



(21)申請案號：112105833

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 17 日

(51)Int. Cl. : A61K31/41 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/382 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/03/31 美國

63/362,302

(71)申請人：美商艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：可漢 丹尼爾 翟維 COHEN, DANIEL TZVI (US)；龔恩 珍 GONG, JANE (US)；詹恩 塔倫 JAIN, TARUN (GB)；庫瑪 普尼特 KUMAR, PUNEET (IN)；劉 大春 LIU, DACHUN (US)；瑪斯崔琪歐 安東尼 MASTRACCHIO, ANTHONY (US)；米爾斯 馬克 MILLS, MARK (GB)；菲利浦斯 安德魯 威廉 PHILLIPS, ANDREW WILLIAM (GB)；普萊特 約翰 K PRATT, JOHN K. (US)；普納 思琳倪維斯 PUNNA, SREENIVAS (US)；史塔克韋爾 珍妮佛 安 STOCKWELL, JENNIFER ANN (GB)；王 樂 WANG, LE (US)；俞 一贊 YU, YIYUN (CN)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；朱淑尹

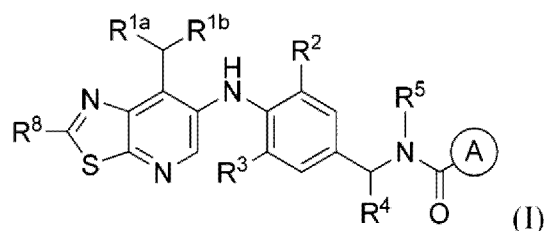
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 100 頁

(54)名稱

噻唑并〔5，4-B〕吡啶MAL T-1抑制劑

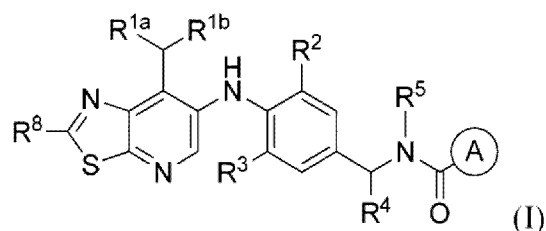
(57)摘要

本揭示案提供通式 (I) 之化合物



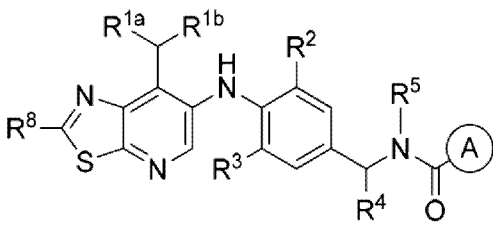
其中 R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 及環 A 具有本說明書中定義之值中的任一者；及其醫藥學上可接受之鹽。

The present disclosure provides for compounds of the general Formula (I)



wherein R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, and Ring A have any of the values defined in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

特徵化學式：



(I)

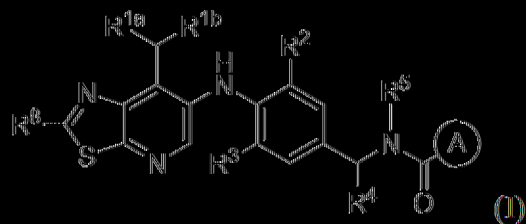
[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)] 噻唑并[5,4-B]吡啶MALT-1抑制劑

[(英文發明名稱)] THIAZOLO[5,4-B]PYRIDINE MALT-1 INHIBITORS

[(中文)]

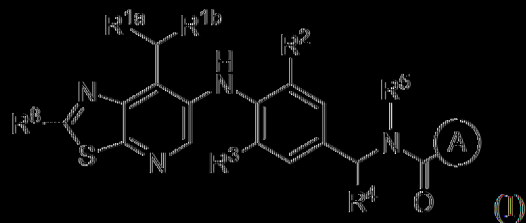
本揭示案提供通式 (I) 之化合物



其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及環 A 具有本說明書中定義之值中的任一者；及其醫藥學上可接受之鹽。

[(英文)]

The present disclosure provides for compounds of the general Formula (I)



wherein R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , and Ring A have any of the values defined in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[(指定代表圖)] 無

[(代表圖之符號簡單說明)] 無

[(特徵化學式)]

【發明說明書】

【中文發明名稱】 噻唑并[5,4-B]吡啶MALT-1抑制劑

【英文發明名稱】 THIAZOLO[5,4-B]PYRIDINE MALT-1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本揭示案係關於抑制黏膜相關淋巴組織淋巴瘤易位蛋白 1 (MALT-1) 之活性的化合物及含有該等化合物之組合物。

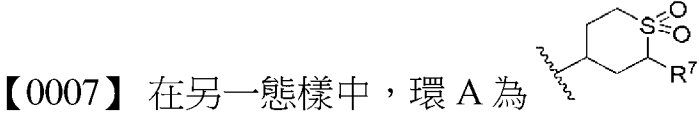
【先前技術】

【0002】 後天免疫系統之 B 細胞及 T 細胞利用多效性 NF- κ B 信號傳導路徑來轉導來自同源抗原受體之細胞外信號以增加存活率及增殖。此信號轉導引起 NF- κ B 之急驟核定位以及包括促炎性細胞介素及細胞凋亡負調節子之目標基因的活化。NF- κ B 路徑之一關鍵下游信號傳導樞紐為 CARD11-BCL10-MALT1 (CBM) 複合物，其起到必要的調節作用。在 B 細胞受體及 T 細胞受體刺激下，CBM 複合物形成且募集多種信號傳導蛋白，從而使典型 NF- κ B 活化啟動。

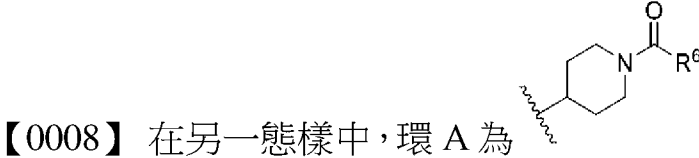
【0003】 副凋亡蛋白酶 MALT1 為 CBM 複合物內之必需調節因子。MALT1 不僅充當組裝蛋白質複合物以用於 NF- κ B 活化的骨架，且其亦充當裂解 NF- κ B 路徑之負調節子以用於信號強化的蛋白酶。

【0004】 NF- κ B 信號傳導之異常活化發生於活化 B 細胞樣亞型瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (ABC-DLBCL) 中。ABC-DLBCL 腫瘤具有經由 B 細胞受體活化之 B 細胞的基因表現標籤特徵。在 DLBCL 之情況下，頻繁偵測到 BCR 路徑中之功能獲得型改變，且此等突變觸發組成性 NF- κ B 活化，其為腫瘤細胞存活所需的。

R⁸ 係選自由 CHF₂ 及 CH₃ 組成之群組。



另一態樣中，R³ 為 H。在另一態樣中，R^{1a} 為 OCH₃。在另一態樣中，R^{1b} 為 CHF₂。在另一態樣中，R⁵ 為甲基。



【0009】 在另一態樣中，該化合物係選自由以下組成之群組：

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1S)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-乙基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1R)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[3,5-二氟-4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[3-氟-4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1R)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1S)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({2-(二氟甲基)-7-[(1S)-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-[(1S)-1-(4-{{7-(1,1-二氟丙-2-基)-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基]-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)-3-氟苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基

[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-(羥基乙醯基)-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-(3-羥基丙醯基)-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-(2,3-二羥基丙醯基)-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-[(2R)-2-羥基丙醯基]-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-[(2S)-2-羥基丙醯基]-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-[(2R)-2,3-二羥基丙醯基]-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1-(羥基乙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-[(2S)-2,3-二羥基丙醯基]-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡

啉-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1S)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-{(1S)-1-[4-({7-[(1S)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-(羥基乙醯基)-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1R)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1R)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1-(羥基乙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基][1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噁烷-4-甲醯胺；及

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基][1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噁烷-4-甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

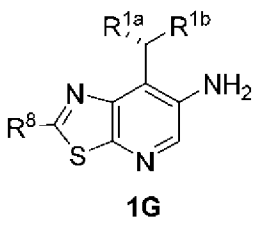
【0010】 在另一態樣中，該化合物為 N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噁烷-4-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 在另一態樣中，該化合物為 N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噁烷-4-甲醯胺。

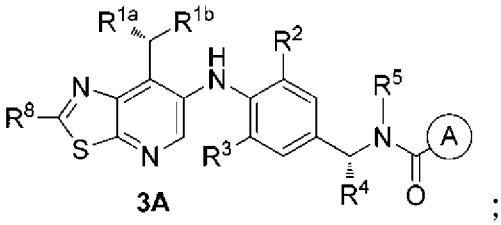
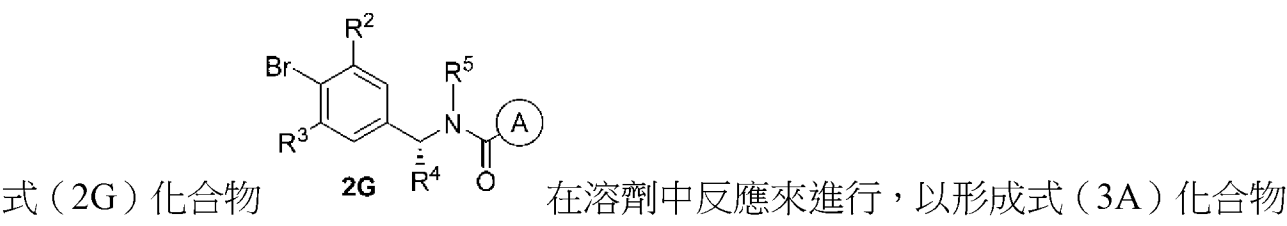
【0012】 在另一態樣中，本揭示案提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之根據前述態樣中任一者之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之載劑之組合。

【0013】 在另一態樣中，本揭示案提供一種用於治療個體之活化 B 細胞樣亞型彌漫性大 B 細胞淋巴瘤 (ABC-DLBCL) 的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之根據前述態樣中任一者之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 在另一態樣中，本揭示案提供一種合成如技術方案 1 之式 (3A)

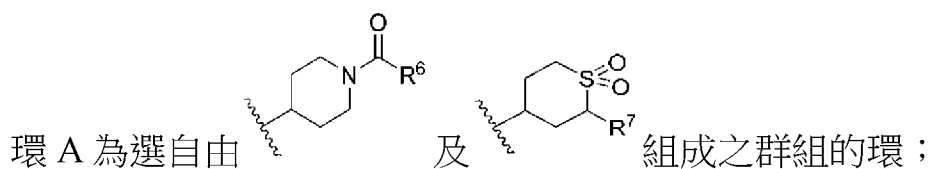


化合物的方法，其藉由在鹼及催化劑存在下使式 (1G) 化合物 與



其中：

- R^{1a} 係選自由 OCH₃ 及 CH₃ 組成之群組；
- R^{1b} 係選自由 CH₃、CHF₂ 及 CF₃ 組成之群組；
- R² 係選自由 H 及 F 組成之群組；
- R³ 係選自由 H 及 F 組成之群組；
- R⁴ 係選自由 CHF₂ 及 CF₃ 組成之群組；
- R⁵ 為 C₁-C₄ 烷基；



R^6 係選自由 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 羥烷基組成之群組；

R^7 係選自由 H 及 C_1 - C_4 烷基組成之群組；且

R^8 係選自由 CHF_2 及 CH_3 組成之群組。

定義

【0018】 本說明書中使用之某些術語意欲指代以下定義，詳述如下。

【0019】 應當指出，如在本說明書及預期之申請專利範圍中所使用，除非上下文另外清楚地指明，否則單數形式「一 (a/an)」及「該 (the)」包括複數指代物。因此，例如，提及「一種化合物」包括單一化合物以及相同或不同化合物中之一或多種。

【0020】 如在本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，除非相反地指明，否則以下術語具有所指示之含義：

【0021】 如本文所使用之術語「烷基」係指飽和、直鏈或支鏈烴鏈基團。烷基之代表性實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基及其類似基團。

【0022】 如本文所用，術語「羥烷基」係指經由如本文所定義之烷基附接於母分子部分之一或多個羥基 (OH)。除非另有規定，否則羥烷基可具有一個、兩個、三個或四個碳。羥烷基之代表性實例包括但不限於羥甲基、2-羥乙基、3-羥丙基及其類似基團。

【0023】 在一些情況下，部分中之碳原子數目由字首「 C_x - C_y 」指示，其中 x 為取代基中碳原子之最小數目且 y 為最大數目。因此，例如，「 C_1 - C_6 烷基」意謂含有 1 至 6 個碳原子之烷基取代基，且「 C_1 - C_3 烷基」意謂含有 1 至 3 個碳原

子之烷基取代基。

【0024】關於在本揭示案(包括申請專利範圍)中使用詞語「包含(comprise 或 comprises 或 comprising)」，除非上下文另有要求，否則彼等詞語使用之基礎及清楚的理解為，彼等詞語將被包容性地解釋，而並非排他性的。

【0025】片語「醫藥組合物」係指適用於以醫療用途投與之組合物。

【0026】片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂單一的醫藥學上可接受之載劑以及一或多種醫藥學上可接受之載劑，及其類似載劑。

【0027】片語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範疇內適用於與人及低等動物之組織接觸，而沒有過度毒性、刺激、過敏反應及其類似反應且與合理的效益/風險比相稱之鹽。

【0028】術語「穩定的」係指化合物具有足以允許製造的穩定性且維持化合物之完整性持續足夠長的時間以適用於本文詳述之目的。

【0029】如本文所用，術語「個體」係指人類。術語「人類」、「患者」及「個體」在本文中可互換使用。

【0030】片語「治療有效量」係指化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量，在對特定個體或個體群體投與治療時，足以治療正在治療之病狀或病症之一或多種症狀。

【0031】如本文所使用之術語「治療(treat、treating 及 treatment)」係指緩解或消除疾病及/或其伴隨症狀之方法。

化合物

【0032】本揭示案之化合物具有如本文所描述之通式(I)。

【0033】在實施例中，本揭示案提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

施例中， R^{1b} 係選自由 CH_3 及 CHF_2 組成之群組。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1b} 係選自由 CH_3 及 CF_3 組成之群組。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1b} 係選自由 CHF_2 及 CF_3 組成之群組。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1b} 為 CH_3 。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1b} 為 CHF_2 。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1b} 為 CF_3 。

【0037】在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1a} 為 OCH_3 且 R^{1b} 為 CHF_2 。

【0038】在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^2 係選自由 H 及 F 組成之群組。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^2 為 H，或其醫藥學上可接受之鹽。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^2 為 F。

【0039】在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1a} 為 OCH_3 ， R^{1b} 為 CHF_2 ，且 R^2 為 H。

【0040】在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^3 係選自由 H 及 F 組成之群組。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^3 為 H。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^3 為 F。

【0041】在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1a} 為 OCH_3 ， R^{1b} 為 CHF_2 ， R^2 為 H，且 R^3 為 H。

【0042】在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^4 係選自由 CHF_2 及 CF_3 組成之群組。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^4 為 CHF_2 。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^4 為 CF_3 。

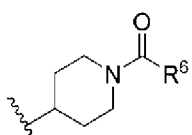
【0043】在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1a} 為 OCH_3 ， R^{1b} 為 CHF_2 ， R^2 為 H， R^3 為 H，且 R^4 為 CF_3 。

【0044】 在式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^5 為 C_1 - C_4 烷基。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^5 為甲基。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^5 為乙基。

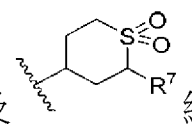
【0045】 在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1a} 為 OCH_3 ， R^{1b} 為 CHF_2 ， R^2 為 H， R^3 為 H， R^4 為 CF_3 ，且 R^5 為甲基。

【0046】 在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1a} 為 OCH_3 ， R^{1b} 為 CHF_2 ， R^2 為 H， R^3 為 H， R^4 為 CF_3 ，且 R^5 為 H。

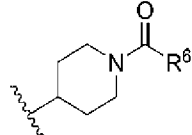
【0047】 在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中，環 A 係選自由



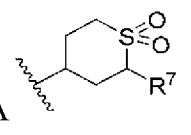
及



組成之群組。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中，環 A 為



。

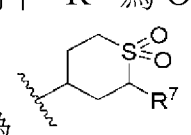


。

在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中，環 A 為

【0048】 在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^6 係選自由 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 羥烷基組成之群組。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^6 為 C_1 - C_4 烷基。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^6 為 C_1 - C_4 羥烷基。

【0049】 在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1a} 為 OCH_3 ， R^{1b} 為 CHF_2 ， R^2 為 H， R^3 為 H， R^4 為 CF_3 ， R^5 為 H，且環 A 為

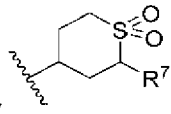


。

【0050】 在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^7 係選自由 H 及 C_1 - C_4 烷基組成之群組。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^7 為 H。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^7 為 C_1 - C_4 烷

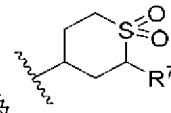
基。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^7 為甲基。

【0051】 在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1a} 為 OCH_3 ，

R^{1b} 為 CHF_2 ， R^2 為 H， R^3 為 H， R^4 為 CF_3 ， R^5 為 H，環 A 為 ，且 R^7 為 H。

【0052】 在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^8 係選自由 CHF_2 及 CH_3 組成之群組。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^8 為 CHF_2 。在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^8 為 CH_3 。

【0053】 在式 (I) 或其醫藥學上可接受之鹽之某些實施例中， R^{1a} 為 OCH_3 ，

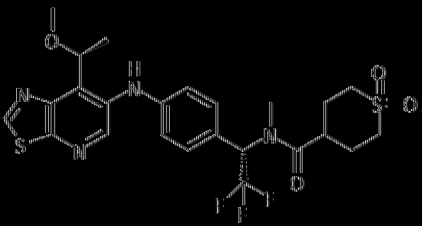
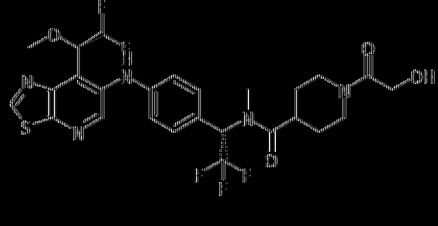
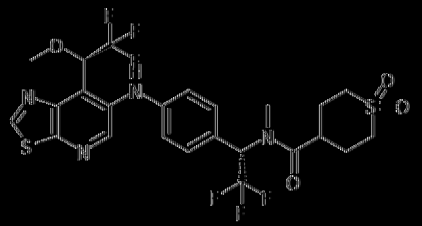
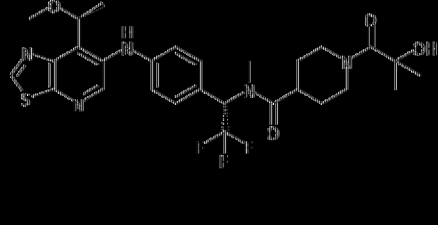
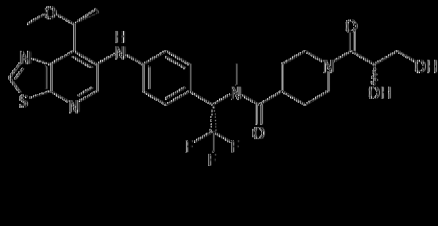
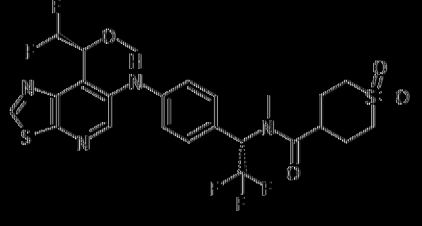
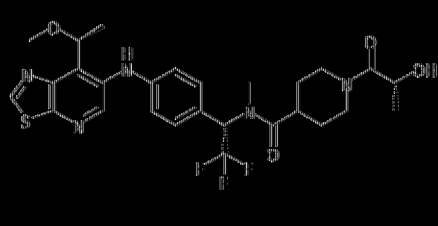
R^{1b} 為 CHF_2 ， R^2 為 H， R^3 為 H， R^4 為 CF_3 ， R^5 為 H，環 A 為 ， R^7 為 H，且 R^8 為 CH_3 。

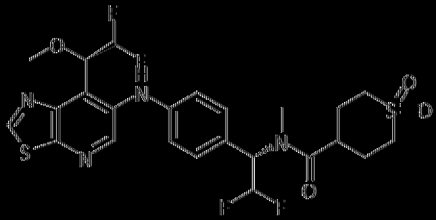
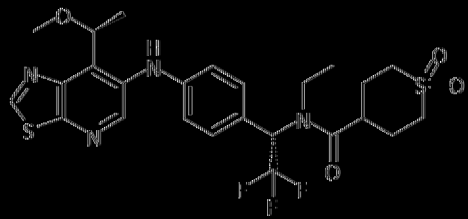
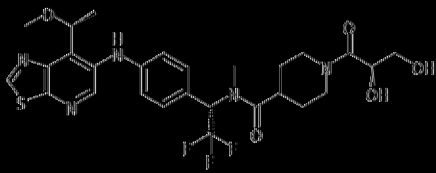
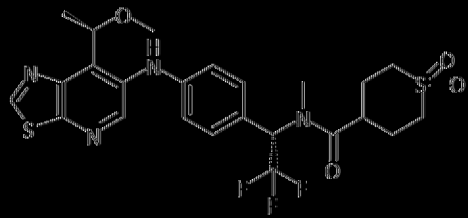
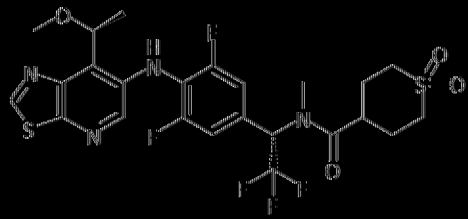
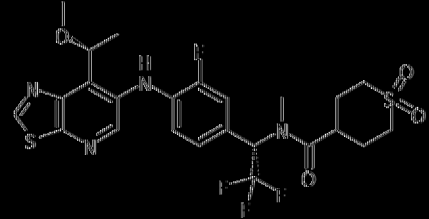
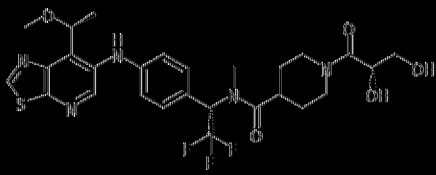
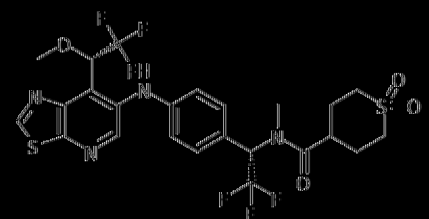
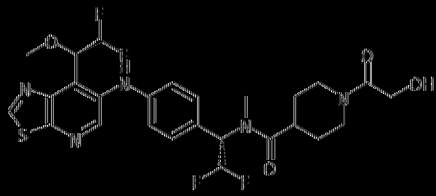
【0054】 本文揭示之化合物可含有在本文之任何取代基或式中出現超過一次之一或多個變數。變數在每次出現時之定義與其在另一次出現時之定義無關。進一步地，僅在取代基之組合產生穩定化合物時才允許此類組合。

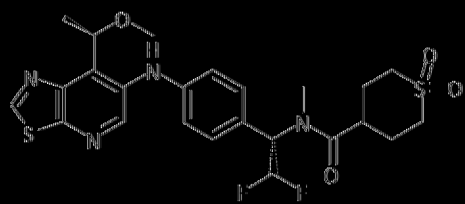
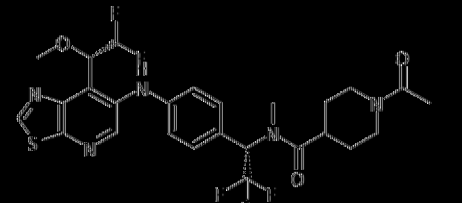
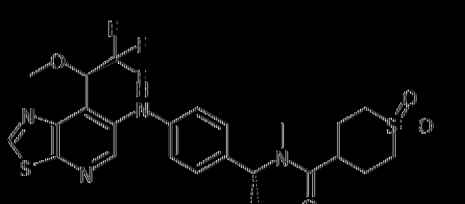
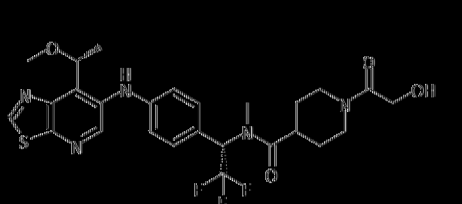
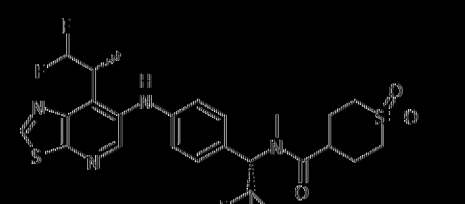
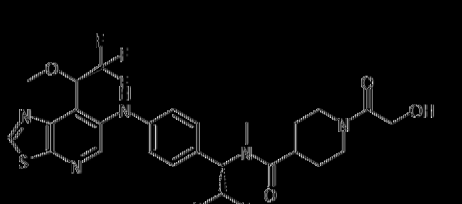
【0055】 本揭示案之化合物及中間體藉由使用 ACD/Name 2021.1.3（文件版本 N15E41，構建版本 123232，2021 年 7 月 07 日）軟體程式及/或藉由使用作為 CHEMDRAW® Professional v.15.0.0.106 之一部分的 Struct=Name 命名算法來命名。

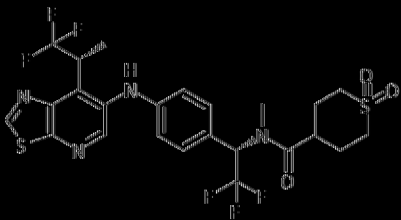
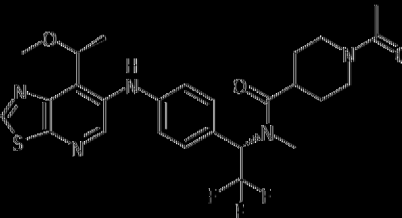
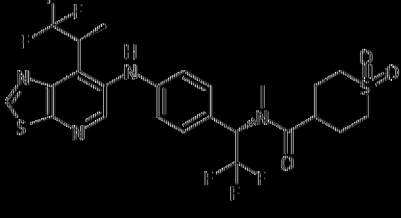
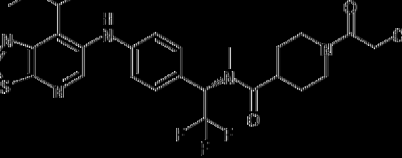
【0056】 示例性式 (I) 化合物包括但不限於下表 1 中示出之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。應當理解，當本文中發現之化合物名稱與表 1 中發現之結構存在差異時，以表 1 中之結構為準。

表 1. 示例性化合物

實例	化學式	實例	化學式
1		21	
2		22	
3		23	
4		24	
5		25	

6		26	
7		27	
8		28	
9		29	
10		30	
11		31	

12		32	
13		33	
14		34	
15		35	
16		36	
17		37	

18		38	
19		39	
20			

[(0057)] 式(I) 化合物可以醫藥學上可接受之鹽的形式使用。

[(0058)] 式(I) 化合物可含有鹼性或酸性官能基或兩者，且可在需要時藉由使用合適之酸或鹼轉化為醫藥學上可接受之鹽。

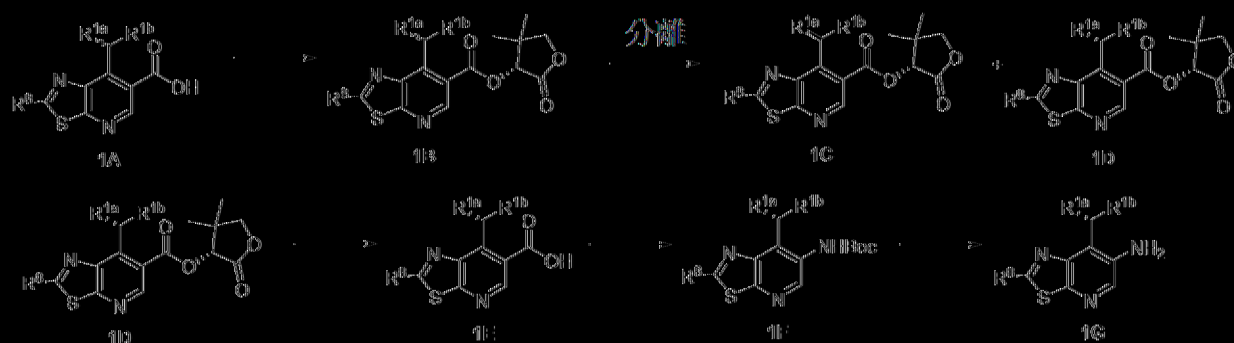
製備示例性化合物之方法

[(0059)] 本揭示案之化合物可結合以下合成方案及方法更好地理解，該等方案及方法說明可製備化合物之方式。本揭示案之化合物可藉由多種合成程序製備。代表性合成程序示於但不限於方案 1-8 中。變數 R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 A 如本文詳述定義。

[(0060)] 方案及其描述中使用之縮寫具有以下含義：BOC 表示 t-級丁氧基羰基保護基。

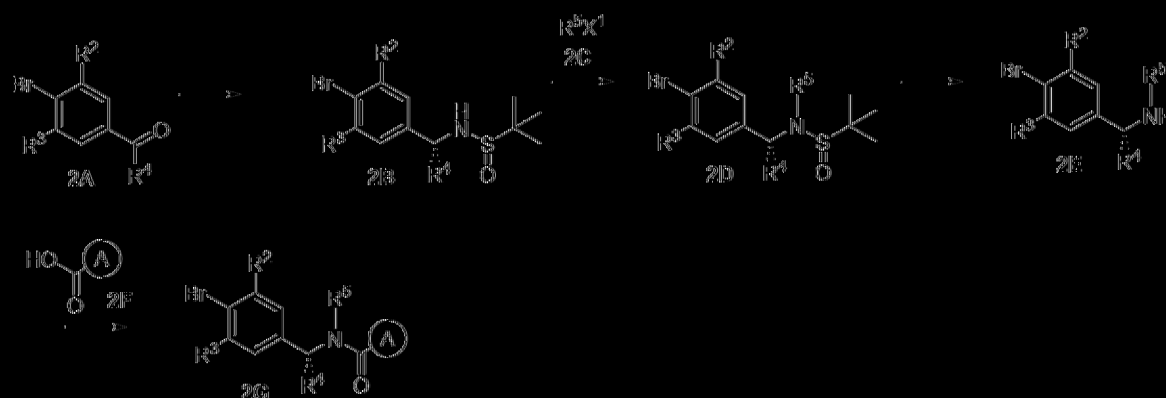
[(0061)] 用於合成示例性中間體及式(I) 化合物之代表性方案：

方案 1



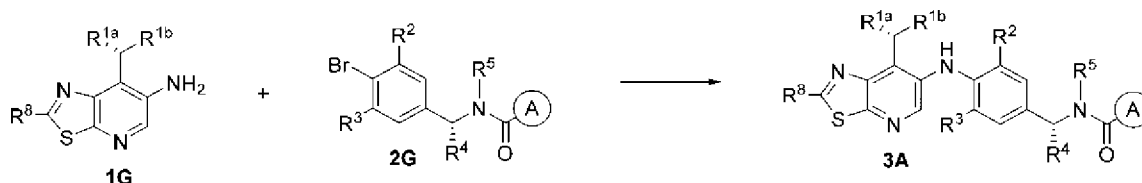
[(0062)] 方案 1 描述了式 (1G) 之中間體之合成。其中 R^{1A} 、 R^{1B} 及 R^B 如本文所描述之式 (1A) 化合物可藉由在 N,N' -二環異基碳二胺及 4,4'-二基胺基吡啶存在下使前者與 (R)-3-胺基-4,4'-二基-2-噻吩-2(3*H*)-酮反應來轉化為式 (1B) 化合物。該反應通常在環境溫度下在溶劑諸如但不限於二氯甲烷中進行。式 (1B) 化合物與式 (1C) 及 (1D) 化合物之分離可經由如本文所描述之沈澱技術進行。可使用諸如氫氧化鋁之鹼對式 (1D) 化合物進行水解，隨後添加諸如鹽酸之酸，以提供式 (1E) 化合物。該反應通常在水性環境中進行且可在升高之溫度下進行，其中升高之溫度為高於環境溫度之溫度，例如高於 20°C。可藉由在諸如三乙胺之鹼存在下使式 (1E) 化合物與疊氮磷酸二苯酯在二級丁醇中反應來製備式 (1F) 化合物。該反應通常在升高之溫度下進行。可藉由在諸如二氯甲烷之溶劑中用諸如 2,2,2-三氟乙酸之酸處理式 (1F) 化合物來製備式 (1G) 化合物。該反應可在降低之溫度下進行。

方案 2



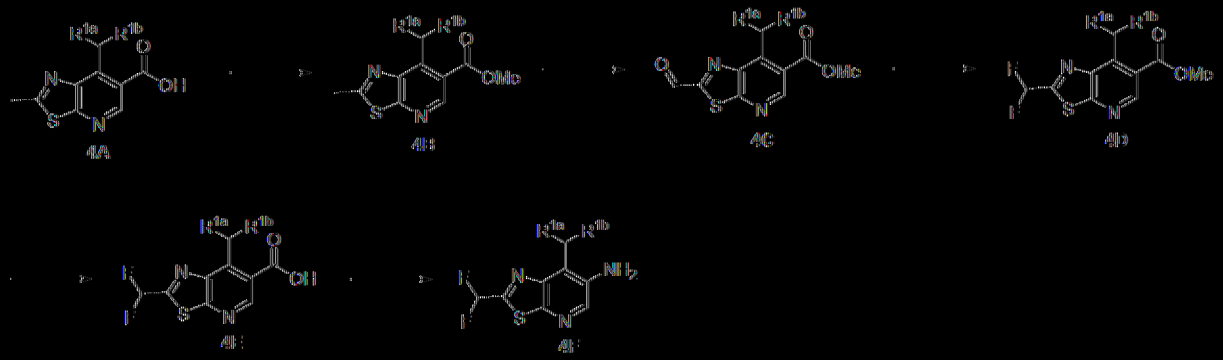
【0063】如方案 2 中所示，其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如本文所描述之式 (2A) 化合物可在升高之溫度下與(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及四異丙氧基鈦反應，隨後在降低之溫度下用三-二級丁基硼氫化鋰處理，以提供式 (2B) 化合物。該反應通常在諸如四氫呋喃之溶劑中進行。可在諸如但不限於四氫呋喃之溶劑中，藉由在降低之溫度下用氫化鈉處理式 (2B) 化合物，隨後添加式 (2C) 化合物（其中 R^5 及 X^1 如本文所描述）來製備式 (2D) 化合物。可在諸如 1,4-二噁烷、甲醇或其混合物之溶劑中用鹽酸處理式 (2D) 化合物，以提供式 (2E) 化合物。可在環境溫度下用草醯氯處理其中 A 如本文所描述之式 (2F) 化合物以提供中間體酸氯，隨後藉由與式 (2E) 化合物及諸如但不限於 *N,N*-二異丙基乙胺之鹼反應，以提供式 (2G) 化合物。該反應通常在諸如二氯甲烷、*N,N*-二甲基甲醯胺或其混合物之溶劑中進行。

方案 3



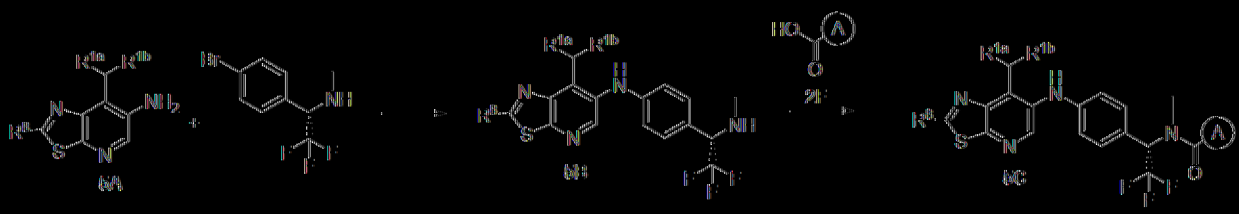
【0064】方案 3 描述了式 (3A) 化合物之合成，該等化合物代表式 (I) 化合物。其中 R^{1A} 、 R^{1B} 及 R^8 如本文所描述之式 (1G) 化合物可與其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 A 如本文所描述之式 (2G) 化合物在 Buchwald 偶合反應條件下偶合，該等條件可包括使用諸如但不限於碳酸銨之鹼及諸如但不限於 XantPhos Pd G3 之催化劑，以提供式 (3A) 化合物。該反應通常在升高之溫度下在諸如但不限於 1,4-二噁烷之溶劑中進行。

方案 4



[0065] 如方案 4 中所示，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 如本文所描述之式 (4A) 化合物可在諸如但不限于碳酸鉀之鹼的存在下用碘甲烷處理，以提供式 (4B) 化合物。該反應通常在環境溫度下在諸如但不限于 N,N-二甲基甲酰胺之溶劑中進行。可用二氧化硫處理式 (4B) 化合物，以提供式 (4C) 化合物。該反應通常在升高之溫度下在諸如但不限于 1,4-二噁烷之溶劑中進行。可藉由在低溫下用雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫處理式 (4C) 化合物，隨後進行加熱來製備式 (4D) 化合物。該反應通常在諸如但不限于甲苯之溶劑中進行。在環境溫度下在諸如甲醇之溶劑中用諸如碳酸鈉之鹼處理式 (4D) 化合物，將提供式 (4E) 化合物。可藉由在諸如三乙胺之鹼的存在下在三級丁醇中使式 (4E) 化合物與疊氮(磷酸)二苯胺反應來製備式 (4F) 化合物。該反應通常在升高之溫度下進行。式 (4F) 化合物可如方案 3 中所描述使用，以提供式 (1) 化合物。

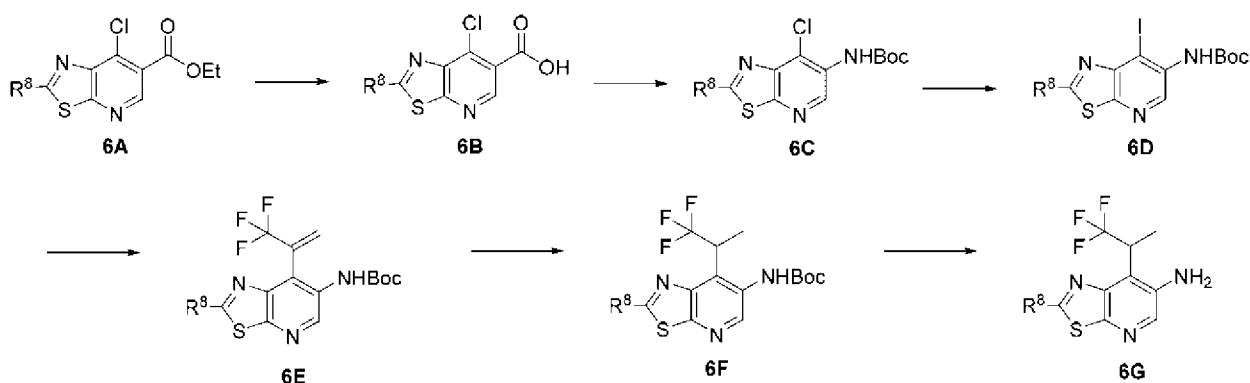
方案 5



[0066] 方案 5 描述了式 (5C) 化合物之合成，該等化合物代表式 (1) 化合物。其中 R³、R^{1a} 及 R^{1b} 如本文所描述之式 (5A) 化合物可在 Buchwald 偶合反應條件下與 (S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙-1-胺偶合，該等條件可包括使

用諸如但不限於碳酸銨之鹼及諸如但不限於 XantPhos Pd G3 之催化劑，以提供式 (5B) 化合物。該反應通常在升高之溫度下在諸如但不限於 1,4-二噁烷之溶劑中進行。可在環境溫度下在二氯甲烷中用 2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡及 *N*-甲基嗎啉處理其中 A 如本文所描述之式 (2F) 化合物，隨後添加式 (5B) 化合物，以提供式 (5C) 化合物，其代表式 (I) 化合物。

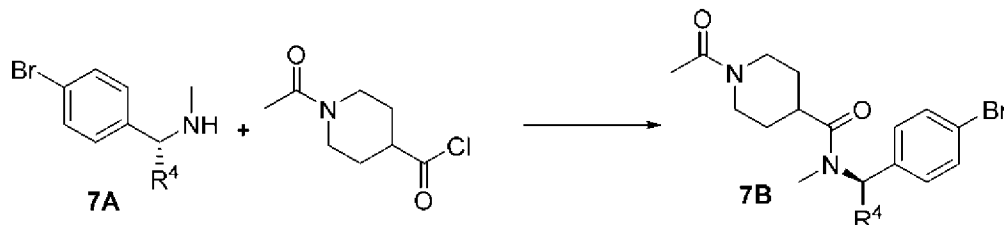
方案 6



【0067】如方案 6 中所示，其中 R^8 如本文所描述之式 (6A) 化合物可用諸如但不限於 LiOH 之鹼處理，以提供式 (6B) 化合物。該反應通常在環境溫度下在諸如但不限於水及 1,4-二噁烷之混合物的水性溶劑系統中進行。可藉由在諸如三乙胺之鹼的存在下在三級丁醇中使式 (6B) 化合物與疊氮磷酸二苯酯反應來製備式 (6C) 化合物。該反應通常在升高之溫度下進行。式 (6C) 化合物可用碘化鈉及乙醯氯處理，以提供式 (6D) 化合物。該反應通常在降低之溫度下在諸如但不限於乙腈之溶劑中進行。可藉由在諸如但不限於碳酸銨之鹼及諸如但不限於[雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)-二氯甲烷之催化劑的存在下使式 (6D) 化合物與 4,4,6-三甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二硼環己烷反應來製備式 (6E) 化合物。該反應通常在升高之溫度下進行且可經由微波輻射且在諸如 1,2 二甲氧基乙烷、水或其混合物之溶劑中加熱。式 (6E) 化合物可用氫氣及鈀 (5 重量%/碳) 處理，以提供式 (6F) 化合物。該反應通常在升高之溫度下在諸如但不限於乙醇之溶劑中進行。可藉由在環境溫度下在二氯甲烷中用 2,2,2-三氟

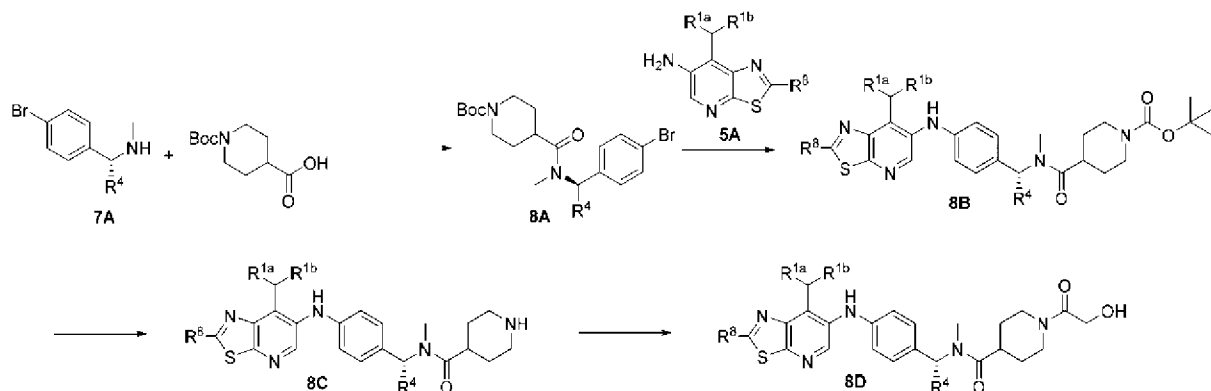
乙酸處理式 (6F) 化合物來製備式 (6G) 化合物。式 (6G) 化合物可如方案 3 中所描述使用，以提供式 (I) 化合物。

方案 7



【0068】 方案 7 描述了式 (7B) 化合物之合成，該等化合物可用作式 (I) 化合物之合成中的中間體。其中 R⁴ 如本文所描述之式 (7A) 化合物可在吡啶及 *N,N*-二甲基吡啶-4-胺的存在下與 1-乙醯基哌啶-4-氯化羰基反應，以提供式 (7B) 化合物。

方案 8



【0069】 1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸可在環境溫度下用草醯氯處理以提供中間體酸氯，隨後與其中 R⁴ 如本文所描述之式 (7A) 化合物及諸如但不限於 *N,N*-二異丙基乙胺之鹼反應，以提供式 (8A) 化合物。該反應通常在低溫下在諸如二氯甲烷、*N,N*-二甲基甲醯胺或其混合物之溶劑中進行。式 (8A) 化合物可與式 (5A) 化合物在 Buchwald 偶合條件下反應，該等條件包括存在諸如但不限於碳酸銨之鹼及諸如但不限於 XPhos Pd G3 之催化劑，以提供式 (8B) 化合物。該反應通常在升高之溫度下在諸如但不限於二噁烷之溶劑中進行。可藉由在

諸如二氯甲烷之溶劑中用諸如 2,2,2-三氟乙酸之酸處理式 (8B) 化合物來製備式 (8C) 化合物。可藉由在諸如但不限於 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化六氟磷酸鹽之偶合劑及諸如但不限於 *N,N*-二異丙基乙胺之鹼的存在下使式 (8C) 化合物與 2-羥基乙酸反應來製備代表式 (I) 化合物之式 (8D) 化合物。該反應通常在環境溫度下在諸如但不限於 *N,N*-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。

【0070】 可理解，在合成實例部分中說明之合成方案及具體實例係說明性的，且不應被理解為限制所附申請專利範圍之範疇。合成方法及具體實例之所有替代、修改及等同物皆包含在申請專利範圍之範疇內。

【0071】 各單獨步驟之最佳反應條件及反應時間可視所用特定反應物及所用反應物中存在之取代基而變化。合成實例部分提供了具體程序。除非另有描述，否則起始物質及試劑為市售的或可由本領域中熟習此項技術者使用化學文獻中描述之方法自市售物質製備。

醫藥組合物

【0072】 當用作藥物時，本揭示案之化合物可以醫藥組合物之形式投與。此類組合物可為治療有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽連同醫藥學上可接受之載劑。

使用方法

【0073】 式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽及包含式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可向罹患 ABC-DLBCL 之個體投與。術語「投與」係指使化合物與有需要之個體接觸之方法。

【0074】 在另一實施例中，本揭示案之化合物或包含本揭示案之化合物的藥物組合物可用於醫學。在特定實施例中，本揭示案之化合物或包含本揭示案之化合物的醫藥組合物可用於治療如本文上文所描述之疾病或病症，包括 ABC-

DLBCL。

【0075】本揭示案亦涉及根據式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療 ABC-DLBCL 之藥物中的用途。

實例

【0076】以下實例可用於說明性目的且不應視為限制本揭示案之範疇。

【0077】除非另有說明，否則所有試劑皆為商品級，且在不進行進一步純化之情況下按原樣使用。在惰性氛圍下可商購獲得之無水溶劑用於進行之反應。除非另有說明，否則試劑級溶劑用於所有其他情況。¹H NMR 光譜之化學位移(δ)以相對於作為內部參考之四甲基矽烷(δ 0.00)或適當的殘餘溶劑峰，亦即 CHCl₃ (δ 7.27) 之百萬分率(ppm)報告。

【0078】除非另有指示，否則以下縮寫具有指示含義：NMR 表示核磁共振；s 表示單峰；br s 表示寬單峰；d 表示二重峰或雙峰；m 表示多重峰；t 表示三重峰；q 表示四重峰；LC/MS 或 LCMS 表示液相層析法-質譜法；min 表示分鐘；mL 表示毫升； μ L 表示微升；L 表示升；g 表示克；mg 表示毫克；mmol 表示毫莫耳；HPLC 表示高壓液相層析；ppm 表示百萬分率；DCI 表示解吸化學電離；DSI 表示液滴噴霧電離；ESI 表示電噴射離子化；M 表示莫耳濃度(莫耳/升)；N 表示當量濃度(當量/升)；且 APCI 表示大氣壓化學電離。

實例 1

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ ⁶-噻烷-4-甲醯胺

實例 1A

(*R*)-4,4-二甲基-2-側氧基四氫呋喃-3-基 7-(1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸酯

【0079】將 *N,N'*-二環己基碳二亞胺(175 g)及 4-二甲基胺基吡啶(9.44 g)

添加至 7-(1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸 (195 g, WO2018020474A1) 於二氯甲烷 (2 L) 中之溶液中，且將反應混合物在 20°C 下攪拌 10 分鐘。添加(*R*)-3-羥基-4,4-二甲基二氫呋喃-2(3*H*)-酮 (101 g)，且將反應混合物在 20°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物在真空中濃縮，得到殘餘物，將其用四氫呋喃 (2.5 L) 在 50°C 下研磨 30 分鐘。將反應混合物在真空中濃縮以將體積減少至約 400 mL，且在 20°C 下攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集沈澱物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (s, 0.2H), 8.70 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.63 (s, 0.2H), 5.45 - 5.39 (m, 0.2H), 5.36 (q, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.30 - 3.29 (m, 0.7H), 2.90 (s, 3H), 1.78 (d, 0.7H), 1.74 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (br s, 0.7H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (s, 0.7H)。

實例 1B

(*R*)-4,4-二甲基-2-側氧基四氫呋喃-3-基 7-((*S*)-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸酯；及

實例 1C

(*R*)-4,4-二甲基-2-側氧基四氫呋喃-3-基 7-((*R*)-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸酯

【0080】 將於四氫呋喃 (3 L) 中之實例 1A (370 g) 在 70°C 下攪拌 30 分鐘。將混合物在真空中濃縮以將體積減少至約 1 L，且接著在 25°C 下攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集所得沈澱物，得到粗產物。重複該過程 3 次，且藉由過濾收集沈澱物，獲得實例 1B。將第一次過濾之母液在真空中濃縮，得到實例 1C。實例 1B：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.70 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.37 (q, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.75 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。經合併之實例 1B 的對掌性純度：97.66% *de*。實例 1C 之對掌性純度：92% *de*。

實例 1D

(S)-7-(1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸

【0081】 將實例 1B (230 g) 及氫氧化鋰水合物 (79 g) 於水 (1.2 L) 中之混合物在 80°C 下攪拌 1.5 小時。過濾反應混合物，且用水 (2 L) 稀釋濾液。添加 6 M HCl 水溶液以將 pH 調節至 1.57。將混合物經 50 分鐘之時段加熱至 100°C，且接著在 100°C 下攪拌 30 分鐘。將混合物經 5 小時時段冷卻至 25°C 且攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集沈澱物，得到粗產物，將其用水 (2 L) 在 25°C 下研磨 30 分鐘。藉由過濾收集沈澱物，經 3 小時時段風乾，且接著在 50°C 下在真空中乾燥 6 小時，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.13 (s, 1H), 5.91 - 5.83 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.73 (d, 3H)。未觀察到一個可交換的質子。

實例 1E

(S)-7-(1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0082】 在氮氣氛圍下在 40°C 下，向實例 1D (20 g) 於三級丁醇 (305 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (14.36 mL)。將混合物加熱至 60°C，且在經約 6 分鐘逐滴添加疊氮磷酸二苯酯 (18.79 mL)。將反應混合物在 60°C 下攪拌 5 小時。在冷卻至環境溫度後，向反應混合物中添加氫氧化鈉 (5 重量%於水中，60 mL)，將其接著在真空中濃縮。添加水 (200 mL)，且將懸浮液攪拌 15 分鐘。藉由過濾收集沈澱物，用水 (2 × 200 mL) 洗滌，且風乾 1 小時。向沈澱物中添加乙酸乙酯 (600 mL)，且使所得懸浮液升溫至約 40°C 且加以攪拌直至形成輕微渾濁的溶液。將溶液冷卻至環境溫度，攪拌 30 分鐘，且加以過濾。將濾液在真空中濃縮，得到標題化合物。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 5.57 (q, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.56 (d, 9H)。MS (ESI) *m/z* 324.3 (M+H)⁺。

實例 1F

(S)-7-(1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0083】 經 7 分鐘之時段，在 10°C 下向實例 1E (22.9 g) 於無水二氯甲烷

(201 mL) 中之溶液中添加 2,2,2-三氟乙酸 (46.4 mL)。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著在真空中濃縮。添加二氯甲烷 (100 mL)，且添加磷酸氫二鈉 (1 M 於水中) 以調節至中性 pH。分離各相，且將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且加以過濾。將濾液在真空中濃縮。添加乙酸乙酯 (150 mL)，且將所得懸浮液攪拌 5 分鐘且加以過濾。將濾液用庚烷 (150 mL) 稀釋，攪拌 5 分鐘且加以過濾。將濾液在真空中濃縮至約 80 mL。添加庚烷 (150 mL)，且將混合物在 70°C 下攪拌 5 分鐘。將混合物冷卻至環境溫度且藉由過濾收集沈澱物，得到標題化合物。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (s, 1H), 5.50 (q, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.57 (d, 3H)。MS (ESI) m/z 224.2 (M+H)⁺。

實例 1G

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0084】將 1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酮 (3.01 mL)、(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (2.99 g) 及四異丙氧基鈦 (14.63 mL) 之混合物溶解於四氫呋喃 (200 mL) 中且在 50°C 下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至 -78°C，添加三-二級丁基硼氫化鋰 (1 M 於四氫呋喃中，59.3 mL)，且將反應混合物在 -78°C 下攪拌 3 小時。向反應混合物中添加鹽水 (50 mL)，使其升溫至環境溫度。將反應混合物經由矽藻土過濾且用乙酸乙酯 (200 mL) 洗滌。分離各相且用乙酸乙酯 (2 × 100 mL) 萃取水層。將合併之有機層經硫酸鎂乾燥且加以過濾。將濾液在真空中濃縮。將粗物質藉由矽膠層析法 (0%-100% 乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 4.80 (p, 1H), 3.59 (d, 1H), 1.25 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 358/360 (M+H)⁺。

實例 1H

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)-*N*-2-二甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0085】在 0°C 下，將氫化鈉 (0.475 g) 逐批添加至實例 1G (3.73 g) 於

四氫呋喃（50 mL）中之溶液中，且將反應混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。將碘甲烷（3.26 mL）添加至反應混合物中，將其在 0°C 下攪拌 10 分鐘，且在環境溫度下再攪拌 10 分鐘。添加飽和氯化銨水溶液（50 mL）及乙酸乙酯（50 mL）。分離各層且用乙酸乙酯（2 × 50 mL）萃取水層。將合併之有機層用水（50 mL）、鹽水（50 mL）洗滌，經硫酸鎂乾燥且加以過濾。將濾液在真空中濃縮。將粗物質藉由矽膠層析法（0%-60%乙酸乙酯/2-甲基戊烷）純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 5.05 (q, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 372.1/374.2 (M+H)⁺。

實例 1I

(S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙胺

【0086】向實例 1H（1.90 g）於 1,4-二噁烷（15 mL）及甲醇（15 mL）中之溶液中添加於 1,4-二噁烷（5.10 mL）中之 4 M HCl，且將反應混合物在環境溫度下攪拌 2 小時。將溶液在真空中濃縮且添加 0.5 M HCl 水溶液（80 mL）。用乙酸乙酯（3 × 30 mL）萃取水層。向水層中添加氫氧化鈉（2 M 於水中）以調節至 pH 14，且用乙酸乙酯（3 × 40 mL）萃取水層。將合併之有機層經硫酸鎂乾燥且加以過濾。將濾液在真空中濃縮，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 4.30 (p, 1H), 2.87 (dq, 1H), 2.20 (d, 3H)。MS (ESI) m/z 268.1/270.1 (M+H)⁺。

實例 1J

(S)-N-(1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)-N-甲基四氫-2H-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物

【0087】向四氫-2H-噻喃-4-甲酸 1,1-二氧化物(0.83 g)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加草醯氯（0.41 mL）及 N,N-二甲基甲醯胺（0.014 mL）。將反應混合物在環境溫度下攪拌 1 小時，且接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲

烷（10 mL）中且添加至實例 1I（0.96 g）及 *N,N*-二異丙基乙胺（1.876 mL）於二氯甲烷（10 mL）中之溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌 90 分鐘且添加二氯甲烷（20 mL）及鹽水（30 mL）。分離各相，且用二氯甲烷（2 × 30 mL）萃取水層。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液（2 × 30 mL）洗滌，經硫酸鎂乾燥且加以過濾。將濾液在真空中濃縮。將粗物質藉由矽膠層析法（0%-10% 甲醇/二氯甲烷）純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.67 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.54 (q, 1H), 3.31 - 3.00 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 2.18 - 1.89 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 428/430 (M+H)⁺。

實例 1K

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

【0088】向實例 1F（60 mg）、實例 1J（127 mg）及碳酸銨（263 mg）於 1,4-二噁烷（6 mL）中之脫氣混合物中添加 XantPhos Pd G3（[(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呋喃]-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)甲烷磺酸酯）（25.5 mg），且將反應混合物在 90℃ 下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，經由矽藻土過濾，用乙酸乙酯（20 mL）洗滌且在真空中濃縮。將粗物質藉由矽膠層析法（0%-80% 乙酸乙酯-乙醇（3:1）/2-甲基戊烷）純化，且將殘餘物自二氯甲烷/2-甲基戊烷中沈澱出，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.39 (q, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.24 - 3.03 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.10 (td, 4H), 1.54 (d, 3H)。MS (ESI) *m/z* 571.2 (M+H)⁺。

實例 2

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1*R*)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

【0089】將實例 11G (50 mg , 0.180 mmol)、實例 1J (85 mg , 0.198 mmol)、XPhos Pd G2 (14.19 mg , 0.018 mmol) 及碳酸銨 (176 mg , 0.541 mmol) 混合於 1,4-二噁烷 (0.9 mL) 中。將混合物用氮氣噴射 10 分鐘且密封反應小瓶。將反應物在 95°C 下攪拌 16 小時。在冷卻後，將反應混合物直接上樣到 40 g 矽膠管柱上。藉由急驟層析法 (0%-100% 乙酸乙酯/庚烷) 純化粗物質以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.46 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.93 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.30 - 3.07 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.16 - 1.97 (m, 4H)。MS (APCI) *m/z* 625.3 (M+H)⁺。

實例 3

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

實例 3A

2-甲基-7-乙基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸乙酯

【0090】向 7-氯-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸乙酯 (60 g , 234 mmol , WO2018020474A1 , 實例 16 步驟 2) 於 1,4-二噁烷 (600 mL) 及水 (100 mL) 中之混合物中添加 4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (72.0 g , 467 mmol)、肆(三苯基膦)鈾(0) (27.0 g , 23.37 mmol) 及 Na₂CO₃ (61.9 g , 584 mmol)。在 100°C 下攪拌混合物 12 小時，其後添加另一批 4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (14.4 g , 93.4 mmol)、肆(三苯基膦)鈾(0) (5.4 g , 4.67 mmol) 及 Na₂CO₃ (12.4 g , 116.8 mmol)，且在 100°C 下再攪拌混合物 4 小時。在冷卻至 25°C 後，將反應物用水 (500 mL) 淬滅且用乙酸乙酯 (3 $\times$ 1500 mL) 萃取。將合併之有機相用鹽水 (300 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由管柱層析法 (1:4 乙酸乙酯/石油醚) 純化，得到標題

化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.30-4.42 (m, 2H), 5.89-5.97 (m, 1H), 6.63-6.74 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 1H), 8.82 (s, 1H)。LCMS (ES) *m/z* (M+H)⁺ 249.2。

實例 3B

2-甲基-7-乙基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸

【0091】向實例 3A (120g, 483 mmol) 於 1,4-二噁烷 (960 mL) 及水 (720 mL) 中之溶液中添加氫氧化鋰 (17.36 g, 725 mmol) 且將反應物在 20°C 下攪拌 2 小時。將混合物在真空下濃縮以移除大部分 1,4-二噁烷。用 2 M HCl 水溶液將 pH 調節至約 3 且將混合物過濾。將濾餅用水 (1000 mL) 洗滌，溶解於四氫呋喃 (1000 mL) 中，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.87 (s, 3H), 5.95 (dd, *J* = 11.7, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 17.6, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 17.6, 11.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 13.62 (s, 1H)。LCMS (ES) *m/z* 221 (M+H)⁺。

實例 3C

(2-甲基-7-乙基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0092】向實例 3B (73g, 331 mmol, 藉由烘箱乾燥)、三乙胺 (138 mL, 994 mmol, 用分子篩乾燥) 於甲苯 (1095 mL, 用分子篩乾燥) 中之混合物中添加二苯基磷醯基疊氮化物 (137 g, 497 mmol)。在 20°C 下攪拌 1 小時後，添加三級丁醇 (91 mL, 994 mmol, 用分子篩乾燥)，且在 90°C 下攪拌混合物 2 小時。在冷卻後，將混合物濃縮至小體積。將殘餘物倒入水 (1000 mL) 中且用乙酸乙酯 (3 × 500 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (500 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。將粗產物藉由管柱層析法 (1:3 乙酸乙酯/石油醚) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.46 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 5.89 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.93-7.06 (m, 1H),

8.43 (s, 1H), 9.09 (s, 1H) 。 LCMS (ES) m/z 292.25 (M+H)⁺ 。

實例 3D

(7-甲醯基-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0093】 在 0°C 下將實例 3C (50 g, 172 mmol) 溶解於乙腈 (750 mL) 、水 (750 mL) 及四氫呋喃 (750 mL) 中，且用二水合鐵酸鉀(VI) (6.32 g, 17.16 mmol) 隨後藉由高碘酸鈉 (110 g, 515 mmol) 處理。將反應物升溫至 20°C 且攪拌隔夜。過濾混合物，且將濾餅溶解於二氯甲烷 (2500 mL) 及水 (2000 mL) 中。分離各層且用乙酸乙酯 (3 × 1000 mL) 萃取水層。將合併之有機層用鹽水 (800 mL) 洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 (s, 9H), 2.93 (s, 3H), 9.41 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.81 (s, 1H) 。 LCMS (ES) m/z 294.05 (M+H)⁺ 。

實例 3E

(7-(2,2-二氟-1-羥基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0094】 向實例 3D (50 g, 170 mmol) 及三苯基膦 (71.5 g, 273 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (350 mL) 中之懸浮液中添加(溴二氟甲基)三甲基矽烷 (42.4 mL, 273 mmol) 且將反應混合物在 25°C 下攪拌 3 小時。緩慢添加 1.5 M 氫氧化鉀 (352 mL, 528 mmol) ，且將反應混合物在 0°C 下再攪拌 1 小時。將反應物用飽和 NH₄Cl 水溶液 (400 mL) 淬滅，且將混合物用乙酸乙酯 (4 × 800 mL) 萃取。將有機層合併且用鹽水 (700 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且將濾液濃縮。將粗產物藉由管柱層析法 (3:7 乙酸乙酯/石油醚) 純化，得到(7-(2,2-二氟-1-羥基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯 (50 g, 純度 83%，含有 POPh₃) 及(7-(2,2-二氟-1-羥基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯 (265 g, 純度 65%，含有 POPh₃) 。在下一步驟中移除 POPh₃ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.46 (s, 9H), 2.82 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 6.39 (t, *J* = 55.2

Hz, 1H), 7.28 -7.43 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)。LCMS (ES) m/z 346.25 (M+H)⁺。

實例 3F

1-(6-胺基-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-7-基)-2,2-二氟乙-1-醇

【0095】將實例 3E (50 g, 145 mmol) 於 4 M HCl 在 1,4-二噁烷 (500 mL, 2000 mmol) 中之溶液在 25°C 下攪拌 4 小時，且接著加以過濾。將濾餅溶解於乙酸乙酯中，且用飽和碳酸鈉水溶液鹼化至約 pH 8 且用乙酸乙酯 (4 × 600 mL) 萃取。用水 (800 mL)、飽和碳酸氫鈉溶液 (800 mL) 及鹽水 (800 mL) 洗滌合併之有機萃取物。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮。將粗產物藉由管柱層析法 (2:3 乙酸乙酯/石油醚) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.74 (s, 3H), 5.58 (d, J = 26.5 Hz, 3H), 6.12-6.49 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)。LCMS (ES) m/z 346.01 (M+H)⁺。

實例 3G

(*R*)-7-(2,2-二氟-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

實例 3H

(*S*)-7-(2,2-二氟-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0096】在 0°C 下向實例 3E (25 g, 102 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (500 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (4.89 g, 122 mmol)，且將反應混合物在 0°C 下攪拌 20 分鐘。添加碘甲烷 (15.92 g, 112 mmol)，且將反應混合物在 25°C 下攪拌 2 小時。將反應物用半飽和鹽水溶液 (1000 mL) 淬滅，且將混合物用乙酸乙酯 (4 × 600 mL) 萃取。將有機層合併且用水 (3 × 600 mL)、鹽水 (3 × 500 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且加以過濾。將濾液在真空中濃縮。將粗外消旋混合物藉由管柱層析法 (1:4 乙酸乙酯/石油醚) 純化，得到作為鏡像異構物混合物之所需產物 (49.3 g)。使用 CHIRAL ART Cellulose-SB, 5*25 cm, 10 μ m 管柱藉由製

備型對掌性 SFC 分離鏡像異構物。使用之條件如下：移動相 A：CO₂，移動相 B：異丙醇（於甲醇中之 0.5% 2 M 氨溶液）；流速：200 毫升/分鐘；梯度：等度 20% B；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴；波長：220 nm。實例 3G 保留時間：6.93 分鐘；實例 3H 保留時間：8.25 分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.76 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 5.34-5.45 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 6.36-6.65 (m, 1H), 8.09 (s, 1H)。LCMS (ES) *m/z* 260 (M+H)⁺。

實例 3I

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

【0097】向實例 3G (39 mg)、實例 1J (85 mg) 及碳酸銨 (147 mg) 於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之脫氣混合物中添加 XantPhos Pd G3 (14.26 mg)，且將反應混合物在 90°C 下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，經由矽藻土過濾，用乙酸乙酯 (20 mL) 洗滌且在真空中濃縮。將粗物質藉由矽膠層析法 (0%-100% 乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.89 - 6.62 (m, 1H), 5.31 (dt, 1H), 6.43 (q, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25 - 3.04 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 607.2 (M+H)⁺。

實例 4

N-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

實例 4A

1-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙-1-酮

【0098】向 1-溴-4-碘苯 (50 g, 177 mmol) 於四氫呋喃 (500 mL) 中之溶液中逐滴添加正丁基鋰 (78 mL, 194 mmol)。將反應混合物在 -78°C 下攪拌 30

分鐘。在-78°C下經 1 小時逐滴添加 2,2-二氟乙酸乙酯 (24.12 g, 194 mmol) 。將反應混合物在-78°C下再攪拌一小時，且接著在 0°C下攪拌 1 小時。將反應物用 1 N HCl 水溶液 (15 mL) 淬滅且用二氯甲烷 (3 × 200 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚之急驟層析法純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.16 (t, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 7.94- 8.01 (m, 2H)。

實例 4B

(S)-1-(4-溴苯基)-2,2-二氟-N-甲基乙胺

【0099】向實例 4A (30 g, 128 mmol)、甲胺於乙醇 (39.6 g, 383 mmol) 中及異丙醇鈦(IV) (72.6 g, 255 mmol) 在二氯甲烷 (450 mL) 中之溶液中逐批添加氰基硼氫化鈉 (16.04 g, 255 mmol)。將反應混合物在 40°C下攪拌 16 小時。將反應混合物用氫氧化銨 (33%於水中) 淬滅且在真空中移除溶劑。將殘餘物藉由急驟層析法 (1:1 石油醚/二氯甲烷) 純化。使用 CHIRALPAK® OD-H 管柱 (20 × 250 mm, 5 微米)，用己烷 (0.1%二乙胺)/異丙醇溶離 (20 毫升/分鐘；10 分鐘)，在正相 HPLC 上分離鏡像異構物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.16 (s, 3H), 2.54 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.79-3.94 (m, 1H), 5.89-6.25 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* 250 (M+H)⁺。[α]^{22.7}_D = +50.67 (C_{0.01} CH₃OH)。

實例 4C

N-(4-((*S*)-2,2-二氟-1-(甲基胺基)乙基)苯基)-7-((*S*)-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0100】將實例 1F (152 mg, 0.682 mmol)、實例 4B (155 mg, 0.620 mmol)、XPhos Pd G2 (48.8 mg, 0.062 mmol) 及碳酸鉀 (606 mg, 1.859 mmol) 在 1,4-二噁烷 (8.9 mL) 中混合。將混合物用氮氣噴射 5 分鐘且密封容器。將反應物在

90°C下攪拌 16 小時。在冷卻後，將反應混合物過濾且濃縮。藉由急驟層析法(40 g 矽膠，0%-70%乙酸乙酯/庚烷)純化粗物質，得到標題化合物。MS (ESI) m/z 393.0 (M+H)⁺。

實例 4D

N-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

【0101】 將四氫-2*H*-噻喃-4-甲酸 1,1-二氧化物 (113 mg, 0.633 mmol)、2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡 (142 mg, 0.791 mmol) 及 *N*-甲基嗎啉 (87 μL, 0.791 mmol) 在二氯甲烷 (2.7 mL) 中混合且在環境溫度下攪拌一小時。添加實例 4C (207 mg, 0.527 mmol) 於二氯甲烷 (2.7 mL) 中之混合物，且將混合物在環境溫度下攪拌隔夜。將混合物濃縮且藉由反相 HPLC (C18 Phenomenex® LUNA®, 250 × 50 mm, 10-90%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液) 直接純化。將含有產物之溶離份濃縮且再溶解於乙腈中。將樣本藉由經由 1 g SiliCycle SiliaPrep 碳酸鹽套筒進行過濾來脫鹽，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25 - 3.06 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.09 (q, *J* = 7.1, 5.4 Hz, 4H), 1.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。MS (APCI) m/z 553.2 (M+H)⁺。

實例 5

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

實例 5A

7-((*S*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基)-2-甲基-*N*-(4-((*S*)-2,2,2-三氟-1-(甲基胺基)乙基)苯基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0102】 將於 1,4-二噁烷 (19 mL) 中之實例 3H (1.00 g, 3.86 mmol)、實例 1I (1.29 g, 4.24 mmol) 及碳酸銨 (3.77 g, 11.6 mmol) 用 N₂ 噴射 2 分鐘。添加 XPhos Pd G4 (甲烷磺酸根基(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-甲基胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(ii), 0.33 g, 0.39 mmol), 且將反應混合物在 95°C 下加熱 16 小時。將反應混合物冷卻, 經由矽藻土過濾, 且將矽藻土墊用乙酸乙酯洗滌。將濾液濃縮。將該物質在矽膠 (0%-70%乙酸乙酯/庚烷) 上純化, 得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (ddd, *J* = 57.6, 54.5, 5.9 Hz, 1H), 5.34 (dt, *J* = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* 447.7 (M+H)⁺。

實例 5B

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

【0103】 將四氫-2*H*-噻喃-4-甲酸 1,1-二氧化物 (0.60 g, 3.36 mmol)、2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡 (0.65 g, 3.58 mmol)、CH₂Cl₂ (50 mL) 及 *N*-甲基嗎啉 (0.394 mL, 3.58 mmol) 在環境溫度下攪拌 1 小時。向此溶液中添加實例 5A (1.00 g, 2.24 mmol) 且將合併之溶液在環境溫度下攪拌 15 小時。在藉由 LCMS 確定完成後, 將反應混合物濃縮。將殘餘物在矽膠 (0%-100%乙酸乙酯/庚烷) 上純化, 得到殘餘物。將此殘餘物藉由反相層析法 (C18 250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA® HPLC 管柱, 用 20%-100%乙腈於水中/0.1%三氟乙酸溶離) 進一步純化, 以分離標題化合物。將清潔的溶離份合併且濃縮, 以移除乙腈。將水溶液用乙酸乙酯分配且用飽和碳酸氫鈉水溶液中和以使所需產物游離鹼化。將有機層用無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 且將濾液濃縮。將殘餘物凍乾以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.21 (d, *J* =

8.3 Hz, 2H), 7.01 6.92 (m, 2H), 6.75 (ddd, $J = 57.7, 54.3, 5.9$ Hz, 1H), 6.44 (q, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J = 14.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26 3.06 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.17 1.91 (m, 4H) 。 MS (ESI+) m/z 607.3 (M+H)⁺ 。

實例 6

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

實例 6A

N-(4-((*S*)-2,2-二氟-1-(甲基胺基)乙基)苯基)-7-((*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0104】 使用實例 4C 中描述之條件用實例 3G 取代實例 1F 製備標題化合物 (235 mg, 86%) 。 MS (APCI) m/z 429.3 (M+H)⁺ 。

實例 6B

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

【0105】 使用實例 4D 中描述之條件用實例 6A 取代實例 4C 製備標題化合物 (145 mg, 45%) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.07 - 6.89 (m, 2H), 6.66 (ddd, $J = 56.8, 54.8, 5.5$ Hz, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (ddd, $J = 13.0, 7.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.32 - 3.04 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.21 - 1.95 (m, 4H) 。 MS (APCI) m/z 589.3 (M+H)⁺ 。

實例 7

N-乙基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

實例 7A

(*S*)-1-(4-溴苯基)-*N*-乙基-2,2,2-三氟乙胺

【0106】向實例 1I (0.4 g, 1.575 mmol) 於甲醇 (5.3 mL) 中之溶液中逐滴添加乙醛 (0.088 mL, 1.575 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌 1 小時，隨後添加硼氫化鈉 (0.119 g, 3.15 mmol)。繼續攪拌 18 小時。將反應物藉由水淬滅且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層濃縮且藉由反相 HPLC (250 × 50 mm Phenomenex® LUNA® C18, 10-90%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液) 純化，得到標題化合物 (100 mg, 16.03%)。MS (APCI) m/z 282.2 (M+H)⁺。

實例 7B

(S)-N-(1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)-N-乙基四氫-2H-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物

【0107】在 0°C 下向四氫-2H-噻喃-4-甲酸 1,1-二氧化物 (0.084 g, 0.47 mmol) 於二氯甲烷 (1.880 mL) 中之溶液中添加草醯氯 (0.470 mL, 0.940 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (3.64 μL, 0.047 mmol)。將混合物攪拌 1 小時，同時升溫至環境溫度。將反應物濃縮，得到粗四氫-2H-噻喃-4-碳醯氯 1,1-二氧化物，將其在二氯甲烷 (0.8 mL) 中混合。將懸浮液逐滴添加至實例 7A (66.3 mg, 0.235 mmol) 及三乙胺 (0.07 mL, 0.470 mmol) 於二氯甲烷 (0.8 mL) 中之溶液中。將反應物在環境溫度下攪拌 20 小時。將混合物藉由急驟層析法 (12 g 矽膠, 0%-70%丙酮/庚烷) 直接純化，得到標題化合物 (15 mg, 14.43%)。MS (APCI) m/z 442.1 (M+H)⁺。

實例 7C

N-乙基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

【0108】將實例 1F (19.69 mg, 0.088 mmol)、實例 7B (30 mg, 0.068 mmol)、XPhos Pd G2 (5.34 mg, 6.78 μmol) 及碳酸鉍 (66.3 mg, 0.203 mmol) 在 1,4-二噁烷 (1.0 mL) 中混合。將混合物用氮氣噴射 5 分鐘且密封容器。將反應物在

90°C 下攪拌 16 小時。在冷卻後，將反應混合物過濾且濃縮。將殘餘物藉由反相 HPLC (250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA®, 10-90% 乙腈/0.1% 三氟乙酸水溶液) 純化。將收集之含有產物之溶離份濃縮且藉由急驟層析法 (12 g 矽膠, 0%-100% 乙酸乙酯/庚烷) 再純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.38 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.04 (m, 10H), 2.83 (s, 3H), 2.27 - 1.95 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (m, 3H)。MS (APCI) *m/z* 585.2 (M+H)⁺。

實例 8

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

實例 8A

(*R*)-7-(1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸

【0109】 將實例 1C (20 g, 54.9 mmol)、氫氧化鋰-H₂O (11.52 g, 274 mmol)、四氫呋喃 (80 mL) 及水 (40 mL) 在環境溫度下攪拌 24 小時。在完成後，在減壓下移除四氫呋喃，且過濾混合物，且用水洗滌濾餅。用濃 HCl (37 重量%) 將水性濾液酸化至 pH 1。過濾混合物，且用水洗滌濾餅，且在 60°C 下在真空下乾燥 24 小時。將水性濾液在減壓下濃縮且用水研磨。將混合物過濾，且將濾餅在 60°C 下在真空下乾燥 24 小時。在對經合併之濾餅進行乾燥後，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 5.31 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* 253.4 (M+H)⁺。

實例 8B

(*R*)-7-(1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0110】 將實例 8A (11.6 g, 46.2 mmol)、三級丁醇 (300 mL)、*N,N*-二異丙基乙胺 (40 mL, 231 mmol) 及疊氮磷酸二苯酯 (11.9 mL, 55.4 mmol) 在

90°C下加熱 90 分鐘。在完成後，將反應混合物濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物在矽膠（0-40%乙酸乙酯/庚烷）上純化，得到經 boc 保護之苯胺。將經 boc 保護之苯胺溶解於三氟乙酸與 CH₂Cl₂ 之 1:1 混合物中，且在環境溫度下攪拌 1 小時。在完成後，將溶液濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物在矽膠（0-80%乙酸乙酯/庚烷）上純化，得到標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.04 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.37 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* 224.4 (M+H)⁺。

實例 8C

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

【0111】 將於 1,4-二噁烷（507 mL）中之實例 8B（5.65 g，3.86 mmol）、實例 1I（12.5 g，29.1 mmol）及碳酸銨（24.8 g，11.6 mmol）用 N₂ 噴射 5 分鐘。添加 XPhos Pd G4（3.27 g，3.80 mmol），且將反應混合物在 95°C 下加熱 16 小時。將溶液冷卻至 50°C。向反應混合物中添加吡咯啉-1-二硫代甲酸銨鹽（2.08 g，12.7 mmol）及水（5 mL）。將溶液在環境溫度下攪拌 1 小時。將反應混合物經由矽藻土過濾，且將濾墊用乙酸乙酯洗滌。將濾液濃縮。將殘餘物在矽膠（0%-100%乙酸乙酯/庚烷）上純化。將殘餘物藉由反相層析法（C18 HPLC，用 20%-100%乙腈於水中/0.1%三氟乙酸溶離）進一步純化以分離標題化合物。將清潔的溶離份合併且濃縮。將水溶液用乙酸乙酯分配且用飽和碳酸氫鈉水溶液中和以使所需產物游離鹼化。為了將非鏡像異構物純度提高至>99%，使用 CHIRALPAK® OJ-H 管柱（30 × 250 mm，5 微米）對物質進行對掌性 SFC（超臨界流體層析法），在 35°C 下以 150 毫升/分鐘、120 巴用於 CO₂ 中之 20%甲醇進

行溶離，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.10 7.02 (m, 2H), 6.45 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.21 3.15 (m, 1H), 3.17 3.07 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.14 1.95 (m, 5H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 571.7 (M+H)⁺。

實例 9

N-{(1*S*)-1-[3,5-二氟-4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

實例 9A

(*R,E*)-*N*-(4-溴-3,5-二氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0112】在 20°C 下在 N₂ 下，向(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（16.4 g，136 mmol）及 4-溴-3,5-二氟苯甲醛（10 g，45.2 mmol）於二氯乙烷（200 mL）中之混合物中添加硫酸銅(II)（21.7 g，136 mmol）。將混合物在 85°C 下攪拌 12 小時。經由矽藻土墊過濾混合物。將濾液藉由矽膠管柱層析法（10:1-約 5:1 石油醚:乙酸乙酯）純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.28 (s, 9H)。LCMS *m/z* 324.0 (M+H)⁺。

實例 9B

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-溴-3,5-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0113】在 -55°C 下在 N₂ 下，向四丁基乙酸銨（4.65 g，15.4 mmol）及實例 9A（5 g，15.4 mmol）於 *N,N*-二甲基甲醯胺（100 mL）中之混合物中添加(三氟甲基)三甲基矽烷（4.93 mL，30.8 mmol）。將混合物在 -20°C 下攪拌 0.5 小時。將反應物在 -40°C 下用 NH₄Cl 溶液淬滅且用乙酸乙酯（3 × 100 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（2 × 50 mL）洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析（10:1 - 3:1 石油醚:乙酸乙酯）純化，得到

標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.09 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.65 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H)。LCMS m/z 394.0 (M+H)⁺。

實例 9C

(S)-1-(4-溴-3,5-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙-1-胺

【0114】向實例 9B (7.5 g, 19.0 mmol) 於乙酸乙酯 (10 mL) 中之溶液中添加 4 N HCl 於乙酸乙酯 (100 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物，將其用甲基三級丁醚稀釋。將混合物在 20°C 下攪拌 2 小時，且接著過濾，得到(S)-1-(4-溴-3,5-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙胺鹽酸鹽。將鹽酸鹽溶解於水 (20 mL) 中，用 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) 中和且用二氯甲烷 (3 $\times$ 100 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且將濾液在減壓下濃縮，得到(S)-1-(4-溴-3,5-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙胺 (5.2 g, 92%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.16 - 7.05 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.78 (br d, J = 2.2 Hz, 2H)。LCMS m/z 290.0 (M+H)⁺。

實例 9D

(S)-1-(4-溴-3,5-二氟苯基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙-1-胺

【0115】在 20°C 下向實例 9C (2.5 g, 8.62 mmol) 於甲醇 (50 mL) 中之混合物中添加甲醛 (0.839 g, 10.3 mmol)，且將所得混合物在 20°C 下攪拌 12 小時。添加 NaBH₄CN (1.63 g, 25.9 mmol)，且將混合物在 20°C 下攪拌 2 小時。將合併之混合物倒入冰水 (50 mL) 中且用二氯甲烷 (3 $\times$ 50 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法 (20:1 至 5:1 石油醚/乙酸乙酯) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.69 (br s, 1H)。LCMS m/z 304.0 (M+H)⁺。

實例 9E

(*S*)-*N*-(1-(4-溴-3,5-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-*N*-甲基四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物

【0116】在 0°C 下向實例 9D (1 g, 3.29 mmol) 及三乙胺 (1.38 mL, 9.87 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中添加四氫-2*H*-噻喃-4-碳醯氯 1,1-二氧化物 (1.75 g, 8.88 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 12 小時，倒入冰水 (20 mL) 中且用二氯甲烷 (3 × 30 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法 (3:1 - 約 1:1 石油醚/乙酸乙酯) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.99 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.61 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 1H), 3.39 - 3.24 (m, 1H), 3.08 - 2.84 (m, 6H), 2.53 - 2.18 (m, 4H)。LCMS *m/z* 464.0 (M+H)⁺。

實例 9F

N-{(1*S*)-1-[3,5-二氟-4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

【0117】在 N₂ 下向實例 9E (200 mg, 0.431 mmol)、實例 1F (106 mg, 0.474 mmol) 及 Cs₂CO₃ (421 mg, 1.29 mmol) 於 1,4-二噁烷 (4 mL) 中之溶液中添加甲烷磺酸根基(2-二環己基膦基-2,4,6-三-異丙基-1,1-聯苯基)(2-甲基胺基-1,1-聯苯基-2-基)鈹(II) (111 mg, 0.129 mmol)。將反應物在 90°C 下攪拌 3 小時且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物，將其藉由製備型 HPLC (儀器: Shimadzu LC-8A 製備型 HPLC; 管柱: 150 × 40 mm × 10 μm, Waters™ Xbridge Prep OBD C18, 10 分鐘內 40%-70% 乙腈/10 mM NH₄HCO₃ 於水中) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.02 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.62 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.33 (ddd, *J* = 3.5, 7.4, 10.8 Hz, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 6H), 2.84 (s,

3H), 2.54 - 2.25 (m, 4H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。LCMS m/z 607.1 (M+H)⁺。

實例 10

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[3-氟-4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

實例 10A

1-(4-溴-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醇

【0118】在 0°C 下，向 4-溴-3-氟苯甲醛 (5 g) 及氟化銨 (0.075 g) 於四氫呋喃 (50 mL) 中之溶液中添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (14.59 mL)。使反應混合物緩慢升溫至環境溫度，且攪拌經週末。添加 1 M HCl 水溶液 (30 mL)，且將混合物在環境溫度下攪拌 1 小時。添加水 (50 mL) 及乙酸乙酯 (50 mL)，且分離各層。用乙酸乙酯 (3 × 80 mL) 萃取水層。將合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法 (0%-40% 乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.77 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 1H)。

實例 10B

1-(4-溴-3-氟苯基)-2,2,2-三氟-*N*-甲基乙胺

【0119】在 -30°C 下向實例 10A (1.3 g) 於二氯甲烷 (30 mL) 中之溶液中添加 2,6-二甲基吡啶 (1.109 mL) 及三氟甲烷磺酸酐 (1 M 於二氯甲烷中，7.14 mL)。將反應混合物攪拌 2.5 小時，緩慢升溫至環境溫度。添加甲胺 (33 重量%於乙醇中，15 mL)，且將反應混合物在 45°C 下攪拌 4 小時。將反應混合物在環境溫度下靜置隔夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 mL)，且分離各層。用二氯甲烷 (2 × 10 mL) 萃取水層。將合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法 (0%-50% 乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.77 (dd, 1H), 7.53

(dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.39 (p, 1H), 2.97 (dq, 1H), 2.20 (d, 3H) 。MS (ESI) m/z 286.0/288.0 (M+H)⁺ 。

實例 10C

N-(1-(4-溴-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-*N*-甲基四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物

【0120】 向四氫-2*H*-噻喃-4-甲酸 1,1-二氧化物 (530 mg) 於二氯甲烷 (25 mL) 中之溶液中添加 4-甲基嗎啉 (0.359 mL) 及 2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡 (588 mg) 。將反應混合物在環境溫度下攪拌 90 分鐘。添加實例 10B (850 mg) 於二氯甲烷 (1.5 mL) 中之溶液，且將反應混合物在環境溫度下攪拌 3 天。將反應混合物在真空中濃縮到矽膠上。將粗產物藉由矽膠層析法 (0%-70%乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.56 (q, 1H), 3.17 (dddd, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.14 - 1.89 (m, 4H) 。MS (ESI) m/z 447.8 (弱離子化) (M+H)⁺ 。

實例 10D

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[3-氟-4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

【0121】 在環境溫度下向實例 1F (125 mg) 、實例 10C (250 mg) 及碳酸銨 (548 mg) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之脫氣懸浮液中添加 XPhos Pd G4 (145 mg) ，且將反應混合物在 90°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物經由矽藻土過濾，用二氯甲烷 (10 mL) 洗滌。向濾液中添加水 (5 mL) 及飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 且分離各層。將水層用二氯甲烷 (3 $\times$ 10 mL) 萃取。將合併之有機萃取物用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法 (0%-100%乙酸乙酯-乙醇 (3:1) /2-甲基戊烷，接著為 0%-80%乙酸乙酯-乙醇 (3:1) /2-甲基戊烷) 純化，得到呈非鏡像異構物混合物之產物。使用

CHIRALPAK® IC 管柱 (10 × 250 mm, 5 微米), 在 40°C 下以 15 毫升/分鐘、120 巴用 40% 甲醇 (0.1% 氨) 於 CO₂ 中溶離, 藉由對掌性 SFC (超臨界流體層析) 分離非鏡像異構物混合物, 得到呈單獨的非鏡像異構物之標題化合物。此等標題化合物之絕對立體化學為任意指定的。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.49 (q, 1H), 5.39 (q, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.24 - 3.06 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.14 - 1.88 (m, 5H), 1.51 (d, 3H)。MS (ESI) *m/z* 589.3 (M+H)⁺。

實例 11

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

實例 11A

2-甲基-7-乙基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸乙酯

【0122】 將乙基-7-氯-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸酯 (30 g, 117 mmol, WO2018020474A1, 實例 16)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (27 g, 175 mmol) 及 Na₂CO₃ (24.8 g, 234 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (300 mL) 及水 (30 mL) 之混合物中。將溶液用氮氣吹掃且添加肆(三苯基膦)鈦 (6.75 g, 5.84 mmol)。將所得溶液在氮氣氛圍下在 110°C 下加熱 16 小時。在冷卻至環境溫度後, 在減壓下移除 1,4-二噁烷。將所得混合物用乙酸乙酯 (300 mL) 稀釋且用水 (2 × 300 mL) 洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。將殘餘物在矽膠 (10% 乙酸乙酯/石油醚) 上純化, 得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.89 (s, 3H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.94 (dd, *J* = 11.7, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 17.6, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 17.6, 11.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H)。MS (ESI+) *m/z* 249 (M+H)⁺。

實例 11B

2-甲基-7-乙基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸

將實例 11A (18.5 g, 74.5 mmol) 及氫氧化鋰 (3.57 g, 149 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (180 mL) 及水 (100 mL) 之混合物中。將反應混合物在環境溫度下攪拌 2 小時。在完成水解後，在減壓下移除 1,4-二噁烷。用 1 M HCl 水溶液將所得水溶液調節至 pH 2。將混合物過濾，且將濾餅在真空中乾燥，得到標題化合物 (15 g, 91%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.89 (s, 3H), 5.96 (dd, *J* = 11.7, 2.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 17.6, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 17.6, 11.7 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 13.61 (s, 1H)。

實例 11C

(2-甲基-7-乙基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

將實例 11B (15 g, 68 mmol) 及三乙胺 (19 mL, 136 mmol) 溶解於三級丁醇 (300 mL) 中且用二苯基磷醯疊氮化物 (28.1 g, 102 mmol) 處理。將反應混合物在環境溫度下攪拌 10 分鐘且接著在 95°C 下回流隔夜。在冷卻後，將所得溶液在減壓下濃縮。將殘餘物在矽膠 (10%乙酸乙酯/石油醚) 上純化，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.85 (s, 3H), 5.95 (dd, *J* = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.49 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.03 (dd, *J* = 17.9, 11.7 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H)。

MS (ESI+) *m/z* 292 (M+H)⁺。實例 11D

(7-甲醯基-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0123】將實例 11C (15 g, 51.5 mmol)、二水合鐵酸鉀(VI) (1.90 g, 5.15 mmol) 及高碘酸鈉 (33 g, 154 mmol) 溶解於乙腈 (150 mL)、水 (150 mL) 及四氫呋喃 (150 mL) 之混合物中。將所得溶液在環境溫度下攪拌 16 小時。將反應混合物用水 (20 mL) 淬滅且用乙酸乙酯 (3 × 20 mL) 萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液濃縮。將殘餘物在矽膠 (20%乙酸乙酯/石油醚) 上純化，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.59 (s, 9H), 2.92 (s,

3H), 9.82 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.10 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H)。^oMS (ESI+) m/z 294 (M+H)⁺。

實例 11E

(2-甲基-7-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0124】將實例 11D (26 g, 89 mmol)、4Å 分子篩 (10 g) 及二甲基亞碲 (250 mL) 之混合物用(三氟甲基)三甲基矽烷 (15.1 g, 106 mmol) 處理。將所得混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌 12 小時。添加碳酸鉀 (12.3 g, 89 mmol) 及二氯甲烷 (250 mL)，且將合併之溶液在環境溫度下攪拌。在 2 小時後，過濾混合物，且用水 (1.2 L) 稀釋濾液。將水層用二氯甲烷 (3 × 800 mL) 萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物在矽膠 (20% 乙酸乙酯/石油醚) 上純化，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 (s, 9H), 2.85 (s, 3H), 6.08 - 6.25 (m, 1H), 8.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.07 (s, 1H)。

實例 11F

(2-甲基-7-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0125】將碳酸鉀 (12.3 g, 89 mmol) 及碘甲烷 (5.6 mL, 89 mmol) 添加至實例 11E (29.4 g, 81 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (500 mL) 中之溶液中。將所得非均勻混合物在環境溫度下攪拌 12 小時，且接著用水 (1000 mL) 稀釋。分離各層且用乙酸乙酯 (3 × 300 mL) 萃取水層。將合併之有機層用鹽水 (300 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物在矽膠 (0%-100% 乙酸乙酯/石油醚) 上純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 (s, 9H), 2.87 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 5.98 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.97 (s, 1H)。^oMS (ESI+) m/z 378 (M+H)⁺。

實例 11G

(*R*)-2-甲基-7-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺；及

實例 11H

(*S*)-2-甲基-7-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0126】 將實例 11F (35.2 g, 93.3 mmol) 溶解於乙酸乙酯中之 4 M HCl (200 mL, 800 mmol) 中且在環境溫度下攪拌 2 小時。在藉由 LCMS 確定起始物質完全消耗後，過濾反應混合物，且用乙酸乙酯 (80 mL) 洗滌濾餅。將濾餅分散於水 (80 mL) 中，且將所得懸浮液用 15% 碳酸鈉水溶液調節至 pH 9 且過濾。將濾餅用水 (80 mL) 洗滌且在真空下乾燥，得到實例 11G 及 11H 之 1:1 混合物。使用 CHIRALPAK® AD-H 管柱 (5 × 25 cm, 5 微米)，在 35°C 下以 150 毫升/分鐘用 15% 甲醇 (2 mM 氨) 於 CO₂ 中溶離，對外消旋物質進行對掌性 SFC (超臨界流體層析)，得到標題化合物 (實例 11G：保留時間 5.14 分鐘及實例 11H：保留時間 5.95 分鐘)。實例 11G：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.77 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 5.64 (s, 2H), 5.83 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H)。MS (ESI+) *m/z* 278 (M+H)⁺。實例 11H：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.77 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 5.64 (s, 2H), 5.83 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H)。MS (ESI+) *m/z* 278 (M+H)⁺。

實例 11I

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

【0127】 將於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之實例 11H (0.15 g, 0.54 mmol)、實例 11I (0.24 g, 0.57 mmol) 及碳酸鉀 (0.53 g, 1.6 mmol) 用 N₂ 噴射 2 分鐘。添加 XPhos Pd G4 (70 mg, 0.081 mmol)，且將反應混合物在 95°C 下加熱 16 小時。將溶液冷卻至環境溫度，經由矽藻土過濾，且將矽藻土墊用乙酸乙酯洗滌。

將濾液濃縮，且將殘餘物藉由反相層析法（C18 HPLC，用 20%-100%乙腈於水中/0.1%三氟乙酸溶離）純化以分離標題化合物。將清潔的溶離份合併且濃縮，以移除乙腈。將水溶液用乙酸乙酯分配且用飽和碳酸氫鈉水溶液中和以使所需產物游離鹼化。將有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物凍乾以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.46 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.93 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.30 - 3.07 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.19 - 1.94 (m, 4H)。MS (ESI+) *m/z* 626.0 (M+H)⁺。

實例 12

N-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

實例 12A

N-(4-((*S*)-2,2-二氟-1-(甲基胺基)乙基)苯基)-7-((*R*)-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0128】 將於 1,4-二噁烷（25 mL）中之實例 8B（0.500 g，2.24 mmol）、實例 4B（0.588 g，2.35 mmol）及碳酸銨（2.19 g，6.72 mmol）用 N₂ 噴射 2 分鐘。添加 XPhos Pd G4（0.39 g，0.45 mmol），且將反應混合物在 95°C 下加熱 16 小時。將反應混合物冷卻，經由矽藻土過濾，且將矽藻土墊用乙酸乙酯洗滌。將濾液濃縮，且將殘餘物在矽膠（0%-100%乙酸乙酯/庚烷）上純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.37 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.19 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* 393.2 (M+H)⁺。

實例 12B

N-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

【0129】 根據用於製備實例 5B 之程序，用實例 12A 取代實例 5A，製備實例 12B，以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.73 (dd, *J* = 12.3, 5.3 Hz, 0H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 5.34 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.52 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* 553.6 (M+H)⁺。

實例 13

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

實例 13A

N-(4-((*S*)-2,2-二氟-1-(甲基胺基)乙基)苯基)-7-((*S*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0130】 將於 1,4-二噁烷 (30 mL) 中之實例 3H (0.500 g, 2.24 mmol)、實例 4B (0.506 g, 2.03 mmol) 及碳酸銨 (2.19 g, 6.72 mmol) 用 N₂ 噴射 2 分鐘。添加 XPhos Pd G4 (0.17 g, 0.19 mmol)，且將反應混合物在 95°C 下加熱 16 小時。將反應混合物冷卻，經由矽藻土過濾，且將矽藻土墊用乙酸乙酯洗滌。將濾液濃縮，且將殘餘物在矽膠 (0%-100% 乙酸乙酯/庚烷) 上純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 6.93 (m, 2H), 6.74 (ddd, *J* = 57.5, 54.5, 5.8 Hz, 1H), 5.99 (td, *J* = 56.3, 4.3 Hz, 1H), 5.36 (dt, *J* = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.19 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 429.8 (M+H)⁺。

實例 13B

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

【0131】 根據用於製備實例 5B 之程序，用實例 13A 取代實例 5A，製備實例 13B，以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.51 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.87 - 6.56 (m, 2H), 5.75 (td, *J* = 13.3, 5.3 Hz, 1H), 5.33 (dt, *J* = 14.0, 5.5 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.27 - 3.04 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.16 - 1.87 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 589.5 (M+H)⁺。

實例 14

N-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1*R*)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

實例 14A

N-(4-((*S*)-2,2-二氟-1-(甲基胺基)乙基)苯基)-2-甲基-7-((*R*)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0132】 使用實例 4C 中描述之條件用實例 11G 取代實例 1F 來製備實例 14A (345.2 mg, 97%)。MS (APCI) *m/z* 447.3 (M+H)⁺。

實例 14B

N-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1*R*)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

【0133】 使用實例 4D 中描述之條件用實例 14A 取代實例 4C 來製備實例 14B (75.4 mg, 51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 - 6.46 (m, 1H), 5.94 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.28 - 3.04 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.85 (s,

3H), 2.20 - 1.98 (m, 4H)。MS (APCI) m/z 607.3 (M+H)⁺。

實例 15

N-{(1*S*)-1-[4-({2-(二氟甲基)-7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

實例 15A

(*S*)-7-(1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸甲酯

【0134】向實例 1D (1 g, 3.96 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (12 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (1.096 g, 7.93 mmol) 及碘甲烷 (0.296 mL, 4.76 mmol)。將所得懸浮液在環境溫度下攪拌 2 小時。將反應混合物分配於水 (40 mL) 與乙酸乙酯 (30 mL) 之間。分離各層，且用乙酸乙酯 (2 × 30 mL) 萃取水層。將合併之有機萃取物用水 (30 mL) 及飽和氯化鈉溶液 (30 mL) 洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮。將粗產物藉由 Companion 上之層析法 (24 g 管柱, 10%-50% 乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化，得到標題化合物 (980 mg, 3.68 mmol, 93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.61 (s, 1H), 5.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z 267.1 (M+H)⁺。

實例 15B

(*S*)-2-甲醯基-7-(1-甲氧基乙基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸甲酯

【0135】將實例 15A (15 g, 56.3 mmol) 及二氧化矽 (25.00 g, 225 mmol) 於 1,4-二噁烷 (210 mL) 中之混合物在 93°C 下攪拌 8 小時。在冷卻後，將反應混合物過濾，在減壓下濃縮，且將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚 (1:4) 溶離之矽膠管柱層析法純化，得到標題化合物 (2.808 g, 9.66 mmol, 17.15%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.13 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 5.30-5.43 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z 281 (M+H)⁺。

實例 15C

(S)-2-(二氟甲基)-7-(1-甲氧基乙基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸甲酯

【0136】 在 0°C 下向實例 15B (1.2 g, 4.28 mmol) 於甲苯 (36 mL) 中之溶液中添加[雙(2-甲氧基乙基)胺基]三氟化硫 (5.21 g, 23.55 mmol)。將反應混合物在 50°C 下攪拌隔夜。在冷卻後，將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 mL) 及二氯甲烷 (3 × 100 mL) 之間。將合併之有機層用碳酸氫鈉溶液 (50 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液濃縮。將殘餘物藉由具有乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 之製備型 TLC 純化，得到標題化合物 (812.4 mg, 2.63 mmol, 61.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.83 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.27 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* 303 (M+H)⁺。

實例 15D

(S)-2-(二氟甲基)-7-(1-甲氧基乙基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸

【0137】 將實例 15C (0.3 g, 0.992 mmol) 及碳酸鈉 (0.526 g, 4.96 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之混合物在環境溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯及 0.1 N HCl 水溶液中。用額外的乙酸乙酯萃取水層兩次。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由用於 0.1%三氟乙酸水溶液中之 20%-100%乙腈溶離的 C18 管柱反相製備型 HPLC 純化，得到標題化合物 (0.082 g, 0.284 mmol, 28.7%)。亦回收了 0.10 g 實例 15C。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.60 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.63-7.45 (m, 1H), 5.35 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* 289.0 (M+H)⁺。

實例 15E

【0138】 將實例 15D (0.07 g, 0.243 mmol)、疊氮磷酸二苯酯 (0.080 g,

0.291 mmol) 及三乙胺 (0.203 mL, 1.457 mmol) 於三級丁醇 (3 mL) 中之混合物在 80°C 下加熱隔夜。移除溶劑，且將殘餘物藉由用庚烷中之 50% 乙酸乙酯溶離的矽膠急驟管柱層析純化，得到標題化合物 (0.017 g, 0.066 mmol, 27.0%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 53.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.37 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* 261.0 (M+H)⁺。

實例 15F

N-{(1*S*)-1-[4-({2-(二氟甲基)-7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

【0139】將實例 15E (0.018 g, 0.070 mmol)、實例 1J (0.03 g, 0.070 mmol) 及碳酸銨 (0.068 g, 0.210 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1.5 mL) 中之混合物脫氣且用氮氣回填數次。向該反應混合物中添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈣(II) (5.51 mg, 7.01 μ mol)。將反應容器重新加蓋，接著脫氣且用氮氣回填數次。將反應混合物在 95°C 下加熱隔夜。將反應混合物分配於水及乙酸乙酯之間，且將水層用額外的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用飽和氯化鈉洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且將濾液濃縮。將殘餘物藉由用於 0.1% 三氟乙酸水溶液中之 20%-100% 乙腈溶離的 C18 管柱反相製備型 HPLC 純化，得到標題化合物 (0.031 g, 0.051 mmol, 73.0%)。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.70 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 53.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.45 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.32 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.29 - 3.07 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 2.05 (dq, *J* = 8.7, 3.3 Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* 608.0 (M+H)⁺。

實例 16

N-[(1*S*)-1-(4-{[7-(1,1-二氟丙-2-基)-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基]胺

基}苯基)-2,2,2-三氟乙基]-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

實例 16A

(7-(2,2-二氟-1-羥乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0140】向實例 11D (4 g) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (40 mL) 中之懸浮液中添加(溴二氟甲基)三甲基矽烷 (4.24 mL) 及三苯基膦 (7.15 g)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至 0°C 且緩慢添加氫氧化鉀 (2 M 於水中，13.64 mL)。將反應混合物在該溫度下攪拌 1 小時，且接著添加飽和氯化銨水溶液 (50 mL)。添加水 (50 mL) 及乙酸乙酯 (50 mL)，且分離各層。將水層用乙酸乙酯 (3 $\times$ 70 mL) 萃取，且將合併之有機萃取物用水/鹽水 (1:1，3 $\times$ 50 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法 (0%-60%乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.40 (td, 1H), 5.82 - 5.72 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 345.8 (M+H)⁺。

實例 16B

(7-(2,2-二氟乙醯基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0141】向實例 16A (500 mg) 於二氯甲烷 (15 mL) 中之溶液中添加 1,1,1-三(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并間二氧雜環戊烯-3-(1*H*)-酮 (戴斯-馬丁氧化劑 (Dess-Martin periodinane)) (921 mg) 及碳酸氫鈉 (243 mg)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 45 分鐘，過濾，且將濾餅用二氯甲烷 (10 mL) 洗滌。將濾液用飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法 (0%-40%乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.82 (t, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 362.4 (M + H₃O)⁺。

實例 16C

(7-(3,3-二氟丙-1-烯-2-基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0142】 在 0°C 下向甲基三苯基溴化磷 (1270 mg) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之懸浮液中緩慢添加三級丁醇鉀 (1 M 於四氫呋喃中, 3.23 mL)。將反應物在該溫度下攪拌 40 分鐘。在 -10°C 下向實例 16B (370 mg) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加一部分預形成的葉立德 (ylid) 溶液 (6 mL), 且將反應混合物攪拌 30 分鐘。添加另一份葉立德溶液 (6 mL), 且將反應混合物攪拌隔夜, 緩慢升溫至環境溫度。將反應混合物在 50°C 下攪拌 1 小時, 接著在 70°C 下攪拌 12 小時, 且在環境溫度下靜置 3 天。添加飽和氯化銨水溶液 (20 mL), 且用乙酸乙酯 (3 × 20 mL) 萃取混合物。將合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法 (0%-100% 乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化, 得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.16 (q, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 342.2 (M+H)⁺。

實例 16D

(7-(3,3-二氟丙-1-烯-2-基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0143】 向實例 16C (130 mg) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加鈀 (5 重量%/碳, 130 mg)。將反應混合物在環境溫度下在氫氣氛圍 (3 巴) 下攪拌 3 小時。將反應混合物經由用甲醇 (5 mL) 洗滌之玻璃微纖維墊過濾, 且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法 (0-50% 乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化, 得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.98 - 6.61 (m, 1H), 3.72 (dp, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.46 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 344.2 (M+H)⁺。

實例 16E

7-(1,1-二氟丙-2-基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0144】向實例 16D (1.1 g) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中添加 2,2,2-三氟乙酸 (4.90 mL)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 3 小時。添加甲苯 (10 mL)，且將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷 (20 mL) 中且用飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 洗滌。分離各層且用二氯甲烷 (2 × 10 mL) 萃取水層。將合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液在真空中濃縮，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.05 (s, 1H), 6.85 (ddd, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.86 - 3.67 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.39 (d, 3H)。MS (ESI) *m/z* 244.2 (M+H)⁺。

實例 16F

N-[(1*S*)-1-(4-{[7-(1,1-二氟丙-2-基)-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯基)-2,2,2-三氟乙基]-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

【0145】向實例 16E (150 mg)、實例 1J (396 mg) 及磷酸鉀 (262 mg) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之脫氣懸浮液中添加 XPhos Pd G4 (106 mg)，且將反應混合物在 70°C 下攪拌 18 小時。在冷卻至環境溫度後，將反應混合物經由矽藻土 (用二氯甲烷 (15 mL) 洗滌) 過濾。將濾液在真空中濃縮，且將殘餘物藉由矽膠層析法 (0%-80% 乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化。將產物溶解於四氫呋喃 (5 mL) 中且添加吡咯啶-1-二硫代甲酸銨鹽 (APDTC)。將所得懸浮液在 40°C 下攪拌 3 小時且接著過濾。將濾液在真空中濃縮到矽膠上，且將殘餘物藉由矽膠層析法 (0%-80% 乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.84 (td, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.41 (q, 1H), 3.88 (dq, 1H), 3.30 - 3.06 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.11 - 1.94 (m, 4H), 1.45 (d, 3H)。MS (ESI) *m/z* 591.1 (M+H)⁺。

實例 17

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)-3-氟苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

胺

【0146】 向實例 3G (116 mg)、實例 10C (200 mg) 及磷酸鉀 (95 mg) 於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之脫氣懸浮液中添加 XPhos Pd G4 (77 mg)，且將反應混合物在 70°C 下攪拌 16 小時。在冷卻至環境溫度後，將反應混合物經由矽藻土 (用二氯甲烷 (10 mL) 洗滌) 過濾。將濾液在真空中濃縮，且將殘餘物藉由矽膠層析法 (0%-100% 乙酸乙酯-乙醇 (3:1) / 2-甲基戊烷) 純化，得到呈非鏡像異構物混合物之產物。使用 CHIRALPAK® IC 管柱 (10 × 250 mm, 5 微米)，在 40°C 下以 15 毫升/分鐘、120 巴用 35% 甲醇 (0.1% 氨) 於 CO₂ 中溶離，藉由對掌性 SFC (超臨界流體層析) 分離非鏡像異構物混合物，得到呈單獨的非鏡像異構物之標題化合物。此等標題化合物之絕對立體化學為任意指定的。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.72 (td, 1H), 6.48 (q, 1H), 5.41 (dt, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28 - 3.05 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.14 - 1.93 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 625.1 (M+H)⁺。

實例 18

1-乙醯基-*N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

實例 18A

(*S*)-1-乙醯基-*N*-(1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0147】 向含有實例 1I 之鹽酸鹽 (1.0 g, 3.28 mmol) 於二氯甲烷 (3 mL) 中、吡啶 (1.328 mL, 16.42 mmol) 及 *N,N*-二甲基吡啶-4-胺 (0.401 g, 3.28 mmol) 的 40 mL 小瓶中添加 1-乙醯基哌啶-4-碳醯氯 (0.747 g, 3.94 mmol)。將反應物在環境溫度下攪拌 30 分鐘且用二氯甲烷 (20 mL) 稀釋。將有機層用飽和氯化銨水溶液 (20 mL) 洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，且過濾。將濾液濃縮。將殘餘物藉由自動急驟層析法 (ISCO, SiO₂, 乙酸乙酯/己烷) 純化，得到標題化合物。

實例 18B

1-乙醯基-*N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0148】 將實例 18A (125 mg, 0.297 mmol)、實例 3G (70 mg, 0.270 mmol)、Pd-Xphos-G2 (21.24 mg, 0.027 mmol) 及 Cs₂CO₃ (264 mg, 0.810 mmol) 置於小瓶中。將內含物抽空且用氮氣回填兩次。添加 1,4-二噁烷，且將混合物在氮氣下在 90°C 下攪拌隔夜。將粗混合物經矽藻土過濾且在真空中濃縮。使用反相層析法 (C18 HPLC, 用 20%-70% 乙腈於水中/0.1% 甲酸溶離) 純化粗殘餘物，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.61 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.59 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.12 (td, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.82-2.67 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92-1.70 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 600.4 (M+H)⁺。

實例 19

1-乙醯基-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

【0149】 將實例 18A (83 mg, 0.197 mmol)、實例 1F (40 mg, 0.179 mmol)、Pd-Xphos-G2 (14.09 mg, 0.018 mmol) 及 Cs₂CO₃ (175 mg, 0.537 mmol) 置於小瓶中。將內含物抽空且用氮氣回填兩次。添加 1,4-二噁烷，且將混合物在氮氣下在 90°C 下攪拌隔夜。將混合物經矽藻土過濾且在真空中濃縮。使用自動急驟層析法 (ISCO, SiO₂, 乙酸乙酯/己烷) 純化殘餘物，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.59 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.57 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.14 (ddd, *J* = 17.2, 9.8, 4.4 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* =

2.4 Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.92-1.70 (m, 3H), 1.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 MS (ESI) m/z 564.0 (M+H)⁺ 。

實例 20

1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

實例 20A

(*S*)-三級丁基 4-((1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸酯

在 0°C 下向 1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸 (459 mg, 2.00 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之混合物中添加於二氯甲烷 (2.00 mL, 4.00 mmol) 中之 2.0 M 草醯氯，隨後添加痕量之 *N,N*-二甲基甲醯胺。將反應混合物在 5°C 下攪拌 3 小時，濃縮，且與甲苯共沸兩次。將殘餘物溶解於二氯甲烷 (5.0 mL) 中，在 0°C 下緩慢添加至實例 1I 之鹽酸鹽 (305 mg, 1.00 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.875 mL, 5.01 mmol) 於二氯甲烷 (5.0 mL) 中之混合物中。將反應混合物在 5°C 下攪拌 1 小時，且以二氯甲烷及水分配。將有機層用 5% 碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法 (矽膠，10%-50% 3:1 乙酸乙酯/乙醇於庚烷中) 純化，得到標題化合物。MS (ESI+) m/z 479.1, 481.0 (M+H)⁺ 。

實例 20B

4-(甲基((*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((7-((*S*)-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基)苯基)乙基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

將實例 1F (179 mg, 0.800 mmol)、實例 20A (383 mg, 0.800 mmol)、XPhos Pd G3 (67.7 mg, 0.0800 mmol) 及碳酸銨 (782 mg, 2.40 mmol) 在二噁烷 (5.0 mL) 中合併。將反應混合物用氮氣吹掃 10 分鐘，在 90°C 下攪拌 2 小時，

冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，用乙酸乙酯洗滌且濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法（矽膠，20%-60%乙酸乙酯於庚烷中）純化，得到標題化合物。MS (ESI+) m/z 622.3 (M+H)⁺。

實例 20C

N-甲基-*N*-((*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((7-((*S*)-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基)苯基)乙基)哌啶-4-甲醯胺

向實例 20B（410 mg，0.659 mmol）於二氯甲烷（7.5 mL）中之混合物中添加三氟乙酸（2.50 mL，32.4 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時且濃縮。將殘餘物藉由反相 HPLC（250 × 50 mm C18 Phenomenex[®] LUNA[®]，10%-100% 乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液）純化，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物。MS (ESI+) m/z 522.3 (M+H)⁺。

實例 20D

1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基)乙基}哌啶-4-甲醯胺

【0150】 向實例 20C(51 mg, 0.080 mmol)、2-羥基乙酸(6.7 mg, 0.088 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺（0.042 mL，0.24 mmol）於 *N,N*-二甲基甲醯胺（1 mL）中之溶液中逐批添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化六氟磷酸鹽（34 mg，0.088 mmol）。將反應混合物在環境溫度下攪拌 2 小時且藉由反相 HPLC（250 × 50 mm C18 Phenomenex[®] LUNA[®]，10%-100%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液）純化。合併含有產物之溶離份且藉由蒸發移除乙腈。將溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液中和且用乙酸乙酯萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液濃縮。將殘餘物用乙腈/水凍乾，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.46 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.35 (d,

$J = 13.1$ Hz, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.37 (m, 5H) 。 MS (ESI+) m/z 580.2 (M+H)⁺ 。

實例 21

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

實例 21A

4-(((*S*)-1-(4-((7-((*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0151】 根據用於製備實例 20B 之程序，用實例 3G 取代實例 1F，製備實例 21A，以提供標題化合物。MS (ESI+) m/z 658.6 (M+H)⁺ 。

實例 21B

N-((*S*)-1-(4-((7-((*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺三氟乙酸

【0152】 根據用於製備實例 20C 之程序，用實例 21A 取代實例 20B，製備實例 21B，以提供標題化合物。MS (ESI+) m/z 558.4 (M+H)⁺ 。

實例 21C

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0153】 根據用於製備實例 20D 之程序，用實例 21B 取代實例 20C，製備實例 21C，以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.75 (ddd, $J = 57.6, 54.4, 5.9$ Hz, 1H), 6.45 (q, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J = 14.0, 5.6$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.35 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.28 (s,

3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.35 (m, 2H) 。 MS (ESI+) m/z 615.9 (M+H)⁺ 。

實例 22

1-(3-羥基丙醯基)-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

【0154】 根據用於製備實例 20D 之程序，用於水中之 30% 3-羥基丙酸取代 2-羥基乙酸，製備實例 22，以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.46 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.63 (td, J = 6.5, 5.3 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 4H), 1.43 - 1.33 (m, 1H) 。 MS (ESI+) m/z 594.3 (M+H)⁺ 。

實例 23

1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

【0155】 根據用於製備實例 20D 之程序，用 2-羥基-2-甲基丙酸取代 2-羥基乙酸，製備實例 23，以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.46 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.81 (s, br, 1H), 4.43 (s, br, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.64 (s, 1H), 1.78 - 1.43 (m, 7H), 1.31 (s, 6H) 。 MS (ESI+) m/z 608.3 (M+H)⁺ 。

實例 24

1-(2,3-二羥基丙醯基)-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

【0156】 根據用於製備實例 20D 之程序，用於水中之 20% 2,3-二羥基丙酸取代 2-羥基乙酸，製備實例 24，以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.46 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.90 - 4.81 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.59 - 1.37 (m, 5H)。MS (ESI+) *m/z* 610.2 (M+H)⁺。

實例 25

1-[(2*R*)-2-羥基丙醯基]-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

【0157】 根據用於製備實例 20D 之程序，用(*R*)-2-羥基丙酸取代 2-羥基乙酸，製備實例 25，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.46 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.60 - 1.35 (m, 5H), 1.21 - 1.12 (m, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 594.2 (M+H)⁺。

實例 26

1-[(2*S*)-2-羥基丙醯基]-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

【0158】 根據用於製備實例 20D 之程序，用(*S*)-2-羥基丙酸取代 2-羥基乙酸，製備實例 26，以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.46 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.02

(d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.37 (m, 5H), 1.20 - 1.15 (m, 3H)。MS (ESI+) m/z 594.2 (M+H)⁺。

實例 27

1-[(2*R*)-2,3-二羥基丙醯基]-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

實例 27A

(*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲酸

【0159】向(*R*)-甲基 2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲酸酯 (1.00 g, 6.24 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫氧化鋰 (0.299 g, 12.5 mmol) 於水 (10 mL) 中之混合物中。將反應混合物在環境溫度下攪拌 2 小時且以乙酸乙酯及水分配。丟棄有機層。將水層藉由添加 2 M HCl 水溶液來調節至 pH 3 且用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液濃縮，得到標題化合物。

實例 27B

1-[(2*R*)-2,3-二羥基丙醯基]-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

向實例 20C (153 mg, 0.240 mmol)、實例 27A (35.1 mg, 0.240 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.126 mL, 0.720 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (2.0 mL) 中之溶液中逐批添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化六氟磷酸鹽 (100 mg, 0.264 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 2 小時，且藉由反相 HPLC (250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA, 10%-100%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液) 純化，得到標題化合物及受保護之中間體。將受保護之中間體的溶離份濃縮，溶解於乙酸 (1.0 mL) / 水 (0.50 mL) 之混合物中，在 70°C 下攪

拌 15 分鐘，冷卻至環境溫度且濃縮。將殘餘物藉由反相 HPLC (250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA®, 10%-100%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液) 純化。將標題化合物之經合併溶離份濃縮以移除乙腈，用飽和碳酸氫鈉水溶液中和，且用乙酸乙酯萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液濃縮。將殘餘物用乙腈/水凍乾，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.46 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.48 - 1.37 (m, 1H)。MS (ESI+) *m/z* 610.3 (M+H)⁺。

實例 28

N-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

實例 28A

4-(((*S*)-2,2-二氟-1-(4-((7-((*S*)-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基)苯基)乙基)(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0160】 將 1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸 (73.6 mg, 0.321 mmol)、2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡 (69.3 mg, 0.385 mmol) 及 *N*-甲基嗎啉 (42.4 μL, 0.385 mmol) 在二氯甲烷 (1.6 mL) 中混合且在環境溫度下攪拌 1 小時。將所得懸浮液逐滴添加至實例 4C (126 mg, 0.321 mmol) 於二氯甲烷 (1.6 mL) 中之溶液中，且將混合物在環境溫度下攪拌隔夜。將反應物濃縮且藉由急驟層析法 (0%-70%乙酸乙酯/庚烷) 直接純化，得到標題化合物。MS (ESI) *m/z* 604.4 (M+H)⁺。

實例 28B

N-((*S*)-2,2-二氟-1-(4-((7-((*S*)-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)

胺基)苯基)乙基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0161】向實例 28A (104 mg, 0.172 mmol) 於二氯甲烷 (3.5 mL) 中之混合物中添加三氟乙酸 (0.67 mL, 8.61 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌 1 小時且濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法 (12 g 矽膠, 2%-10% 甲醇/二氯甲烷與 3% NH₄OH) 純化, 得到標題化合物。MS (ESI) m/z 504.4 (M+H)⁺。

實例 28C

N-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0162】向實例 28B (50 mg, 0.099 mmol)、2-羥基乙酸 (5.07 μ L, 0.099 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (34.7 μ L, 0.199 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (1.0 mL) 中之溶液中逐滴添加(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎢 3-氧化六氟磷酸鹽 (41.5 mg, 0.109 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (1.0 mL) 中之溶液。將混合物在環境溫度下攪拌 2 小時, 且藉由反相 HPLC (250 $\times$ 50 mm C18 Phenomenex® LUNA®, 10%-90% 乙腈/0.1% 三氟乙酸水溶液) 直接純化。將含有產物之溶離份濃縮且再溶解於乙腈中。將樣本藉由經由 1 g SiliCycle SiliaPrep 碳酸鹽套筒進行過濾來脫鹽, 得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (td, J = 55.0, 5.1 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.40 - 3.65 (m, 5H), 3.28 (s, 3H), 3.05 - 2.85 (m, 6H), 2.83 (s, 3H), 1.71 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.54 (m, 5H)。MS (APCI) m/z 562.3 (M+H)⁺。

實例 29

1-乙醯基-*N*-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0163】向實例 28B (45 mg, 0.089 mmol) 及三乙胺 (31.1 μ L, 0.223 mmol)

於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (0.9 mL) 中之溶液中逐滴添加乙醯氯 (7.62 μ L, 0.107 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌 2 小時，且藉由反相 HPLC (250 $\times$ 50 mm C18 Phenomenex® LUNA®, 10%-90%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液) 直接純化。將所需溶離份濃縮且再溶解於乙腈中。將樣本藉由經由 1 g SiliCycle SiliaPrep 碳酸鹽套筒進行過濾來脫鹽，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (td, *J* = 55.2, 5.1 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.50 - 3.60 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.12 - 2.85 (br, 6H), 2.83 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 5H)。MS (APCI) *m/z* 546.4 (M+H)⁺。

實例 30

1-[(2*S*)-2,3-二羥基丙醯基]-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

【0164】根據用於製備實例 20D 之程序，用(*S*)-2,3-二羥基丙酸取代 2-羥基乙酸，製備實例 30，以提供標題化合物 (26 mg, 18%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.46 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.36 (m, 5H)。MS (ESI⁺) *m/z* 610.3 (M+H)⁺。

實例 31

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

實例 31A

4-(((*S*)-1-(4-((7-((*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)

胺基)苯基)-2,2-二氟乙基)(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0165】 使用實例 28A 中所描述之條件，用實例 6A 取代實例 4C，製備標題化合物（100 mg，45%）。MS (APCI) m/z 640.4 (M+H)⁺。

實例 31B

N-((*S*)-1-(4-((7-((*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基)苯基)-2,2-二氟乙基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0166】 使用實例 28B 中所描述之條件，用實例 31A 取代實例 28A，製備標題化合物（70 mg，83%）。MS (APCI) m/z 540.4 (M+H)⁺。

實例 31C

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0167】 使用實例 28C 中所描述之條件，用實例 31B 取代實例 28B，製備標題化合物（33.4 mg，43%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 - 6.41 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (ddd, J = 13.1, 7.3, 5.5 Hz, 1H), 4.38 - 3.56 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.00 - 2.96 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。MS (APCI) m/z 598.4 (M+H)⁺。

實例 32

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

實例 32A

(*S*)-三級丁基 4-((1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸酯

【0168】 將 1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸（2.45 g，10.7 mmol）、2,4-二

氯-6-甲氧基-1,3,5-三吡啶 (1.77 g, 9.85 mmol)、CH₂Cl₂ (50 mL) 及 *N*-甲基嗎啉 (1.08 mL, 9.85 mmol) 在環境溫度下攪拌 1 小時。向該溶液中添加實例 1I (2.50 g, 8.21 mmol)，且將合併之溶液在環境溫度下攪拌 15 小時。在藉由 LCMS 確定完成後，將反應混合物濃縮。將殘餘物在矽膠 (0%-100% 乙酸乙酯/庚烷) 上純化。將殘餘物藉由反相層析法 (C18 HPLC, 用 20%-100% 乙腈於水中/0.1% 三氟乙酸溶離) 進一步純化以分離標題化合物。將清潔的溶離份合併且濃縮。將水溶液用乙酸乙酯分配且用飽和碳酸氫鈉水溶液中和以使所需產物游離鹼化。將有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且將濾液濃縮，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.80 - 7.61 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.55 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.08 - 2.67 (m, 6H), 1.70 (t, *J* = 16.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 11H)。MS (ESI+) *m/z* 479.6 及 481.7 (M+H)⁺。

實例 32B

4-(((*S*)-1-(4-((7-((*S*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0169】 將於 1,4-二噁烷 (30 mL) 中之實例 3H (0.500 g, 2.24 mmol)、實例 32A (0.75 g, 1.57 mmol) 及碳酸銨 (1.51 g, 4.63 mmol) 用 N₂ 噴射 2 分鐘。添加 XPhos Pd G4 (0.20 g, 0.23 mmol)，且將反應混合物在 95°C 下加熱 16 小時。將反應混合物冷卻，經由矽藻土過濾，且將矽藻土墊用乙酸乙酯洗滌。將濾液濃縮。將該物質在矽膠 (0%-70% 乙酸乙酯/庚烷) 上純化，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.76 (ddd, *J* = 57.7, 54.3, 6.0 Hz, 1H), 6.46 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.32 (dt, *J* = 14.2, 5.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 39.7, 10.1 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 20.3 Hz, 9H), 1.68 (dd, *J* = 34.8, 12.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 11H)。MS (ESI) *m/z* 658.7 (M+H)⁺。

實例 32C

N-((*S*)-1-(4-((7-((*S*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0170】將實例 32B (0.95 g, 1.45 mmol) 溶解於二氯甲烷 (3 mL) 及三氟乙酸 (3 mL, 38.9 mmol) 之 1:1 混合物中。將溶液在環境溫度下靜置 30 分鐘。在起始物質完全消耗後，將反應混合物濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。將水層用二氯甲烷 (20 mL) 萃取。將合併之有機層用無水硫酸鎂乾燥，過濾，且將濾液濃縮，得到標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.75 (ddd, *J* = 57.8, 54.3, 5.9 Hz, 1H), 6.44 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.31 (dt, *J* = 14.1, 5.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.11 - 2.83 (m, 11H), 1.94 - 1.56 (m, 5H)。MS (ESI) *m/z* 558.3 (M+H)⁺。

實例 32D

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0171】經 10 分鐘以三部分向 2-羥基乙酸 (0.033 g, 0.43 mmol)、實例 32C (0.20 g, 0.36 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺 (3 mL) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.31 mL, 1.79 mmol) 之溶液中添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎢 3-氧化六氟磷酸鹽 (0.15 g, 0.40 mmol)。將合併之溶液在環境溫度下攪拌 1 小時。在起始物質完全消耗後，將粗物質藉由反相層析法 (C18 HPLC, 用 20%-100%乙腈於水中/0.1%三氟乙酸溶離) 直接純化以分離標題化合物。將清潔的溶離份合併且濃縮。將水溶液用乙酸乙酯分配且用飽和碳酸氫鈉水溶液中和以使所需產物游離鹼化。將有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且將濾液濃縮。將殘餘物凍乾以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (s,

1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.75 (ddd, $J = 57.8, 54.3, 5.9$ Hz, 1H), 6.45 (q, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.32 (dt, $J = 14.1, 5.5$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.23 - 4.01 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (tq, $J = 11.1, 3.6$ Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.71 (dt, $J = 24.0, 13.0$ Hz, 1H), 1.84 - 1.32 (m, 5H)。MS (ESI) m/z 616.0 (M+H)⁺。

實例 33

1-乙醯基-*N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0172】將乙酸 (0.097 g, 1.6 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎩 3-氧化六氟磷酸鹽 (0.31 g, 0.81 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺 (2 mL) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.47 mL, 2.7 mmol) 之溶液添加至實例 32C (0.30 g, 0.54 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (1.0 mL) 中之溶液中。將合併之混合物在環境溫度下攪拌 20 分鐘。LCMS 顯示完全轉化。在起始物質完全消耗後，將粗物質藉由反相層析法 (C18 HPLC, 用 20%-80% 乙腈於水中/0.1% 三氟乙酸溶離) 直接純化以分離標題化合物。將清潔的溶離份合併且濃縮。將水溶液用乙酸乙酯分配且用飽和碳酸氫鈉水溶液中和以使所需產物游離鹼化。將有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且將濾液濃縮。將殘餘物凍乾以提供標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 6.92 - 6.58 (m, 1H), 6.44 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J = 13.8, 5.6$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.05 (dt, $J = 41.6, 11.7$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.61 (q, $J = 19.1, 16.6$ Hz, 2H), 1.99 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.87 - 1.22 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 600.5 (M+H)⁺。

實例 34

1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-2-

甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

實例 34A

4-(甲基((*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((7-((*R*)-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基)苯基)乙基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0173】 根據用於製備實例 32B 之程序，用實例 8B 取代實例 3H，製備實例 34A，以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.45 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 43.2 Hz, 7H), 1.68 (dd, *J* = 42.3, 13.3 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.40 (m, 13H)。MS (ESI) *m/z* 622.4 (M+H)⁺。

實例 34B

N-甲基-*N*-((*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((7-((*R*)-1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基)苯基)乙基)哌啶-4-甲醯胺

【0174】 根據用於製備實例 32C 之程序，用實例 34A 取代實例 32B，製備實例 34B，以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.45 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.12 - 2.87 (m, 8H), 2.84 (s, 3H), 1.95 - 1.66 (m, 4H), 1.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* 522.4 (M+H)⁺。

實例 34C

1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

【0175】 根據用於製備實例 32D 之程序，用實例 34B 取代實例 32C，製備實例 34C，以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.46 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H),

5.32 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.17 - 3.99 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (dt, $J = 24.4, 12.5$ Hz, 1H), 1.82 - 1.33 (m, 8H) 。 MS (ESI) m/z 580.4 (M+H)⁺ 。

實例 35

1-乙醯基-*N*-甲基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺

【0176】 根據用於製備實例 33 之程序，用實例 34B 取代實例 32C，製備實例 35，以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.46 (q, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.33 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.16 - 2.96 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.75 (t, $J = 15.7$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 1.44 - 1.31 (m, 1H) 。 MS (ESI) m/z 564.7 (M+H)⁺ 。

實例 36

N-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1*R*)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

實例 36A

4-(((*S*)-2,2-二氟-1-(4-((2-甲基-7-((*R*)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基)苯基)乙基)(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0177】 使用實例 28A 中所描述之條件，用實例 14A 取代實例 4C，製備標題化合物 (175.7 mg, 51%) 。 MS (APCI) m/z 640.4 (M+H)⁺ 。

實例 36B

N-((*S*)-2,2-二氟-1-(4-((2-甲基-7-((*R*)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)噻唑并[5,4-*b*]

吡啶-6-基)胺基)苯基)乙基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0178】 使用實例 28B 中所描述之條件，用實例 36A 取代實例 28A，製備標題化合物（149.9 mg，100%）。MS (APCI) m/z 558.4 (M+H)⁺。

實例 36C

N-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1*R*)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基)乙基}-1-(羥基乙醯基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0179】 使用實例 28C 中所描述之條件，用實例 36B 取代實例 28B，製備標題化合物（58.6 mg，71%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (td, J = 55.2, 5.1 Hz, 1H), 5.94 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.36 - 3.70 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.72 (dd, J = 13.0, 6.8 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。MS (APCI) m/z 616.0 (M+H)⁺。

實例 37

1-乙醯基-*N*-{(1*S*)-2,2-二氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1*R*)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基)乙基}-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0180】 使用實例 29 中所描述之條件，用實例 36B 取代實例 28B，製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (td, J = 55.1, 5.1 Hz, 1H), 5.94 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.57 - 3.65 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.39 (m, 2H)。MS (APCI) m/z 600.3 (M+H)⁺。

實例 38

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(2*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基)乙基}-1 λ ⁶-噻烷-4-甲醯胺

實例 38A

【0181】 向 7-氯-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-甲酸乙酯 (50 g, 195 mmol) 於 1,4-二噁烷 (600 mL) 及水 (500 mL) 中之溶液中添加 LiOH (4.66 g, 195 mmol)。將反應混合物在 20°C 下攪拌 3 小時。將所得溶液用 1 M HCl 水溶液酸化至 pH 2 且過濾，得到粗標題化合物。將粗物質按原樣用於下一步驟中。LCMS (ESI) m/z 375 (M+H)⁺。

實例 38B

(7-氯-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0182】 向實例 38A (30 g, 131 mmol)、三乙胺 (54.9 mL, 394 mmol) 於三級丁醇 (600 mL) 中之混合物中添加二苯基磷醯疊氮化物 (43.3 g, 157 mmol)，且將混合物在 90°C 下攪拌 12 小時。接下來，將反應混合物濃縮以移除三級丁醇，且將所獲得之殘餘物用水 (10 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 × 20 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且將濾液濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析法 (0%-100% 乙酸乙酯/石油醚) 純化，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.48 (s, 9H), 2.87 (s, 3H), 8.62 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)。LCMS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺。

實例 38C

(7-碘-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0183】 將實例 38B (12.5 g, 41.7 mmol) 溶解於乙腈 (180 mL) 中且用碘化鈉 (18.75 g, 125 mmol) 處理。在添加乙醯氯 (3.56 mL, 50.0 mmol) 之前將混合物冷卻至 0°C。將反應物在 0°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物倒入經攪拌的冷卻 (10°C) 飽和碳酸氫鈉溶液 (500 mL) 中。其後，添加 1M 硫代硫酸鈉溶液 (100 mL)，且將懸浮液攪拌 5 分鐘，之後進行過濾且用水 (100 mL) 洗滌。收集濾液且用乙酸乙酯 (500 mL) 研磨且再次過濾。將殘餘物在乾燥器中乾燥隔

夜，得到標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.48 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 8.32 (s, 1H), 9.00 (s, 1H)。LCMS (ES) m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 38D

(2-甲基-7-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0184】向實例 38C (2.4 g)、4,4,6-三甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二硼環己烷 (2.043 g) 及碳酸銨 (6.00 g) 於 1,2 二甲氧基乙烷 (20 mL) 及水 (2 mL) 中之脫氣懸浮液中，添加[雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II)-二氯甲烷加合物 (0.501 g)。將反應混合物在微波輻射下在 110°C 下攪拌 90 分鐘。將反應混合物冷卻至環境溫度且再次脫氣，並添加[雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II)-二氯甲烷加合物 (0.250 g)。將反應混合物在微波輻射下在 110°C 下攪拌 90 分鐘。將反應混合物冷卻至環境溫度且分配於水 (30 mL) 及乙酸乙酯 (80 mL) 之間。將水層藉由添加 1 M HCl 水溶液來調節至 pH 7 且用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾，且將濾液在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法 (0%-40% 乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化，得到標題化合物。MS (ESI) m/z 360.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 38E

(2-甲基-7-(1,1,1-三氟丙-2-基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【0185】向實例 38D (200 mg) 於乙醇 (10 mL) 中之溶液中添加鈾 (5 重量%/碳，59.2 mg)。將反應混合物在氫氣氛圍 (5 巴) 下在 50°C 下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙醇 (10 mL) 稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液在真空中濃縮，得到標題化合物。MS (ESI) m/z 362.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 38F

2-甲基-7-(1,1,1-三氟丙-2-基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-胺

【0186】向實例 38E (175 mg) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中添加 2,2,2-三氟乙酸 (1.119 mL)。將反應混合物攪拌隔夜，且接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷 (15 mL) 中且用飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 洗滌。將水層用二氯甲烷 (5 mL) 進一步萃取。將合併之有機萃取物在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法 (0%-50%乙酸乙酯/2-甲基戊烷) 純化，得到標題化合物。MS (ESI) m/z 262.1 (M+H)⁺。

實例 38G

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(2*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺
及

實例 39

N-甲基-1,1-二側氧基-*N*-{(1*S*)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(2*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基][1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺

【0187】向實例 38F (65 mg)、實例 1J (107 mg) 及碳酸鉀 (243 mg) 於 1,4 二噁烷 (2 mL) 中之脫氣混合物中添加 XantPhos Pd G3 (23.59 mg)，且將混合物在 90°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，經由矽藻土過濾，用二氯甲烷 (12 mL) 洗滌，且將濾液在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法 (0%-25%乙腈/二氯甲烷) 純化，得到呈非鏡像異構物混合物之標題化合物。使用 CHIRALPAK® IG 管柱 (10 × 250 mm，5 微米)，在 40°C 下以 15 毫升/分鐘、120 巴用 40%乙醇 (0.1%氨) 於 CO₂ 中溶離，藉由對掌性 SFC (超臨界流體層析) 分離非鏡像異構物混合物，得到呈單獨的非鏡像異構物之標題化合物。此等標題化合物之絕對立體化學為任意指定的。快速溶離的非鏡像異構物對應於實例 38G 且緩慢溶離的非鏡像異構物對應於實例 39。實例 38G: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C) δ ppm 8.43 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.88 - 6.73 (m, 2H),

6.40 (s, 1H), 4.52 (dd, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.18 - 2.00 (m, 4H), 1.77 (d, 3H) 。 MS (ESI) m/z 609.4 (M+H)⁺ 。 實例 39 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C) δ ppm 8.43 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.53 (dd, 1H), 3.27 - 3.04 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 4H), 1.77 (d, 3H) 。 MS (ESI) m/z 609.4 (M+H)⁺ 。

比較實例 A

N-{(1*S*)-1-[4-({2-氯-7-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺

【0188】 根據用於製備實例 1K 之程序，用(*S*)-2-氯-7-(1-甲氧基乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺取代實例 1J，製備比較實例 A，以提供標題化合物。如 WO2018226150 中間體 I-2b 第 87 頁中所描述獲得(*S*)-2-氯-7-(1-甲氧基乙基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 3H), 6.44 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.29 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.30 - 3.07 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 5H), 1.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) 。 MS (ESI) m/z 574.1 (M+H)⁺ 。

比較實例 B

(*S*)-1-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(7-(1-甲氧基乙基)-2-甲基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基)脲

【0189】 如 WO2018020474 化合物 142 中所描述製備比較實例 B 。

生物分析

MALT-1 生物化學分析

【0190】 使用淬滅螢光共振能量轉移 (Quench-FRET) 酶分析來測試例示性 MALT-1 抑制劑實例 1 至實例 39 抑制藉由人類 MALT-1 蛋白對具有序列 [TAMRA-PEG2-Leu-Val-Ser-Arg-Gly-Ala-Ala-Ser-PEG2-K(QSY7)]之 MALT1 特異

性淬滅螢光基質進行裂解的能力；其中 TAMRA 為 6-羧基四甲基若丹明，PEG2 為 2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基醯胺連接子，QSY7 為非螢光淬滅染料（賽默飛世爾(Thermo-Fisher)目錄號 Q10193）。藉由將化合物預分配至 384 孔 Proxiplates™（PE 6008289）中進行分析。使用分析緩衝液（25 mM HEPES pH 7.5、1 mM 乙二胺四乙酸、0.8 M 檸檬酸鈉、0.005%牛血清白蛋白（BSA）、2 mM 二硫蘇糖醇（DTT））製備人類 MALT-1（6 nM）且添加至化合物盤中。將盤在室溫下培育 40 分鐘。藉由向盤中添加基質（2 μM）且在室溫下培育 60 分鐘來進行反應。接著使用 PE EnVision®讀取器（Ex.535/Em.590）量測螢光讀數。隨後在表 2 中提供酶分析之結果，且表明本發明之化合物能夠抑制 MALT-1 蛋白酶活性。EC₅₀ 定義為抑制 MALT-1 蛋白酶活性之化合物的半最大有效濃度。

表 2.

實例	酶活性 EC ₅₀ (μM)	實例	酶活性 EC ₅₀ (μM)
1	0.091	21	0.141
2	0.19	22	0.228
3	0.11	23	0.139
4	0.158	24	0.979
5	0.077	25	0.067
6	0.146	26	0.393
7	0.135	27	0.07
8	0.099	28	0.138
9	0.102	29	0.232
10	0.198	30	0.082
11	0.155	31	0.082
12	0.061	32	0.113
13	0.193	33	0.162
14	0.097	34	0.112
15	0.103	35	0.5
16	0.106	36	0.048
17	0.092	37	0.06
18	0.284	38	0.156
19	0.198	39	0.083
20	0.12		

MALT-1 細胞 IL-6 AlphaLISA 分析

【0191】 使用 Perkin Elmer® IL-6 AlphaLISA®偵測套組（PE AL223）進行以下 MALT-1 細胞介白素-6（IL-6）AlphaLISA 分析。IL-6 偵測分析為均相免疫分析，其偵測 MALT-1 依賴性人類 ABC-DLBCL 細胞株 OCI-LY3 中之存在於細胞培養基中之人類 IL-6。將化合物自 30 μM 至 1.5 nM 預分配至黑色 384 孔微量滴定盤（格瑞納（Greiner），781090）中。接著以 50,000 個細胞/毫升之接種密度將活 OCI-LY3 細胞接種於化合物之頂部上。接著將盤置於 37°C 培育箱中持續 48 小時。在 48 小時培育之後，將來自各孔之 2 μL 細胞培養基轉移至白色

ProxiPlates™ (PE 6008289) 中。AlphaLISA 接受體珠粒 (10 µg/mL) 與生物素化 IL-6 抗體 (1 nM) 之新鮮混合物在 AlphaLISA 免疫分析緩衝液中製得且添加至所有孔 (4 µL)。將盤在室溫下培育 60 分鐘。使用分析緩衝液製備鏈黴抗生物素蛋白供體珠粒 (40 µg/mL) 且添加至所有孔 (5 µL)。將盤在室溫下培育 30 分鐘且使用 PE EnVision® 讀取器讀取。結果示於表 3 中。

表 3.

實例	OCI-LY3 IL6 48 小時 抑制 EC ₅₀ (µM)	實例	OCI-LY3 IL6 48 小時 抑制 EC ₅₀ (µM)
1	0.2	21	0.67
2	0.11	22	0.38
3	0.14	23	0.21
4	1.33	24	12.2
5	0.34	25	0.25
6	0.21	26	1.15
7	0.14	27	0.41
8	0.07	28	0.42
9	0.14	29	0.3
10	0.23	30	0.71
11	0.39	31	0.44
12	0.2	32	0.25
13	0.42	33	0.18
14	0.2	34	0.19
15	0.3	35	7.3
16	0.47	36	0.27
17	0.58	37	0.21
18	1.15	38	0.19
19	0.95	39	0.04
20	0.18		

心血管分析

【0192】 使用經硫仲丁比妥鈉鹽 (Inactin) (仲丁硫巴比妥鈉 (thiobutabarbital)) 麻醉、裝有儀器 (股動脈及靜脈插有導管；左心室插入導管)

且使其穩定的雄性史-道二氏大鼠（Sprague-Dawley rat）進行以下心血管分析。在 30 分鐘基線時段之後，以低、中等及高劑量/30 分鐘輸注各化合物。在各劑量輸注結束時獲取血漿樣本。若在任何時間點，動物之平均動脈壓（MAP）降低至低於 70 mmHg，則立即停止輸注，獲取最終血液樣本，且自所有後續時間點之組平均值移除該動物之血液動力學資料。分別對於 MAP 或心率（HR），相對於媒劑之 15%變化視為在生物學上相關。對於 dP/dt@50，相對於媒劑之 20%變化視為生物學上相關。結果示於表 4 中。

表 4.

實例	劑量 (mg/kg)	藥物 (µg/mL SEM)	MAP (%)	HR (%)	dP/dt@50 (%)
1	3	2.32 ± 0.12	-5	-4	5
	10	9.36 ± 0.41	-8	-8	12
	30	24.00 ± 1.63	-16	-17	11
3	3	2.18 ± 0.10	1	-1	0
	10	8.34 ± 0.55	0	-3	3
	30	22.87 ± 2.67	-13	-12	-3
19	3	2.51 ± 0.29	0	-5	-5
	10	8.92 ± 0.73	-1	-5	-5
	30	25.13 ± 0.98	-2	-9	-3
33	3	2.52 ± 0.39	-5	-5	1
	10	11.20 ± 0.60	-5	-7	1
	30	34.10 ± 1.95	-9	-8	7
比較實例 A	3	1.45 ± 0.06	-10	-7	-4
	10	5.15 ± 0.32	-14	-11	-7
	30	12.91 ± 1.71	-22	-18	-6

CYP3A4 誘導分析

【0193】藉由使用定量聚合酶鏈反應（qPCR）分析測定 CYP 3A4 mRNA 之表現量來活體外評估藉由實例之化合物的 CYP 誘導。在第一天，低溫保藏之人類肝細胞在經預溫熱（37°C）之解凍培養基（低溫保藏之肝細胞回收培養基，

Gibco™ CM 7000；賽默飛世爾科技）中解凍，離心（1000 g，持續 10 分鐘）且再懸浮於鋪塗培養基（Gibco™ CM3000 -補充有含 pak 血清之鋪塗肝細胞之補充劑的 Williams 培養基 E；賽默飛世爾科技）中。細胞藉由使用血球計之錐蟲藍排除進行計數且調整至 1.2×10^6 個細胞/微升之細胞密度。此後，將 0.05 μ L 細胞懸浮液等分於 96 孔盤中之每個孔中，得到 60,000 個細胞/孔。盤在鋪塗期間在北-南及東-西方向上振盪。將鋪塗細胞在加濕的細胞培養培育箱中在 37°C/5% CO₂ 下培育 4-6 小時。在此時間期間，將培育培養基（Gibco™ CM4000，細胞維持補充包；賽默飛世爾科技）與適當的 Geltrex™ 蛋白質濃度之 Gibco™ Geltrex™（賽默飛世爾科技）混合。在回收之後，自細胞移除培養基且替換為新鮮製備的培育培養基。將細胞在細胞培養培育箱（37°C/5% CO₂）中培育隔夜。

【0194】次日，藉由將肝細胞維持補充包與 Williams 培養基 E 組合來製備培育培養基。使培養基升溫至 37°C。將實例之化合物的 1000×二甲亞砷化合物儲備液製備為所需濃度。將於二甲亞砷中之 10 mM 化合物儲備液稀釋（1 μ L 至 1 mL CM4000；最終濃度 = 10 μ M）。抽吸重疊培養基且將 0.1 μ L 劑量溶液添加至所需經標記 96 孔盤中。接著向細胞給藥化合物（10 μ M）且以針對奧美拉唑（omeprazole）（Sigma 0104/批次 BCBF-2161V）50 μ M 或針對利福平（rifampicin）（Sigma R3501/批次 011M1159V）10 μ M 的目標濃度下進行原型誘導。陰性對照丙磺舒以 10 μ M 給藥（Sigma P8761/批次 013K0148）。

【0195】第 3 天，執行 RNA 分離。使用 RNA 酶 RNAy 清潔所有表面。使用 MagMAX Express 96 RNA 分離系統（Life Technologies，AM1830）分離總 RNA。簡言之，將肝細胞用 1×磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）洗滌一次。將 145 μ L RNA 裂解緩衝液添加至各孔中且藉由移液若干次來混合各孔。接著將裂解物轉移至 96 孔結合盤之孔中。接著將樣本與來自套組之 20 μ L 磁性珠粒混合。與珠粒結合之 RNA 接著藉由磁性尖端歧管捕獲，且將珠粒用洗滌溶液洗滌。將樣本

用 TURBO™DNA 酶處理。在 TURBO™DNA 酶處理後，將 RNA 再結合至珠粒且用所提供之洗滌緩衝液再洗滌兩次。接著將珠粒乾燥，且將 RNA 用 50 µL 溶離緩衝液溶離。將經溶離之 mRNA 自該等孔轉移至不含 RNA 酶之可密封微量滴定盤且儲存於-80℃下直至使用。

【0196】 在 mRNA 分離之後，使用 Taqman™反轉錄試劑（ThermoFisher Scientific）執行反轉錄（RT）反應。藉由將 2.5 µL 10× RT 緩衝液、5.5 µL 25 mM MgCl₂、5 µL deoxyNTP 混合物、1.25 µL 50 mM 無規六聚體、0.5 µL 2× RNA 酶抑制劑、0.625 µL multiscript RTase（50U/µL）及 0.625 µL 水混合來製備 RT 主混合物。將一等分試樣之 RT 混合物（16 µL）及一等分試樣之 mRNA 樣本（9 µL）添加至 96 孔盤之各孔中。使用來自 Applied Biosystems 之 SimpliAmp™ Thermal 循環器 PCR 系統 VILA7 在以下條件下進行反轉錄：區段 1：25℃下保持 10 分鐘；區段 2：45℃下保持 45 分鐘；區段 3：95℃下保持 5 分鐘；及區段 4：保持在 4℃下；其中各區段 1 個循環。

【0197】 此後，使用 Applied Biosystems QuantStudio 7 Flex 系統（Applied Biosystem，加利福尼亞州福斯特城（Foster City, CA））執行 TaqMan™ qPCR。自 Applied Biosystems 購得 TaqMan™ Fast Advanced 主混合物及基因表現分析引子（用於 CYP3A4 之 HS00604506_m1（賽默飛世爾），及 HS02758991_g1 hGAPDH（賽默飛世爾）作為對照，亦即甘油醛-3-磷酸去氫酶）。PCR 反應混合物包括經稀釋之 cDNA（2 µL）及 18 µL TaqMan™ qPCR 主混合物（10 µL TaqMan™ Fast Advanced 主混合物、1 µL 基因表現引子探針混合物、7 µL 不含核酸酶之水）。qPCR 熱循環條件：區段 1: 50℃下保持 10 分鐘；區段 2: 95℃下保持 3 分鐘；隨後為 40 個週期的區段 3：95℃下保持 15 秒及區段 4：60℃下保持 1 分鐘。

【0198】 使用比較性定量即時聚合酶鏈反應（qPCR）測定藉由用化合物進行處理所引起之 CYP 同功型 mRNA 之倍數誘導。此方法計算了相較於媒劑（0.1%

DMSO) 之 CYP 倍數誘導且作為陽性對照利福平之反應百分比。倍數誘導=處理物倍數/媒劑對照倍數。陽性對照百分比=(處理物之倍數誘導- 1)/(利福平之倍數誘導- 1)。

表 5.

實例	陽性對照之 CYP3A4 倍數誘導% (%)	實例	陽性對照之 CYP3A4 倍數誘導% (%)
1	1.45 (5.46)	21	1.29 (5.55)
2	1.13 (2.19)	22	1.09 (1.16)
3	1.12 (1.75)	23	0.677 (-4.35)
4	1.98 (16.1)	24	1.49 (7.62)
5	1.77 (15.3)	25	1.16 (2.45)
6	1.4 (5.46)	26	1.17 (2.57)
7	1.93 (12.7)	27	1.47 (7.55)
8	1.53 (9.23)	28	2.24 (15.1)
9	0.548 (-5.95)	29	3.29 (27.8)
10	8.24 (84.8)	30	1.49 (5)
11	2.59 (20)	31	1.37 (4.87)
12	3.65 (31)	32	1.2 (2.56)
13	3.19 (34.8)	33	2.72 (20.2)
14	2.71 (27.3)	34	2.11 (13)
15	0.413 (-4.74)	35	2.45 (17)
16	未測定	36	1.9 (14.4)
17	未測定	37	2.19 (19)
18	2.8 (16.5)	38	2.72 (19.9)
19	0.985 (-0.162)	39	2.29 (14.9)
20	1.38 (4.08)	比較實例 B	2.32 (25.3)

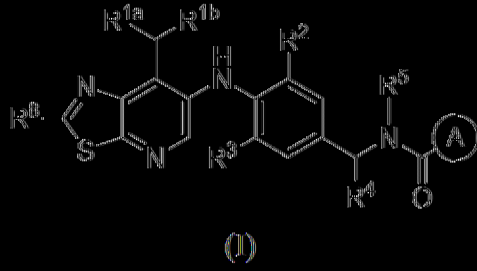
【0199】 應瞭解以上實施方式及隨附實例僅僅為說明性且不應視為限制本揭示案之範疇，本揭示案之範疇僅由隨附申請專利範圍及其等效物界定。對揭示之實施例之各種改變及修改對於本領域中熟習此項技術者而言將顯而易見。此類改變及修改可在不背離其精神及範疇的情況下進行。本文所引用之所有出版物、專利及專利申請案均出於所有目的特此藉由引用以其整體併入。

【符號說明】

【0200】 無

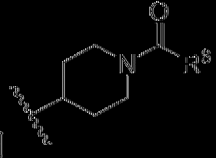
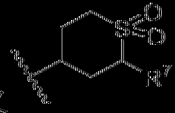
(發明申請專利範圍)

〔請求項 1〕一種通式 (I) 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



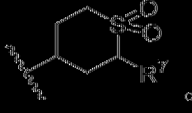
其中：

- R^{1a}係選自由 OCH₃ 及 CH₃ 組成之群組；
- R^{1b}係選自由 CH₃、CHF₂ 及 CF₃ 組成之群組；
- R²係選自由 H 及 F 組成之群組；
- R³係選自由 H 及 F 組成之群組；
- R⁴係選自由 CHF₂ 及 CF₃ 組成之群組；
- R⁵為 C₁-C₄烷基；

環 A 為選自由  及  組成之群組的環；

- R⁶係選自由 C₁-C₄烷基及 C₁-C₄經烷基組成之群組；
- R⁷係選自由 H 及 C₁-C₄烷基組成之群組；且
- R⁸係選自由 CHF₂ 及 CH₃ 組成之群組。

〔請求項 2〕如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為



- 〔請求項 3〕如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R²為 H。
- 〔請求項 4〕如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R³為 H。
- 〔請求項 5〕如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{1a}為

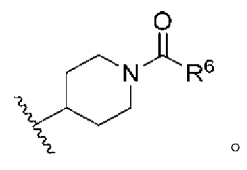
OCH₃。

【請求項 6】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{1b} 為 CHF₂。

【請求項 7】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁴ 為 CF₃。

【請求項 8】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁵ 為甲基。

【請求項 9】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為



【請求項 10】 如請求項 9 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{1a} 為 OCH₃。

【請求項 11】 如請求項 9 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{1b} 為 CHF₂。

【請求項 12】 如請求項 9 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁶ 為 C₁-C₄烷基。

【請求項 13】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁸ 為 CH₃。

【請求項 14】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R² 為 H，R³ 為 H，且 R⁴ 為 CF₃。

【請求項 15】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{1a} 為 OCH₃，R^{1b} 為 CHF₂，R² 為 H，R³ 為 H，R⁴ 為 CF₃，且 R⁵ 為甲基。

【請求項 16】 如請求項 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁴ 為 CF₃，且 R⁵ 為甲基。

【請求項 17】如請求項 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R² 為 H，

R^3 為 H， R^4 為 CF_3 ，且 R^5 為甲基。

【請求項 18】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群組：

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1S)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；

N-乙基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1R)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[3,5-二氟-4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[3-氟-4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1S)-2,2,2-三氟-

1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1R)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1S)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({2-(二氟甲基)-7-[(1S)-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-[(1S)-1-(4-{7-(1,1-二氟丙-2-基)-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基]-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)-3-氟苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基-1,1-二側氧基-1λ⁶-噻烷-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-(羥基乙醯基)-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-(3-羥基丙醯基)-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-(2,3-二羥基丙醯基)-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-[(2R)-2-羥基丙醯基]-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-[(2S)-2-羥基丙醯基]-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-[(2R)-2,3-二羥基丙醯基]-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1-(羥基乙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-[(2S)-2,3-二羥基丙醯基]-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1S)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2-二氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-[4-({7-[(1S)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-1-(羥基乙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-{(1S)-1-[4-({7-[(1S)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-(羥基乙醯基)-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1R)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-甲基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({7-[(1R)-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺；

N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1-(羥基乙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

1-乙醯基-N-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-({2-甲基-7-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺；

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；及

N-甲基-1,1-二側氧基-N-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({2-甲基-7-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基][1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基}胺基)苯基]乙基}-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

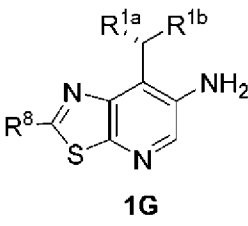
【請求項 19】如請求項 1 之化合物，其中該化合物為 *N*-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 20】如請求項 1 之化合物，其中該化合物為 *N*-{(1S)-1-[4-({7-[(1R)-2,2-二氟-1-甲氧基乙基]-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -噻烷-4-甲醯胺。

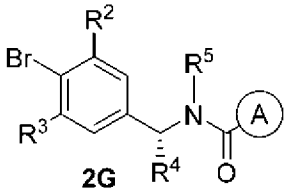
【請求項 21】一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項 1 之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之載劑之組合。

【請求項 22】一種用於治療個體之活化 B 細胞樣亞型瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (ABC-DLBCL) 的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如請求項 1 之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

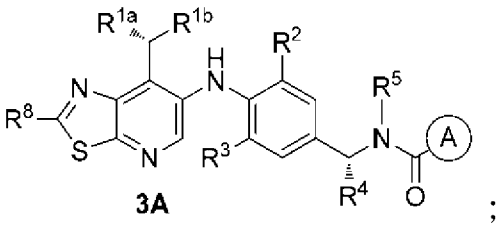
【請求項 23】一種合成如請求項 1 之式 (3A) 化合物之方法，其藉由在鹼



及催化劑存在下使式（1G）化合物 **1G** 與式（2G）化合物

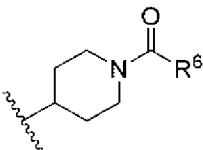
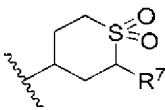


在溶劑中反應來進行，以形成式（3A）化合物



其中：

- R^{1a}係選自由 OCH₃ 及 CH₃ 組成之群組；
- R^{1b}係選自由 CH₃、CHF₂ 及 CF₃ 組成之群組；
- R²係選自由 H 及 F 組成之群組；
- R³係選自由 H 及 F 組成之群組；
- R⁴係選自由 CHF₂ 及 CF₃ 組成之群組；
- R⁵為 C₁-C₄ 烷基；

環 A 為選自由  及  組成之群組的環；

- R⁶係選自由 C₁-C₄ 烷基及 C₁-C₄ 羥烷基組成之群組；
- R⁷係選自由 H 及 C₁-C₄ 烷基組成之群組；且
- R⁸係選自由 CHF₂ 及 CH₃ 組成之群組。

【請求項 24】 如請求項 23 之方法，其中該溶劑為 1,4-二噁烷。

【請求項 25】 如請求項 23 之方法，其中該反應在大於約 20℃ 之溫度下進行。

【請求項 26】 如請求項 23 之方法，其中該鹼為碳酸鈉。

【請求項 27】 如請求項 23 之方法，其中該溫度為約 90°C。