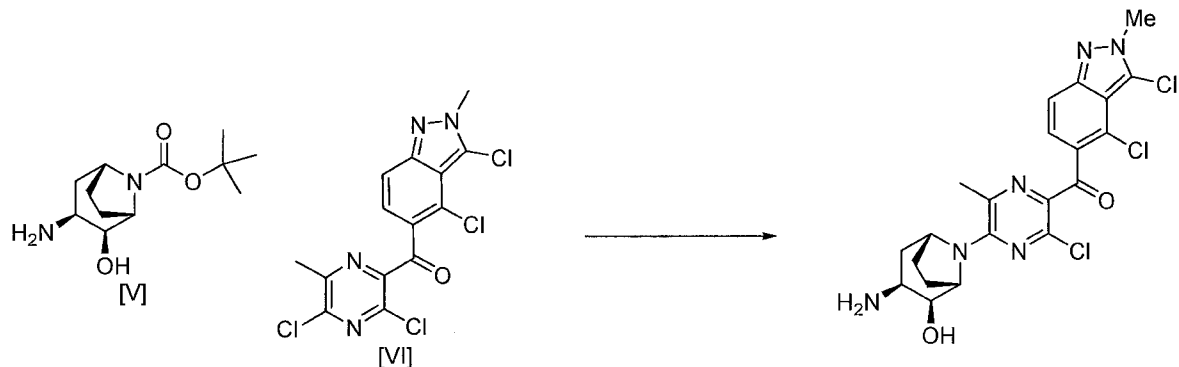
消旋-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【 0845 】 用 5% Pd/C (4 g , 0.801 mmol)處理 消旋 - (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(苄胺基)-2-(苄氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(7 g , 15.7 mmol)於乙醇(150 mL)及環己烯(50 mL , 494 mmol)所形成的溶液中，然後加熱至 75 °C 一整夜。逐份添加甲酸銨(10 g , 159 mmol)，然後持續加熱 1 小時。將混合物過濾，然後進行濃縮。令殘留物與甲酸銨(10 g , 159 mmol)及 5% Pd/C (4 g , 0.801 mmol)於 IPA (150 mL)中、65 °C 下加熱 1 小時。於接下來的 5 小時期間，添加另外四份甲酸銨(10 g , 159 mmol)。將混合物冷卻，令其過濾通過矽藻土，然後進行濃縮。將殘留物裝載於 MCI Gel CHP20P 管柱(100 g)。用 MeCN/H₂O (10-50%)洗提產物，而得到標題化合物(2.25 g)。¹H NMR (500 MHz, 90 °C /363K, DMSO-*d*₆): 4.03 - 3.96 (1H, m), 3.88 (1H, dd), 3.61 (1H, dd), 3.26 (1H, t), 2.32 (1H, ddd), 2.08 (1H, ddd), 1.98 - 1.87 (1H, m), 1.77 (1H, tddd), 1.66 - 1.57 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.14 (1H, s)。未觀察到二個可交換的質子。

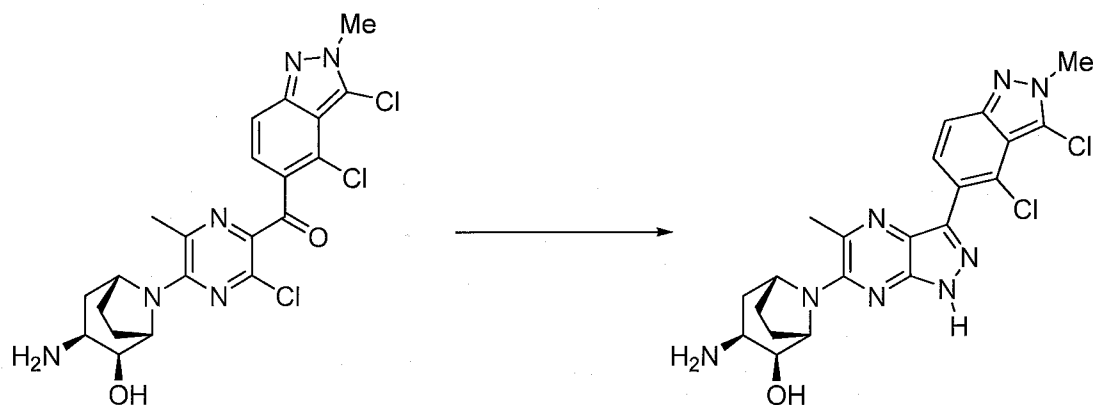
消旋 -(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-8-[6-氯-5-(3,4-二氯-2-甲基-

2H-吡啶-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-醇



【0846】將 HCl (3M，於環戊基甲基醚中，657 μ L，1.970 mmol)緩慢地添加至消旋-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(75 mg，0.310 mmol)於 DCM (199 μ L)所形成的溶液中，然後攪拌3小時。於真空中，將反應混合物濃縮，而得到消旋-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-醇二氫氯酸鹽。將此化合物添加至3,4-二氯-5-(3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-羰基)-2-甲基-2*H*-吡啶(110 mg，0.281 mmol)及 DIPEA (197 μ L，1.126 mmol)於 NMP (1.33 mL)所形成之在0℃下的溶液中，並且於室溫下，將混合物攪拌一整夜。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋混合物，然後依序用飽和的含水氯化銨(3 x 5 mL)及水(3x5mL)清洗。將有機相乾燥(硫酸鎂)且濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-10%，0.7%於甲醇內的 NH₃/DCM)，將殘留物純化，而得到標題化合物(33 mg)。MS: [M+H]⁺ = 495/497/499。

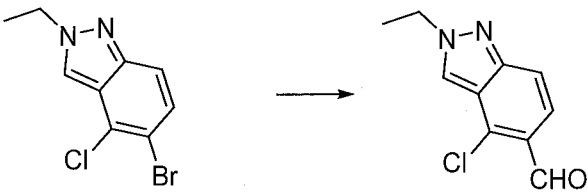
消旋 -(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-醇



【0847】將胍單水合物(6.68 μ L, 0.211 mmol)添加至消旋 -(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-8-[6-氯-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-醇(20.9 mg, 0.042 mmol)於乙醇(0.829 mL)所形成的溶液中，並且將混合物加熱至80℃，歷時5小時，然後於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-10%，0.7%於甲醇內的NH₃/DCM)，將殘留物純化，而得到標題化合物(5.5 mg)。MS: [M+H]⁺ = 473/475. 1H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄): 7.62 (1H, d), 7.53 (1H, d), 4.46 - 4.41 (1H, m), 4.36 (1H, dd), 4.20 (3H, s), 4.05 (1H, dd), 3.35 - 3.32 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.47 - 2.35 (2H, m2H), 2.13 - 1.95 (3H, m), 1.90 - 1.85 (1H, m)。

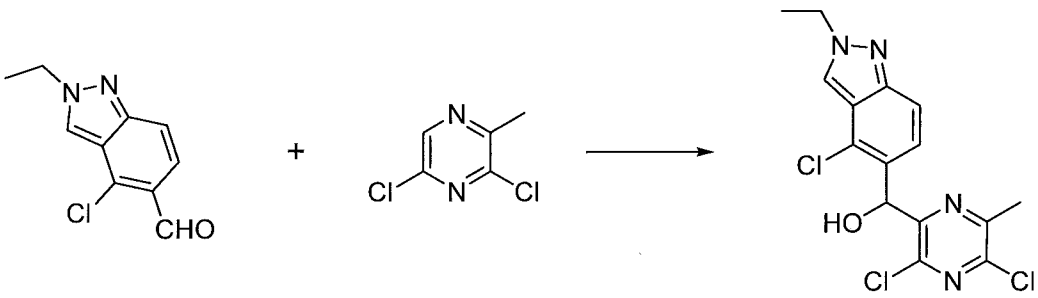
實施例 91-96：

4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-5-甲醛



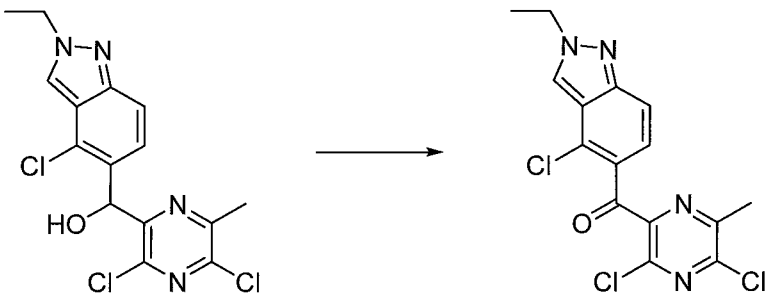
【 0848 】 與 3,4-二氯 -2-甲基 -2*H*-吡啶 -5-甲醛類似地進行製備，而得到標題化合物。

消旋 -(4-氯 -2-乙基 -2*H*-吡啶 -5-基)(3,5-二氯 -6-甲基吡嗪 -2-基)甲醇



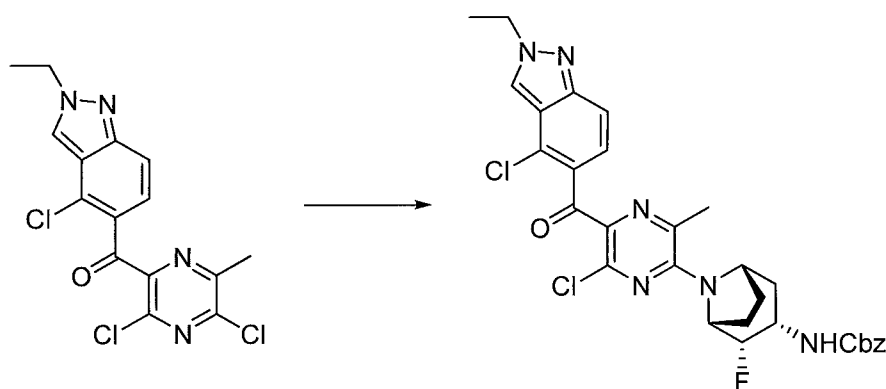
【 0849 】 依與消旋 -(3,4-二氯 -2-甲基 -2*H*-吡啶 -5-基)(3,5-二氯 -6-甲基吡嗪 -2-基)甲醇類似地進行製備，而得到標題化合物。MS: [M+H]⁺ = 371, 373。

4-氯 -5-(3,5-二氯 -6-甲基吡嗪 -2-羰基)-2-乙基 -2*H*-吡啶



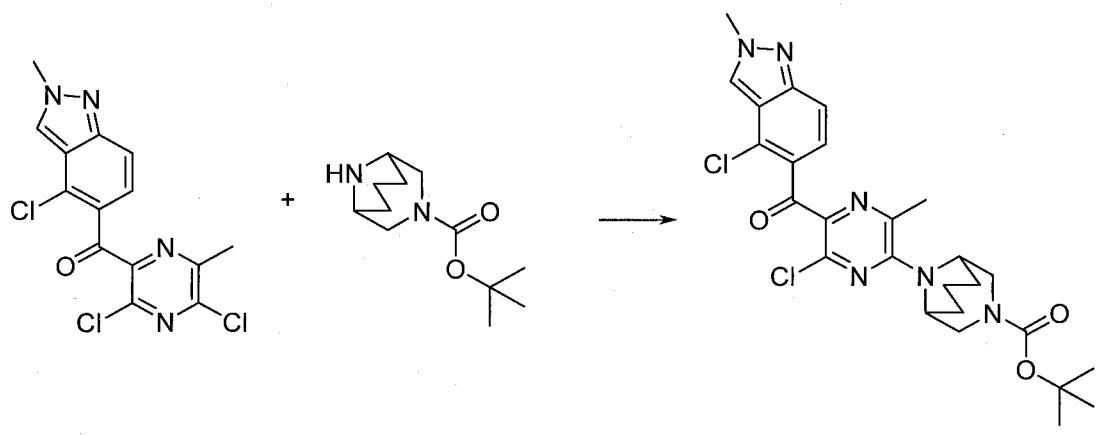
【0850】與 3,4-二氯-5-(3,5-二氯-6-甲基吡嗪-2-羰基)-2-甲基-2*H*-吡啶類似地進行製備，而得到標題化合物。
MS: $[M+H]^+ = 369, 371$ 。

N-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯



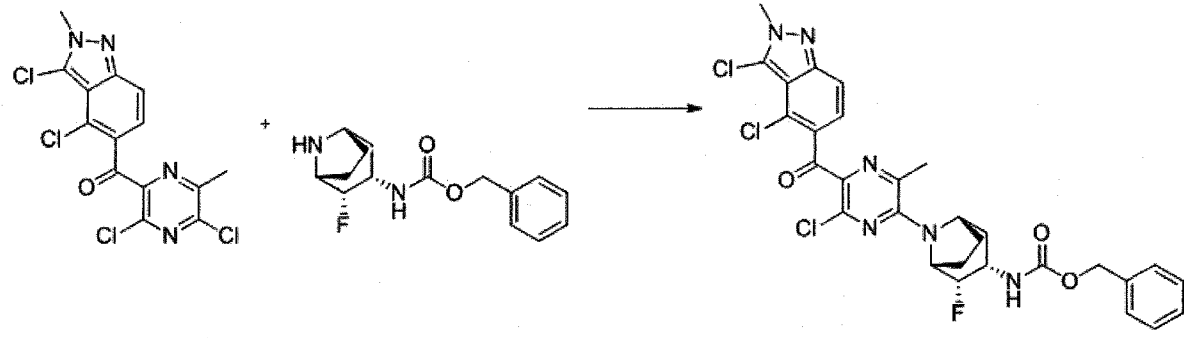
【0851】與製備例 125：*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯相似地進行製備，而得到標題化合物(253 mg)。MS: $[M+H]^+ = 611, 613$ 。

9-[6-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯



【 0852 】 與製備例 125： *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯相似地進行製備，但是在室溫下攪拌2小時。然後在60℃下攪拌一整夜。額外地在80℃下，將混合物攪拌2小時，而得到標題化合物。
MS: [M+H]⁺ = 545, 547。

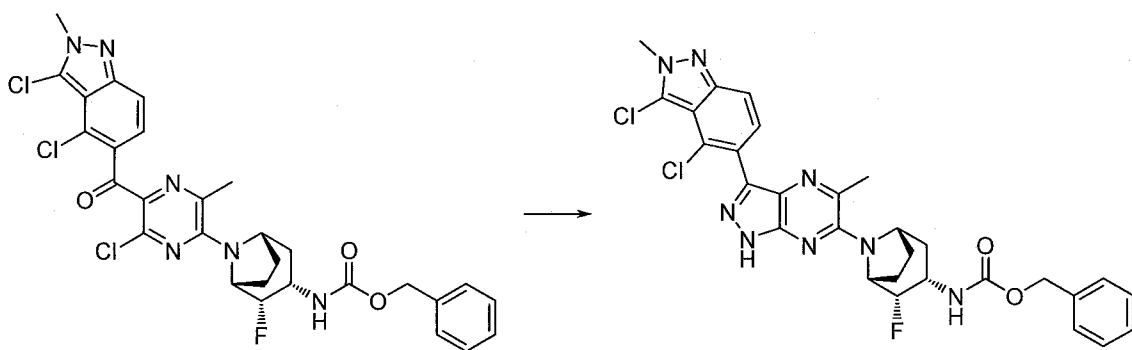
N-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-氯-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯



【 0853 】 與製備例 125： *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯相似地進行製備，但是在室溫下攪拌2小時。然後在60℃下攪拌一整夜。額外地在80℃下，將混合物攪拌2小時，而得到標題化合物。

氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯類似地進行製備，但是在室溫下攪拌3天，而得到標題化合物。MS: $[M+H]^+ = 631, 633$ 。

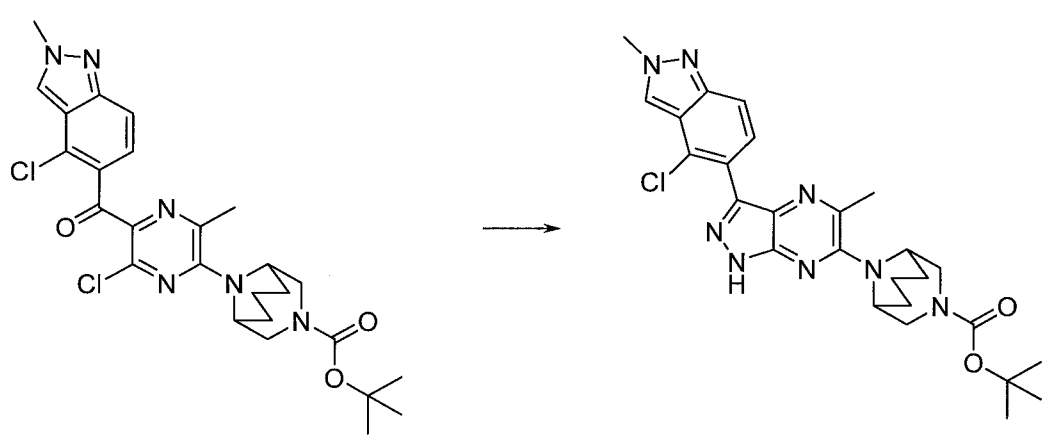
N-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯



【 0854 】 於室溫下，將胍水合物 (0.059 mL， 1.22 mmol) 添加至 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-氯-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯 (154 mg， 0.24 mmol) 於 THF (2.0 mL) 所形成的溶液中。在 70℃ 下，將混合物攪拌 2 小時。然後，在真空下，將反應溶液濃縮，並且藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提， 20-100%， 乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化。將粗製混合物溶於 1,2-二甲氧基乙烷 (2.0 mL)。在室溫下，將 HCl 溶液 (4M， 於二噁烷) 添加至該溶液中。在 80℃ 下，將溶液攪拌 1 小時。然後，在真空下，將反應溶液濃縮，並且藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提， 20-100%， 乙酸

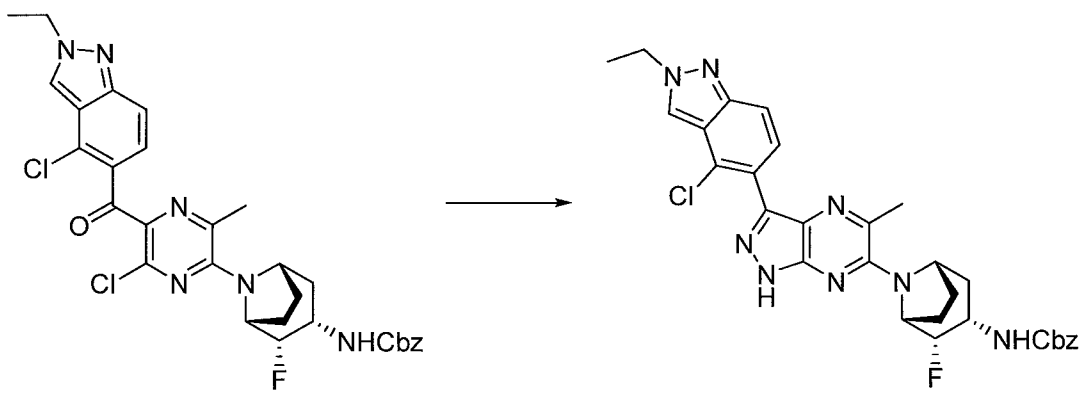
乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(40 mg)。
MS: $[M+H]^+ = 609, 611$ 。

9-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯



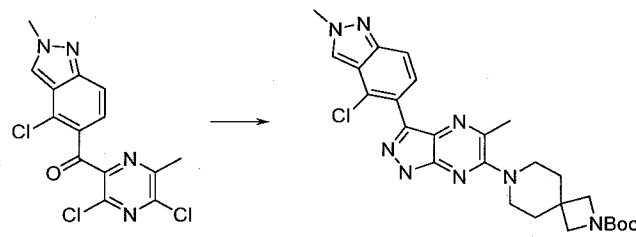
【 0855 】 與 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯類似地進行製備，但是在 80℃ 下將混合物攪拌 8 小時。然後，在室溫下，將混合物攪拌 4 天，而得到標題化合物。MS: $[M+H]^+ = 523$ 。

***N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯**



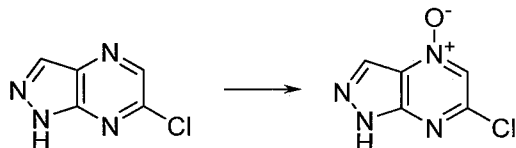
【 0856 】 與 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯類似地進行製備，但是在 90℃ 下，將混合物攪拌 2 小時並且於真空中濃縮，而得到標題化合物。MS: $[M+H]^+ = 589, 591$ 。

7-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯



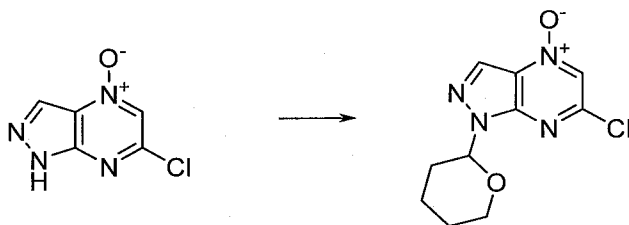
【 0857 】 與 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-羰基)-3-甲基吡嗪-2-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯及 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸苄酯類似地進行製備，而得到標題化合物。MS: $[M+H]^+ = 523, 525$ 。

6-氯-1*H*-4λ⁵-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-4-酮



【0858】在℃下，將過氧化脲(22.2 g，236 mmol)及三氟乙酸酐(31.3 mL，225 mmol)添加至6-氯-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪(17.4 g)於乙腈(174 mL)所形成的懸浮液中，然後在室溫下攪拌1.5小時。用水(200 mL)稀釋混合物並且過濾收集沉澱，且於真空、60℃下乾燥，而得到標題化合物(10.4 g)，MS: $[M+H]^+ = 171, 173$ 。

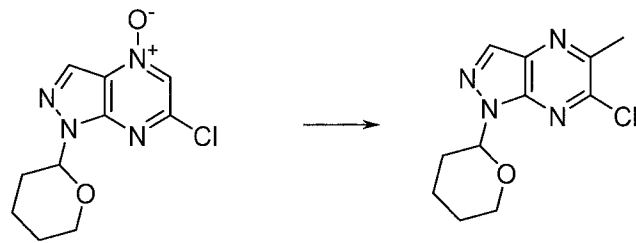
6-氯-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-4λ⁵-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-4-酮



【0859】將3,4-二氫-2*H*-哌喃(16.7 mL，184 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(0.58 g，3.06 mmol)添加至6-氯-1*H*-4λ⁵-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-4-酮(10.4 g，61.4 mmol)於THF(200 mL)所形成的懸浮液中，然後，於室溫下，將混合物攪拌一整夜。於真空中，將反應液濃縮並且藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-30%，乙酸乙酯/CHCl₃)，將殘留物純化，而得到標題化合物(12.9 g)，MS: $[M+H]^+ = 255$,

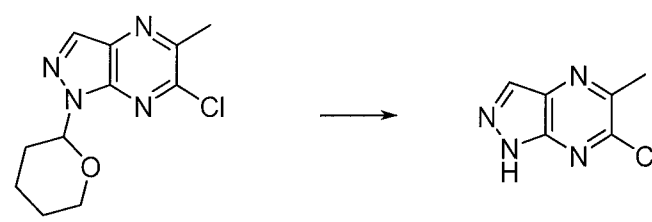
257。

6-氯-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪



【0860】於 0℃ 下，將氯化甲基鎂 (3M，於 THF 中，50.5 mL) 添加至 6-氯-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-4λ⁵-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-4-酮 (12.9 g，50.5 mmol) 於甲苯 (260 mL) 所形成的溶液中。在相同溫度下攪拌 10 分鐘後，用飽和的含水氯化銨汲水淬熄混合物，用鹽水清洗分離出的有機層，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾，然後於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，0-40%，乙酸乙酯/己烷)，將粗製物純化，而得到標題化合物 (5.20 g)，MS: [M+H]⁺ = 253, 255。

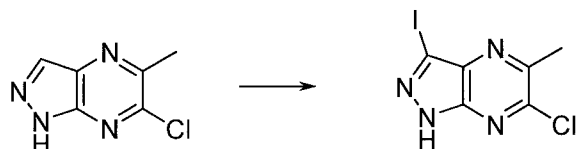
6-氯-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪



【0861】將 HCl (4M，於二噁烷中，20 mL) 添加至 6-氯-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪 (5.20

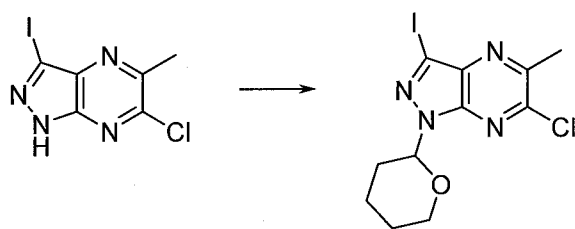
g)於甲醇(100 mL)所形成的懸浮液中，然後，在室溫下攪拌一整夜。在混合物濃縮後，將殘留物溶於 MeOH-CHCl₃，然後用飽和的含水碳酸氫鈉鹼化。令分離出的有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。將該物質懸浮於己烷內，過濾收集並且於真空、60°C 下進行乾燥，而得到標題化合物(3.26 g)，MS: [M+H]⁺ = 169, 171。

6-氯-3-碘-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪



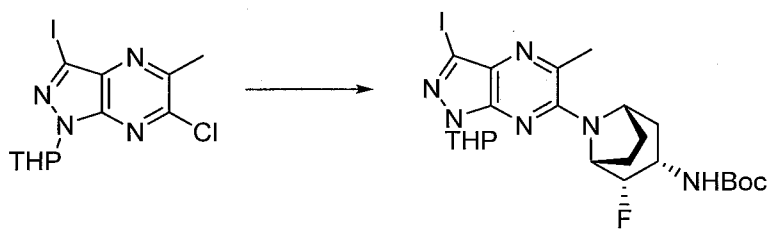
【0862】將 *N*-碘琥珀醯亞胺(8.70 g，38.7 mmol)添加至 6-氯-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪(3.26 g)於 DMF (65 mL)所形成的溶液中。然後，用乙酸乙酯及水稀釋混合物。用水(2x)、飽和的含水 Na₂S₂O₃、然後鹽水清洗分離出的有機層，接著令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾然後進行濃縮。將粗製物懸浮於己烷-CHCl₃，過濾收集並且於真空、60°C 下乾燥，而得到標題化合物(5.35 g)，MS: [M+H]⁺ = 295, 297。

6-氯-3-碘-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪



【0863】將3,4-二氫-2*H*-哌喃(7.55 mL, 83.2 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(0.317 g, 1.66 mmol)添加至6-氯-3-碘-5-甲基-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪(4.90 g)於THF (98 mL)所形成的溶液中。於真空中將混合物濃縮後，藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-25%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到粗製物，將其懸浮於己烷，過濾收集並且於真空、60℃下乾燥，而得到標題化合物(3.6 g)，MS: $[M+H]^+ = 379, 381$ 。

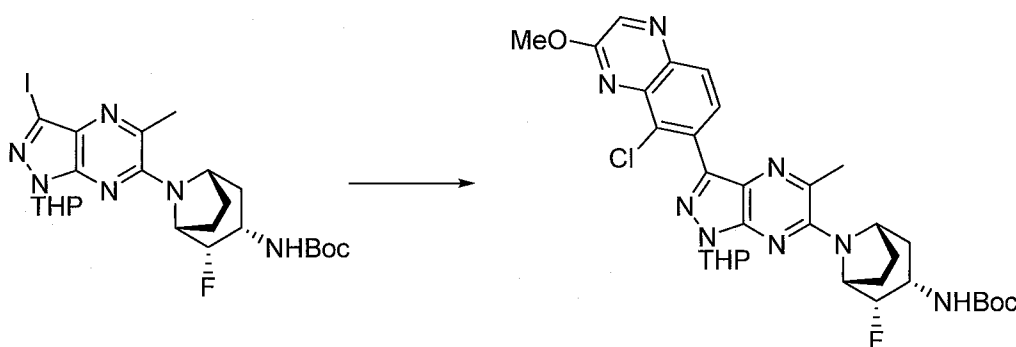
N-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-[3-碘-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0864】於120℃下，將6-氯-3-碘-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡嗪(400 mg, 1.98 mmol)、[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(387 mg, 1.59 mmol)、DIPEA (0.552 mL, 3.17 mmol)

及 NMP (4.0 mL) 的混合物攪拌 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫，倒入水中，並且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水清洗有機層，令其經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，50-100%，乙酸乙酯/己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物 (330 mg)。MS: $[M+H]^+ = 587$ 。

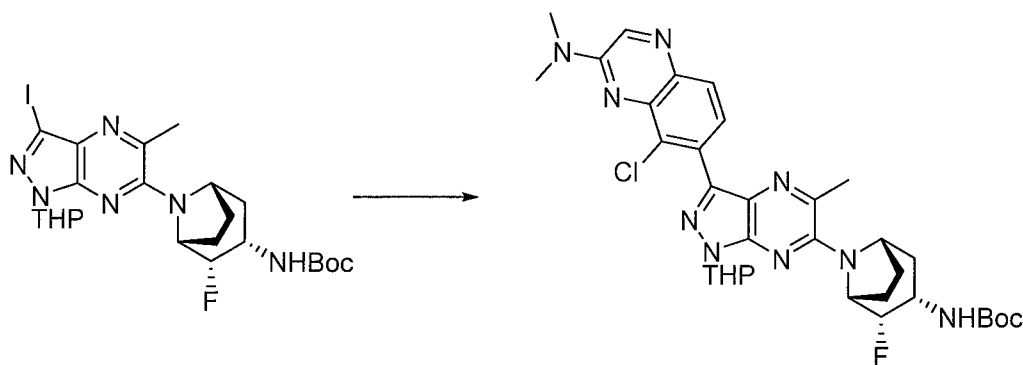
N-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



【0865】在 80℃ 下，將 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-[3-碘-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯 (75.0 mg, 0.13 mmol)、8-氯-2-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)喹啉 (49.2 mg, 0.15 mmol)、K₃PO₄ (40.7 mg, 0.19 mmol)、雙(二-第三丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯鈣 (II) (9.06 mg, 0.01 mmol)、1,4-二噁烷 (0.75 mL) 及水 (0.075 mL) 的混合物攪拌 2 小時，將其冷卻至室溫，倒入水

中，並且用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，令其經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-100% 己烷/乙酸乙酯)，將殘留物純化，而得到標題化合物(100 mg)。MS: $[M+H]^+ = 653, 655$ 。

N-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-{3-[5-氯-3-(二甲氨基)喹啉-6-基]-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯

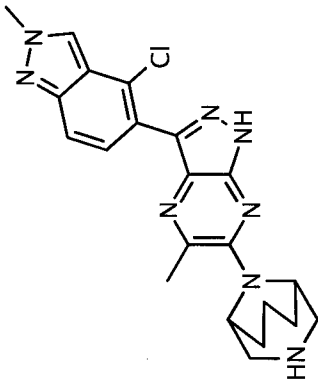
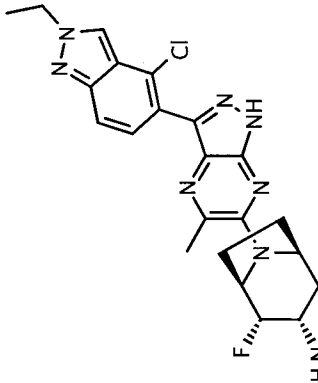


【0866】於 80℃ 下，將 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-[3-碘-5-甲基-1-(氧雜環己-2-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯(75.0 mg, 0.13 mmol)、8-氯-*N,N*-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)喹啉-2-胺(51.1 mg, 0.15 mmol)、 K_3PO_4 (40.7 mg, 0.19 mmol)、雙(二-第三丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯鈣(II)(9.06 mg, 0.01 mmol)、1,4-二噁烷(0.75 mL)及水(0.08 mL)的混合物攪拌2小時，將其冷卻至室溫，倒入水中，並且用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，令其

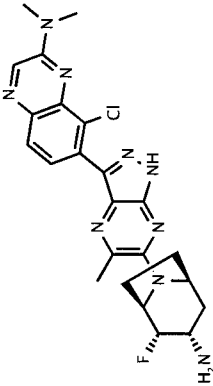
經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-100% 己烷/乙酸乙酯)，將殘留物純化，而得到標題化合物(160 mg)。MS: $[M+H]^+ = 666, 668$ 。

表 15：實施例 91-96

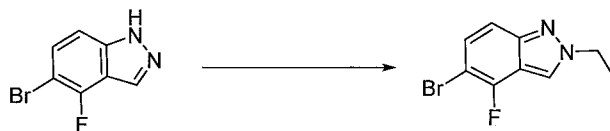
【0867】藉由遵循與式(I)化合物之製備的通用程序所敘述者(例如，方法 1-12)相似及/或類似的方法，由對應之經 *N*-Boc、*N*-CBz、*N*-SO₂NMe₂、2-氧雜環己基或 SEM 保護的衍生物，以所指出之任何顯著變異，製備得表 15 所列出的化合物。標題化合物係以自由鹼或適當鹽的形式直接單離出來，未進一步純化，或是，例如，使用質量定向的製備型 HPLC、層析法、結晶法或研磨法進行純化且轉化為適當的鹽類。

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
91		4-氯-5-(6-{3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基}-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-2-甲基-2 <i>H</i> -咪唑啶氮氣酸鹽	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.60 (1H, br s), 9.82-9.46 (1H, m), 8.53 (1H, s), 8.28-8.07 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.60 (1H, d), 4.21 (3H, s), 4.20-4.16 (2H, m), 3.46-3.37 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.24-2.04 (3H, m), 1.86-1.80 (2H, m), 1.74-1.65 (1H, m).	423, 425	11
92		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-8-[3-(4-氯-2-乙基-2 <i>H</i> -咪唑-5-基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H-NMR: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.45 (1H, br s), 8.61 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 7.63 (1H, d), 4.82-4.79 (1H, m), 4.56-4.51 (3H, m), 4.47-4.44 (1H, m), 3.09-2.98 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.04-1.87 (3H, m), 1.76-1.69 (3H, m), 1.31-1.21 (3H, m), 0.88-0.84 (1H, m).	455, 457	8, 藉由 NH 矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-20%, MeOH/CHCl ₃), 將殘留物純化, 而得到第一批粗產物。藉由製備型 HPLC, 將粗產物純化

1123059459-0

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
96		7-({6-[(1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-3-基}-8-氯-N,N'-二甲基喹啉-2-胺	¹ H-NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.78 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.63 (1H, d), 4.84-4.79 (1H, m), 4.59-4.46 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.13-2.99 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.05-1.88 (3H, m), 1.76-1.68 (3H, m), 1.29-1.21 (1H, m), 0.88-0.83 (1H, m).	482, 484	11, MeOH/CHCl ₃ 藉由 NH 矽膠管柱層析法(梯度洗提, 0-20%, MeOH/CHCl ₃), 將殘留物純化

實施例 97-123

5-溴-2-乙基-4-氟-2*H*-吡啶

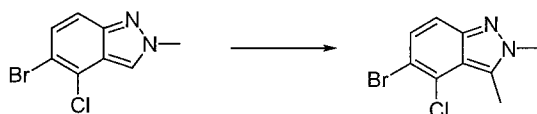
【0868】將四氟硼酸三甲氧基氧鎂 (6.23 g, 32.8 mmol) 添加至 5-溴-4-氟-1*H*-吡啶 (4.75 g, 21.9 mmol) (於 300 mL EtOAc 中)，並且在室溫下攪拌 18 小時。添加另外的四氟硼酸三甲氧基氧鎂 (2 g, 10.5 mmol) 並且持續攪拌 2 小時。用飽和的含水碳酸氫鈉 (150 mL) 清洗混合物並且用另外一份乙酸乙酯 (125 mL) 萃取水層。令合併的有機相濃縮至鬆散的矽膠上。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，5-50% 乙酸乙酯/異己烷)，將該矽酸鹽純化，而得到標題化合物 (3.17 g)。MS: $[M+H]^+ = 243/245$ 。

5-溴-3-氯-2-乙基-4-氟-2*H*-吡啶

【0869】將 *N*-氯琥珀醯亞胺 (1.09 g, 8.15 mmol) 逐份地添加至在 10°C 下的 5-溴-2-乙基-4-氟-2*H*-吡啶 (1.5 g, 5.43 mmol) (於 20 mL DMF 中)。然後，於室溫下，將混合物攪拌 1 小時，未顯示出有轉化。添加對甲苯磺酸單水合物 (10 mg) 並且持續攪拌 3 小時，然後用水 (90 mL) 及硫代硫酸鈉 (5 g) 淬熄。將所得到的混合物攪拌 30 分鐘，令其靜置 30

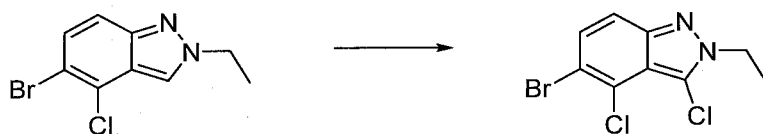
分鐘，然後過濾出並且進行乾燥。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，5-25%乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(1.5 g)。MS: $[M+H]^+ = 279/281$ 。

5-溴-4-氯-2,3-二甲基-2*H*-吡啶



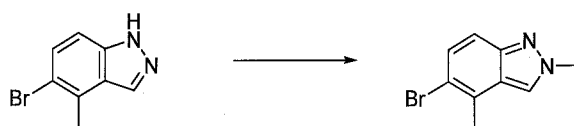
【0870】將 *N*-丁基鋰(2.5 M，於己烷內，4 mL，10.0 mmol)添加至二異丙胺(1.5 mL，10.5 mmol)於 THF (10 mL) 所形成之已冷卻(-10°C)的溶液中。將混合物攪拌10分鐘，然後冷卻至-78°C。將5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶(2.0 g，8.15 mmol)於 THF (10 mL) 所形成的溶液添加至該溶液中。將混合物溫熱至0°C，歷時10分鐘，然後再冷卻至-78°C。添加碘甲烷(0.66 mL，10.6 mmol)並且在-78°C下，將混合物攪拌1小時。用飽和的含水氯化銨(30 mL)淬熄混合物並且用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。將合併的有機相乾燥(硫酸鈉)，進行過濾及濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，15-75% 乙酸乙酯/異己烷)，將粗製產物純化，而得到標題化合物(1.7 g)。MS: $[M+H]^+ = 259/261/263$ 。

5-溴-3,4-二氯-2-乙基-2*H*-吡啶



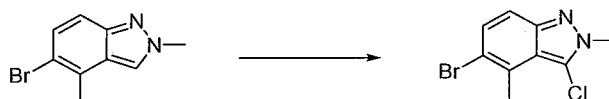
【0871】使用與製備例 35：5-溴-3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶類似的方法進行製備，而得到標題化合物，MS: $[M+H]^+ = 293$ 。

5-溴-2,4-二甲基-2*H*-吡啶



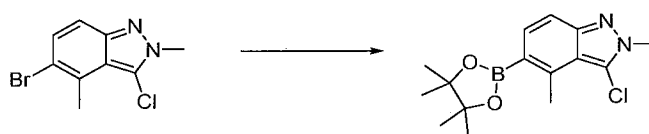
【0872】使用與製備例 33：5-溴-4-氟-2-甲基-2*H*-吡啶類似的方法進行製備，而得到標題化合物，MS: $[M+H]^+ = 225$ 。

5-溴-3-氯-2,4-二甲基-2*H*-吡啶



【0873】使用與 5-溴-3-氯-2-乙基-4-氟-2*H*-吡啶之製備相似的方法進行製備，而得到標題化合物，MS: $[M+H]^+ = 259$ 。

3-氯-2,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶



【0874】使用與製備例 43：4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四

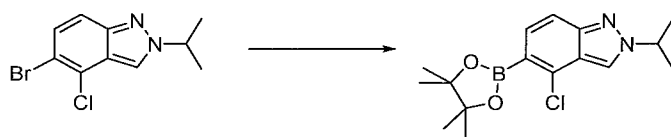
甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶相似的方法進行製備，而得到標題化合物，MS: $[M+H]^+ = 307$ 。

5-溴-4-氯-2-(丙-2-基)-2*H*-吡啶



【0875】將第三丁醇鉀(3.64 g，32.4 mmol)添加至在DMF (20 mL)內之室溫下的5-溴-4-氯-2*H*-吡啶(7.5 g，32.4 mmol)及2-溴丙烷(3.05 mL，32.4 mmol)。然後，將所得到的混合物攪拌一整夜，用第三丁基甲基醚/乙酸乙酯(300 mL，5：1)稀釋，然後添加水(400 mL)。將相分離，並且用第三丁基甲基醚(100 mL)進一步萃取水層。用水(3 x 100 mL)清洗合併的有機物，藉由通過相分離器進行乾燥並且濃縮至鬆散的矽膠上。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%乙酸乙酯/異己烷)，將該矽酸鹽純化，而得到標題化合物(2.17 g)。MS: $[M+H]^+ = 273$ 。

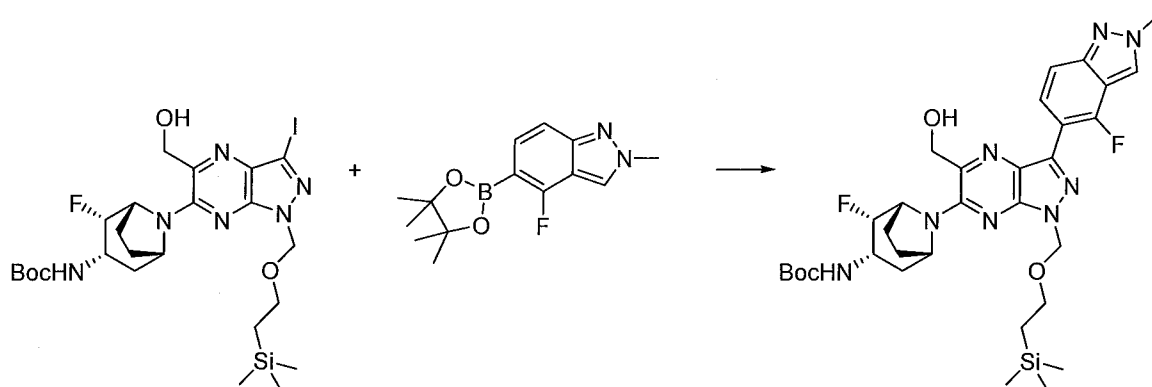
4-氯-2-(丙-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶



【0876】使用與製備例43：4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶相似的方法進

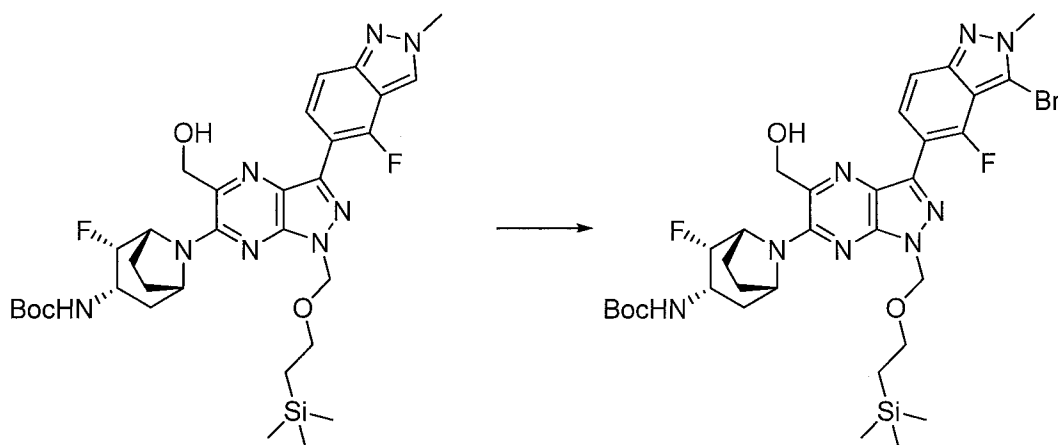
行製備，而得到標題化合物，MS: $[M+H]^+ = 321$ 。

N-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-[3-(4-氟-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(羥甲基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



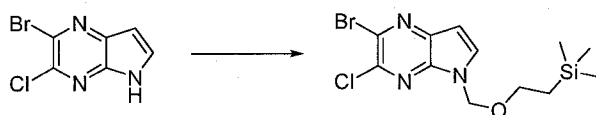
【0877】如通用程序2進行製備，但是使用 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-[5-(羥甲基)-3-碘-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯及4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶，加熱至60℃，歷時2小時並且藉由NH矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50%，丙酮/石油)，進行純化，而得到標題化合物，MS: $[M+H]^+ = 671$ 。

N-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3-溴-4-氟-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(羥甲基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯



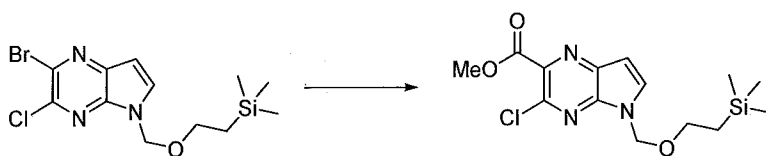
【0878】將 *N*-溴琥珀醯亞胺 (73 mg, 0.41 mmol) 添加至 *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-[3-(4-氟-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(羥甲基)-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯 (250 mg, 0.37 mmol) 於 DMF (6 mL) 所形成的溶液中，並且於室溫下，將反應液攪拌 1 小時。添加另外的 *N*-溴琥珀醯亞胺 (13 mg, 0.074 mmol) 並且持續攪拌 30 分鐘。再次，添加另外的 *N*-溴琥珀醯亞胺 (13 mg, 0.074 mmol) 並且持續攪拌 1 小時。添加水並且過濾收集所產生的沉澱，用水予以清洗。藉由矽膠管柱層析法 (梯度洗提，5-30%，丙酮/石油)，將該固體純化，而得到標題化合物，MS: $[M+H]^+ = 749$ 。

2-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪



【0879】於20分鐘期間，將NaH (0.76 g, 19.1 mmol) 逐份添加至2-溴-3-氯-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 (3.7 g, 15.9 mmol)於DMF (111 mL)所形成之在0°C下的混合物中。於0°C下，將反應液攪拌30分鐘。在相同的溫度下，逐滴添加2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(3.39 mL, 19.1 mmol)。令反應液於冰浴中緩慢地溫熱至室溫，然後予以攪拌一整夜。於0°C下，用飽和的含水氯化銨(200 mL)小心地淬熄反應混合物並且用DCM (3 x 70 mL)予以萃取。於減壓下，將合併的有機萃出物濃縮。用DCM (50 mL)稀釋油狀殘留物並且先後用1M含水氯化鋰(100 mL)及鹽水(50 mL)清洗，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾並且於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50% DCM/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(3.8 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8.19 (1H, d), 6.80 (1H, d), 5.60 (2H, s), 3.61 - 3.49 (2H, m), 0.91 - 0.80 (2H, m), -0.09 (9H, s)。

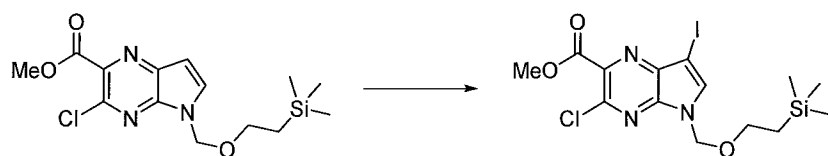
3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸甲酯



【0880】將二氯化雙(三苯基磷)鈣(II)(0.077 g, 0.11 mmol)及三乙胺(1 mL, 7.17 mmol)添加至2-溴-3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪 (3.40

g, 9.37 mmol)於甲苯(40 mL)及甲醇(10 mL)所形成的溶液中。將混合物轉移至加壓釜中，用氮沖洗三次，然後置於一氧化碳氣氛(5巴)中且於80℃下加熱48小時。將反應混合物過濾，於減壓下濃縮以去除甲醇，用0.5M HCl (20 mL)清洗，令其經硫酸鎂乾燥，並且於減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50% 乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純化，而得到標題化合物(1.5 g)。MS: $[M+H]^+ = 342$ 。

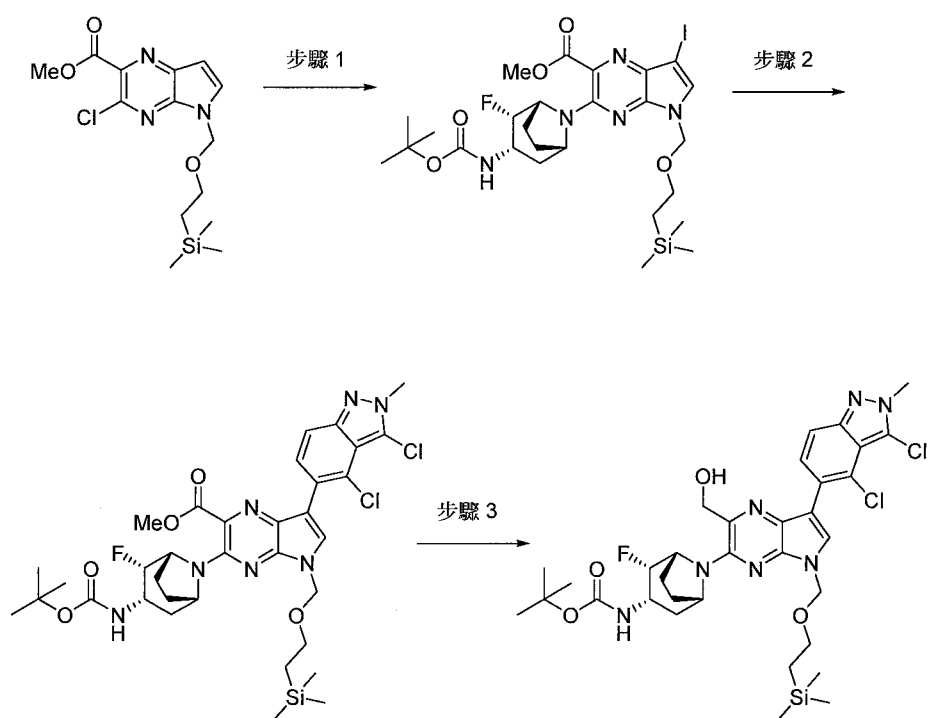
3-氯-7-碘-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸甲酯



【0881】於室溫下，將3-氯-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸甲酯(1.80 g, 5.27 mmol)與1-碘吡咯啉-2,5-二酮(2.50 g, 11.1 mmol)於DMF (14.3 mL, 184 mmol)所形成的混合物攪拌22小時。在50℃下，將反應混合物加熱另外5小時，予以冷卻至室溫，然後藉由將其逐滴添加至含水氯化胺(5 g, 於150 mL)與10%含水Na₂S₂O₃ (20 mL)的混合物中，而加以淬熄。用DCM (3 x 20 mL)萃取混合物。用水(2x30 mL)清洗合併的有機物，令其通過相分離器並且於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-50% 乙酸乙酯/異己烷)，將殘留物純

化，而得到標題化合物(1.2 g)。MS: $[M+H]^+ = 468$ 。

3-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-[(第三丁氧基)羰基]胺基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-7-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸甲酯



【0882】步驟1：使用與通用程序1內所描述者類似的方法進行步驟1，使用 *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺甲酸第三丁酯，且在 120℃ 下加熱 5 小時。MS: $[M+H]^+ = 676$ 。

【0883】步驟2：使用(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)硼酸，利用與通用程序2內所描述者類似的方法來製備標題化合物，但是使用 K_3PO_4 及 50℃ 的 1,4-二噁烷以分別

替代 K_2CO_3 及 1,2-二甲氧基乙烷。MS: $[M+H]^+ = 748$ 。

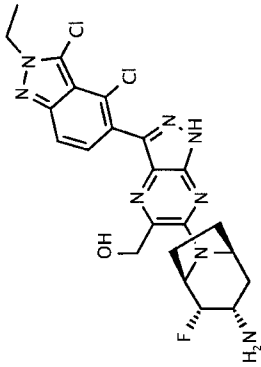
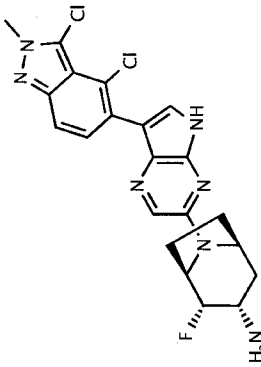
【0884】步驟 3：將氫化鋰鋁溶液 (1.0 M，於 THF 中) (0.668 mL，0.668 mmol) 逐滴添加至 3-[(1R,2S,3S,5S)-3-[[(第三丁氧基) 羰基] 胺基]-2-氟-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛-8-基]-7-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5-{[2-(三甲基矽基) 乙氧基] 甲基}-5H-吡咯並 [2,3-b] 吡嗪-2-甲酸甲酯 (0.25 g，0.334 mmol) 於 THF (2.67 mL) 所形成之在 $0^\circ C$ 下的溶液中。於 $0^\circ C$ 下，將反應液攪拌 10 分鐘。藉由先後添加 10% 羅謝爾氏鹽溶液 (Rochelle's salt solution) 及乙酸乙酯，將反應液淬熄。將相分離，並且將水相萃取至乙酸乙酯 (x2)。將合併的萃出物乾燥 (硫酸鈉)，進行過濾及濃縮。用 15% 丙酮 / 石油至 50% 丙酮 / 石油洗提的 Biotag 管柱 (25 g)，而得到 N-[(1R,2S,3S,5S)-8-[7-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(羥甲基)-5-{[2-(三甲基矽基) 乙氧基] 甲基}-5H-吡咯並 [2,3-b] 吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛-3-基] 胺甲酸第三丁酯 (220 mg)。MS: $[M+H]^+ = 720$ 。

表 16：實施例 97-123

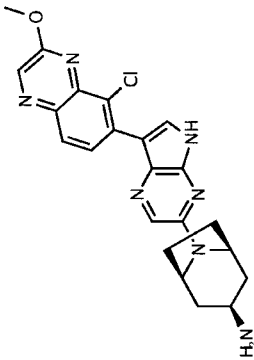
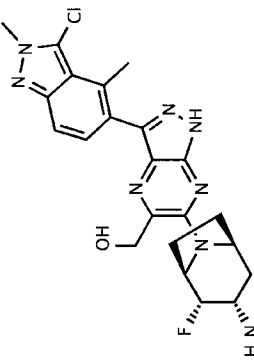
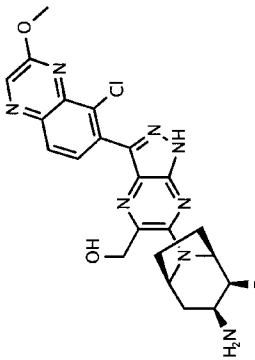
【0885】藉由遵循與式 (I) 化合物之製備的通用程序所敘述者 (例如，方法 1-12) 相似及 / 或類似的方法，以所指出之任何顯著變異，製備得表 16 所列出的化合物。標題化合物係以自由鹼或適當鹽的形式直接單離出來，未進一步純化，或是，例如，使用質量定向的製備型 HPLC、層析法、結晶法或研磨法進行純化且轉化為適當的鹽類。

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
97		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-氨基-2-氟-8-氯雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3-氯-2-乙基-4-氟-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基} 甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.08 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 5.35 (1H, d), 5.04-4.97 (1H, m), 4.78 (1H, d), 4.74-4.45 (5H, m), 2.06-1.86 (3H, m), 1.75 (3H, d), 1.51 (3H, t).	489	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是在通用程序 2 中使用二氯雙[4-(<i>N,N</i> -二甲胺基)苯基]二第三丁基膦}鈣(II)及 K ₃ PO ₄
98		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-氨基-2-氟-8-氯雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(7-氯-2-甲基-1,3-苯並噁唑-6-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基} 甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.52 (dt, J = 49.3, 3.6 Hz, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.04 - 1.82 (m, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 3H), 1.9F NMR (471 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -196.25 (s)	474	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是使用與方法 12 相似的去保護反應
99		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-氨基-2-氟-8-氯雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(4-氯-2,3-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基} 甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.43 (1H, br. s), 7.58 (1H, d), 7.48 (1H, d), 5.28 (1H, br. s), 5.07-4.93 (1H, m), 4.86-4.47 (4H, m), 4.12 (3H, s), 3.20-3.04 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.05-1.84 (3H, m), 1.84-1.68 (3H, m).	471	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是在通用程序 2 中使用二氯雙[4-(<i>N,N</i> -二甲胺基)苯基]二第三丁基膦}鈣(II)及 K ₃ PO ₄ 且使用與方法 12 相似的去保護

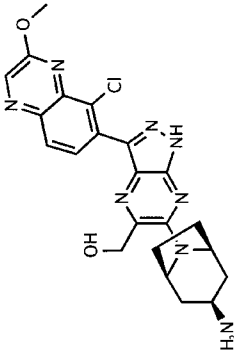
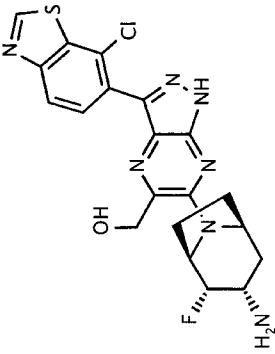
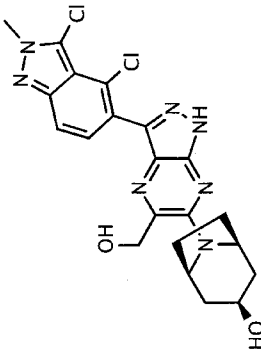
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
100		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氯雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(5-氯-3-甲氧基-2-甲基噻唑-6-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基} 甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.02-7.96 (1H, m), 7.91 (1H, d), 7.84 (1H, s), 5.30 (1H, t), 4.99 (1H, s), 4.83-4.70 (1H, m), 4.70-4.52 (3H, m), 4.51-4.42 (1H, m), 4.05 (3H, s), 3.13-2.97 (1H, m), 2.63 (3H, s), 1.99-1.89 (3H, m), 1.74 (3H, d).	498	使用與實施例 80 相似的方法製備得
101		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氯雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[4-氯-2-(丙-2-基)-2 <i>H</i> -呋唑-5-基]-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基} 甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.49 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.64 (1H, d), 5.30 (1H, t), 5.01 (1H, m), 4.97-4.81 (1H, m), 4.77-4.59 (5H, m), 4.33 (1H, s), 3.77 (1H, t), 2.14-1.83 (4H, m), 1.75 (2H, d), 1.60 (6H, d). 19F NMR (471 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -196.4.	485	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是使用與方法 12 相似的去保護
102		{6-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-胺基-2-氟-8-氯雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基} 甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.43 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.88 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 45.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 20.6, 6.5 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.39-1.61 (m, 6H), 1.53-1.38 (m, 1H). 19F NMR (471 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -168.42	491	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是使用與方法 12 相似的去保護

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
103		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氫-2-乙基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 14.25-12.87 (1H, m), 7.72 (1H, d), 7.63 (1H, d), 5.37-5.28 (1H, m), 5.07-4.99 (1H, m), 4.77-4.60 (4H, m), 4.54 (2H, q), 3.43-3.36 (1H, m), 2.14-1.88 (3H, m), 1.84-1.71 (3H, m), 1.51 (3H, t).	505	使用與實施例 80 相似的方法製備得
104		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-8-[7-(3,4-二氫-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-5 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.81 (1H, d), 8.48-8.27 (3H, m), 8.24 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, d), 5.16-5.07 (1H, m), 5.03-4.88 (1H, m), 4.74-4.71 (1H, m), 4.15 (3H, s), 3.85-3.67 (1H, m), 2.14-1.97 (3H, m), 1.92-1.76 (3H, m).	460	使用與實施例 77 相似的方法製備得

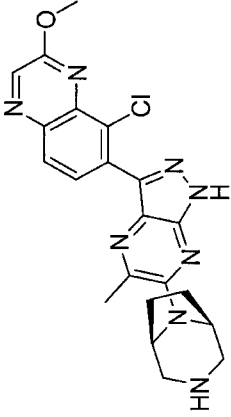
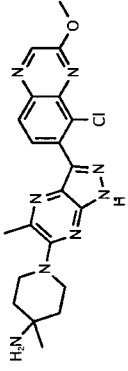
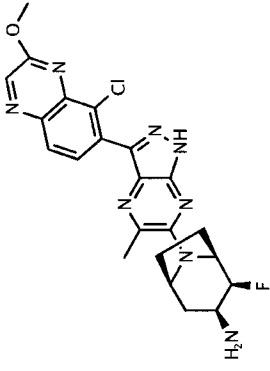
1123059459-0

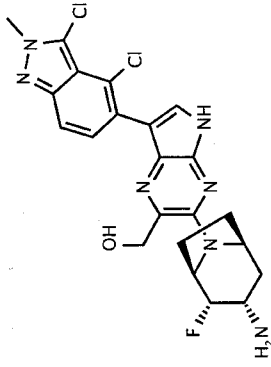
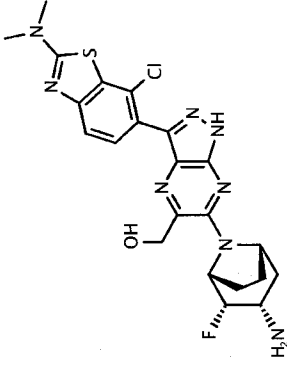
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
107		內-8-[7-(5-氯-3-甲氧基 喹啉-6-基)-5 <i>H</i> -吡咯 並[2,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基]-8- 氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺 氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.00 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.96 (3H, d), 4.68-4.62 (2H, m), 4.13 (3H, s), 3.22- 3.15 (1H, m), 2.45-2.40 (2H, m), 2.17-2.11 (2H, m), 2.02-1.96 (2H, m), 1.72-1.65 (2H, m).	436	使用與實施例 77 相似的方法 進行製備,但是使用通用程序 3
108		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3- 基-2-氟-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-8-基]-3-(3-氯- 2,4-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-5- 基)-1 <i>H</i> -吡嗪並[3,4- <i>b</i>]吡 嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.62 (1H, d), 7.51 (1H, d), 5.30 (1H, s), 4.96 (1H, s), 4.81 – 4.41 (5H, m), 4.15 (3H, s), 2.80 – 2.68 (3H, s), 2.63 (d, 1H), 2.02 – 1.65 (6H, m). 19F NMR (471 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -196.5.	471	使用與實施例 80 相似的方法 進行製備,但是使用與方法 12 相似的去保護
109		{6-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3- 基-2-氟-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-8-基]-3-(5-氟- 3-甲氧基喹啉-6-基)- 1 <i>H</i> -吡嗪並[3,4- <i>b</i>]吡嗪- 5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 14.03-13.37 (1H, m), 8.74 (1H, s), 8.15-8.07 (1H, m), 8.05- 7.92 (1H, m), 5.52-5.36 (1H, m), 5.00-4.81 (1H, m), 4.77 (1H, d), 4.63 (3H, d), 4.14 (3H, d), 3.64 (1H, d), 2.66-2.57 (1H, m), 2.31-1.69 (7H, m).	485	使用與實施例 80 相似的方法 製備得

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
110		[6-(4-胺基-4-甲基吡啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基]甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.71 (1 <i>H</i> , d), 7.65 (1 <i>H</i> , d), 5.30 (1 <i>H</i> , t), 4.58 (2 <i>H</i> , d), 4.19 (3 <i>H</i> , s), 3.44 (4 <i>H</i> , d), 1.69-1.57 (2 <i>H</i> , m), 1.57-1.49 (2 <i>H</i> , m), 1.13 (3 <i>H</i> , s).	461	使用與實施例 80 相似的方法製備得
111		(6-{2,8-二氯雜螺[4.5]癸-8-基}-3-(3,4-二氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.73-7.67 (1 <i>H</i> , m), 7.67-7.63 (1 <i>H</i> , m), 5.49-5.19 (1 <i>H</i> , m), 4.60 (2 <i>H</i> , s), 4.19 (3 <i>H</i> , s), 2.89-2.82 (2 <i>H</i> , m), 1.74-1.62 (4 <i>H</i> , m), 1.61-1.52 (2 <i>H</i> , m).	487	使用與實施例 80 相似的方法製備得
112		[3-(5-氯-3-甲氧基噻吩-6-基)-6-(3,8-二氯雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基]甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.67 (1 <i>H</i> , s), 8.74 (1 <i>H</i> , s), 8.11 (1 <i>H</i> , d), 8.03 (1 <i>H</i> , d), 5.34 (1 <i>H</i> , t), 4.77-4.57 (3 <i>H</i> , m), 4.53 (2 <i>H</i> , bs), 4.15 (3 <i>H</i> , s), 3.02 (2 <i>H</i> , d), 2.71-2.62 (3 <i>H</i> , m), 1.97-1.85 (4 <i>H</i> , m).	453	使用與實施例 80 相似的方法製備得

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
113		{6-[內-3-胺基-8-氮雜雙 環 [3.2.1] 辛-8-基]-3-(5- 氯-3-甲氧基噻吩-6- 基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡 嗪-5-基} 甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.73 (1 <i>H</i> , s), 8.10 (1 <i>H</i> , d), 8.03 (1 <i>H</i> , d), 5.38-5.26 (1 <i>H</i> , m), 4.68-4.58 (4 <i>H</i> , m), 4.14 (3 <i>H</i> , s), 3.29-3.27 (1 <i>H</i> , m), 2.32-2.26 (2 <i>H</i> , m), 2.25-2.17 (2 <i>H</i> , m), 1.98- 1.90 (2 <i>H</i> , m), 1.58 (2 <i>H</i> , d).	467	使用與實施例 80 相似的方法 進行製備,但是使用通用程序 3
114		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3- 胺 基-2-氯-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-8-基]-3-(7-氯- 1,3-苯並噻唑-6-基)-1 <i>H</i> - 吡啶並 [3,4- <i>b</i>] 吡嗪-5- 基} 甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 14.19-13.07 (1 <i>H</i> , m), 9.55 (1 <i>H</i> , s), 8.21 (1 <i>H</i> , d), 8.09 (1 <i>H</i> , d), 5.37-5.28 (1 <i>H</i> , m), 5.03-4.96 (1 <i>H</i> , m), 4.75 (1 <i>H</i> , dd), 4.70-4.48 (3 <i>H</i> , m), 3.16-3.03 (1 <i>H</i> , m), 2.04-1.88 (3 <i>H</i> , m), 1.79- 1.70 (3 <i>H</i> , m).	460	使用與實施例 80 相似的方法 進行製備,但是使用通用程序 3
115		內-8-[3-(3,4- 二氯-2- 甲 基-2 <i>H</i> -噻唑-5-基)-5-(經 甲基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>] 吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-3-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.47 (1 <i>H</i> , s), 7.70 (1 <i>H</i> , d), 7.64 (1 <i>H</i> , d), 5.39-5.25 (1 <i>H</i> , m), 4.69-4.41 (6 <i>H</i> , m), 4.19 (3 <i>H</i> , s), 3.95 (1 <i>H</i> , s), 2.37-2.23 (2 <i>H</i> , m), 2.19-2.10 (2 <i>H</i> , m), 1.92 (2 <i>H</i> , s), 1.78 (2 <i>H</i> , d).	473	使用與實施例 80 相似的方法 製備得

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
116		{6-[內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氧-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-5-基}甲 醇	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.70 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.38-5.26 (1H, m), 4.66- 4.57 (1H, m), 4.18 (3H, s), 2.41-2.32 (2H, m), 1.96- 1.80 (4H, m), 1.66-1.56 (2H, m), 1.03 (3H, s).	487	使用與實施例 80 相似的方法 進行製備，但是使用與方法 1 相似的去保護
117		{3-[5-氯-3-(二甲胺基) 噻啉-6-基]-6-{3,8-二 氮雜雙環[3.2.1]辛-8- 基}-1H-吡啶並[3,4-b] 吡嗪-5-基}甲 醇	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.78 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.32 (1H, br s), 4.69-4.44 (4H, m), 3.31 (6H, s), 3.01 (2H, d, J = 12.0 Hz), 2.65 (2H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz), 1.98-1.80 (4H, m).	466	使用與實施例 80 相似的方法 進行製備，但是使用與方法 1 相似的去保護
118		{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-胺 基-2-氟-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-8-基]-3-[5-氯- 3-(二甲胺基)噻啉-6- 基]-1H-吡啶並[3,4-b]吡 嗪-5-基}甲 醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ: 13.54 (1H, br s), 8.79 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.30 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.00-4.95 (1H, m), 4.75-4.45 (4H, m), 3.31 (6H, s), 3.13-2.98 (1H, m), 2.01-1.47 (8H, m).	498	使用與實施例 80 相似的方法 進行製備，但是使用與方法 1 相似的去保護

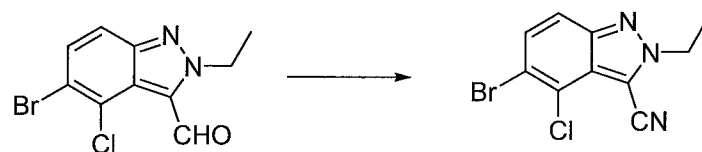
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
119		8-氯-7-(6-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-3-基)-2-甲氧基喹啉	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.73 (1 <i>H</i> , s), 8.10 (1 <i>H</i> , d, <i>J</i> = 8.6 Hz), 7.99 (1 <i>H</i> , d, <i>J</i> = 8.6 Hz), 4.28 (2 <i>H</i> , br s), 4.13 (3 <i>H</i> , s), 3.02 (2 <i>H</i> , d, <i>J</i> = 12.1 Hz), 2.67 (2 <i>H</i> , dd, <i>J</i> = 12.1, 2.8 Hz), 2.59 (3 <i>H</i> , s), 1.94-1.85 (4 <i>H</i> , m).	437	使用與實施例 96 相似的方法製備得
120		1-[3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-4-甲基哌啶-4-胺	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 13.73 (1 <i>H</i> , s), 8.74 (1 <i>H</i> , s), 8.11 (1 <i>H</i> , d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.99 (1 <i>H</i> , d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 4.14 (3 <i>H</i> , s), 3.52-3.35 (4 <i>H</i> , m), 2.55 (3 <i>H</i> , s), 1.70-1.56 (4 <i>H</i> , m), 1.23 (2 <i>H</i> , br s), 1.17 (3 <i>H</i> , s).	439	使用與實施例 96 相似的方法製備得
121		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-8-[3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.72 (1 <i>H</i> , br s), 8.74 (1 <i>H</i> , s), 8.11 (1 <i>H</i> , d), 7.99 (1 <i>H</i> , d), 5.00-4.82 (1 <i>H</i> , m), 4.56-4.48 (1 <i>H</i> , m), 4.42-4.33 (1 <i>H</i> , m), 4.14 (3 <i>H</i> , s), 3.67 (1 <i>H</i> , t), 2.64-2.55 (4 <i>H</i> , m), 2.31-2.21 (1 <i>H</i> , m), 2.20-2.10 (1 <i>H</i> , m), 2.00-1.82 (2 <i>H</i> , m), 1.82-1.70 (1 <i>H</i> , m).	469	使用與實施例 96 相似的方法製備得

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
122		{3-[(1R,2S,3S,5S)-3-氨基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-7-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-2-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.88 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.64 (1H, d), 5.09 (1H, t), 4.79-4.62 (3H, m), 4.57-4.37 (2H, m), 4.16 (3H, s), 3.07-2.88 (1H, m), 1.99-1.61 (6H, m), 1.48 (2H, s).	490	由 3-[(1R,2S,3S,5S)-3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-7-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-2-基}-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-2-基}甲酸甲酯開始，使用與方法 10 相似的去保護程序
123		{6-[(1S,2S,3S,5R)-3-氨基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[7-氯-2-(二甲胺基)-1,3-苯並噻唑-6-基]-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.43 (1H, bs), 7.78 (1H, d), 7.52 (1H, d), 5.30 (1H, t), 5.01-4.93 (1H, m), 4.73 (1H, dd), 4.68-4.60 (2H, m), 4.53 (1H, dt), 3.21 (6H, s), 3.13-2.96 (1H, m), 2.02-1.68 (6H, m), 1.51 (2H, s).	503	使用與實施例 80 相似的方法，但是使用與通用程序 3 相似的方法，接著進行與方法 12 相似的去保護程序

實施例 124-150

5-溴-4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-3-甲醛

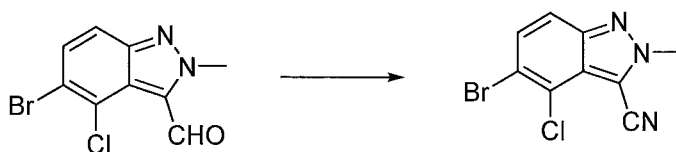
【0886】使用與 5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-3-甲醛之製備(製備例 40)類似的方法，進行製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10.66 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.72 (1H, d), 4.84 (2H, q), 1.47 (3H, t)。

4-溴-5-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-3-甲腈

【0887】將脛基胺氫氯酸鹽(943 mg, 13.6 mmol)及碳酸鈉(1.44 g, 13.6 mmol)添加至 5-溴-4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-3-甲醛(2.60 g, 9.04 mmol)於 IPA (40 mL)、MeOH (40 mL) 及 H₂O (10 mL)之混合物所形成的懸浮液，並且在 50℃ 下，將反應液攪拌一整夜。冷卻後，將大多數的溶劑蒸發並且將另外的水添加至剩餘的含水懸浮液中。在抽氣的情況下收集固體沉澱並且於過濾器上，用水予以清洗，然後於真空中乾燥，而得到呈淺黃色固體的中間物肟(2.52 g)。將乙酸銅(II)(753 mg, 4.15 mmol)添加至該物質於甲腈(80 mL)所形成的溶液中，並且於 85℃ 下，將反應液攪

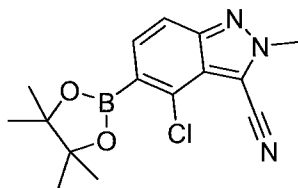
拌 2 小時。冷卻後，將溶劑蒸發並且藉由矽膠管柱層析法(梯度洗提，0-20%，乙酸乙酯/石油)，將殘留物乾燥(2.30 g)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.86 (1H, d), 7.72 (1H, d), 4.68 (2H, q), 1.58 (3H, t)。

4-溴-5-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-3-甲腈



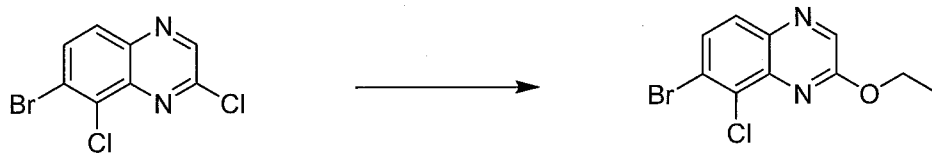
【0888】使用與 4-溴-5-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-3-甲腈之製備相似的方法製備得的。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270$ 。

4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶-3-甲腈



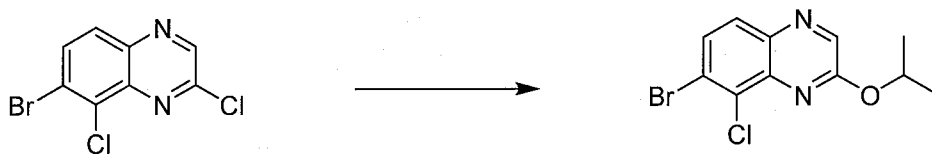
【0889】使用與 4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吡啶之製備相似的方法製備得的。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318$ 。

7-溴-8-氯-2-乙氧基喹啉



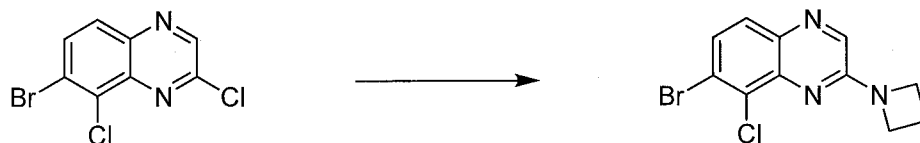
【0890】將 7-溴 -2,8-二氯喹啉 (650 mg, 2.34 mmol) 及 K_2CO_3 (1.29 g, 9.36 mmol) 於 EtOH (6 mL) 的懸浮液加熱回流 3 小時，然後冷卻至室溫，並且令其分溶於乙酸乙酯及水。將相分離，用乙酸乙酯萃取水相並且用鹽水清洗合併的有機相，進行乾燥 (硫酸鎂 + 疏水性玻料) 及濃縮，而得到標題化合物 (598 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.66 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.91 (1H, d), 4.57 (2H, q), 1.45 (3H, t)。

7-溴 -8-氯 -2-(丙 -2-基氧基)喹啉



【0891】使用與 7-溴 -8-氯 -2-乙氧基喹啉之製備相似的方法製備得，MS: $[M+H]^+ = 301$ 。

2-(吡啶 -1-基) -7-溴 -8-氯喹啉



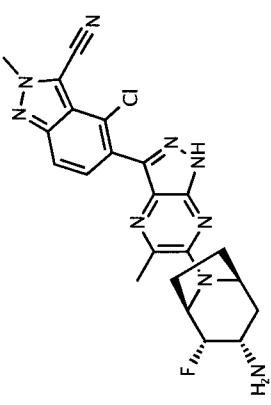
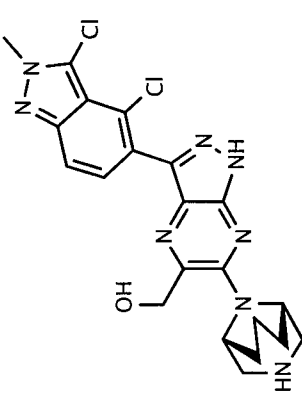
【0892】將吡啶 (0.49 mL, 7.20 mmol) 添加至 7-溴 -

2,8-二氯喹啉(1.00 g, 3.60 mmol)及三乙胺(1.00 mL, 7.20 mmol)於 THF (5 mL)所形成的溶液中，混合物立即變成黃色。在室溫下攪拌 80 小時，然後令其分溶於乙酸乙酯及飽和的含水碳酸氫鈉之中。將相分離，用乙酸乙酯萃取水相並且用鹽水清洗合併的有機相，進行乾燥(硫酸鎂+疏水性玻料)，而得到標題化合物(1.05 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.36 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.64 (1H, d), 4.28 (4H, t), 2.49-2.41 (2H, m)。

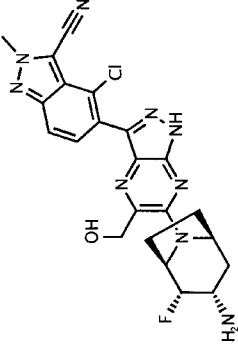
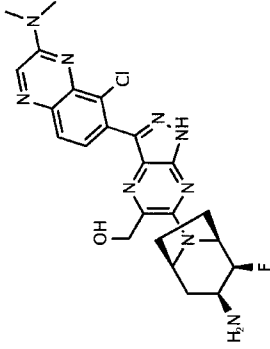
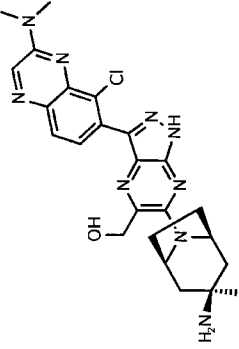
表 17：實施例 124-150

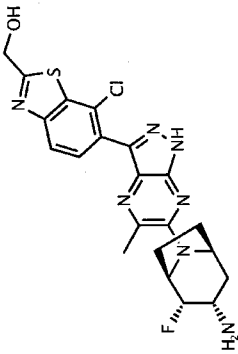
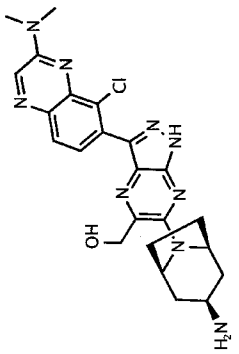
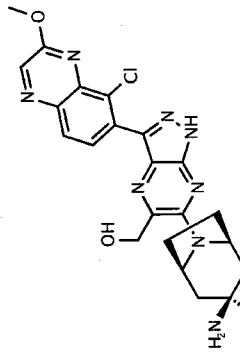
【0893】藉由遵循與式(I)化合物之製備的通用程序所敘述者(例如，方法 1-12)相似及/或類似的方法，以所指出之任何顯著變異，製備得表 17 所列出的化合物。標題化合物係以自由鹼或適當鹽的形式直接單離出來，未進一步純化，或是，例如，使用質量定向的製備型 HPLC、層析法、結晶法或研磨法進行純化且轉化為適當的鹽類。

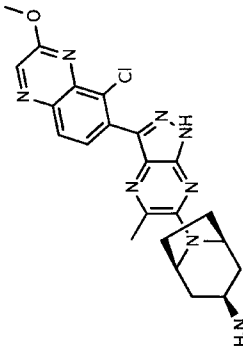
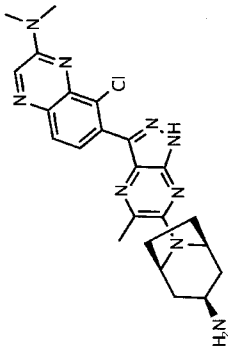
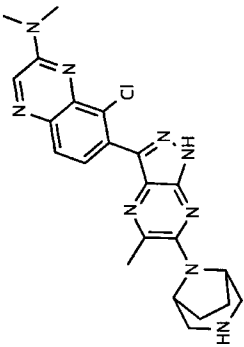
表 17

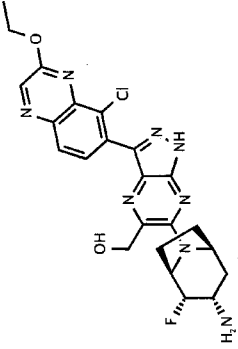
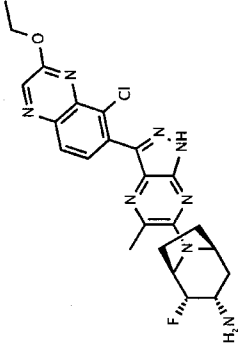
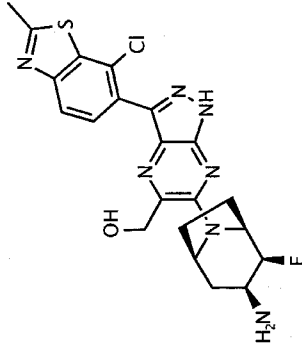
實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
124		5-{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛-8-基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑並 [3,4- <i>b</i>] 吡嗪-3-基}-4-氮-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-3-甲腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.98 (1 <i>H</i> , d), 7.88 (1 <i>H</i> , d), 4.88-4.78 (1 <i>H</i> , m), 4.60-4.43 (2 <i>H</i> , m), 4.41 (3 <i>H</i> , s), 3.13-2.96 (1 <i>H</i> , m), 2.61 (3 <i>H</i> , s), 2.10-1.67 (6 <i>H</i> , m).	466	使用與實施例 96 相似的方法製備得
125		6-[3,9-二氮雜雙環 [3.3.1] 壬-9-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2 <i>H</i> -呋唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑並 [3,4- <i>b</i>] 吡嗪-5-基} 甲醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.81-13.54 (1 <i>H</i> , s), 7.70 (1 <i>H</i> , d), 7.63 (1 <i>H</i> , d), 5.38 (1 <i>H</i> , t), 4.66 (2 <i>H</i> , d), 4.18 (3 <i>H</i> , s), 3.88 (2 <i>H</i> , d), 3.23 (2 <i>H</i> , d), 3.06 (2 <i>H</i> , s), 1.94 - 1.83 (2 <i>H</i> , m), 1.80 (2 <i>H</i> , dd), 1.63 - 1.53 (1 <i>H</i> , m).	473	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但使用與方法 12 相似的去保護

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
126		5-{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-(羥甲基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-3-基}-4-氯-2-乙基-2 <i>H</i> -吡啶-3-甲腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 14.19-12.66 (1 <i>H</i> , m), 8.00 (1 <i>H</i> , d), 7.92 (1 <i>H</i> , d), 5.31 (1 <i>H</i> , t), 5.04-4.96 (1 <i>H</i> , m), 4.78-4.49 (6 <i>H</i> , m), 3.17-3.03 (1 <i>H</i> , m), 2.02-1.88 (3 <i>H</i> , m), 1.79-1.70 (3 <i>H</i> , m), 1.62 (3 <i>H</i> , t).	496	使用與實施例 80 相似的方法進行製備,但是使用通用程序 3
127		5-{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-3-基}-4-氯-2-乙基-2 <i>H</i> -吡啶-3-甲腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.70 (1 <i>H</i> , s), 8.26 (3 <i>H</i> , s), 8.01 (1 <i>H</i> , d), 7.87 (1 <i>H</i> , d), 5.00-4.81 (2 <i>H</i> , m), 4.73 (2 <i>H</i> , q), 4.62-4.52 (1 <i>H</i> , m), 3.84-3.67 (1 <i>H</i> , m), 2.62 (3 <i>H</i> , s), 2.43-2.35 (1 <i>H</i> , m), 2.16-1.89 (3 <i>H</i> , m), 1.86-1.74 (2 <i>H</i> , m), 1.62 (3 <i>H</i> , t).	480	使用與實施例 80 相似的方法進行製備,但是使用通用程序 3 且使用與方法 11 相似的去保護
128		{6-[(<i>i</i> -丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(7-氧-2-甲基-1,3-苯並噻唑-6-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.03 (1 <i>H</i> , d), 8.01 (1 <i>H</i> , d), 5.40-5.25 (1 <i>H</i> , m), 4.67-4.58 (4 <i>H</i> , m), 3.28-3.26 (1 <i>H</i> , m), 2.88 (3 <i>H</i> , s), 2.31-2.18 (4 <i>H</i> , m), 1.97-1.90 (2 <i>H</i> , m), 1.61-1.55 (2 <i>H</i> , m).	456	使用與實施例 80 相似的方法進行製備,但是使用通用程序 3

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
129		5-{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-(羥甲基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-3-基}-4-氯-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.97 (1 <i>H</i> , d), 7.90 (1 <i>H</i> , d), 5.32 (1 <i>H</i> , t), 5.04-4.95 (1 <i>H</i> , m), 4.78-4.46 (4 <i>H</i> , m), 4.40 (3 <i>H</i> , s), 3.12-2.99 (1 <i>H</i> , m), 2.04-1.83 (3 <i>H</i> , m), 1.78-1.68 (3 <i>H</i> , m).	482	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是使用與方法 1 相似的去保護
130		{6-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[5-氯-3-(二甲基胺基)噻吩-6-基]-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.64 (1 <i>H</i> , br s), 8.79 (1 <i>H</i> , s), 7.88 (1 <i>H</i> , d), 7.65 (1 <i>H</i> , d), 5.41 (1 <i>H</i> , t, <i>J</i> = 5.5 Hz), 4.88 (1 <i>H</i> , dt), 4.78-4.71 (1 <i>H</i> , m), 4.56 (1 <i>H</i> , t), 3.67-3.60 (1 <i>H</i> , m), 3.30 (6 <i>H</i> , s), 2.30-2.09 (2 <i>H</i> , m), 2.00-1.70 (4 <i>H</i> , m).	498	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是使用與方法 1 相似的去保護
131		{6-[1-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[5-氯-3-(二甲基胺基)噻吩-6-基]-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.50 (1 <i>H</i> , br s), 8.79 (1 <i>H</i> , s), 7.87 (1 <i>H</i> , d), 7.67 (1 <i>H</i> , d), 5.30 (1 <i>H</i> , t), 4.68-4.55 (4 <i>H</i> , m), 3.31 (6 <i>H</i> , s), 2.41-2.32 (2 <i>H</i> , m), 1.99-1.79 (4 <i>H</i> , m), 1.61 (2 <i>H</i> , d), 1.02 (3 <i>H</i> , s).	494	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是使用與方法 1 相似的去保護

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
132		(6-{6- [(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3- 胺 基-2-氟-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-8-基]-5-甲 基-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-3-基}-7-氯- 1,3-苯並噻唑-2-基) 甲醇氫氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.29 (3H, d), 8.04 (1H, d), 7.97 (1H, d), 5.00-4.79 (4H, m), 4.57 (1H, d), 3.75 (1H, d), 2.62 (3H, s), 2.45- 2.35 (1H, m), 2.02 (3H, m), 1.85-1.74 (2H, m).	474	使用與實施例 80 相似的方法 進行製備，但是使用與方法 11 相似的去保護
133		{6-[<i>內</i> -3-胺基-8-氮 雜雙環[3.2.1]辛-8- 基]-3-[5-氯-3-(二甲 胺基)噻吩-6-基]- 1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡 嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.52 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.66 (1H, d), 5.29 (1H, t), 4.64-4.58 (4H, m), 3.39-3.34 (1H, m), 2.31 (2H, d), 2.19- 2.16 (2H, m), 1.92-1.90 (2H, m), 1.56 (2H, d), 1.24-1.03 (2H, m).	480	使用與實施例 97 相似的方法 進行製備，但是使用與方法 1 相似的去保護
134		{6-[<i>內</i> -3-胺基-3-甲 基-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-8-基]-3- (5-氯-3-甲氧基噻吩 啉-6-基)-1 <i>H</i> -吡啶並 [3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲 醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.73 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.02 (1H, d), 5.38 (1H, t), 4.68 (2H, br s), 4.62 (2H, d), 4.13 (3H, s), 2.15-1.80 (6H, m), 1.18 (3H, s).	481	使用與實施例 80 相似的方法 進行製備，但是使用與方法 1 相似的去保護

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
135		內-8-[3-(5-氯-3-甲 氧基喹啉-6-基)- 5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑並 [3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-8- 氮雜雙環[3.2.1]辛- 3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.59 (1H, br s), 8.73 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.99 (1H, d), 4.47-4.40 (2H, m), 4.14 (3H, s), 3.41-3.35 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.31- 2.24 (2H, m), 2.22-2.16 (2H, m), 1.98-1.89 (2H, m), 1.59 (2H, d, <i>J</i> = 14.2 Hz), 1.27-1.12 (2H, m).	451	使用與實施例 96 相似的方法 製備得
136		7-{6-[內-3-胺基-8- 氮雜雙環[3.2.1]辛- 8-基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡 唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-3- 基]-8-氯- <i>N,N</i> -二甲 基喹啉-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.51 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.64 (1H, d), 4.44-4.38 (2H, m), 3.41- 3.37 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.30 (2H, d), 2.22- 2.14 (2H, m), 1.96-1.89 (2H, m), 1.58 (2H, d), 1.24 (2H, br s).	464	使用與實施例 96 相似的方法 製備得
137		8-氯-7-(6-{3,8-二氮 雜雙環[3.2.1]辛-8- 基}-5-甲基-1 <i>H</i> -吡 唑並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-3- 基)- <i>N,N</i> -二甲基喹 啉-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.79 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.64 (1H, d), 4.36 (2H, br s), 3.15 (2H, d), 2.87 (2H, d), 2.59 (3H, s), 2.02-1.91 (4H, m).	450	使用與實施例 96 相似的方法 製備得

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
138		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(5-氟-3-乙氧基噻吩-6-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.71 (1 <i>H</i> , s), 8.09 (1 <i>H</i> , d), 8.01 (1 <i>H</i> , d), 5.31 (1 <i>H</i> , t), 5.04-4.95 (1 <i>H</i> , m), 4.78-4.46 (6 <i>H</i> , m), 3.20-2.98 (1 <i>H</i> , m), 2.07-1.84 (3 <i>H</i> , m), 1.80-1.68 (3 <i>H</i> , m), 1.48 (3 <i>H</i> , t).	499	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是使用與方法 10 相似的去保護
139		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-8-[3-(5-氟-3-乙氧基噻吩-6-基)-5-甲-基-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.60 (1 <i>H</i> , br. s), 8.70 (1 <i>H</i> , s), 8.09 (1 <i>H</i> , d), 7.98 (1 <i>H</i> , d), 4.87-4.77 (1 <i>H</i> , m), 4.66-4.40 (4 <i>H</i> , m), 3.13-2.96 (1 <i>H</i> , m), 2.60 (3 <i>H</i> , s), 2.11-1.84 (3 <i>H</i> , m), 1.84-1.67 (3 <i>H</i> , m), 1.48 (3 <i>H</i> , t).	483	使用與實施例 96 相似的方法進行製備，但是使用去保護方法 11
140		{6-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(7-氟-2-甲基-1,3-苯並噻唑-6-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.93-13.41 (1 <i>H</i> , m), 8.03 (1 <i>H</i> , d), 8.01 (1 <i>H</i> , d), 5.42 (1 <i>H</i> , t), 4.98-4.82 (1 <i>H</i> , m), 4.79-4.70 (1 <i>H</i> , m), 4.66-4.58 (3 <i>H</i> , m), 3.68-3.60 (1 <i>H</i> , m), 2.88 (3 <i>H</i> , s), 2.62-2.55 (1 <i>H</i> , m), 2.26-2.15 (2 <i>H</i> , m), 1.96-1.74 (3 <i>H</i> , m).	474	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是使用通用程序 3

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
141		{6-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3-氯-2,4-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.46 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.53 (1H, d), 5.40 (1H, t), 4.89 (1H, dt), 4.77-4.70 (1H, m), 4.65-4.57 (3H, m), 4.15 (3H, s), 3.67-3.61 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.62-2.55 (1H, m), 2.28-2.13 (2H, m), 1.93-1.75 (3H, m).	471	使用與實施例 80 相似的方法製備得
142		{6-[1-內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3-氯-2,4-二甲基-2 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.63 (1H, d), 7.52 (1H, d), 5.39-5.22 (1H, m), 4.67-4.55 (4H, m), 4.15 (3H, s), 3.29-3.27 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.31-2.25 (2H, m), 2.25-2.16 (2H, m), 1.97-1.88 (2H, m), 1.57 (2H, d).	453	使用與實施例 80 相似的方法製備得
143		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[7-氯-2-(甲氧基甲基)-1,3-苯並噻唑-6-基]-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基}甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 14.19-12.96 (1H, m), 8.09 (1H, d), 8.06 (1H, d), 5.42-5.22 (1H, m), 5.04-4.97 (1H, m), 4.93 (2H, s), 4.78-4.72 (1H, m), 4.70-4.50 (3H, m), 3.52 (3H, s), 3.19-3.09 (1H, m), 2.05-1.85 (3H, m), 1.80-1.70 (3H, m).	504	使用與實施例 80 相似的方法進行製備,但是使用通用程序 ³

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
144		{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[5-氯-3-(丙-2-基)-1H-吡啶-6-基]-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-5-基} 甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 14.07-13.12 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.00 (1H, d), 5.60-5.50 (1H, m), 5.37-5.26 (1H, m), 4.99 (1H, s), 4.74 (1H, dd), 4.70-4.44 (3H, m), 3.20-2.93 (1H, m), 2.05-1.82 (4H, m), 1.82-1.60 (4H, m), 1.47 (6H, d).	513	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是使用通用程序 3 及去保護方法 12
145		5-{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-甲基-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-3-基}-4-氯-2-(丙-2-基)-2H-吡啶-3-甲磺氨酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.31 (3H, s), 8.02 (1H, d), 7.86 (1H, d), 5.19 (1H, m), 4.84 - 4.95 (2H, m), 4.58 (1H, s), 3.68 - 3.84 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.39 (1H, t), 2.20-1.87 (3H, m), 1.87-1.71 (2H, m), 1.67 (6H, d)	494	依與實施例 127 類似的方式進行製備。使用 TFA 及接著的 CH ₂ Cl ₂ /水性後處理及 HCl 鹽形成的進行最終去保護
146		(1S,2S,3S,5R)-8-[3-(7-氯-2-甲基-1,3-苯並噻唑-6-基)-5-甲基-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.84-13.28 (1H, m), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, d), 4.85 (1H, s), 4.62 (1H, dt), 4.50 (1H, d), 3.23 (1H, d), 2.88 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.27-1.56 (8H, m)	458	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是使用通用程序 3 及去保護方法 12

1123059459-0

實施例	結構	名稱	NMR 數據	MS 數據	方法
149		5-{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-(羥甲基)-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-3-基}-4-氟-2-(丙-2-基)-2 <i>H</i> -呋唑-3-甲腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.01 (1 <i>H</i> , d), 7.92 (1 <i>H</i> , d), 5.30 (1 <i>H</i> , t), 5.23-5.14 (1 <i>H</i> , m), 5.03-4.96 (1 <i>H</i> , m), 4.74 (1 <i>H</i> , dd), 4.71-4.42 (3 <i>H</i> , m), 3.14-2.99 (1 <i>H</i> , m), 1.99-1.86 (3 <i>H</i> , m), 1.86-1.69 (4 <i>H</i> , m), 1.67 (6 <i>H</i> , d).	510	使用與實施例 80 相似的方法製備得
150		{6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[3-(吡啶-1-基)-5-氟喹啉-6-基]-1 <i>H</i> -吡啶並[3,4- <i>b</i>]吡嗪-5-基]甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.55 (1 <i>H</i> , s), 8.40 (1 <i>H</i> , s), 7.88 (1 <i>H</i> , d), 7.68 (1 <i>H</i> , d), 5.28 (1 <i>H</i> , t), 5.01-4.94 (1 <i>H</i> , m), 4.76-4.45 (4 <i>H</i> , m), 4.30 (4 <i>H</i> , t), 3.15-2.97 (1 <i>H</i> , m), 2.49-2.43 (4 <i>H</i> , m, overlapped), 2.05-1.84 (3 <i>H</i> , m), 1.81-1.69 (3 <i>H</i> , m).	510	使用與實施例 80 相似的方法進行製備，但是使用與方法 10 相似的去保護

生物分析

生化分析

【0894】 SHP2活性係藉由測量代用受質磷酸6,8-二氟甲基傘形酮酯(DiFMUP)至螢光產物，6,8-二氟甲基傘形酮(DiFMU)的轉化，進行偵測。

【0895】 用受試化合物及活化肽 pIRS1(H₂N-LN(pY)IDLDLV-(PEG)₈-LST(pY)ASINFQK-醯胺)將SHP2預培養30分鐘，然後添加6,8-二氟甲基傘形酮酯(DiFMUP)，(Thermo Fisher D6567)。最終的分析濃度為10 pM SHP2，0.25 μM pIRS1 肽，50 μM DiFMUP，25mM Bis-Tris丙烷，pH 7.0, 150 mM NaCl，0.05 % (v/v) Tween-20, 0.5 mM TCEP及5 % (v/v) DMSO。然後在30分鐘期間，藉由在BMG讀數器上，於激發360nm/發射450nm下偵測螢光，來測量反應的速率。使用四個參數羅吉斯曲線擬合，由標準化的劑量-反應圖計算出IC₅₀值。

細胞pERK抑制分析

【0896】 以1x 10⁵細胞/孔的密度，將HCC827細胞(ATCC，Manassas，USA)播種於96孔的培養平盤內(經10%FBS補充的RPMI培養基內)且培養24小時。先將化合物稀釋於DMSO，然後稀釋於不含血清的培養基內，然後添加至細胞，重複三份，而得到0.1% DMSO的最終濃度。在37℃、空氣中5%CO₂的潮濕氣氛下，將培養平盤培養0.5小時。

【0897】在化合物處理之後，移出培養基並且藉由添加 50 μ L 溶胞緩衝液 (Cell Signalling Technology, Beverly, USA) 至各孔，將細胞溶解。然後，在搖動的情況下，於室溫下，將培養平盤培養 25 分鐘。如套組的指示說明，使用 PathScan[®] phospho-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204) 夾心 ELISA (Cell Signalling Technology, Beverly, USA)，於溶胞產物內測量 pERK 位準。簡而言之，將 50 μ L 細胞溶胞產物添加至稀釋於 96 孔 ELISA 平盤內的 50 μ L 試樣中並且於 4 $^{\circ}$ C 下培養一整夜。清洗後，每孔添加 100 μ L 偵檢抗體並且於 37 $^{\circ}$ C 下，將平盤培養 1 小時。再次清洗平盤並且在 37 $^{\circ}$ C 下，每一孔用 100 μ L HRP-鏈接的第二個抗體培養 30 分鐘。在最終的清洗之後，每一孔添加 100 μ L TMB 並且在 37 $^{\circ}$ C 下，培養平盤，而展現出顏色。藉由每一孔添加 100 μ L 停止溶液，停止顏色的展現。於 SpectraMax Gemini 讀數器 (Molecular Devices, Uckfield, UK) 上在 450nm 讀取平盤。

【0898】由各試樣孔的訊號扣除空白孔 (未添加細胞) 的平均訊號。然後，使用經 DMSO 處理的試樣作為對照組，將 pERK 的位準表示為「對照組的百分比」。使用 GraphPad Prism Version 6 (GraphPad Software, La Jolla, USA) 產生劑量反應曲線並且使用四參數羅吉斯曲線擬合加以擬合。

結果

表 18 – 由本文所敘述之分析得到的生物數據

實施例	SHP2 (IC ₅₀)	細胞 pERK 分析 (對照組%)
1	0.013	
2	0.0081	0.025
3	0.01	0.11
4	0.016	0.13
5	0.018	0.08
6	0.009	0.22
7	0.023	0.29
8	0.017	0.1
9	0.026	0.23
10	0.014	0.15
11	0.043	
12	0.015	0.12
13	0.0062	1.6
14	0.089	
15	0.0059	0.89
16	0.024	0.17
17	0.02	0.48
18	0.013	2.2
19	0.047	
20	0.01	0.024
21	0.011	0.26
22	0.026	0.3
23	0.0052	0.16
24	0.0043	0.24
25	0.052	1.4
26	0.014	0.67
27	0.017	53%，在 10uM
28	0.0096	0.066

實施例	SHP2 (IC ₅₀)	細胞 pERK 分析 (對照組%)
29	0.041	0.53
30	0.15	
31	0.022	2.3
32	0.056	
33	0.033	0.53
34	0.013	0.25
35	0.19	
36	0.006	0.11
37	0.051	1.2
38	0.053	0.76
39	0.0069	1.2
40	0.01	0.1
41	0.0036	0.091
42	0.017	24% , 在 1μM
43	0.0058	1.2
44	0.0068	0.19
45	0.017	0.27
46	0.020	0.26
47	0.015	0.21
48	0.017	0.14
49	0.015	0.26
50	0.031	
51	0.029	
52	0.013	0.19
53	0.029	0.25
54	0.010	0.17
55	0.022	
56	0.021	0.17
57	0.023	
58	0.17	

實施例	SHP2 (IC ₅₀)	細胞 pERK 分析 (對照組%)
59	0.018	0.81
60	0.012	0.16
61	0.13	
62	0.0071	0.28
63		1.0
64	0.0077	0.040
65	0.037	0.53
66	0.0044	0.20
67	0.057	1.1
68	0.021	1.1
69	0.0068	0.076
70	0.0088	0.14
71	0.055	1.2
72	50%@0.30μM	
73	0.0098	0.025
74	0.089	1.4
75	0.13	
76	0.44	
77	0.018	0.12
78	0.015	0.045
79	0.0091	0.018
80	0.0052	0.0048
81	0.015	0.043
82	0.012	0.014
83	0.0086	0.013
84	0.0074	0.0090
85	0.0075	0.032
86	0.0072	0.025
87	0.0080	0.057
88	0.0071	0.019

實施例	SHP2 (IC ₅₀)	細胞 pERK 分析 (對照組%)
90		0.56
91	0.022	
92	0.0083	
93	0.0036	
94	0.070	
95	0.0030	
96	0.0047	
97		0.012
98	0.0040	0.0052
99	45%@0.010μM	0.026
100	0.012	0.017
101	0.021	0.014
102	0.015	0.16
103	0.0089	0.0087
104	0.0095	0.078
105	0.0089	0.019
106	0.022	0.27
107	0.022	1.0
108	0.0066	0.0099
109	0.011	0.12
110	0.0070	0.026
112	0.012	0.11
113	0.0074	0.042
114	0.0030	0.017
115	50%@0.30μM	2.7
116	0.0075	
117	0.0088	
118	0.0053	0.010
119	0.014	
120	0.025	

實施例	SHP2 (IC ₅₀)	細胞 pERK 分析 (對照組%)
121	0.014	0.65
122	0.0052	0.031
123	0.0097	0.013
124	0.0081	
125	0.0071	0.12
126	0.0097	0.011
127	0.014	0.058
128	0.0073	0.037
129	0.0050	
130	0.0095	
131	0.0088	
132	0.011	0.021
133	0.0060	
134	0.010	
135	0.016	
136	0.0090	
137	0.021	
138	0.013	0.015
139	0.022	0.17
150	0.015	0.014
142	0.013	0.080
141	0.013	0.081
140	0.0077	0.055
143	0.0061	
144	0.028	
147	0.014	
145	0.036	
148	0.025	
146	0.0074	
149	0.014	

【0899】當取得了一個以上的數據點時，上面的表係顯示此等數據點的平均(例如，幾何或算數平均值)。

【0900】當然應理解到的是，本發明不限於前述體系的細節，彼等體系係僅敘述作為範例之用。

藥學調合物實施例

(i) 錠劑調合物

【0901】含有式(I)化合物之錠劑組成物係藉由將適量之化合物(例如，50-250 mg)與適當的稀釋劑、崩解劑、壓錠劑及/或助滑劑混合，而製得的。一個可能的錠劑包含50 mg化合物連同197 mg乳糖(BP)(作為稀釋劑)、以及3 mg硬脂酸鎂(作為潤滑劑)且依已知的方式壓製形成錠劑。壓製的錠劑可任意塗覆膜衣。

(ii) 囊劑調合物

【0902】囊劑調合物係藉由將100-250 mg之式(I)化合物與等量之乳糖混合且將所產生的混合物填充入標準的硬明膠囊，而製得的。視需要，可併入適量的崩解劑及/或助滑劑。

(iii) 注射用調合物I

【0903】藉由注射投藥的非經腸組成物可藉由將式(I)化合物(例如，呈鹽類形式)溶於含有10%丙二醇的水，使得活性化合物之濃度為1.5重量%，來進行製備。然後，藉

由過濾或藉由最終滅菌，使得該溶液為等滲、無菌的，將其填入安瓿或小玻璃瓶或預充填式注射器，並且密封。

(iv) 注射用調合物 II

【0904】注射用非經腸組成物可藉由將式(I)化合物(例如，呈鹽類形式)(2 mg/ml)及甘露醇(50 mg/ml)溶於水，將該溶液過濾滅菌或最終滅菌，並且填充入可密封的 1 ml小玻璃瓶或安瓿或預充填式注射器，而製備得。

(v) III注射用調合物 III

【0905】藉由注射或輸注之靜脈內遞送的調合物可藉由將 20 mg/ml之式(I)化合物(例如，呈鹽類形式)(2 mg/ml)溶於水，然後調整等滲性，來進行製備。然後，將小玻璃瓶密封且藉由高壓蒸氣處理加以滅菌或充填入安瓿或小玻璃瓶或預充填式注射器，藉由過濾滅菌且密封。

(vi) 注射用調合物 IV

【0906】藉由注射或輸注之靜脈內遞送的調合物可藉由將 20 mg/ml的式(I)化合物(例如，呈鹽類形式)溶於含緩衝劑(例如，0.2M乙酸鹽，pH4.6)的水中，來進行製備。然後將小玻璃瓶、安瓿或預充填式注射器密封且藉由高壓蒸氣處理加以滅菌或過濾滅菌且密封。

(vii) 皮下或肌肉注射調合物

【0907】供皮下或肌內投藥之組成物係藉由將式(I)化合物與藥用級玉米油混合，而得到5-50 mg/ml之濃度，來進行製備。將該組成物滅菌且充填入適當的容器。

(viii) 冷凍乾燥調合物 I

【0908】將等分之經調合的式(I)化合物放入50 ml小玻璃瓶且冷凍乾燥。在冷凍乾燥期間，使用一步的冷凍步驟準則，於-45℃下，將組成物冷凍。將溫度提升到-10℃，以回溫，然後降低至-45℃冷凍，接著在+25℃下一次乾燥3400分鐘，若溫度達50℃，接著增加步驟進行二次乾燥。在一次及二次乾燥期間的壓力係設定在80毫托。

(ix) 冷凍乾燥調合物 II

【0909】將等分之經調合的式(I)化合物或如本文所定義之其鹽類放入50 ml小玻璃瓶且冷凍乾燥。在冷凍乾燥期間，使用一步的冷凍步驟準則，於-45℃下，將組成物冷凍。將溫度提升到-10℃，以回溫，然後降低至-45℃冷凍，接著在+25℃下一次乾燥3400分鐘，若溫度達50℃，接著增加步驟進行二次乾燥。在一次及二次乾燥期間的壓力係設定在80毫托。

(x) 供用於靜脈內投藥之冷凍乾燥調合物 III

【0910】藉由將式I化合物溶於緩衝劑，製備得水性之經緩衝的溶液。在過濾去除粒狀物的情況下，將該經緩

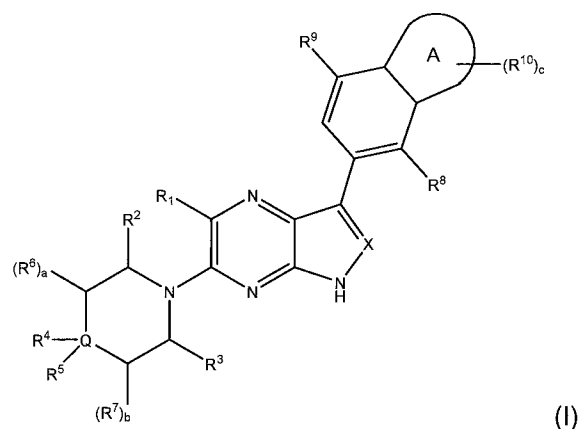
衝的溶液充填入容器(諸如，類型 1 玻璃小瓶)，然後將其部分密封(例如，藉助於 Fluorotec 栓塞)。若化合物及調合物充份安定，則藉由在 121°C 下高壓蒸氣處理一段適當的時間，將該調合物滅菌。若調合物對於高壓蒸氣處理不安定，則可使用適合的過濾器加以滅菌且在無菌條件下充填入無菌的小玻璃瓶。使用適當的循環，將該溶液冷凍乾燥。冷凍乾燥循環一旦完成，用氮氣將小玻璃瓶回填至大氣壓，用塞子塞住且關緊(例如，用鋁蓋)。就靜脈內投藥而言，冷凍乾燥的固體可用藥學上可接受的稀釋劑，諸如，0.9%鹽水或 5%葡萄糖，加以復原。該溶液可以原樣投藥，或可在投藥前，進一步稀釋至輸注袋(含有藥學上可接受的稀釋劑，諸如，0.9%鹽水或 5%葡萄糖)。

(xii) 瓶裝粉劑

【0911】供經口投藥之組成物可藉由將式(I)化合物充填入瓶或小玻璃瓶，來進行製備。然後，用適當的稀釋劑，例如，水、水果汁、或市售的賦形劑(諸如，OraSweet或Syrspend)，將組成物復原。復原的溶液可分配至投藥用的加藥杯或口服注射器。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種式(I)化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受的鹽類，



其中：

X是CH或N；

R¹是 -CH₃ 或 -CH₂OH；

R²及 R³係：

(i)獨立選自氫及 C₁₋₄烷基；或是

(ii)一起形成 1-至 3-員橋聯基團，選自 C₁₋₃伸烷基、C₂₋₃伸烯基、亞甲基 -NR^q-亞甲基及亞甲基 -O-亞甲基，其中該橋聯基團任意經選自下列的基團所取代：C₁₋₄烷基、羥基及鹵素，且 R^q係選自氫、C₁₋₄烷基、羥基及鹵素；

Q是C或N；

其中當 Q是C時，則：

(i) R⁴是氫或 C₁₋₄烷基，任意經胺基所取代；

R⁵是氫、胺基、羥基或 C₁₋₄烷基，任意經 1或

2個選自下列的基團所取代：鹵素、羥基和胺基；

先決條件是： R^4 及 R^5 一定不皆選自胺基及經胺基取代的 C_{1-4} 烷基；或是

(ii) R^4 及 R^5 連同Q一起形成4-至6-員含氮雜環；且

其中，當Q是N時，則：

R^4 不存在；

R^5 是氫；且

R^2 及 R^3 一起形成1-至3-員橋聯基團；

R^6 及 R^7 獨立選自鹵素、 C_{1-4} 烷基及羥基，先決條件為：當Q是N時，則 R^6 或 R^7 不是鹵素或羥基；

a係選自0、1及2；

b係選自0、1及2；

環A係：

(i) 5員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自N、O及S之額外的雜原子，或是

(ii) 6員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自N、O及S之額外的雜原子；

R^8 係選自鹵基 C_{1-4} 烷基、 $-CH_3$ 及鹵素；

R^9 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基及鹵素；

R^{10} 係獨立選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基、羥基、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、胺

基、單 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、胺基 C_{1-4} 伸烷基、
 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ 烷基) $_q$ 、 $-C_{0-4}$ 伸烷基
 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、磺醯胺 C_{0-4} 伸烷基、3 至 6 員環烷基、
 任意經取代之 5-或 6-員不飽和之含有 1、2、3 或 4 個選自
 O、N、和 S 的雜原子的雜環基團(其中該任意的取代基係
 選自 C_{1-4} 烷基)、經 3 至 6 員環烷基取代的 C_{1-4} 烷基、經任意
 經取代之 5-或 6-員不飽和之含有 1、2、3 或 4 個選自 O、N、
 和 S 的雜原子的雜環基團所取代的 C_{1-4} 烷基(其中該任意的
 取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、經任意經取代之 4-至 6-員飽和之
 含有 1 或 2 個選自 O、N、和 S 的雜原子的雜環基團所取代的
 C_{1-4} 烷基(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)、以及任意
 經取代之 4-至 6-員飽和之含有 1 或 2 個選自 O、N、和 S 的雜
 原子的雜環基團(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)；

q 係選自 0、1 和 2；且

c 係選自 0、1、2 及 3。

【請求項 2】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、 N -
 氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中：

X 是 CH 或 N；

R^1 是 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$ ；

R^2 及 R^3 係：

(i) 獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；或是

(ii) 一起形成 1-至 3-員橋聯基團，選自 C_{1-3} 伸烷基、
 C_{2-3} 伸烯基、亞甲基 $-NR^q$ -亞甲基以及亞甲基
 $-O$ -亞甲基，其中該橋聯基團係任意經選自 C_{1-4} 烷

基、羥基及鹵素的基團所取代，且 R^q 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素；

Q 是 C 或 N；

其中當 Q 是 C 時，則：

(i) R^4 是氫或 C_{1-4} 烷基，任意經胺基所取代；

R^5 是氫、胺基、或 C_{1-4} 烷基，任意經 1 或 2 個選自下列的基團所取代：鹵素、羥基和胺基；

先決條件為： R^4 及 R^5 一定不皆選自胺基及經胺基取代的 C_{1-4} 烷基；或是

(ii) R^4 及 R^5 連同 Q 一起形成 4-至 6-員含氮雜環；且

其中當 Q 是 N 時，則：

R^4 不存在；

R^5 是氫；且

R^2 及 R^3 一起形成 1-至 3-員橋聯基團；

R^6 及 R^7 獨立選自鹵素、 C_{1-4} 烷基及羥基，先決條件為：當 Q 是 N 時，則 R^6 或 R^7 不是鹵素或羥基；

a 係選自 0、1 及 2；

b 係選自 0、1 及 2；

環 A 係：

(i) 5-員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 的額外雜原子，或是

(ii) 6-員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一

或二個選自 N、O 及 S 的額外雜原子；

R^8 係選自鹵基 C_{1-4} 烷基、 $-CH_3$ 及鹵素；

R^9 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基及鹵素；

R^{10} 係獨立選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基、羥基、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、胺基 C_{1-4} 伸烷基、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6} \text{ 烷基})_q$ 、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、磺醯胺 C_{0-4} 伸烷基、以及任意經取代之 4-至 6-員飽和之含有 1 或 2 個選自 O、N、和 S 的雜原子的雜環基團(其中該任意的取代基係選自 C_{1-4} 烷基)；

q 係選自 0、1 和 2；且

c 係選自 0、1 及 2。

【請求項 3】如請求項 1 或 2 之化合物或其互變異構物、 N -氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中

R^4 是甲基或 $-CH_2NH_2$ ；及/或

R^5 是甲基或 $-CH_2NH_2$ ；及/或

R^6 和 R^7 係獨立選自氟或 $-CH_3$ ；及/或

環 A 是 5-員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 的額外雜原子；及/或

R^8 是 $-CF_3$ 、氯或氟；及/或

R^9 是 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 或氯；及/或

R^{10} 係獨立選自 $-CH_2-CN-$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、

-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH(CH₃)OH、
-CH₂CH₂OH、-CH₂OH、-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-O-CH₃、
-SO₂CH₃、-N(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-SO₂NR^x₂、和
-CH₂SO₂NR^x₂，其中 R^x獨立選自 H 和 C₁₋₆烷基。

【請求項 4】如請求項 1 或 2 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 X 是 CH。

【請求項 5】如請求項 1 或 2 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 X 是 N。

【請求項 6】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R²及 R³一起形成 1-至 3-員橋聯基團，選自 C₁₋₃伸烷基、C₂₋₃伸烯基、亞甲基-NR^q-亞甲基及亞甲基-O-亞甲基，其中該橋聯基團係任意經選自 C₁₋₄烷基、羥基及鹵素的基團所取代，且 R^q係選自氫及 C₁₋₄烷基。

【請求項 7】如請求項 6 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R²及 R³一起形成 1-至 3-員橋聯基團，其係 C₁₋₃伸烷基。

【請求項 8】如請求項 7 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R²及 R³一起形成 -CH₂-CH₂-。

【請求項 9】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 Q 是

N。

【請求項 10】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 Q 是 C。

【請求項 11】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R⁴是氫或 C₁₋₄烷基。

【請求項 12】如請求項 11 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R⁴是氫或甲基。

【請求項 13】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R⁵是氫、胺基或 C₁₋₄烷基，任意經 1 或 2 個選自鹵素、羥基和胺基的基團所取代。

【請求項 14】如請求項 13 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R⁵是胺基或甲基，任意經 1 或 2 個選自鹵素、-CH₂OH 和胺基的基團所取代。

【請求項 15】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 a 是 0 或 1。

【請求項 16】如請求項 15 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 a 是 0。

【請求項 17】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 *b* 是 0 或 1。

【請求項 18】如請求項 17 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 *b* 是 0。

【請求項 19】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 *a* 是 1，且 R^6 是鹵素或經基。

【請求項 20】如請求項 19 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 *a* 是 1，且 R^6 是氟。

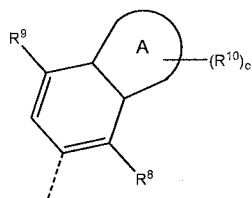
【請求項 21】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中環 A 是 5 員芳族含氮雜環、或是 6 員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 的額外雜原子。

【請求項 22】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中環 A 是 5 員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 之額外雜原子。

【請求項 23】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中環 A 是 5 員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N 及 S 之額外雜原子。

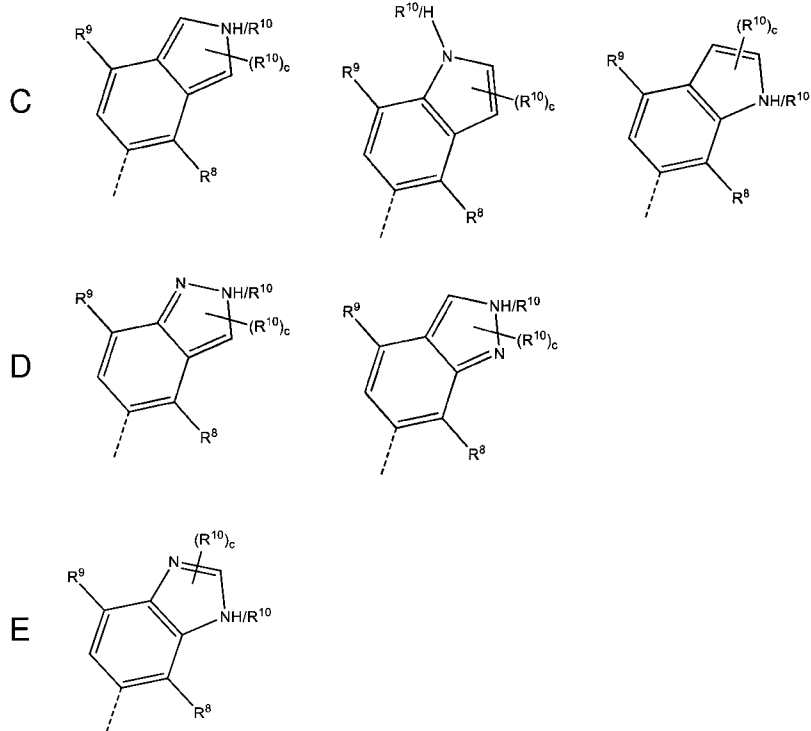
【請求項 24】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中環 A 係 6 員芳族含氮雜環，其中該雜環任意含有一或二個選自 N、O 及 S 的額外雜原子。

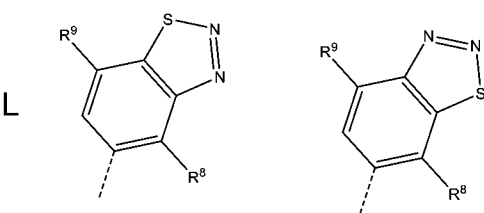
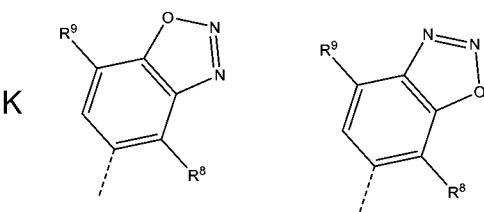
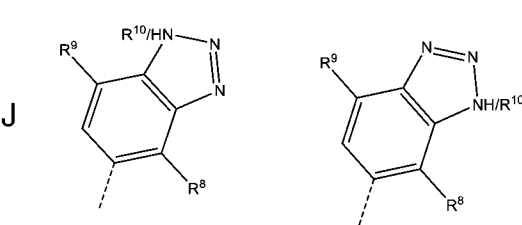
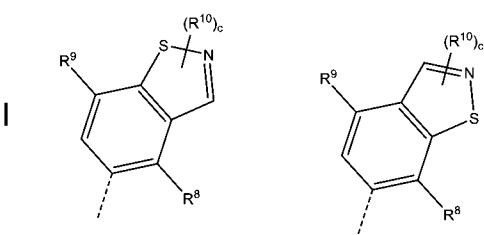
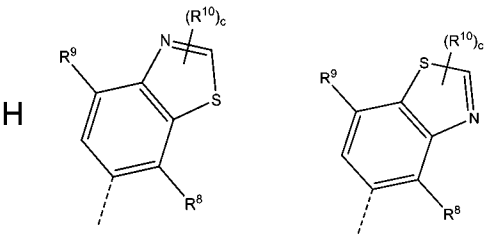
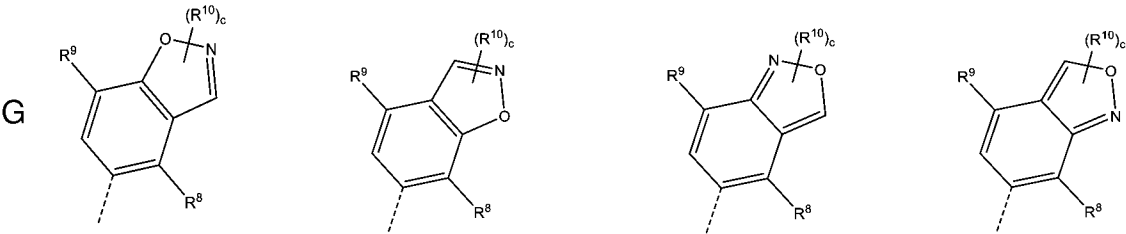
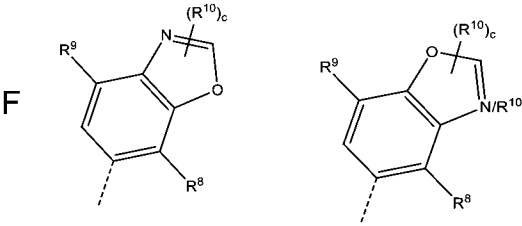
【請求項 25】如請求項 24 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物、或藥學上可接受之鹽類，其中部分體



係選自下表 I 或表 II：

表 I





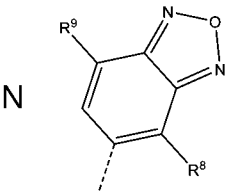
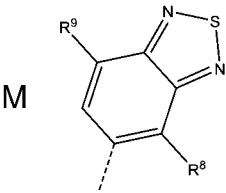
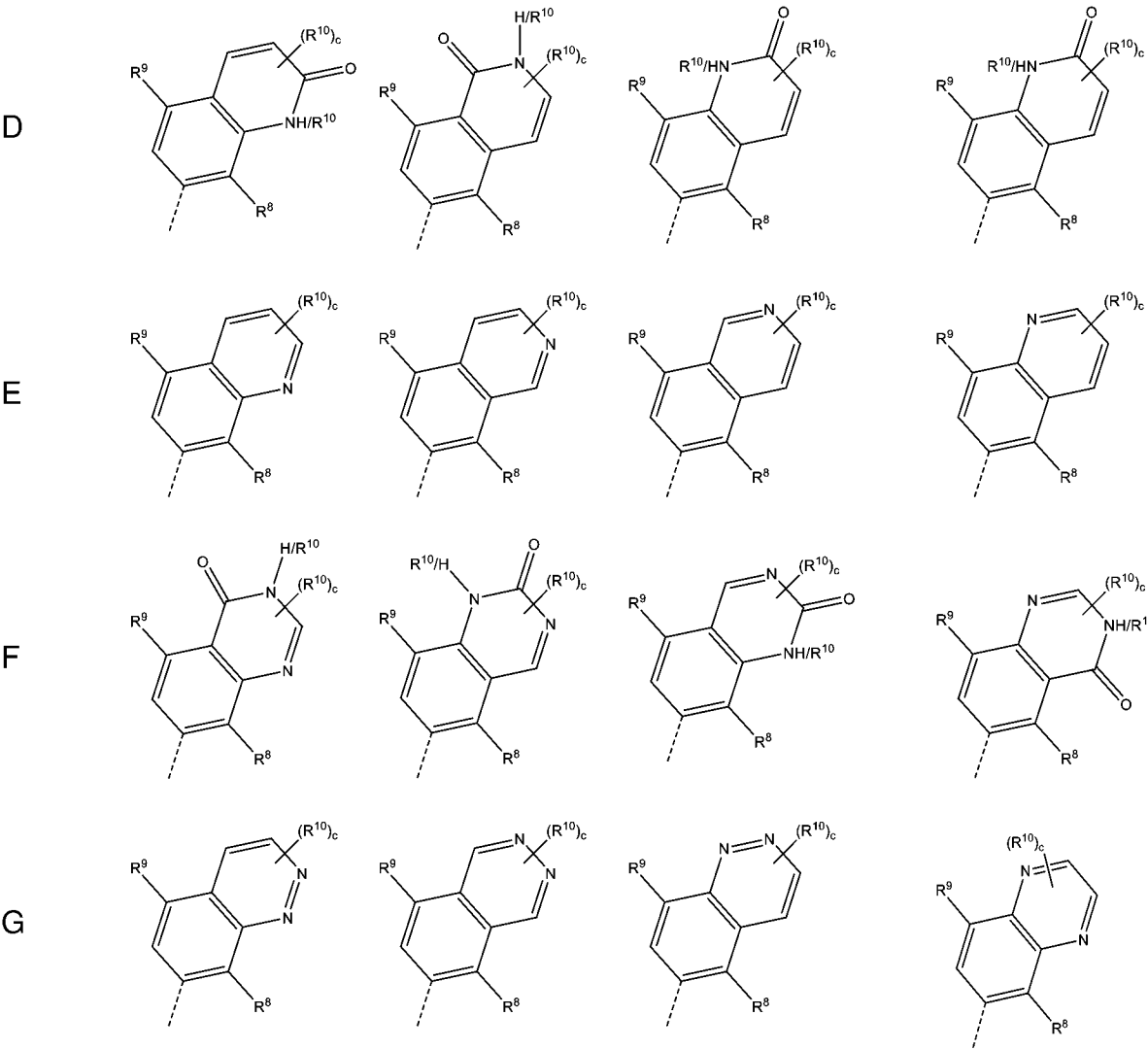
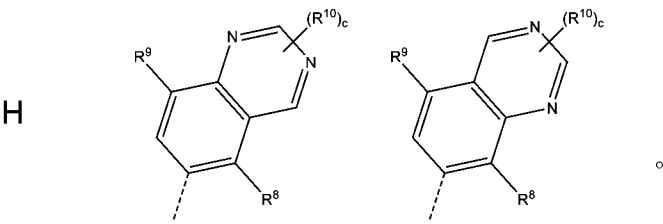
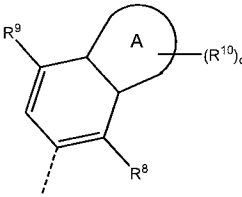


表 II

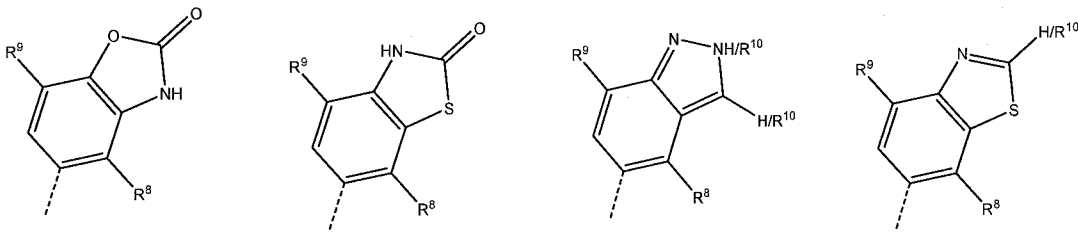




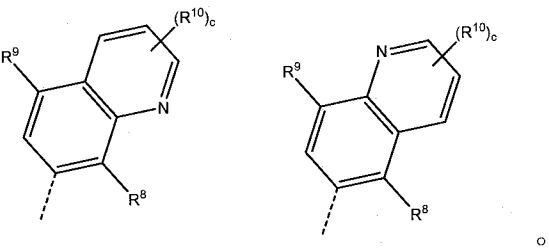
【請求項 26】如請求項 25 之化合物或其互變異構物、
N-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中部分
體



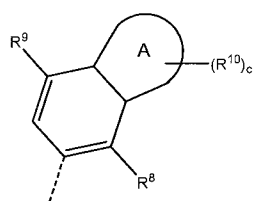
係選自：



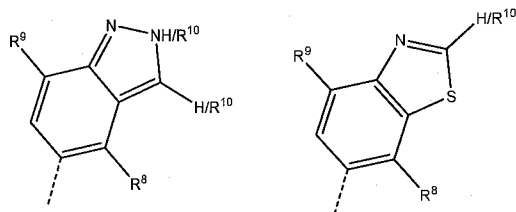
或是選自：



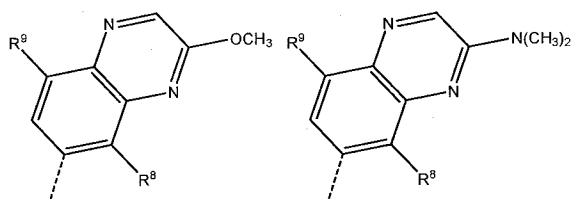
【請求項 27】如請求項 26 之化合物或其互變異構物、
N-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中部分
體



係選自：



或是選自：



【請求項 28】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、 N -氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R^8 係選自 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 及鹵素。

【請求項 29】如請求項 28 之化合物或其互變異構物、 N -氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R^8 係選自氯或氟。

【請求項 30】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、 N -氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R^9 是氫。

【請求項 31】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、 N -氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R^{10} 獨立選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基、羥基、 $=O$ (側氧基

)、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基胺基、以及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 伸烷基。

【請求項 32】如請求項 31 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R^{10} 獨立選自鹵素、氰基、 $-CH_2CN$ 、羥基、 $=O$ (側氧基)、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、及 $-CH_2-O-CH_3$ 。

【請求項 33】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R^{10} 獨立選自鹵素、氰基、羥基、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-4} 烷氧基、二 C_{1-4} 烷基胺基、及 C_{1-4} 烷基。

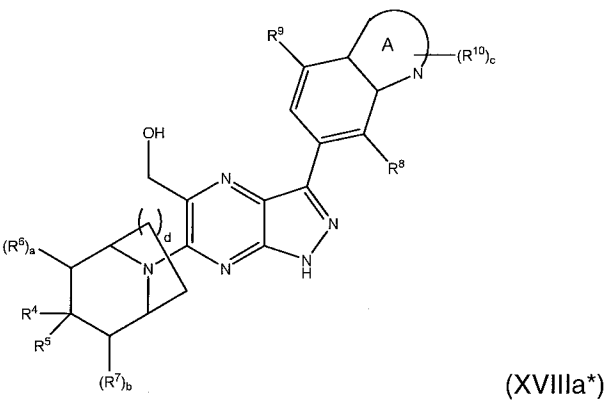
【請求項 34】如請求項 33 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 R^{10} 獨立選自 $=O$ (側氧基)、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、及 $-CH_2CH_3$ 。

【請求項 35】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 *c* 係選自 0、1 或 2。

【請求項 36】如請求項 35 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中 *c* 是 1 或 2。

【請求項 37】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中該化

合物是如式 (XVIIIa*)所示：



其中

R⁴是氫或 C₁₋₄烷基；

R⁵是胺基；

R⁶或 R⁷是鹵素；

R⁸是鹵素；

R¹⁰是鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、鹵基 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄伸烷基、二 C₁₋₄烷基胺基、或是任意經取代之 4-至 6-員飽和之含有 1 或 2 個選自 O 和 N 的雜原子的雜環基，其中該任意的取代基係選自 C₁₋₄烷基；

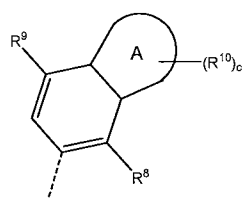
a 是 0 或 1；

b 是 0 或 1；

c 是 0 或 1；

d 是 0、1 或 2；

且部分體

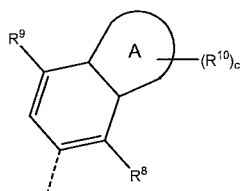


係選自：

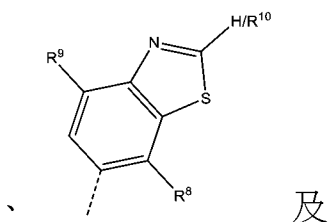
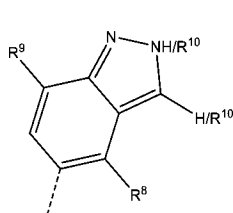
(i) 如請求項 25 中所定義之表 I 內的選項 C、D、E、F、G、H、I、及 J，

或是 (ii) 如請求項 25 中所定義之表 II 中的選項 E 及 G。

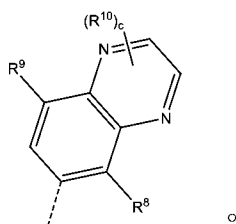
【請求項 38】如請求項 37 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中
部分體



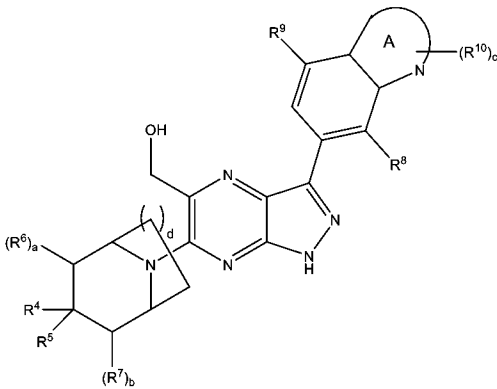
係選自：



及



【請求項 39】如請求項 38 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中該化合物是如式 (XVIIIa*) 所示：



其中：

R^4 是甲基；及/或

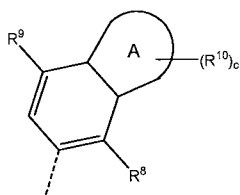
R^6 或 R^7 是氟；及/或

R^8 是氯或氟；及/或

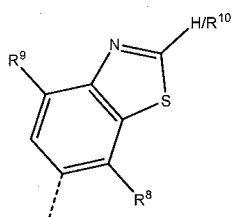
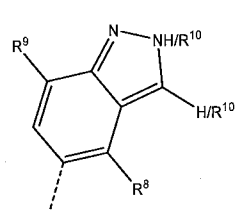
R^{10} 是氯、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或是未經取代之4-至6-員飽和之含有1或2個選自O和N的雜原子的雜環基，其中該任意的取代基係選自嗎福林基或喋啶基；及/或

d是1；及/或

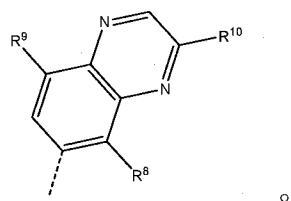
及部分體



係選自：



或是選自：



【請求項 40】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，其中該化合物係選自：

1- $\{1-[7-(4\text{-氯}-2\text{-甲基}-2H\text{-吡啶}-5\text{-基})-2\text{-甲基}-5H\text{-吡咯並}[2,3-b]\text{吡嗪}-3\text{-基}]-4\text{-甲基哌啶}-4\text{-基}\}$ 甲胺；

1- $[7-(4\text{-氯}-2\text{-甲基}-2H\text{-吡啶}-5\text{-基})-2\text{-甲基}-5H\text{-吡咯並}[2,3-b]\text{吡嗪}-3\text{-基}]-4\text{-甲基哌啶}-4\text{-胺}$ ；

內-8- $[7-(4\text{-氯}-2\text{-甲基}-2H\text{-吡啶}-5\text{-基})-2\text{-甲基}-5H\text{-吡咯並}[2,3-b]\text{吡嗪}-3\text{-基}]-8\text{-氮雜雙環}[3.2.1]\text{辛}-3\text{-胺}$ ；

外-8- $[7-(4\text{-氯}-2\text{-甲基}-2H\text{-吡啶}-5\text{-基})-2\text{-甲基}-5H\text{-吡咯並}[2,3-b]\text{吡嗪}-3\text{-基}]-8\text{-氮雜雙環}[3.2.1]\text{辛}-3\text{-胺}$ ；

$\{3\text{-}[\text{內}-3\text{-胺基}-8\text{-氮雜雙環}[3.2.1]\text{辛}-8\text{-基}]-7-(4\text{-氯}-2\text{-甲基}-2H\text{-吡啶}-5\text{-基})-5H\text{-吡咯並}[2,3-b]\text{吡嗪}-2\text{-基}\}$ 甲醇；

外-8- $[3-(4\text{-氯}-2\text{-甲基}-2H\text{-吡啶}-5\text{-基})-5\text{-甲基}-1H\text{-吡啶並}[3,4-b]\text{吡嗪}-6\text{-基}]-8\text{-氮雜雙環}[3.2.1]\text{辛}-3\text{-胺}$ ；

內-8- $[3-(4\text{-氯}-2\text{-甲基}-2H\text{-吡啶}-5\text{-基})-5\text{-甲基}-1H\text{-吡啶並}[3,4-b]\text{吡嗪}-6\text{-基}]-8\text{-氮雜雙環}[3.2.1]\text{辛}-3\text{-胺}$ ；

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8- $[3-(4\text{-氯}-2\text{-甲基}-2H\text{-吡啶}-5\text{-基})-5\text{-甲基}-1H\text{-吡啶並}[3,4-b]\text{吡嗪}-6\text{-基}]-2\text{-氟}-8\text{-氮雜雙環}[3.2.1]\text{辛}-$

3-胺；

(3*R*,4*S*)-1-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-3-氟哌啶-4-胺；

消旋-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[*內*-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

消旋-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-醇；

4-氯-5-(6-{3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基}-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基)-2-甲基-2*H*-吡啶；

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

7-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

7-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基}-8-氯-*N,N*-二甲基喹啉-2-胺；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3-氯-2-乙基-4-氟-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(7-氯-2-甲基-1,3-苯並噻唑-6-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(4-氯-2,3-二甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(5-氯-3-甲氧基-2-甲基喹啉-6-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[4-氯-2-(丙-2-基)-2*H*-吡啶-5-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-乙基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3-溴-4-氟-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3-氯-2,4-二甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

[6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基]甲醇；

(6-{2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基}-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基)甲醇；

[3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-6-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基]甲醇；

{6-[*內*-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(7-氯-1,3-苯並噻唑-6-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

內-8-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5-(*經*甲基)-

1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇；

{6-[內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{3-[5-氯-3-(二甲胺基)喹啉-6-基]-6-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[5-氯-3-(二甲胺基)喹啉-6-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

8-氯-7-(6-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基)-2-甲氧基喹啉；

1-[3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-4-甲基哌啶-4-胺；

(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

{3-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-7-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-2-基}甲醇；

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[7-氯-2-(二甲胺基)-1,3-苯並噻唑-6-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基}-4-氯-2-甲基-

2*H*-吡啶-3-甲腈；

6-[3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-(羥甲基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基}-4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-3-甲腈；

5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基}-4-氯-2-乙基-2*H*-吡啶-3-甲腈；

{6-[*內*-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(7-氯-2-甲基-1,3-苯並噻啶-6-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-(羥甲基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基}-4-氯-2-甲基-2*H*-吡啶-3-甲腈；

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[5-氯-3-(二甲胺基)喹啉-6-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[*內*-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[5-氯-3-(二甲胺基)喹啉-6-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

(6-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基}-7-氯-1,3-苯並噻啶-2-基)甲醇；

{6-[*內*-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[5-氯-3-(二甲胺基)喹啉-6-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[*內*-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

內-8-[3-(5-氯-3-甲氧基喹啉-6-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

7-{6-[*內*-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基}-8-氯-*N,N*-二甲基喹啉-2-胺；

8-氯-7-(6-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基)-*N,N*-二甲基喹啉-2-胺；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(5-氯-3-乙氧基喹啉-6-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-氯-3-乙氧基喹啉-6-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(7-氯-2-甲基-1,3-苯並噻啉-6-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3-氯-2,4-二甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]

吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-(3-氯-2,4-二甲基-2*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[7-氯-2-(甲氧基甲基)-1,3-苯並噻啶-6-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[5-氯-3-(丙-2-基氧基)喹啉-6-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基}-4-氯-2-(丙-2-基)-2*H*-吡啶-3-甲腈；

(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[3-(7-氯-2-甲基-1,3-苯並噻啶-6-基)-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[5-氯-3-(嗎福林-4-基)喹啉-6-基]-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-5-基}甲醇；

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-{3-[5-氯-3-(嗎福林-4-基)喹啉-6-基]-5-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6-基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺；

5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-(羥甲基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-基}-4-氯-2-(丙-2-基)-2*H*-吡啶-3-甲腈；以及

{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-3-[3-(吡啶-1-基)-5-氯喹啉-6-基]-1*H*-吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-基}甲醇。

【請求項 41】一種組合，其包含請求項 1 之式 (I) 化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，連同一或多種其他治療劑。

【請求項 42】如請求項 41 之組合，其包含式 (I) 的化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，連同 1 或 2 種抗癌劑。

【請求項 43】一種藥學組成物，其包含請求項 1 之式 (I) 化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類，或請求項 41 之組合。

【請求項 44】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類、如請求項 41 之組合、或是如請求項 43 之藥學組成物，其係用於治療。

【請求項 45】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類、如請求項 41 之組合、或是如請求項 43 之藥學組成物，其係用於預防或治療 SHP2 所媒介之疾病狀態或病況。

【請求項 46】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類、如請求項 41 之組合、或是如請求項 43 之藥學組成物，其係用於預防或治療癌症。

【請求項 47】一種如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類、如請求項 41 之組合、或是如請求項 43 之藥學組成物的用途，其係用於製造供預防或治療癌症之藥物。

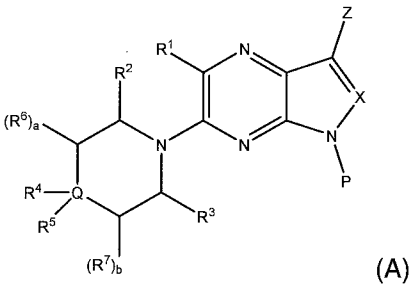
【請求項 48】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類、如請求項 41 之組合、或是如請求項 43 之藥學組成物，其係用於預防或治療癌症，其中該化合物係與一或多種其他治療劑或療法併用。

【請求項 49】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類、如請求項 41 之組合、或是如請求項 43 之藥學組成物，其係用於預防或治療癌症，其中該化合物係與一或多種其他抗癌劑併用。

【請求項 50】如請求項 1 之化合物或其互變異構物、*N*-氧化物、立體異構物或藥學上可接受之鹽類、如請求項 41 之組合、或是如請求項 43 之藥學組成物，其係用於預防或治療肝細胞癌、黑色素瘤、食道癌、腎癌、結腸癌、結直腸癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、胃腸道癌、卵巢癌或攝護腺癌。

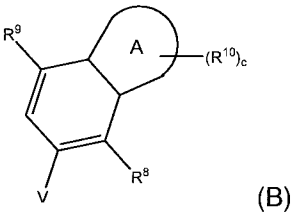
【請求項 51】一種製備請求項 1 之式 (I) 化合物或其互變異構物、立體異構物、*N*-氧化物或藥學上可接受之鹽類的方法，其包含：

(a) 將式 (A) 化合物或其經保護的衍生物：



其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Q、X、a、b 是如請求項 1 之式 (I) 化合物中所定義，且 P 是保護基或氫，且 Z 是金屬殘基或離去基，

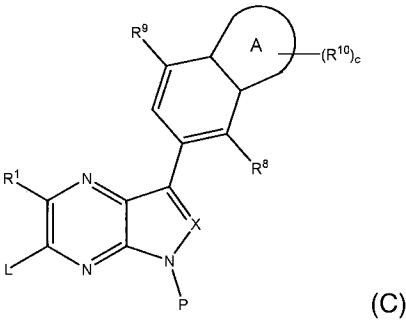
與式 (B) 化合物或其經保護的型式偶合



其中 R⁸、R⁹、R¹⁰、A、c 是如請求項 1 之式 (I) 化合物中所定義，且 V 是金屬或類金屬殘基或是離去基，

接著進行適合去除保護基團的去保護反應；或

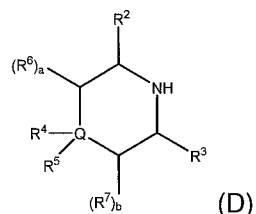
(b) 將式 (C) 之化合物或其經保護的衍生物：



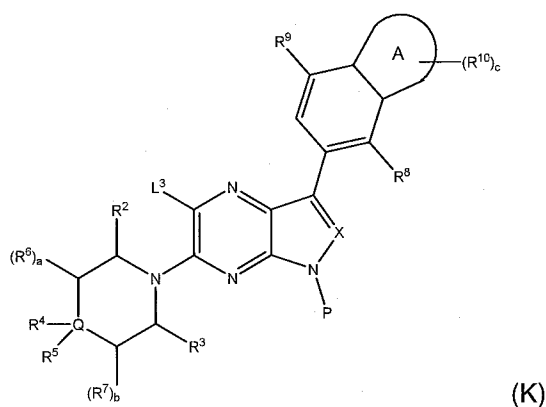
其中 R⁸、R⁹、R¹⁰、A、c 是如請求項 1 之式 (I) 化合物中所定義，X 是 CH，P 是保護基或氫，L 是離去基，

與式 (D) 之化合物或其經保護的衍生物偶合，其中

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q 、 a 、 b 係如請求項1之式(I)化合物中所定義；或



(c) 令式 (K) 之化合物或其經保護的衍生物，



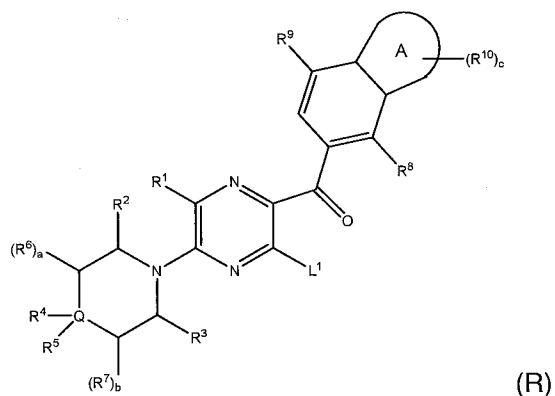
其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 Q 、 a 、 b 及 c 係如請求項1之式(I)化合物中所定義； P 是胺保護基、 N,N -二甲基胺磺醯基或氫； L^3 是離去基，在下列二者之一的條件下反應：

(i) 在金屬觸媒存在下，與式 CH_3M 之有機金屬物種 (其中 M 是金屬) 反應，而生成如請求項 1 之式 (I) 化合物，其中 R^1 是 $-\text{CH}_3$ ；或是

(ii)在光致氧化還原觸媒、金屬觸媒、配位基、鹼以及光源存在下，與烷基硼酸鹽反應，而生成如請求項1之式(I)化合物，其中R¹是-CH₂OH；或

(d) 使用胍或經保護的胍衍生物，將式(R)化合物或其

經保護的衍生物環化；



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 Q 、 a 、 b 、 c 、 A 係如請求項 1 之式 (I) 化合物中所定義，且 L^1 是適當的離去基，

在每個步驟 (a)、(b)、(c) 及 / 或 (d) 中，任意地接著進行去保護步驟；或是

(e) 如請求項 1 之式 (I) 化合物之經保護衍生物的去保護反應；或是

(f) 如請求項 1 之式 (I) 化合物或其經保護的衍生物相互轉換為另外的如請求項 1 之式 (I) 化合物或其經保護的衍生物；或是

(g) 形成如請求項 1 之式 (I) 化合物之藥學上可接受之鹽類。

【請求項 52】如請求項 51 之方法，其中：

● 步驟 (a) 中：

○ P 是 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；及 / 或

○ Z 是鹵化鋅或鹵素；及 / 或

- V 是硼酸、硼酸頻那醇酯 (pinacol boronate)、鹵化鎂、鹵化鋅或鹵素；及/或
- 步驟 (b) 中：
 - P 是 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；及/或
 - L 是氯離子；及/或
- 步驟 (c) 中：
 - P 是 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基；及/或
 - L³ 是鹵素；及/或
 - 於 (i) 中：
 - M 是 Zn-Hal，其中 Hal 是鹵素；及/或
 - 該金屬觸媒是二氯化 (1,3-二異丙基咪唑-2-亞基)(3-氯吡啶基)鈹 (II)；及/或
 - 於 (ii) 中：
 - 該烷基硼酸鹽是 (2-三甲基矽基)-乙氧基甲基三氟硼酸鉀；及/或
 - 該光致氧化還原觸媒是 [Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆；及/或
 - 該金屬觸媒是氯化鎳 (II) 乙二醇二甲醚錯合物；及/或
 - 該配位基是 4,4'-二第三丁基-2,2'-二吡啶基；及/或
 - 該鹼是磷酸二鉀；及/或
 - 該光源是藍色 LED；及/或
- 步驟 (d) 中：

○ L^1 是 鹵 素 。