



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I704148 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：106134611

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)****A61K31/437 (2006.01)****A61K31/444 (2006.01)****A61K31/496 (2006.01)****A61K31/4985(2006.01)****A61K31/501 (2006.01)****A61K31/506 (2006.01)****A61K31/5377(2006.01)****A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2016/10/10

美國

62/406,252

2017/01/18

美國

62/447,850

2017/04/27

美國

62/491,164

2017/09/06

美國

62/554,817

2017/09/29

美國

62/566,093

(71)申請人：美商亞雷生物製藥股份有限公司(美國) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)
美國

(72)發明人：安德魯斯 史蒂文 W ANDREWS, STEVEN W. (US)；雅羅那 尚恩 ARONOW, SEAN (US)；布萊克 詹姆士 F BLAKE, JAMES F. (US)；布蘭德胡柏 芭芭拉 J BRANDHUBER, BARBARA J. (US)；庫克 亞當 COOK, ADAM (US)；哈斯 茱莉亞 HAAS, JULIA (US)；江 育童 JIANG, YUTONG (US)；科拉柯斯基 蓋比爾 R KOLAKOWSKI, GABRIELLE R. (US)；麥克法汀 伊麗莎貝斯 A MCFADDIN, ELIZABETH A. (US)；麥克肯尼 梅根 L MCKENNEY, MEGAN L. (US)；麥克那提 歐瑞恩 T MCNULTY, OREN T. (US)；麥特卡菲 安德魯 T METCALF, ANDREWS T. (US)；摩瑞諾 大衛 A MORENO, DAVID A. (US)；唐 東尼 P TANG, TONY P. (US)；任 力 REN, LI (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2012/0277247A1

審查人員：唐韶璞

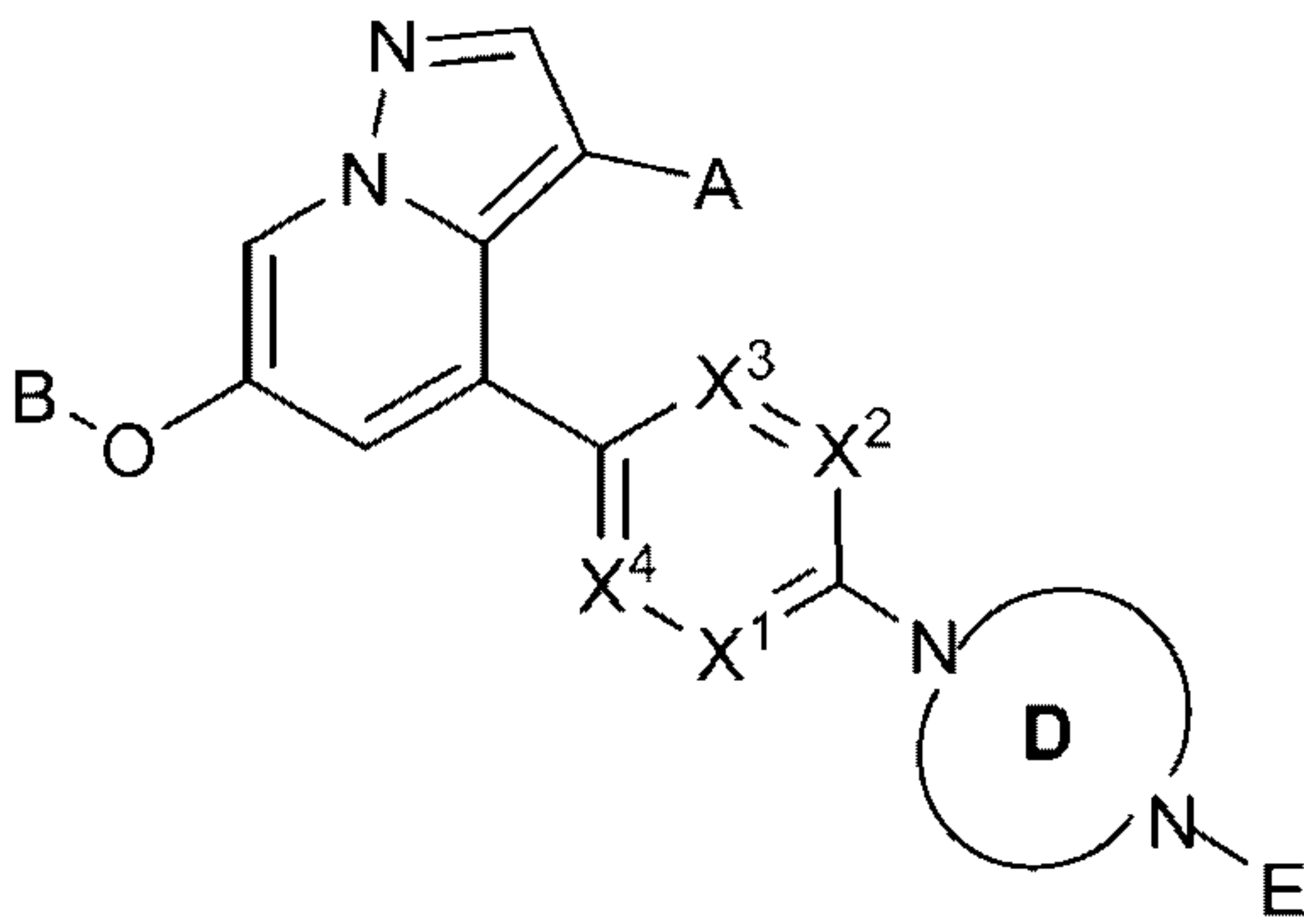
申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 701 頁

(54)名稱

作為 R E T 激酶抑制劑之經取代吡唑并[1,5-A]吡啶化合物

(57)摘要

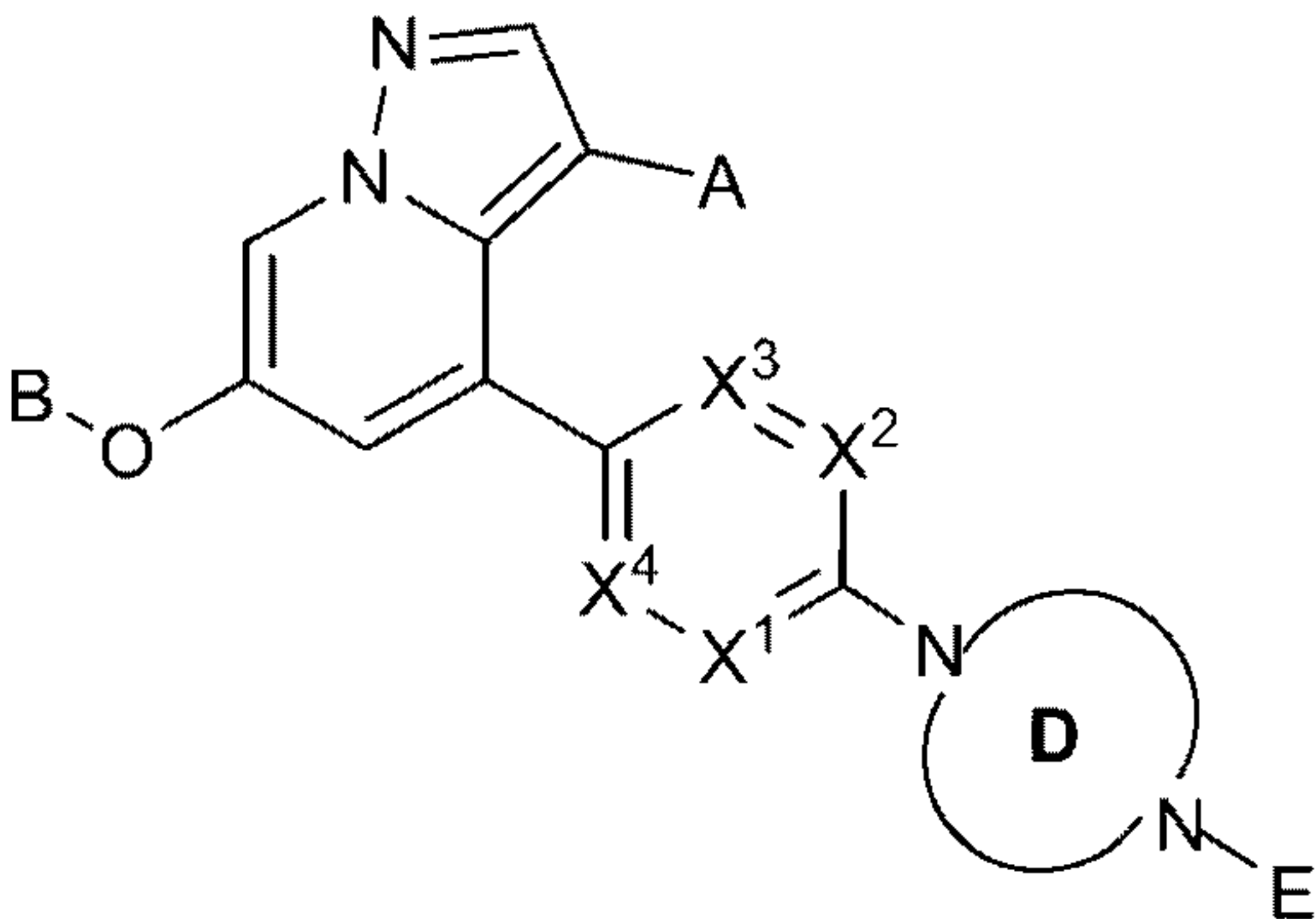
本文提供式 I 化合物：



I

以及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 A、B、X¹、X²、X³、X⁴、環 D 及 E 具有說明書中所指定的含義，其為 RET 激酶抑制劑且適用於治療及預防能用 RET 激酶抑制劑治療的疾病，包括 RET 相關疾病及病症。

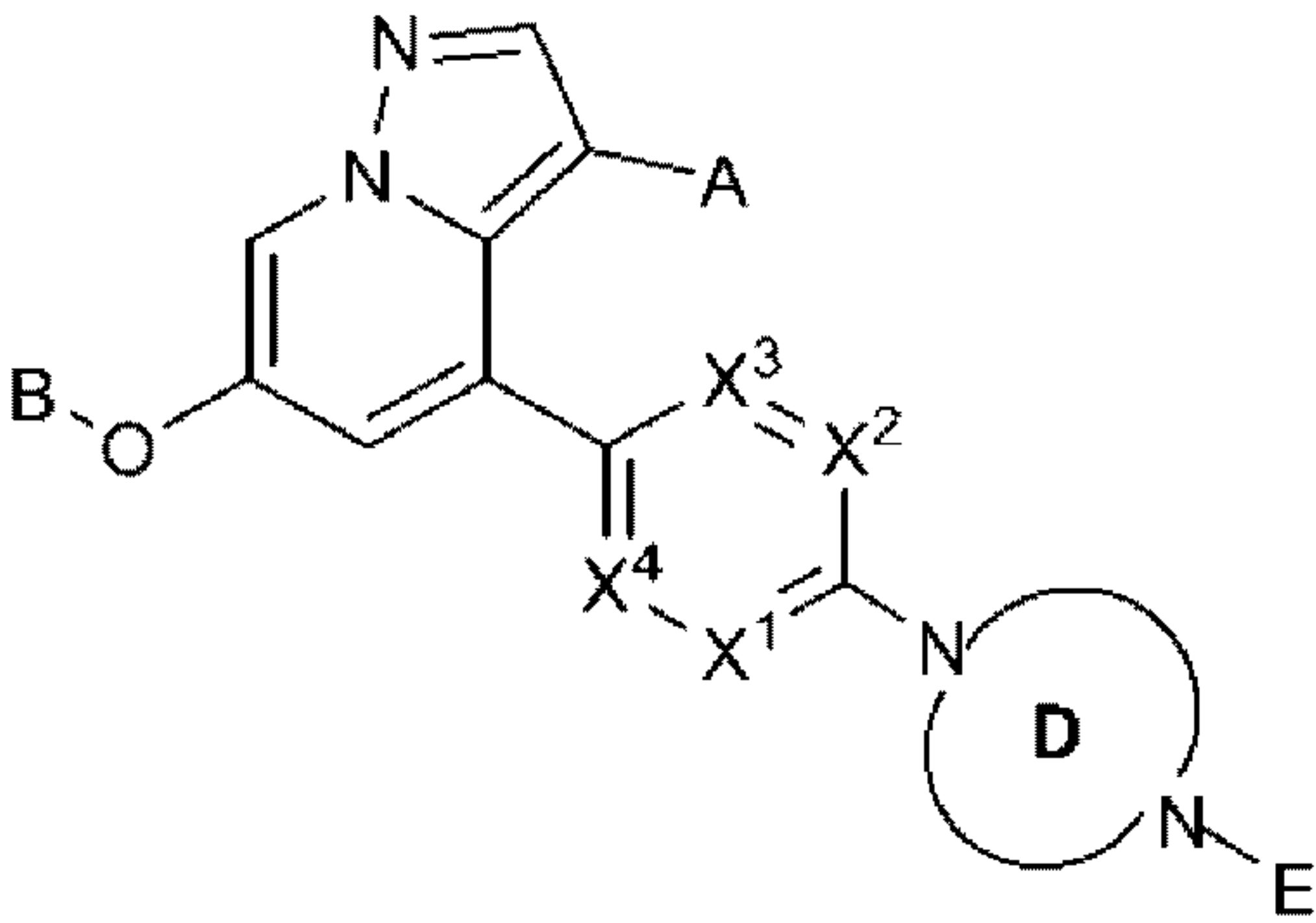
Provided herein are compounds of the Formula I:



I

and stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, in which A, B, X¹, X², X³, X⁴, Ring D, and E have the meanings given in the specification, which are inhibitors of RET kinase and are useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a RET kinase inhibitor, including RET-associated diseases and disorders.

特徵化學式：



I



公告本

I704148

【發明摘要】

【中文發明名稱】

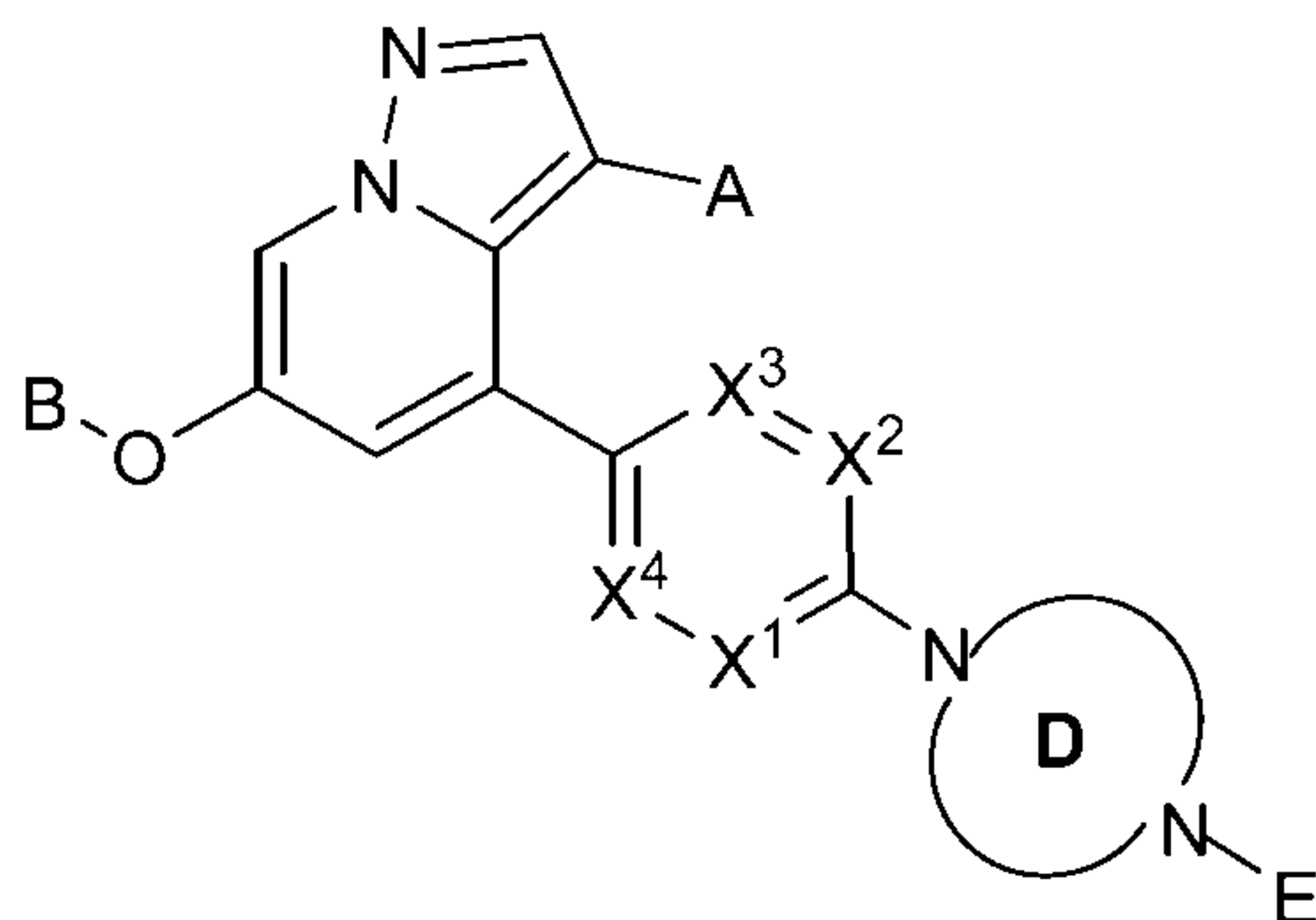
作為RET激酶抑制劑之經取代吡唑并[1,5-A]吡啶化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINE COMPOUNDS AS
RET KINASE INHIBITORS

【中文】

本文提供式I化合物：

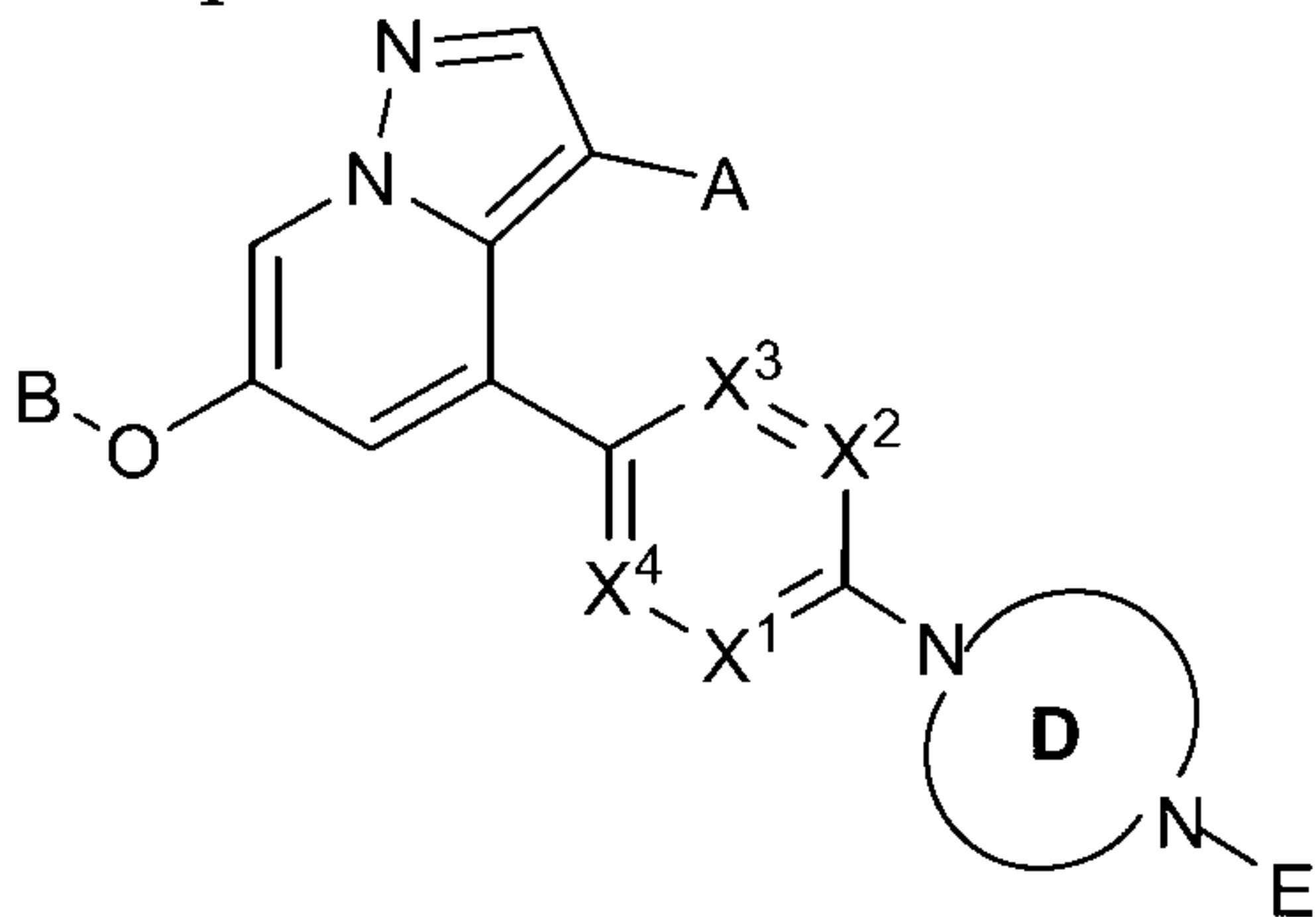


I

以及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中A、B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、環D及E具有說明書中所指定的含義，其為RET激酶抑制劑且適用於治療及預防能用RET激酶抑制劑治療的疾病，包括RET相關疾病及病症。

【英文】

Provided herein are compounds of the Formula I:



I

and stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, in which A, B, X¹, X², X³, X⁴, Ring D, and E have the meanings given in the specification, which are inhibitors of RET kinase and are useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a RET kinase inhibitor, including RET-associated diseases and disorders.

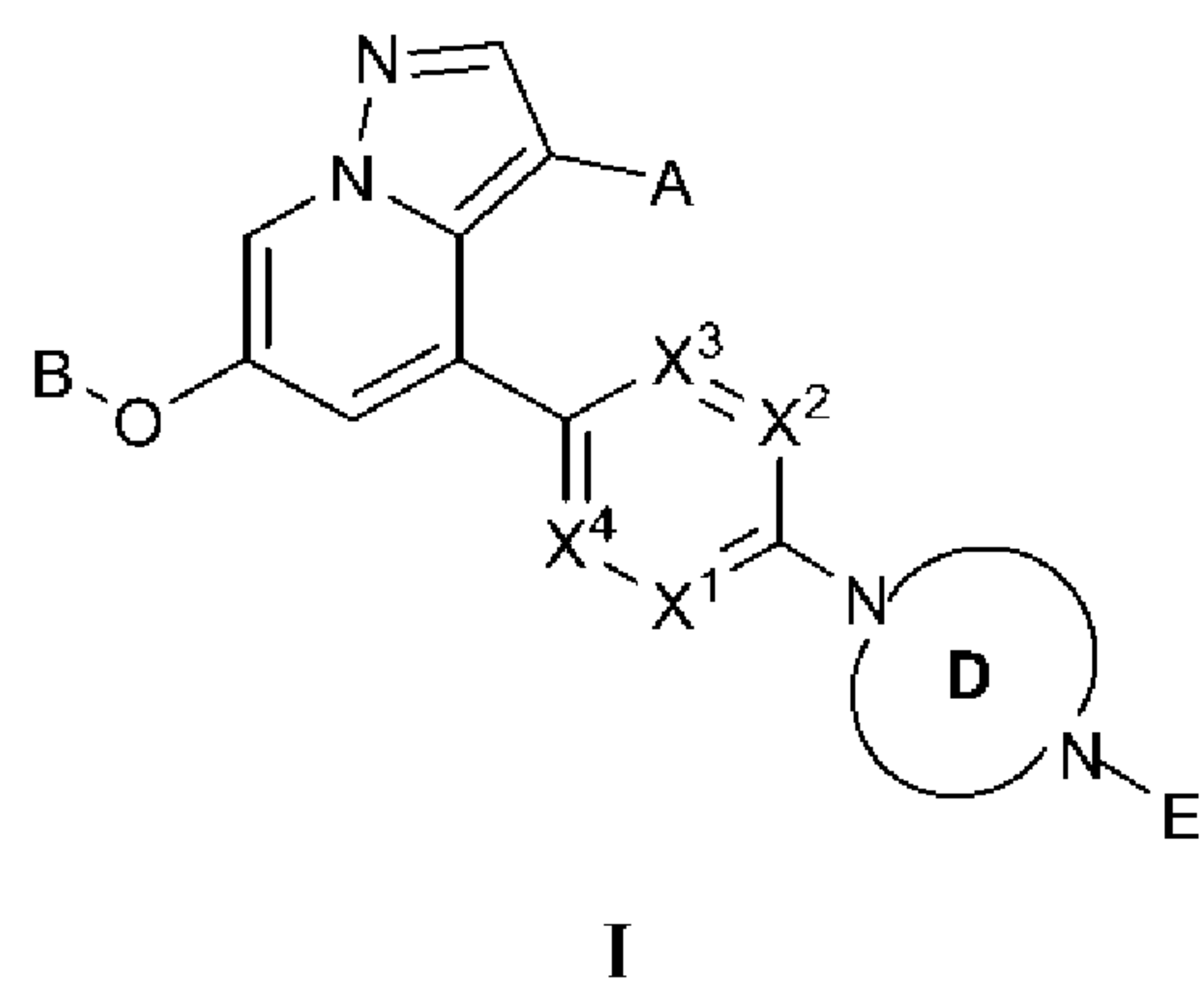
【指定代表圖】

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】

作為RET激酶抑制劑之經取代吡唑并[1,5-A]吡啶化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINE COMPOUNDS AS
RET KINASE INHIBITORS

【技術領域】

【先前技術】

本發明係關於展現轉染重排(RET)激酶抑制的新穎化合物、包含該等化合物之醫藥組合物、製備該等化合物之方法，及該等化合物用於治療中的用途。更特定言之，其係關於經取代之吡唑并[1,5-a]吡啶化合物，該等化合物適用於治療及預防可用RET激酶抑制劑治療的疾病，包括RET相關疾病及病症。

RET是一種屬於酪胺酸激酶超家族之單程跨膜受體，其為若干種組織及細胞類型之正常發育、成熟及維持所必需(Mulligan, L. M., *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14, 173-186)。RET激酶之細胞外部分含有涉及配位體結合之四個鈣依賴性鈣黏素樣重複及RET胞外域正確摺疊所需之近膜富半胱胺酸區域，而該受體之細胞質部分包括兩個酪胺酸激酶子域。

RET信號傳導藉由神經膠質細胞株衍生之神經營養因子(GDNF)家族配位體(GFL)中之一組可溶蛋白質的結合來介導，該等蛋白質亦包括神經秩蛋白(neurturin, NTRN)、青蒿琥酯(artemin, ARTN)及珀瑟芬(persephin, PSPN)(Arighi等人, *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2005, 16, 441-67)。不同於其他受體酪胺酸激酶，RET不直接結合至GFL且需要另

一種共受體：亦即，四種GDNF家族受體- α (GFR α)家族成員之一，其藉由糖基化磷脂醯肌醇鍵聯繫栓至細胞表面。GFL與GFR α 家族成員形成二元複合物，該等複合物又結合至RET且將其募集至被稱為脂質筏的富膽固醇膜子域，其中發生RET信號傳導。

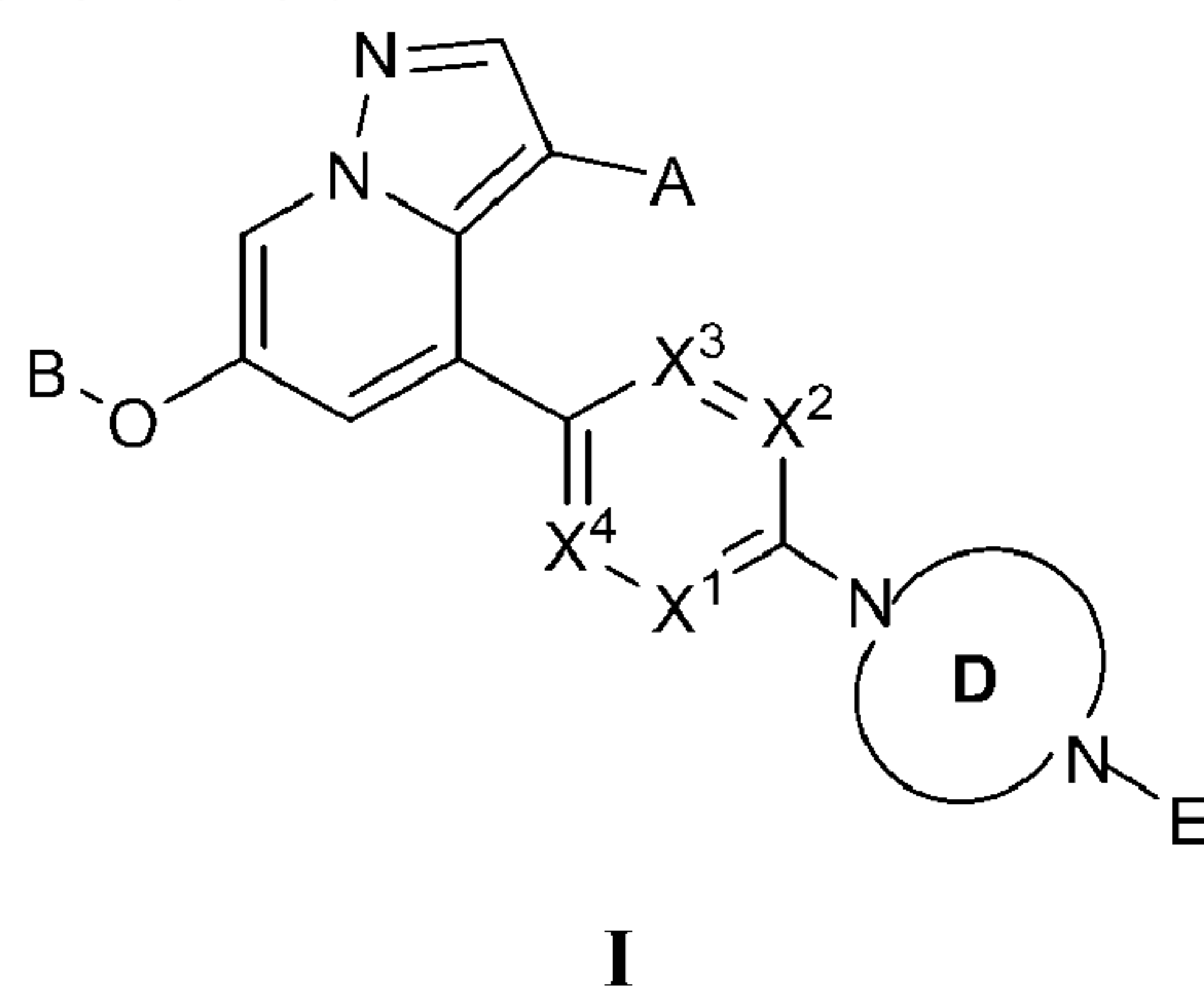
配位體-共-受體複合物結合後，細胞內酪胺酸殘基上之RET二聚化及自體磷酸化募集接附子及信號傳導蛋白質刺激多個下游路徑。接附蛋白結合至此等對接位點引起Ras-MAPK及PI3K-Akt/mTOR信號傳導路徑活化，或引起泛素連接酶之CBL家族募集，該等連接酶在RET介導功能之RET下調中起作用。

異常RET表現及/或活性已展示於不同癌症及胃腸病症中，諸如大腸急躁症(IRS)。

【發明內容】

現已發現經取代之吡啶并[1,5-a]吡啶化合物為RET激酶抑制劑，且適用於治療疾病，諸如增殖性疾病，包括癌症。

相應地，本文提供式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中A、B、X¹、X²、X³、X⁴及環D如本文所定義。

本文亦提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受

之鹽或溶劑化物與醫藥學上可接受之稀釋劑或載體之混合物。

本文亦提供一種活體外或活體內抑制細胞增殖之方法，該方法包含使細胞與有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物接觸。

本文亦提供一種治療需要此類治療之患者之RET相關疾病或病症的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物。

本文亦提供一種治療需要此類治療之患者之癌症及/或抑制其相關轉移的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物。

本文亦提供一種治療需要此類治療之患者之大腸急躁症(IBS)及/或與其IBS相關之疼痛的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物。

亦提供一種向癌症患者提供支持性照護之方法，包括預防或最小化與治療(包括化學治療性治療)相關之胃腸病症，諸如腹瀉，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物。

本文亦提供用於療法中的如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物。

本文亦提供用於治療癌症及/或抑制與特定癌症相關之轉移的如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物。

本文亦提供用於治療大腸急躁症(IBS)或IBS相關疼痛的如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物。

亦提供用於向癌症患者提供支持性照護的如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物，包括預防或最小化與治療(包括化學治療性治療)相關之胃腸病症，諸如腹瀉。

本文亦提供用於抑制RET激酶活性的式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

本文亦提供用於治療RET相關疾病或病症的如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物。

本文亦提供如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物用於製造供治療癌症及/或抑制與特定癌症相關之轉移用之藥劑的用途。

本文亦提供如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物用於製造供治療大腸急躁症(IBS)或IBS相關疼痛用之藥劑的用途。

本文亦提供如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於向癌症患者提供支持性照護，包括預防或最小化與治療(包括化學治療性治療)相關之胃腸病症，諸如腹瀉。

本文亦提供如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物用於製造供抑制RET激酶活性用之藥劑的用途。

本文亦提供如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物用於製造供治療RET相關疾病或病症用之藥劑的用途。

本文亦提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，該方法包含(a)確

定該癌症是否與RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常相關(例如RET相關癌症)；及(b)若確定該癌症是否與RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常相關，則向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物。

本文亦提供一種用於治療有需要之患者之癌症(例如RET相關癌症，諸如具有一或多個RET抑制劑抗性突變之RET相關癌症)的醫藥組合，包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物；(b)其他治療劑；及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物及其他治療劑調配成同時、分開或依序使用的個別組合物或劑量用於治療癌症，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物與其他治療劑之量合起來有效治療癌症。本文亦提供包含此類組合之醫藥組合物。本文亦提供此類組合用於製備供治療癌症用之藥劑的用途。本文亦提供包含此類組合作為同時、分開或依序使用之組合製劑的商業包裝或產品；及治療有需要之患者之癌症的方法。

本文亦提供一種逆轉或預防針對抗癌藥物之獲得性抗性的方法，包含向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物，該患者處於形成針對抗癌藥物之抗性的風險中或已獲得針對該抗癌藥物的抗性。在一些實施例中，向該患者投與一定劑量之抗癌藥物(例如與一定劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物基本上同時投與該患者)。

本文亦提供一種延遲及/或預防個體出現對抗癌藥物具抗性之癌症的方法，包含在投與有效量之該抗癌藥物之前、期間或之後，向該個體投與

有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

本文亦提供一種治療患有癌症之個體之方法，該癌症對抗癌藥物產生抗性之可能性增加，該方法包含在投與(b)有效量之該抗癌藥物之前、期間或之後，向該個體投與(a)有效量之式I化合物。

亦提供治療患有RET相關癌症之個體的方法，該癌症具有一或多個使癌症對第一RET抑制劑之抗性增強的RET抑制劑抗性突變(例如胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E，及/或表3及4中所列之一或多個RET抑制劑抗性突變)，方法包括在投與另一種抗癌藥物(例如第二RET激酶抑制劑)之前、期間或之後，投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

亦提供治療患有RET相關癌症之個體的方法，包括在投與另一種抗癌藥物(例如第一RET激酶抑制劑)之前、期間或之後，投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

本文亦提供一種治療有需要之患者之大腸急躁症(IBS)的方法，該方法包含(a)確定該IBS是否與RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常相關；及(b)若確定該IBS與RET基因、RET激酶或其表現或活性或含量之調節異常相關，則向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物。

本文亦提供一種用於治療有需要之患者之大腸急躁症(IBS)的醫藥組合，包含投與(a)通式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物；(b)另一種治療劑及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其同時、分開或依序使用以便治療IBS，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物的量及另一種治療劑的量合起來有效治療IBS。本文亦提供

包含此類組合之醫藥組合物。本文亦提供此類組合用於製備供治療IBS用之藥劑的用途。本文亦提供包含此類組合作為同時、分開或依序使用之組合製劑的商業包裝或產品；及治療有需要之患者之IBS的方法。

本文亦提供一種製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物的方法。

本文亦提供藉由如本文所定義之化合物製備方法獲得的式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。本文描述用於本發明之方法及材料；亦可使用此項技術中已知之其他適合方法及材料。該等材料、方法及實例僅具說明性且不希望具限制性。本文提及之所有公開案、專利申請案、專利、序列、資料庫項目及其他參考文獻均以全文引用之方式併入。在有抵觸的情況下，將以本說明書(包括定義)為準。

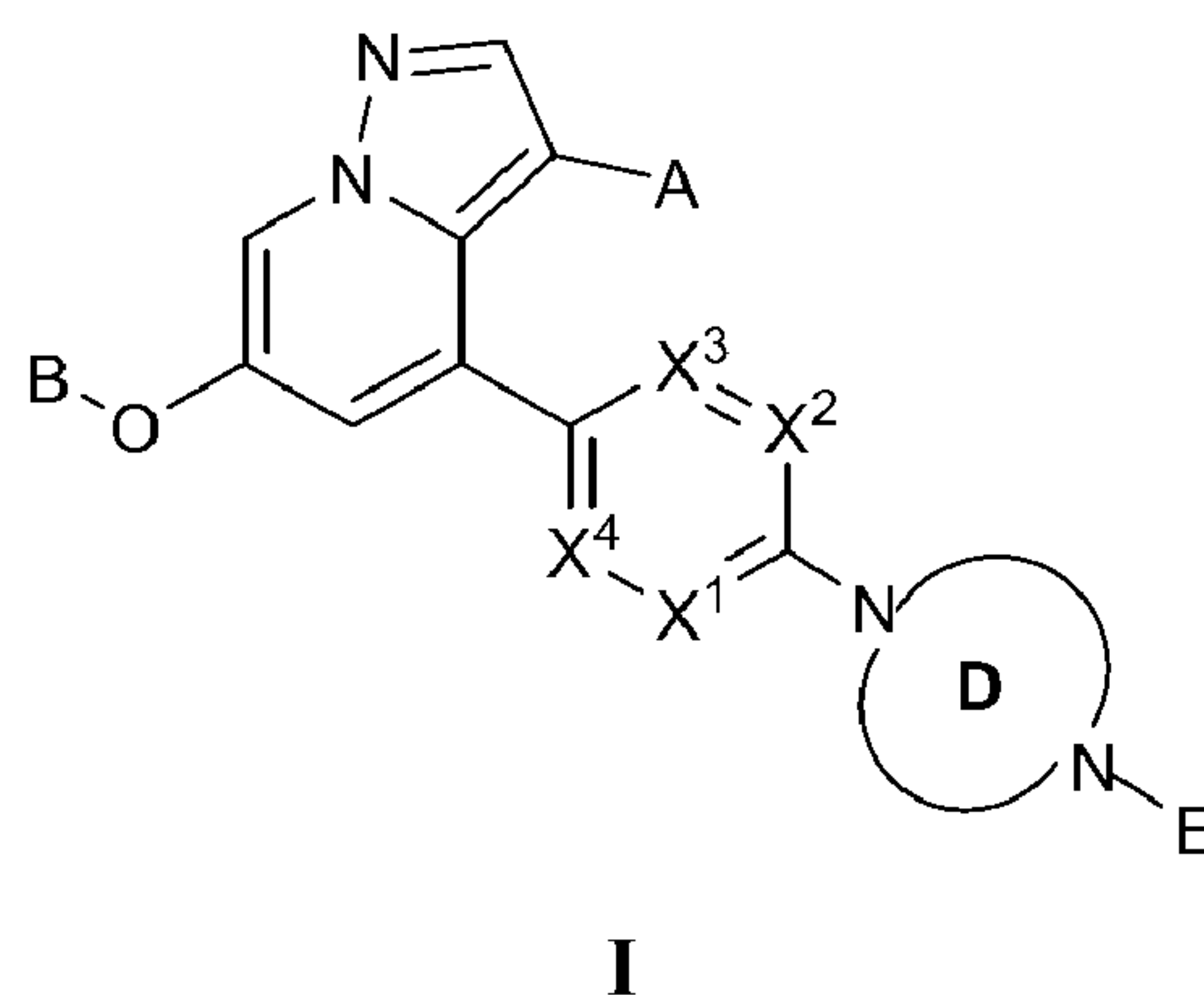
自以下實施方式及圖式及申請專利範圍將顯而易見本發明之其他特點及優點。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張以下美國臨時申請案之優先權：2017年9月29日申請之第62/566,093號；2017年9月6日申請之第62/554,817號；2017年4月27日申請之第62/491,164號；2017年1月18日申請之第62/447,850號；及2016年10月10日申請之第62/406,252號，該等臨時申請案以全文引用的方式併入本文中。

本文提供式I化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中：

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為CH、CF、CCH₃或N，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中之零、一或兩者為N；

A 為 H、CN、Cl、CH₃-、CH₃CH₂-、環丙基、-CH₂CN 或 -CH(CN)CH₃；

B 為

(a) 氫，

(b) 視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基，

(c) 經基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟或C3-C6亞環烷基環取代，

(d) 二經基C3-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代，

(e) 視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，

(f) (R¹R²N)C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經OH取代且其中R¹及R²獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)；

(g) hetAr¹C1-C3烷基-，其中hetAr¹為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選擇之C1-C6烷基取代基取代；

(h) (C3-C6環烷基)C1-C3烷基-，其中該環烷基視情況經OH取代，

(i) (hetCyc^a)C1-C3烷基-，

(j) hetCyc^a-，

(k) C3-C6環烷基-，其中該環烷基視情況經OH取代，

(l) (C1-C4烷基)C(=O)O-C1-C6烷基-，其中C1-C4烷基及C1-C6烷基部分各視情況且獨立地經1-3個氟取代，或

(m) (R¹R²N)C(=O)C1-C6烷基-，其中R¹及R²獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)；

hetCyc^a-為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子且視情況經一或多個取代基取代之4員至6員雜環，該等取代基獨立地選自OH、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-及氟，或其中hetCyc^a經側氧基取代；

環D為(i)具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環；(ii)具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7-8員飽和橋接雜環；(iii)具有兩個環氮原子的7-11員飽和螺雜環；或(iv)具有兩個環氮原子的9-10員飽和雙環稠合雜環，其中該等環各視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基的基團，(b)C3-C6亞環烷基環，或(c)側氧基；

E為

(a)氫，

(b)視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基，

(c)視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，

(d) (C1-C6 烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經 1-3 個氟或 $R^g R^h N$ -取代基取代，其中 R^g 及 R^h 獨立地為 H 或 C1-C6 烷基，

(e) 視情況經 1-3 個氟取代之(經基 C2-C6 烷基)C(=O)-，

(f) (C1-C6 烷氧基)C(=O)-，

(g) (C3-C6 環烷基)C(=O)-，其中該環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、OH 及 (C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-，或該環烷基經具有 1-3 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 5 至 6 員雜芳基環取代，

(h) Ar^1 C1-C6 烷基-，

(i) Ar^1 (C1-C6 烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經 OH、經基 C1-C6 烷基-、C1-C6 烷氧基、 $R^m R^n N$ - 或 $R^m R^n N-CH_2$ -取代，其中各 R^m 及 R^n 獨立地為 H 或 C1-C6 烷基，

(j) $hetAr^2$ C1-C6 烷基-，其中該烷基部分視情況經 1-3 個氟取代，

(k) $hetAr^2$ (C1-C6 烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經 OH、經基 C1-C6 烷基- 或 C1-C6 烷氧基取代，

(l) $hetAr^2$ C(=O)-，

(m) $hetCyc^1$ C(=O)-，

(n) $hetCyc^1$ C1-C6 烷基-，

(o) $R^3 R^4 NC(=O)-$ ，

(p) $Ar^1 N(R^3)C(=O)-$ ，

(q) $hetAr^2 N(R^3)C(=O)-$ ，

(r) (C1-C6 烷基)SO₂-，其中該烷基部分視情況經 1-3 個氟取代，

(s) Ar^1 SO₂-，

(t) $\text{hetAr}^2\text{SO}_2-$,

(u) N-(C1-C6烷基)吡啶酮基 ,

(v) $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})-$,

(w) $\text{Ar}^1\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$,

(x) (C3-C6環烷基)(C1-C6烷基) $\text{C}(=\text{O})-$,

(y) (C3-C6環烷基)(C1-C6烷基) SO_2- , 其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代 ,

(z) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{SO}_2-$,

(aa) $\text{hetCyc}^1-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$,

(bb) $\text{hetCyc}^1\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$,

(cc) hetAr^2 , 或

(dd) C3-C6環烷基 ;

Ar^1 為視情況經一或多個取代基取代之苯基 , 該等取代基獨立地選自由以下組成之群 : 鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、 $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, 其中 R^e 及 R^f 獨立地為H、C1-C6烷基、 $(\text{R}^p\text{R}^q\text{N})\text{C1-C6烷氧基}-$, 其中 R^p 及 R^q 獨立地為H或C1-C6烷基 , 及 $(\text{hetAr}^a)\text{C1-C6烷基}-$, 其中 hetAr^a 為具有1-2個環氮原子的5至6員雜芳基環 , 或 Ar^1 為與5至6員雜環稠合之苯環 , 該雜環具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子 ;

hetAr^2 為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環或具有1-3個環氮原子之9-10員雙環雜芳基環 , 其中 hetAr^2 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代 : 鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-

C6烷氧基)C1-C6烷基-(視情況經1-3個氟取代)、 $R^e R^f N-$ ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為H或C1-C6烷基、OH、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷氧基-及C3-C6環烷基；

hetCyc¹為具有1-2個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4至6員飽和雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷氧基及鹵素的取代基取代；

R^3 為H或C1-C6烷基；及

R^4 為C1-C6烷基。

對於本文所用的複雜化學名稱，取代基的命名位於其所連接之基團之前。舉例而言，甲氧基乙基包含具有甲氧基取代基之乙基主鏈。

術語「鹵素」意謂-F (在本文中有時稱為「氟」或「氟」)、-Cl、-Br及-I。

如本文所用，術語「C1-C3烷基」、「C1-C6烷基」、「C2-C6烷基」及「C3-C6烷基」係指分別具有一至三個、一至六個、兩至六個或三至六個碳原子的直鏈或分支鏈飽和單價烴基。實例包括(但不限於)甲基、乙基、1-丙基、異丙基、1-丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、2-甲基-2-丙基、戊基、新戊基及己基。

如本文所用，術語「C1-C6烷氧基」係指具有一至六個碳原子之直鏈或分支鏈飽和單價烷氧基，其中該基團位於氧原子上。實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基及第三丁氧基。

如本文所用，術語「(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-」及「(C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-」係指分別具有一至六個碳原子或兩至六個碳原子的直鏈或分支鏈飽和單價基團，其中碳原子之一經如本文所定義之(C1-C6烷氧

基)基團取代。實例包括甲氧基甲基(CH₃OCH₂-)及甲氧基乙基(CH₃OCH₂CH₂-)。

如本文所用，術語「經基C1-C6烷基-」及「經基C2-C6烷基-」係指分別具有一至六個或兩至六個碳原子的直鏈或分支鏈飽和單價烷基，其中碳原子之一經經基取代。

如本文所用，術語「二經基C3-C6烷基」係指具有三至六個碳原子的直鏈或分支鏈飽和單價烷基，其中兩個碳原子經經基取代。

如本文所用，術語「(R¹R²N)C1-C6烷基-」及「(R¹R²N)C2-C6烷基-」分別指如本文所定義之C1-C6烷基或C2-C6基團，其中碳原子之一經R¹R²N-基團取代，其中R¹及R²如本文所定義。

如本文所用，術語「hetAr¹C1-C6烷基-」係指如本文所定義之C1-C6烷基，其中碳原子之一經hetAr¹基團取代，其中hetAr¹如本文所定義。

如本文所用，術語「C3-C6環烷基」係指環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

如本文所用，術語「(C3-C6環烷基)C1-C3烷基-」及「(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-」分別指如本文所定義之C1-C3烷基或C1-C6基團，其中碳原子之一經如本文所定義之C3-C6環烷基環取代。

如本文所用，術語「C3-C6亞環烷基環」係指具有三至六個碳之二價碳環。後綴「亞基」係指藉由自同一碳原子移除兩個氫原子而衍生自飽和經的二價基團。

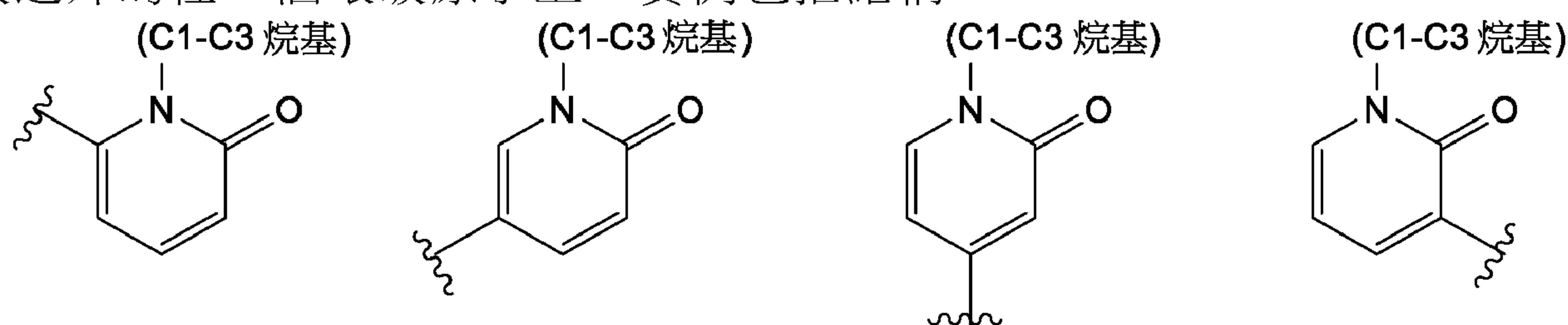
如本文所用，術語「(hetCyc^a)C1-C3烷基-」係指如本文所定義之C1-C3烷基，其中碳原子之一經hetCyc^a基團取代，其中hetCyc^a如本文所定義。

如本文所用，術語「Ar¹C1-C6烷基-」係指如本文所定義之C1-C6烷基，其中碳原子之一經Ar¹基團取代，其中Ar¹如本文所定義。

如本文所用，術語「hetAr²C1-C6烷基-」係指如本文所定義之C1-C6烷基，其中碳原子之一經hetAr²基團取代，其中hetAr²如本文所定義。

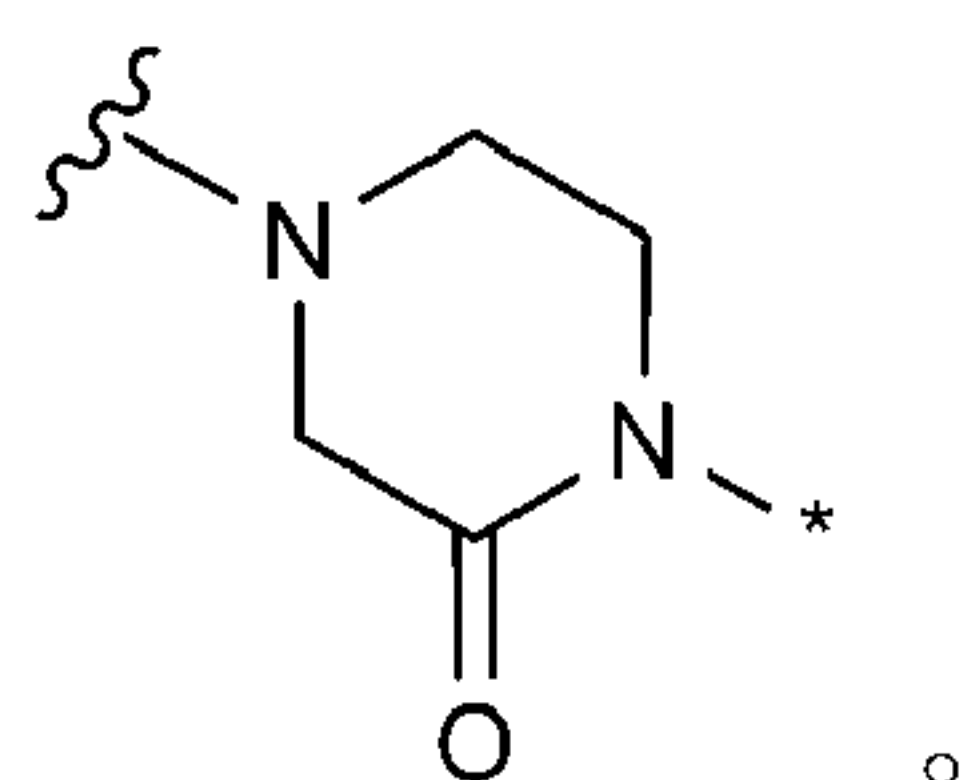
如本文所用，術語「hetCyc¹C1-C6烷基-」係指如本文所定義之C1-C6烷基，其中碳原子之一經hetCyc¹基團取代，其中hetCyc¹如本文所定義。

如本文所用，術語「N-(C1-C6烷基)」係指吡啶-2(1H)-酮環，其中環氮原子經C1-C6烷基取代基取代，且其中該基團可位於除攜帶側氧基之碳之外的任一個環碳原子上。實例包括結構：



如本文所用，術語「螺雜環」係指具有經由碳原子、經螺環鍵聯所連接之兩個環的基團，其中各環具有4至6個環原子(其中一個環碳原子為兩個環共用)，且其中兩個環原子為氮原子。

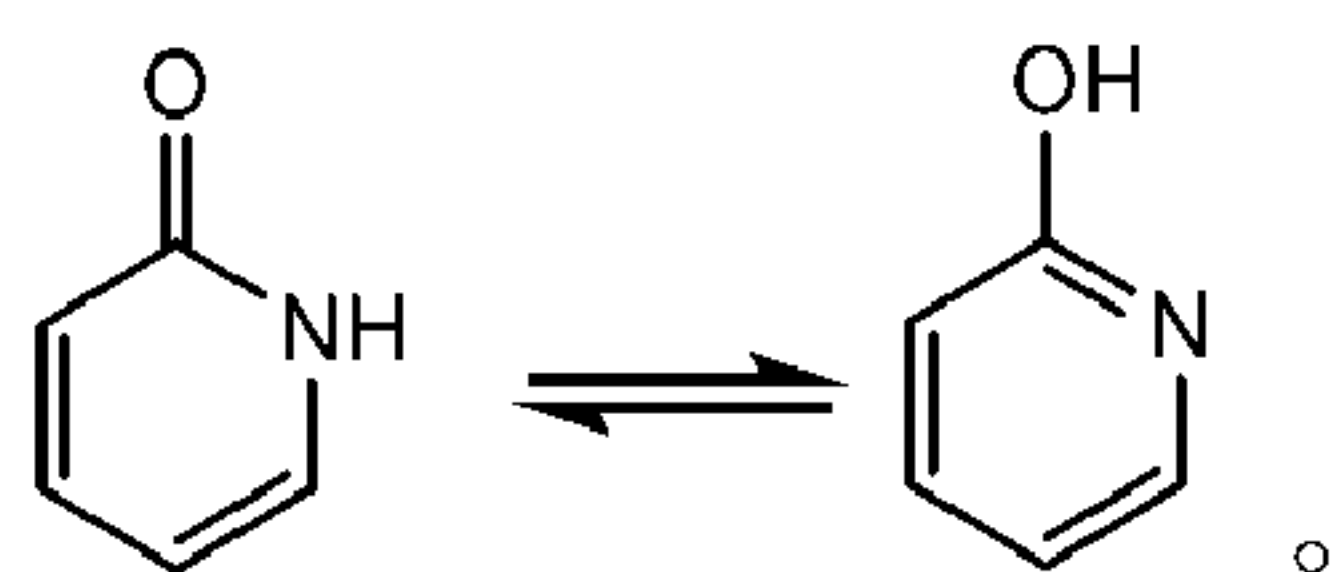
如本文所用，術語「側氧基」或「側氧基團」意謂與碳原子以雙鍵鍵結之氧，亦即=O。舉例而言，在一個實施例中，當提及環D時，具有兩個環氮原子之6員飽和雜環可為例如經側氧基取代之哌嗪基環(例如哌嗪酮基環)，其可由以下結構表示：



如本文所用，術語「化合物」意欲包括所描繪結構之所有立體異構

體、幾何異構體、互變異構體及同位素。除非另外說明，否則本文中藉由名稱或結構鑑別為一種特定互變異構形式之化合物意欲包括其他互變異構形式。

如本文所用，術語「互變異構體」係指其結構因原子排列而顯著不同、但存在容易且快速之平衡的化合物，且應瞭解本文所提供之化合物可描繪為不同的互變異構體，且當化合物具有互變異構形式時，所有互變異構形式意欲屬於本發明之範疇內，且化合物之命名不排除任何互變異構體。例示性互變異構化包括(但不限於)酮至烯醇；醯胺至醯亞胺；內醯胺至內醯亞胺；烯胺至亞胺；及烯胺至(不同)烯胺互變異構化。酚-酮互變異構化之特定實例為例如吡啶-2-醇與吡啶-2(1H)-酮互變異構體之相互轉化：



應瞭解，本文所提供之某些化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可以異構體混合物(諸如外消旋混合物)或以對映異構性純形式製備及分離。

在式I之某些實施例中， X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為CH、CF或CCH₃。在某些實施例中， X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 各為CH。

在式I之某些實施例中， X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為CH、CF或CCH₃或N，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之一為N且其餘部分獨立地為CH、CF或CCH₃。在式I之某些實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為CH或CF。在某些實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在某些實施例中， X^1 為N， X^2 為CF，且 X^3 及 X^4 為CH。

在式I之某些實施例中， X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為CH、CF或CCH₃或N，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中之兩個為N。在式I之某些實施例中， X^1 及 X^3 為N且 X^2 及 X^4 獨立地為CH、CF或CCH₃。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N且 X^2 及 X^4 為CH。在式I之某些實施例中， X^1 及 X^2 為N且 X^1 及 X^4 獨立地為CH或CF。在式I之某些實施例中， X^1 及 X^2 為N且 X^1 及 X^4 為CH。

在式I之某些實施例中，A為H。

在式I之某些實施例中，A為Cl。

在式I之某些實施例中，A為CN。

在式I之某些實施例中，A為CH₃-。

在式I之某些實施例中，A為CH₃CH₂-。

在式I之某些實施例中，A為環丙基。

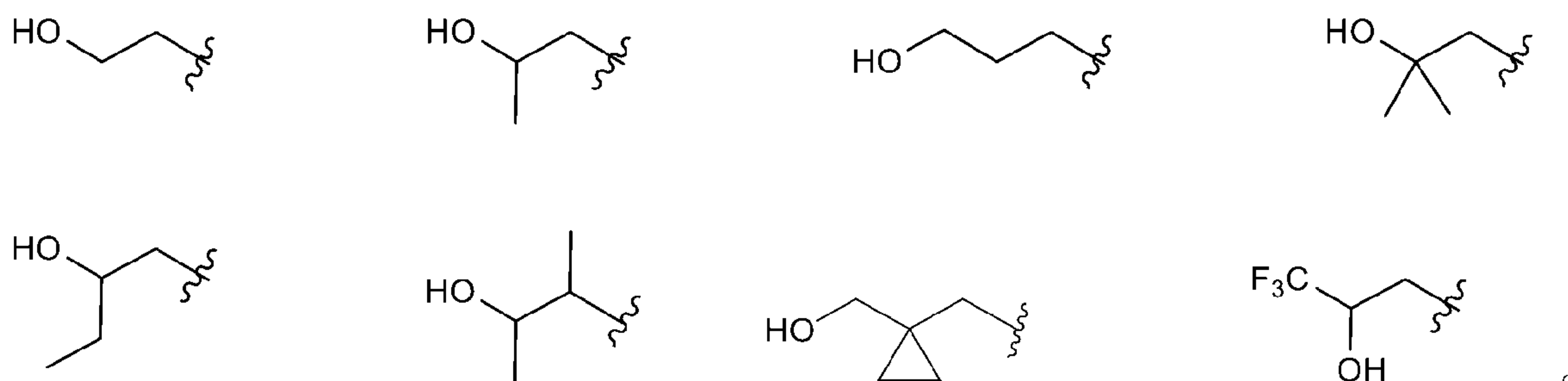
在式I之某些實施例中，A為-CH₂CN。

在式I之某些實施例中，A為-CH(CN)CH₃。

在式I之某些實施例中，B為氫。

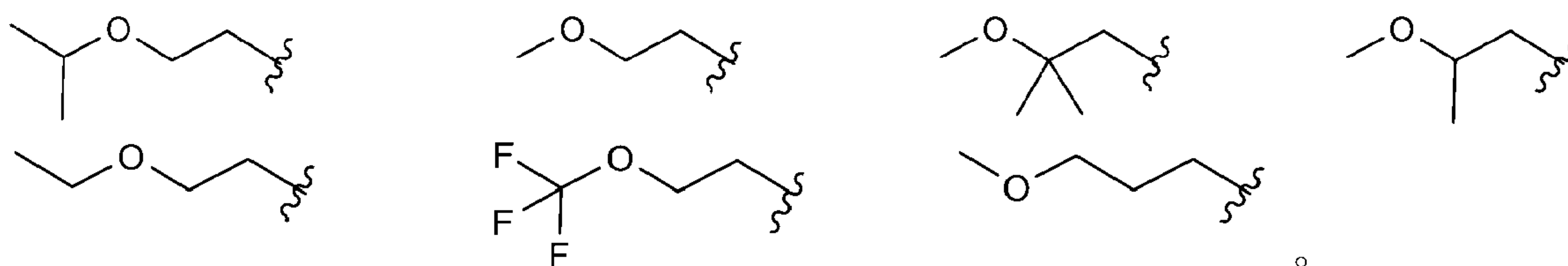
在式I之某些實施例中，B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、2-甲基丁基、2-乙基丁基、2,2-二甲基丙基、二氟甲基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。

在式I之某些實施例中，B為羥基C2-C6烷基-，其中烷基部分視情況經1-3個氟或C3-C6亞環烷基環取代。在式I之某些實施例中，B為羥基C2-C6烷基-，其中烷基部分未經取代。非限制性實例包括以下結構：

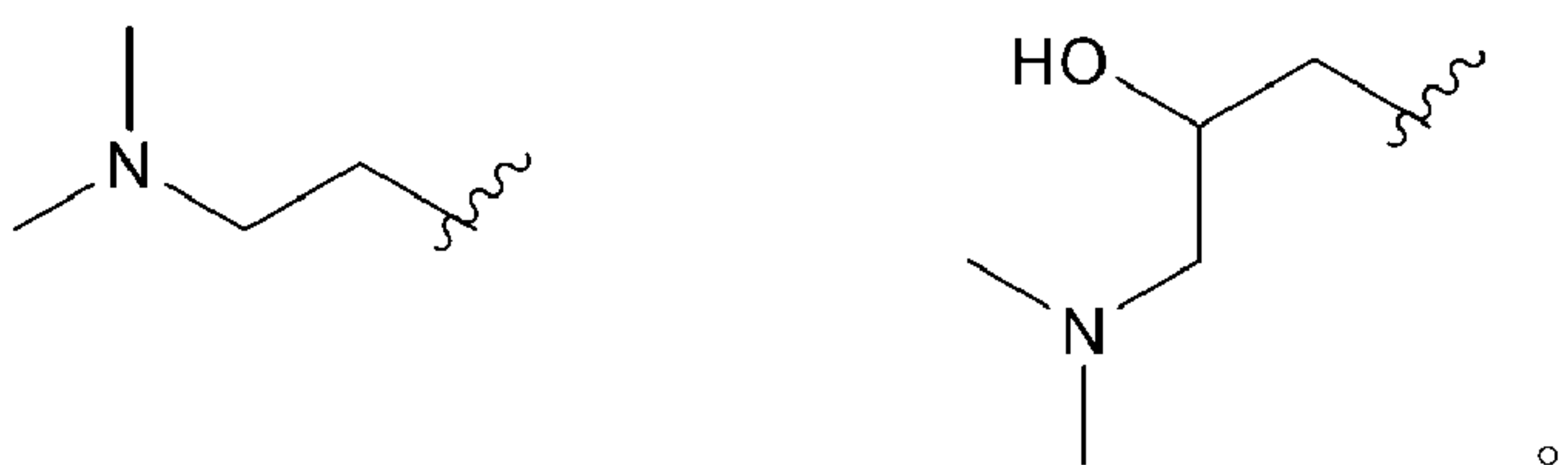


在式I之某些實施例中，B為二羥基C3-C6烷基-，其中烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代。在式I之某些實施例中，B為二羥基C3-C6烷基-。非限制性實例包括2,3-二羥基丙基。

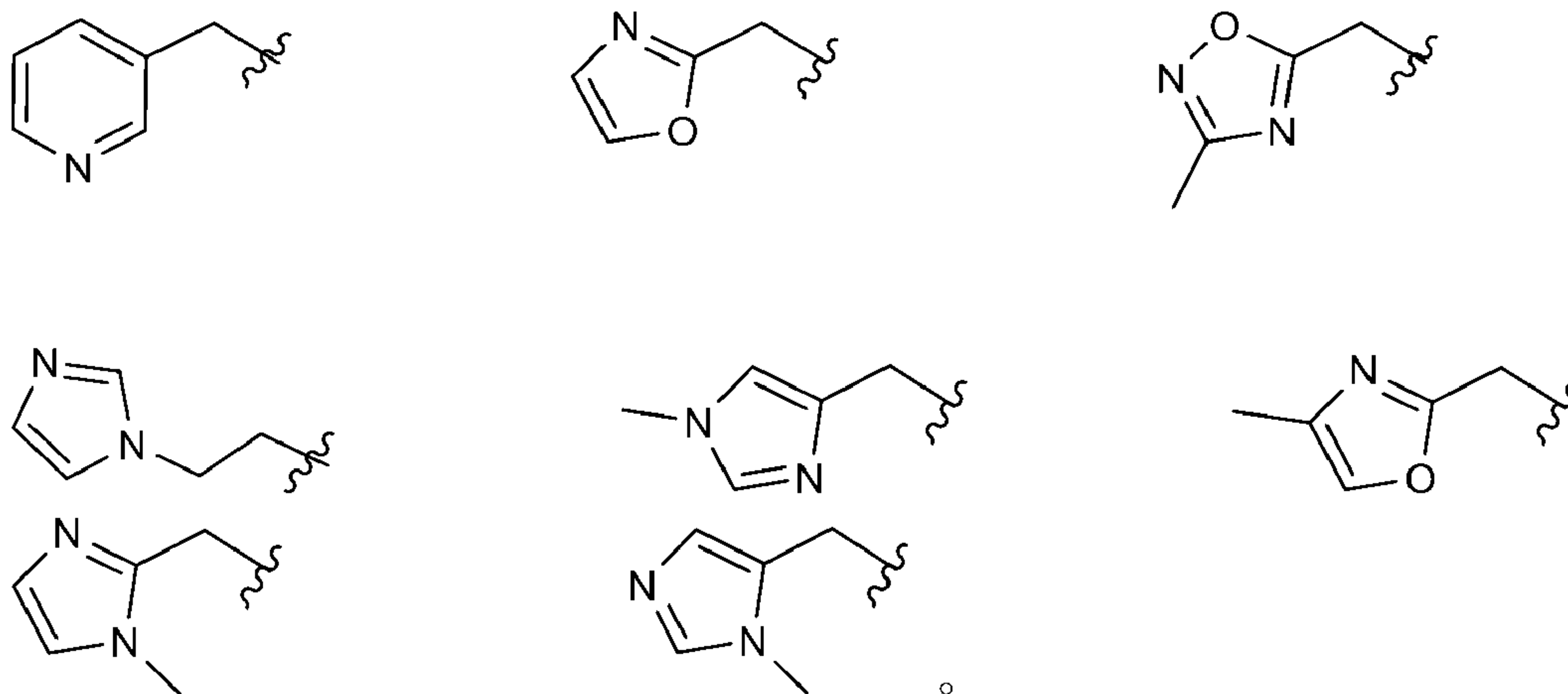
在式I之某些實施例中，B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-。在式I之某些實施例中，B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-。非限制性實例包括以下結構：



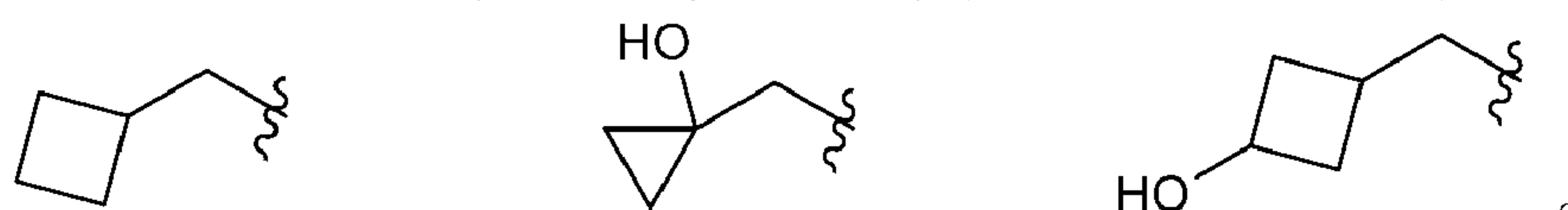
在式I之某些實施例中，B為(R¹R²N)C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經OH取代且R¹及R²獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)。在式I之某些實施例中，B為(R¹R²N)C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經OH取代且R¹及R²獨立地為H或C2-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)。在式I之某些實施例中，B為(R¹R²N)C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經OH取代且R¹及R²獨立地選自C1-C6烷基取代基。B為(R¹R²N)C1-C6烷基-的非限制性實例包括以下結構：



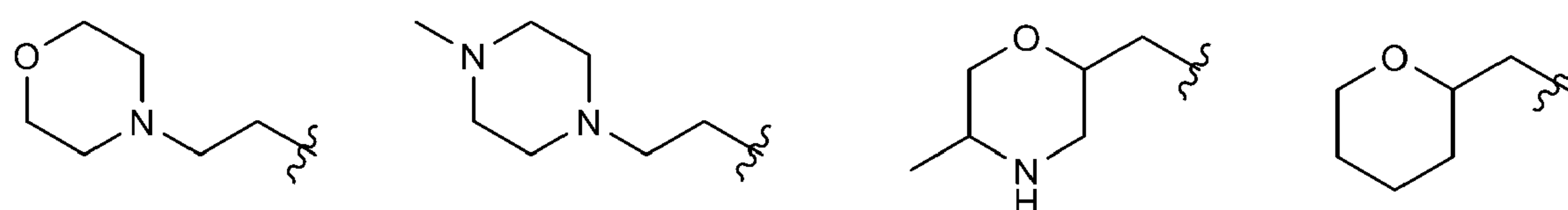
在式I之某些實施例中，B為hetAr¹C1-C3烷基-，其中hetAr¹為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選擇之C1-C6烷基取代基取代。在某些實施例中，hetAr¹為具有1-3個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經C1-C6烷基取代。hetAr¹C1-C3烷基-之非限制性實例包括以下結構：

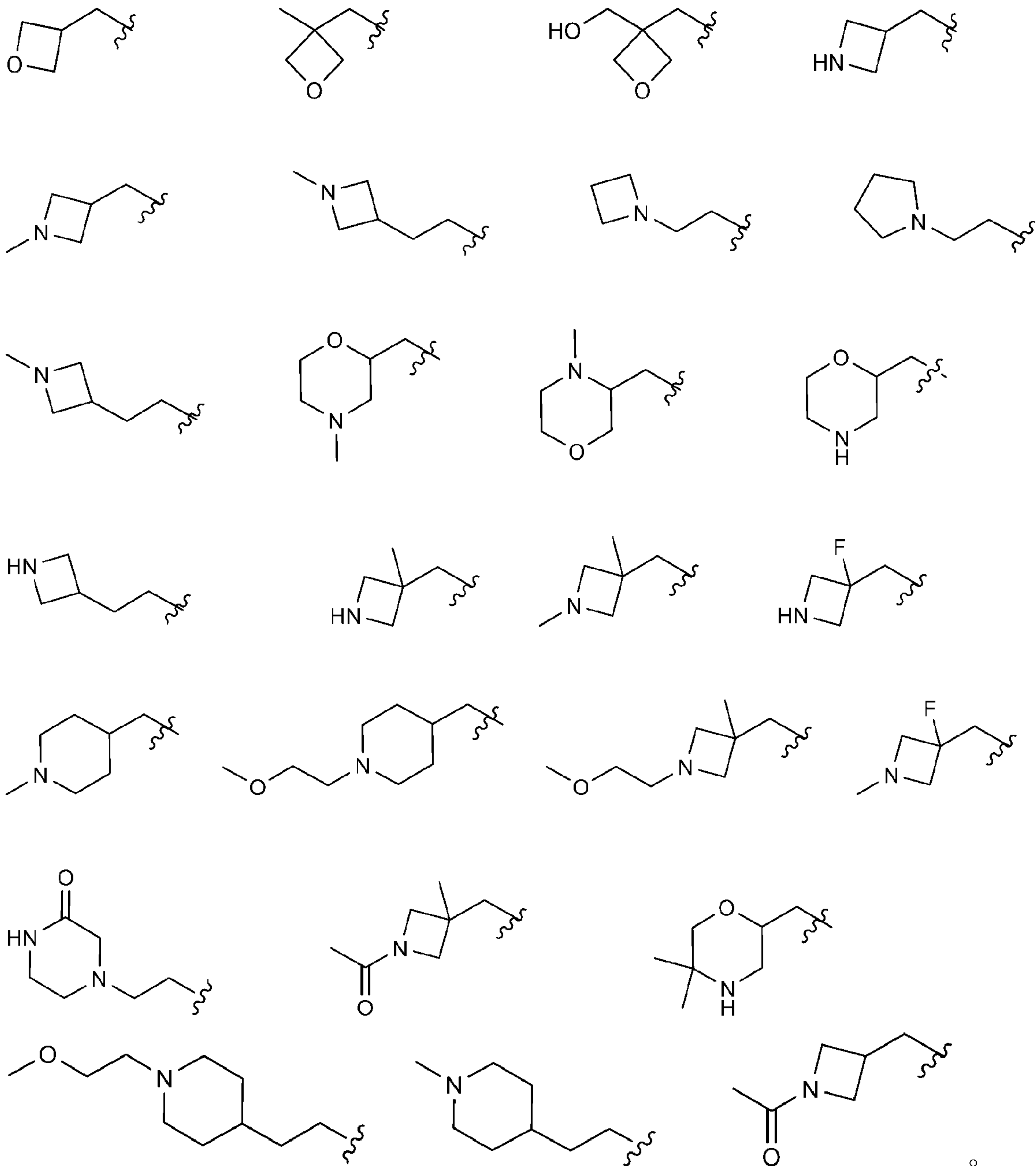


在式**I**之某些實施例中，**B**為(C3-C6環烷基)C1-C3烷基-，其中該環烷基視情況經OH取代。非限制性實例包括以下結構：

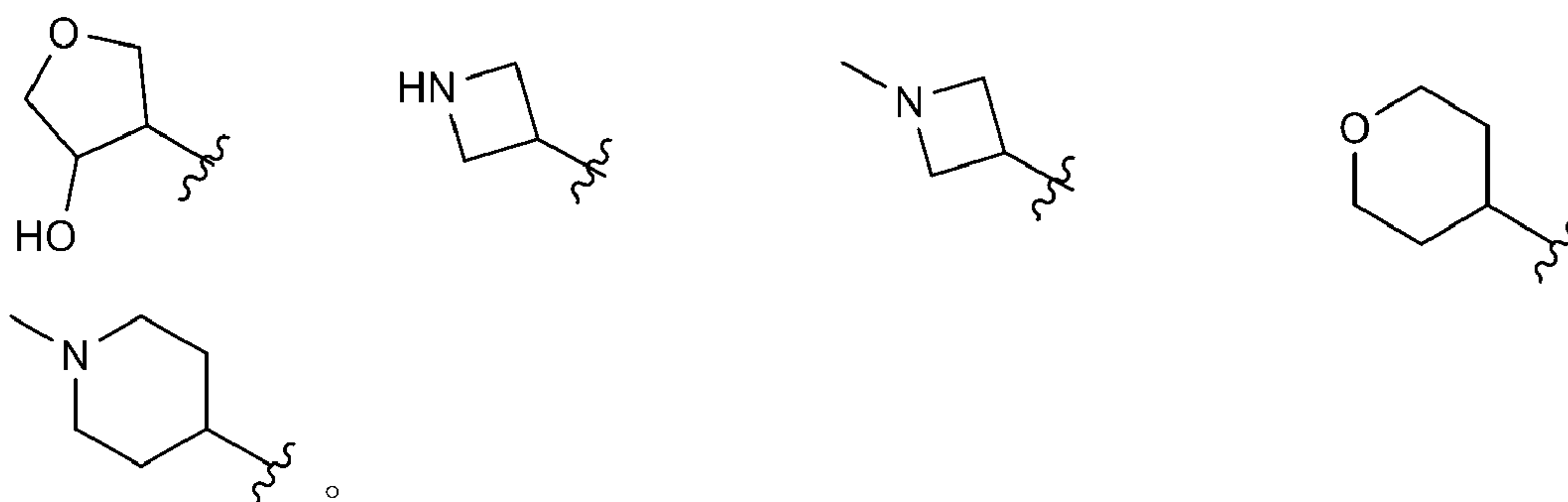


在式**I**之某些實施例中，**B**為(hetCyc^a)C1-C3烷基-，其中hetCyc^a為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的4員至6員雜環且視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：OH、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-及氟，或其中hetCyc^a經側氧基取代。非限制性實例包括以下結構：

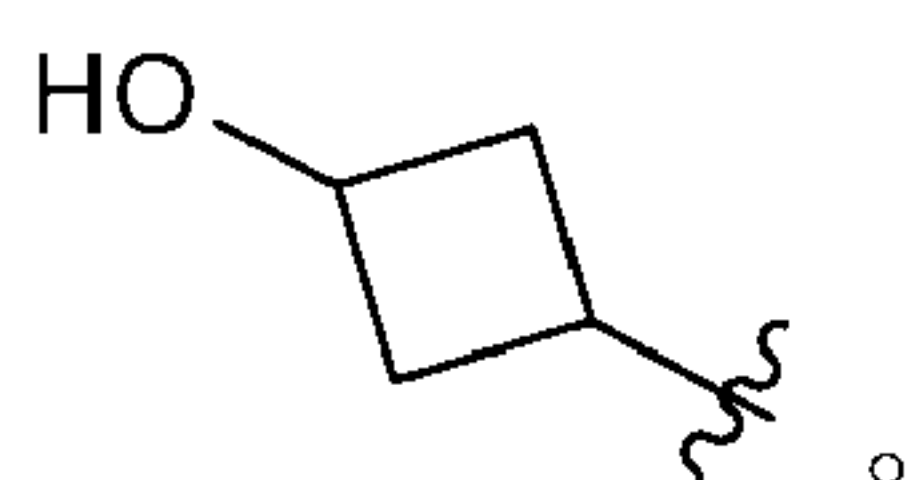




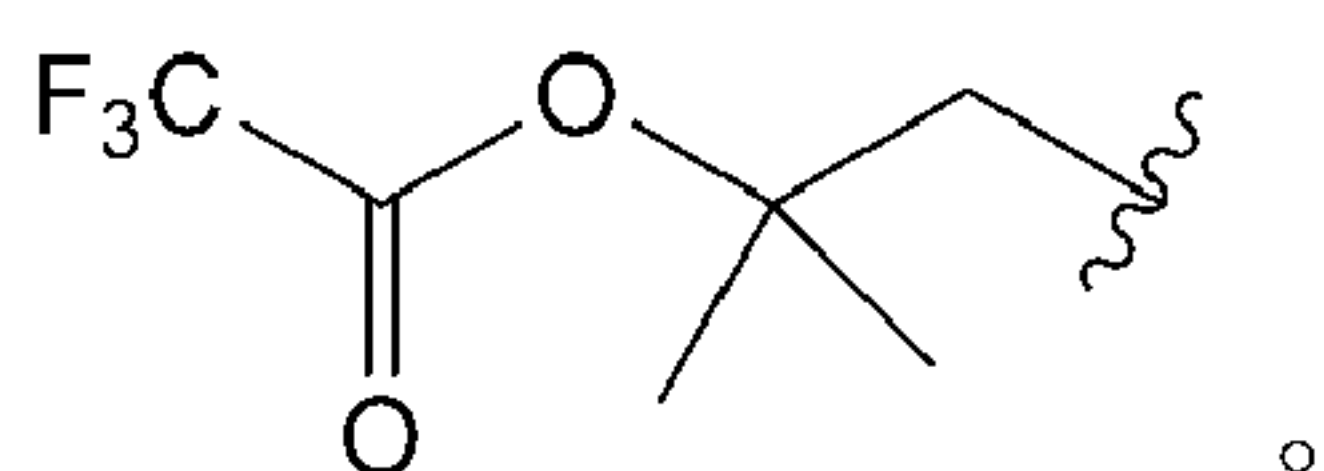
在式I之某些實施例中，B為hetCyc^a，其中hetCyc^a為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的4員至6員雜環且視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：OH、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-及氟，或其中hetCyc^a經側氧基取代。在某些實施例中，hetCyc^a視情況經OH或C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)取代。非限制性實例包括以下結構：



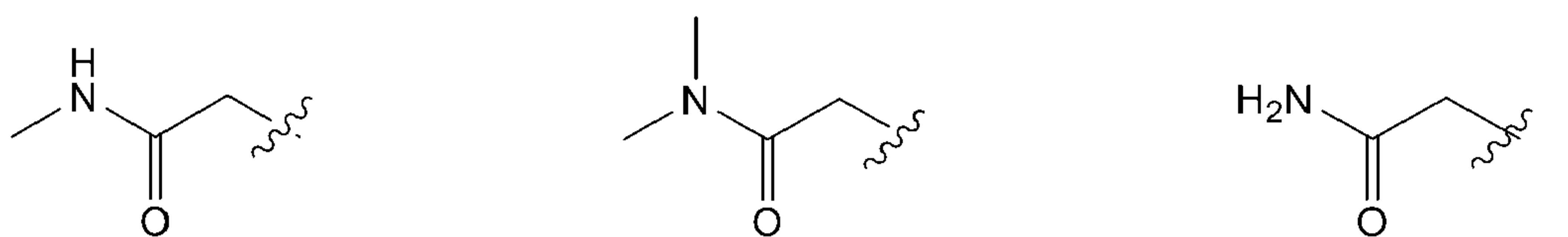
在式**I**之某些實施例中，**B**為C3-C6環烷基-，其中該環烷基視情況經OH取代。一個非限制性實例為以下結構：



在式**I**之某些實施例中，**B**為視情況經1-3個氟取代之(C1-C4烷基)C(=O)O-C1-C6烷基-。一個非限制性實例為以下結構：



在式**I**之某些實施例中，**B**為(R¹R²N)C(=O)C1-C6烷基-，其中R¹及R²獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)。非限制性實例包括以下結構：

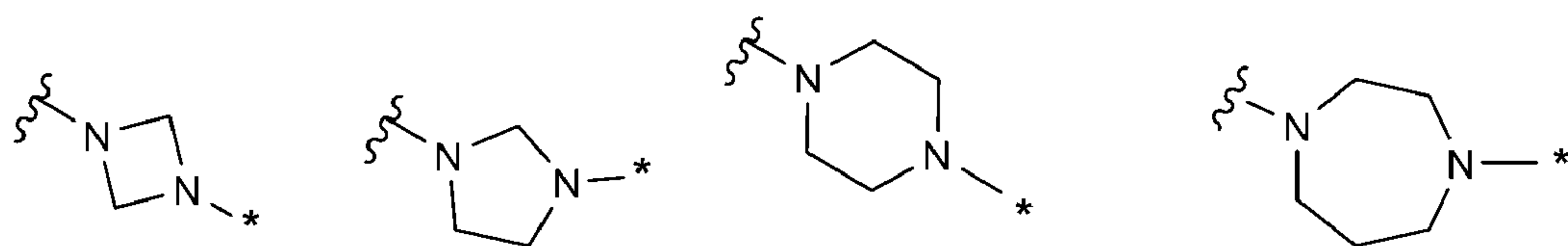


在式**I**之一個實施例中，環**D**為(i)具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環；(ii)具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7-8員飽和橋接雜環；(iii)具有兩個環氮原子的7-11員飽和螺雜環；或(iv)具有兩個環氮原子的9-10員飽和雙環稠合雜環，其中該等環各視情況經以下取代：
(a)一至四個獨立地選自鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基的基團，(b) C3-C6亞環烷基環，或
(c)側氧基。

如本文所用，當提及環D時，片語「具有兩個環氮原子」意謂環D之兩個環氮原子為式I中所示之兩個環氮原子，其中環氮原子之一鍵結至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環，且另一個環氮原子鍵結至E基團。

在一個實施例中，環D為(i)具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環；(ii)具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7-8員飽和橋接雜環；(iii)具有兩個環氮原子之7-11員飽和螺雜環；或(iv)具有兩個環氮原子之9-10員飽和雙環稠合雜環，其中該等環各未經取代。

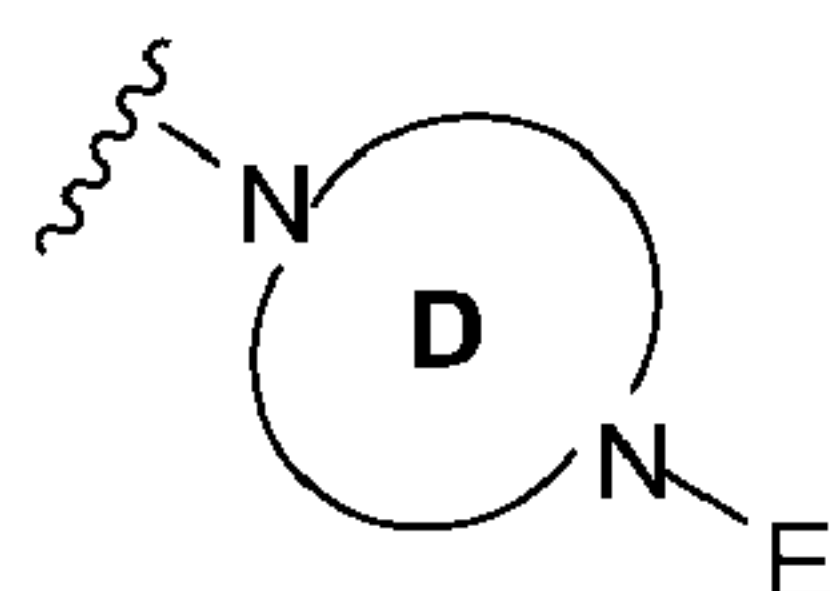
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。如本文所用，當環D為飽和單環4至7員雜環時，片語「具有兩個環氮原子」意謂該等環氮原子為式I之環D中所示的兩個氮原子，亦即，環D可由以下結構表示：



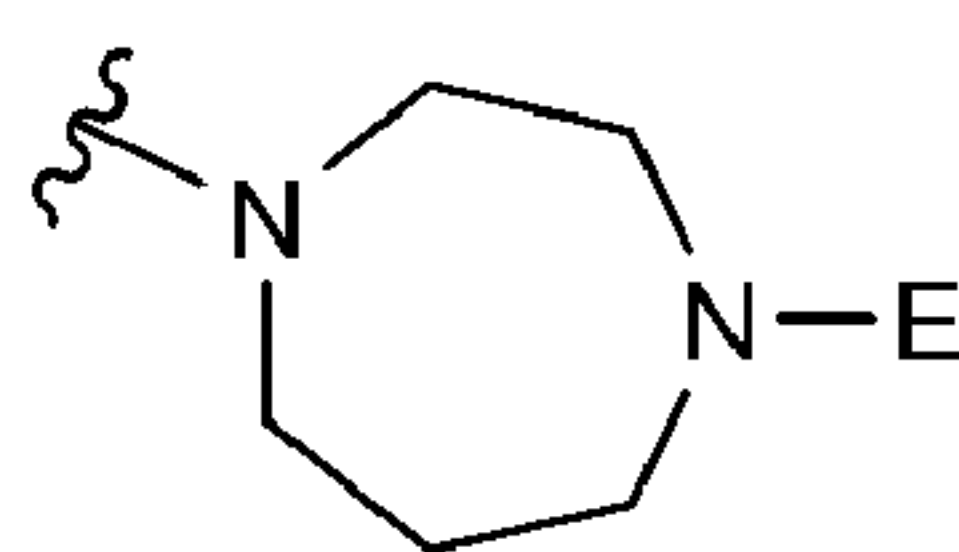
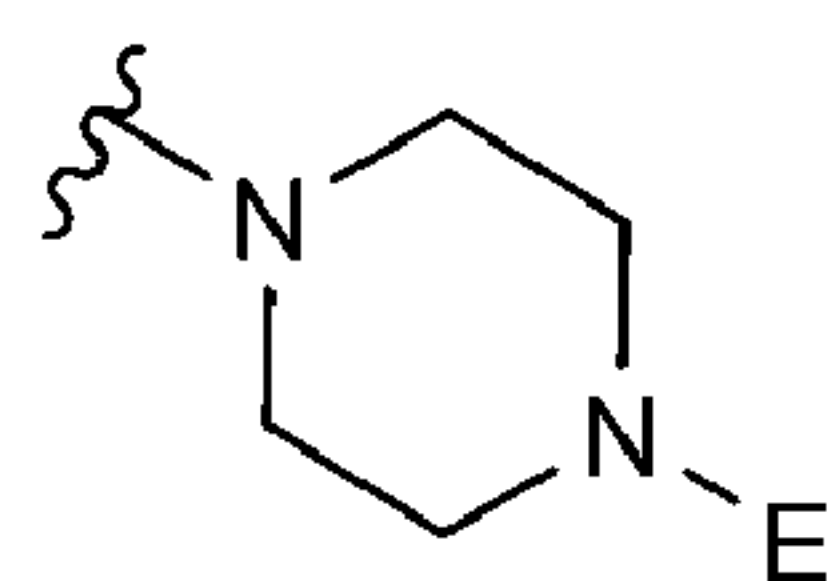
其中波浪線表示連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E基團之連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。在一個實施例中，環D為未經取代之具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環，其中該環經側氧基取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環，其中該環經C3-C6亞環烷基環取代。在一個實施例中，環D為具有

兩個環氮原子之6員飽和雜環，其中該環經C3-C6亞環丙基環取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環，其中該環經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環，其中該環經C1-C3烷基取代，該烷基視情況經1-3個氟取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7員飽和雜環，其中該環未經取代。

在一個實施例中，當環D為具有兩個環氮原子之6至7員飽和雜環時，式I之環D及E部分，亦即

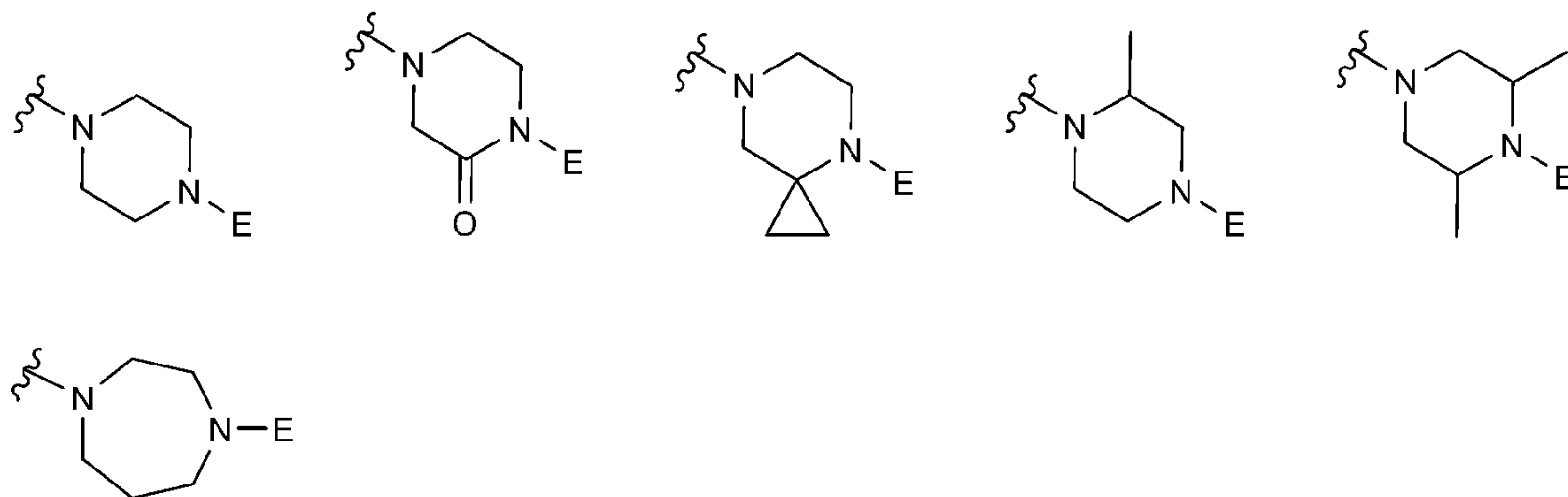


可由以下結構表示：



其中該波浪線表示連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b)C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，環D經側氧基取代。在一個實施例中，環D經C3-C6亞環丙基環取代。在一個實施例中，環D經側氧基取代。在一個實施例中，環D經一至四個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環，其中該環經一至四個C1-C3烷基取代，該等烷基視情況經1-3個氟取代。在一個實施例

中，環D未經取代，或環D經一至四個獨立地選擇之C1-C3烷基(各視情況經1個氟取代)取代，或環D經C3-C6亞環丙基環取代，或環D經側氧基取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7員飽和雜環，其中該環未經取代。6員及7員飽和雜環D環之實例包括以下結構：



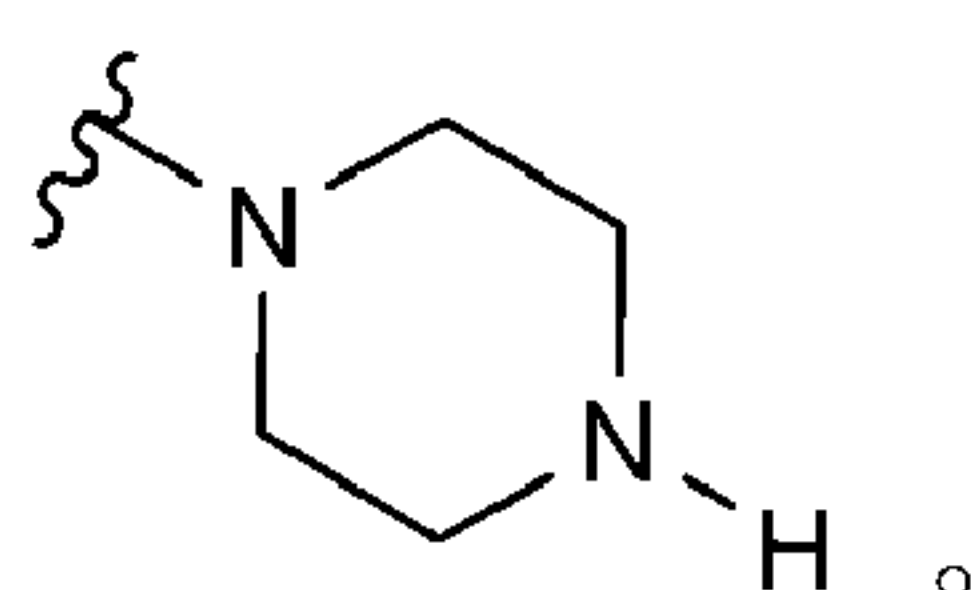
。

在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6至7員飽和雜環。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，環D經側氧基取代。在一個實施例中，環D經亞環丙基環取代。在一個實施例中，環D經一或兩個C1-C3烷基(例如一或兩個甲基)取代。

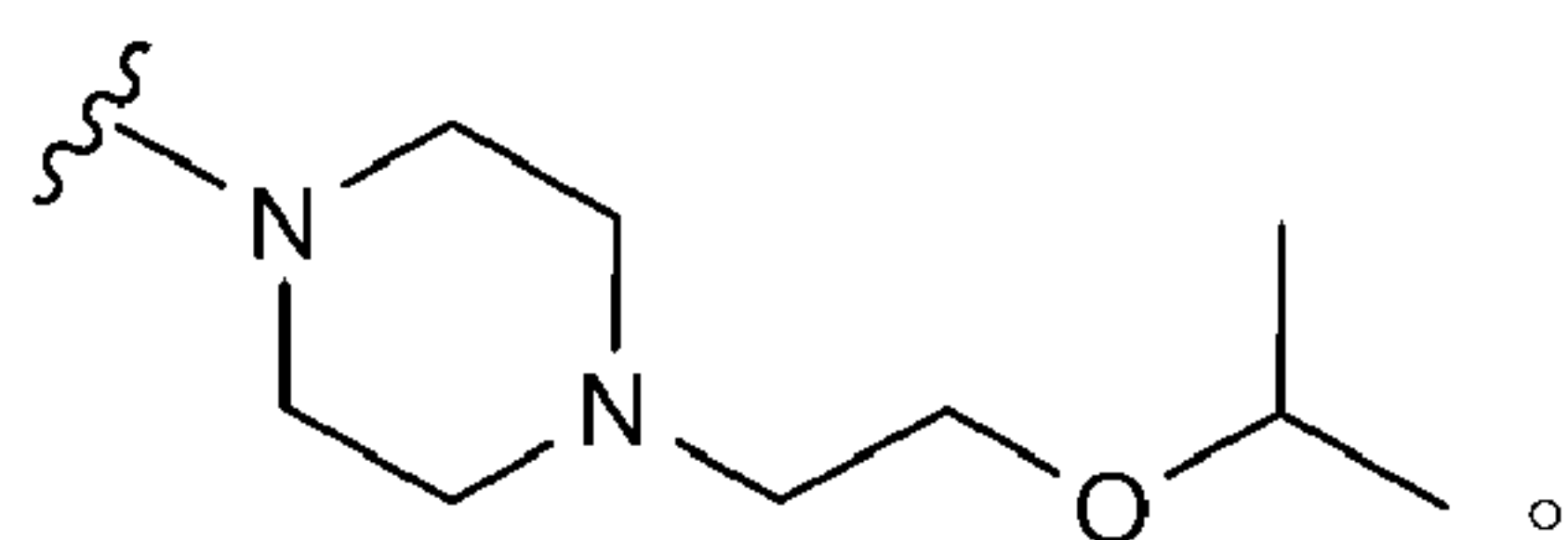
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(a)氫；(c)視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；(d)視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷基)C(=O)-；(e)視情況經1-3個氟取代之(羟基C2-C6烷

基)C(=O)-；(f) (C1-C6烷氧基)C(=O)-；(g) (C3-C6環烷基)C(=O)-，其中該環烷基視情況經(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-或具有1-3個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環取代；(h) $\text{Ar}^1\text{C1-C6烷基-}$ ；(i) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{C(=O)-}$ ，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代；(j) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6烷基-}$ ，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；(k) $\text{hetAr}^2(\text{C1-C6烷基})\text{C(=O)-}$ ，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代；(l) $\text{hetAr}^2\text{C(=O)-}$ ；(m) $\text{hetCyc}^1\text{C(=O)-}$ ；(n) $\text{hetCyc}^1\text{C1-C6烷基-}$ (o) $\text{R}^3\text{R}^4\text{NC(=O)-}$ 或 (cc) hetAr^2 ，其中 Ar^1 、 hetAr^2 、 hetCyc^1 、 R^3 及 R^4 如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6至7員飽和雜環。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7員飽和雜環。在一個實施例中，環D為6至7員飽和雜環，其中環D未經取代。在一個實施例中，環D為6員飽和環。在一個實施例中，環D經側氧基取代。在一個實施例中，環D經亞環丙基環取代。在一個實施例中，環D經一或兩個C1-C3烷基(例如一或兩個甲基)取代。

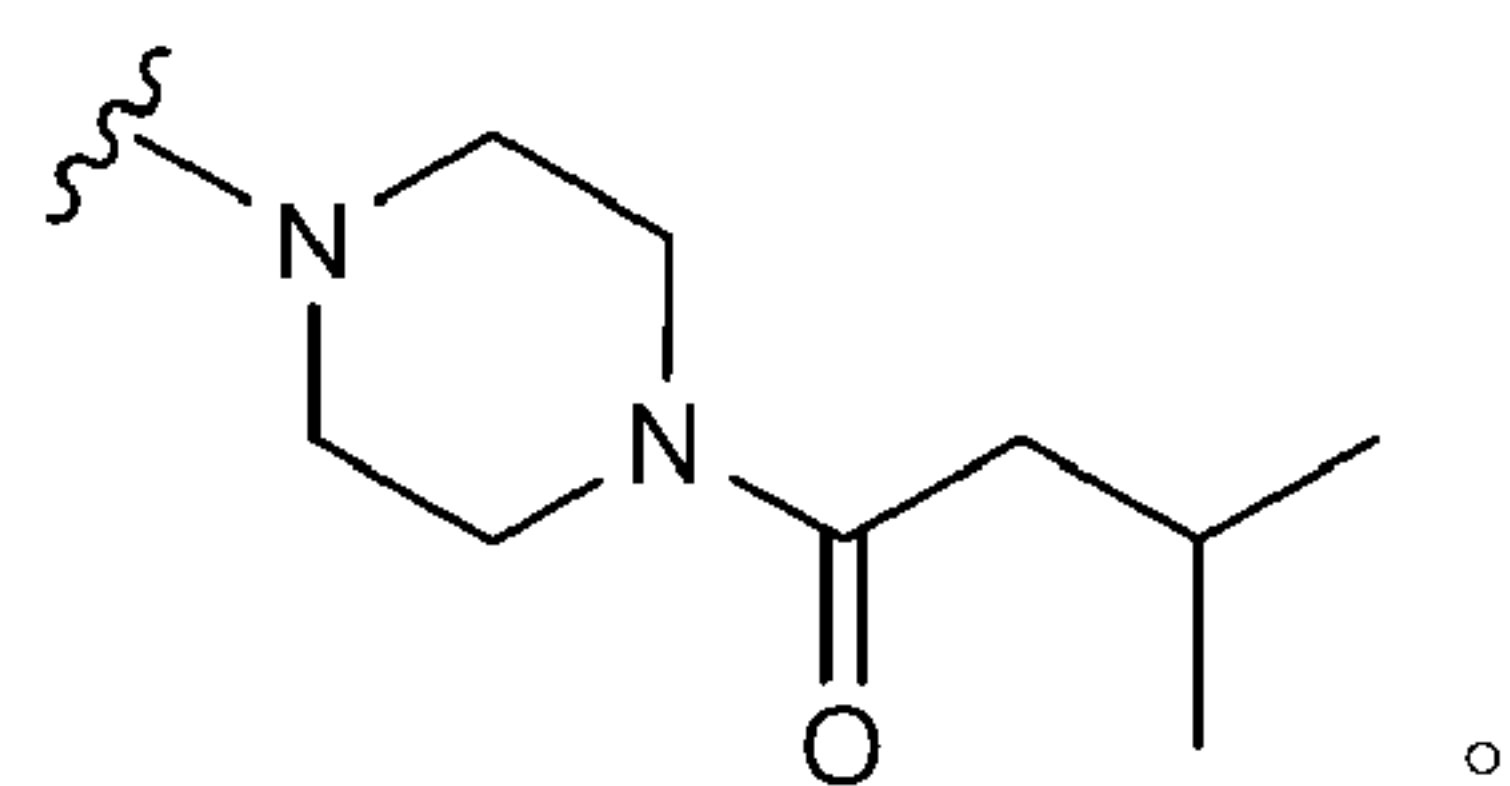
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟之C1-C3烷氧基取代；(b)C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為氫。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。一個非限制性實例為以下結構：



在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。一個非限制性實例為以下結構：

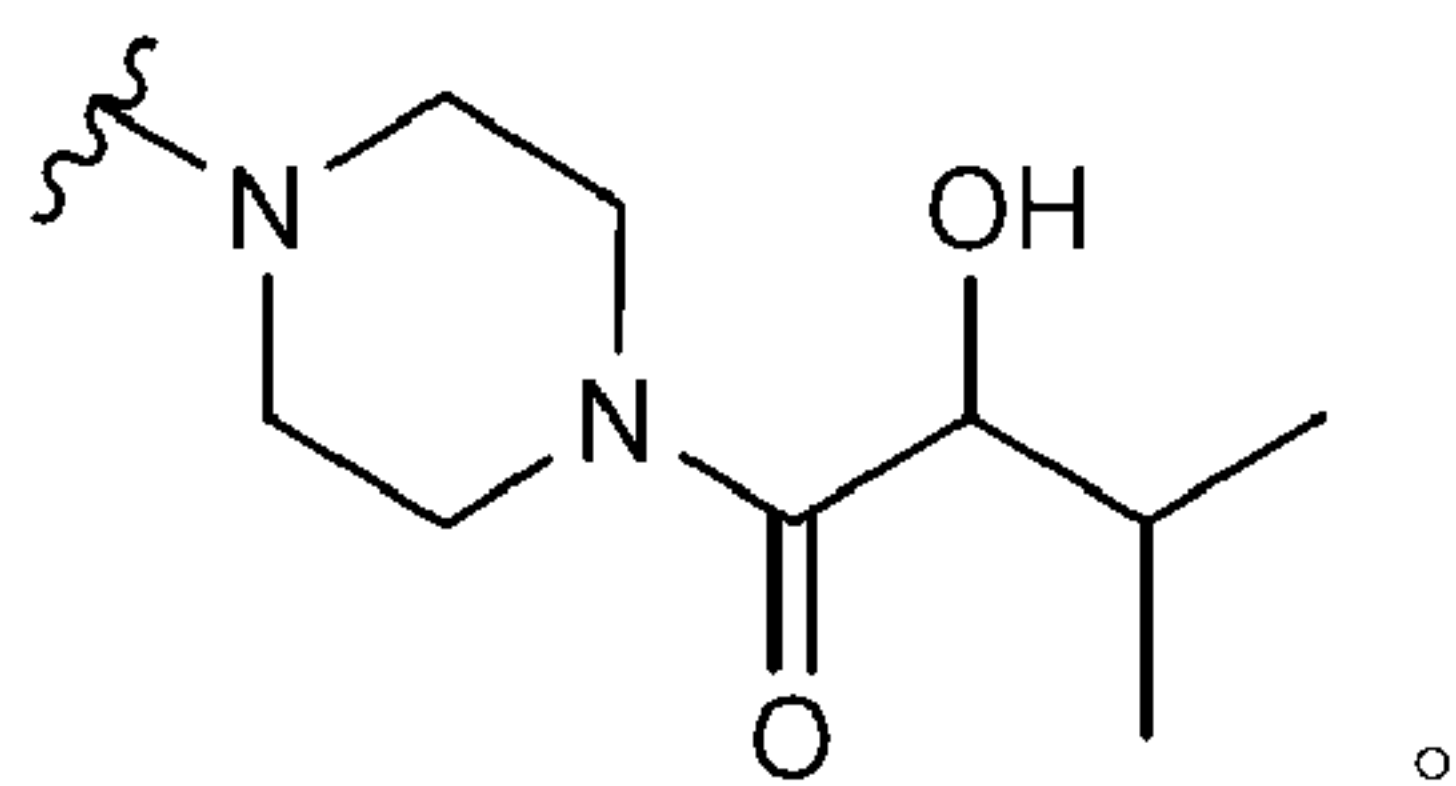


在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環，或(c)側氧基基團，且E為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷基)C(=O)-。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。一個非限制性實例為以下結構：

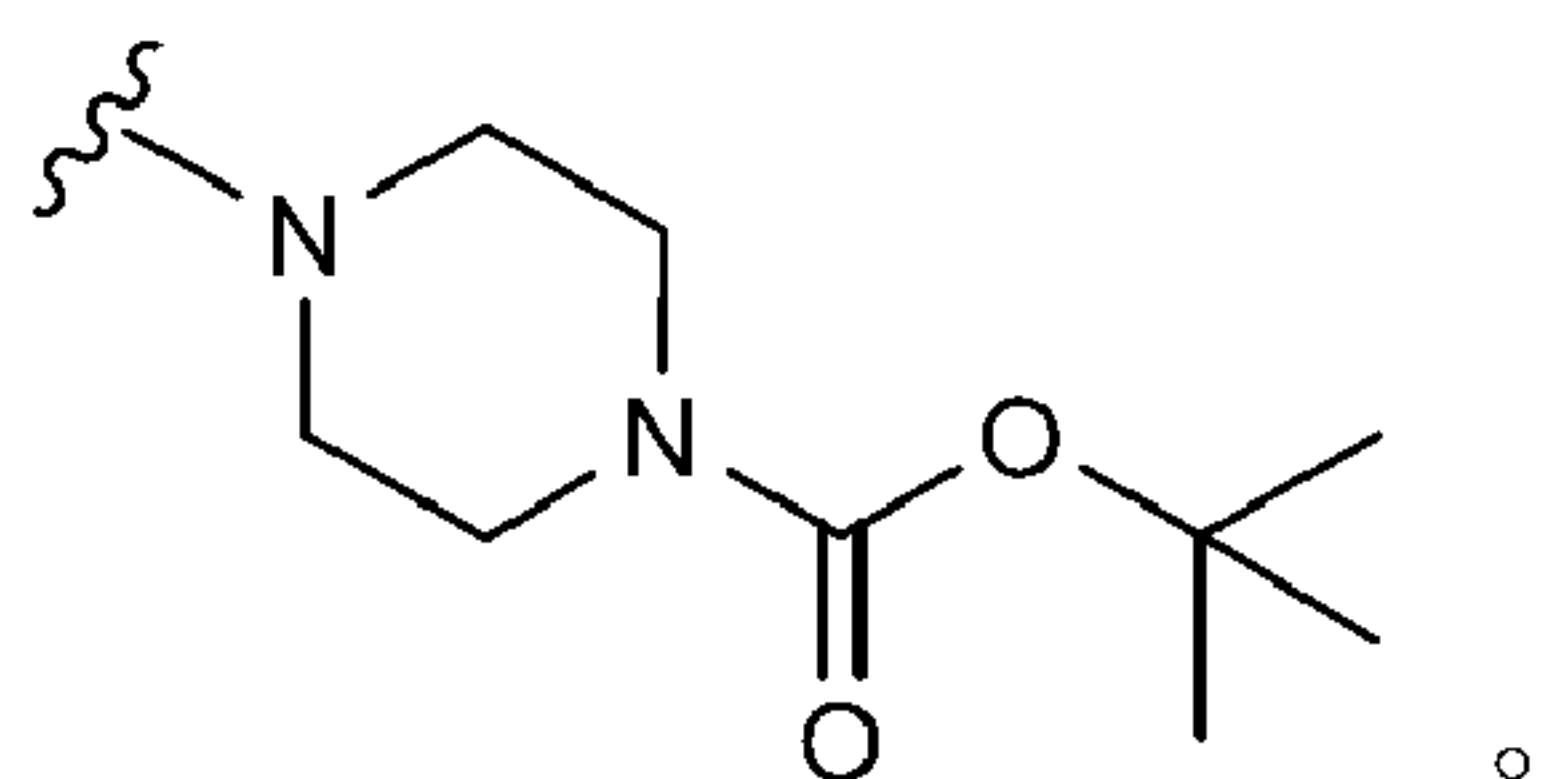


在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為視情況經1-3個氟取代之(經基C2-C6烷基)C(=O)-。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子

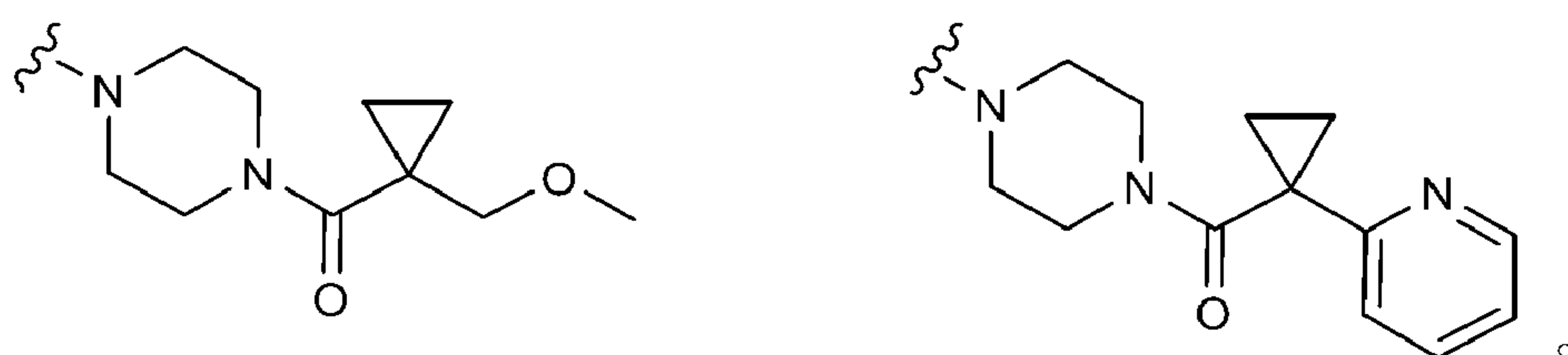
之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。一個非限制性實例為以下結構：



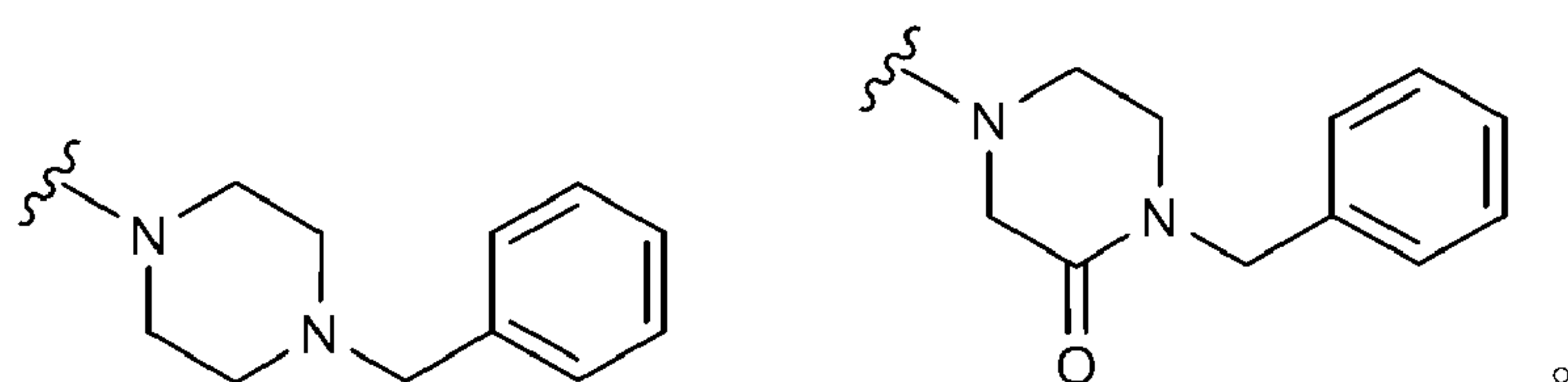
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(C1-C6烷氧基)C(=O)-。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。一個非限制性實例為以下結構：



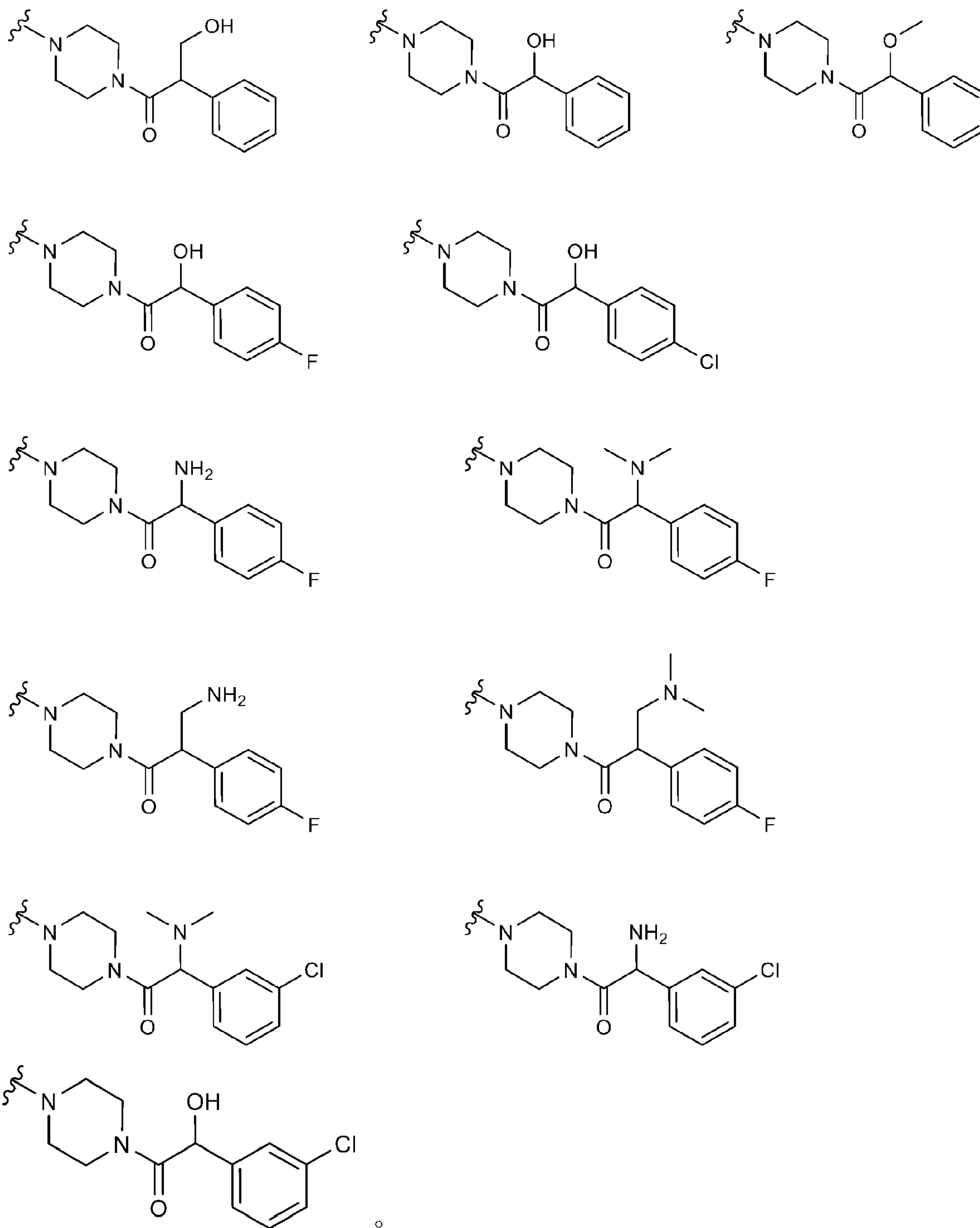
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(C3-C6環烷基)C(=O)-，其中該環烷基視情況經(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-或具有1-3個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環(例如吡啶基)取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為Ar¹C1-C6烷基-，其中Ar¹如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，環D經側氧基取代。在一個實施例中，Ar¹未經取代。非限制性實例包括以下結構：

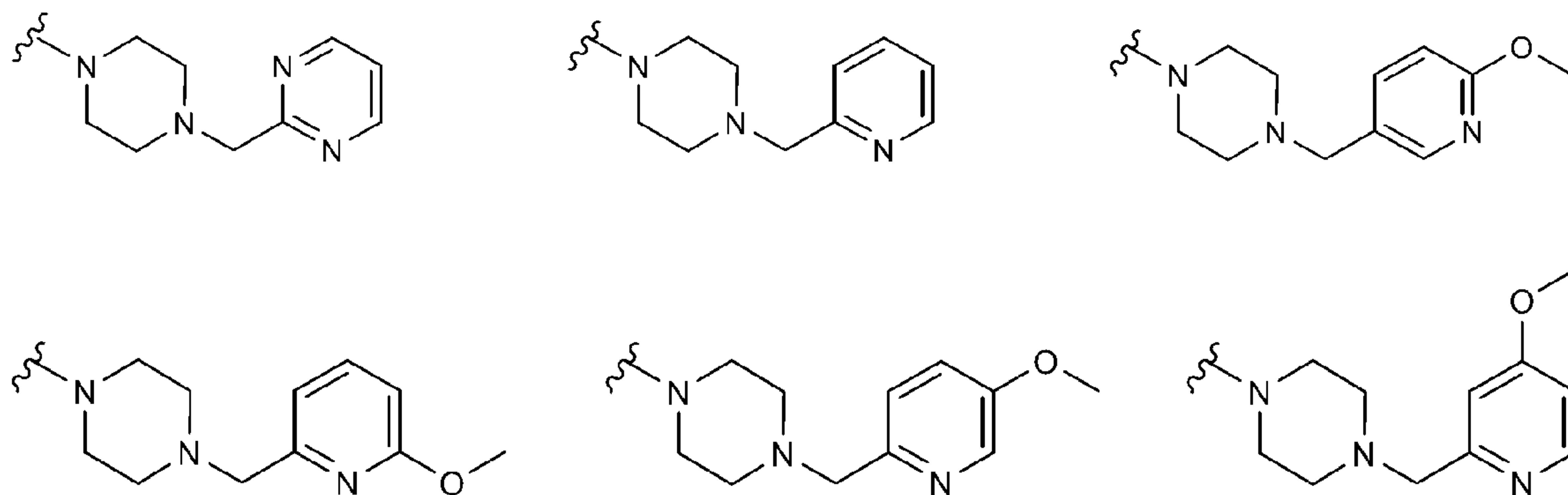


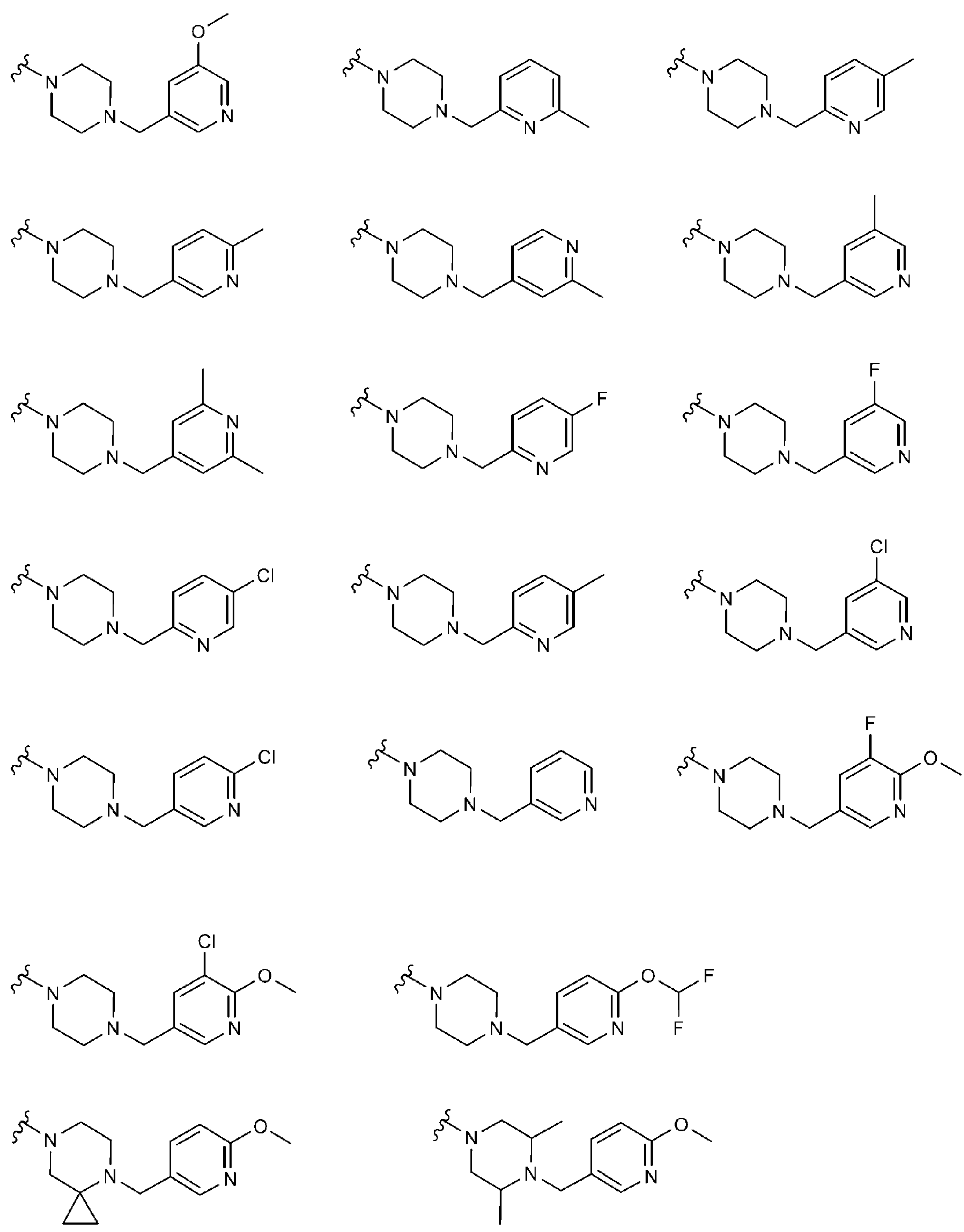
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環，或(c)側氧基，且E為Ar¹(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、R^mRⁿN-或R^mRⁿN-CH₂-取代，其中各R^m及Rⁿ獨立地為H或C1-C6烷基，且Ar¹如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，Ar¹未經取代或經一或多個鹵素取代。非限制性實例包括以下結構：

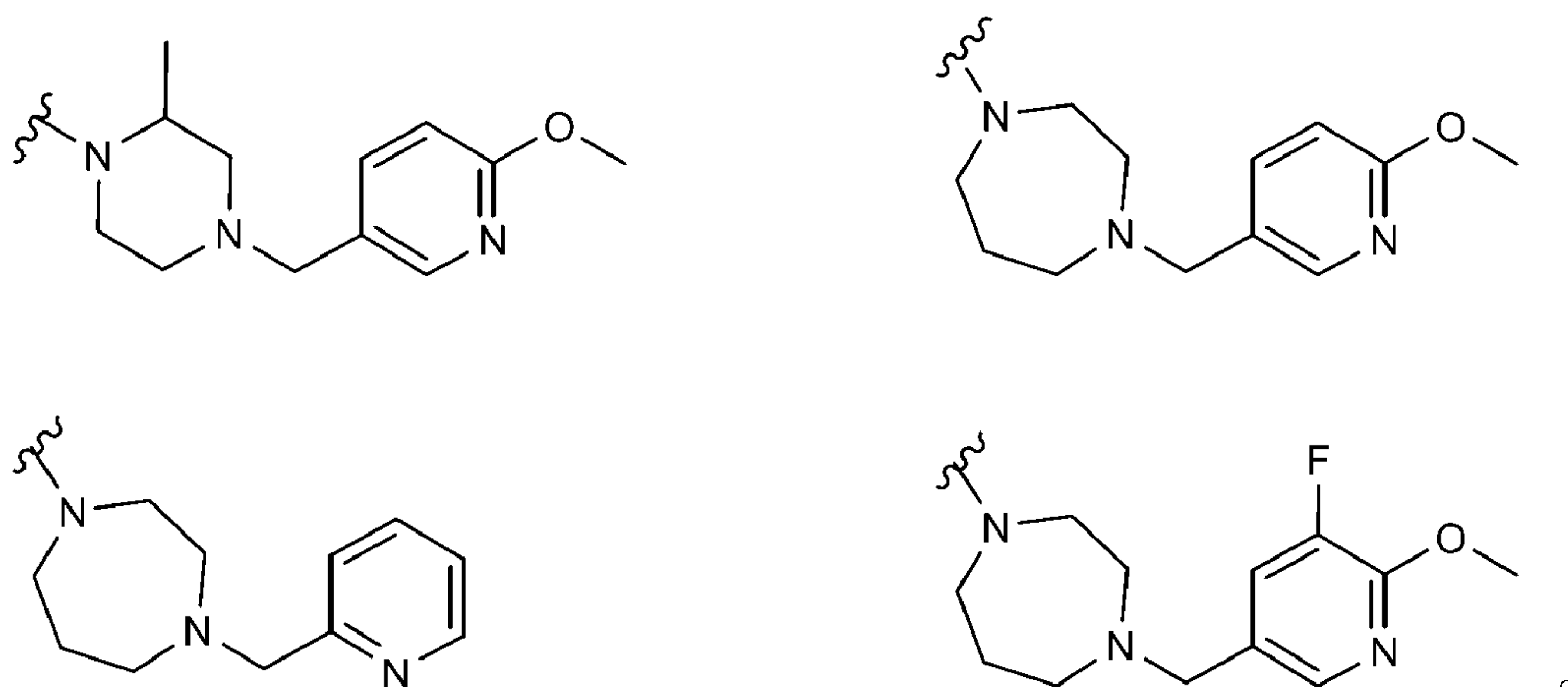


在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetAr²C1-C6烷基-，其中烷基部分視情況經1-3個氟取代，且其中hetAr²如針對式I所定

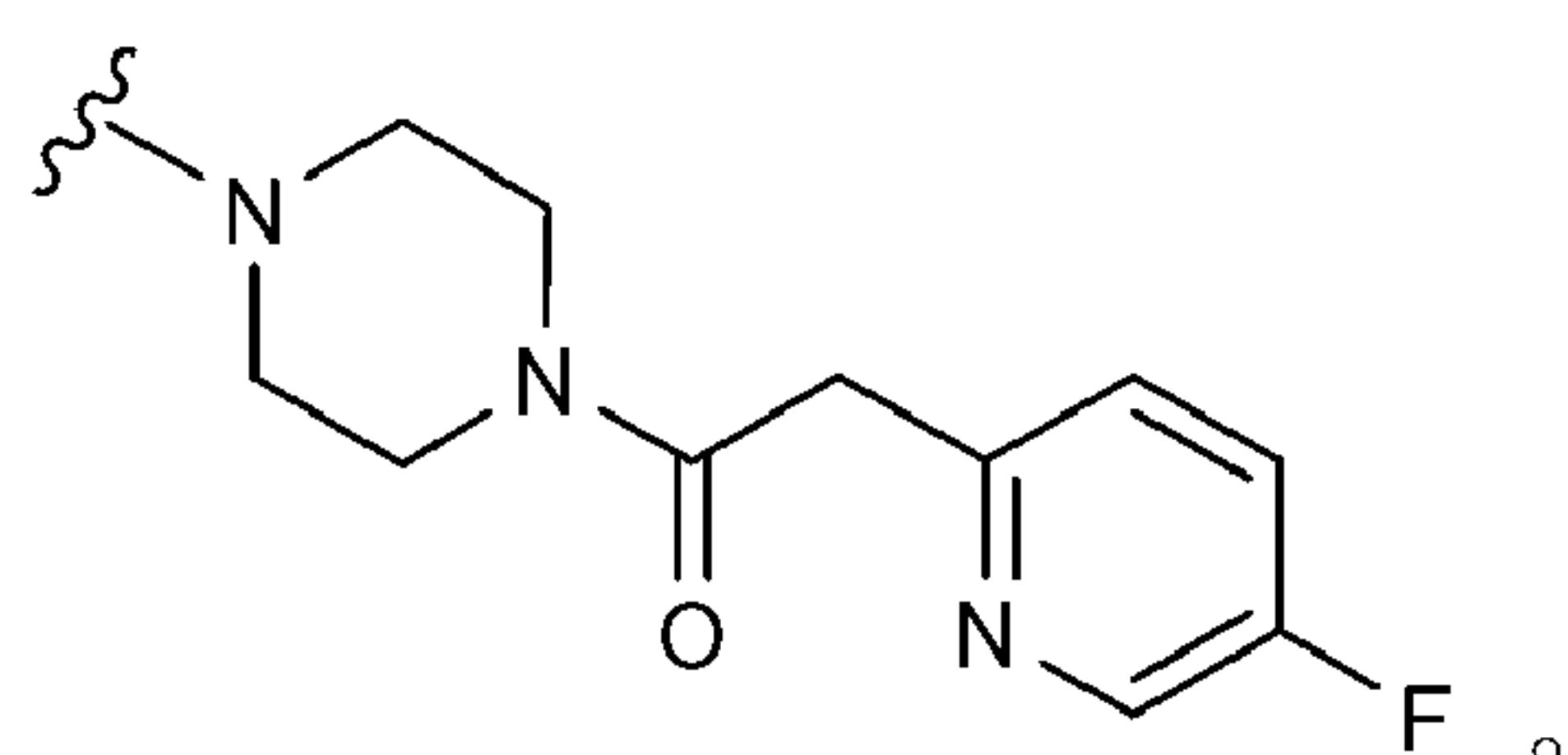
義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6至7員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，環D經亞環丙基環取代。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子之5至6員雜環。在一個實施例中，hetAr²視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子之6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。非限制性實例包括以下結構：





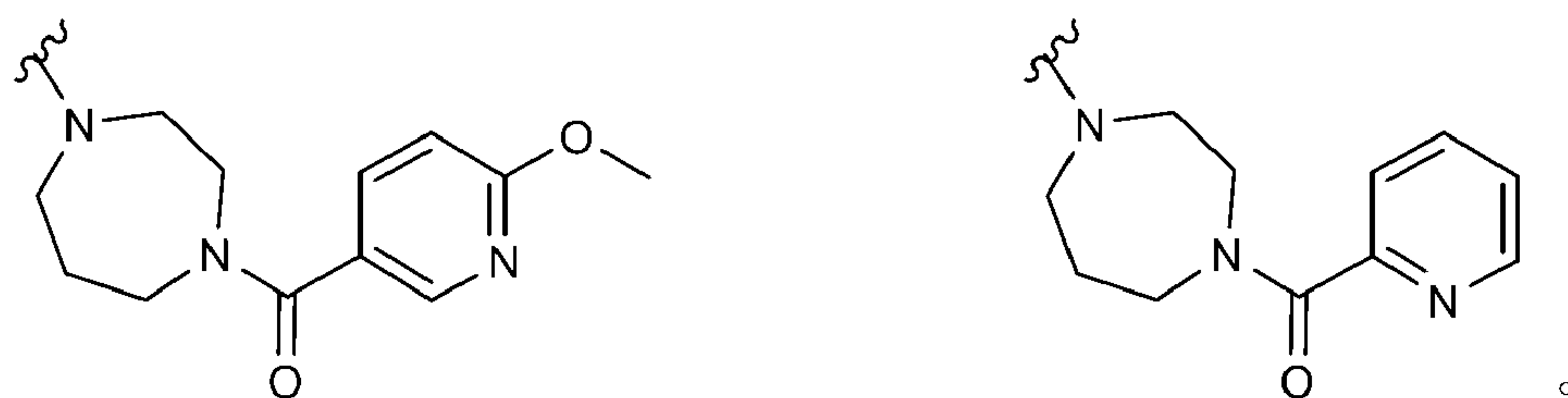


在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetAr²(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代，且其中hetAr²如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，hetAr²(C1-C6烷基)C(=O)-之烷基部分未經取代。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子之5至6員雜環。在一個實施例中，hetAr²視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子之6員環且視情況經一或多個鹵素取代。非限制性實例包括以下結構：

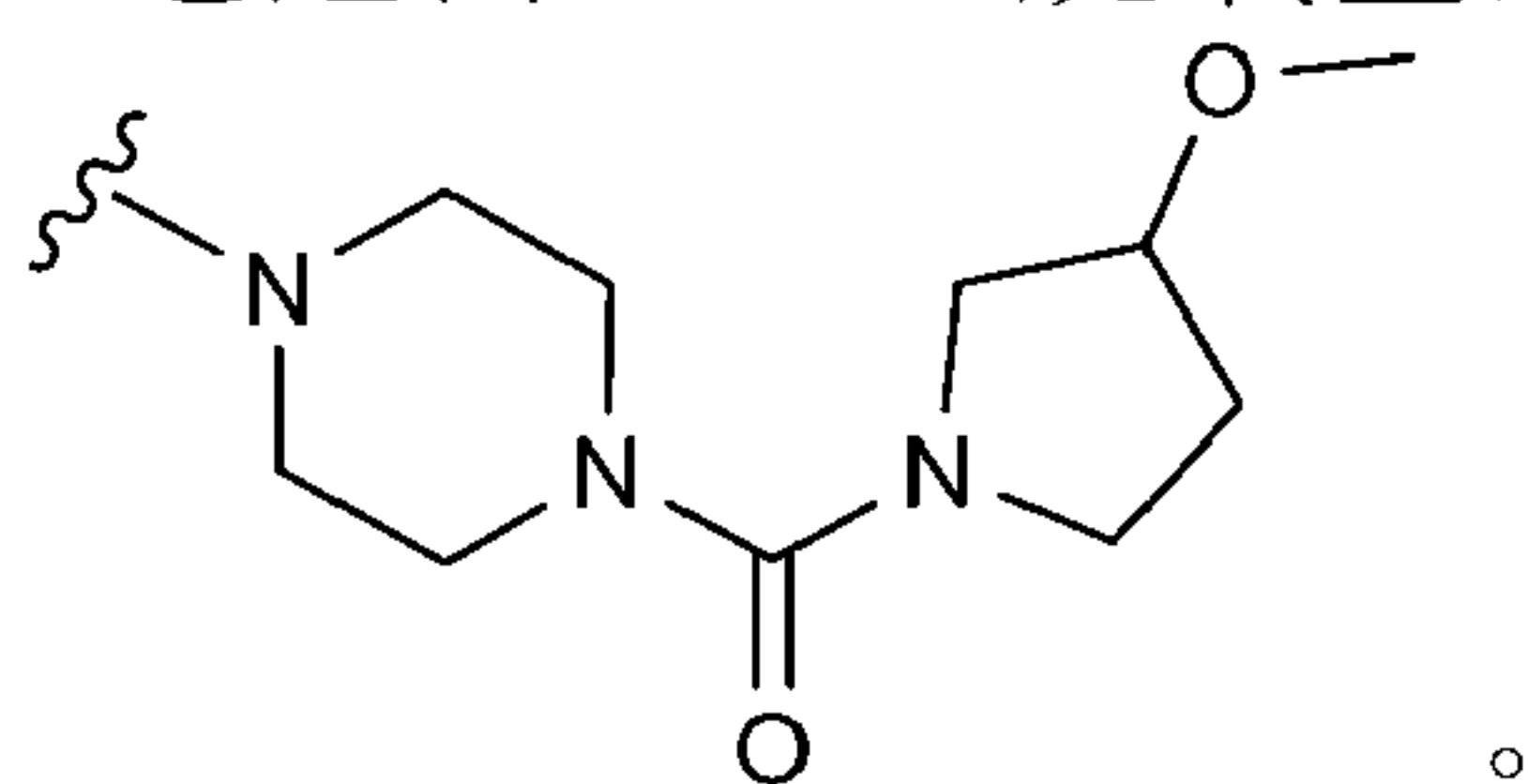


在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、

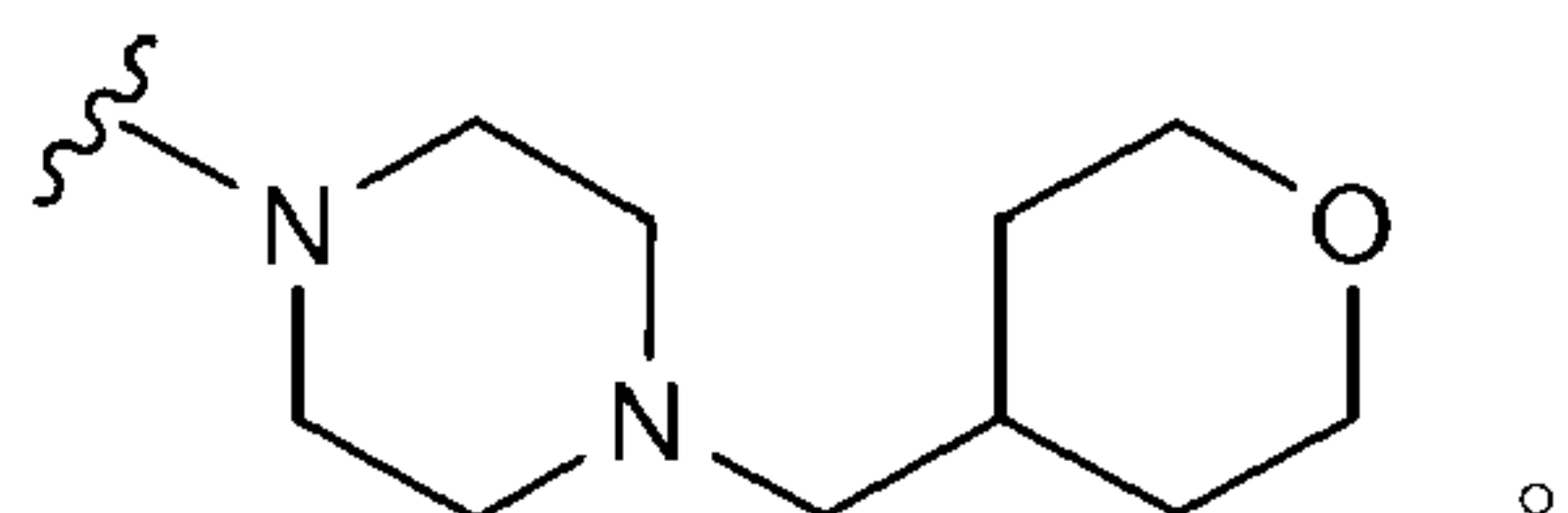
OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環，或(c)側氧基，且E為hetAr²C(=O)-，其中hetAr²如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6至7員飽和雜環，其中環D未經取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7員飽和雜環，其中環D未經取代。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子之5至6員雜環。在一個實施例中，hetAr²視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子之6員環且視情況經C1-C6烷氧基取代。非限制性實例包括以下結構：



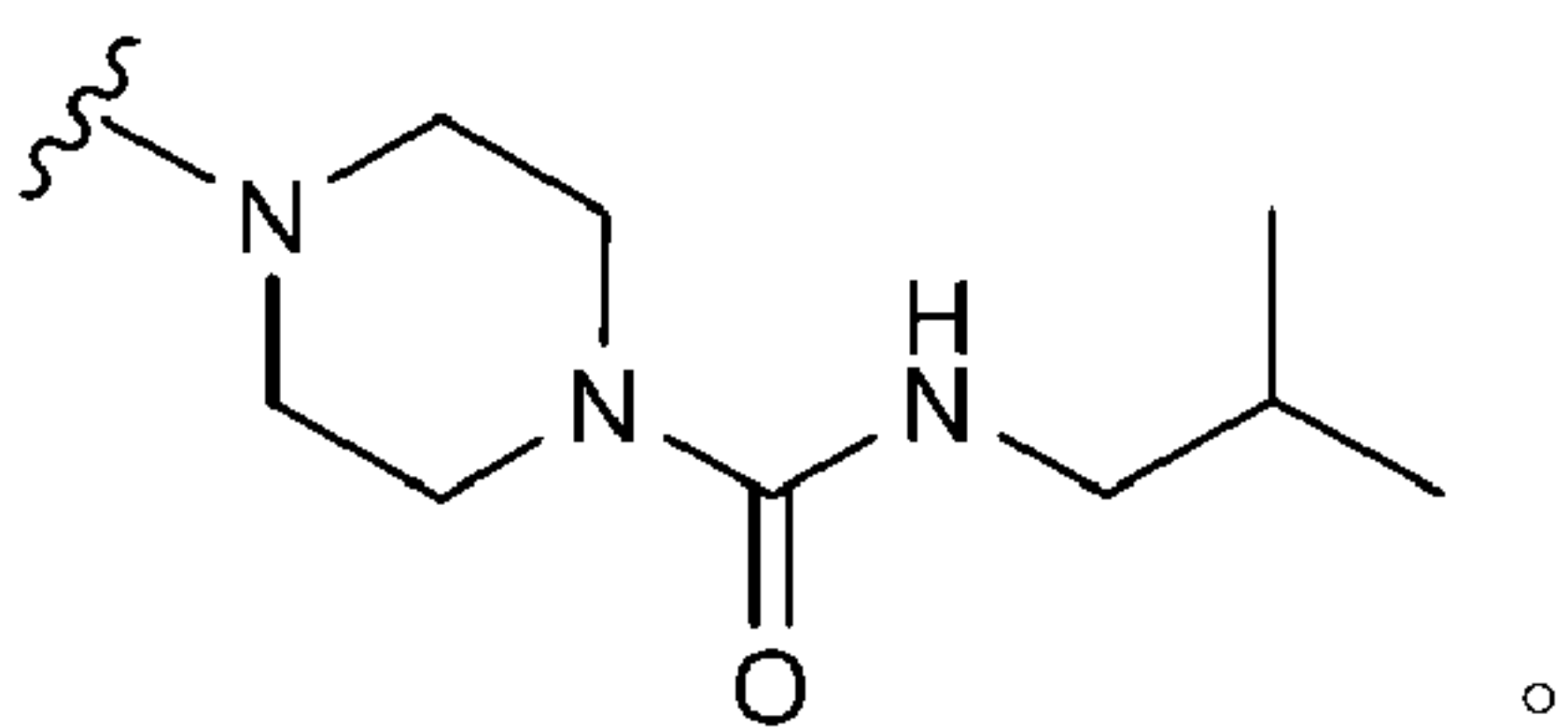
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetCyc¹C(=O)-，其中hetCyc¹如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，hetCyc¹為具有環氮原子之4至6員飽和雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷氧基之取代基取代。非限制性實例包括以下結構：



在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetCyc¹C1-C6烷基-，其中hetCyc¹如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，hetCyc¹為具有環氧原子之4至6員飽和雜環。在一個實施例中，hetCyc¹未經取代。非限制性實例包括以下結構：

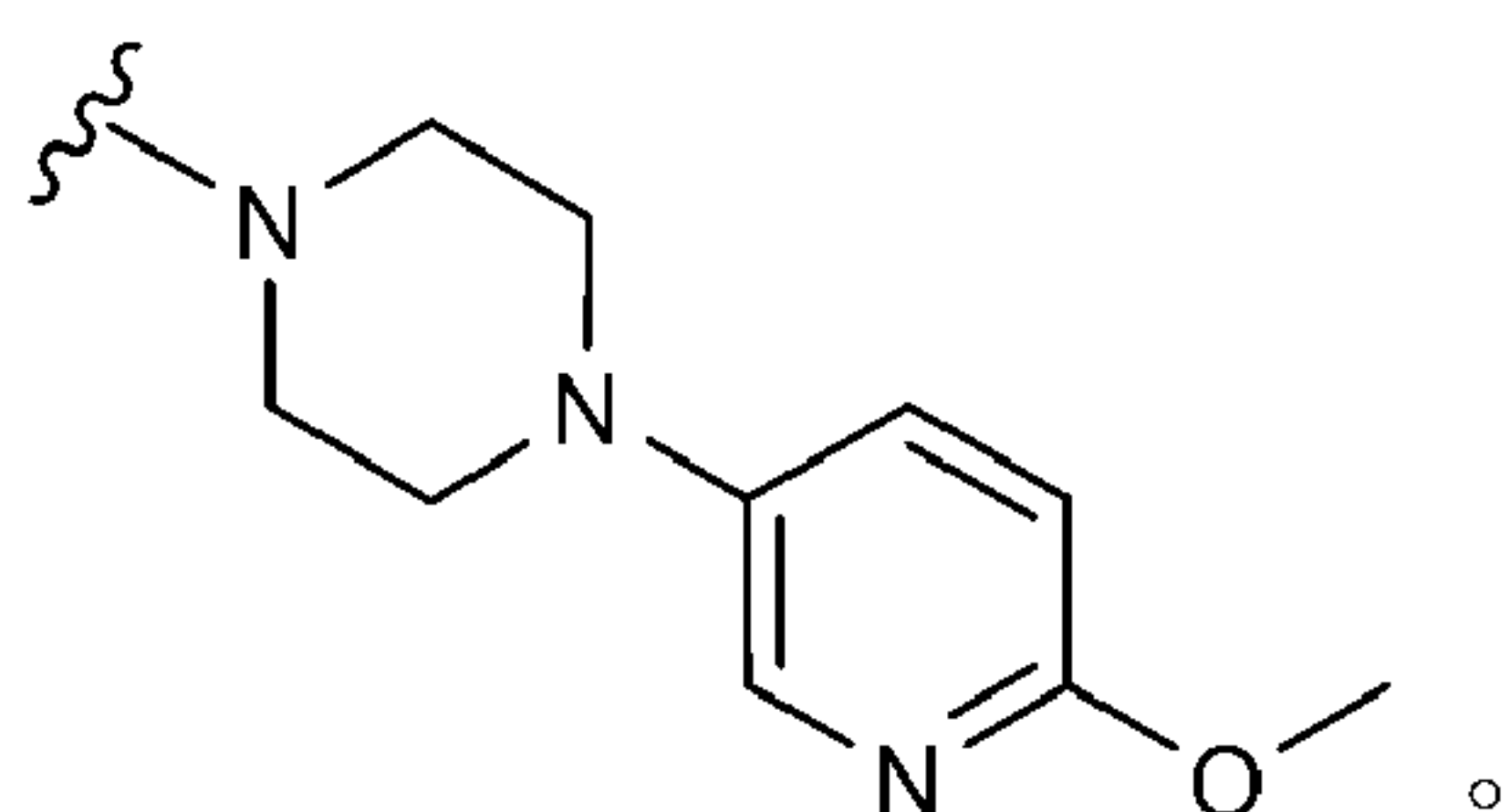


在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為R³R⁴NC(=O)-，其中R³及R⁴如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環。在一個實施例中，該環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：

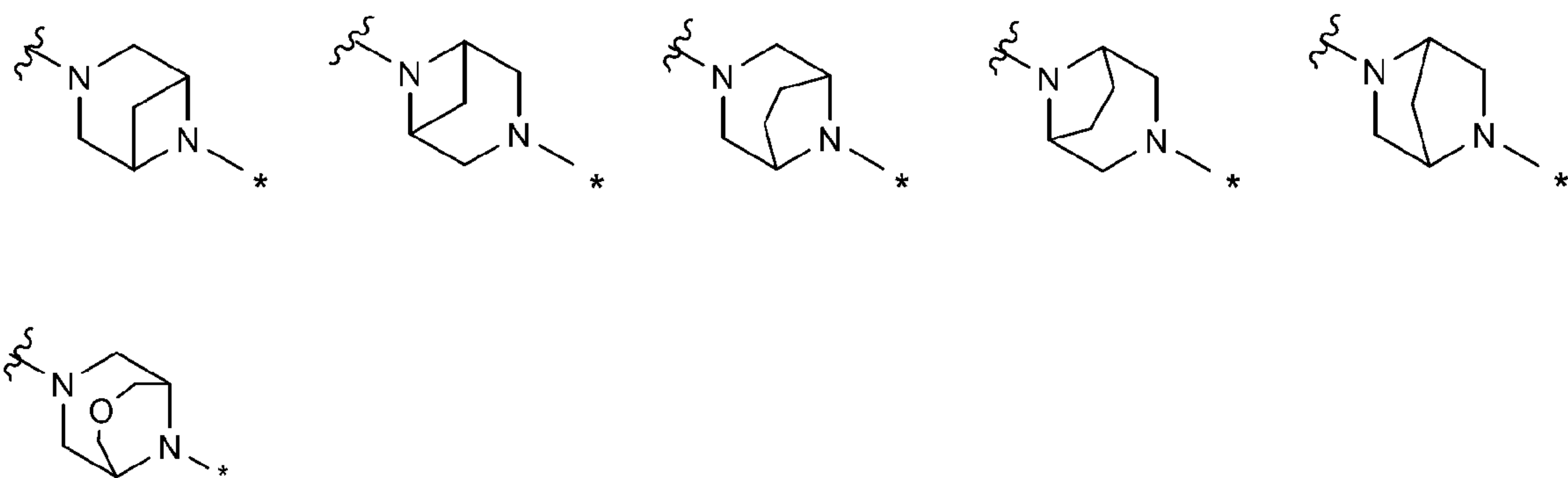


在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetAr²，其中

hetAr²如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之6員飽和雜環，其中環D未經取代。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子之5至6員雜環。在一個實施例中，hetAr²視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子之6員環且視情況經C1-C6烷氧基取代。非限制性實例包括以下結構：

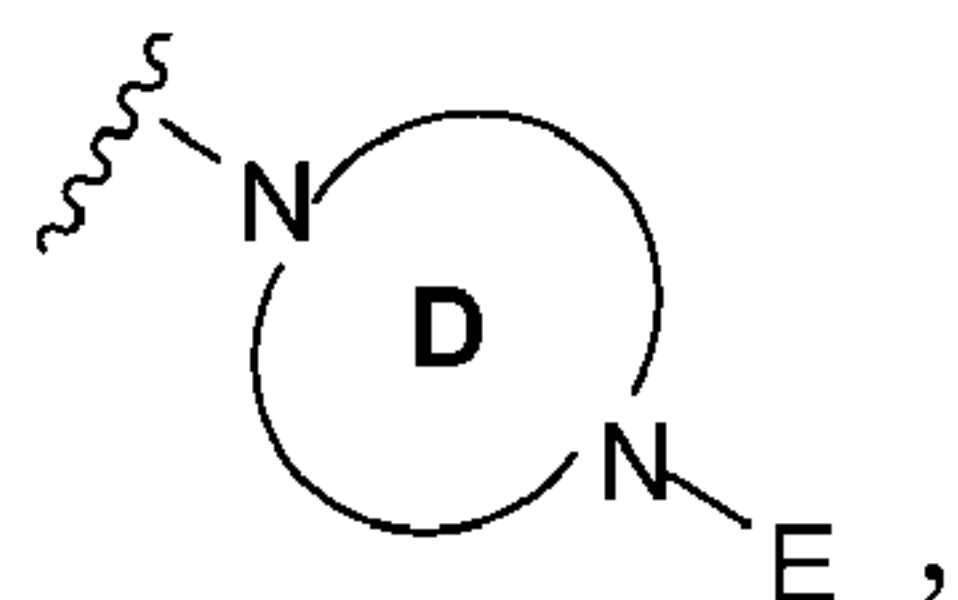


在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧之7至8員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。如本文所用，當環D為7至8員飽和橋接雜環時，片語「具有兩個環氮原子」意謂該等環氮原子為式I之環D中所示的兩個氮原子，其中環氮原子之一鍵結至包含X¹、X²、X³及X⁴之環，且另一個環氮原子鍵結至式I如所示的E基團。當環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧之7至9員飽和橋接雜環時的非限制性實例包括以下結構：

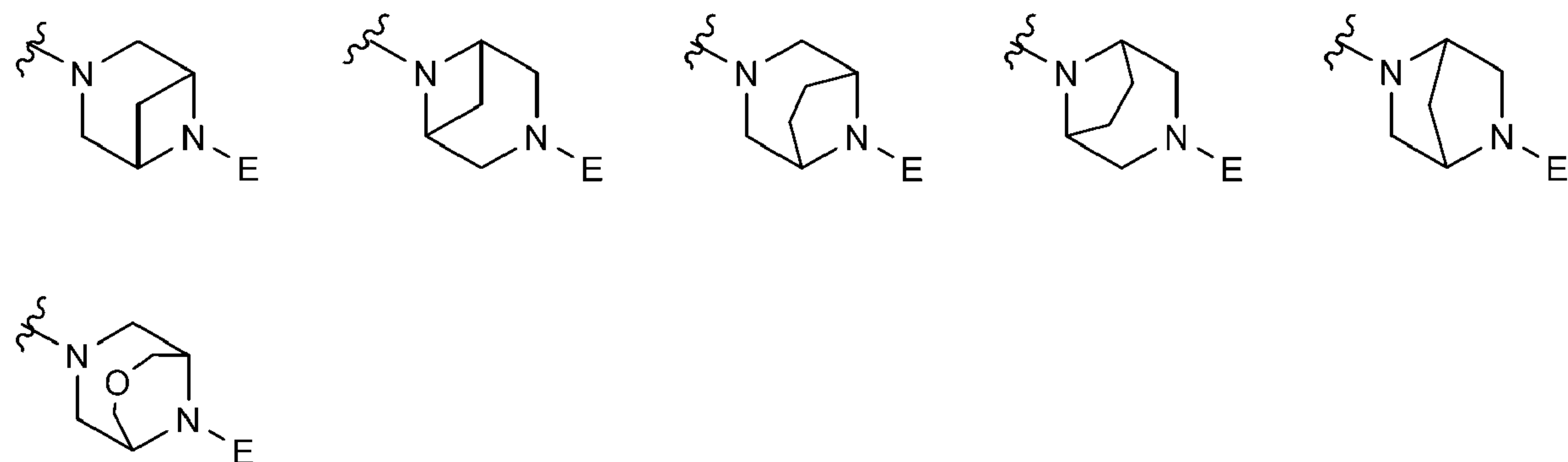


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。在一個實施例中，環D未經取代。

在一個實施例中，當環D為具有2-3個獨立地選自N及O之環雜原子的7至9員飽和橋接雜環時，式I之環D及E部分，亦即



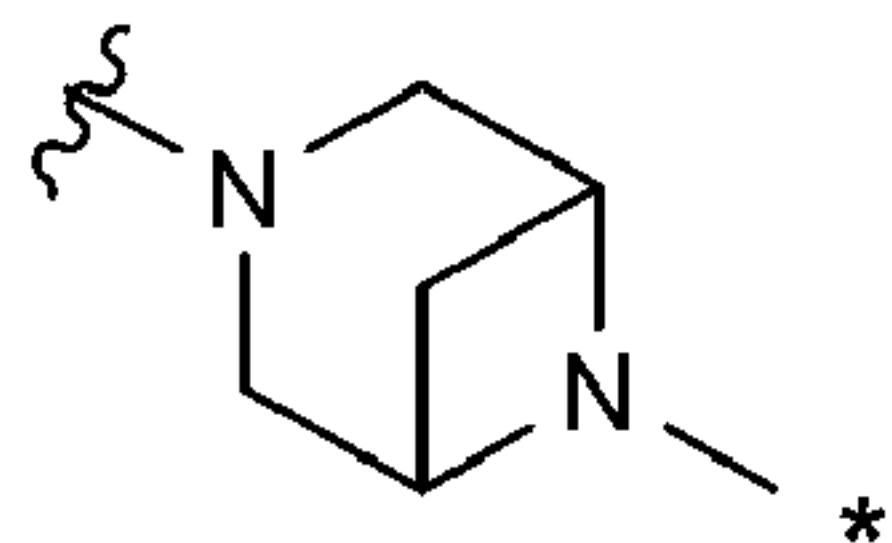
可由以下非限制性結構表示：



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。

基。在一個實施例中，環D未經取代。

在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7員飽和橋接雜環，其由以下結構表示：

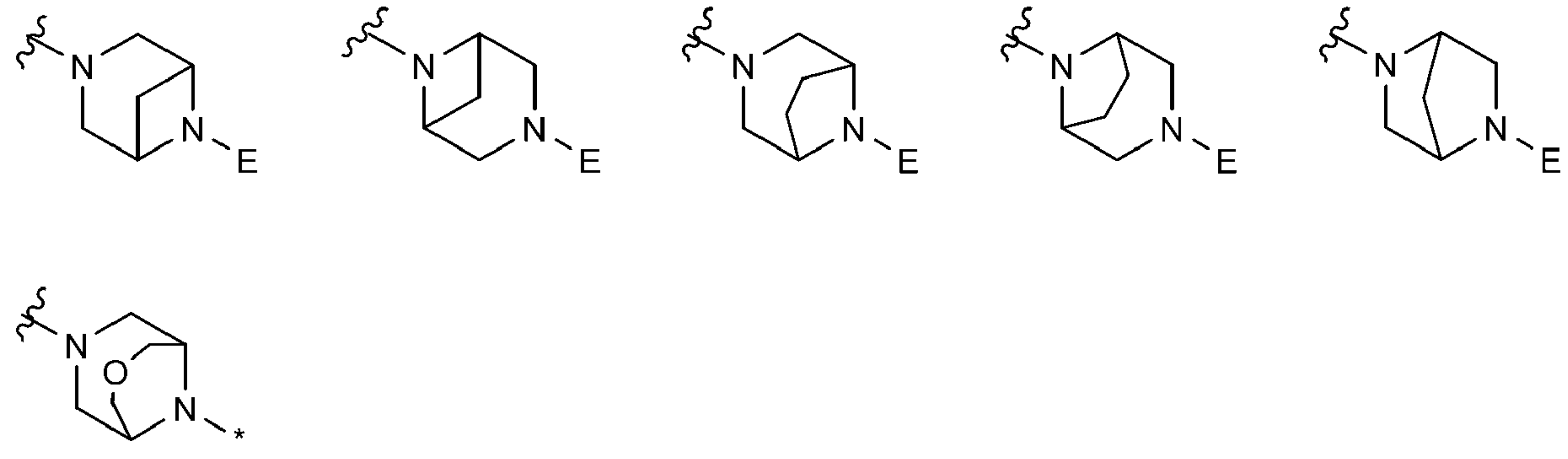


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。在一個實施例中，環D未經取代。

在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧之7至8員飽和橋接雜環，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D未經取代。

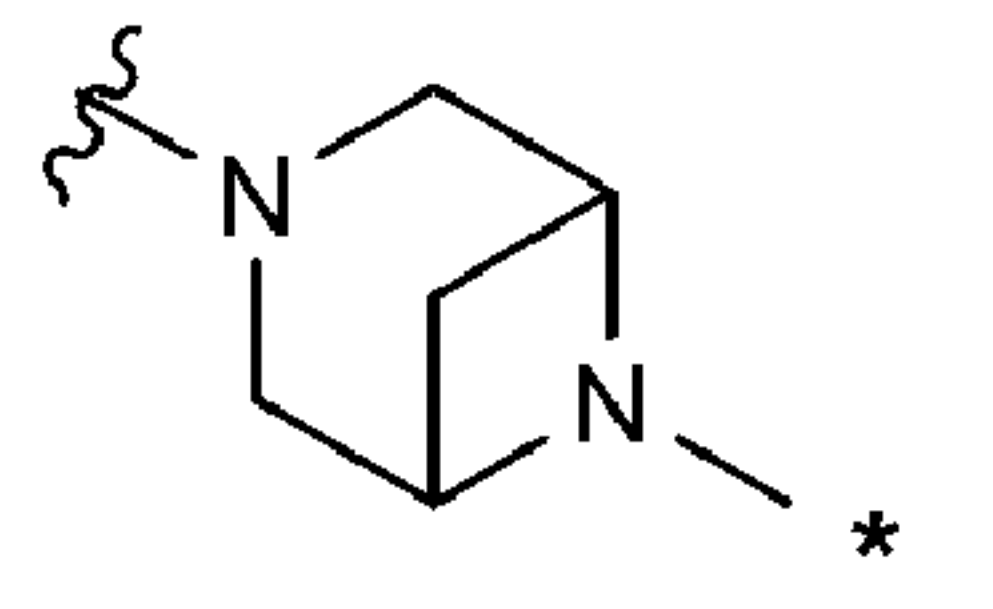
在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E選自由以下組成之群：(a)氫；(b) C1-C6烷基；(c) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；(d) (C1-C6烷基)C(=O)-；(e) (經基C2-C6烷基)C(=O)-；(f) (C1-C6烷氧基)C(=O)-；(g) (C3-C6環烷基)C(=O)-；(h) Ar^1 C1-C6烷基-；(i) Ar^1 (C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情

況經OH、羥基C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代；(j) hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；(k) hetAr²(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代；(l) hetAr²C(=O)-；(m) hetCyc¹C(=O)-；(o) R³R⁴NC(=O)-；(p) Ar¹R³NC(=O)-；(q) hetAr²N(R³)C(=O)-；(r) (C1-C6 烷基)SO₂-；(t) hetAr²SO₂-；(u) N-(C1-C6烷基)吡啶酮基；(v) Ar¹C(=O)-；(W) Ar¹O-C(=O)-；(x) (C3-C6環烷基)CH₂C(=O)-；(y) (C3-C6環烷基)(C1-C6烷基)SO₂-；(z) Ar¹(C1-C6 烷基)SO₂-；(aa) hetCyc¹-O-C(=O)-；(bb) hetCyc¹-CH₂-C(=O)-；及(cc) hetAr²，其中Ar¹、hetAr²、R³及hetCyc¹如針對式I所定義。在一個實施例中，環D係選自以下結構



其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。

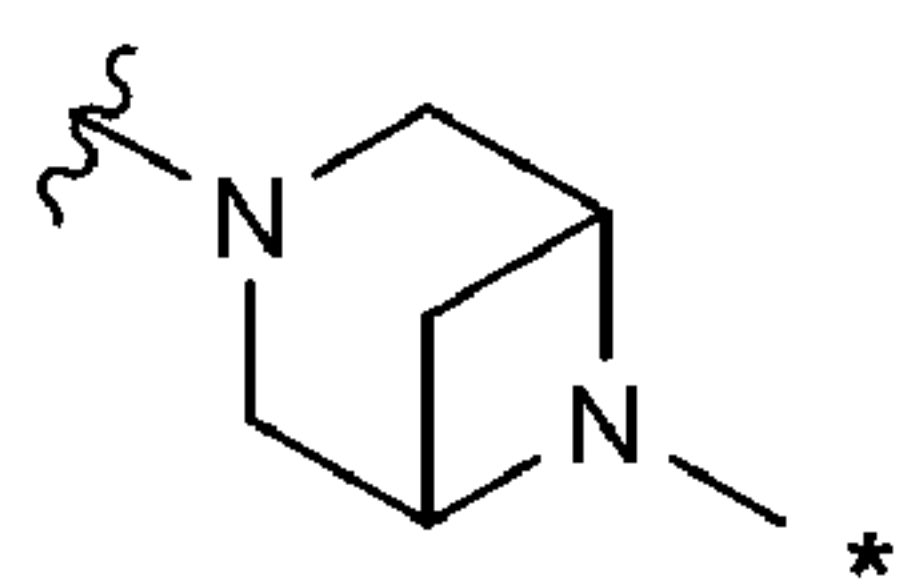
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之由以下結構表示的7至8員飽和橋接雜環：



其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，且E選自由以下組成之群：(a) 氫；(b) C1-C6烷基；(c) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；(d) (C1-C6烷基)C(=O)-；(e) (羥基

C2-C6 烷基)C(=O)-；(f) (C1-C6 烷氧基)C(=O)-；(g) (C3-C6 環烷基)C(=O)-；(h) $\text{Ar}^1\text{C1-C6烷基-}$ ；(i) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{C(=O)-}$ ，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代；(j) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6烷基-}$ ，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；(k) $\text{hetAr}^2(\text{C1-C6烷基})\text{C(=O)-}$ ，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代；(l) $\text{hetAr}^2\text{C(=O)-}$ ；(m) $\text{hetCyc}^1\text{C(=O)-}$ ；(o) $\text{R}^3\text{R}^4\text{NC(=O)-}$ ；(p) $\text{Ar}^1\text{N(R}^3)\text{C(=O)-}$ ；(q) $\text{hetAr}^2\text{N(R}^3)\text{C(=O)-}$ ；(r) (C1-C6 烷基) $\text{SO}_2\text{-}$ ；(t) $\text{hetAr}^2\text{SO}_2\text{-}$ ；(u) N-(C1-C6 烷基)吡啶酮基；(v) $\text{Ar}^1\text{C(=O)-}$ ；(w) $\text{Ar}^1\text{O-C(=O)-}$ ；(x) (C3-C6 環烷基) $\text{CH}_2\text{C(=O)-}$ ；(y) (C3-C6 環烷基)(C1-C6 烷基) $\text{SO}_2\text{-}$ ；(z) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6 烷基})\text{SO}_2\text{-}$ ；(aa) $\text{hetCyc}^1\text{-O-C(=O)-}$ ；(bb) $\text{hetCyc}^1\text{-CH}_2\text{-C(=O)-}$ ；及(cc) hetAr^2 ，其中 Ar^1 、 hetAr^2 、 R^3 及 hetCyc^1 如針對式I所定義。在一個實施例中，該環D未經取代。

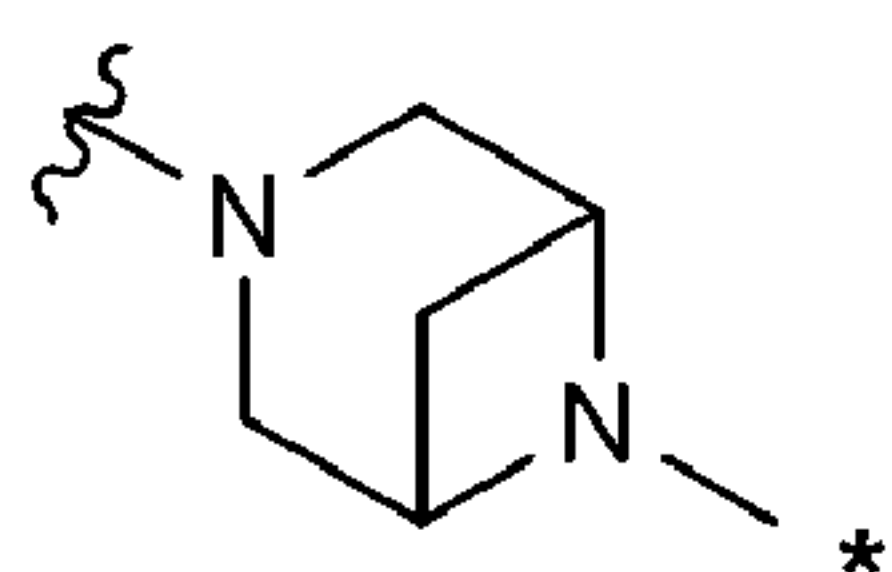
在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為H。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



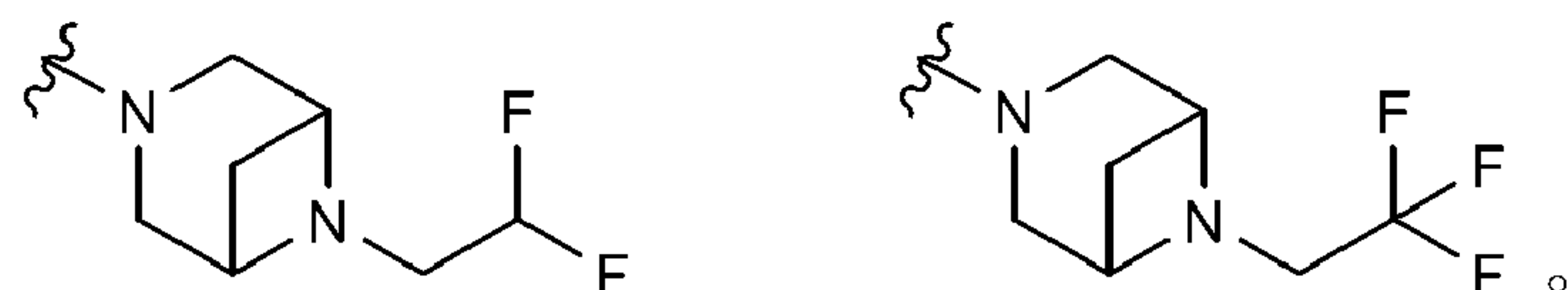
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



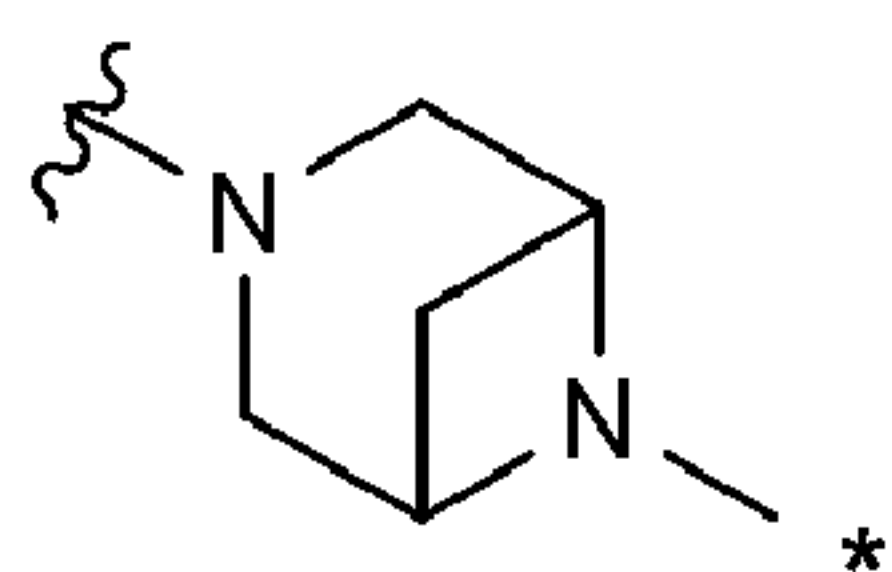
在式**I**之一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基。在一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環**D**由以下結構表示：



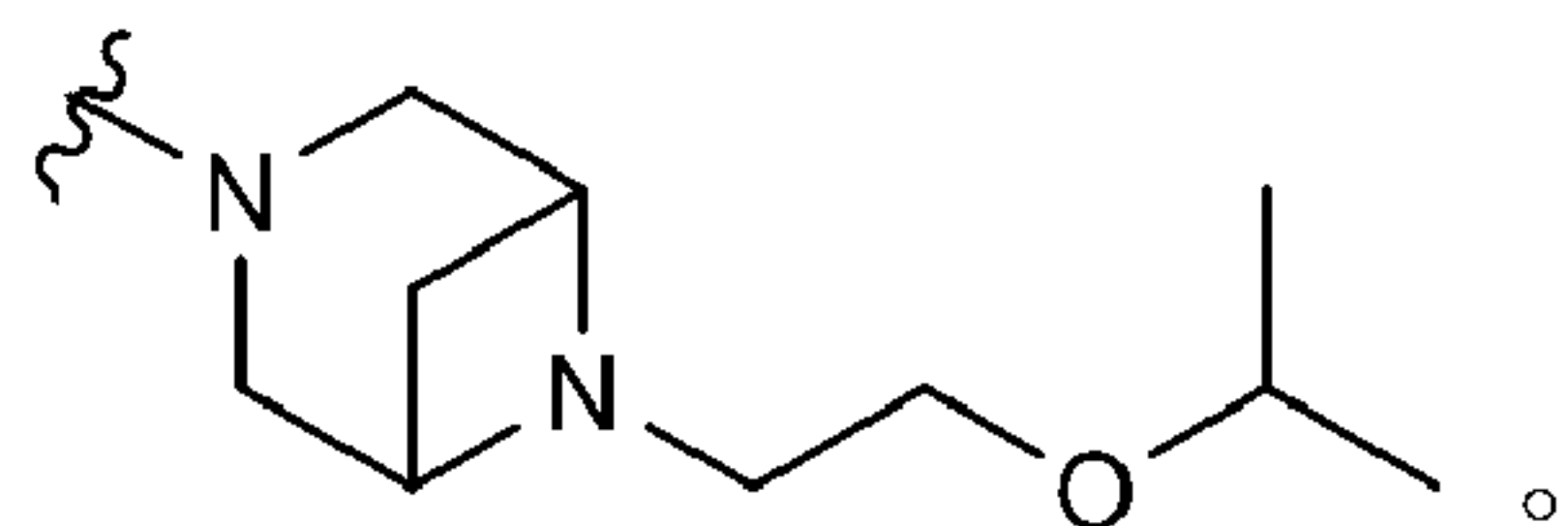
其中波浪線表示環**D**之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，環**D**未經取代。非限制性實例包括以下結構：



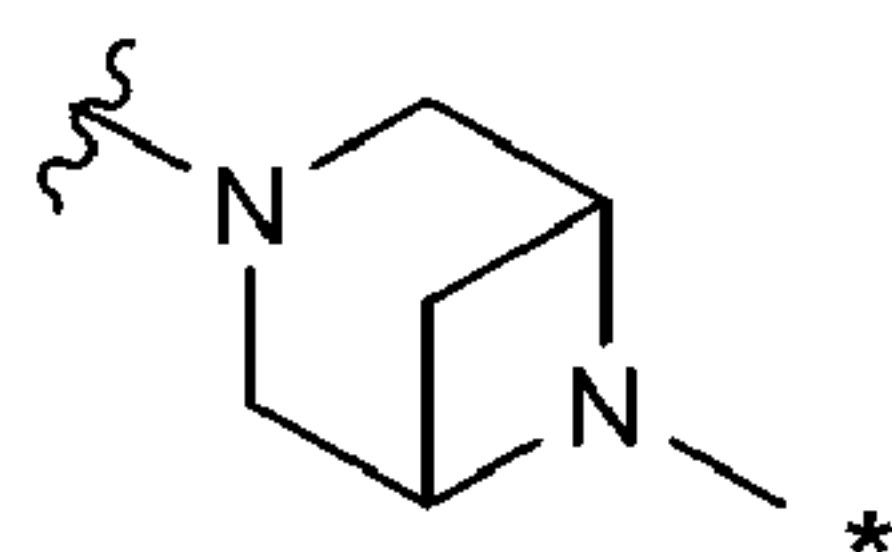
在式**I**之一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧之7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-。在一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環**D**由以下結構表示：



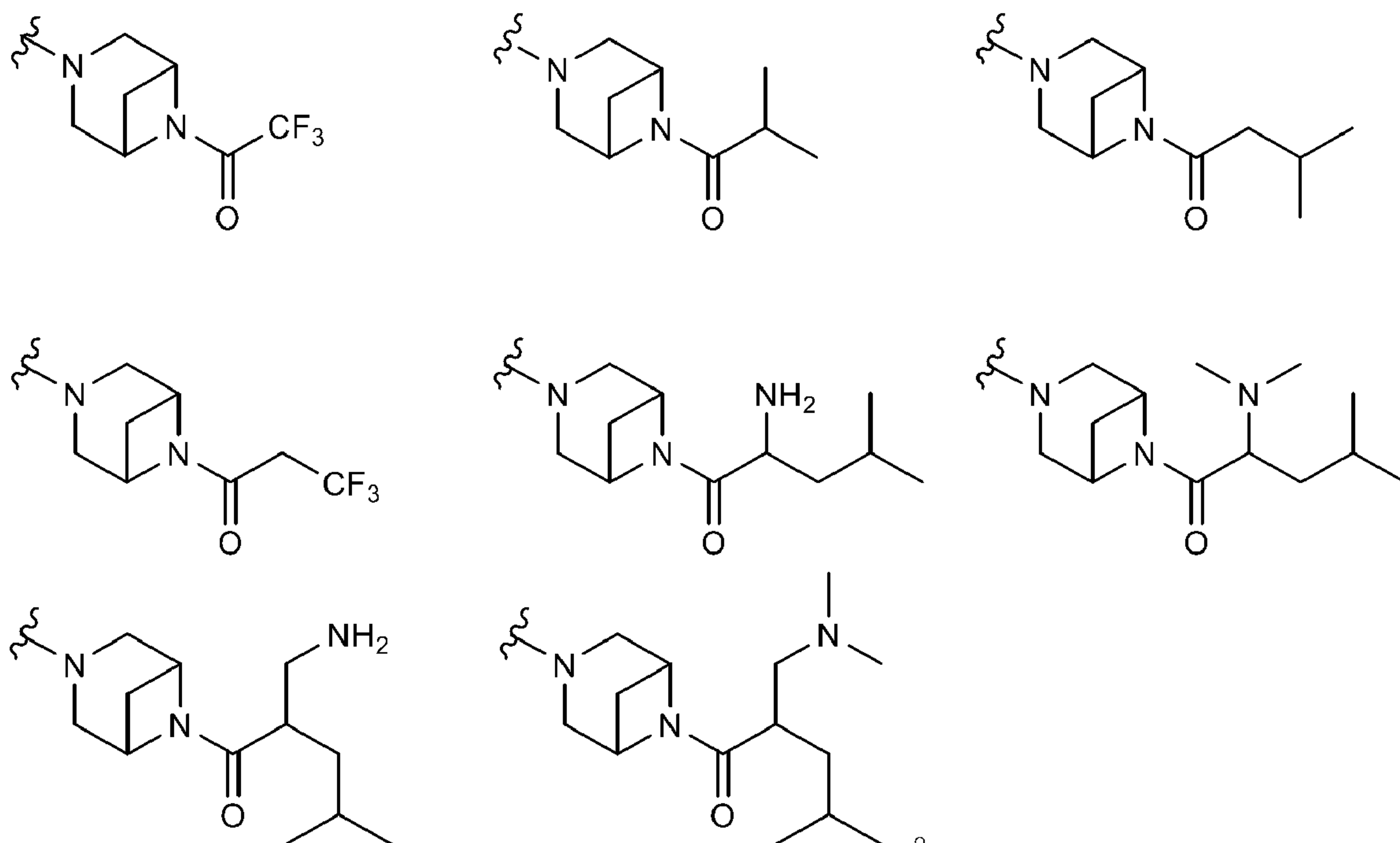
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



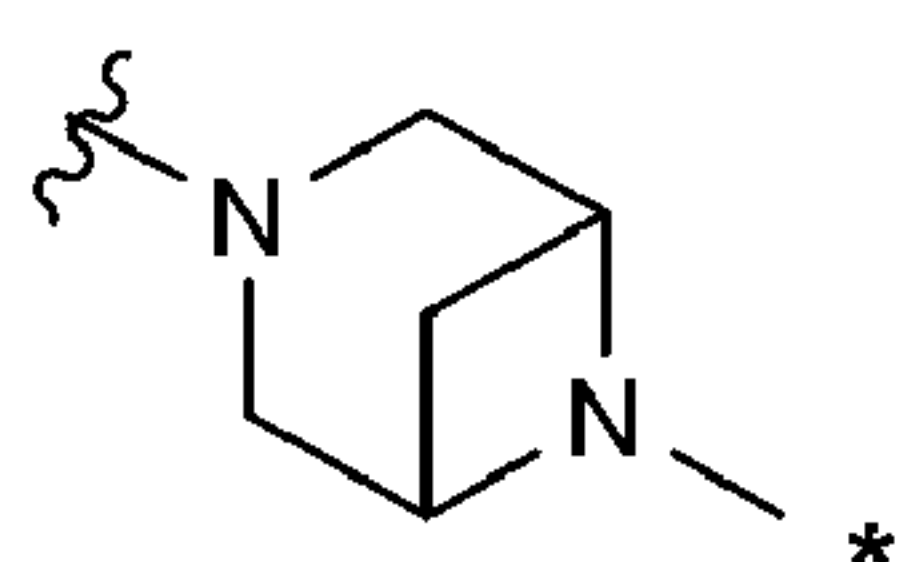
在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代或經 R^gR^hN -取代基取代，其中 R^g 及 R^h 獨立地為H或C1-C6烷基。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



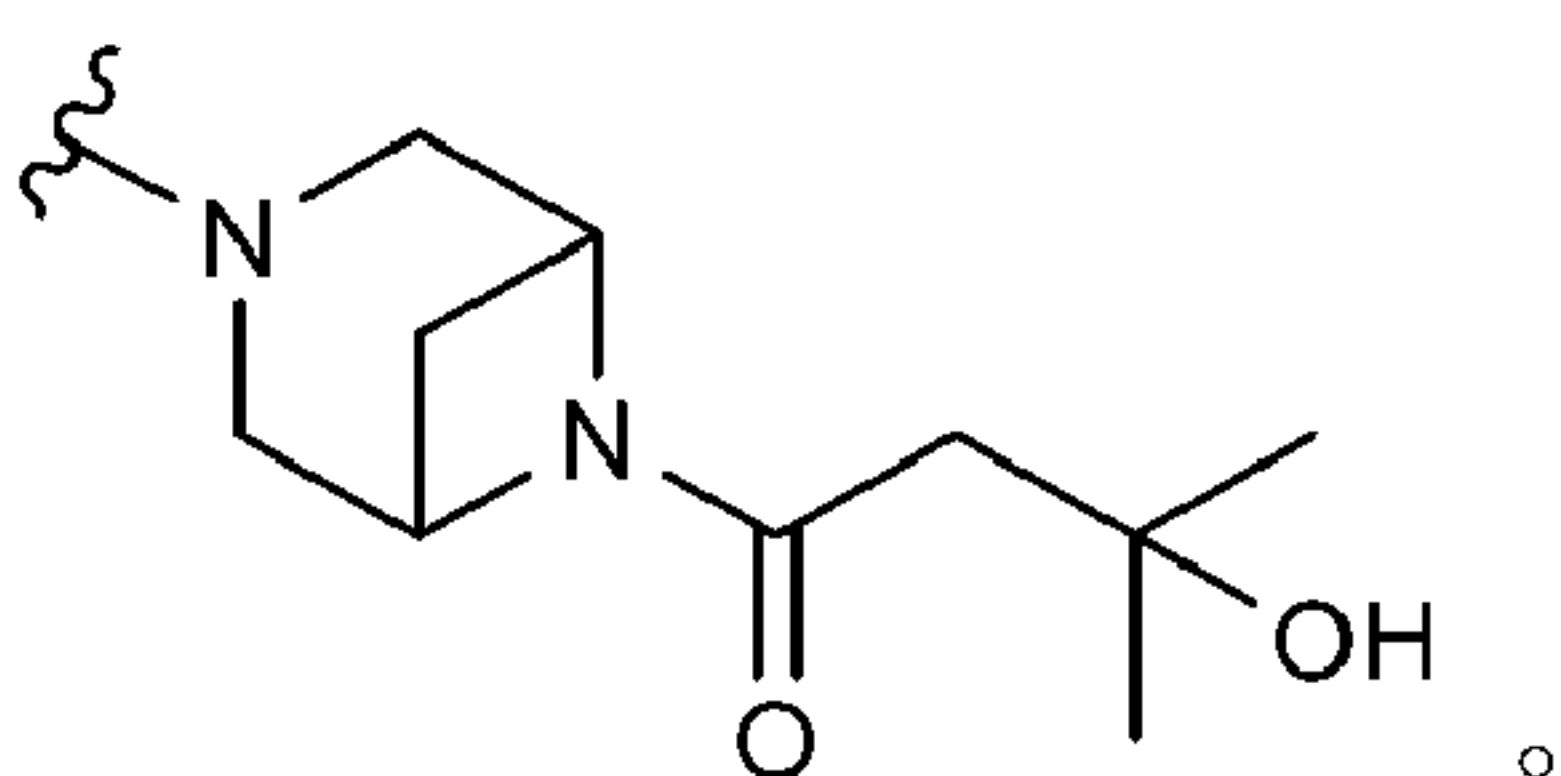
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c) 側氧基，且E為視情況經1-3個氟取代之(經基C2-C6烷基)C(=O)-。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



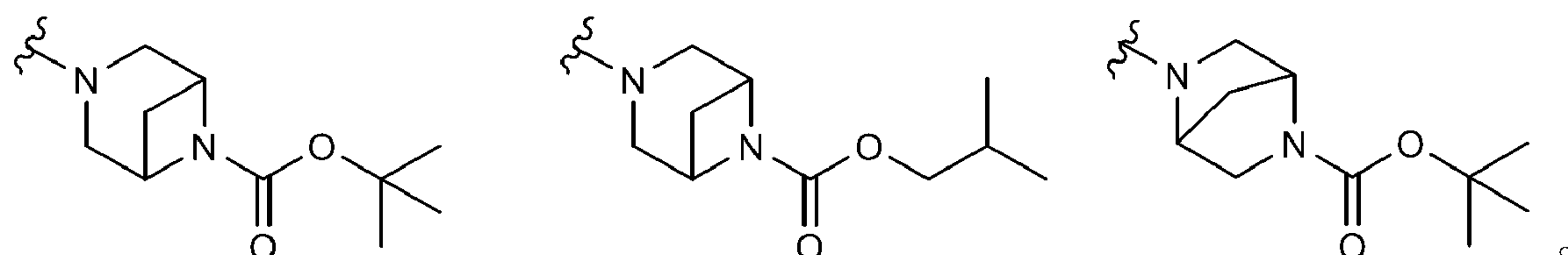
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(C1-C6烷氧基)C(=O)-。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：

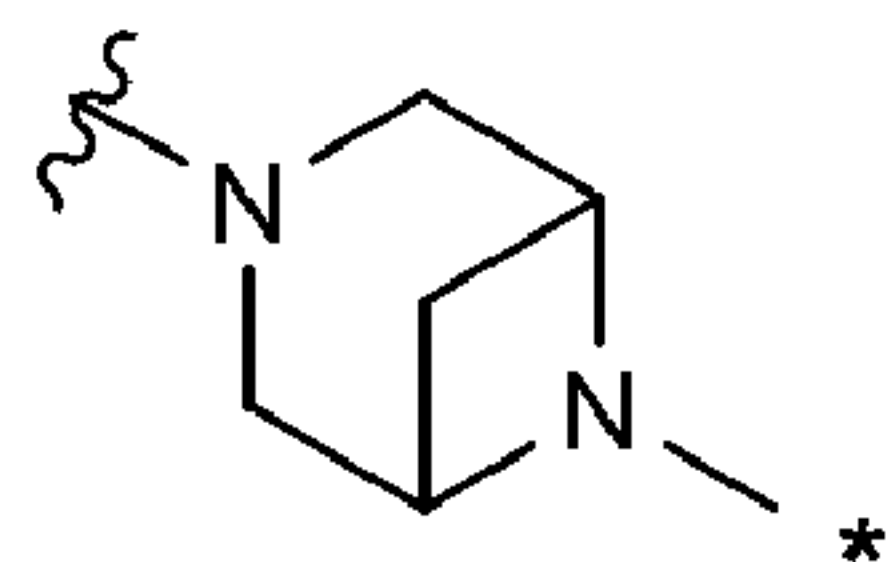


其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：

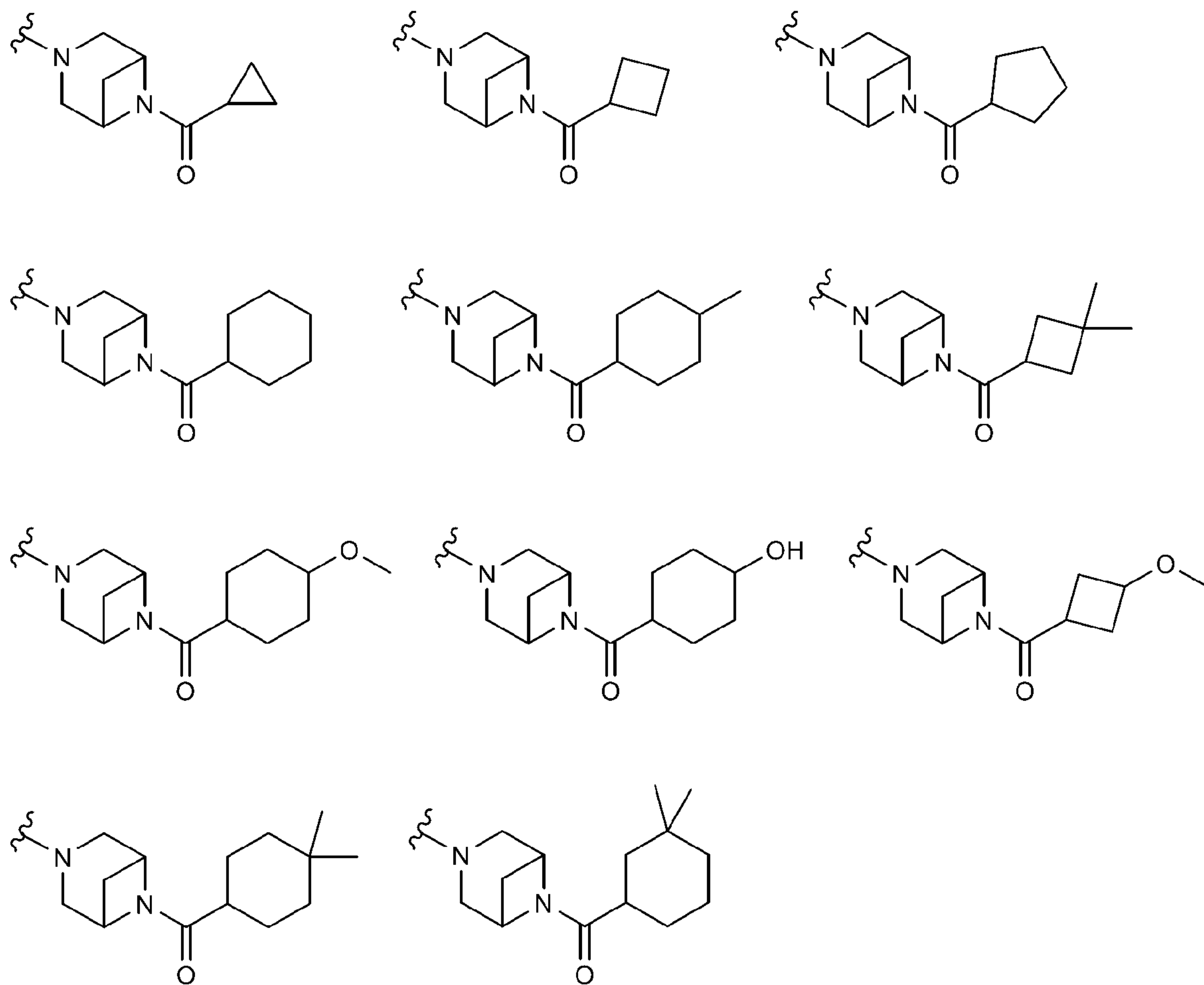


在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧之7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(C3-C6環烷基)C(=O)-，其中該環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、OH及(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，或該環烷基經具有1-3個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環取代。在一個實施例中，E為(C3-C6環烷基)C(=O)-，其中該環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下的取代基

取代：C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、OH及(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：

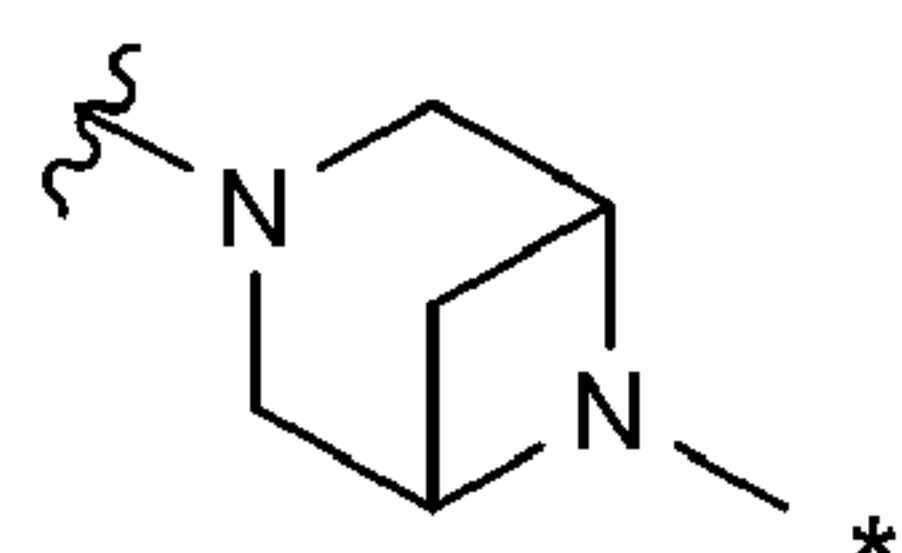


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：

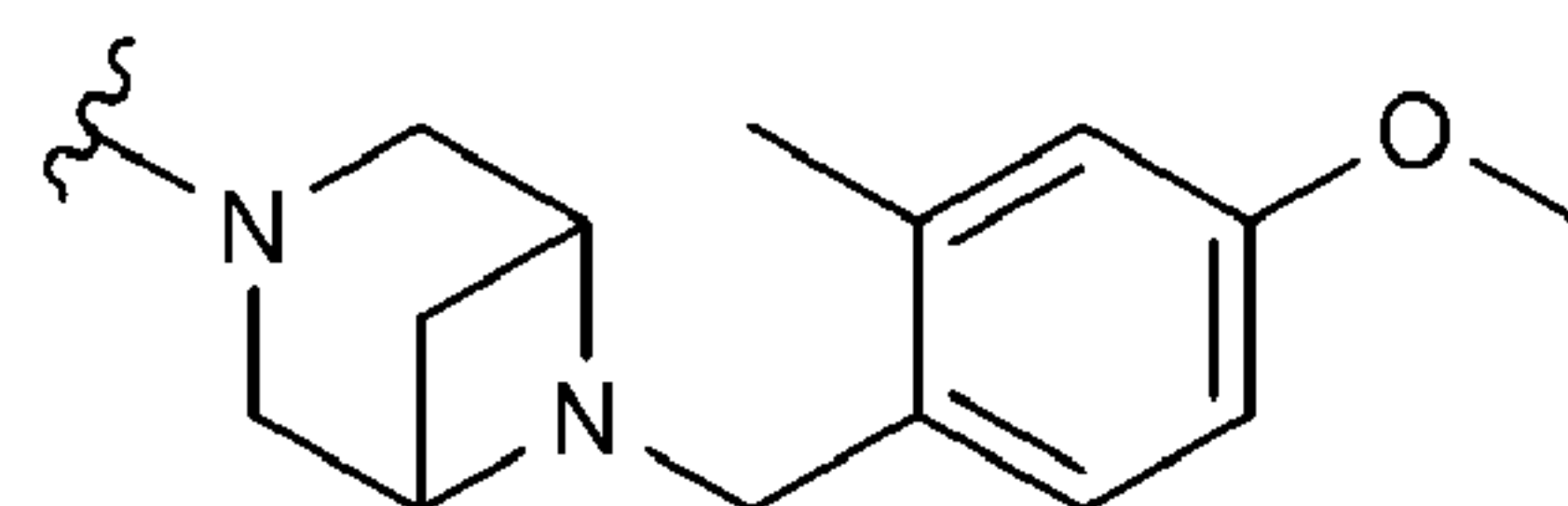
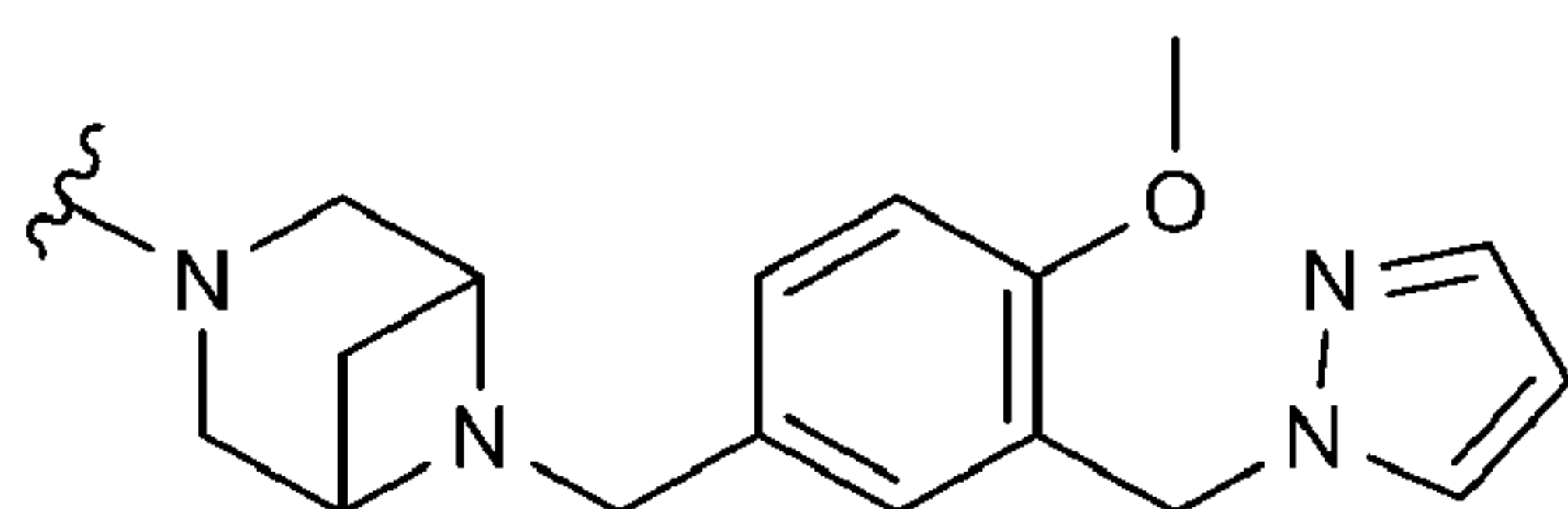
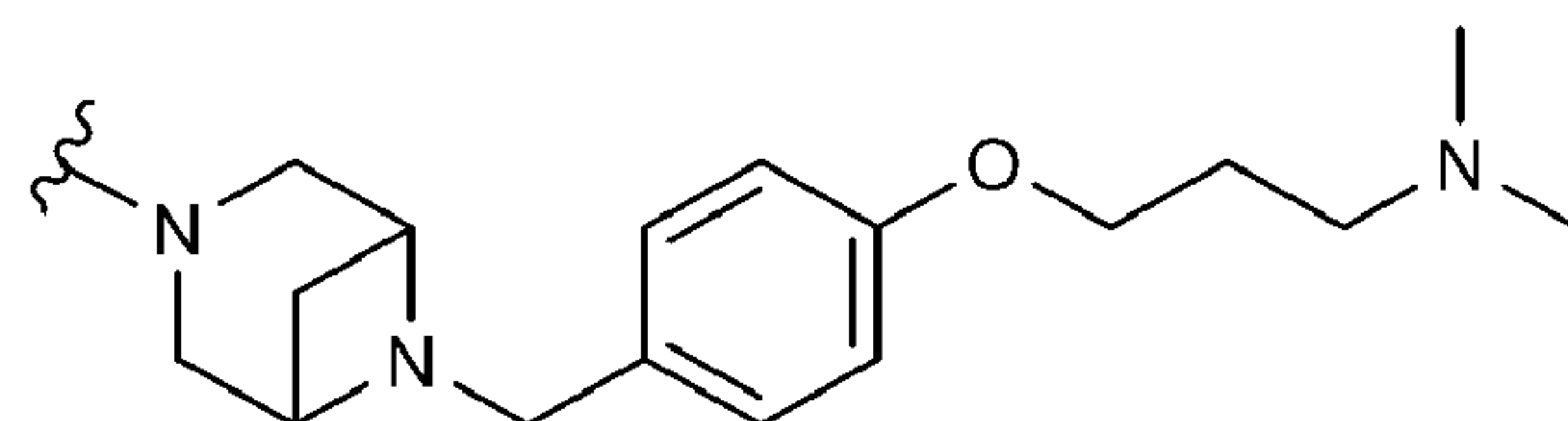
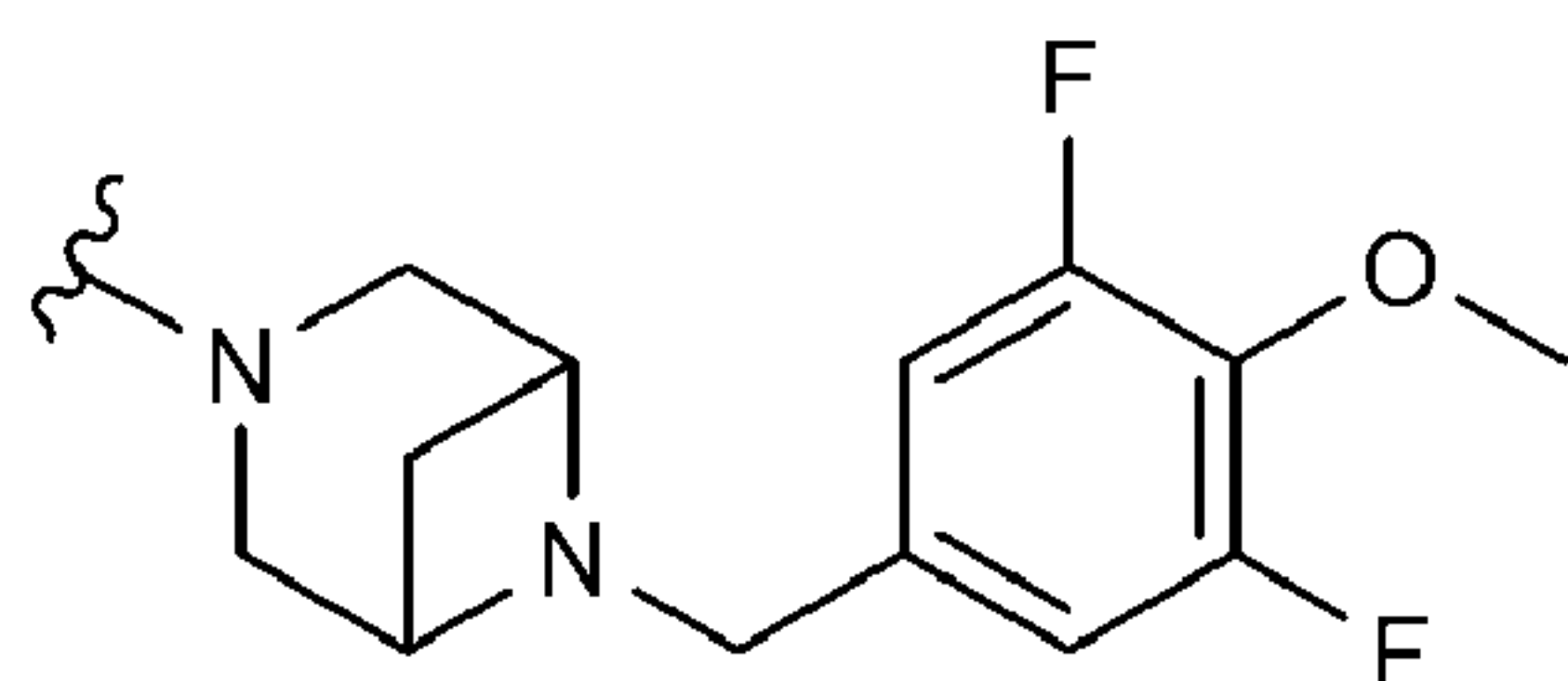
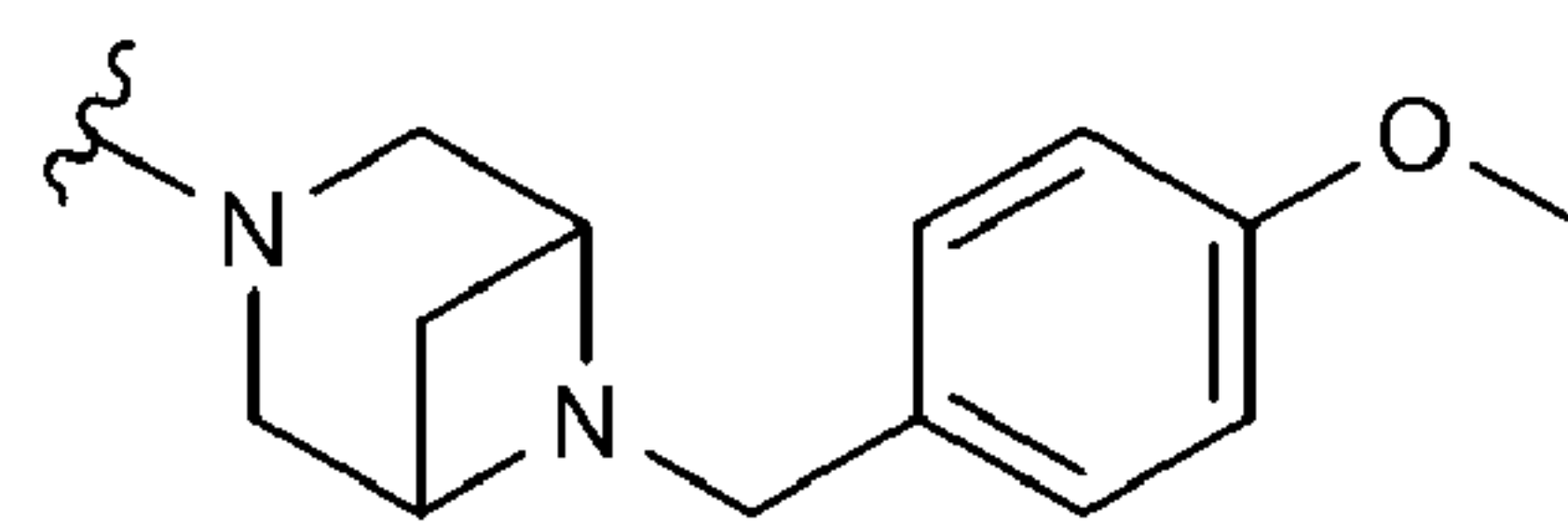
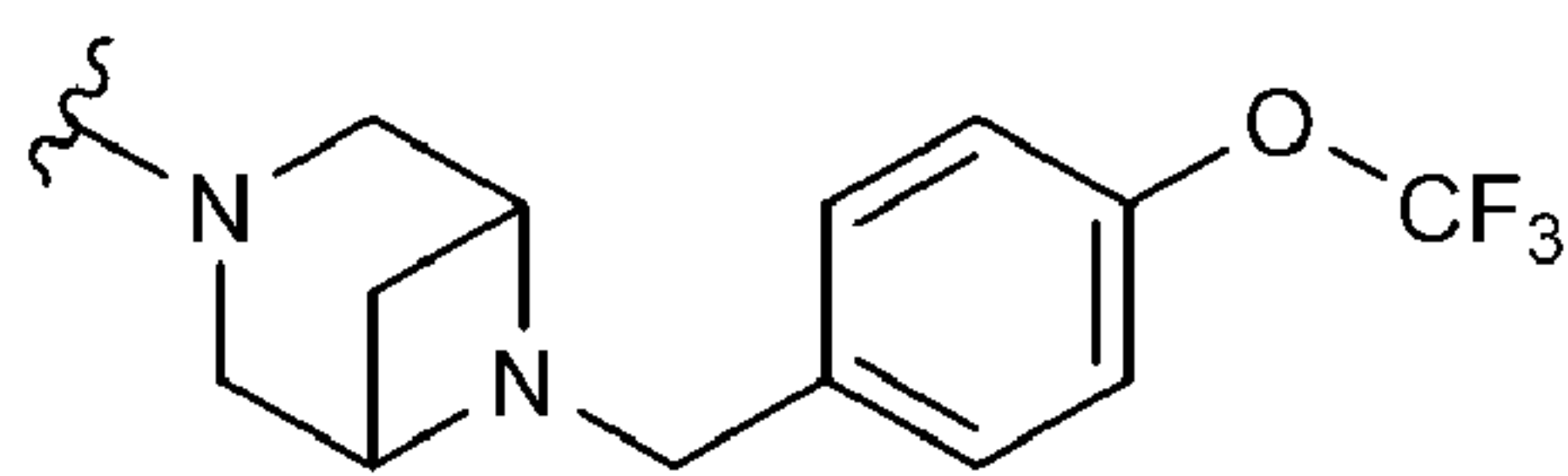
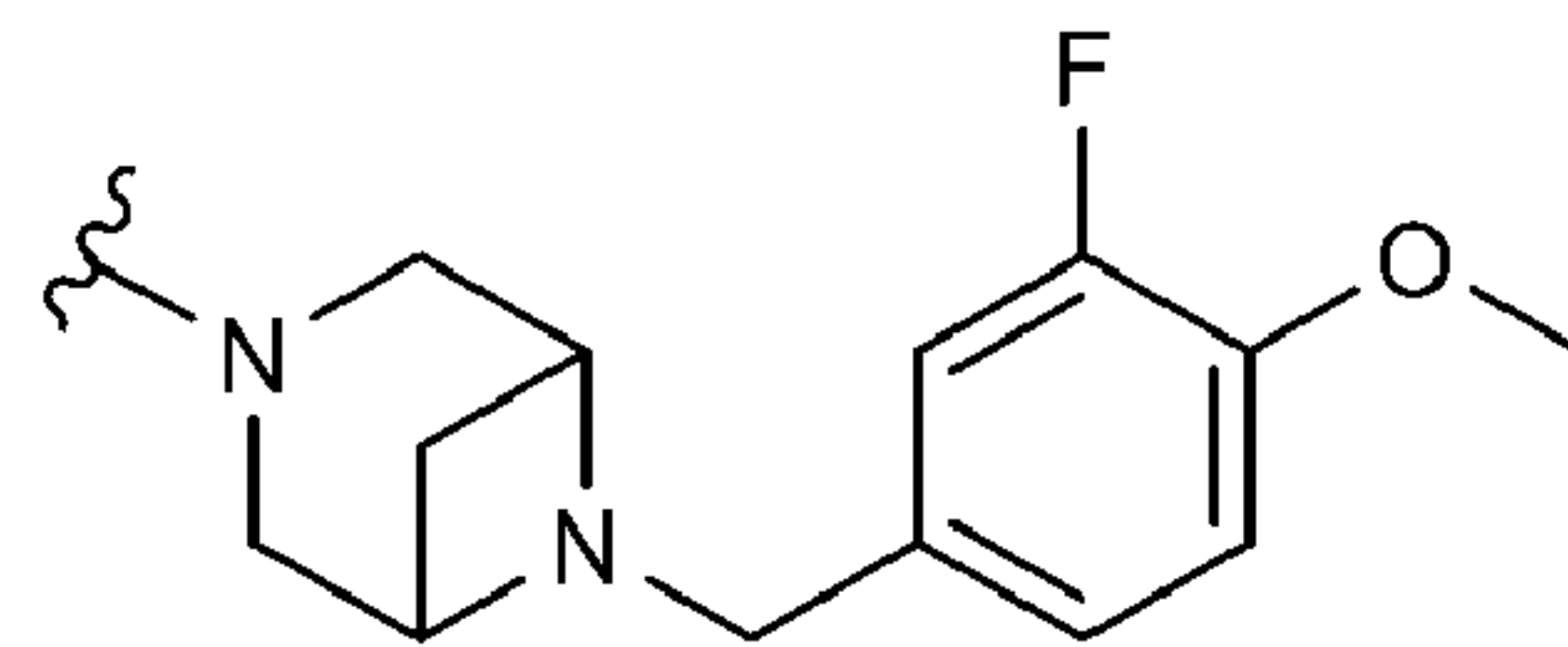
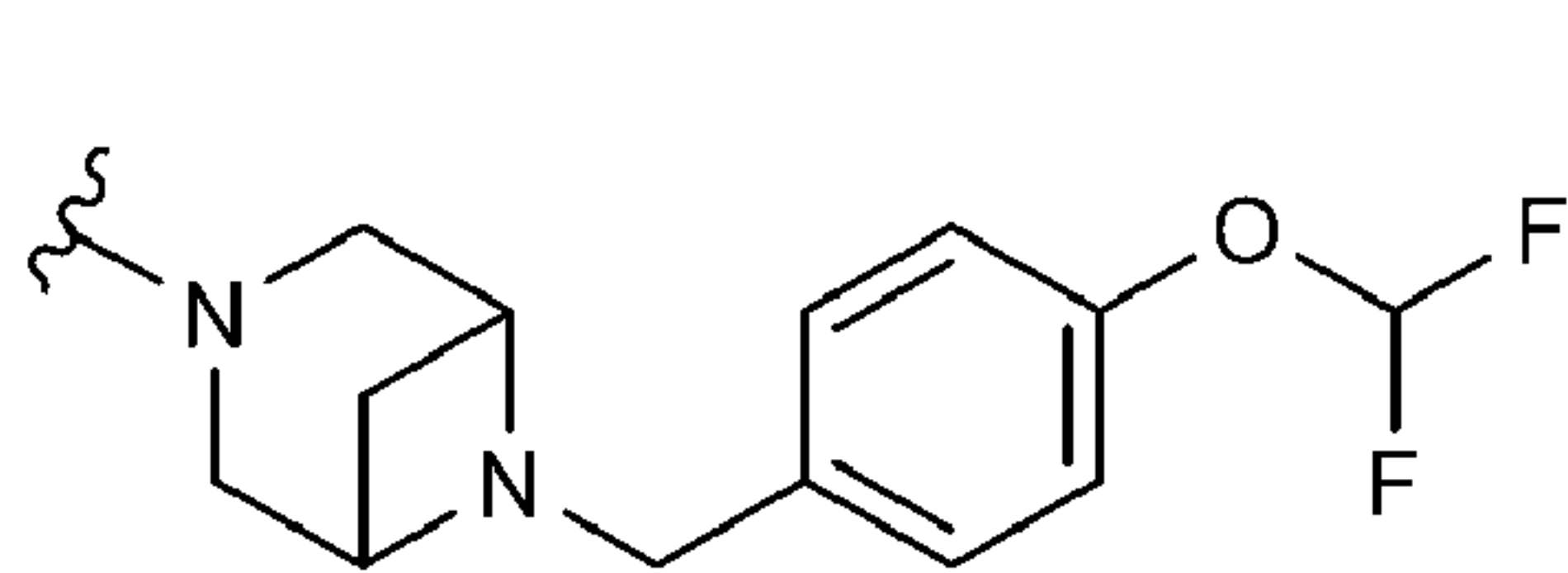


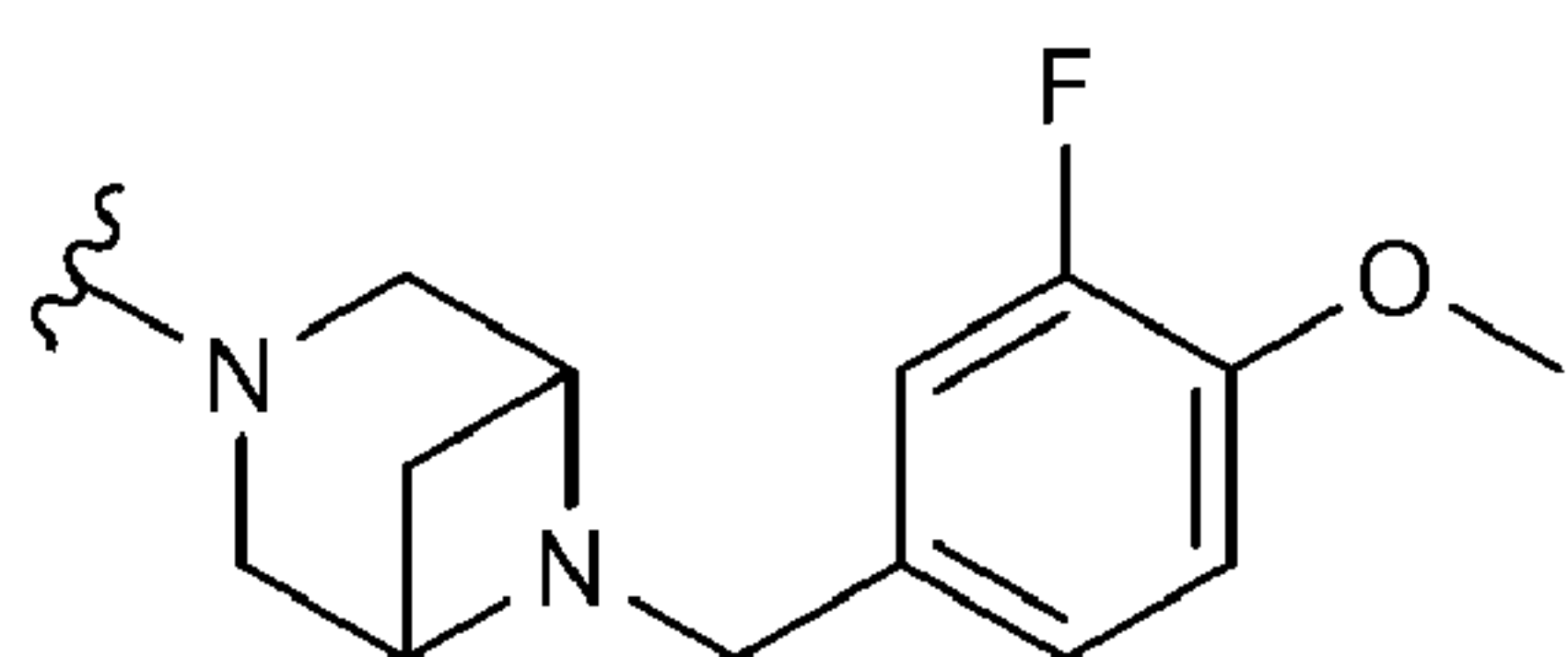
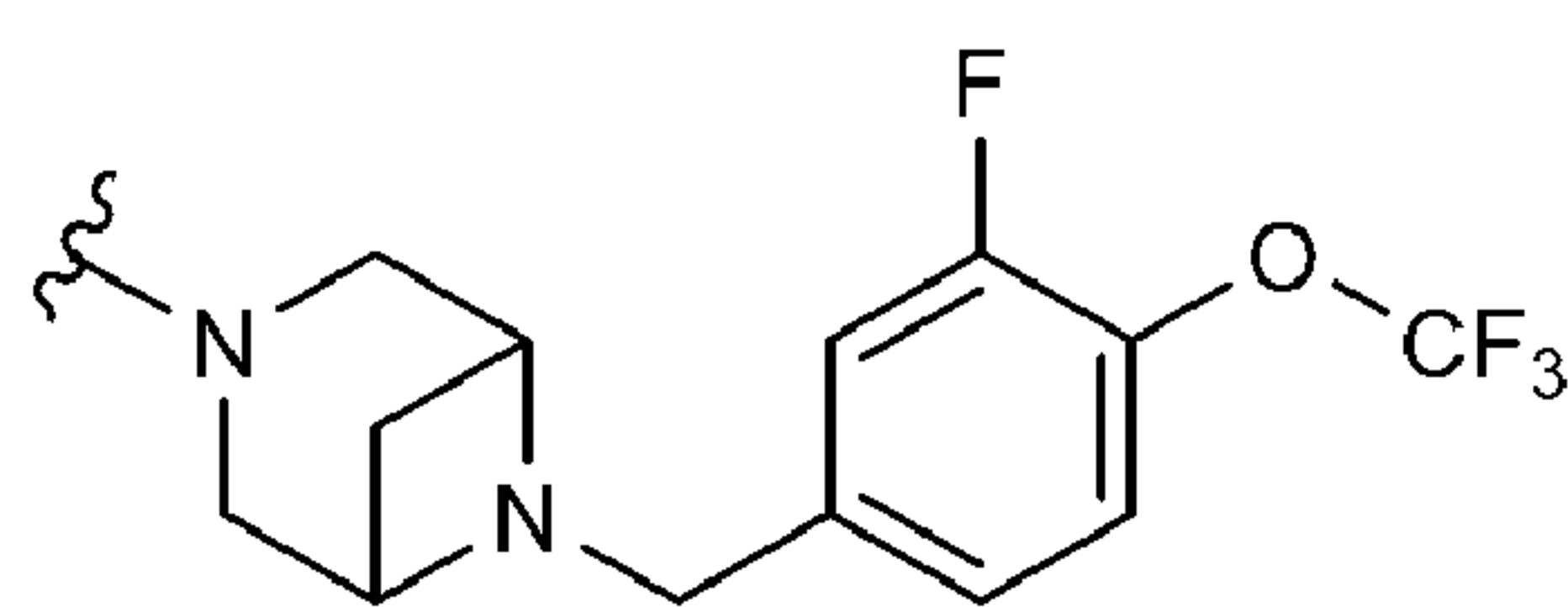
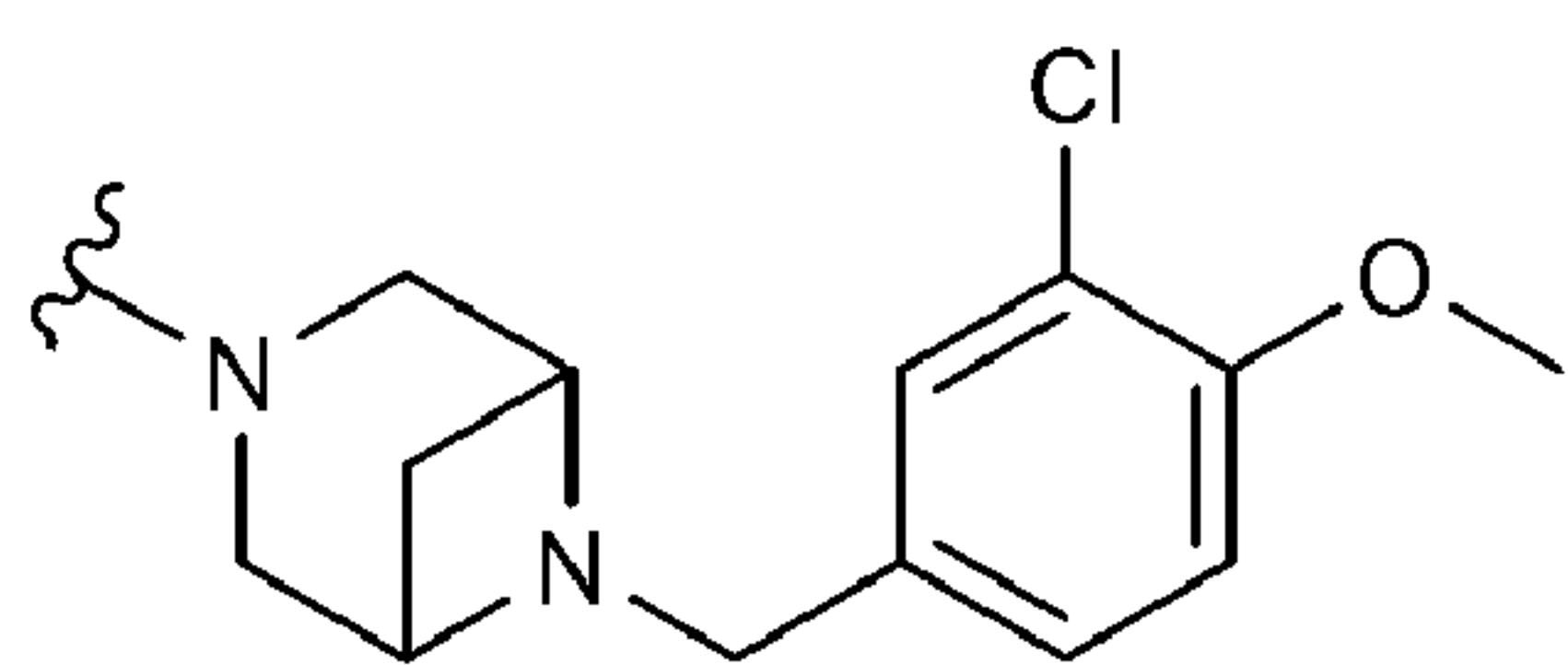
在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷

基環；或(c)側氧基，且E為 $\text{Ar}^1\text{C1-C6}$ 烷基-，其中 Ar^1 如針對式I所定義。在一個實施例中，E為 $\text{Ar}^1\text{C1-C6}$ 烷基-，其中 Ar^1 為苯基，視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、 $(\text{R}^p\text{R}^q\text{N})\text{C1-C6}$ 烷氧基-，其中 R^p 及 R^q 獨立地為H或C1-C6烷基，及 $(\text{hetAr}^a)\text{C1-C6}$ 烷基-，其中 hetAr^a 為具有1-2個環氮原子之5至6員雜芳基環。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：

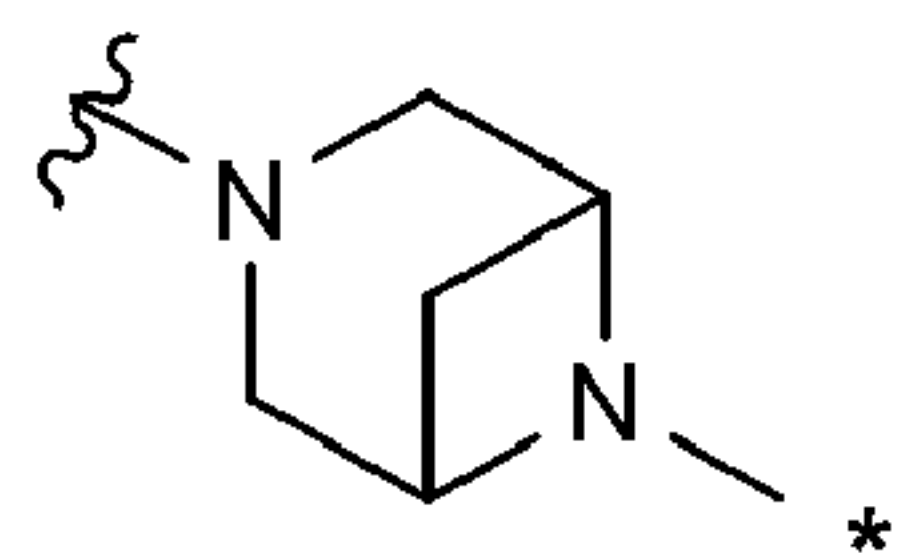


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：

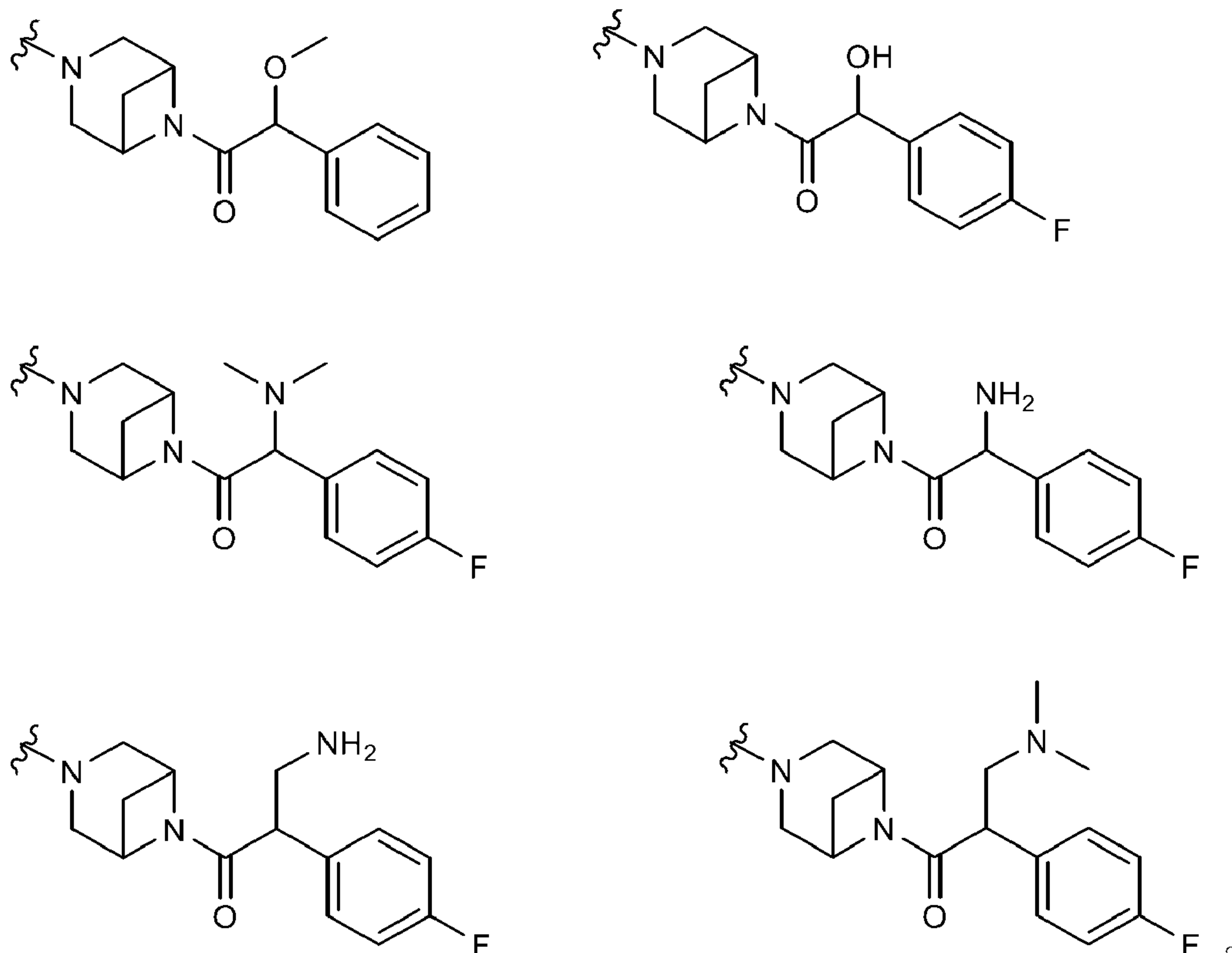




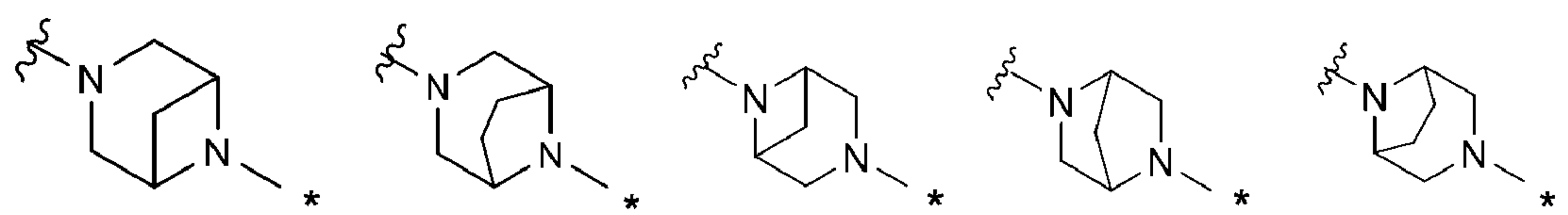
在式**I**之一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為Ar¹(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、R^mRⁿN-或R^mRⁿN-CH₂-取代，其中各R^m及Rⁿ獨立地為H或C1-C6烷基，且Ar¹如針對式**I**所定義。在一個實施例中，Ar¹為未經取代或經一或多個鹵素取代之苯基。在一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環**D**由以下結構表示：



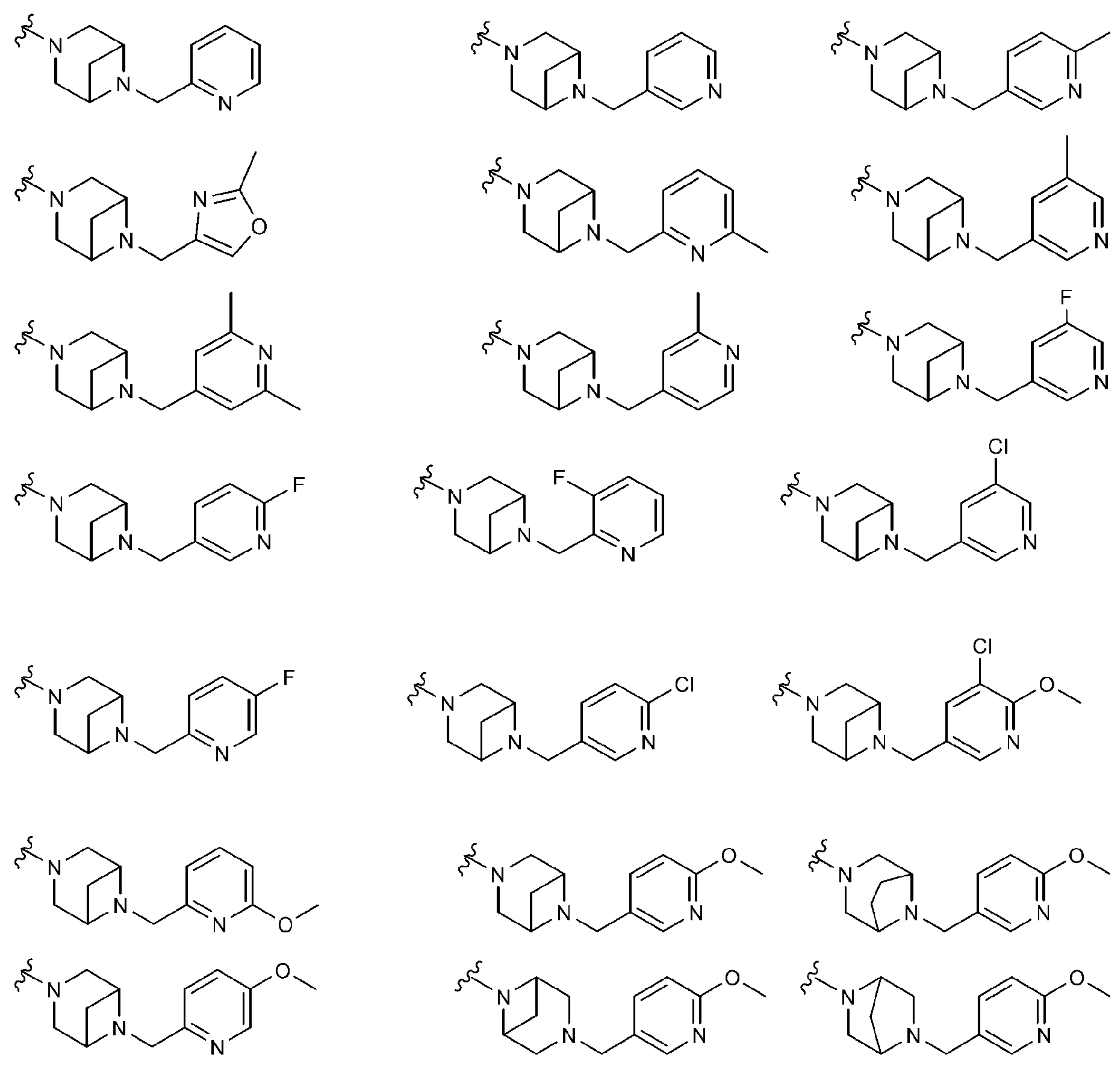
其中波浪線表示環**D**之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，環**D**未經取代。非限制性實施例包括以下結構：

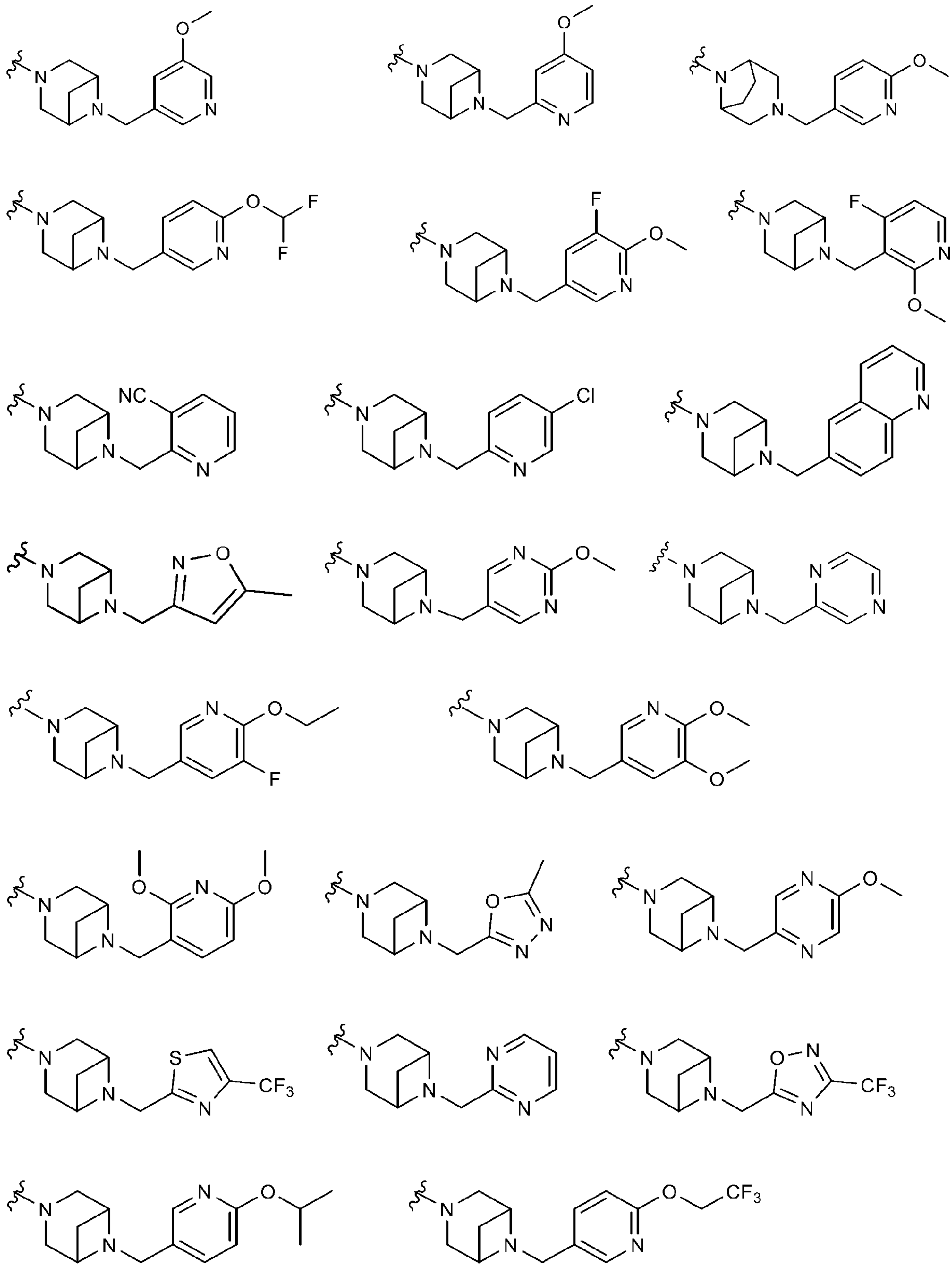


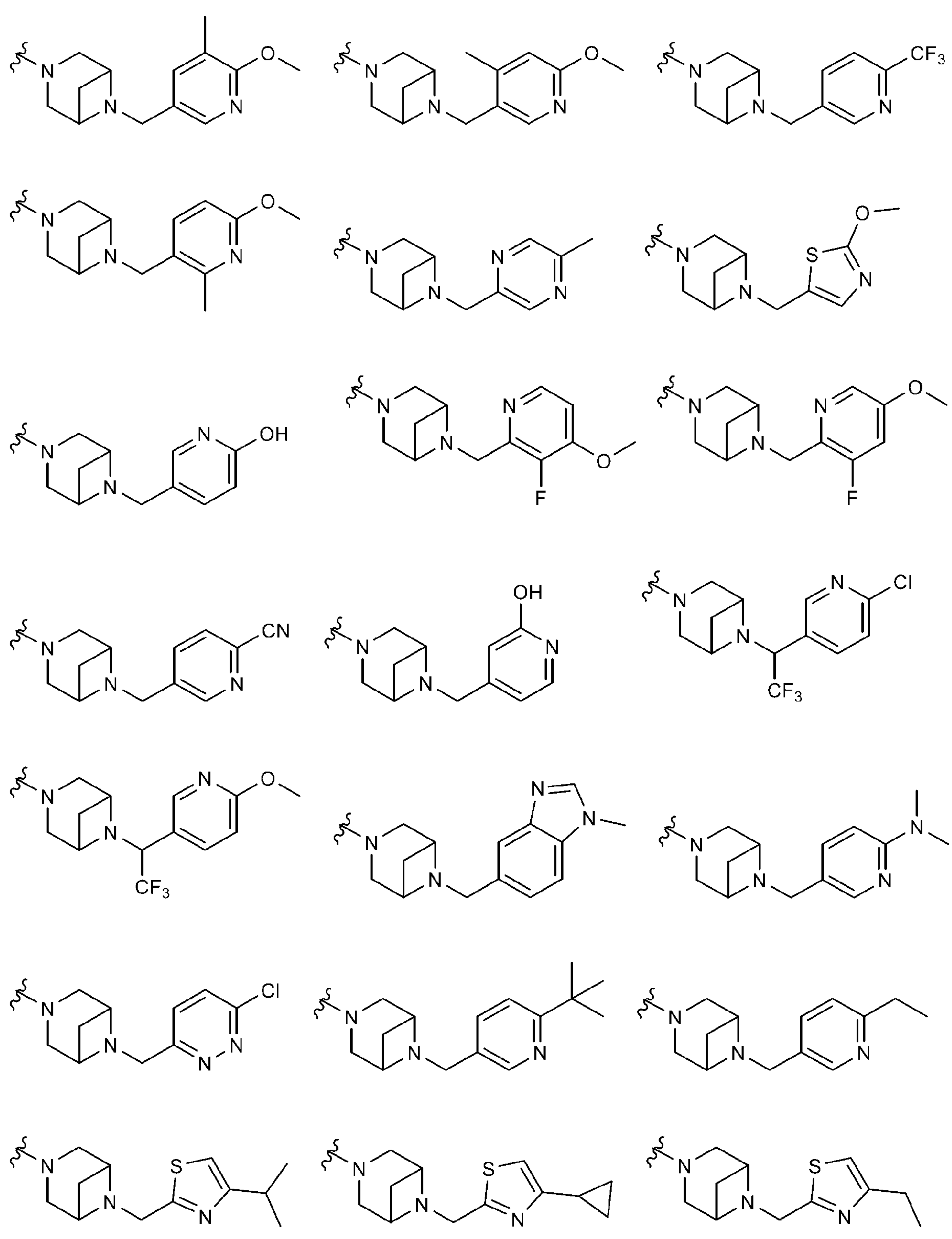
在式**I**之一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代且hetAr²如針對式**I**所定義。在一個實施例中，hetAr²為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環，或具有1-3個環氮原子的9至10員雙環雜芳基環，其中hetAr²視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、OH、C3-C6環烷基及R^eR^fN-，其中R^e及R^f獨立地為H或C1-C6烷基。在一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環**D**由以下結構表示：

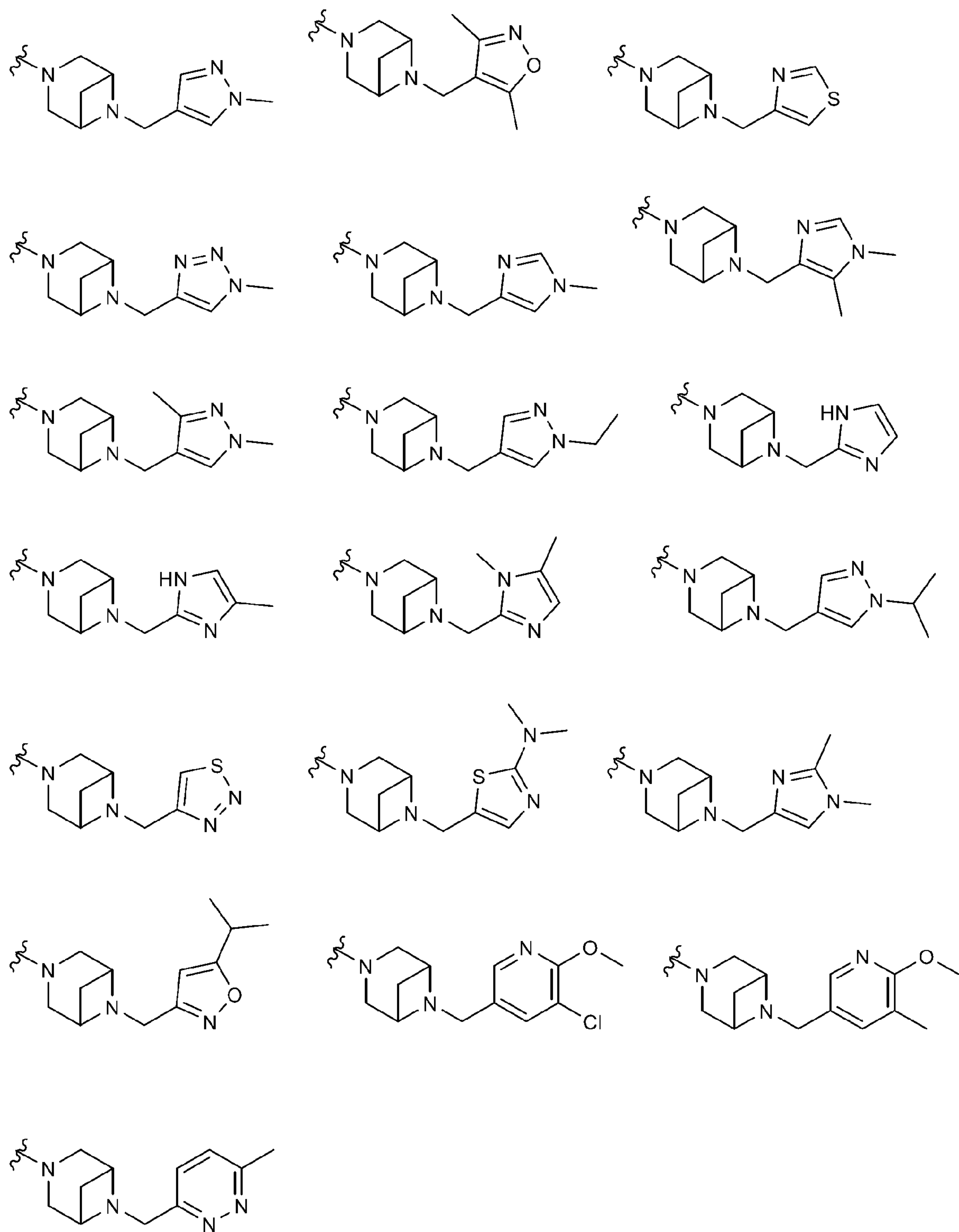


其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



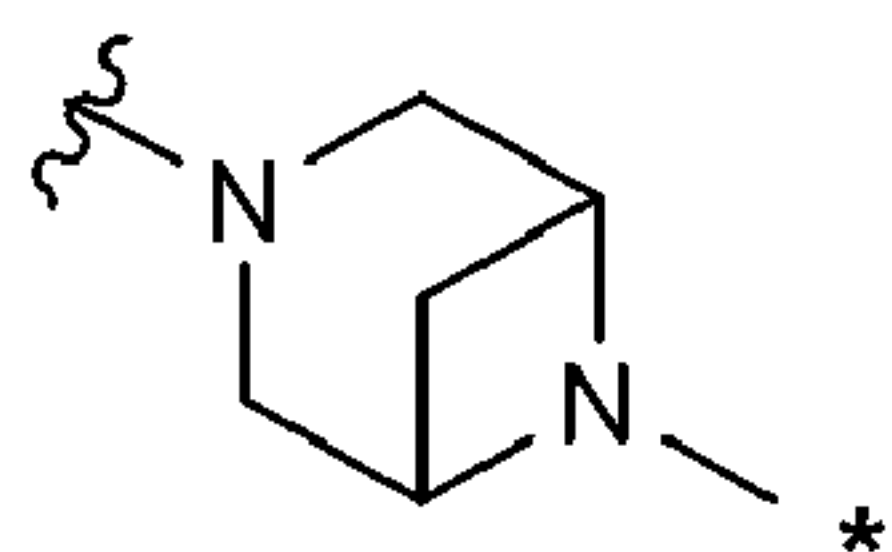




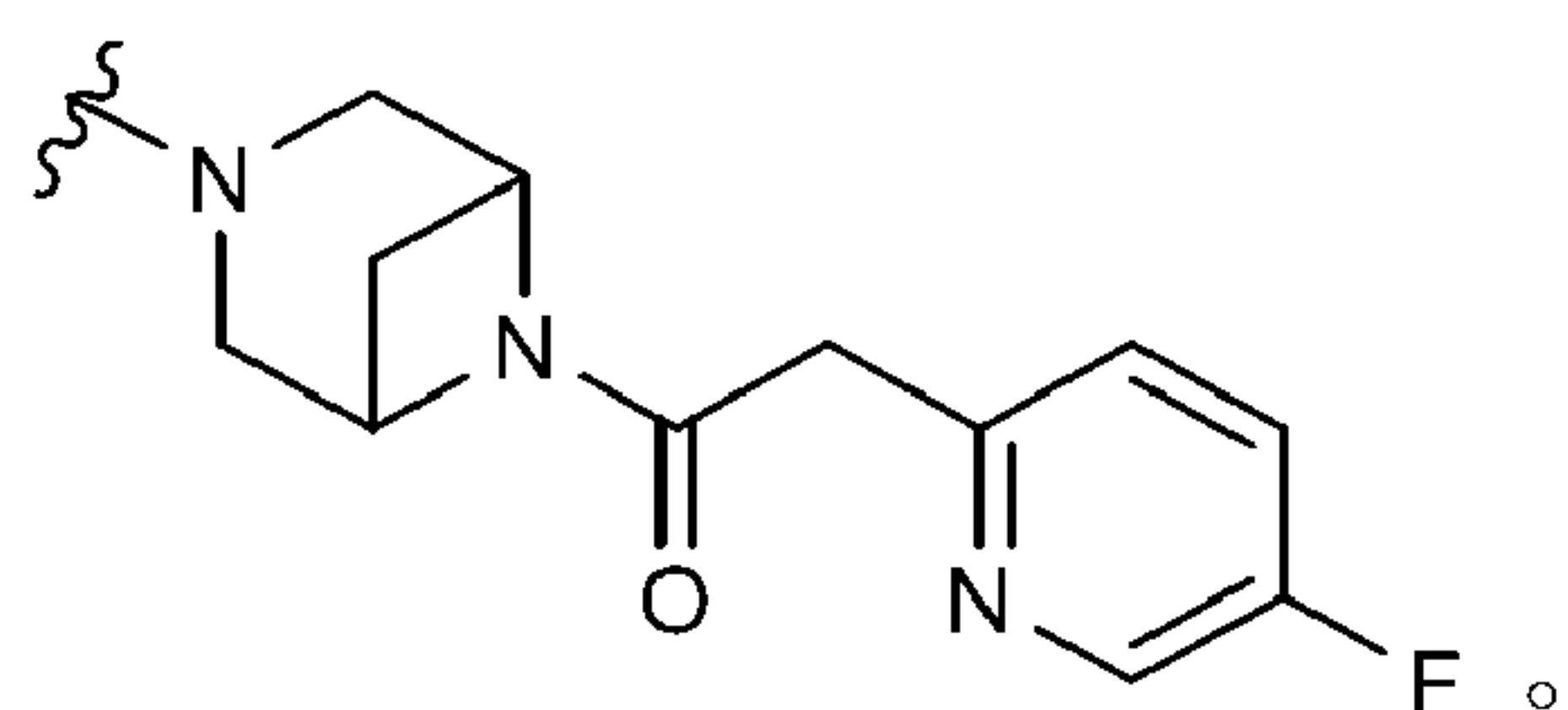


在式**I**之一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷

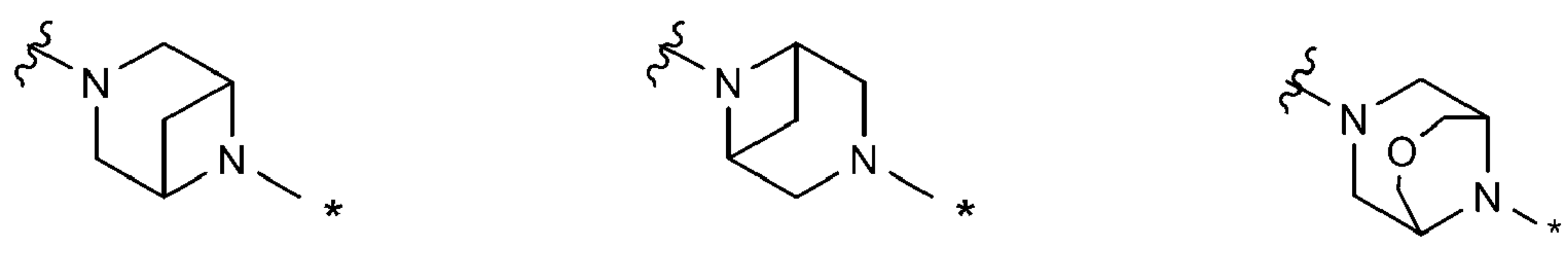
基環；或(c)側氧基，且E為hetAr²(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代且hetAr²如針對式I所定義。在一個實施例中，烷基部分未經取代。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子之5至6員雜芳基環且視情況經一或多個鹵素取代。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



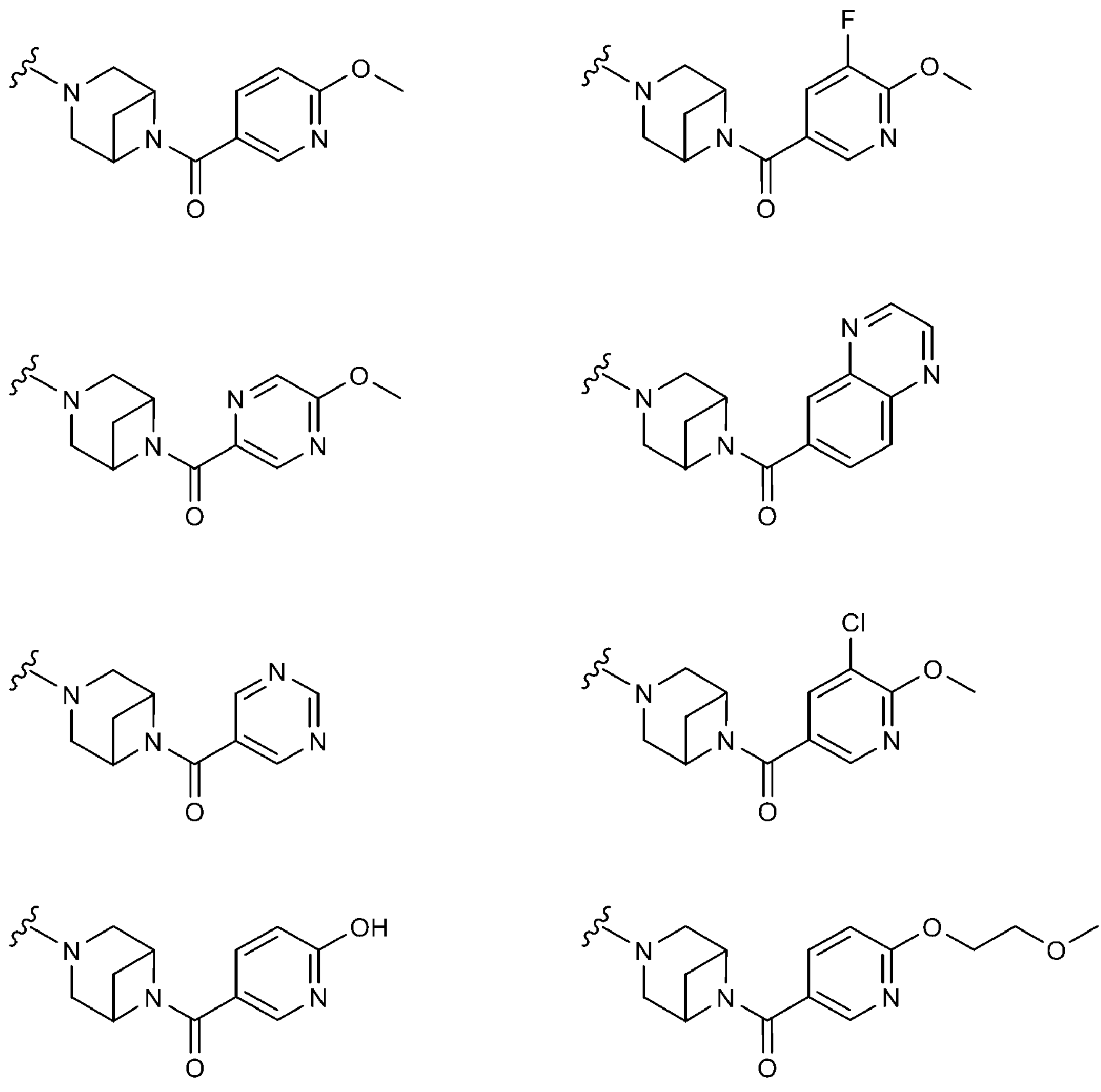
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，環D未經取代。一個非限制性實例為以下結構：

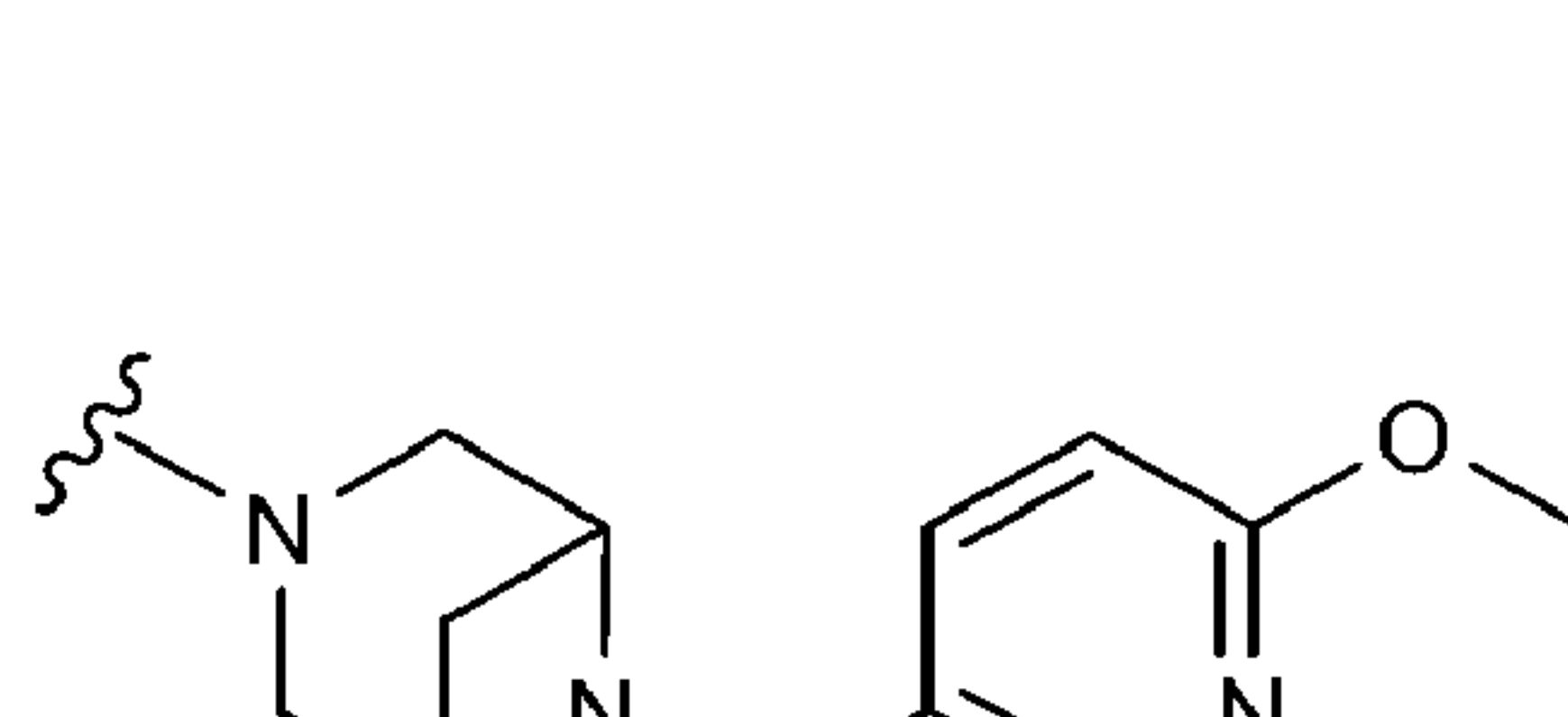
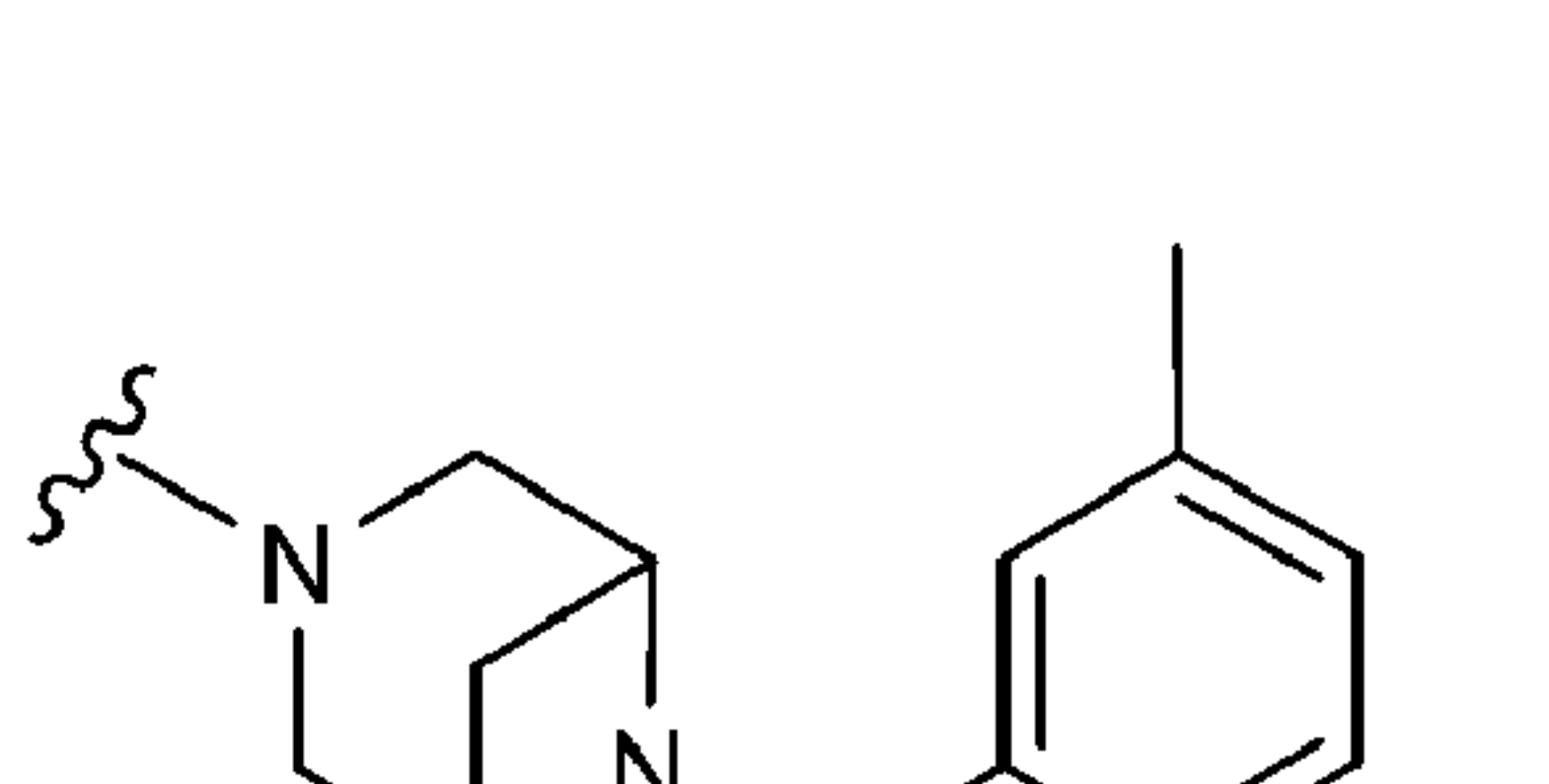
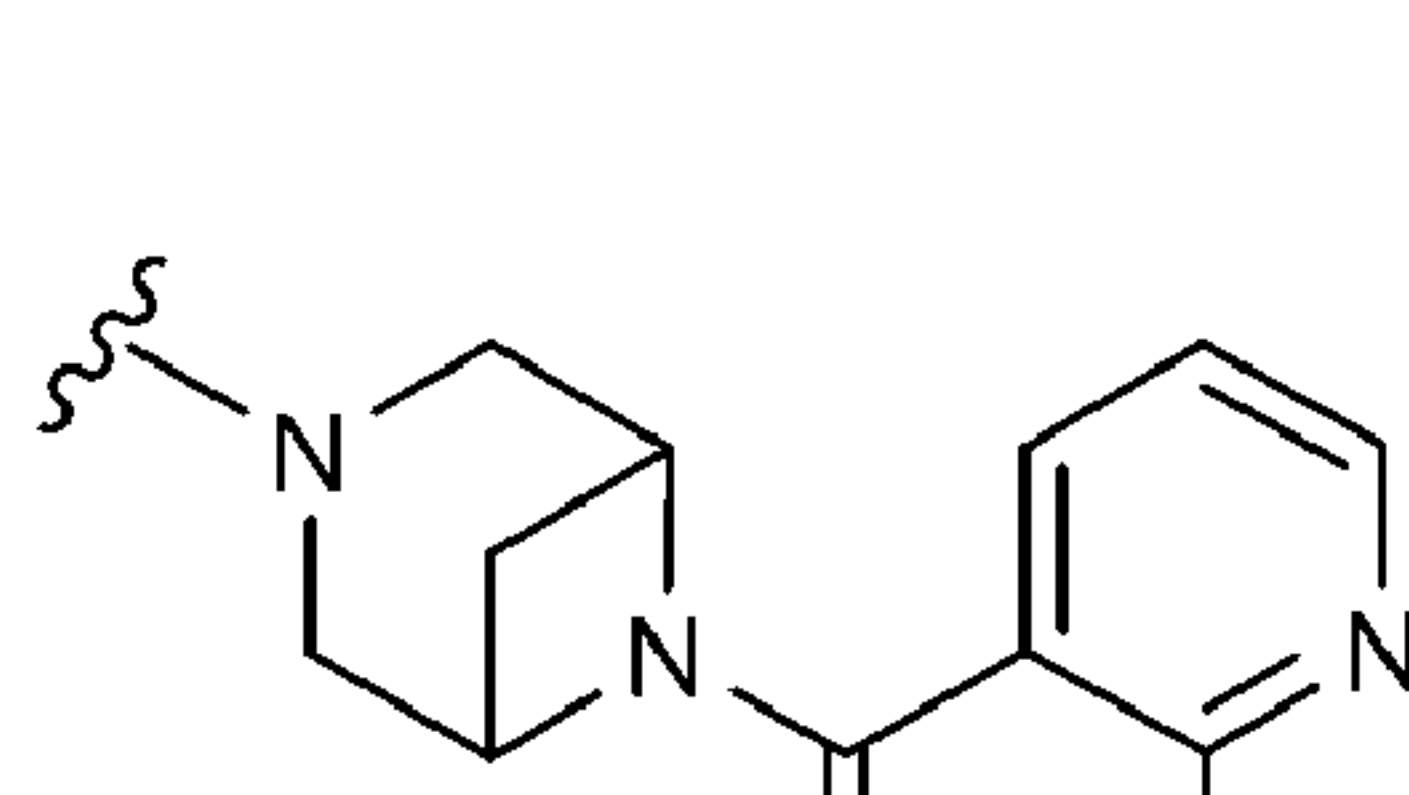
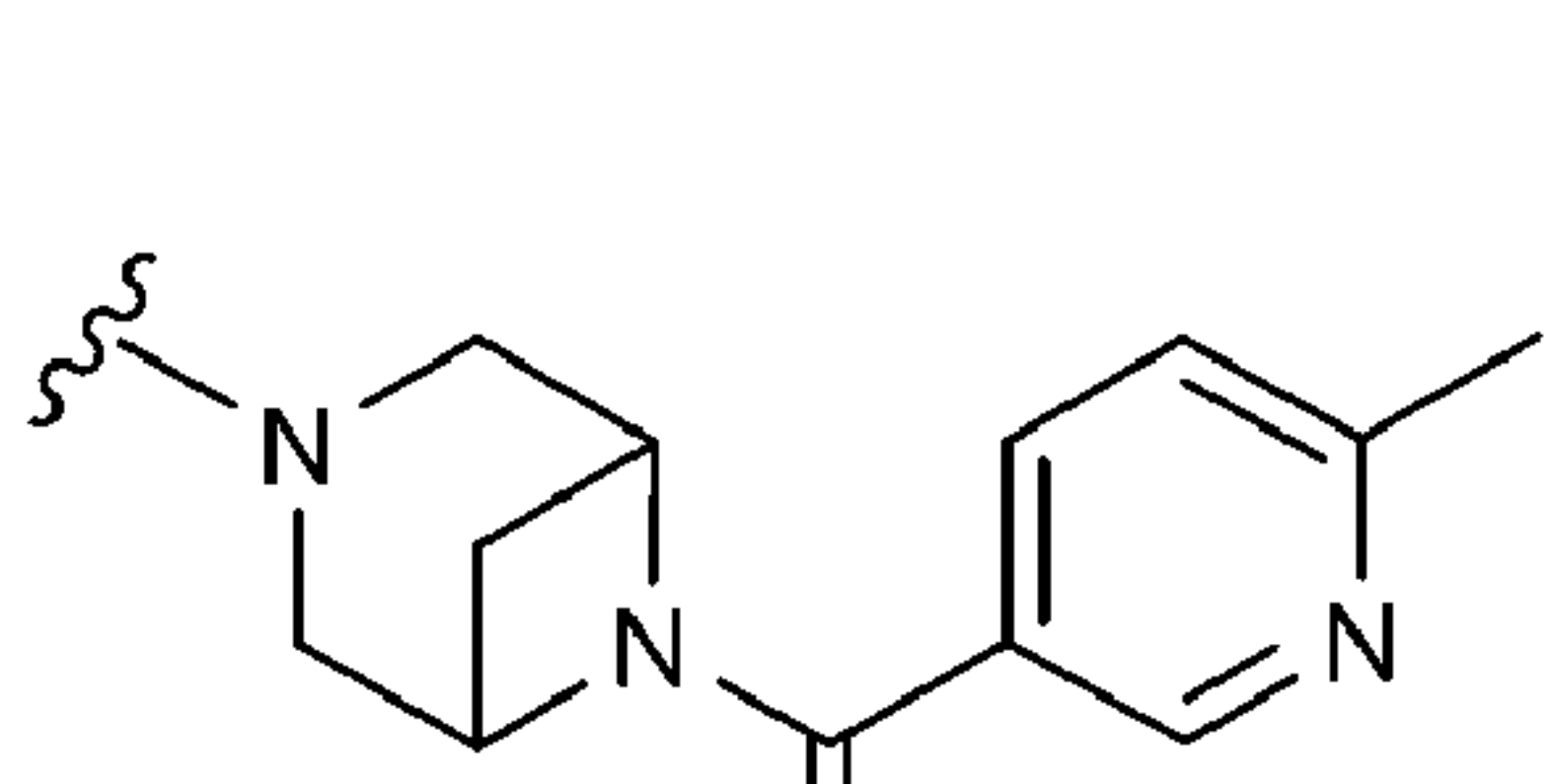
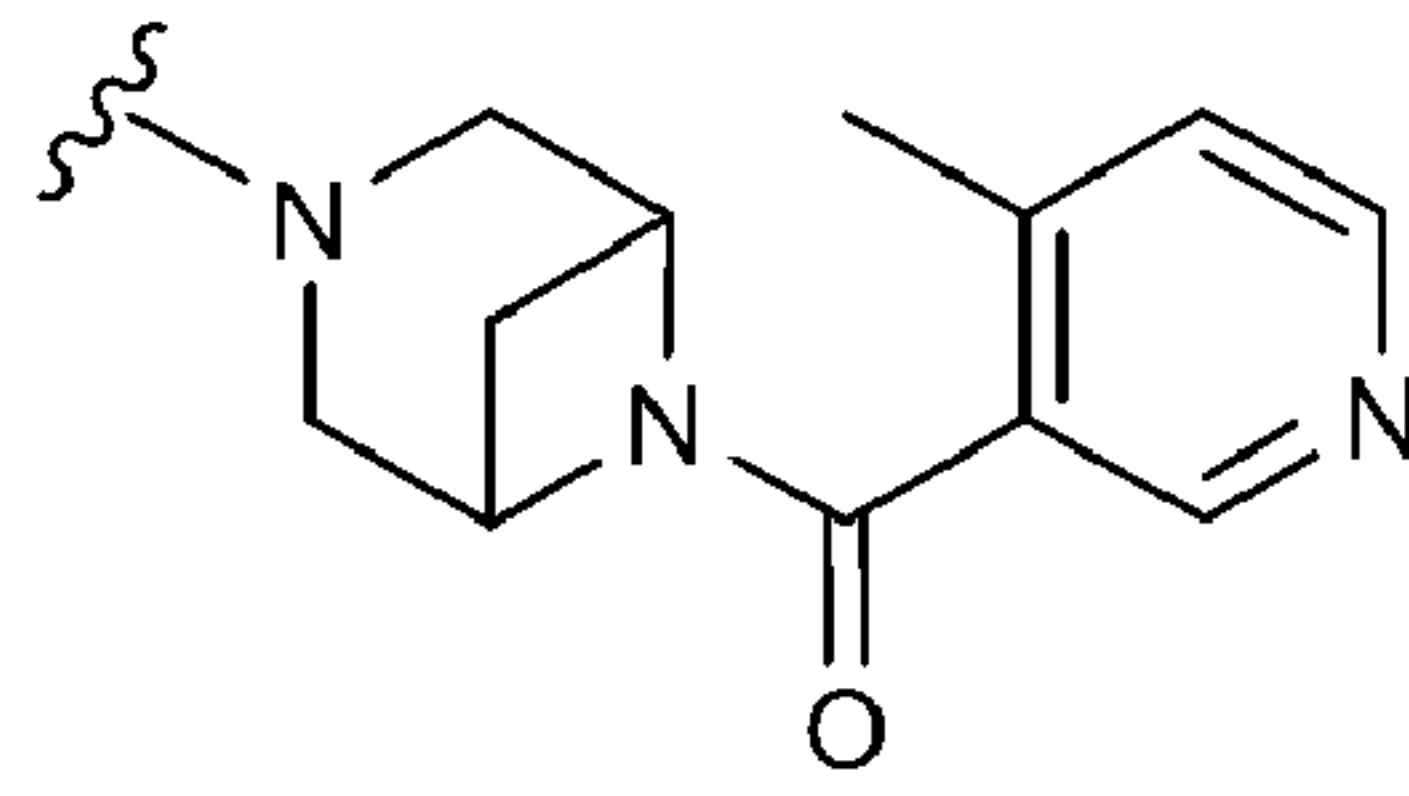
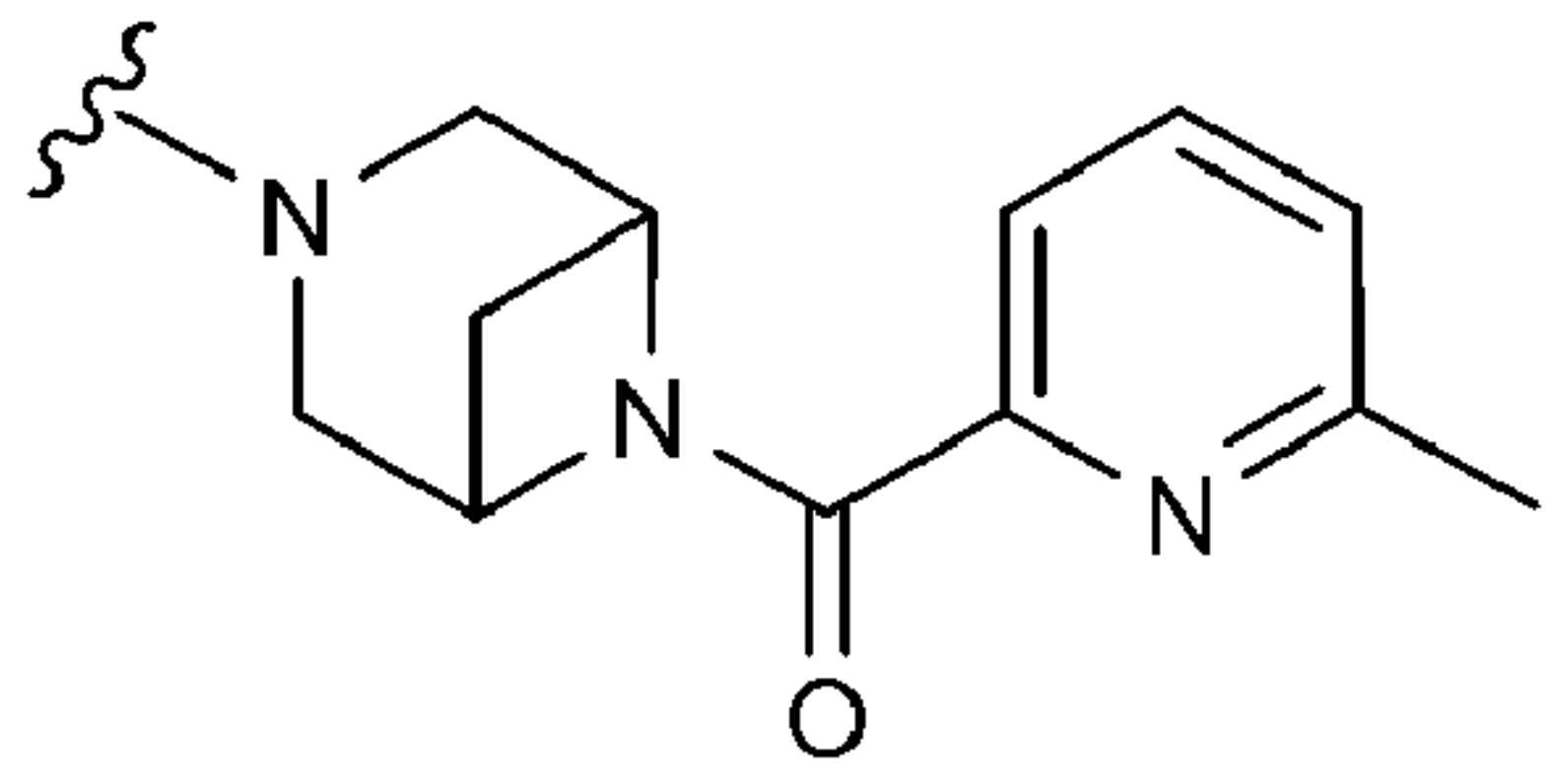
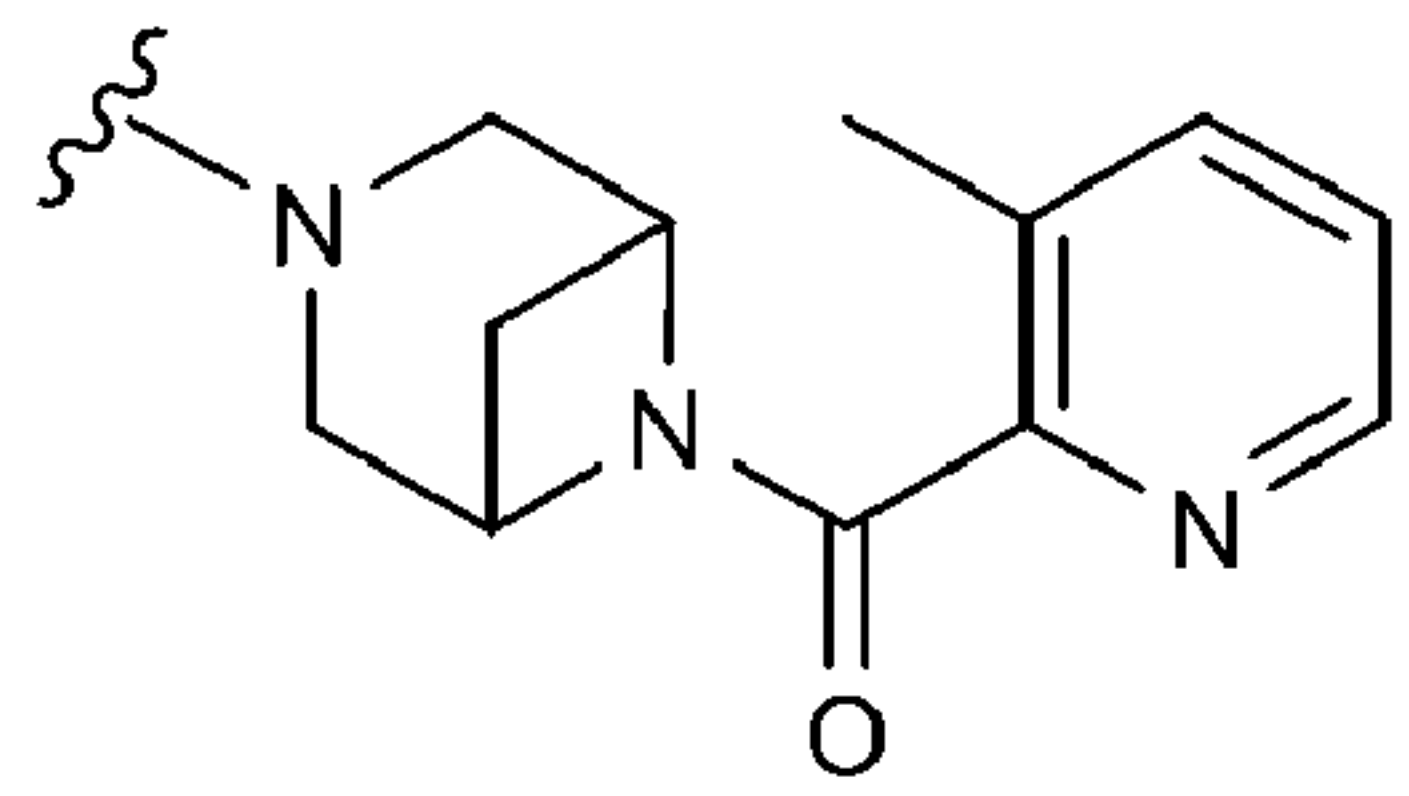
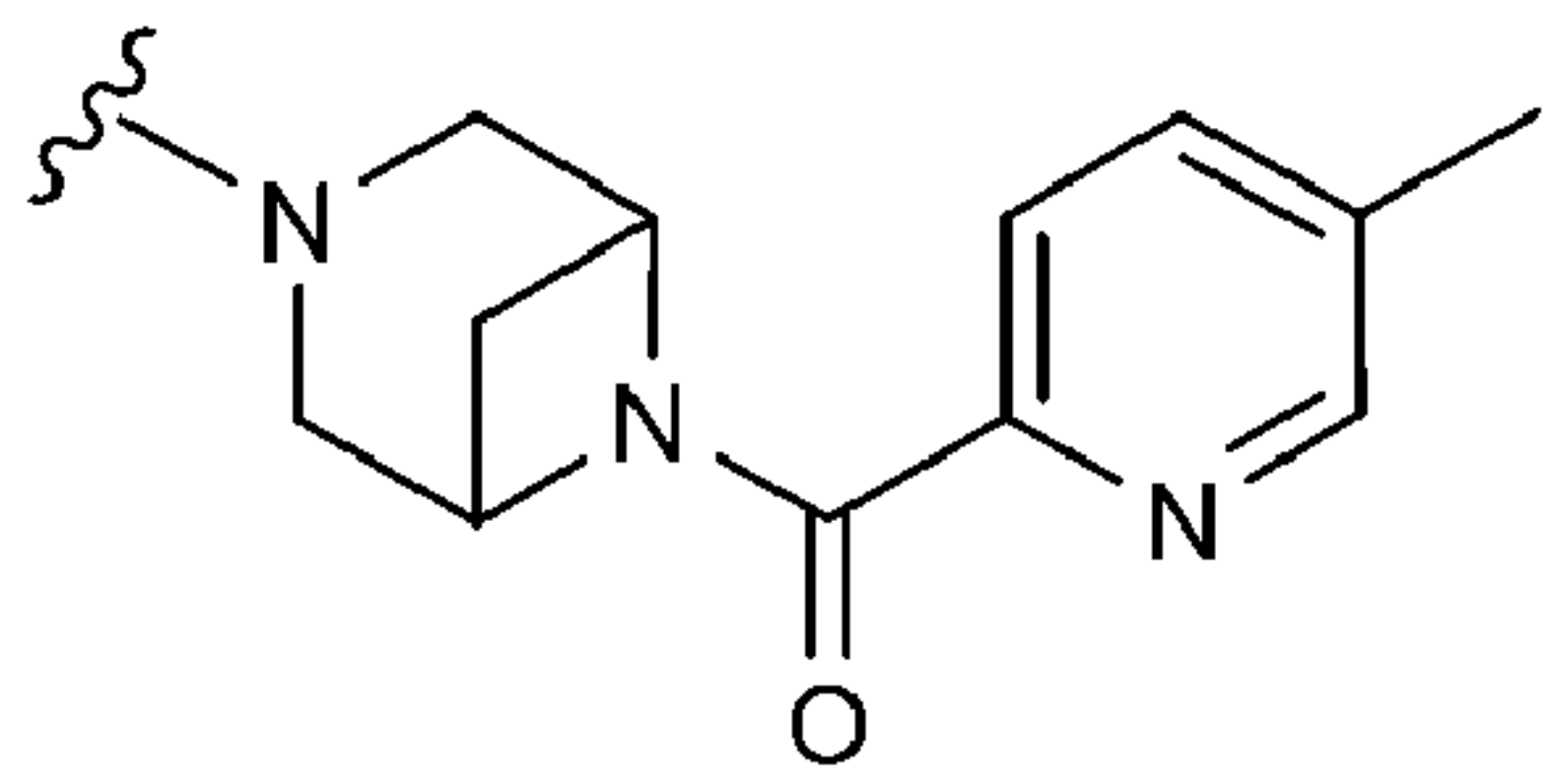
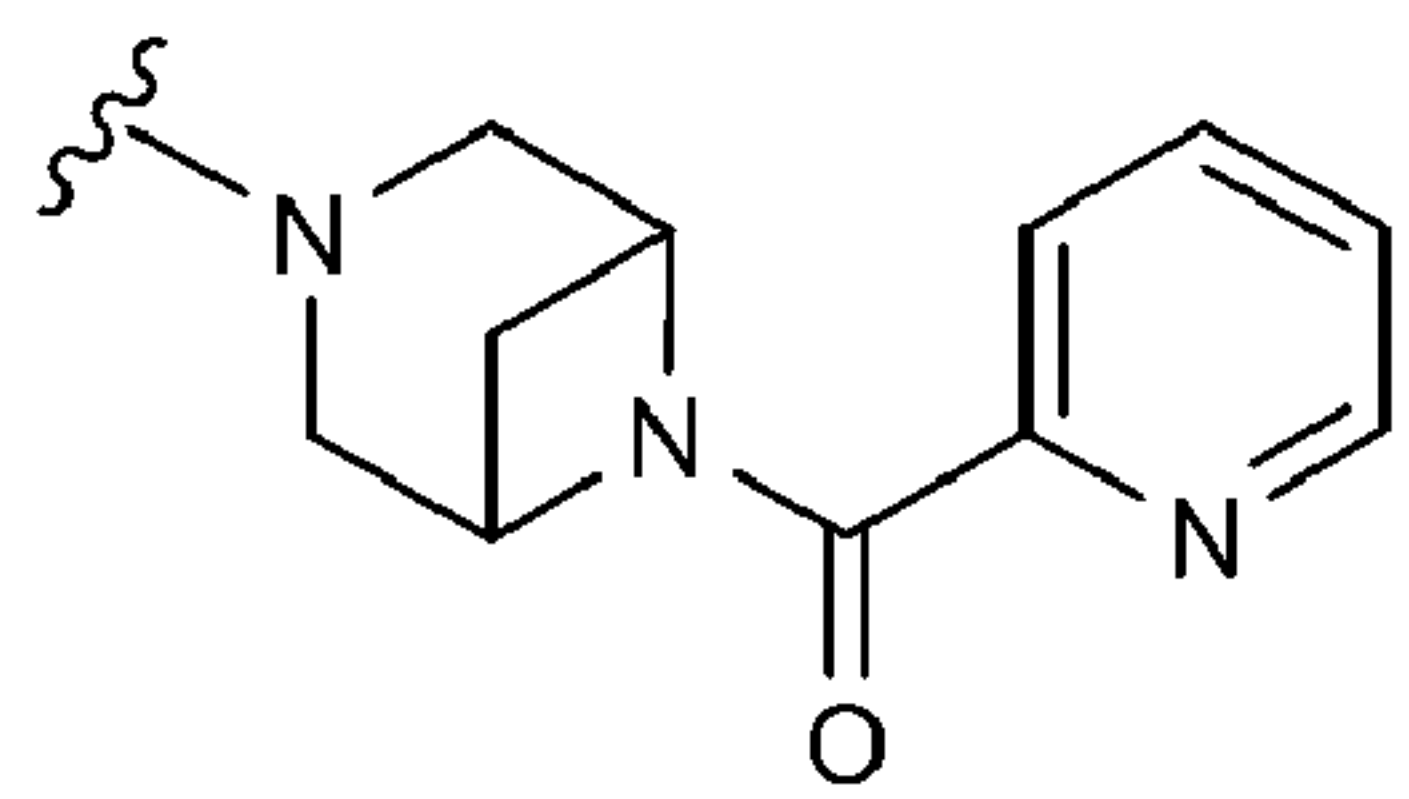
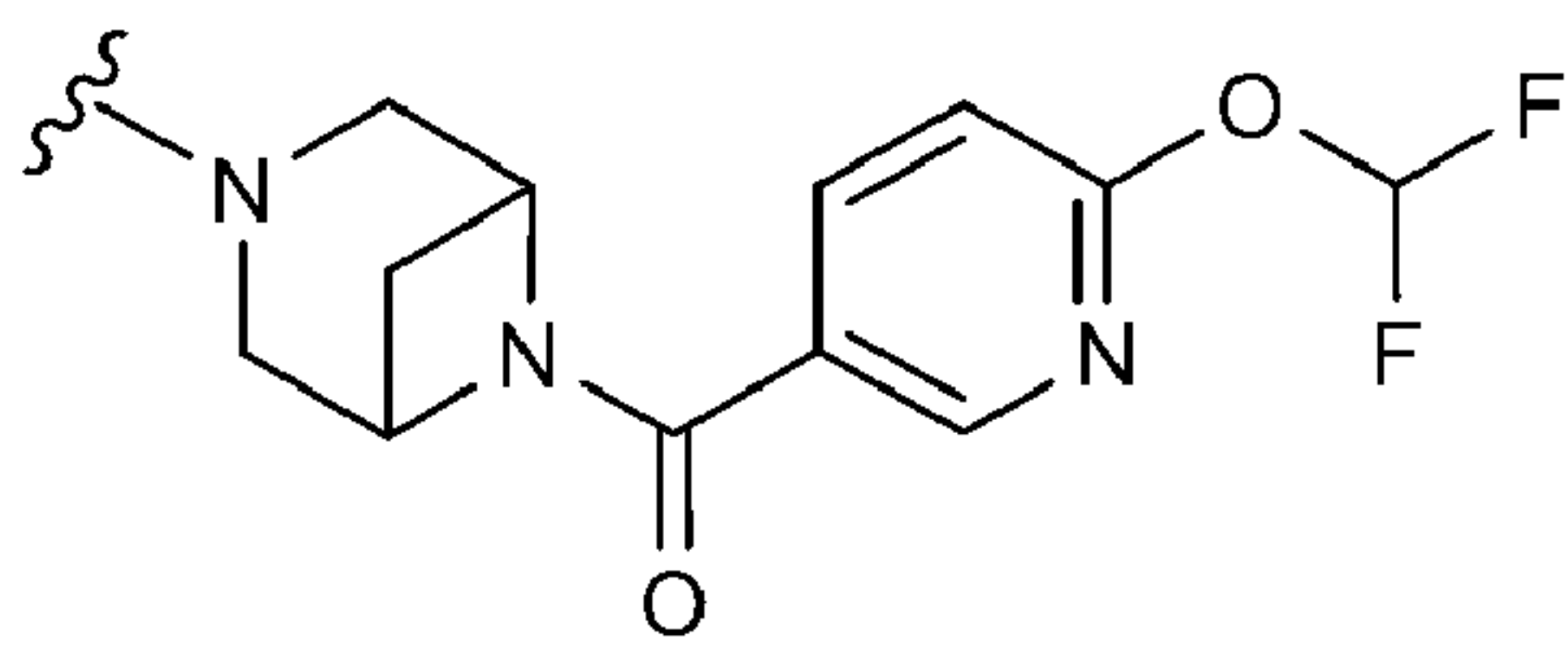
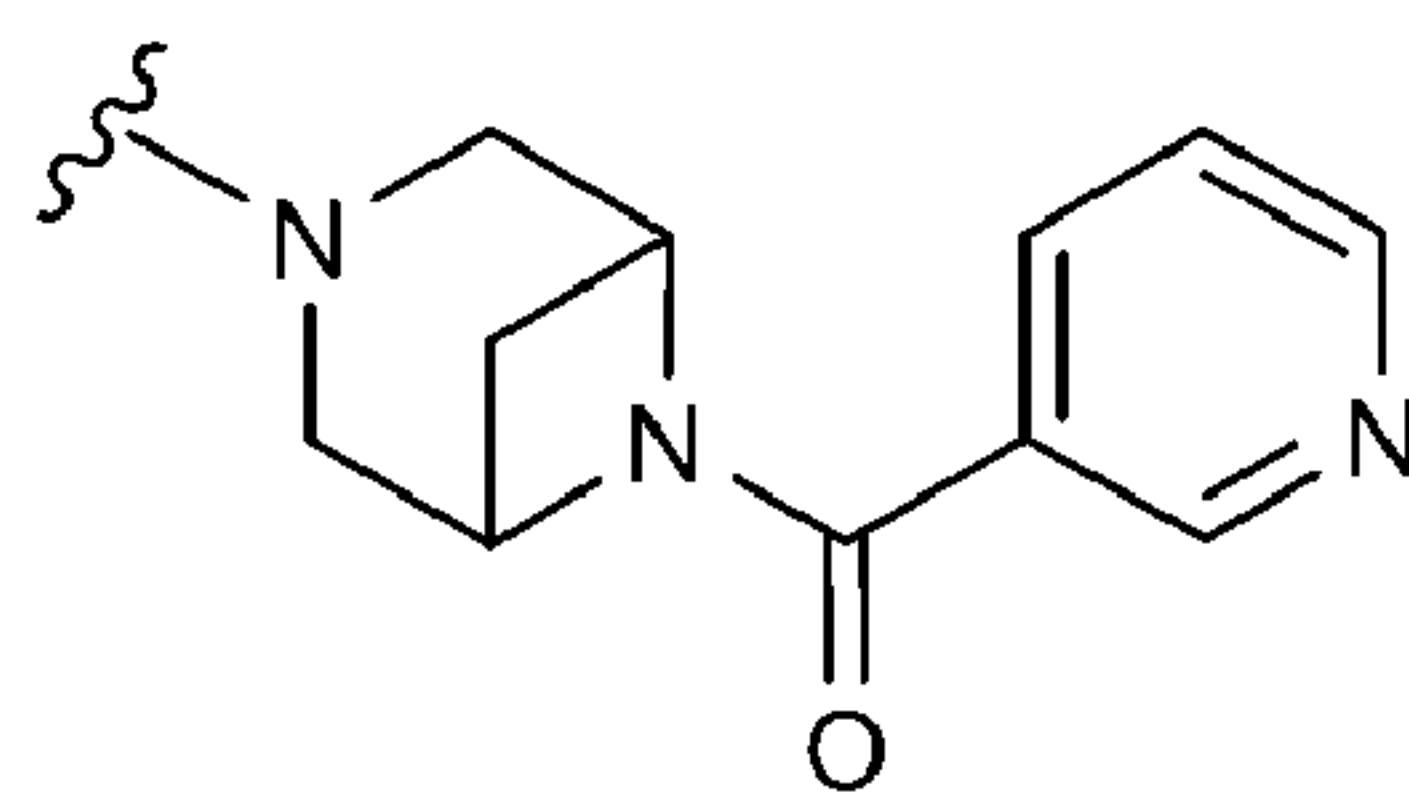
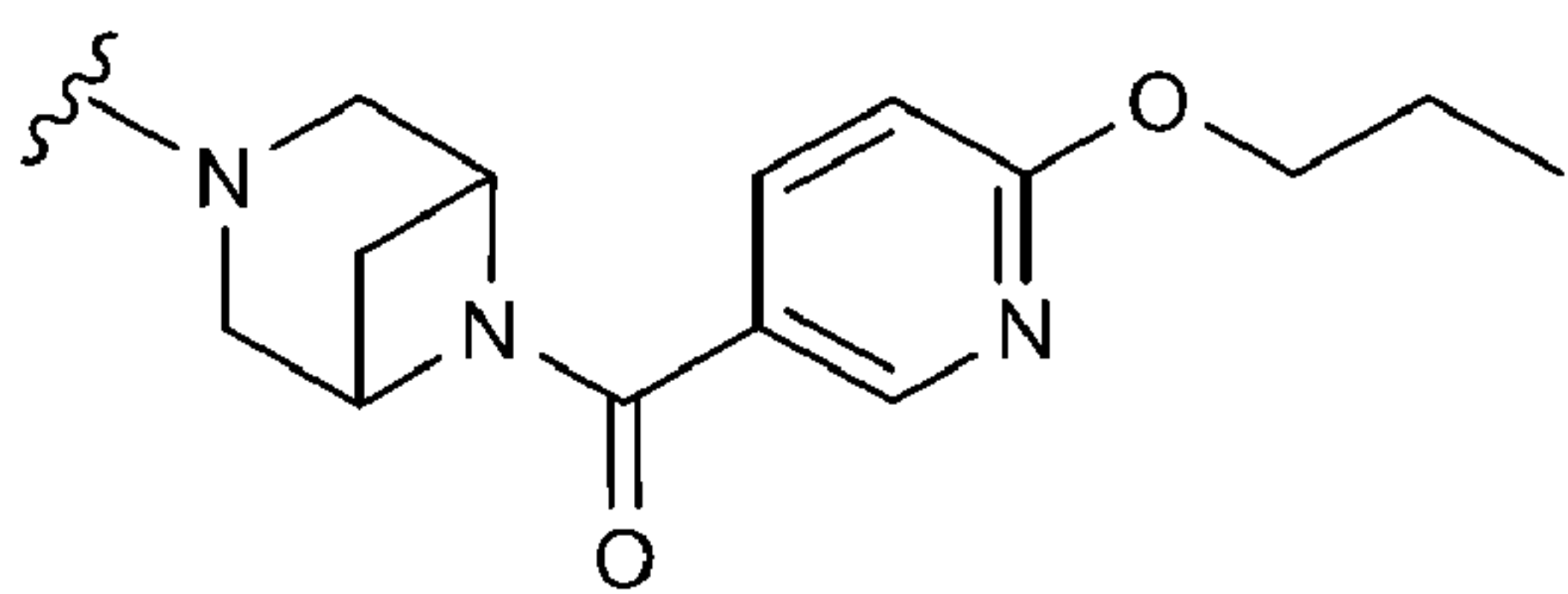


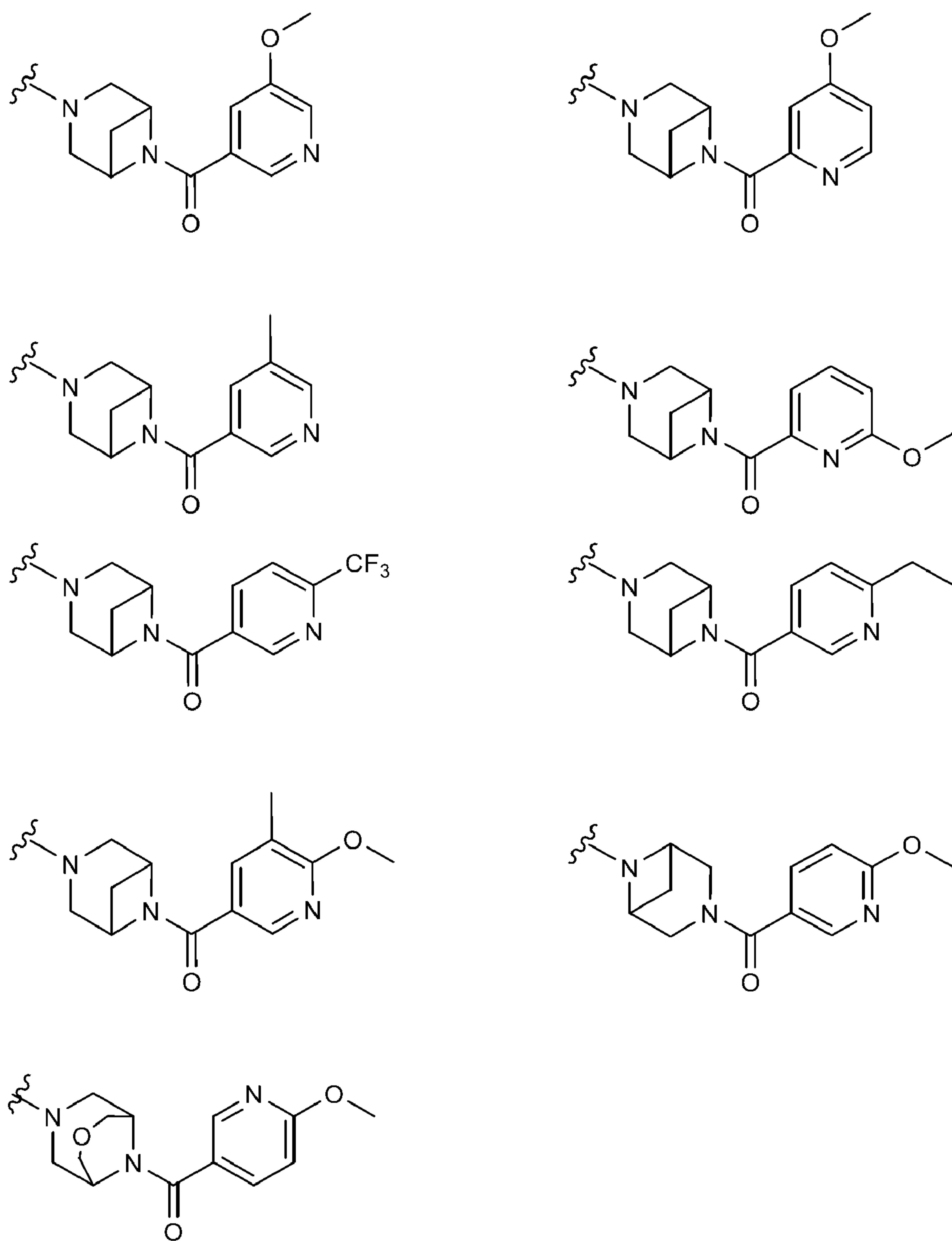
在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetAr²C(=O)-，其中hetAr²如針對式I所定義。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子的6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)及(C1-C6烷氧基)C1-C6烷氧基-。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



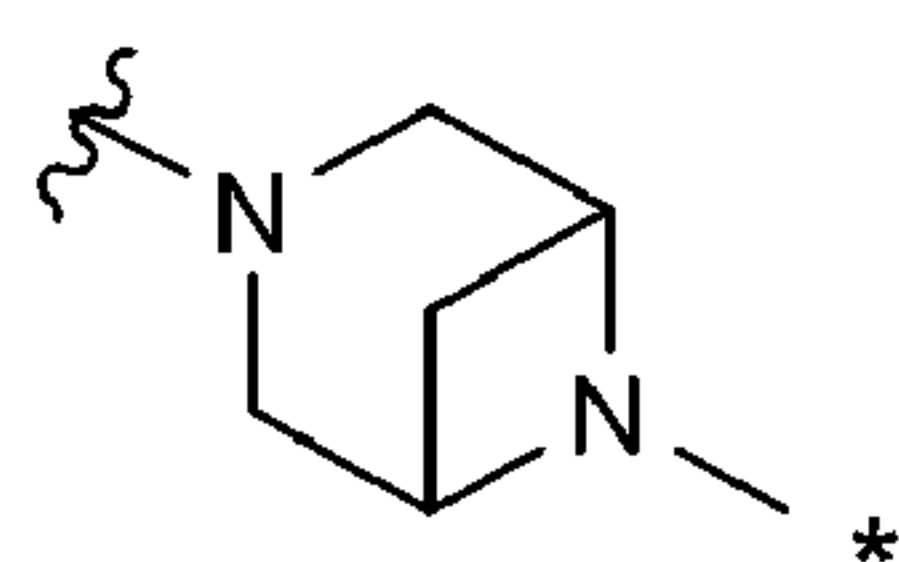
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



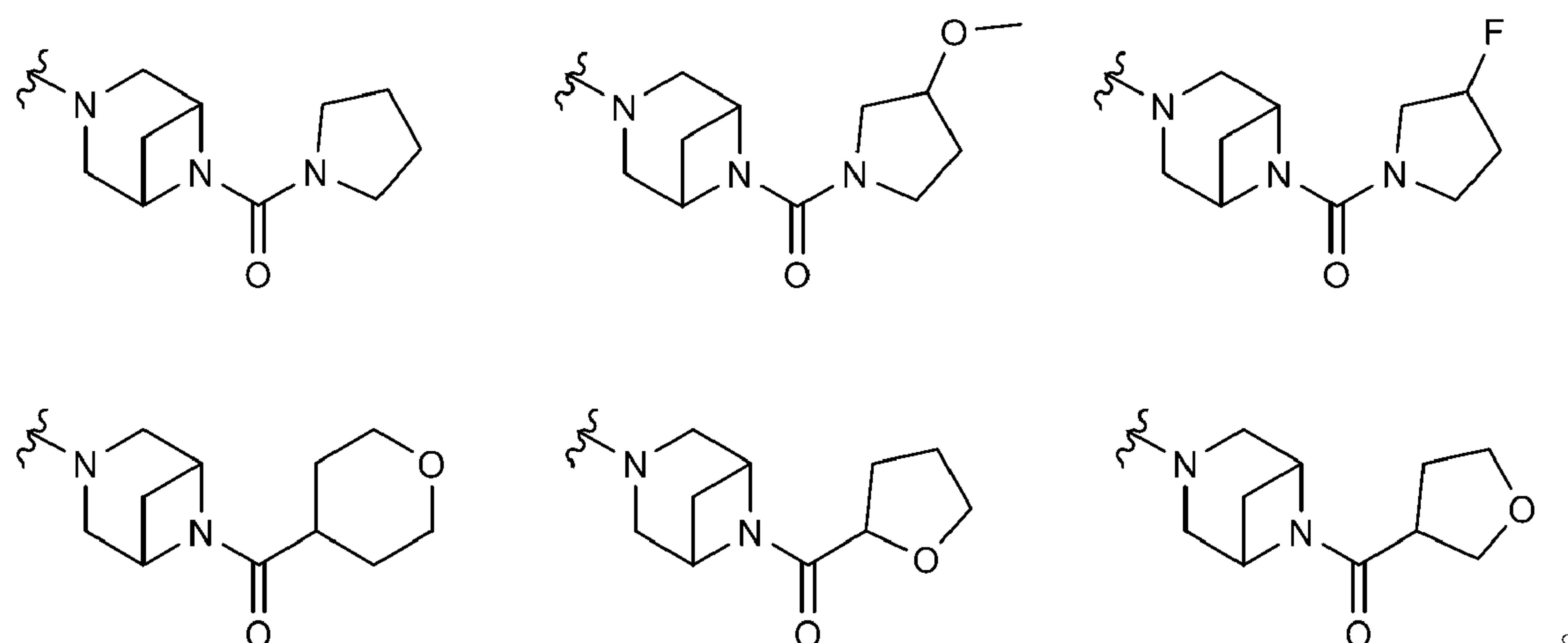




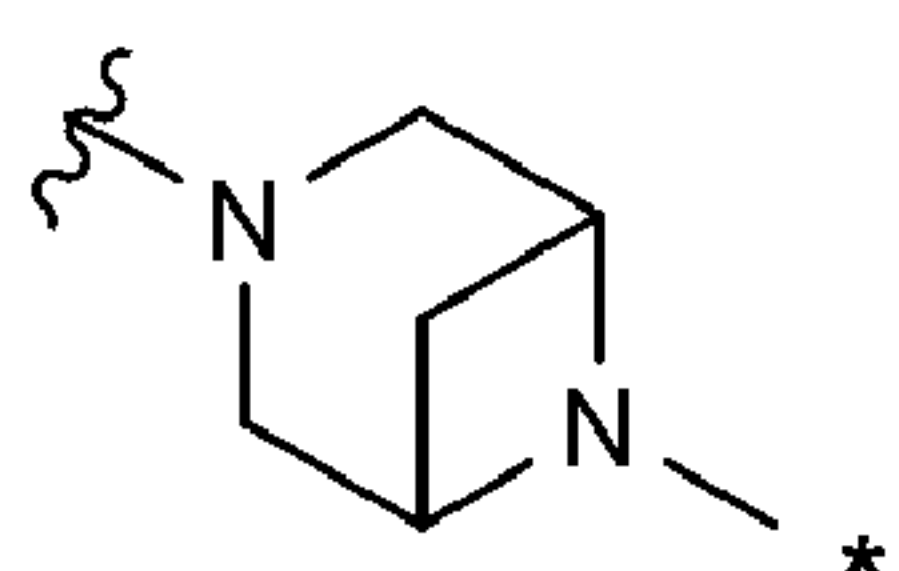
在式**I**之一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至8員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetCyc¹C(=O)-，其中hetCyc¹如針對式**I**所定義。在一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環**D**由以下結構表示：



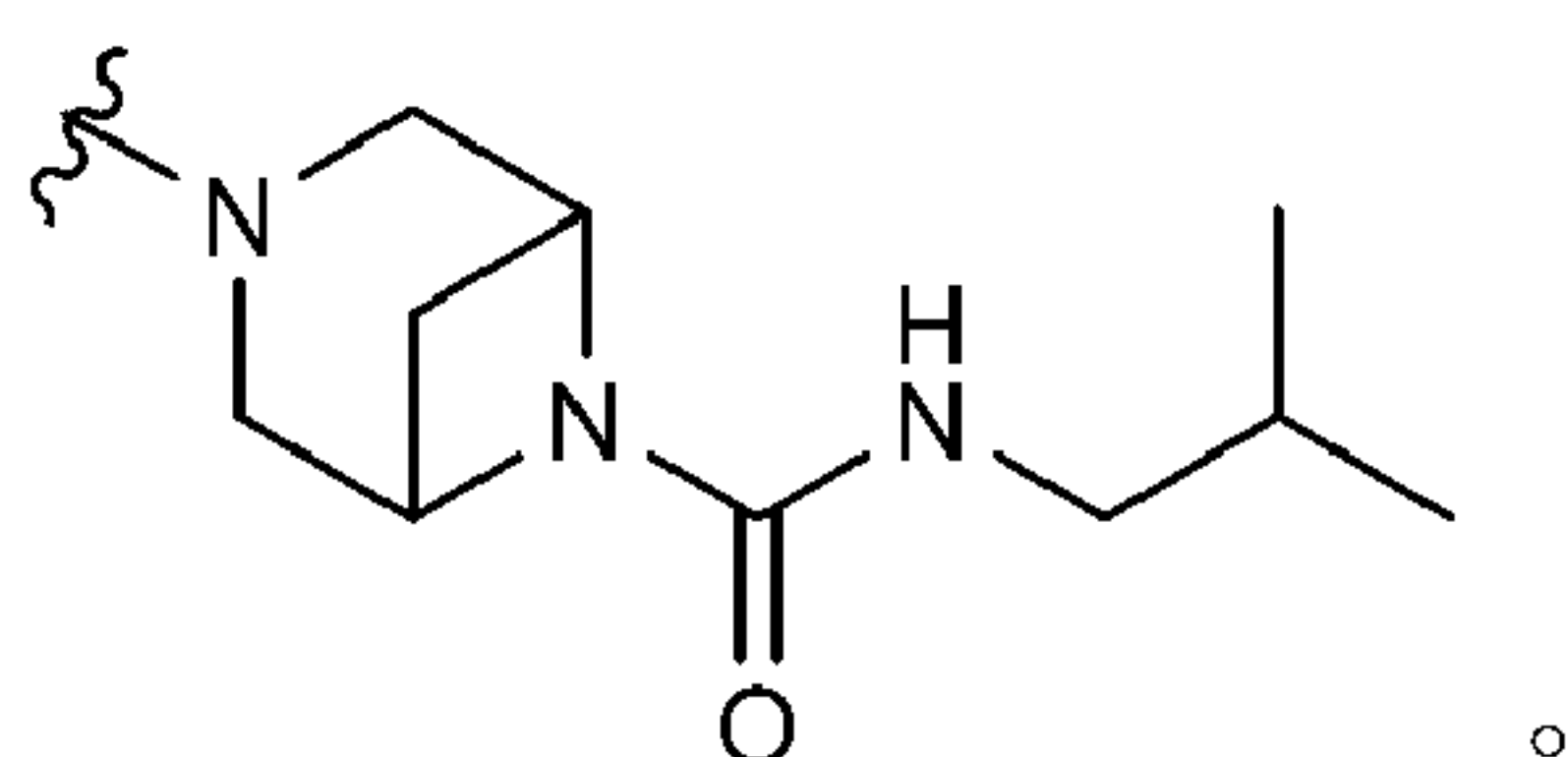
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



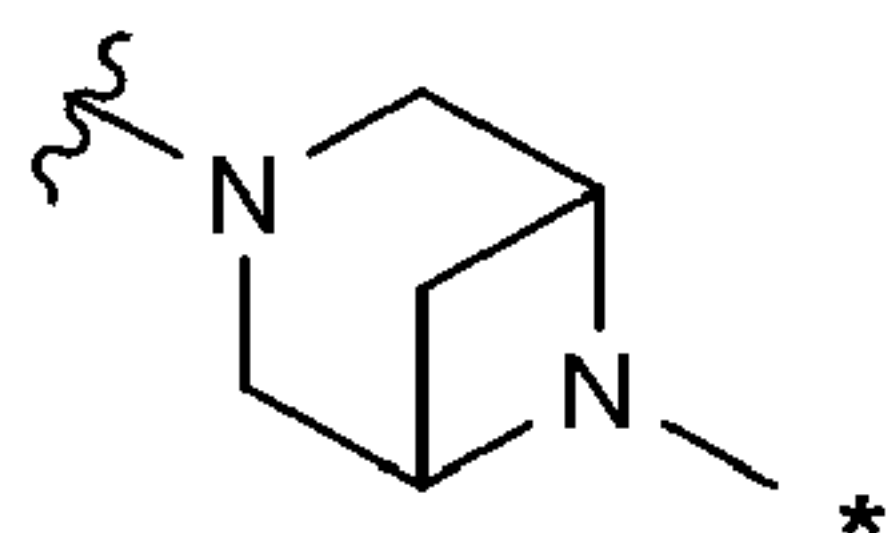
在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為 $R^3R^4NC(=O)-$ ，其中 R^3 為H或C1-C6烷基且 R^4 為C1-C6烷基。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



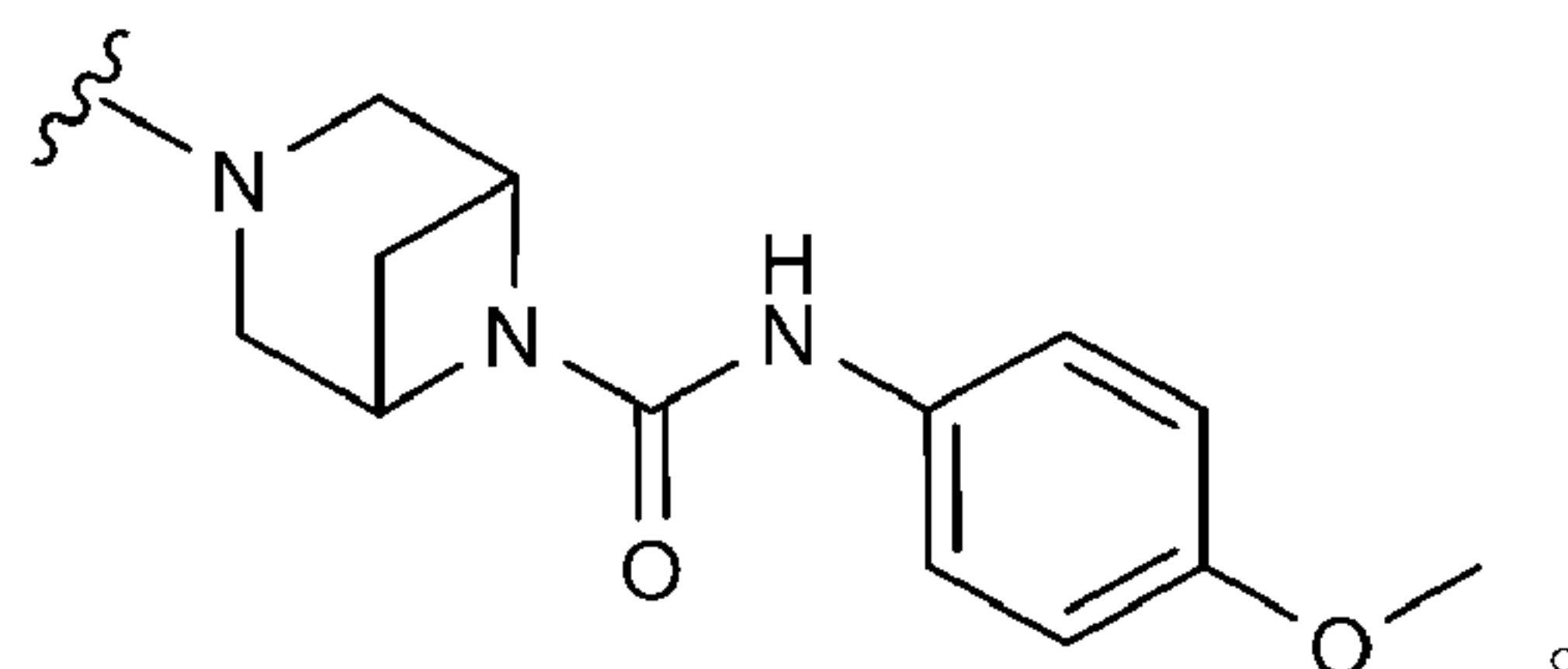
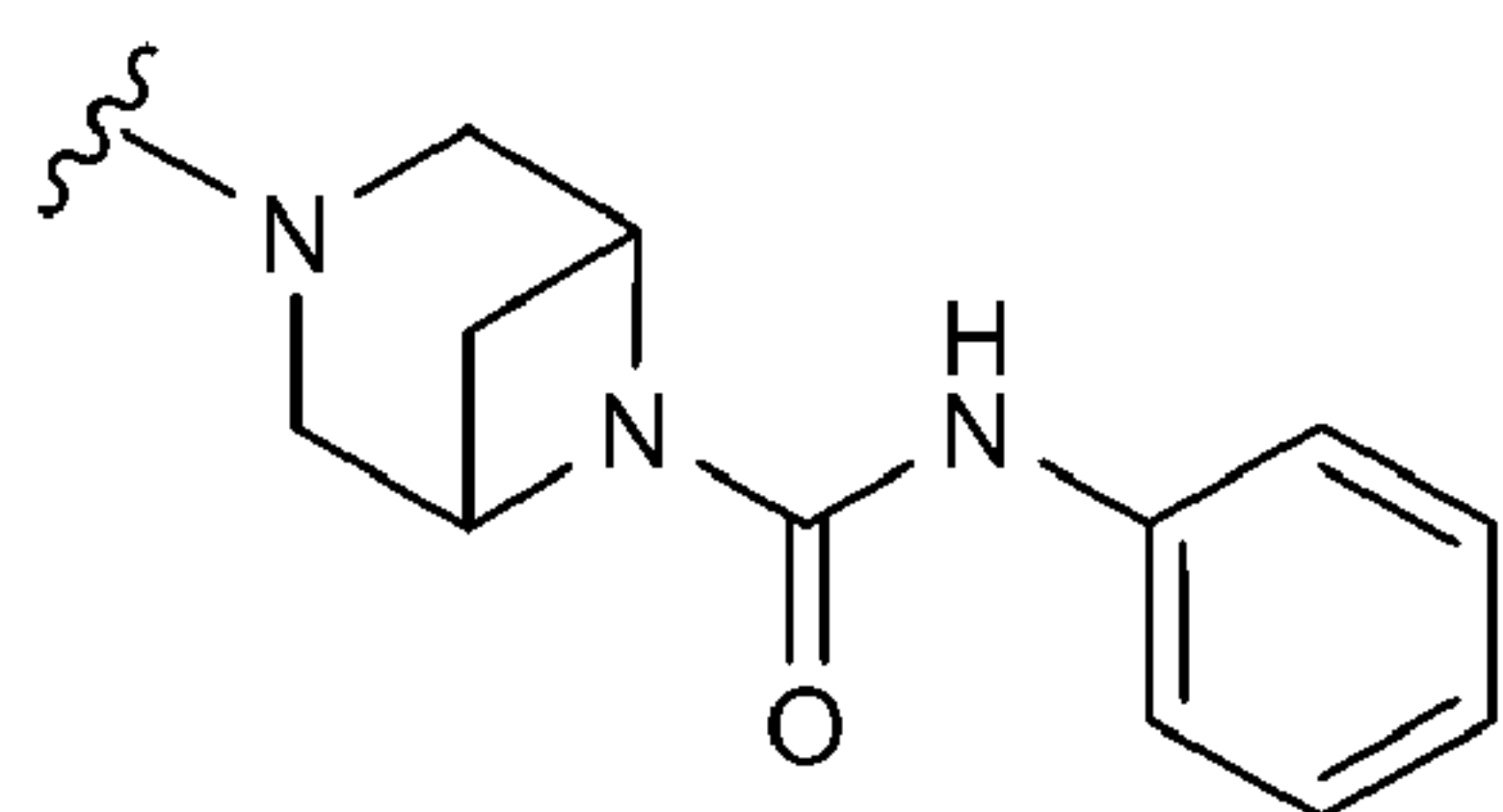
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



在式**I**之一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為 $\text{Ar}^1\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 Ar^1 及 R^3 如針對式**I**所定義。在一個實施例中， Ar^1 未經取代或經C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)取代。在一個實施例中，環**D**未經取代。在一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環**D**由以下結構表示：

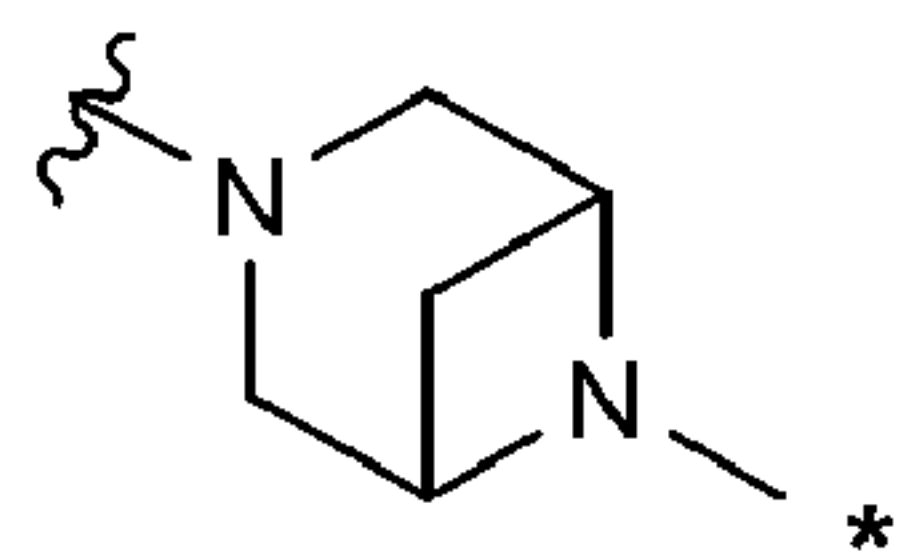


其中波浪線表示環**D**之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環**D**未經取代。非限制性實例包括以下結構：

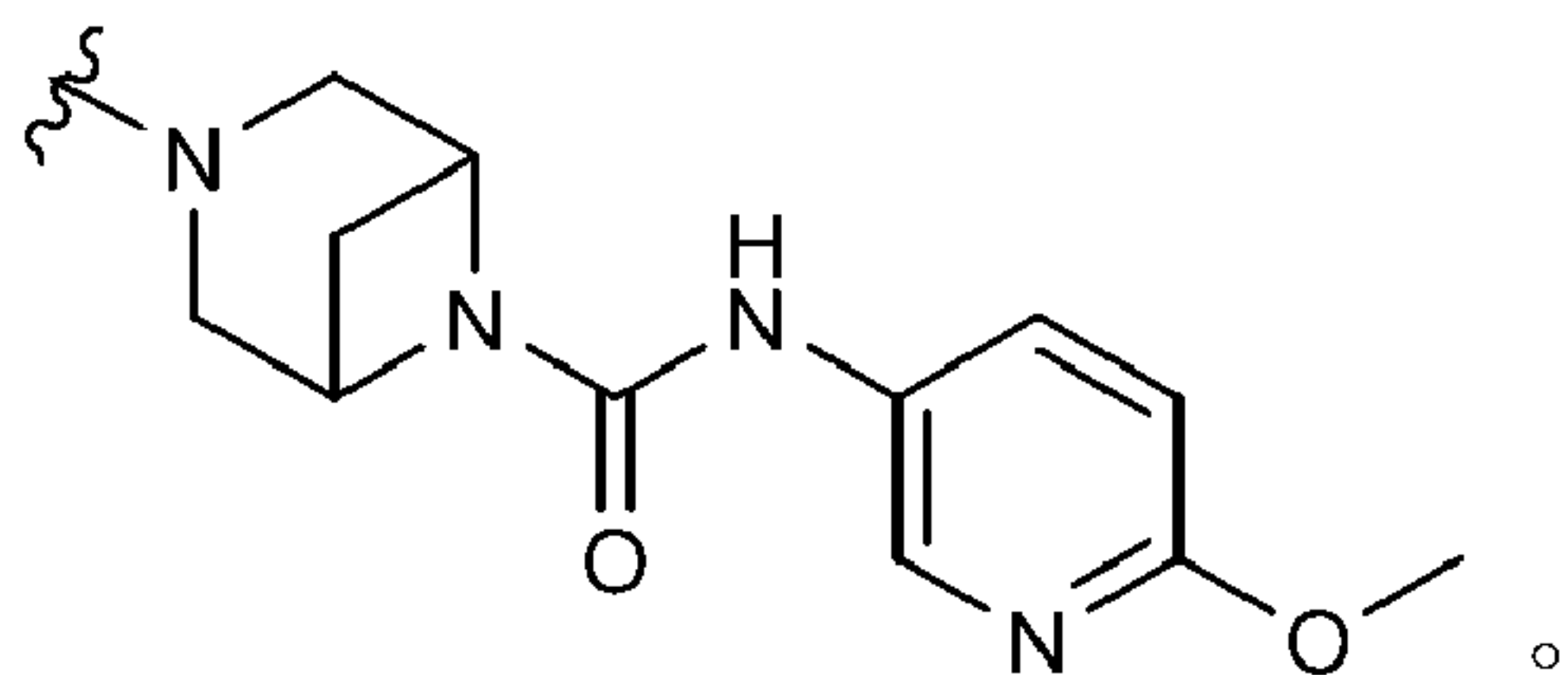


在式**I**之一個實施例中，環**D**為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環

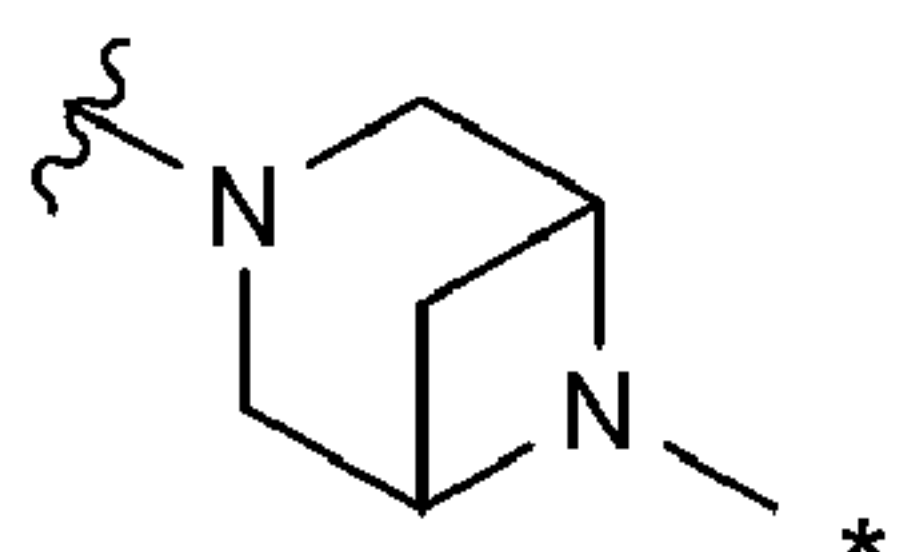
基環；或(c)側氧基，且E為 $\text{hetAr}^2\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 hetAr^2 及 R^3 如針對式I所定義。在一個實施例中， hetAr^2 未經取代或經C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，環D未經取代。一個非限制性實例為以下結構：

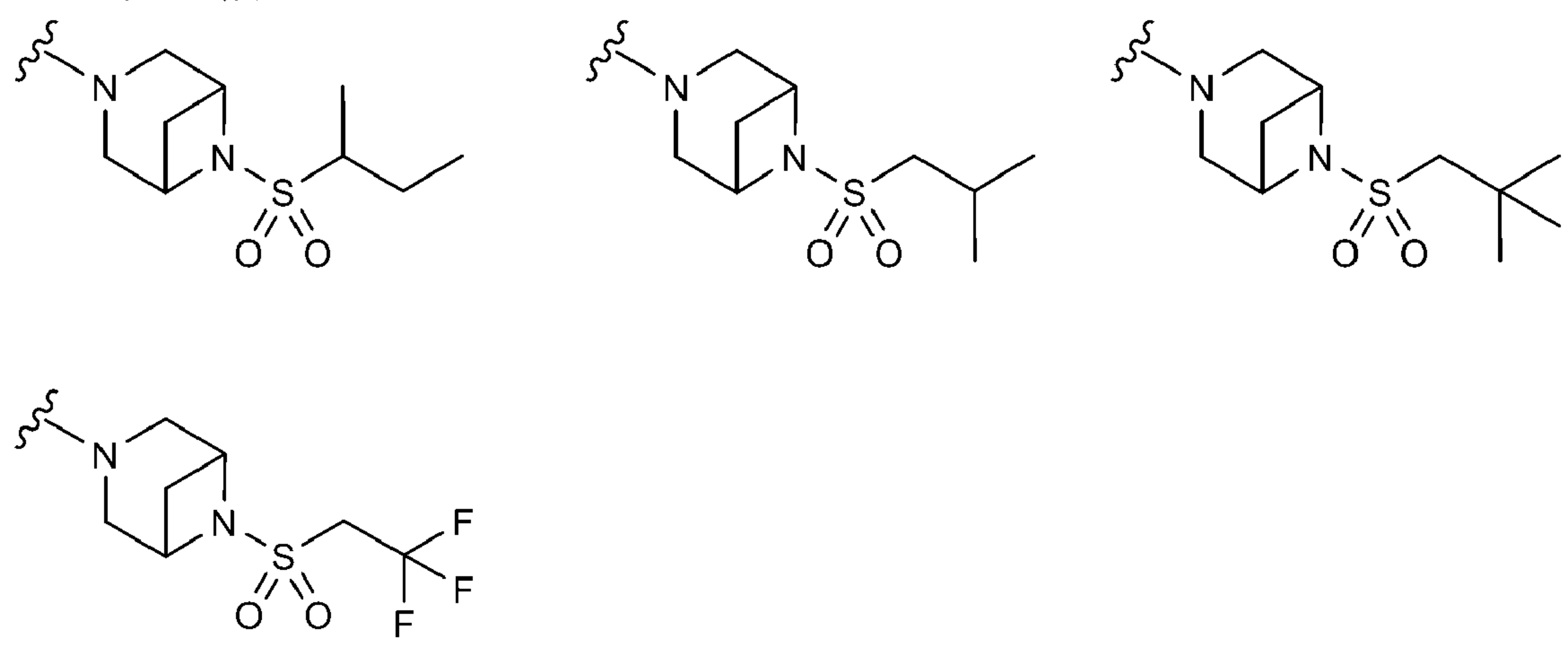


在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為 $(\text{C1-C6烷基})\text{SO}_2-$ ，其中烷基部分視情況經1-3個氟取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，環D由以下結構表示：

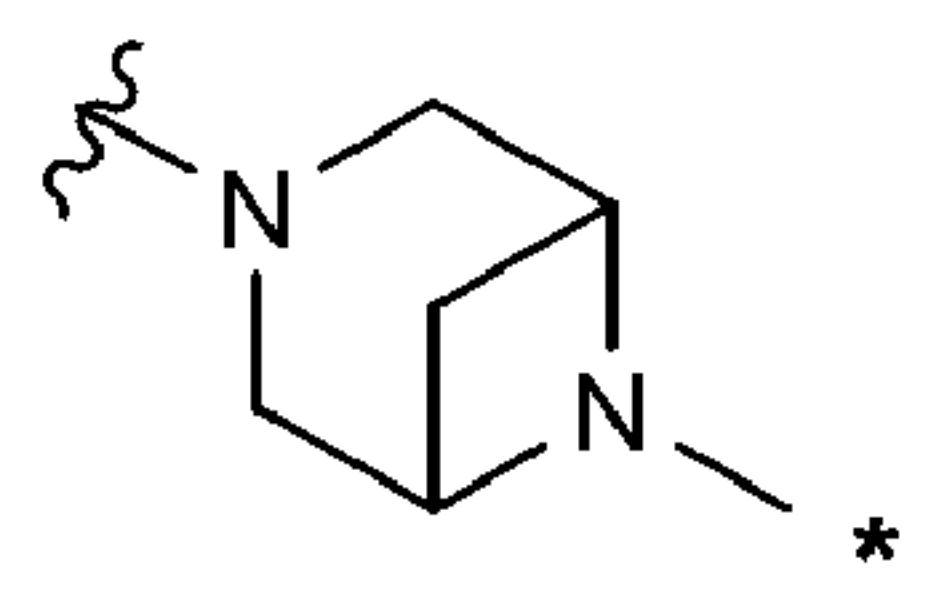


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實

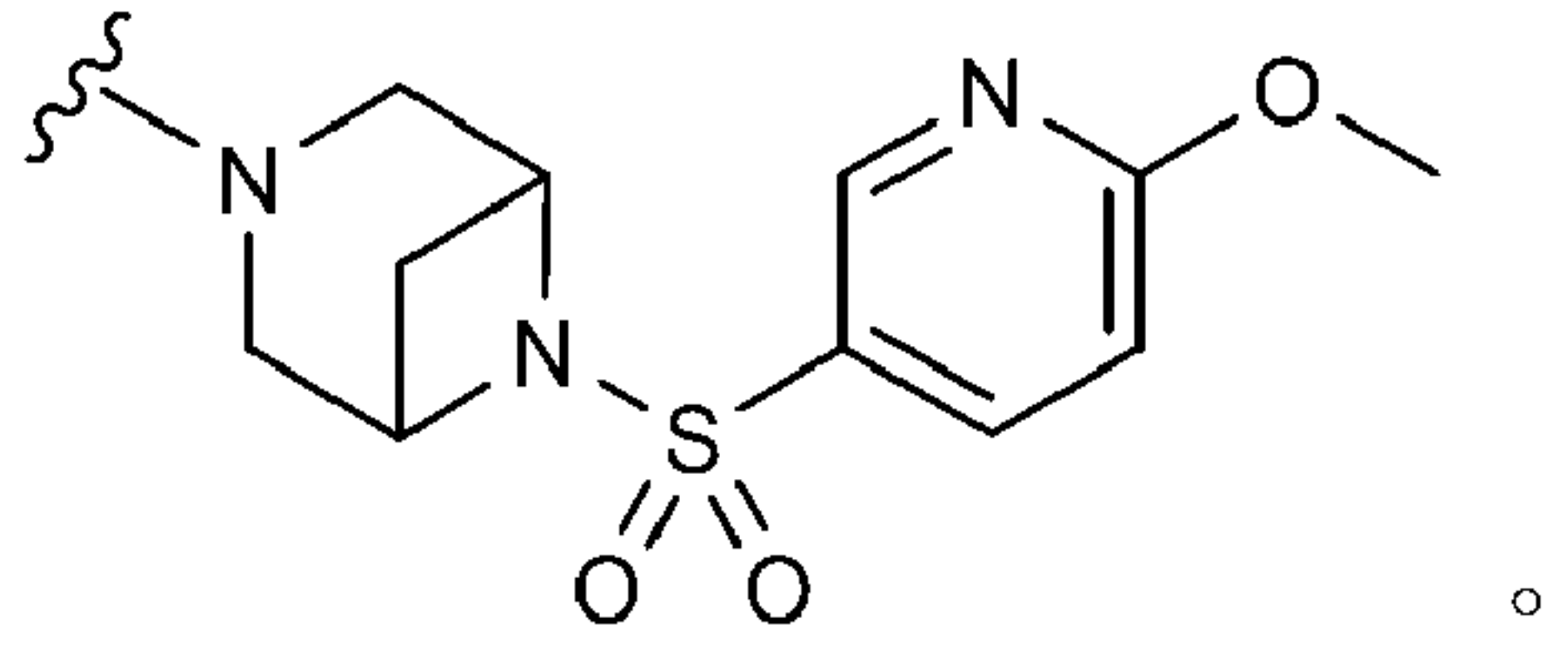
例包括以下結構：



在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetAr²SO₂-，其中hetAr²如針對式I所定義。在一個實施例中，hetAr²未經取代或經C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：

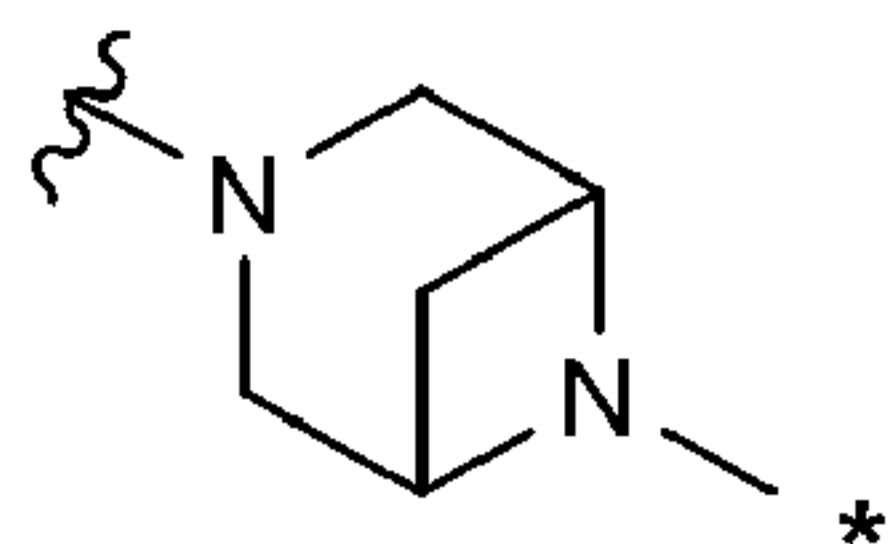


其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，環D未經取代。一個非限制性實例為以下結構：

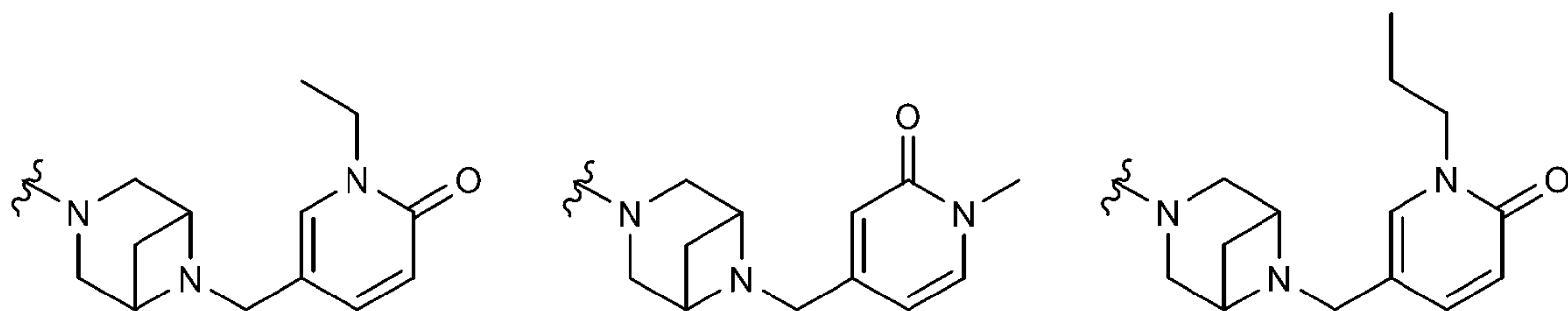


在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三

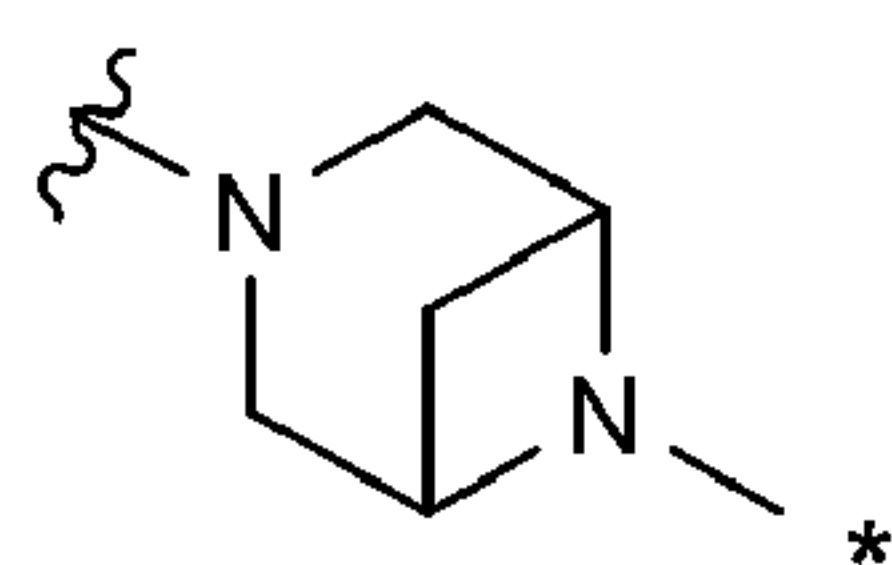
個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為N-(C1-C6烷基)吡啶酮基。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



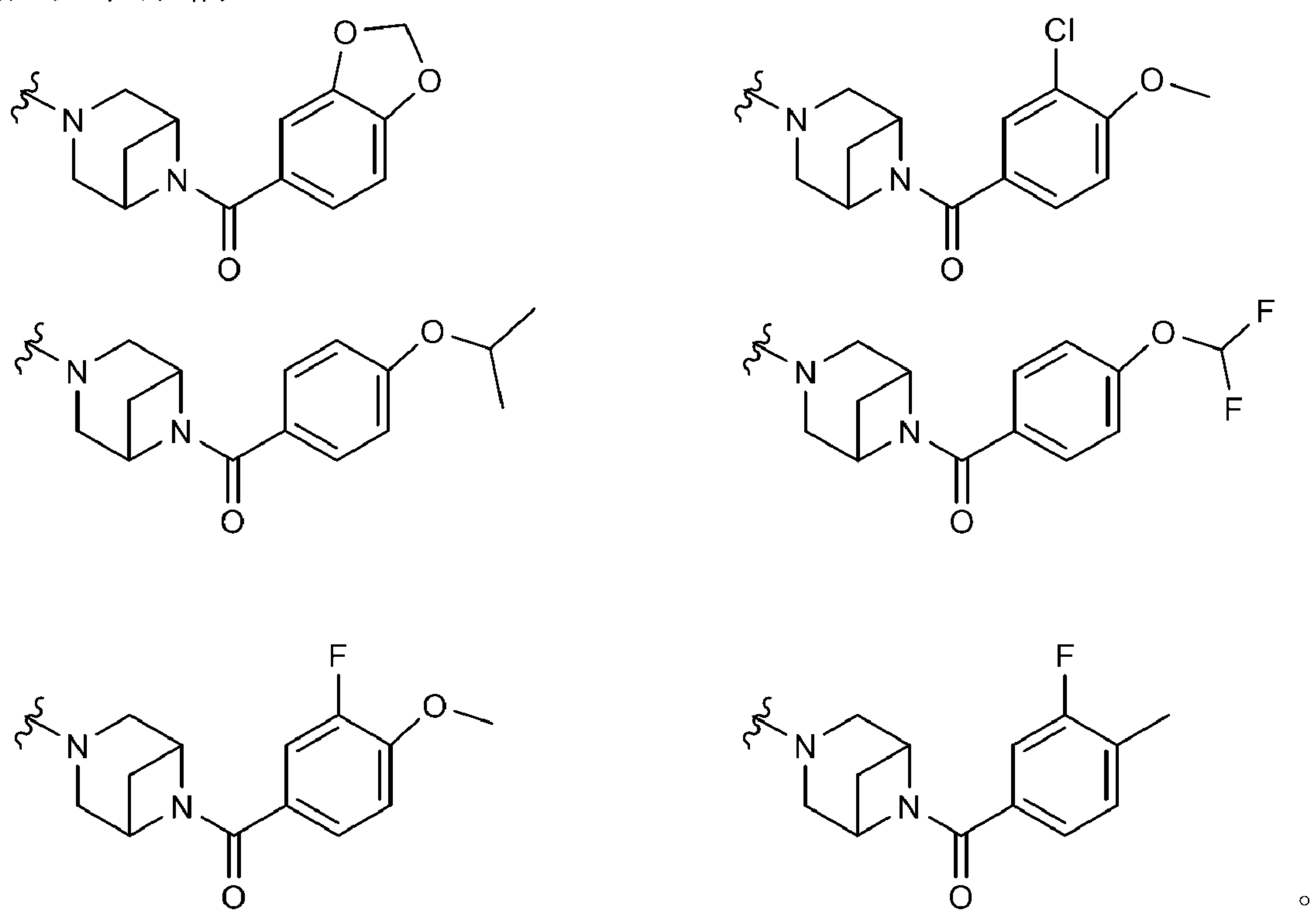
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



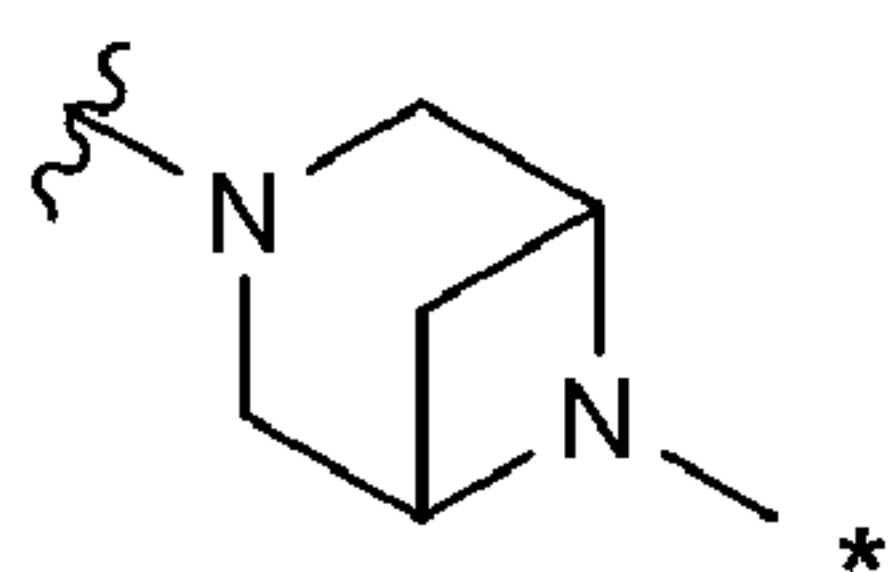
在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為 $Ar^1C(=O)-$ ，其中 Ar^1 如針對式I所定義。在一個實施例中， Ar^1 為苯基，視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)，或 Ar^1 為與具有兩個環氧原子之5至6員雜環稠合的苯環。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



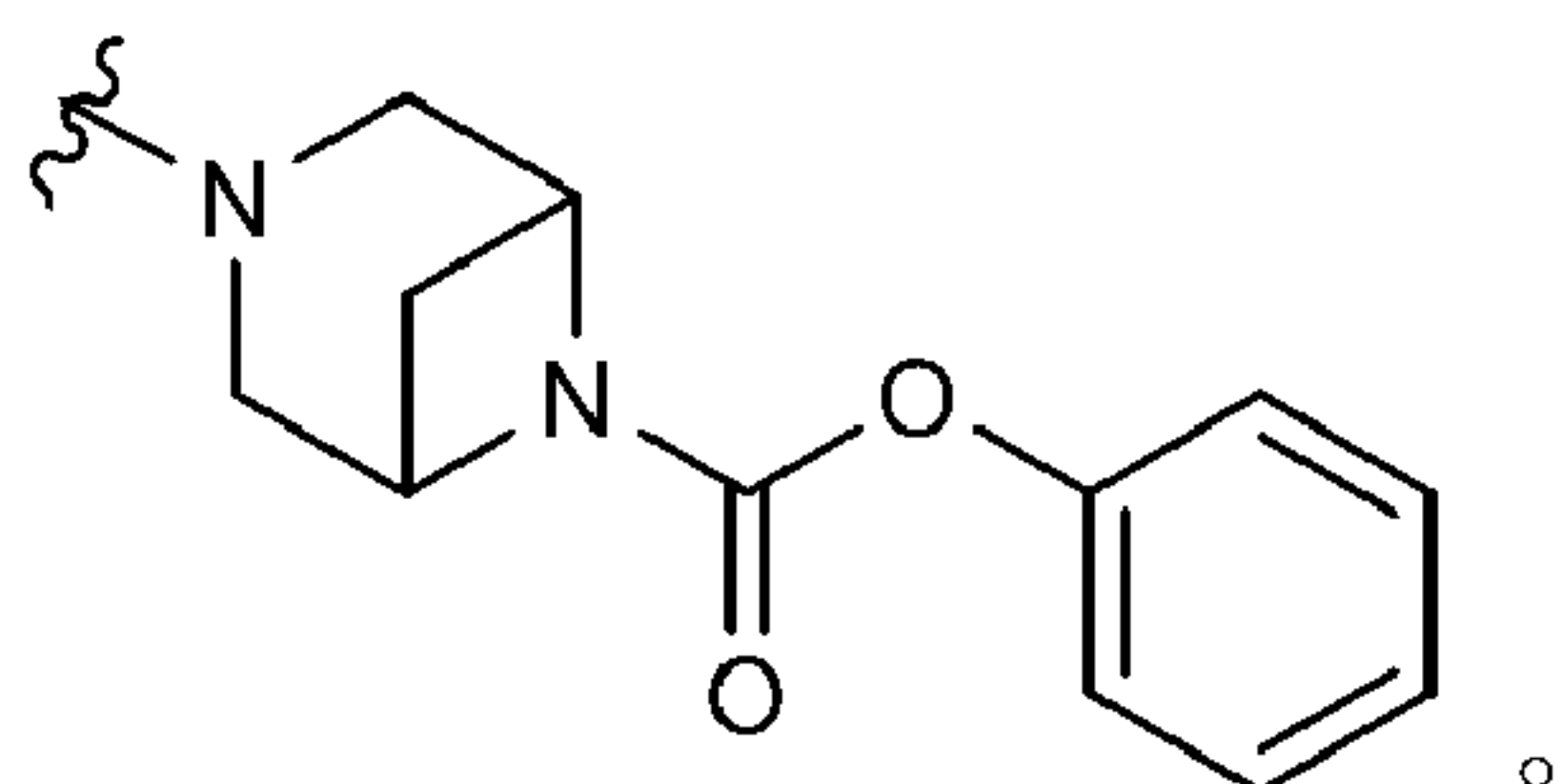
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



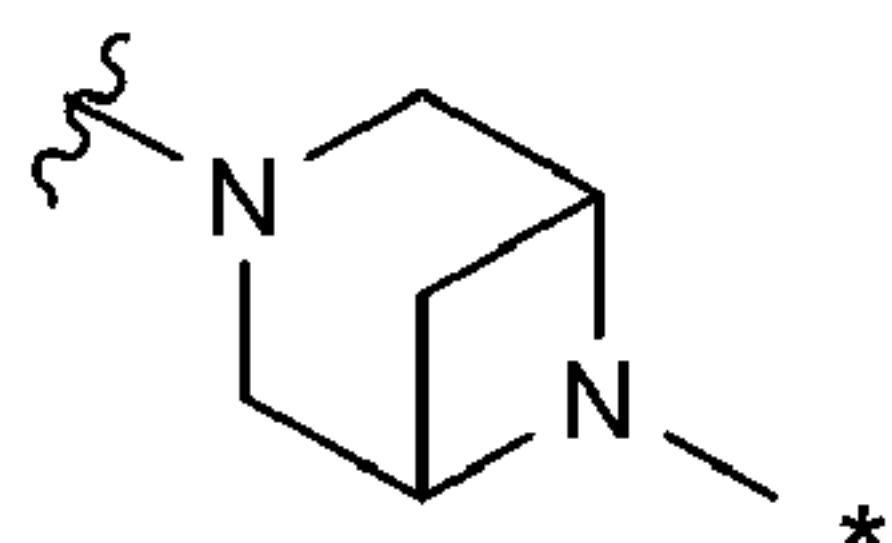
在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為Ar¹O-C(=O)-，其中Ar¹如針對式I所定義。在一個實施例中，Ar¹未經取代。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



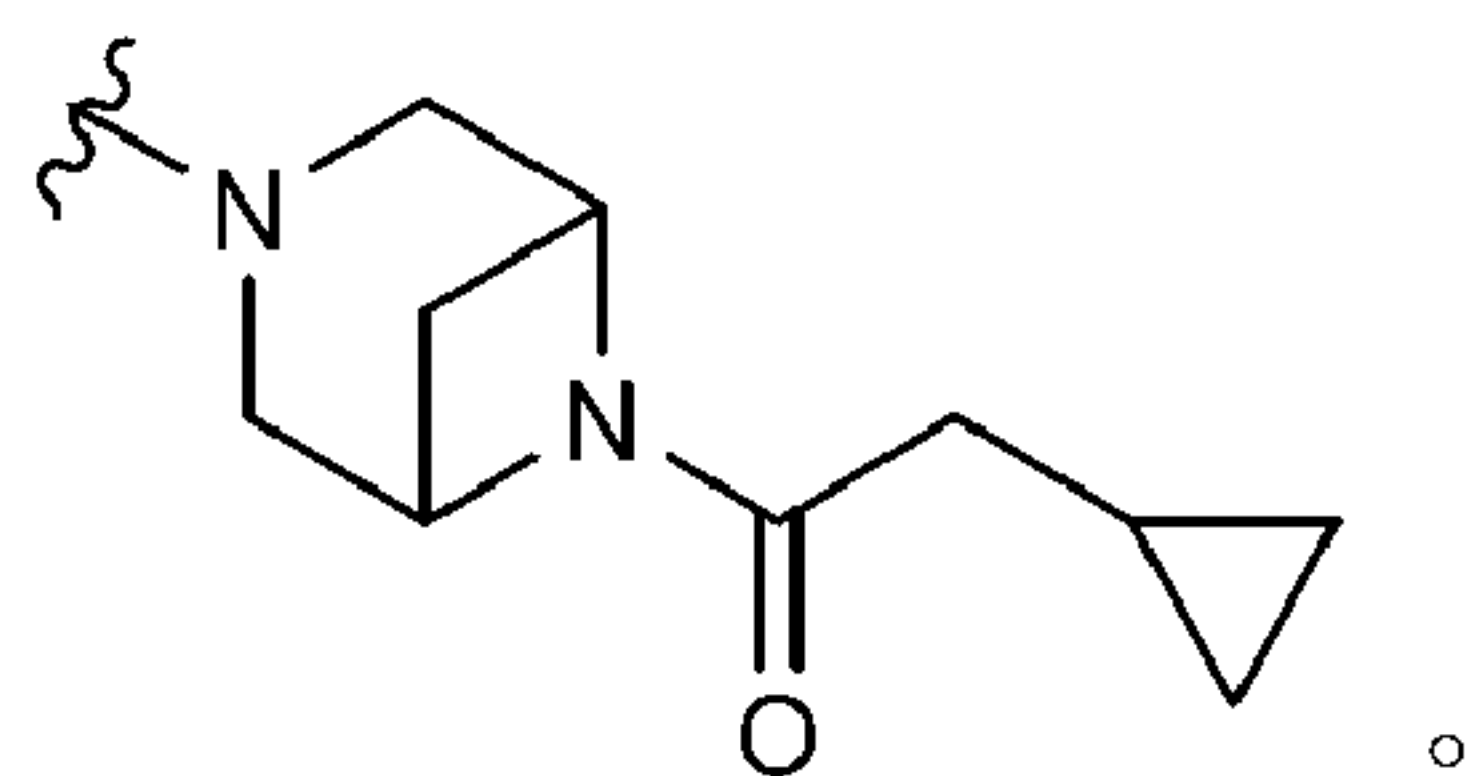
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。非限制性實例包括以下結構：



在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(C3-C6環烷基)CH₂C(=O)-，其中烷基部分視情況經1-3個氟取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：

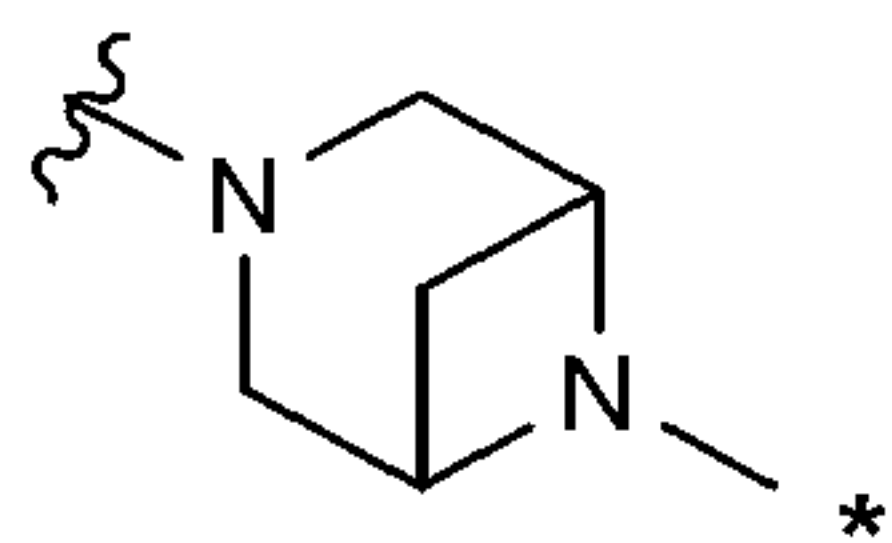


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：

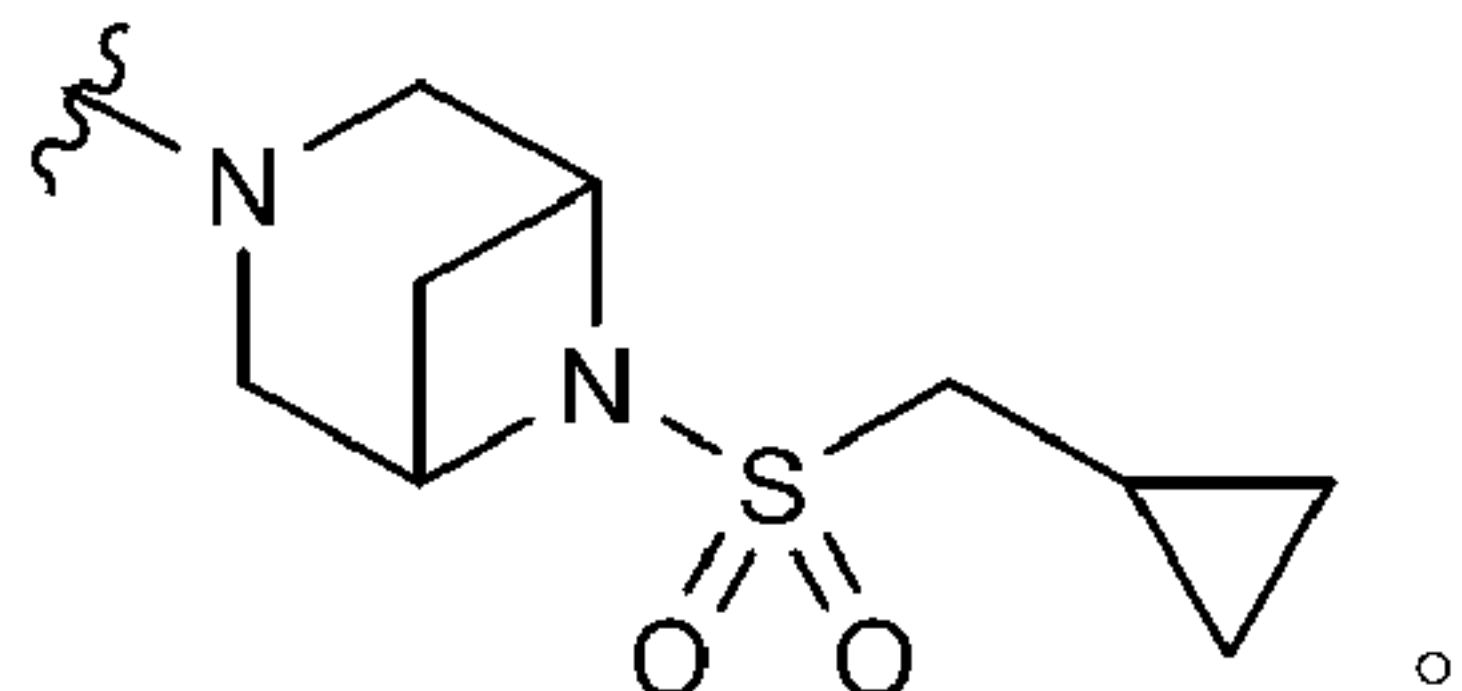


在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之

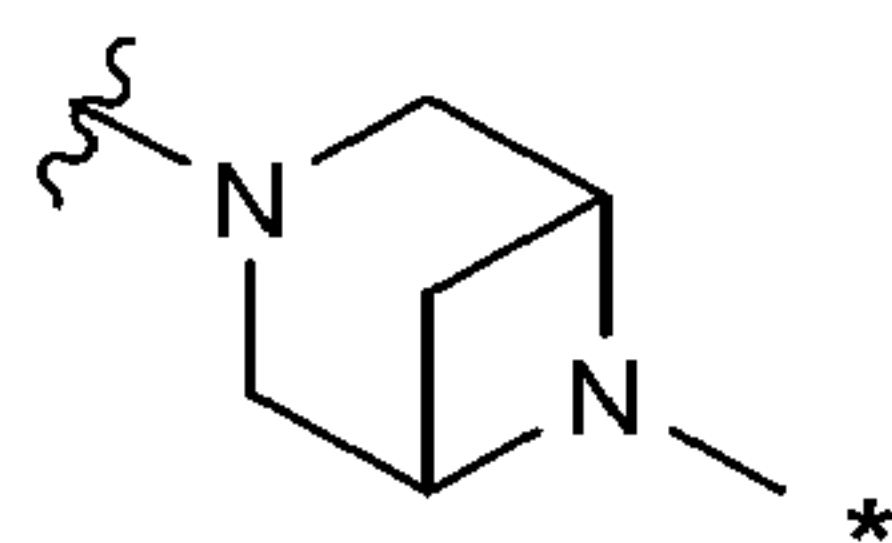
C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(C3-C6環烷基)(C1-C3烷基)SO₂-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



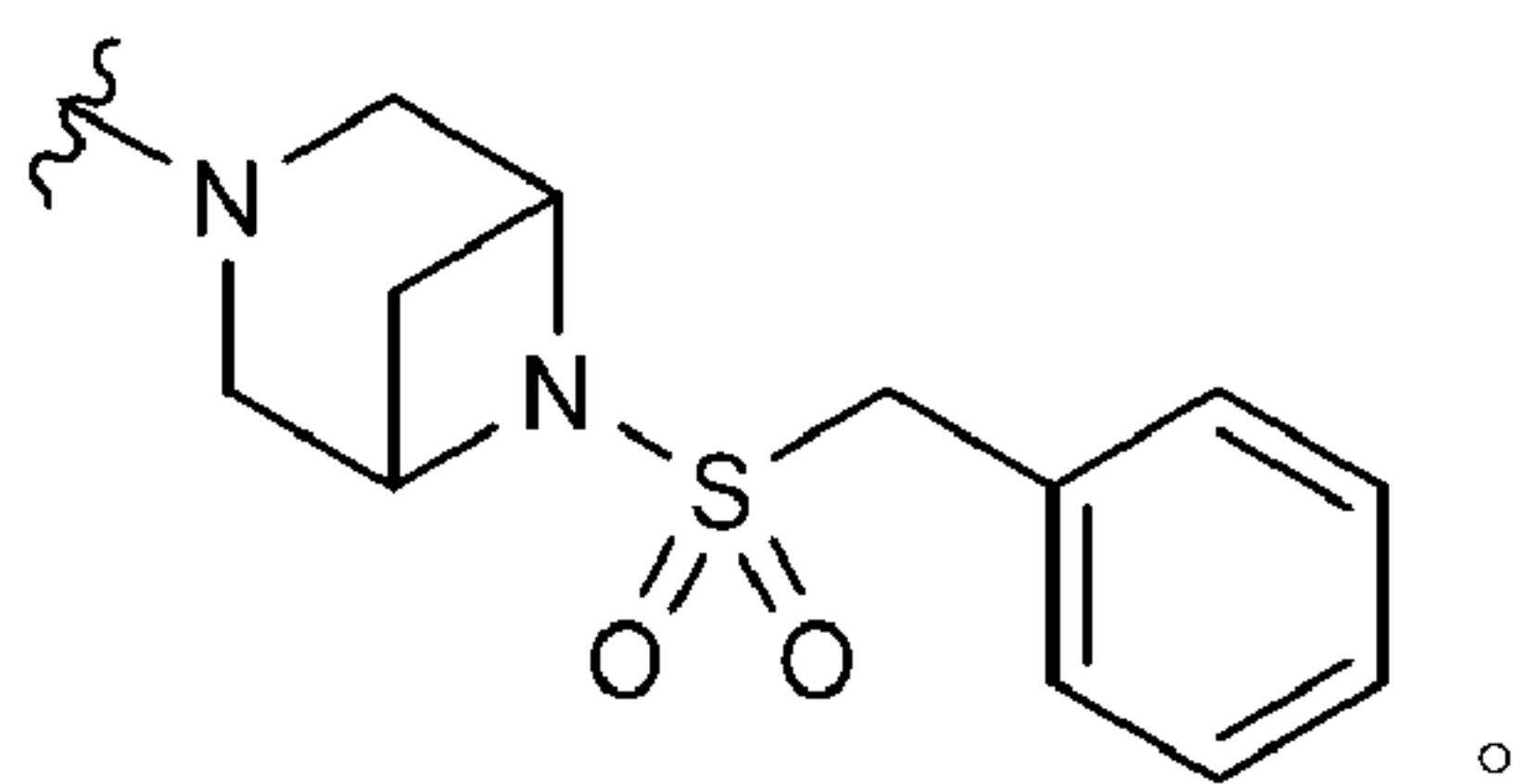
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



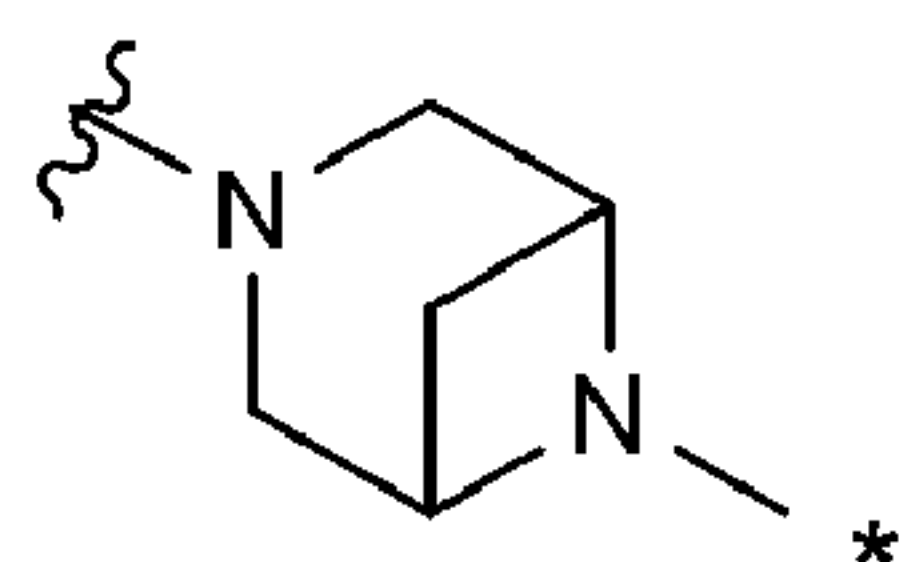
在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為Ar¹(C1-C6烷基)SO₂-，其中Ar¹如針對式I所定義。在一個實施例中，Ar¹未經取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



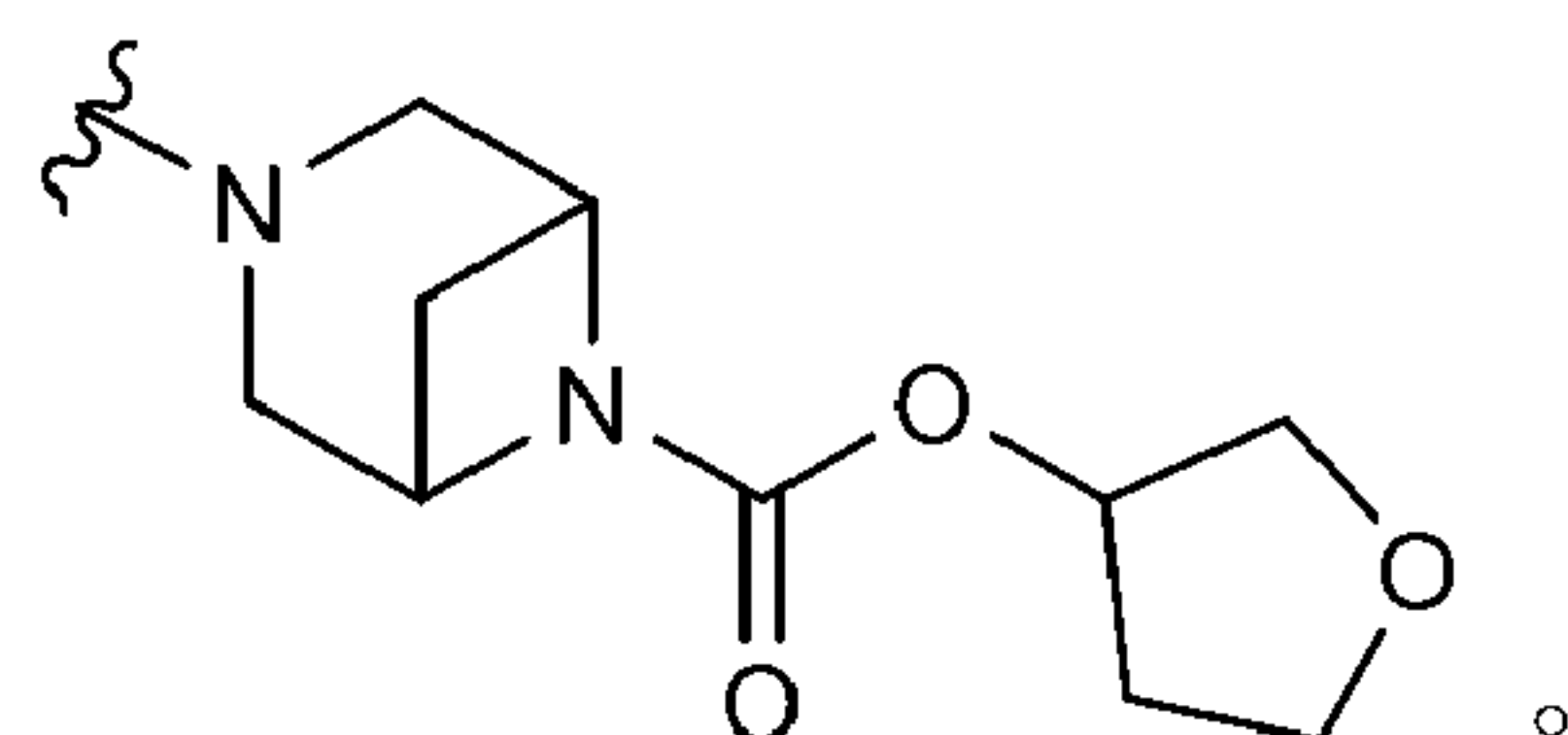
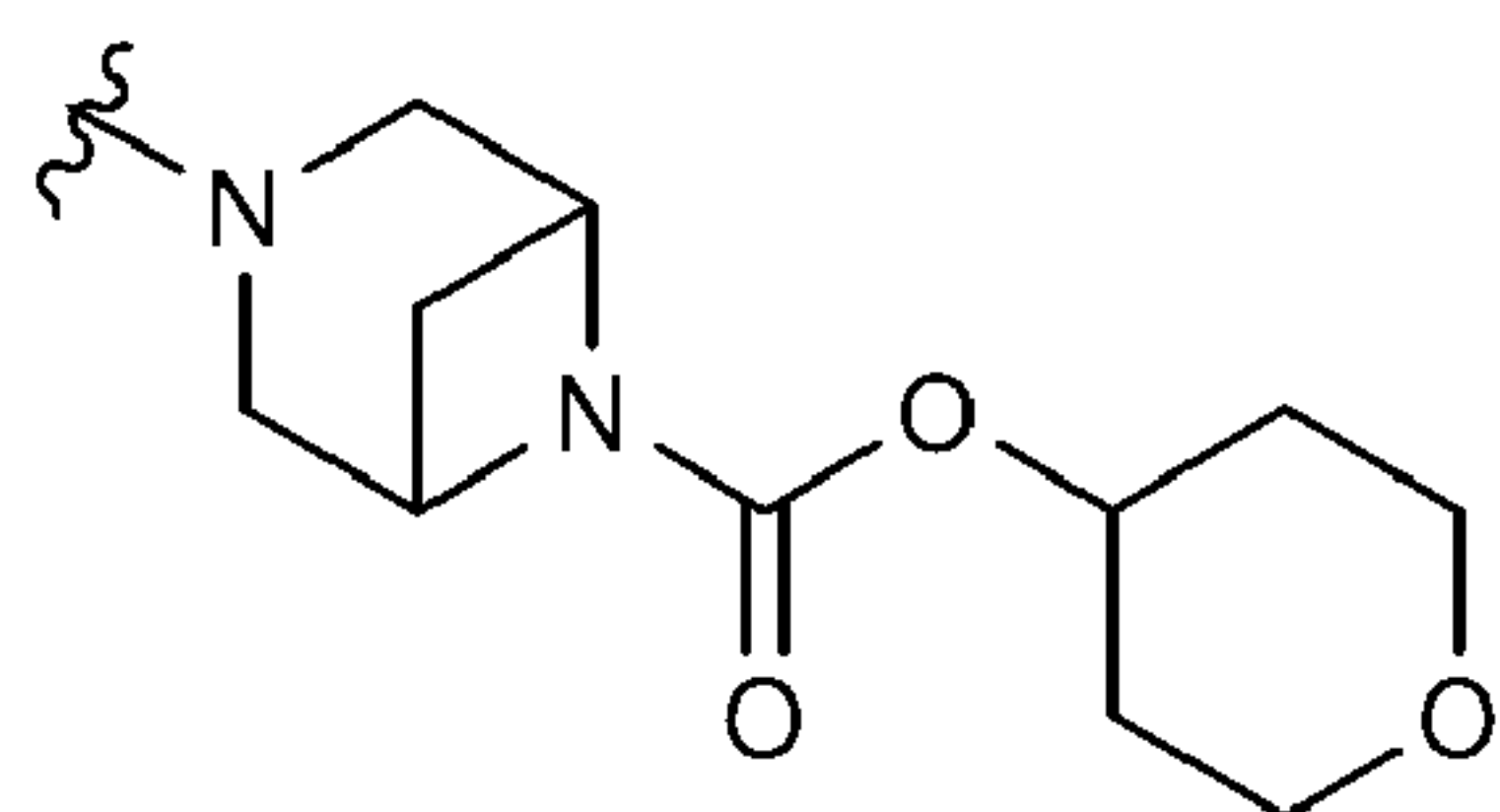
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetCyc¹-O-C(=O)-，其中hetCyc¹如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：

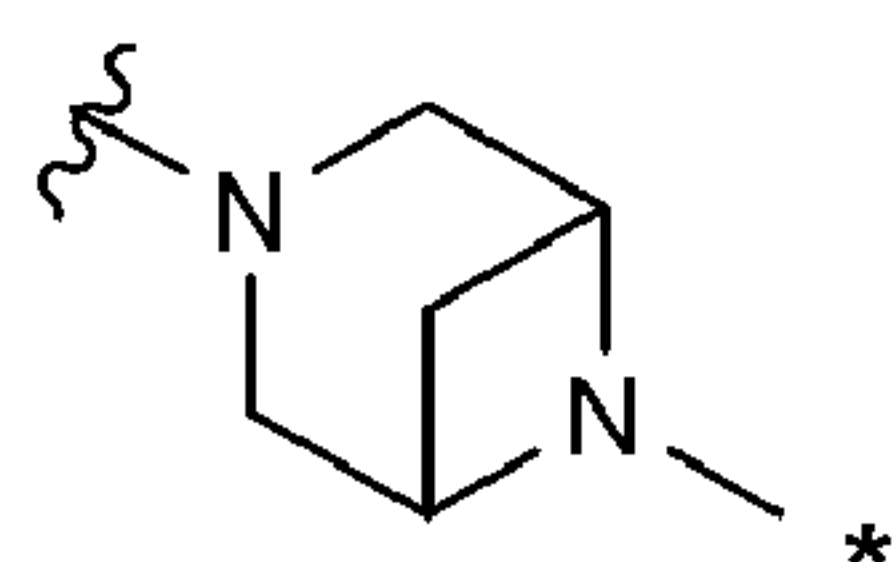


其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：

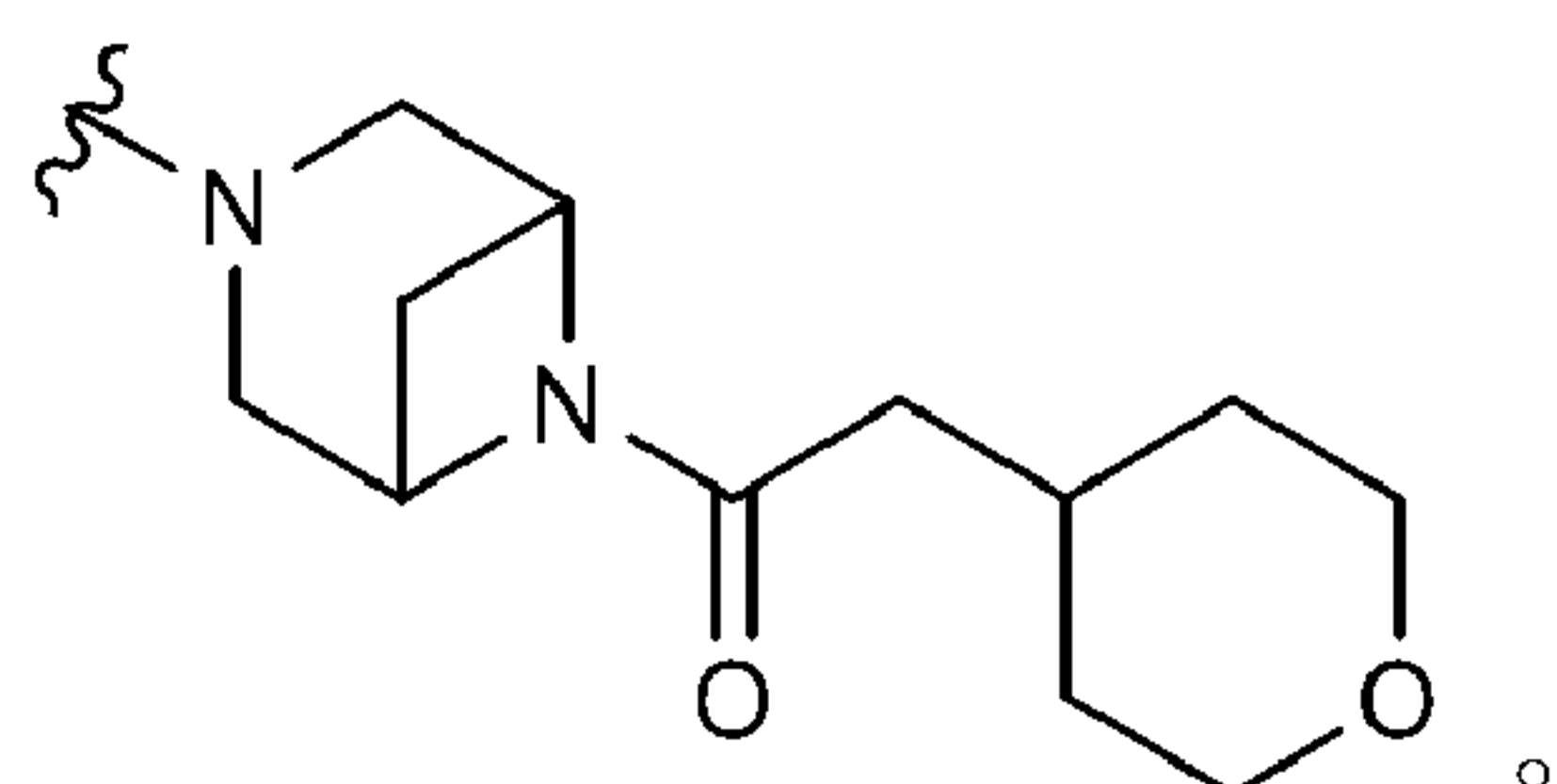


在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetCyc¹-CH₂-C(=O)-，其中hetCyc¹如針對式I所定義。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜

環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



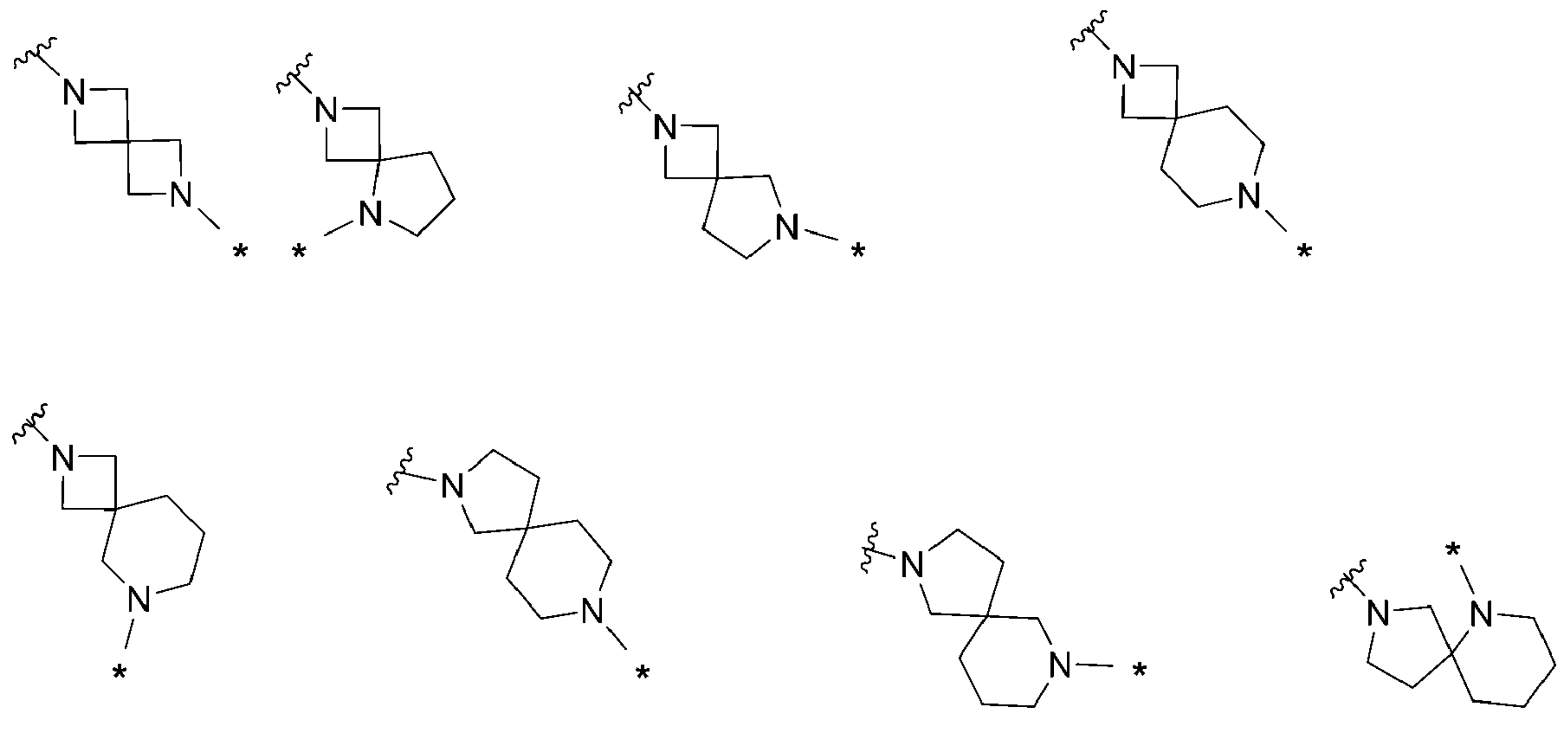
在式I之一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a) 一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為hetAr²，其中hetAr²如針對式I所定義。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子之6員環且視情況經C1-C6烷氧基取代。在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之7至8員飽和橋接雜環。在一個實施例中，環D由以下結構表示：

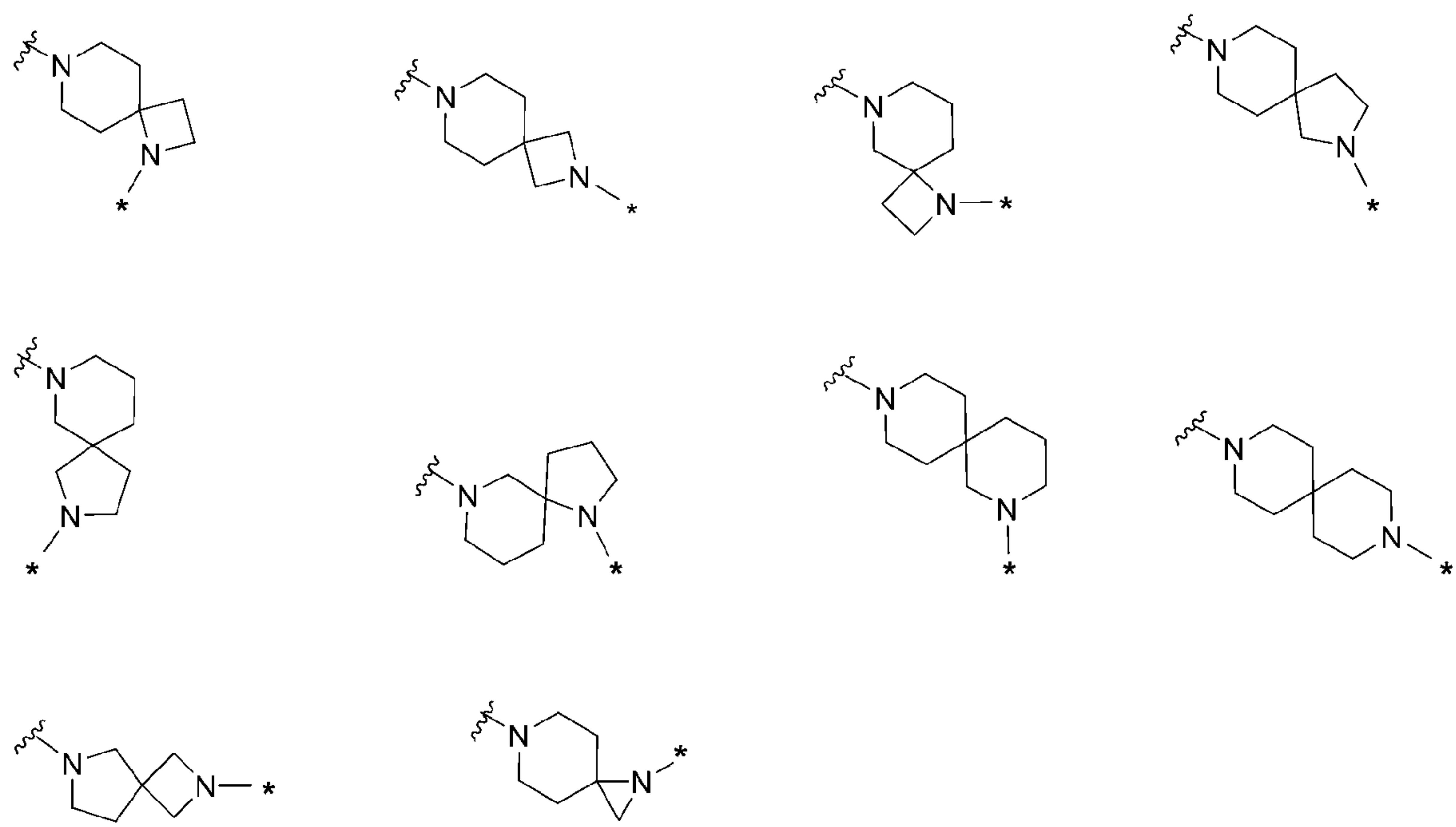


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



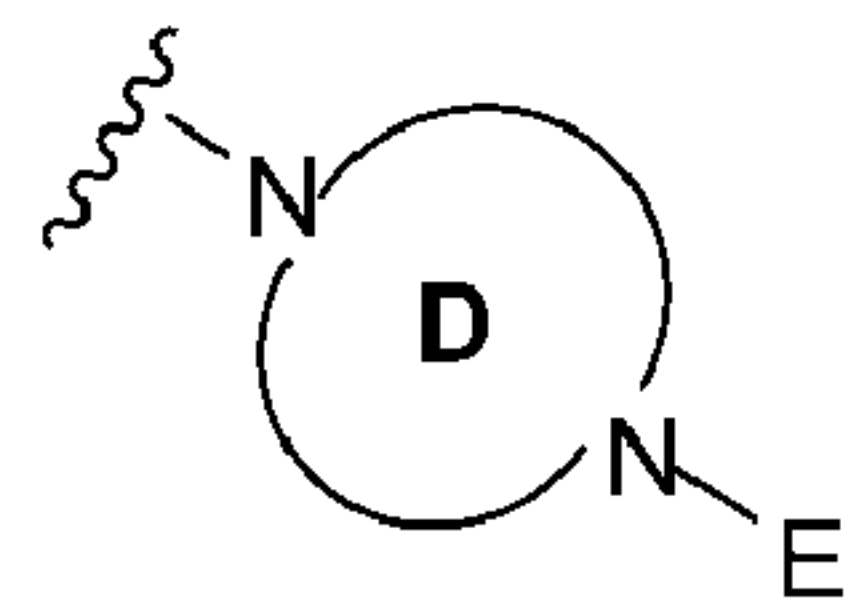
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環，或(c)側氧基。如本文所用，當環D為7至11員飽和螺雜環時，片語「具有兩個環氮原子」意謂該等環氮原子為式I之環D中所示的兩個氮原子，其中環氮原子之一鍵結至包含X¹、X²、X³及X⁴之環，且另一個環氮原子鍵結至如式I中所示的E基團。當環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環時，非限制性實例包括以下結構：



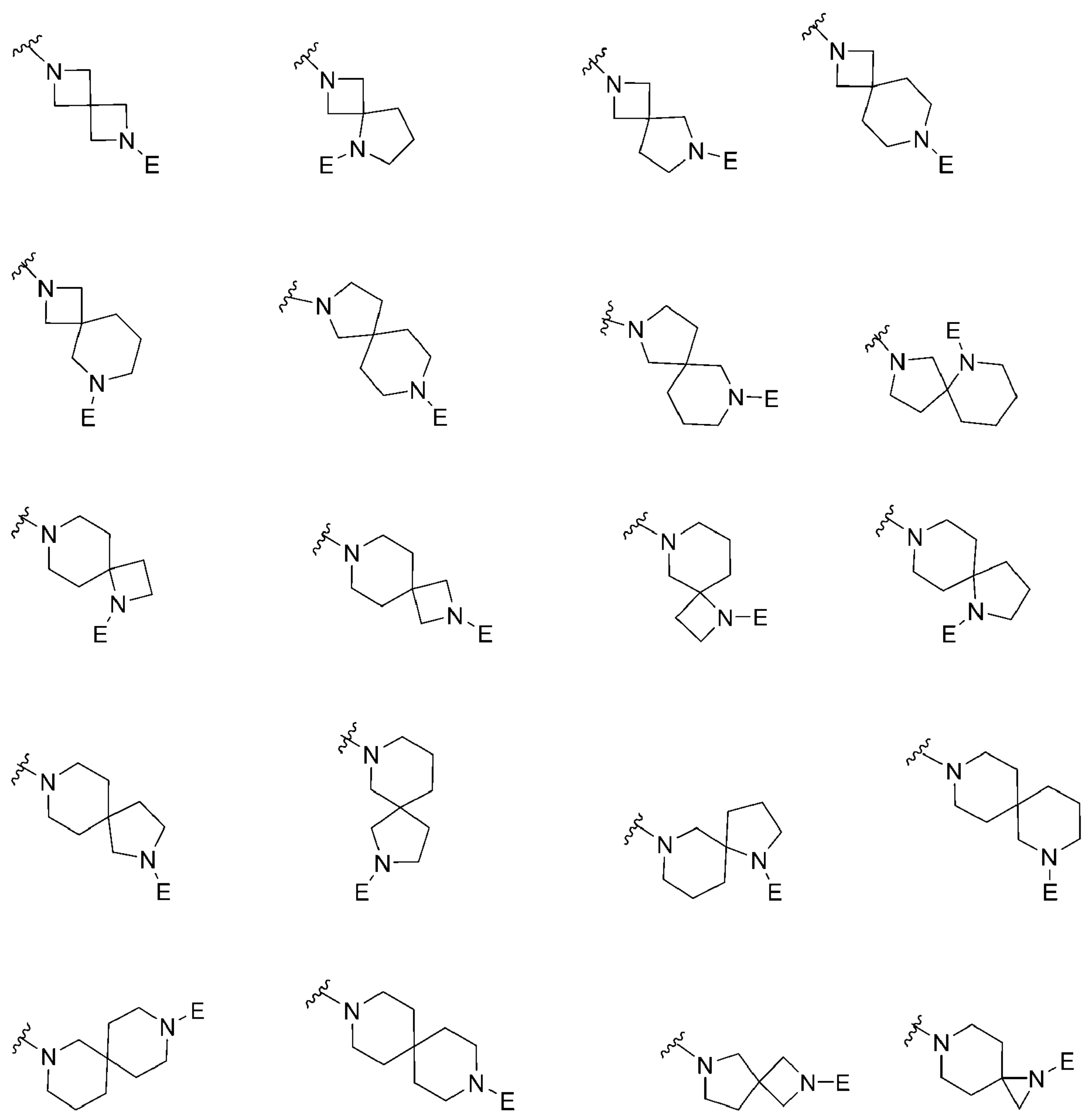


其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中該等環各視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。在一個實施例中，環D未經取代。

在一個實施例中，當環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環時，式I之環D及E部分，亦即

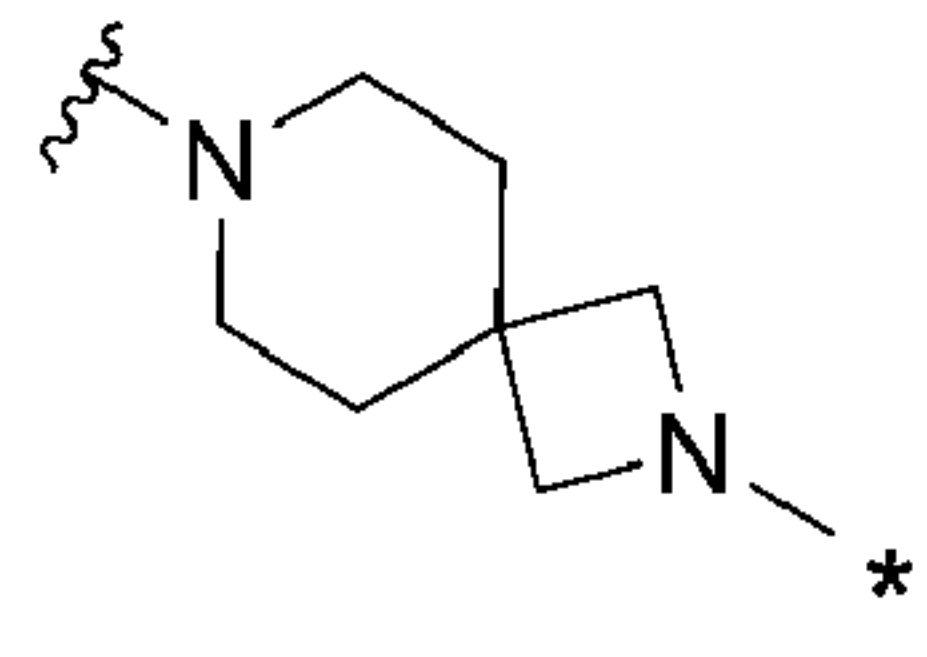


可由以下非限制性結構表示：



其中波浪線表示環D之連至含有X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，其中該等環各視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E如針對式I所定義。在一個實施例中，環D未經取代。

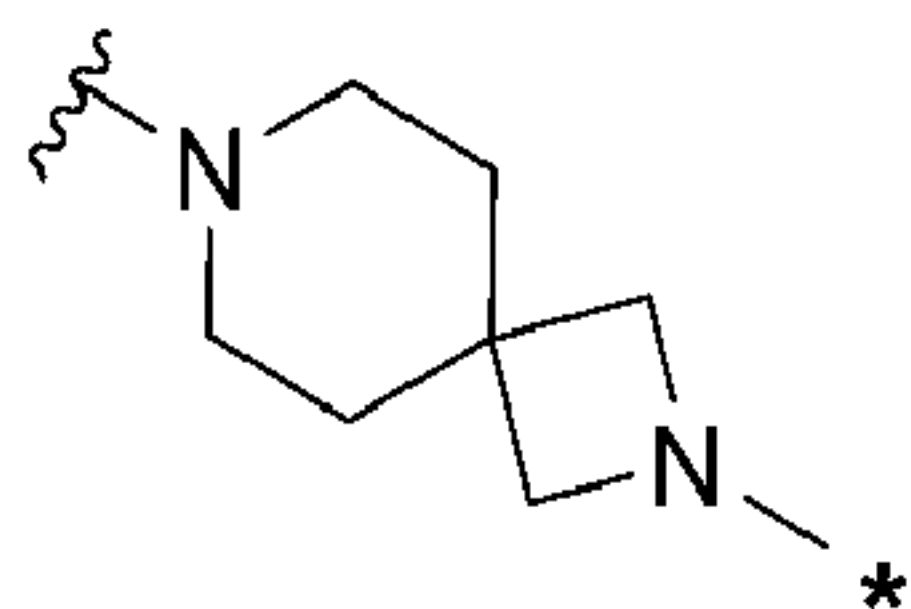
在一個實施例中，環D由以下結構表示：



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。在一個實施例中，該環D未經取代。

在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E選自由以下組成之群：(a)氫；(b)視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基；(d) (C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代或經 $R^g R^h N$ -取代基取代，其中 R^g 及 R^h 獨立地為H或C1-C6烷基；(f) (C1-C6烷氧基)C(=O)-；(l) $hetAr^2 C(=O)-$ ；(o) $R^3 R^4 NC(=O)-$ ；(s) $Ar^1 SO_2-$ ；(t) $hetAr^2 SO_2-$ ；(v) $Ar^1 C(=O)-$ ；(cc) $hetAr^2$ 及(dd) C3-C6環烷基，其中 $hetAr^2$ 、 Ar^1 、 R^3 及 R^4 如針對式I所定義。在一個實施例中，該環D未經取代。

在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子之9員飽和螺雜環，其由以下結構表示：



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。

基，且E選自由以下組成之群：(a)氫、(d) (C1-C6烷氧基)C(=O)-及(o) $R^3R^4NC(=O)-$ 。在一個實施例中，該環D未經取代。

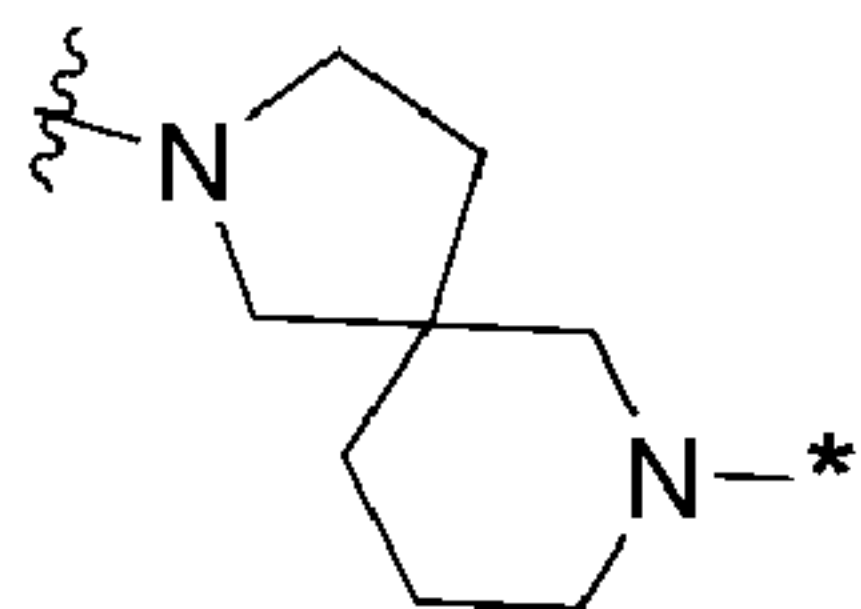
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為氫。在一個實施例中，該環D由以下結構表示：



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，該環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：

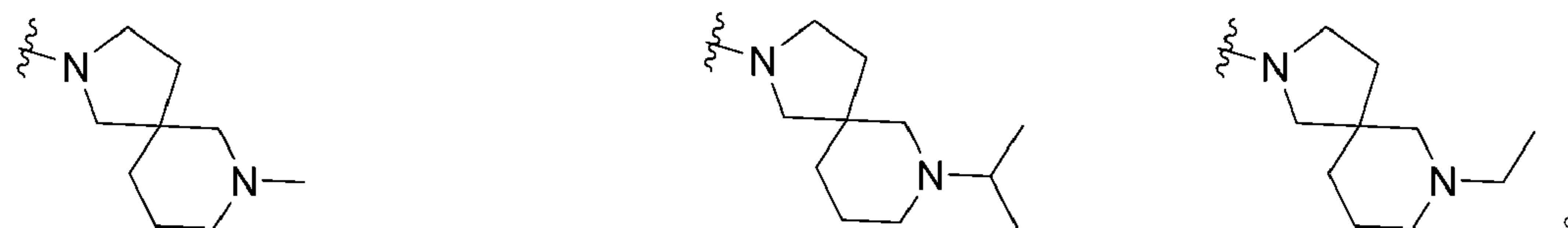


在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(b)視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基。在一個實施例中，該環D由以下結構表示：



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，該環D未經取代。非限制性

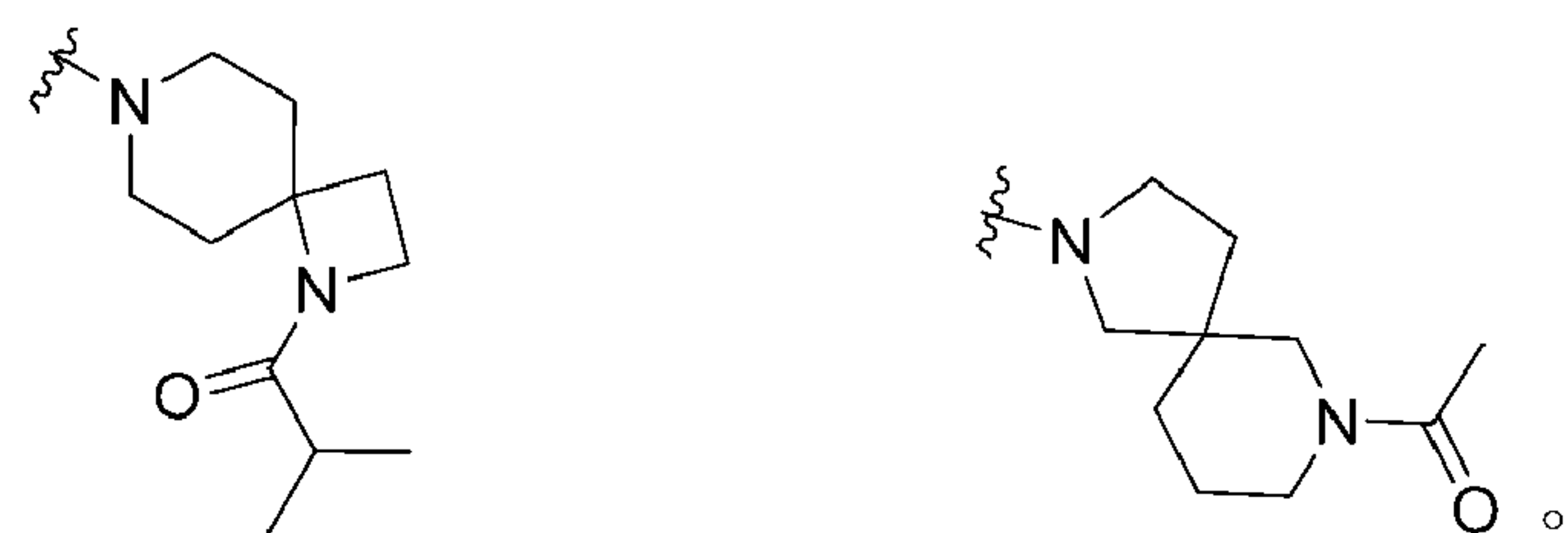
實例包括以下結構：



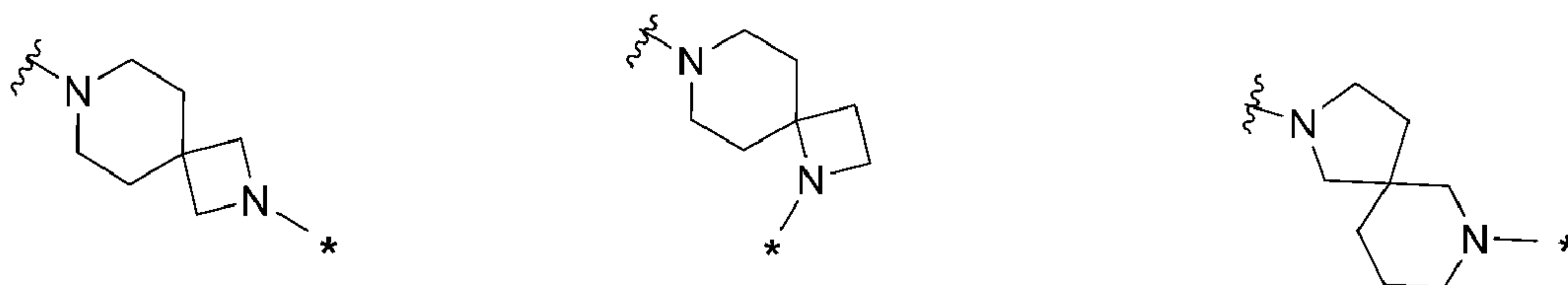
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代或經 R^gR^hN -取代基取代，其中 R^g 及 R^h 獨立地為H或C1-C6烷基。在一個實施例中，該環D由以下結構表示：



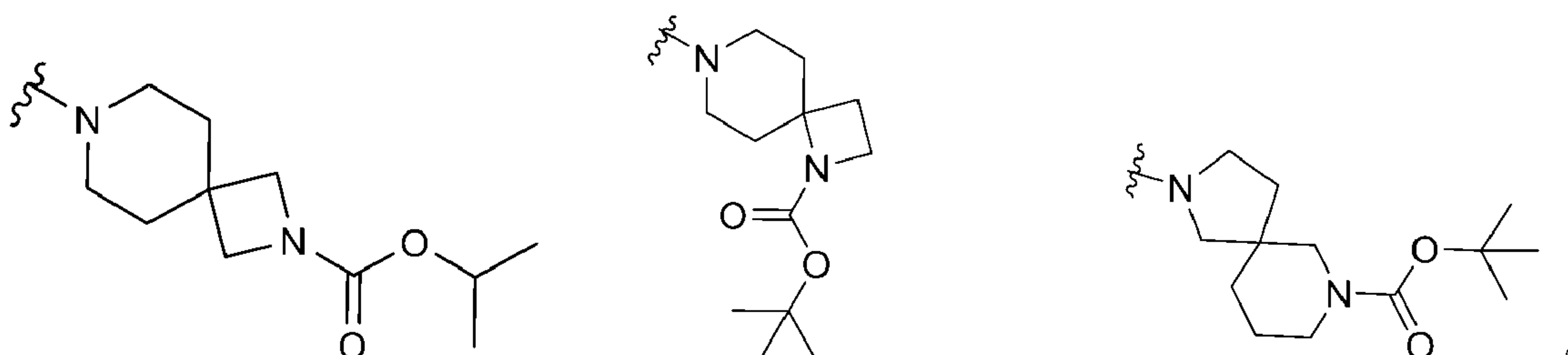
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，該環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



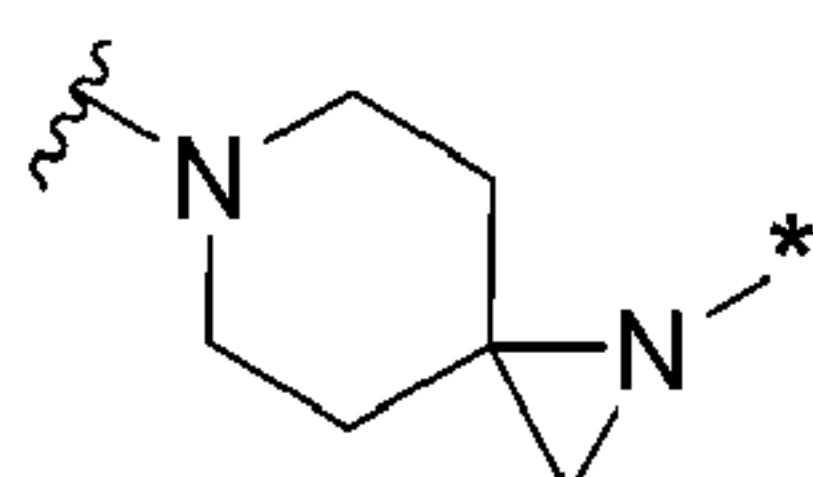
在一個實施例中，環為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(C1-C6烷氧基)C(=O)-。在一個實施例中，該環D由以下結構表示：



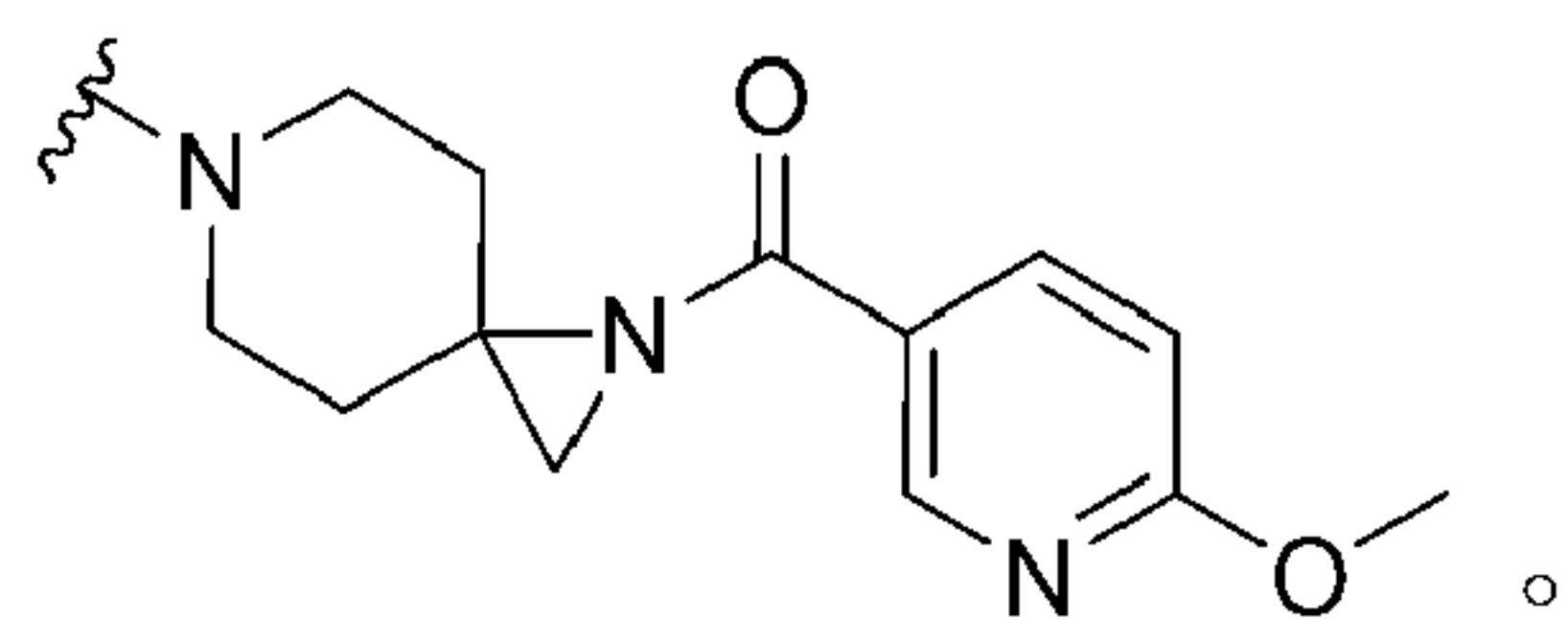
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，該環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：



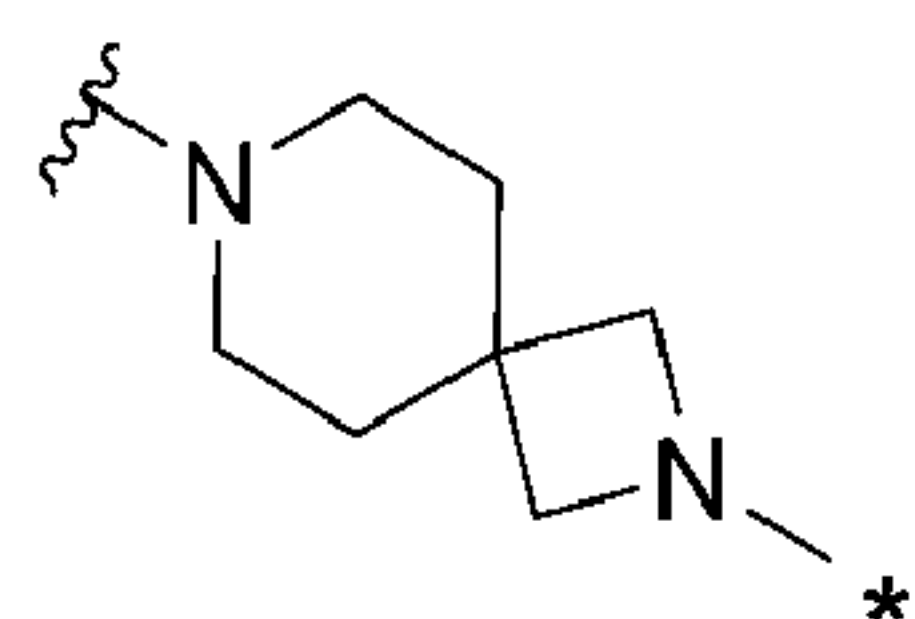
在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為 $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 hetAr^2 如針對式I所定義。在一個實施例中， hetAr^2 為具有1-2個環氮原子之5至6員雜環。在一個實施例中， hetAr^2 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中， hetAr^2 為具有1-2個環氮原子之6員環且視情況經C1-C6烷氧基取代。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



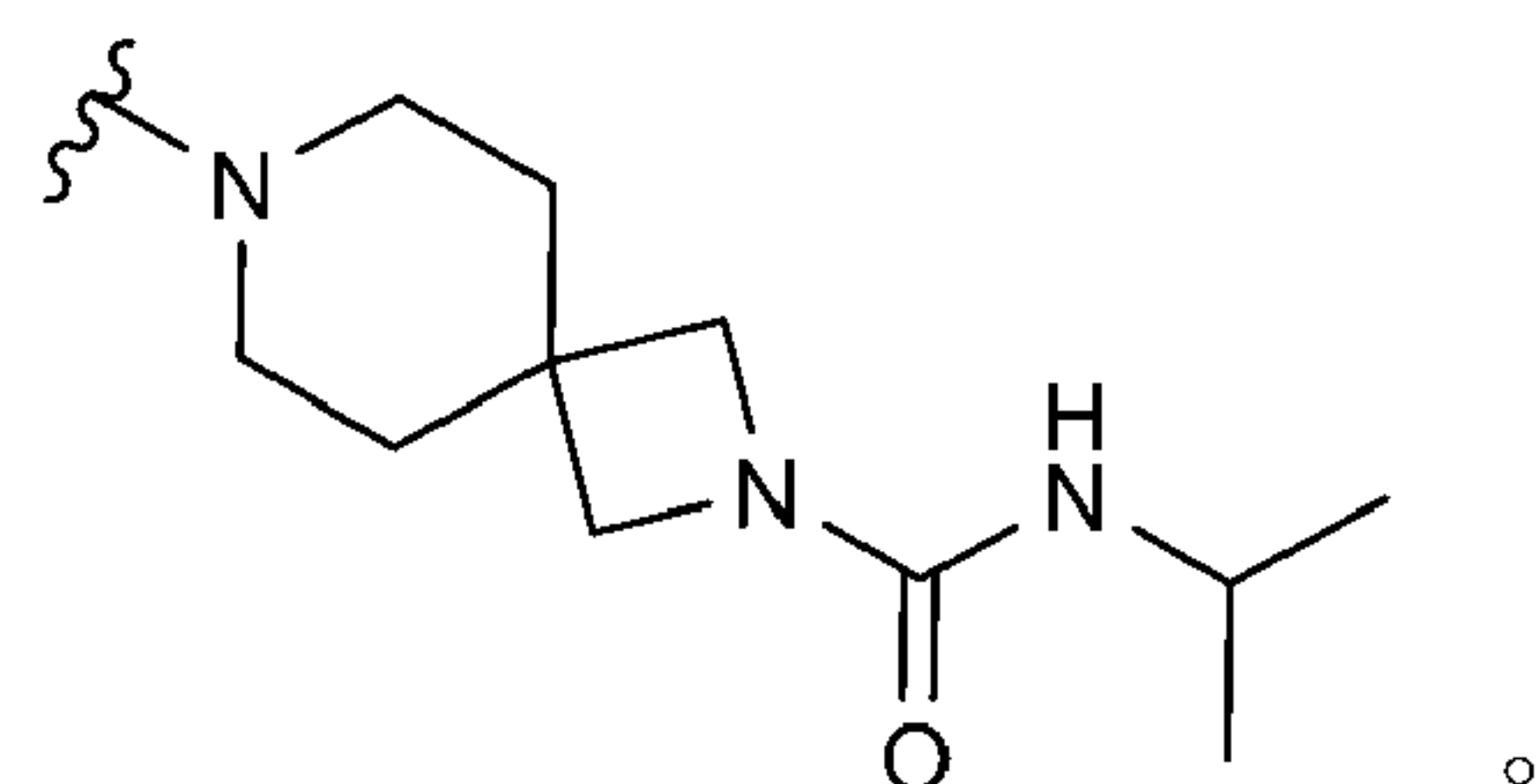
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。非限制性實例包括以下結構：



在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為 $R^3R^4NC(=O)-$ ，其中 R^3 及 R^4 如針對式I所定義。在一個實施例中， R^3 為H且 R^4 為C1-C6烷基。在一個實施例中，該環D由以下結構表示：

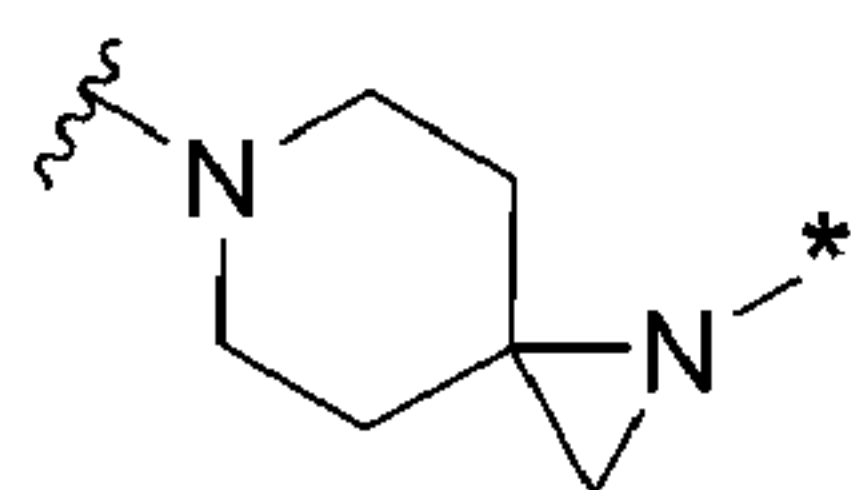


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，該環D未經取代。非限制性實例包括以下結構：

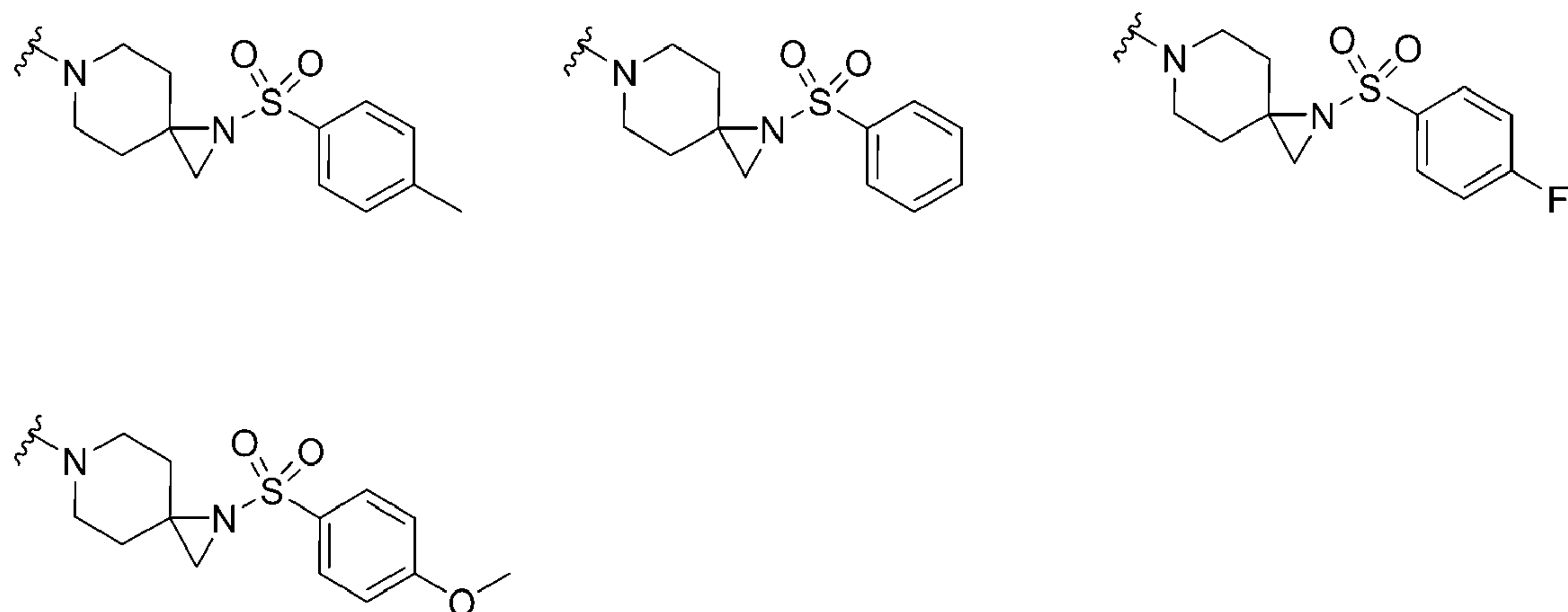


在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為 Ar^1SO_2- ，其中 Ar^1 如針對式I所定義。在一個實施例中， Ar^1 為苯基，視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施

例中，該環D未經取代。在一個實施例中，該環D由以下結構表示：

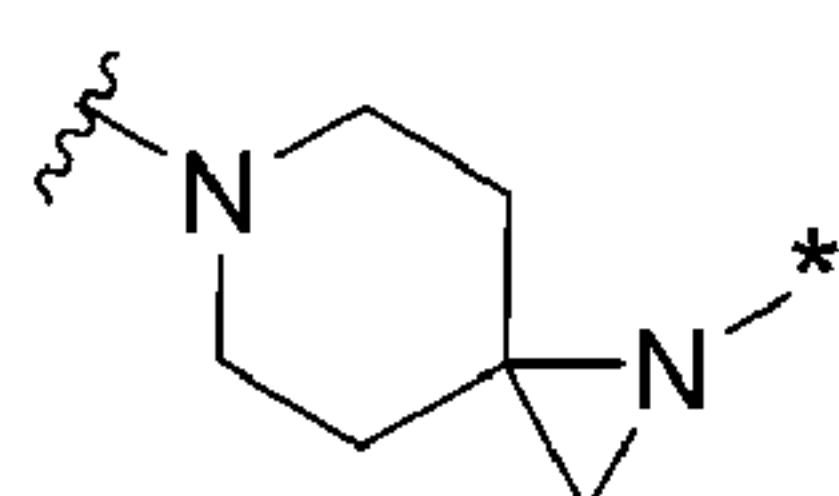


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。非限制性實例包括以下結構：



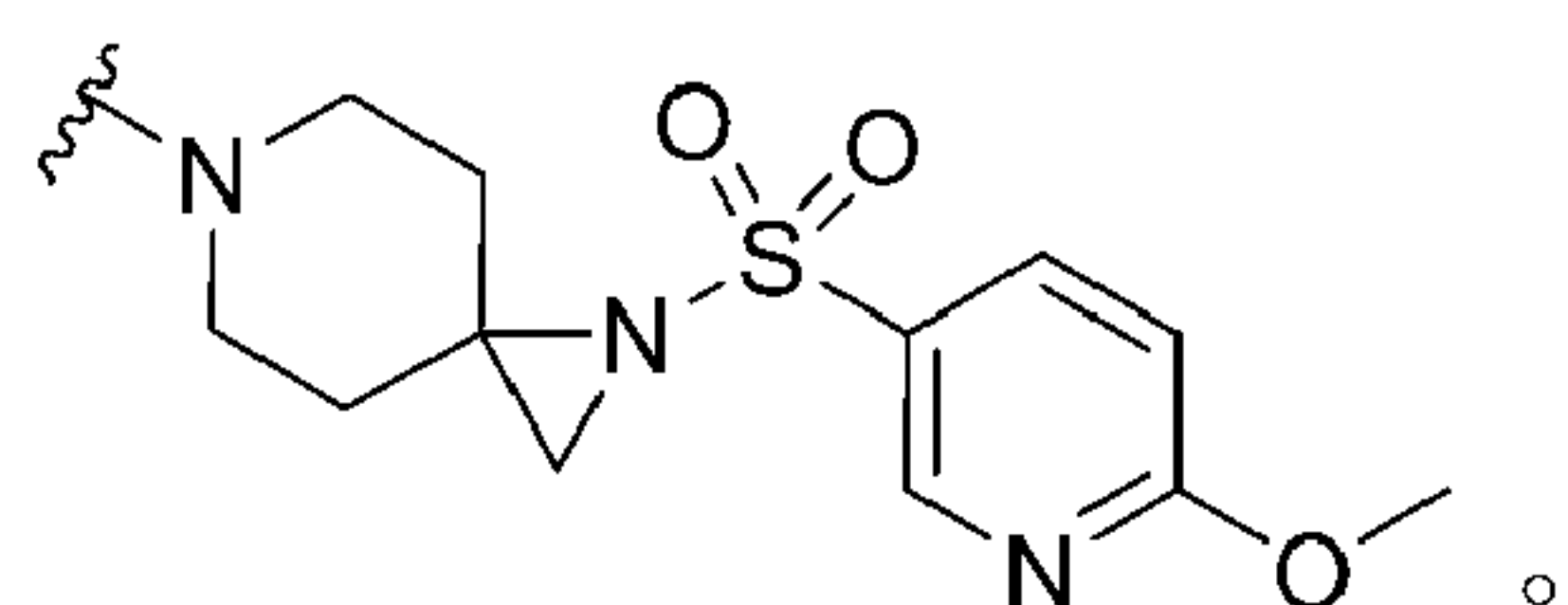
。

在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為 $\text{hetAr}^2\text{SO}_2-$ ，其中 hetAr^2 如針對式I所定義。在一個實施例中， hetAr^2 為具有1-2個環氮原子之5至6員雜環。在一個實施例中， hetAr^2 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中， hetAr^2 為具有1-2個環氮原子之6員環且視情況經C1-C6烷氧基取代。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中，該環D由以下結構表示：

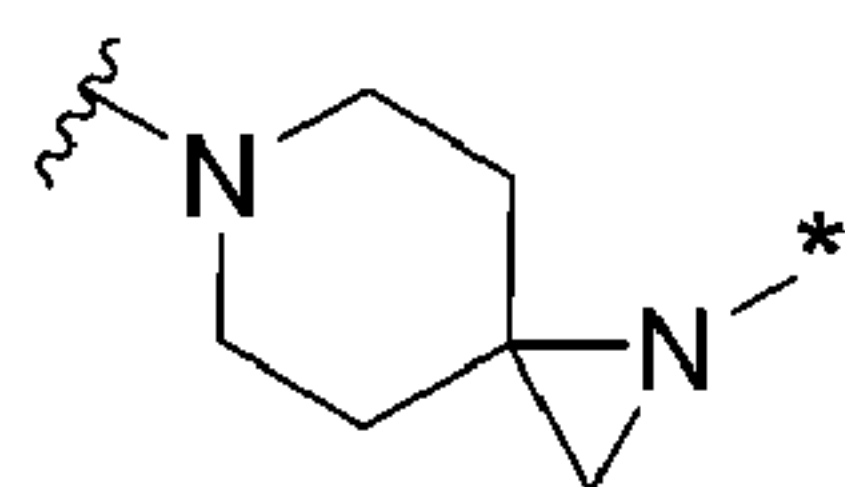


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且

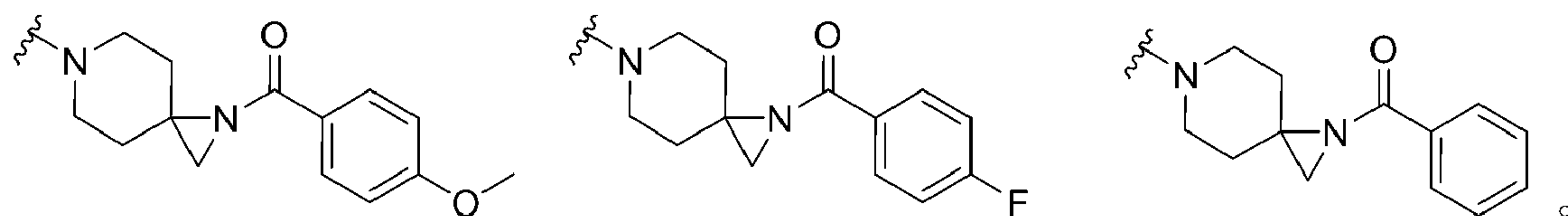
星號表示連至E的連接點。非限制性實例包括以下結構：



在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為 $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 Ar^1 如針對式I所定義。在一個實施例中， Ar^1 為苯基，視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中，該環D由以下結構表示：

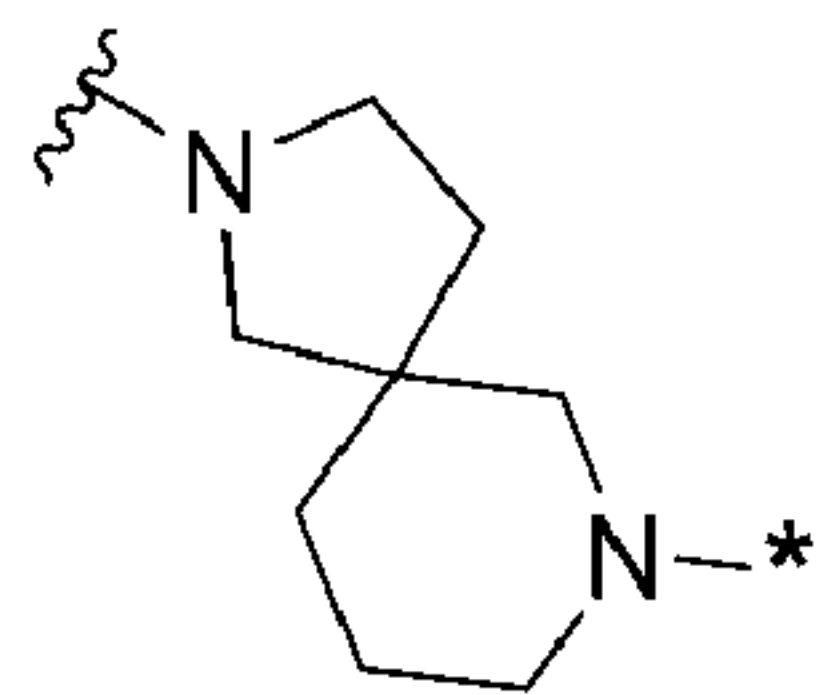


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。非限制性實例包括以下結構：

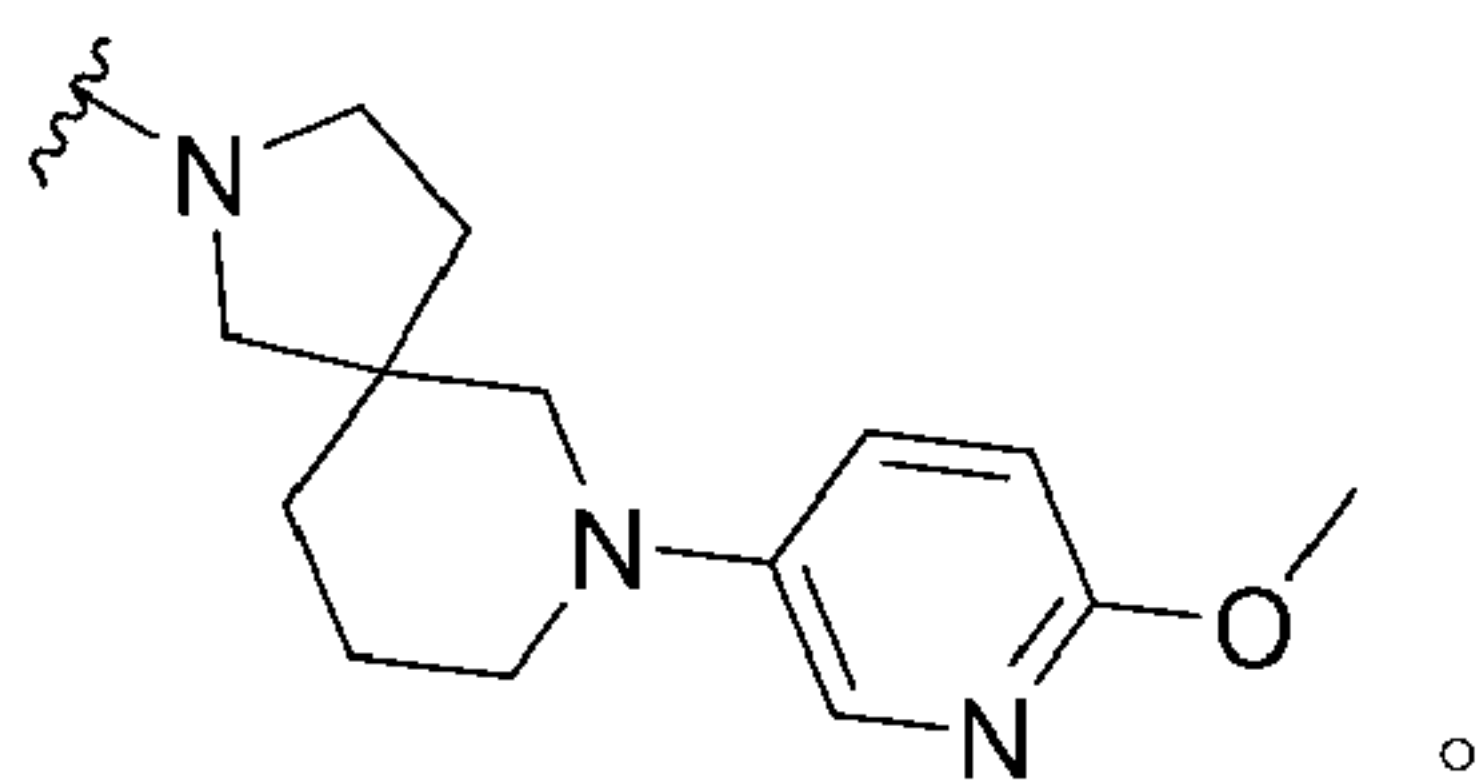


在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為 hetAr^2 ，其中 hetAr^2 如針對式I所定義。在一個實施例中， hetAr^2 為具有1-2個環氮原子之5至6員雜環。在一個實施例中， hetAr^2 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取

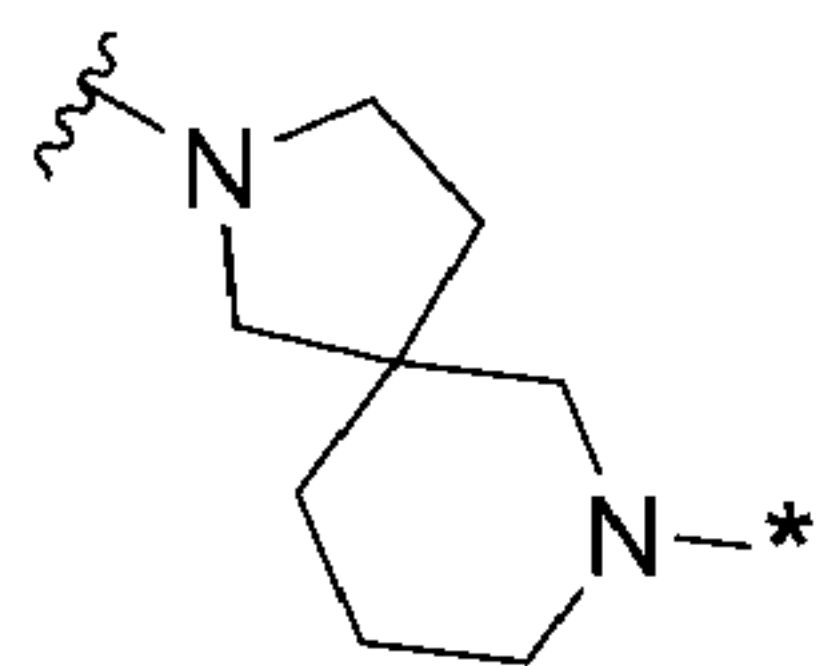
代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個環氮原子之6員環且視情況經C1-C6烷氧基取代。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中，該環D由以下結構表示：



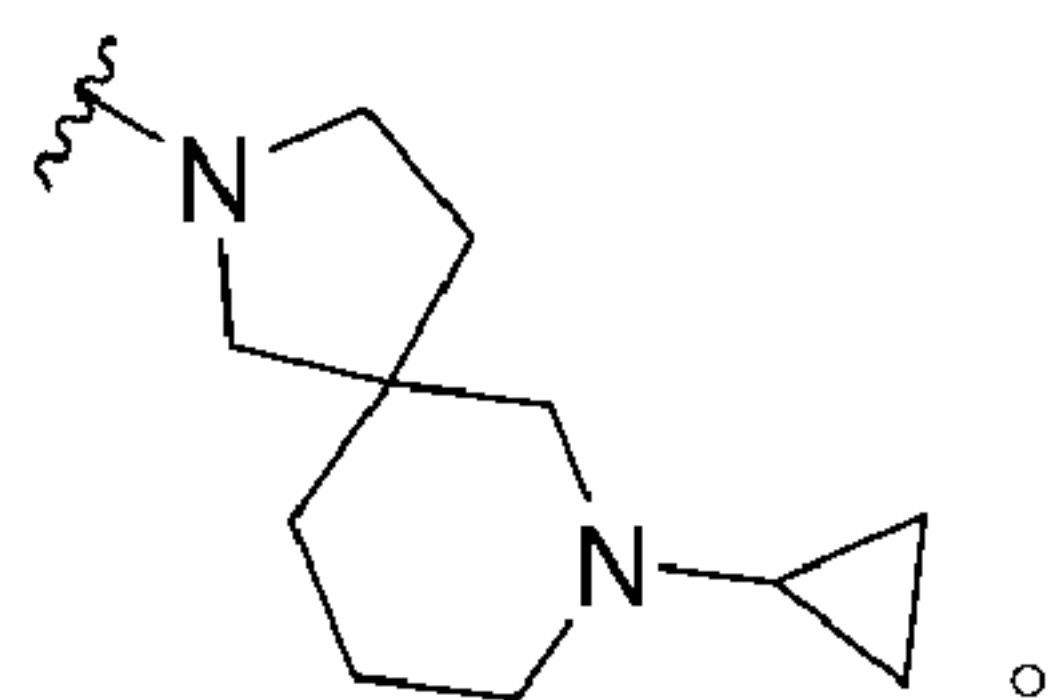
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。非限制性實例包括以下結構：



在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為C3-C6環烷基。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中，該環D由以下結構表示：

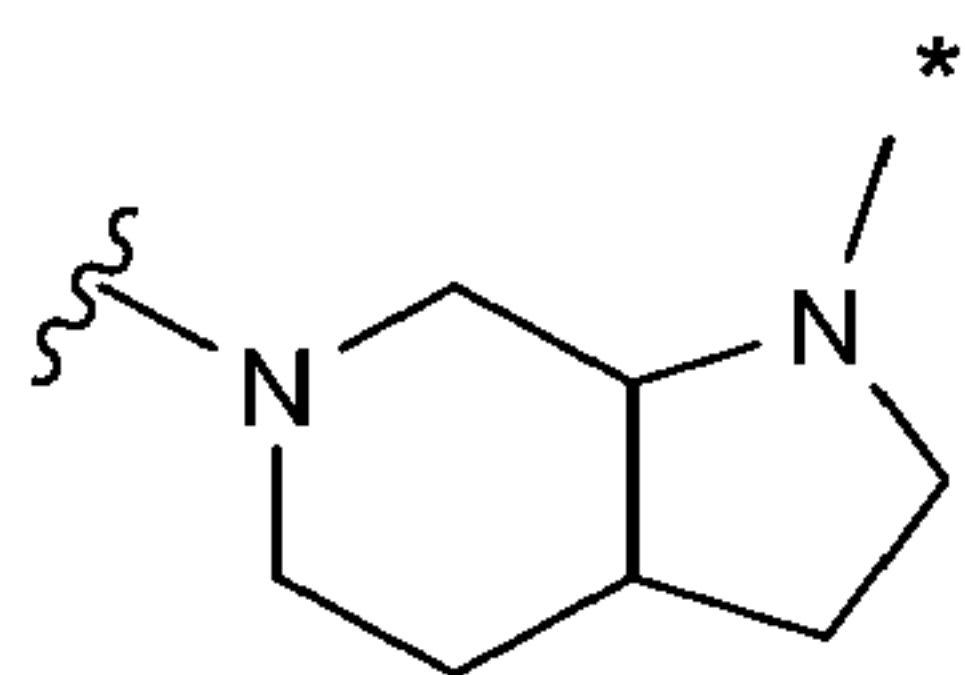


其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。非限制性實例包括以下結構：



在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的9至10員飽和雙環稠合

雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。如本文所用，當環D為9至10員飽和雙環稠合雜環時，片語「具有兩個環氮原子」意謂該等環氮原子為式I之環D中所示的兩個氮原子，其中環氮原子之一鍵結至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環，且另一個環氮原子鍵結至如式I所示之E基團。稠合環包括5,5、5,6、6,5及6,6稠合環系統。在一個實施例中，該環D由以下結構表示：

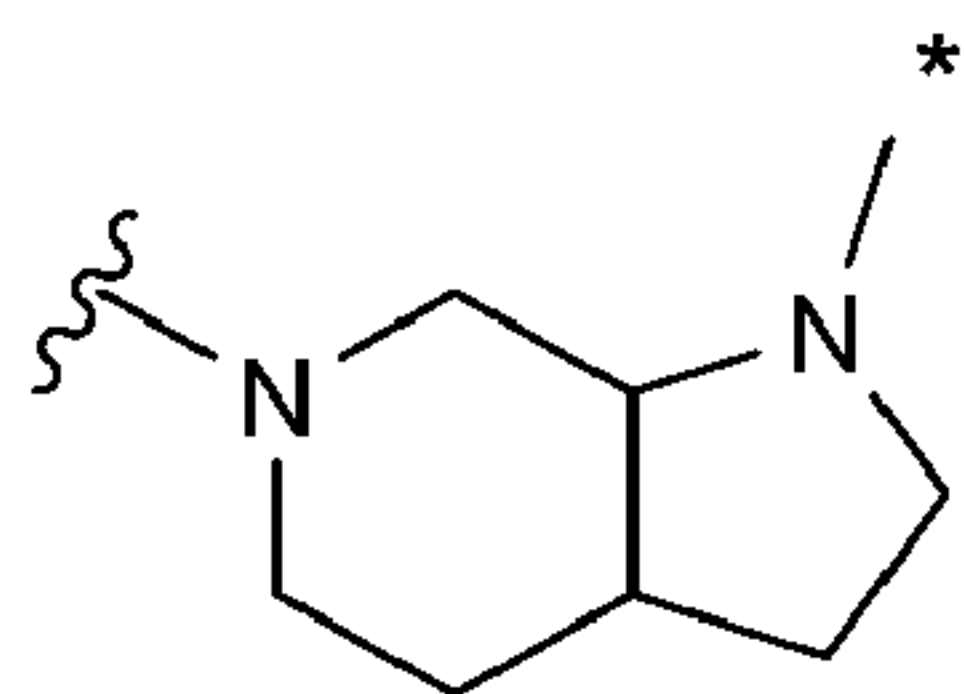


其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。在一個實施例中，該環D未經取代。

在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的9至10員飽和雙環稠合雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E如針對式I所定義。

在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的9至10員飽和雙環稠合雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1-3個

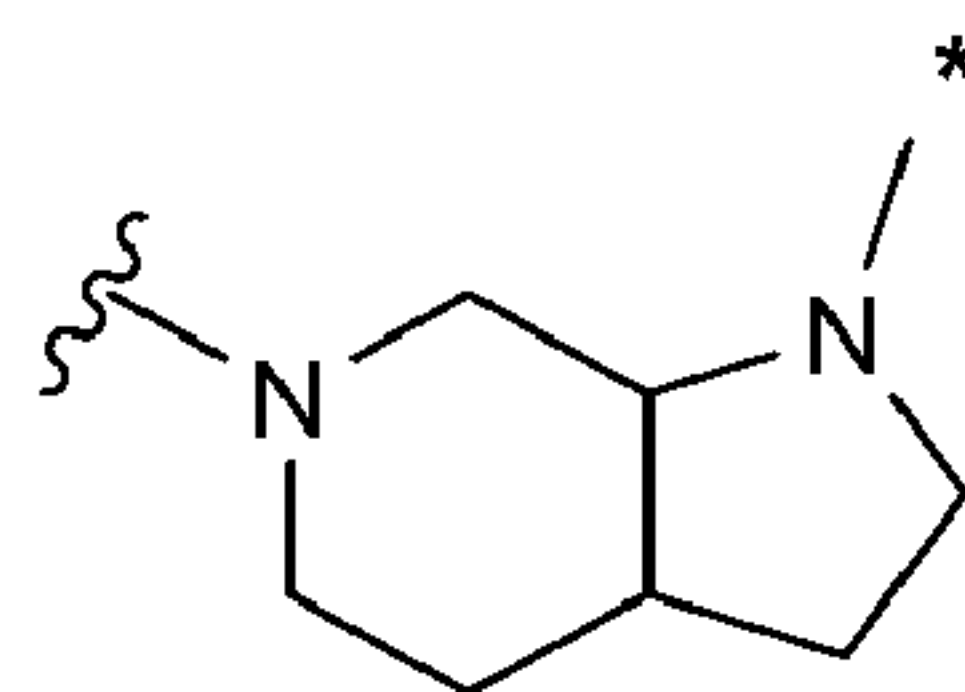
氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為氫或(C1-C6烷氧基)C(=O)-。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



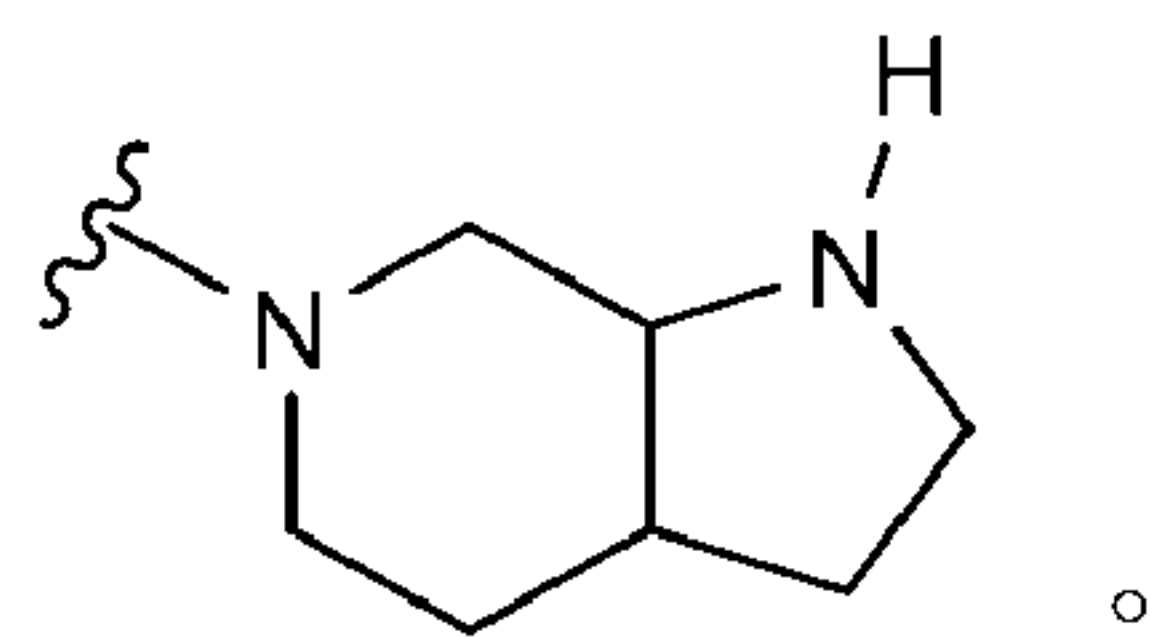
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。

在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的9至10員飽和雙環稠合雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為氫。

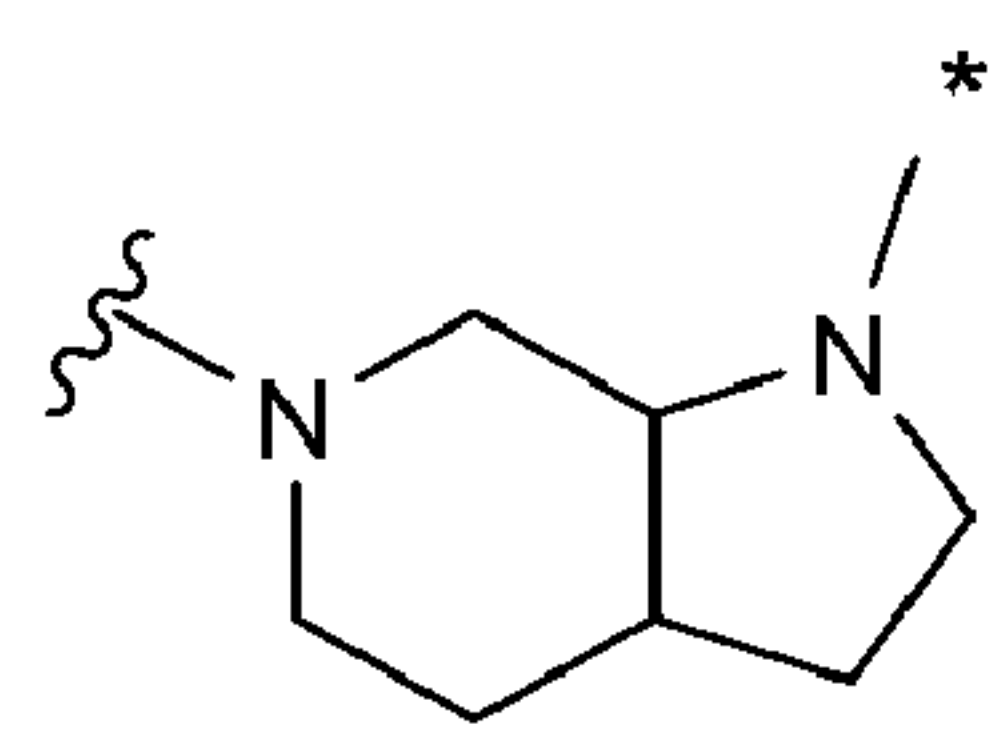
在一個實施例中，環D由以下結構表示：



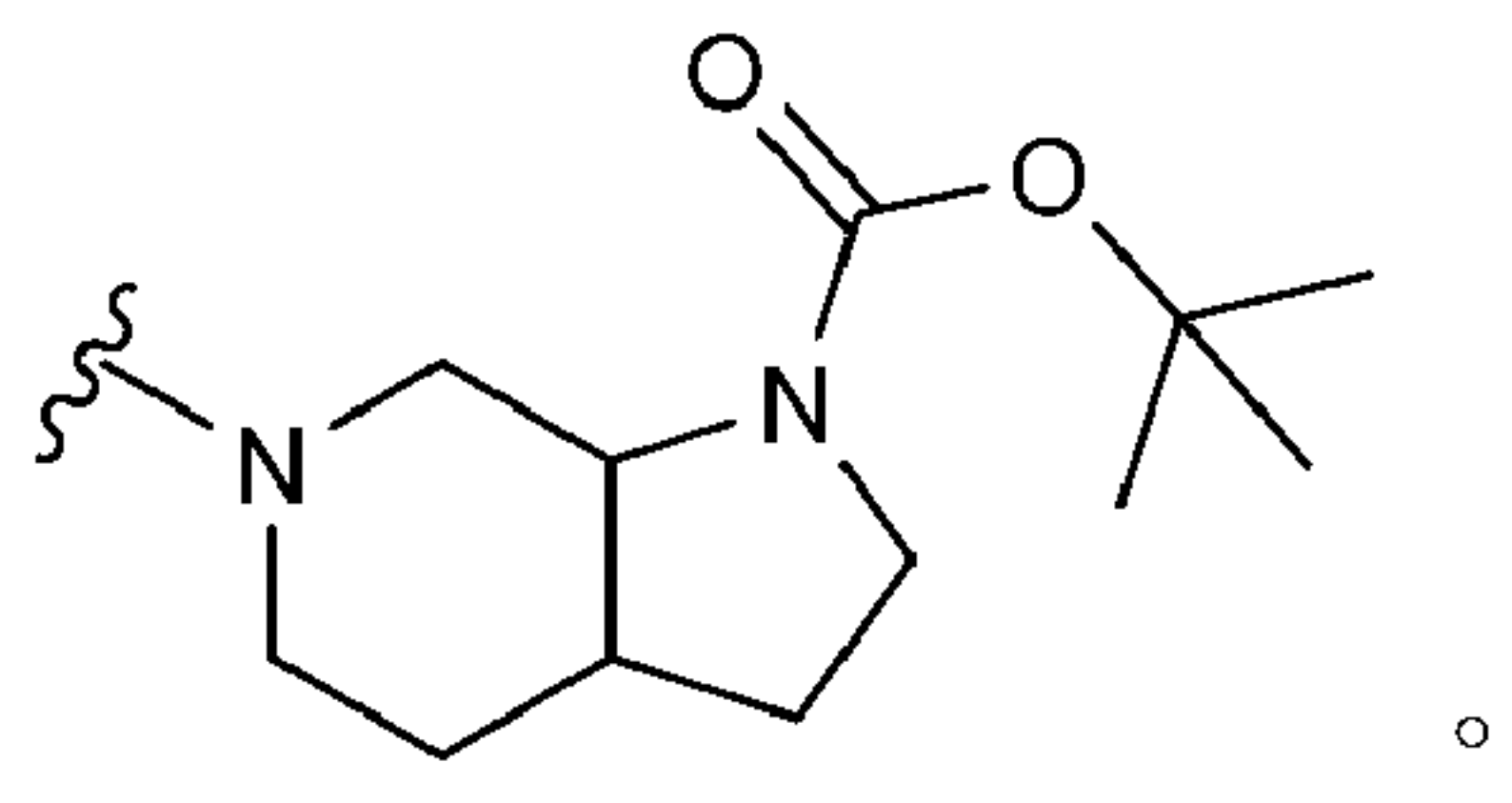
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。在一個實施例中，環D未經取代。一個非限制性實例為以下結構：



在一個實施例中，環D為具有兩個環氮原子的9至10員飽和雙環稠合雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基，且E為(C1-C6烷氧基)C(=O)-。在一個實施例中，環D由以下結構表示：



其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點。在一個實施例中，該環D未經取代。一個非限制性實例為以下結構：



在一個實施例中，式I包括式I-A化合物，其中：

X¹、X²、X³及X⁴獨立地為CH、CF或N，其中X¹、X²、X³及X⁴中之零、一或兩者為N；

A 為 H、CN、Cl、CH₃-、CH₃CH₂-、環丙基、-CH₂CN或-CH(CN)CH₃；

B為

- (a) 氫，
- (b) 視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基，
- (c) 經基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟或C3-C6亞環烷基環取代，
- (d) 二經基C3-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代，
- (e) 視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，
- (f) (R¹R²N)C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經OH取代且其中R¹及R²獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)；
- (g) hetAr¹C1-C3烷基-，其中hetAr¹為具有1-3個獨立地選自N、O及

S之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選擇之C1-C6烷基取代基取代；

(h) (C3-C6環烷基)C1-C3烷基-，其中該環烷基視情況經OH取代，

(i) (hetCyc^a)C1-C3烷基-，

(j) hetCyc^a-，

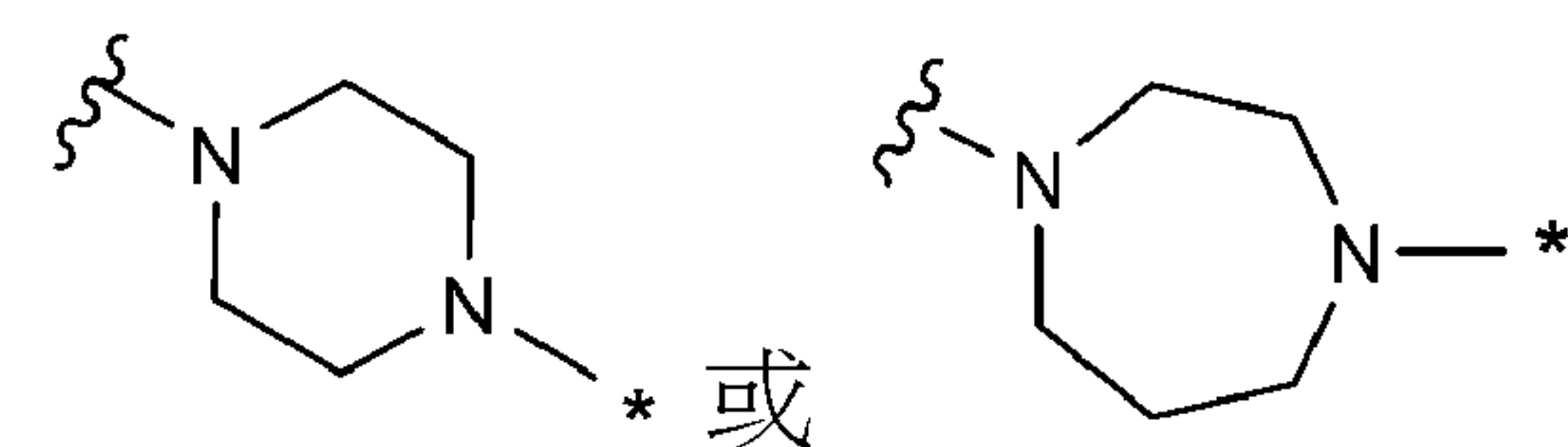
(k) C3-C6環烷基-，其中該環烷基視情況經OH取代，

(l) (C1-C4烷基)C(=O)O-C1-C6烷基-，其中C1-C4烷基及C1-C6烷基部分各視情況且獨立地經1-3個氟取代，或

(m) (R¹R²N)C(=O)C1-C6烷基-，其中R¹及R²獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)；

hetCyc^a-為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子且視情況經一或多個取代基取代之4員至6員雜環，該等取代基獨立地選自OH、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-及氟，或其中hetCyc^a經側氧基取代；

環D為



其中波浪線表示連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E基團之连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；

E 為

(a) 氫，

(c) 視情況經 1-3 個氟取代之(C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-，

(d) (C1-C6 烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經 1-3 個氟或 $R^g R^h N$ -取代基取代，其中 R^g 及 R^h 獨立地為 H 或 C1-C6 烷基，

(e) 視情況經 1-3 個氟取代之(經基C2-C6 烷基)C(=O)-，

(f) (C1-C6 烷氧基)C(=O)-，

(g) (C3-C6 環烷基)C(=O)-，其中該環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、OH 及(C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-，或該環烷基經具有 1-3 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 5 至 6 員雜芳基環取代，

(h) Ar^1 C1-C6 烷基-，

(i) Ar^1 (C1-C6 烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經以下取代：OH、經基C1-C6 烷基-、C1-C6 烷氧基、 $R^m R^n N$ -或 $R^m R^n N-CH_2-$ ，其中各 R^m 及 R^n 獨立地為 H 或 C1-C6 烷基，

(j) $hetAr^2$ C1-C6 烷基-，其中該烷基部分視情況經 1-3 個氟取代，

(k) $hetAr^2$ (C1-C6 烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經 OH、經基C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基取代，

(l) $hetAr^2$ C(=O)-，

(m) $hetCyc^1$ C(=O)-，

(n) $hetCyc^1$ C1-C6 烷基-，

(o) $R^3 R^4 NC(=O)-$ ，或

(cc) $hetAr^2$ ；

Ar^1 為苯基，視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、 $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$ ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為H、C1-C6烷基、 $(\text{R}^p\text{R}^q\text{N})\text{C1-C6}$ 烷氧基-，其中 R^p 及 R^q 獨立地為H或C1-C6烷基，及 $(\text{hetAr}^a)\text{C1-C6}$ 烷基-，其中 hetAr^a 為具有1-2個環氮原子的5至6員雜芳基環，或 Ar^1 為與5至6員雜環稠合之苯環，該雜環具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子；

hetAr^2 為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環或具有1-3個環氮原子之9-10員雙環雜芳基環，其中 hetAr^2 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、 $(\text{C1-C6}$ 烷氧基) C1-C6 烷基-(視情況經1-3個氟取代)、 $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$ ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為H或C1-C6烷基、OH、 $(\text{C1-C6}$ 烷氧基) C1-C6 烷氧基-及C3-C6環烷基；

hetCyc^1 為具有1-2個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4至6員飽和雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷氧基及鹵素的取代基取代；及

R^4 為C1-C6烷基。

在式**I-A**之一個實施例中，環D未經取代。

在式**I-A**之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。

在式**I-A**之一個實施例中，A為CN。

在式**I-A**之一個實施例中，環D未經取代； X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；且A為CN。

在式 **I-A** 之一個實施例中，**B** 為視情況經 1-3 個氟取代之 C1-C6 烷基。

在式 **I-A** 之一個實施例中，**B** 為視情況經 1-3 個氟取代之 (C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-，或羥基 C2-C6 烷基-，其中烷基部分視情況經 C3-C6 亞環烷基環取代。

在式 **I-A** 之一個實施例中，**B** 為視情況經 1-3 個氟取代之 (C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-。在式 **I-A** 之一個實施例中，**B** 為視情況經 1-3 個氟取代的 (C1-C6 烷氧基)C2-C6 烷基-。

在式 **I-A** 之一個實施例中，**B** 為羥基 C2-C6 烷基-，其中烷基部分視情況經 C3-C6 亞環烷基環取代。在一個實施例中，烷基部分未經取代。

在式 **I-A** 之一個實施例中，環 **D** 未經取代； X^1 為 N； X^2 、 X^3 及 X^4 為 CH；**A** 為 CN；且 **B** 為視情況經 1-3 個氟取代之 (C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-，或羥基 C2-C6 烷基-，其中烷基部分視情況經 C3-C6 亞環烷基環取代。

在式 **I-A** 之一個實施例中，環 **D** 未經取代； X^1 為 N； X^2 、 X^3 及 X^4 為 CH；**A** 為 CN；且 **B** 為視情況經 1-3 個氟取代之 (C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-。在一個實施例中，**B** 為視情況經 1-3 個氟取代的 (C1-C6 烷氧基)C2-C6 烷基-。

在式 **I-A** 之一個實施例中，環 **D** 未經取代； X^1 為 N； X^2 、 X^3 及 X^4 為 CH；**A** 為 CN；且 **B** 為羥基 C2-C6 烷基-，其中烷基部分視情況經 C3-C6 亞環烷基環取代。在一個實施例中，**B** 基團之烷基部分未經取代。

在式 **I-A** 之一個實施例中，**E** 為 Ar^1 C1-C6 烷基-、 $hetAr^2$ C1-C6 烷基-，其中烷基部分視情況經 1-3 個氟取代，或 Ar^1 (C1-C6 烷基)C(=O)-，其中 Ar^1 及 $hetAr^2$ 如針對式 **I-A** 所定義。

在式 **I-A** 之一個實施例中，E 為 $\text{Ar}^1\text{C1-C6 烷基-}$ 、 $\text{hetAr}^2\text{C1-C6 烷基-}$ ，其中烷基部分視情況經 1-3 個氟取代，或 $\text{Ar}^1(\text{C1-C6 烷基})\text{C(=O)-}$ ，其中 Ar^1 為未經取代之苯基且 hetAr^2 為具有 1-2 個環氮原子之 5 至 6 員雜環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6 烷基(視情況經 1-3 個氟取代)，及 C1-C6 烷氧基(視情況經 1-3 個氟取代)。在式 **I-A** 之一個實施例中， hetAr^2 為具有 1-2 個環氮原子的 6 員雜環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6 烷基(視情況經 1-3 個氟取代)，及 C1-C6 烷氧基(視情況經 1-3 個氟取代)。

在式 **I-A** 之一個實施例中，環 D 未經取代； X^1 為 N； X^2 、 X^3 及 X^4 為 CH；A 為 CN；B 為視情況經 1-3 個氟取代之 (C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-，或羥基 C2-C6 烷基-，其中烷基部分視情況經 C3-C6 亞環烷基環取代；且 E 為 $\text{Ar}^1\text{C1-C6 烷基-}$ 、 $\text{hetAr}^2\text{C1-C6 烷基-}$ ，其中烷基部分視情況經 1-3 個氟取代，或 $\text{Ar}^1(\text{C1-C6 烷基})\text{C(=O)-}$ ，其中 Ar^1 及 hetAr^2 如針對式 **I-A** 所定義。

在式 **I-A** 之一個實施例中，環 D 未經取代； X^1 為 N； X^2 、 X^3 及 X^4 為 CH；A 為 CN；B 為視情況經 1-3 個氟取代之 (C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-；且 E 為 $\text{Ar}^1\text{C1-C6 烷基-}$ 、 $\text{hetAr}^2\text{C1-C6 烷基-}$ ，其中烷基部分視情況經 1-3 個氟取代，或 $\text{Ar}^1(\text{C1-C6 烷基})\text{C(=O)-}$ ，其中 Ar^1 及 hetAr^2 如針對式 **I-A** 所定義。

在式 **I-A** 之一個實施例中，環 D 未經取代； X^1 為 N； X^2 、 X^3 及 X^4 為 CH；A 為 CN；B 為視情況經 1-3 個氟取代之 (C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-；且 E 為 $\text{Ar}^1\text{C1-C6 烷基-}$ ，其中 Ar^1 如針對式 **I-A** 所定義。

在式 **I-A** 之一個實施例中，環 D 未經取代； X^1 為 N； X^2 、 X^3 及 X^4 為

CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；
且E為hetAr²C1-C6烷基-，其中烷基部分視情況經1-3個氟取代且hetAr²如
針對式**I-A**所定義。

在式**I-A**之一個實施例中，環D未經取代；X¹為N；X²、X³及X⁴為
CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；
或E為Ar¹(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-
C6烷基-或C1-C6烷氧基取代且Ar¹如針對式**I-A**所定義。

在式**I-A**之一個實施例中，環D未經取代；X¹為N；X²、X³及X⁴為
CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞
環烷基環取代；且E為Ar¹C1-C6烷基-、hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基
部分視情況經1-3個氟取代，或Ar¹(C1-C6烷基)C(=O)-，其中Ar¹及hetAr²
如針對式**I-A**所定義。在一個實施例中，B基團之烷基部分未經取代。

在式**I-A**之一個實施例中，環D未經取代；X¹為N；X²、X³及X⁴為
CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中烷基部分視情況經C3-C6亞環
烷基環取代；且E為Ar¹C1-C6烷基-，其中Ar¹如針對式**I-A**所定義。在一
個實施例中，B基團之烷基部分未經取代。

在式**I-A**之一個實施例中，環D未經取代；X¹為N；X²、X³及X⁴為
CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中烷基部分視情況經C3-C6亞環
烷基環取代；且E為hetAr²C1-C6烷基-，其中烷基部分視情況經1-3個氟取
代且hetAr²如針對式**I-A**所定義。在一個實施例中，B基團之烷基部分未經
取代。

在式**I-A**之一個實施例中，環D未經取代；X¹為N；X²、X³及X⁴為
CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中烷基部分視情況經C3-C6亞環

烷基環取代；且E為 $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{C}(=\text{O})-$ ，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代且 Ar^1 如針對式**I-A**所定義。在一個實施例中， Ar^1 為未經取代之苯基。在一個實施例中，B為羥基C2-C6烷基-，其中烷基部分未經取代。

在式**I-A**之一個實施例中，環D未經取代； X^2 為N； X^1 、 X^3 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，或(hetCyc^a)C1-C3烷基-；且E為 $\text{Ar}^1\text{C1-C6烷基-}$ 或 $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{C}(=\text{O})-$ ，其中烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代且hetCyc^a及 Ar^1 如針對式**I-A**所定義。

在式**I-A**之一個實施例中，環D未經取代； X^2 為N； X^1 、 X^3 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基；且E為 $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{C}(=\text{O})-$ ，其中烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代且 Ar^1 如針對式**I-A**所定義。

在式**I-A**之一個實施例中，環D未經取代； X^2 為N； X^1 、 X^3 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；且E為 $\text{Ar}^1\text{C1-C6烷基-}$ 且 Ar^1 如針對式**I-A**所定義。

在式**I-A**之一個實施例中，環D未經取代； X^2 為N； X^1 、 X^3 及 X^4 為CH；A為CN；B為(hetCyc^a)C1-C3烷基-；且E為 $\text{Ar}^1\text{C1-C6烷基-}$ 且hetCyc^a及 Ar^1 如針對式**I-A**所定義。

在一個實施例中，式**I**包括式**I-B**化合物，其中：

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為CH、CF或N，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中之零、一或兩者為N；

A 為 H、CN、Cl、CH₃-、CH₃CH₂-、環丙基、-CH₂CN 或 -CH(CN)CH₃；

B 為

(a) 氫，

(b) 視情況經 1-3 個氟取代之 C1-C6 烷基，

(c) 經基 C2-C6 烷基-，其中該烷基部分視情況經 1-3 個氟或 C3-C6 亞環烷基環取代，

(d) 二經基 C3-C6 烷基-，其中該烷基部分視情況經 C3-C6 亞環烷基環取代，

(e) 視情況經 1-3 個氟取代之 (C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-，

(f) (R¹R²N)C1-C6 烷基-，其中該烷基部分視情況經 OH 取代且其中 R¹ 及 R² 獨立地為 H 或 C1-C6 烷基(視情況經 1-3 個氟取代)；

(g) hetAr¹C1-C3 烷基-，其中 hetAr¹ 為具有 1-3 個獨立地選自 N、O 及 S 之環雜原子的 5 至 6 員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選擇之 C1-C6 烷基取代基取代；

(h) (C3-C6 環烷基)C1-C3 烷基-，其中該環烷基視情況經 OH 取代，

(i) (hetCyc^a)C1-C3 烷基-，

(j) hetCyc^a-，

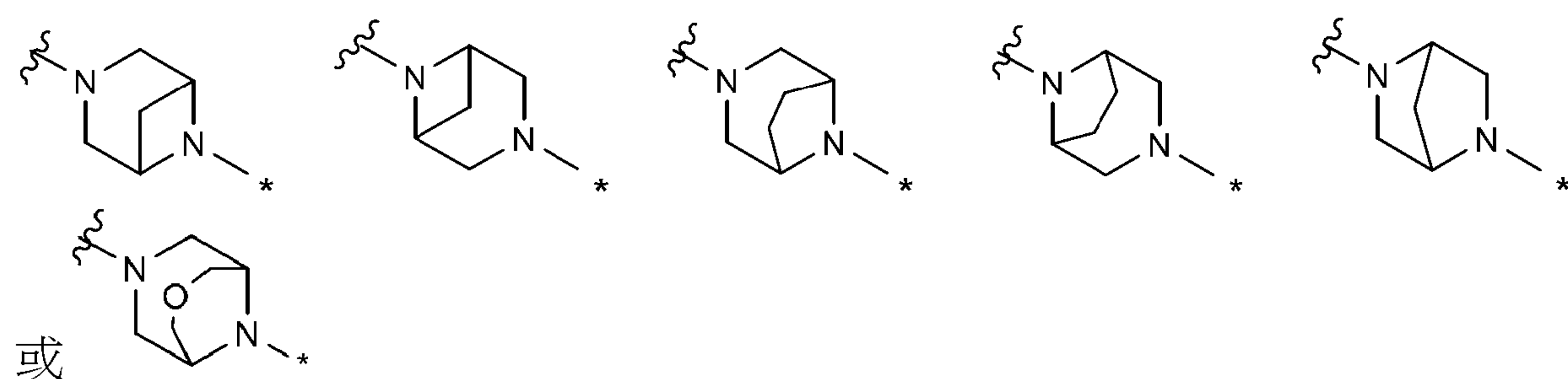
(k) C3-C6 環烷基-，其中該環烷基視情況經 OH 取代，

(l) (C1-C4 烷基)C(=O)O-C1-C6 烷基-，其中 C1-C4 烷基及 C1-C6 烷基部分各視情況且獨立地經 1-3 個氟取代，或

(m) (R¹R²N)C(=O)C1-C6 烷基-，其中 R¹ 及 R² 獨立地為 H 或 C1-C6 烷基(視情況經 1-3 個氟取代)；

hetCyc^a-為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子且視情況經一或多個取代基取代之4員至6員雜環，該等取代基獨立地選自OH、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-及氟，或其中hetCyc^a經側氧基取代；

環D為



其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；

E為

- (a) 氫，
- (b) C1-C6烷基，
- (c) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，
- (d) (C1-C6烷基)C(=O)-，
- (e) (羥基C2-C6烷基)C(=O)-，
- (f) (C1-C6烷氧基)C(=O)-，
- (g) (C3-C6環烷基)C(=O)-，
- (h) Ar¹C1-C6烷基-，

(i) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{C}(=\text{O})-$ ，其中該烷基部分視情況經OH、經基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、 $\text{R}^m\text{R}^n\text{N}-$ 或 $\text{R}^m\text{R}^n\text{N-CH}_2-$ 取代，其中各 R^m 及 R^n 獨立地為H或C1-C6烷基，

(j) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6烷基}-$ ，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代，

(k) $\text{hetAr}^2(\text{C1-C6烷基})\text{C}(=\text{O})-$ ，其中該烷基部分視情況經OH、經基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代，

(l) $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$ ，

(m) $\text{hetCyc}^1\text{C}(=\text{O})-$ ，

(o) $\text{R}^3\text{R}^4\text{NC}(=\text{O})-$ ，

(p) $\text{Ar}^1\text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ ，

(q) $\text{hetAr}^2\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})-$ ，

(r) $(\text{C1-C6烷基})\text{SO}_2-$ ，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代，

(t) $\text{hetAr}^2\text{SO}_2-$ ，

(u) N-(C1-C6烷基)吡啶酮基，

(v) $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})-$ ，

(w) $\text{Ar}^1\text{O-C}(=\text{O})-$ ，

(x) $(\text{C3-C6環烷基})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ ，

(y) $(\text{C3-C6環烷基})(\text{C1-C6烷基})\text{SO}_2-$ ，

(z) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{SO}_2-$ ，

(aa) $\text{hetCyc}^1\text{-O-C}(=\text{O})-$ ，

(bb) $\text{hetCyc}^1\text{-CH}_2\text{-C}(=\text{O})-$ ，或

(cc) hetAr^2 ；

Ar^1 為苯基，視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、 $R^e R^f N-$ ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為H或C1-C6烷基、 $(R^p R^q N)C1-C6$ 烷氧基-，其中 R^p 及 R^q 獨立地為H或C1-C6烷基，及 $(hetAr^a)C1-C6$ 烷基-，其中 $hetAr^a$ 為具有1-2個環氮原子的5至6員雜芳基環，或 Ar^1 為與5至6員雜環稠合之苯環，該雜環具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子；

$hetAr^2$ 為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環或具有1-3個環氮原子之9-10員雙環雜芳基環，其中 $hetAr^2$ 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、 $(C1-C6$ 烷氧基) $C1-C6$ 烷基-(視情況經1-3個氟取代)、 $R^e R^f N-$ ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為H或C1-C6烷基、OH、 $(C1-C6$ 烷氧基) $C1-C6$ 烷氧基-及C3-C6環烷基；

$hetCyc^1$ 為具有1-2個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4至6員飽和雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷氧基及鹵素的取代基取代；

R^3 為H或C1-C6烷基；及

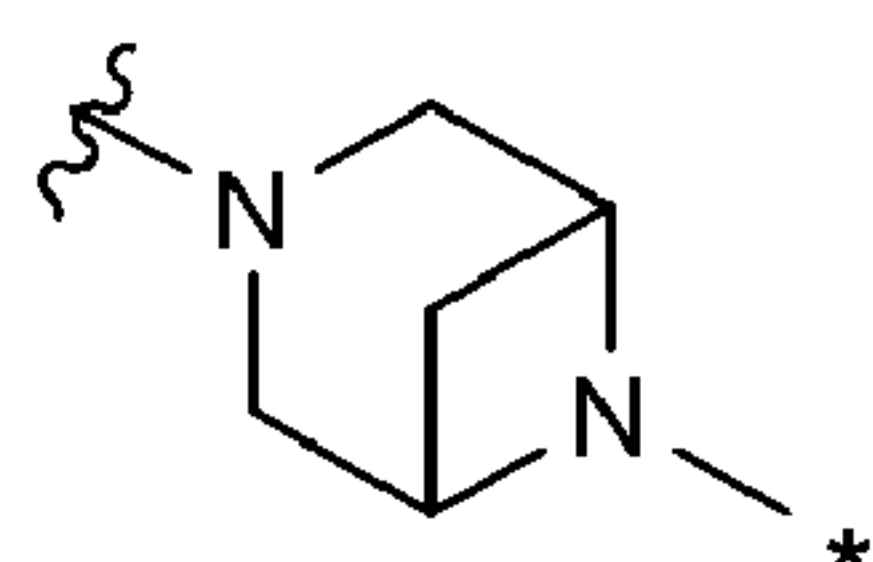
R^4 為C1-C6烷基。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

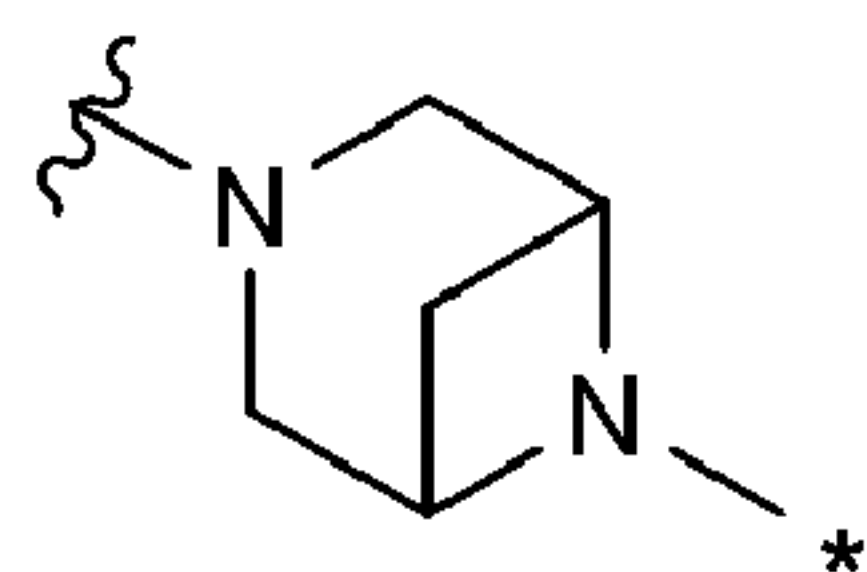
在式**I-B**之一個實施例中，A為CN。

在式**I-B**之一個實施例中，環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。

在式**I-B**之一個實施例中，環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D未經取代。

在式**I-B**之一個實施例中，B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基；視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；羥基C2-C6烷基，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；hetAr¹C1-C3烷基-；或(hetCyc^a)C1-C3烷基-；其中hetAr¹及hetCyc^a如針對式**I-B**所定義。

在式**I-B**之一個實施例中，B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基。

在式**I-B**之一個實施例中，B為C1-C6烷基。

在式**I-B**之一個實施例中，B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，或羥基C2-C6烷基，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代。

在式**I-B**之一個實施例中，B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-。在式**I-B**之一個實施例中，B為視情況經1-3個氟取代的(C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-。

在式**I-B**之一個實施例中，B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代。在一個實施例中，B基團之烷基部分未經

取代。

在式**I-B**之一個實施例中，B為hetAr¹C1-C3烷基-，其中hetAr¹如針對式**I-B**所定義。

在式**I-B**之一個實施例中，B為(hetCyc^a)C1-C3烷基-；其中hetCyc^a如針對式**I-B**所定義。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N；X²、X³及X⁴為CH，或X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH；A為CN；且B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基。在式**I-B**之一個實施例中，B為C1-C6烷基。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N；X²、X³及X⁴為CH，或X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH；A為CN；且B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，或羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代。在一個實施例中，X¹為N；X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N；X²、X³及X⁴為CH，或X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH；A為CN；且B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-。在一個實施例中，X¹為N；X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

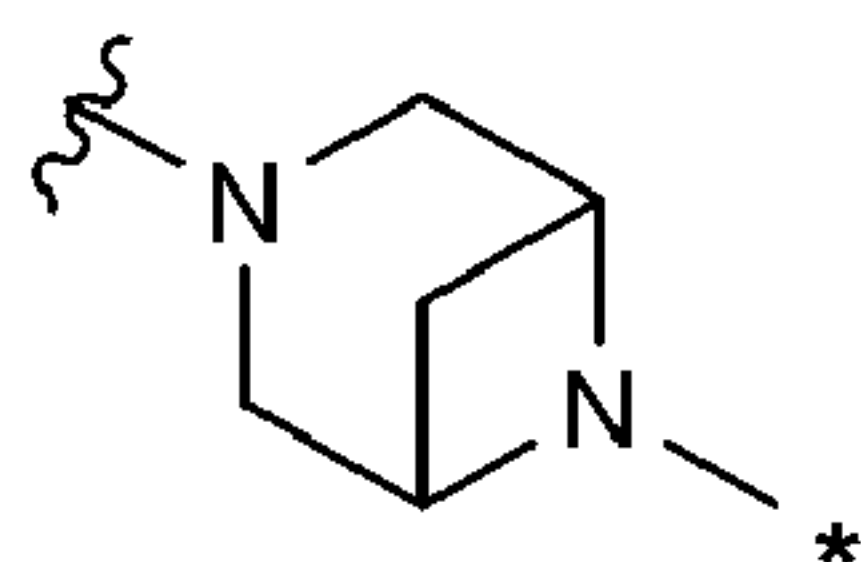
在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N；X²、X³及X⁴為CH，或X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH；A為CN；且B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代。在一個實施例中，B基團之烷基部分未經取代。在一個實施例中，X¹為N；X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N；X²、X³及X⁴為CH，或X¹及X³為

N；且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；且B為hetAr¹C1-C3烷基-，其中hetAr¹如針對式I-B所定義。在一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

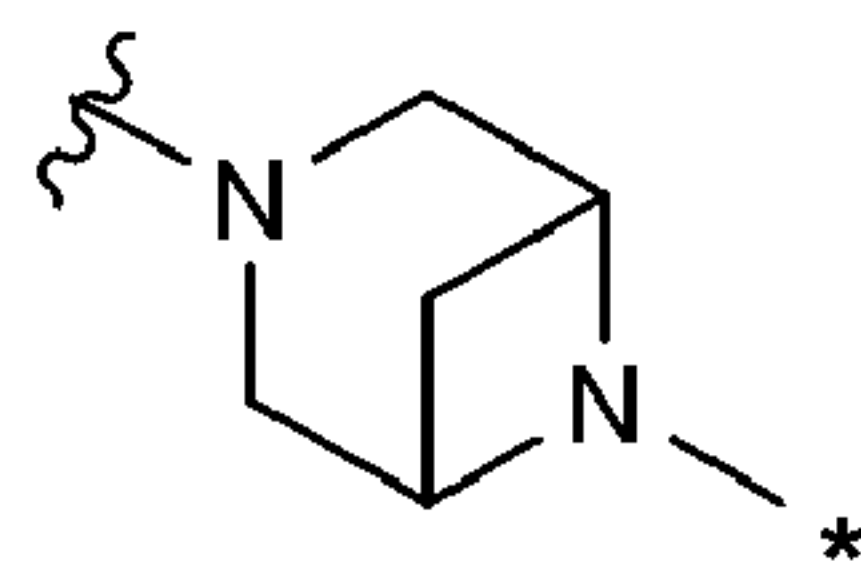
在式I-B之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH，或 X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；且B為(hetCyc^a)C1-C3烷基-；其中hetCyc^a如針對式I-B所定義。在一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式I-B之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH，或 X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基；且環D為



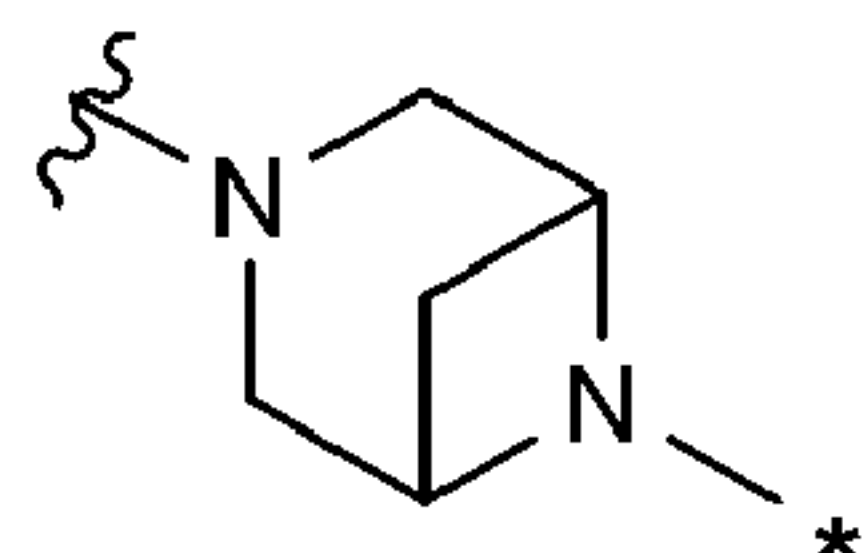
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。在式I-B之一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式I-B之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH，或 X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，或經基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；且環D為



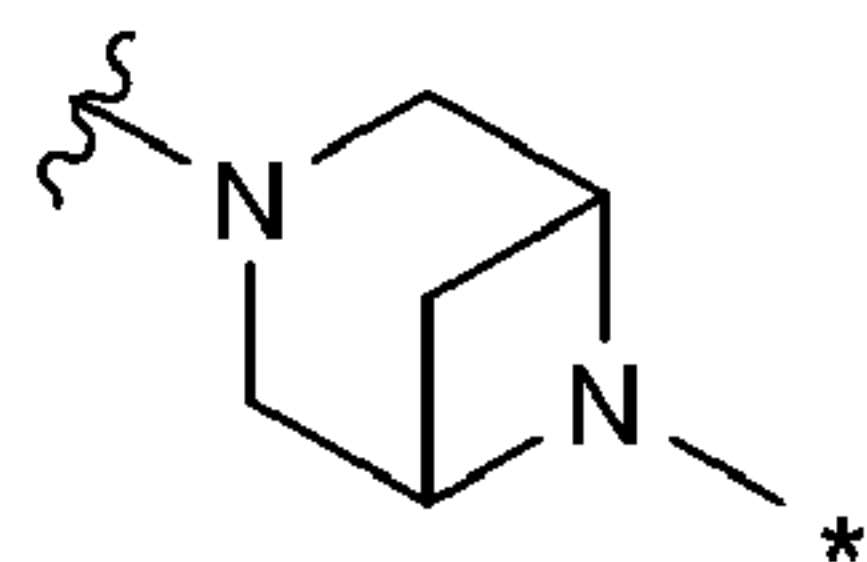
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。在式**I-B**之一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH，或 X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；且環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

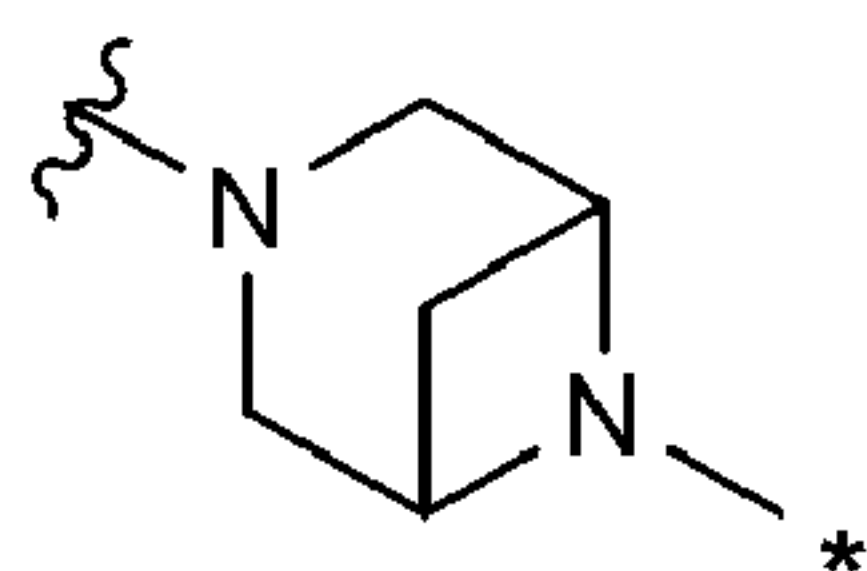
在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為hetAr¹C1-C3烷基-，其中hetAr¹如針對式**I-B**所定義；且環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，將星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基

基。在式**I-B**之一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

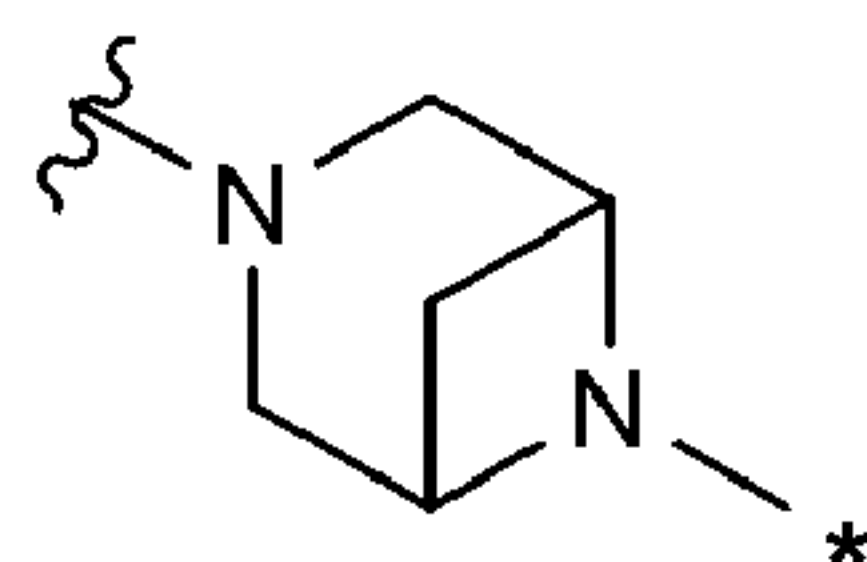
在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為(hetCyc^a)C1-C3烷基-；其中hetCyc^a如針對式**I-B**所定義；且環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。在式**I-B**之一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

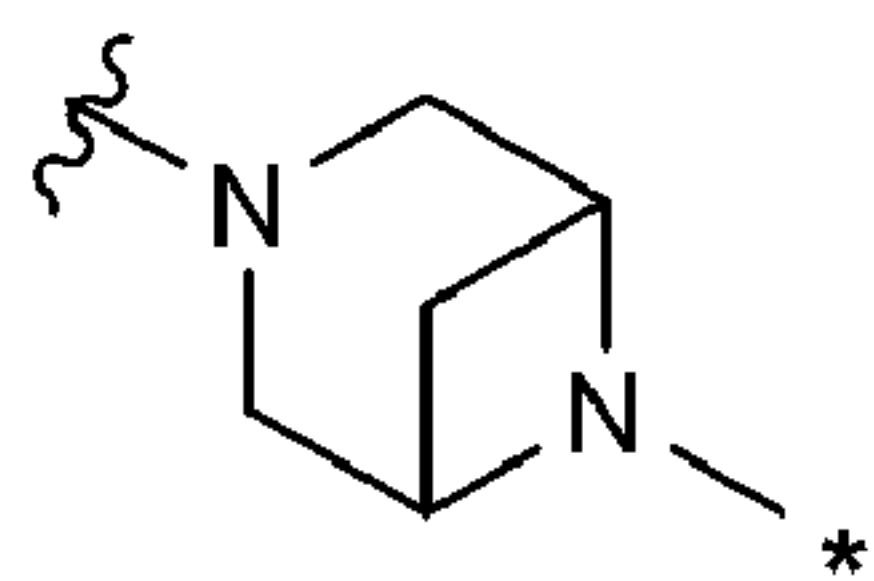
在式**I-B**之一個實施例中，E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；hetAr²C(=O)-、Ar¹R³NC(=O)-或(C1-C6烷基)SO₂-，其中hetAr²、Ar¹及R³如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH，或 X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基；環D為



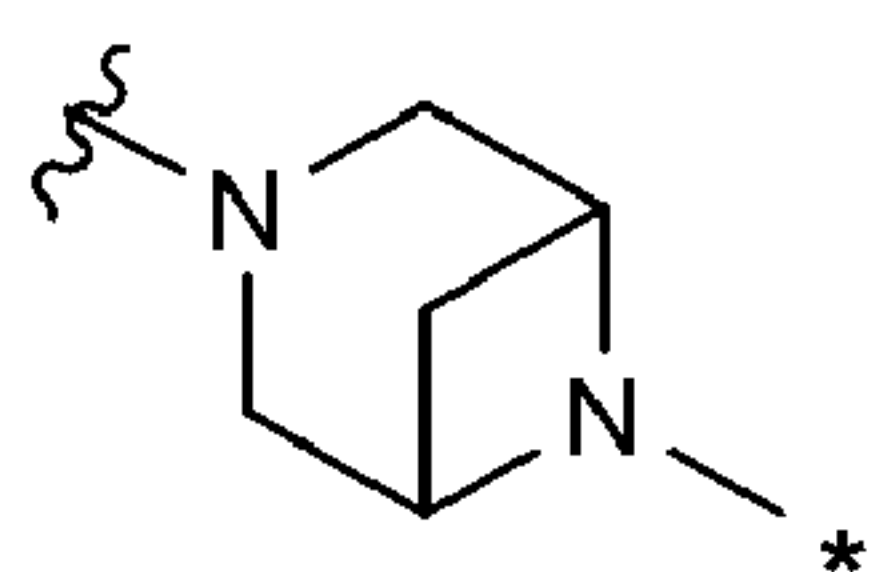
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；hetAr²C(=O)-、Ar¹R³NC(=O)-或(C1-C6烷基)SO₂-，其中hetAr²、Ar¹及R³如針對式**I-B**所定義。在式**I-B**之一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH，或 X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基；環D為



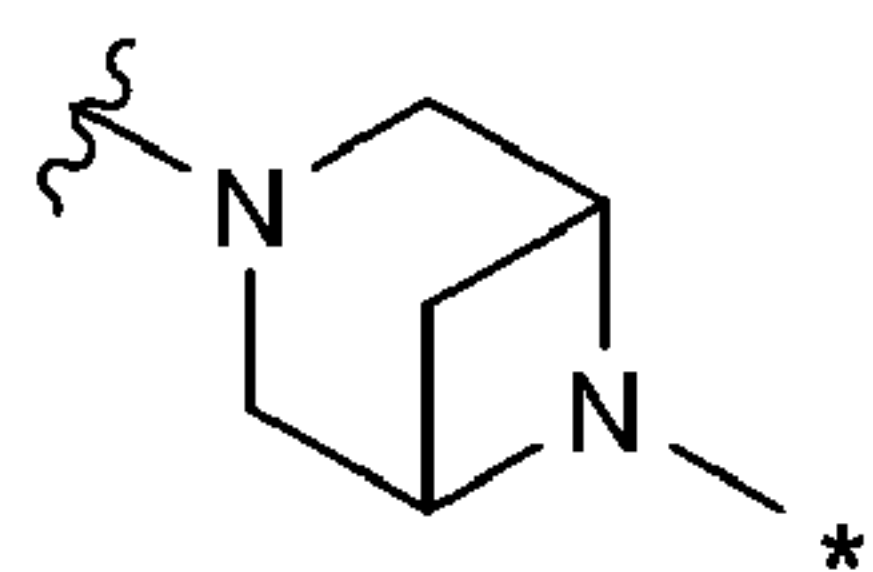
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代。在式**I-B**之一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH，或 X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基；環D為



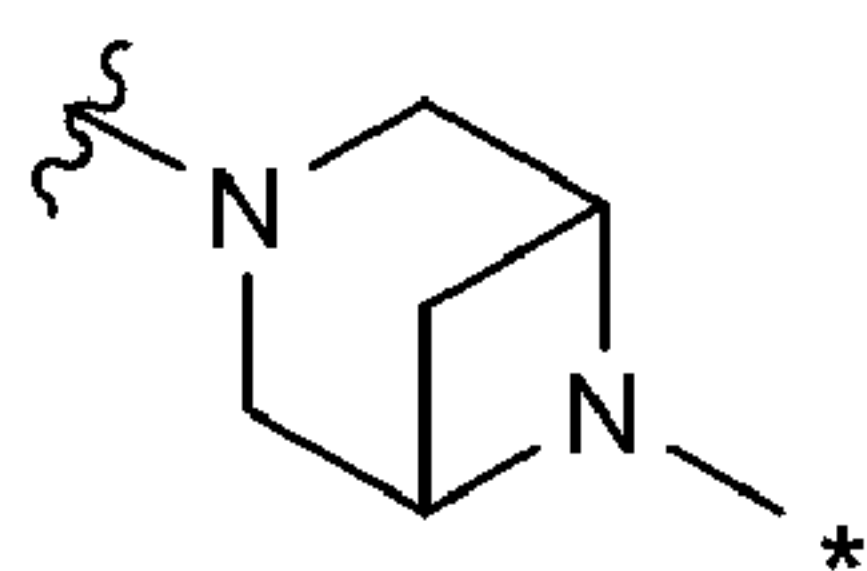
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為 $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 hetAr^2 如針對式**I-B**所定義。在式**I-B**之一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH，或 X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基；環D為



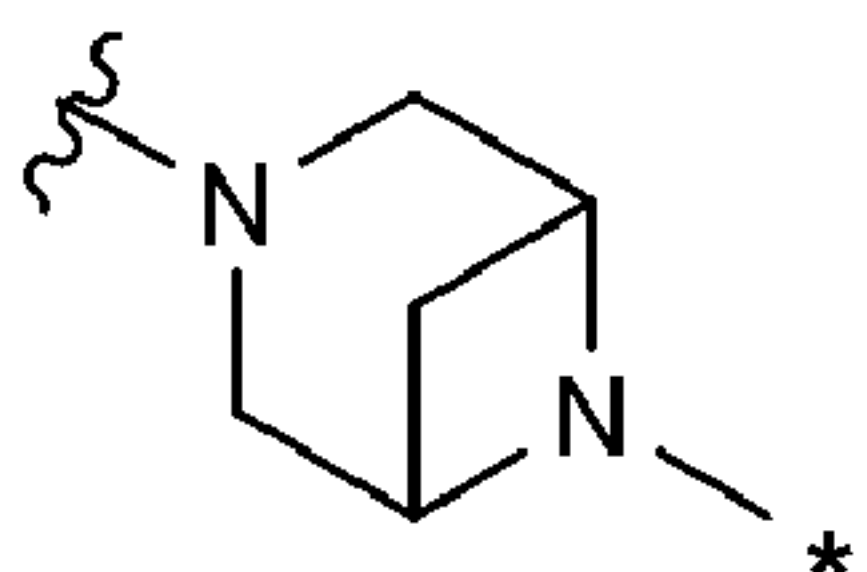
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環，或(c)側氧基；且E為 $\text{Ar}^1\text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ ，其中 Ar^1 如針對式**I-B**所定義。在式**I-B**之一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH，或 X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基；環D為



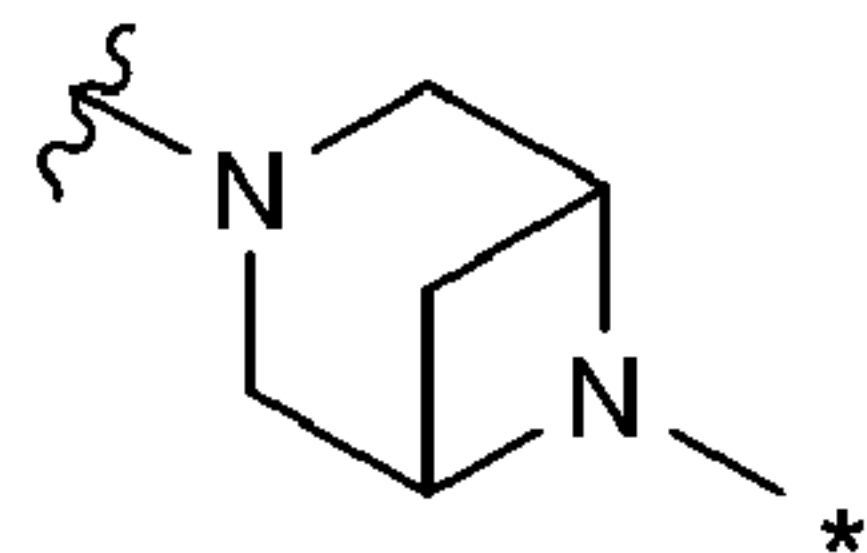
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為(C1-C6烷基)SO₂-。在式**I-B**之一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，或羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



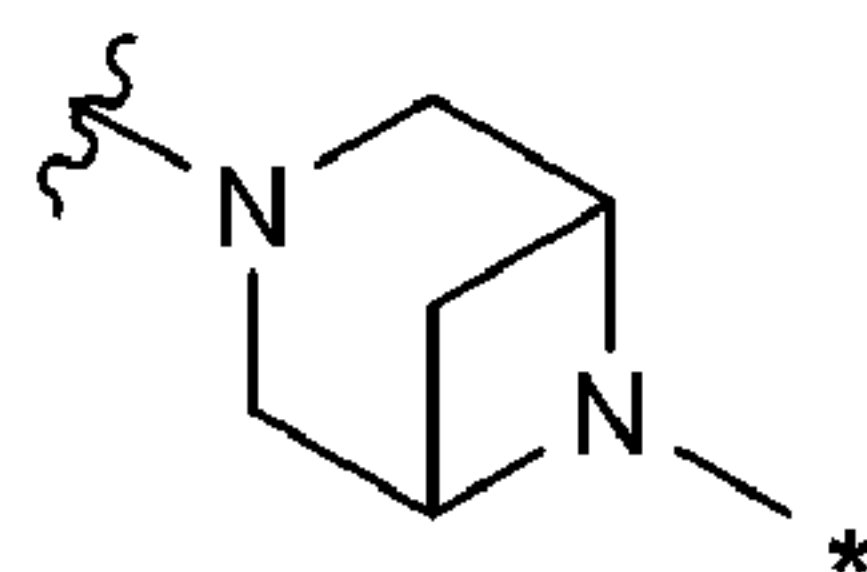
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；hetAr²C(=O)-、Ar¹R³NC(=O)-或(C1-C6烷基)SO₂-，其中hetAr²、Ar¹及R³如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；hetAr²C(=O)-、Ar¹R³NC(=O)-或(C1-C6烷基)SO₂-，其中hetAr²、Ar¹及R³如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

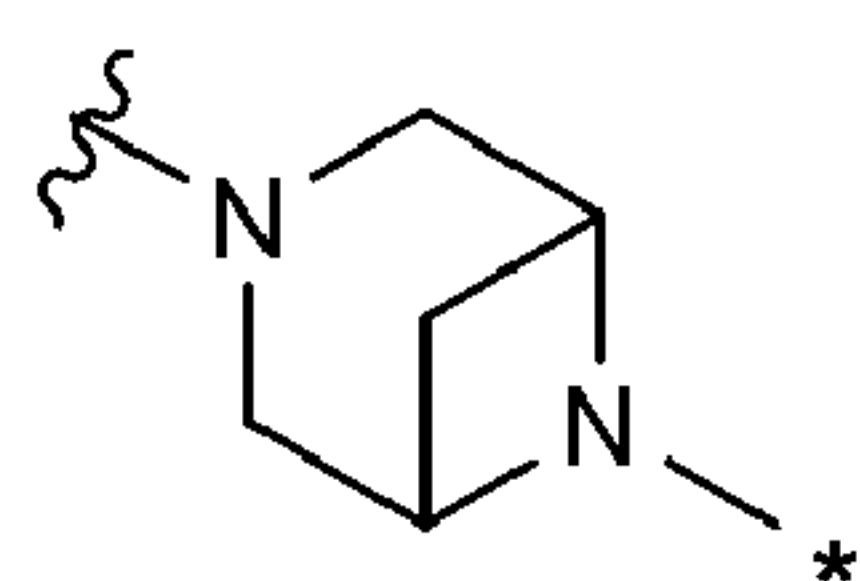
在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；

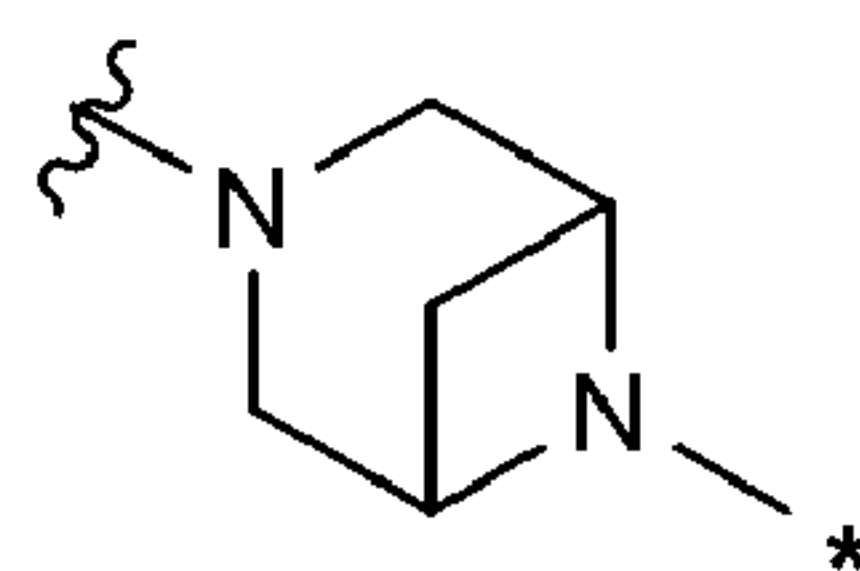
hetAr²C(=O)-、Ar¹R³NC(=O)-或(C1-C6烷基)SO₂-，其中hetAr²、Ar¹及R³如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH；或X¹及X³為N，且X²及X⁴為CH；A為CN；B為hetAr¹C1-C3烷基-，其中hetAr¹如針對式**I-B**所定義；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；hetAr²C(=O)-、Ar¹R³NC(=O)-或(C1-C6烷基)SO₂-，其中hetAr²、Ar¹及R³如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

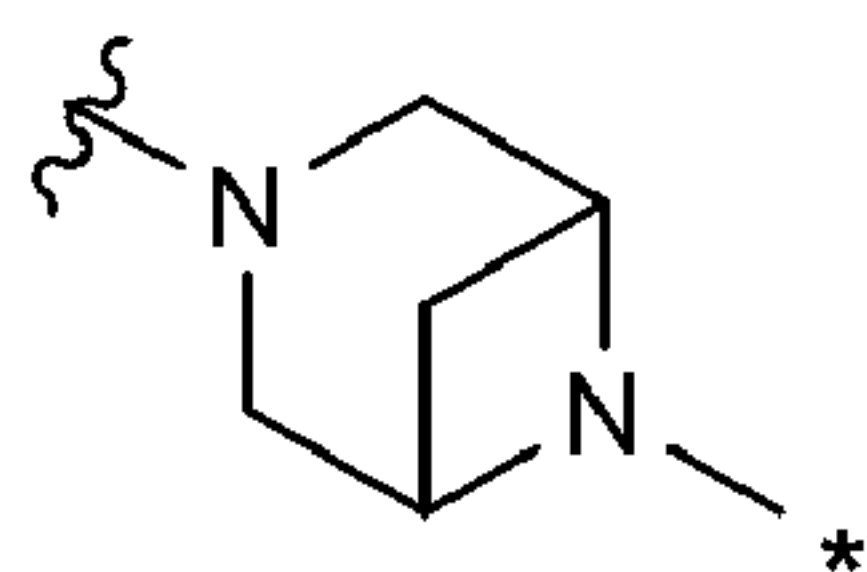
在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH；或X¹及X³為N，且X²及X⁴為CH；A為CN；B為(hetCyc^a)C1-C3烷基-，其中hetCyc^a如針對式**I-B**所定義；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且

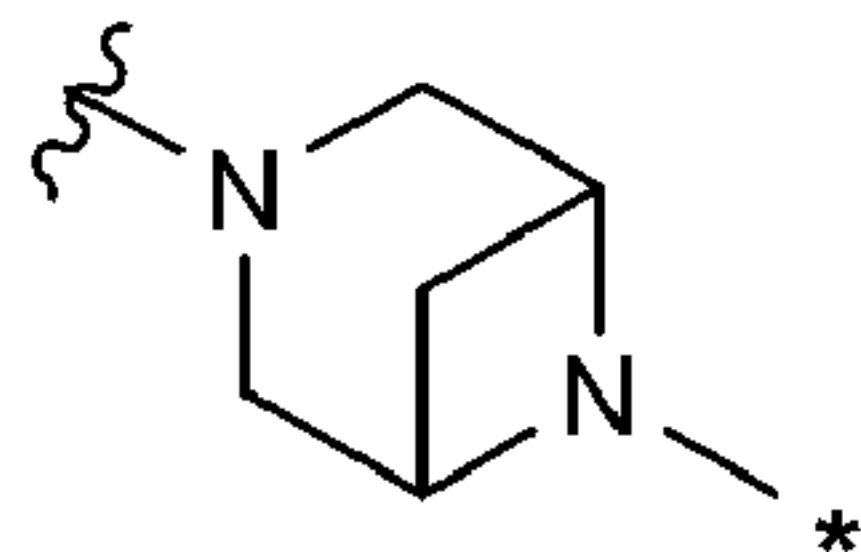
星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；hetAr²C(=O)-、Ar¹R³NC(=O)-或(C1-C6烷基)SO₂-，其中hetAr²、Ar¹及R³如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH；或X¹及X³為N，且X²及X⁴為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



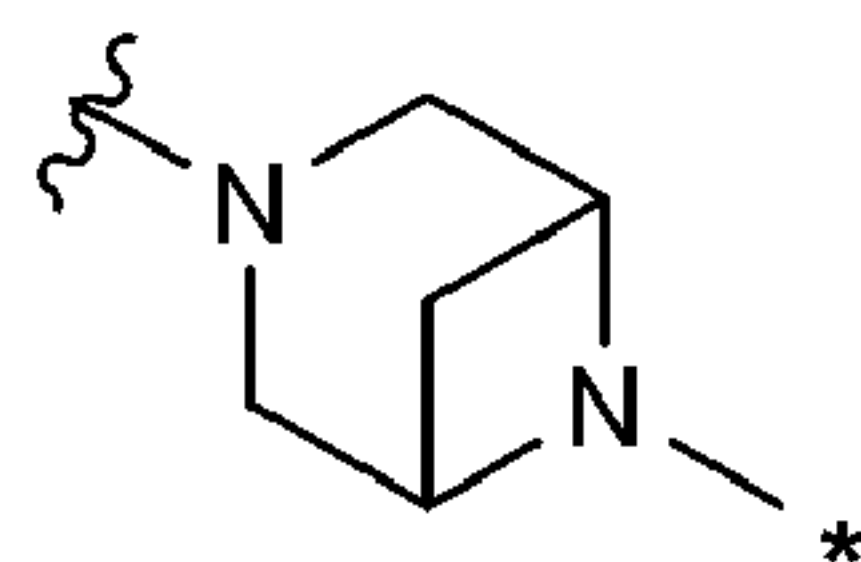
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環，或(c)側氧基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代且hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C(=O)-，其中hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

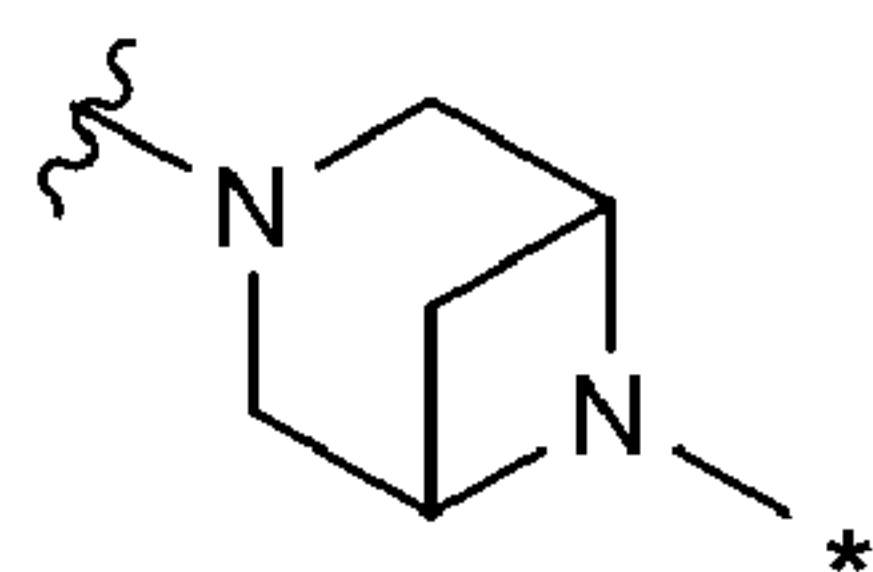
在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基

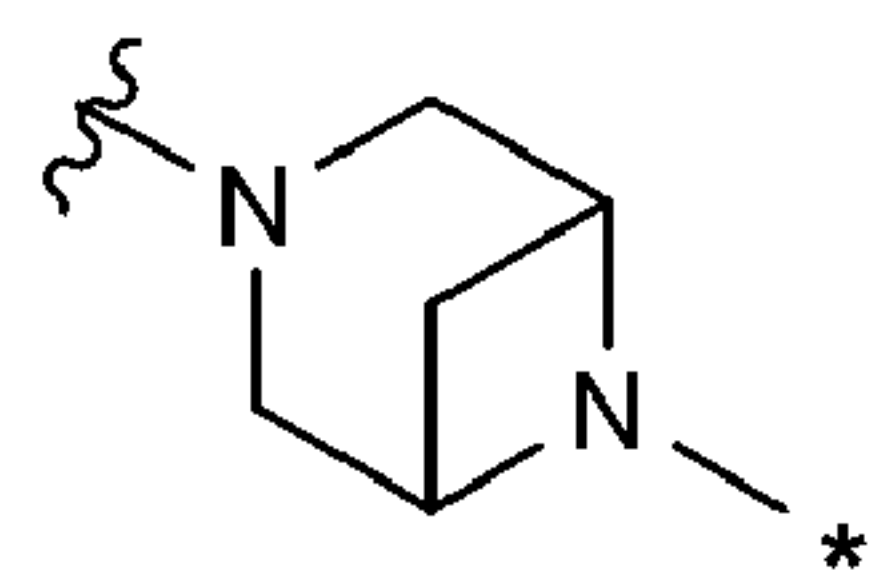
基；且E為 $\text{Ar}^1\text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ ，其中 Ar^1 及 R^3 如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代的C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為(C1-C6烷基) SO_2- 。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

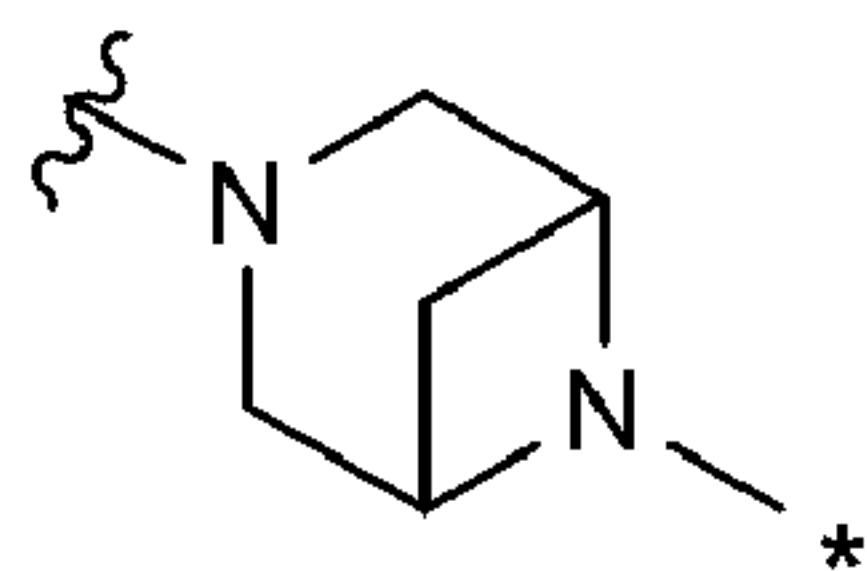
在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基

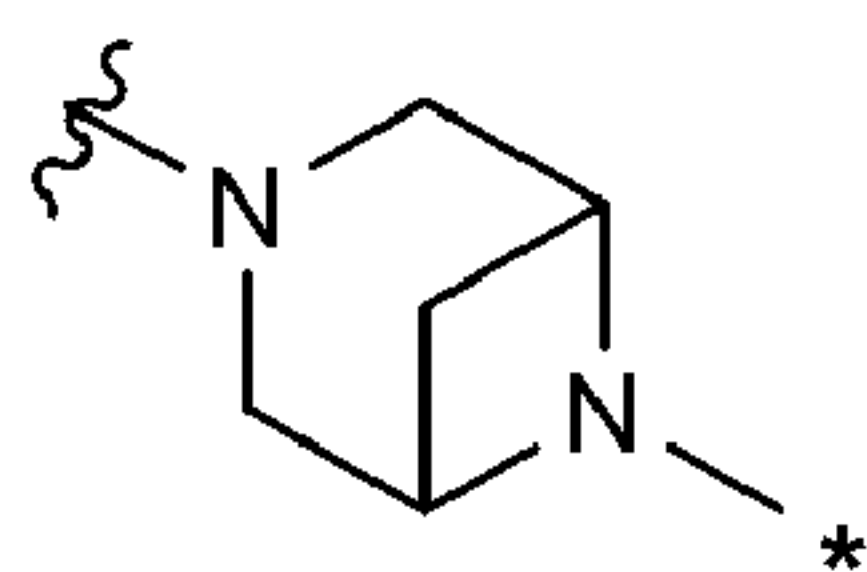
基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；hetAr²C(=O)-；Ar¹R³NC(=O)-或(C1-C6烷基)SO₂-，其中hetAr²、Ar¹及R³如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH；或X¹及X³為N，且X²及X⁴為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；環D為



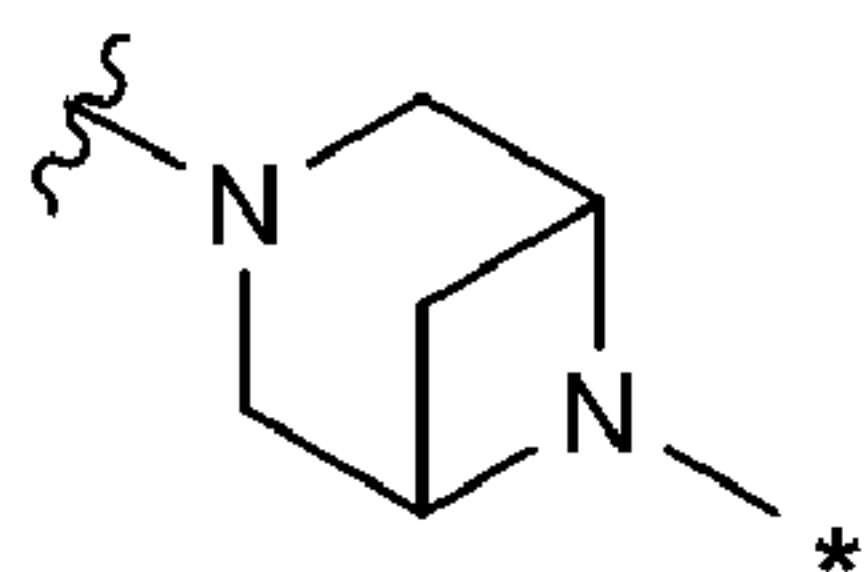
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代且hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH；或X¹及X³為N，且X²及X⁴為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；環D為



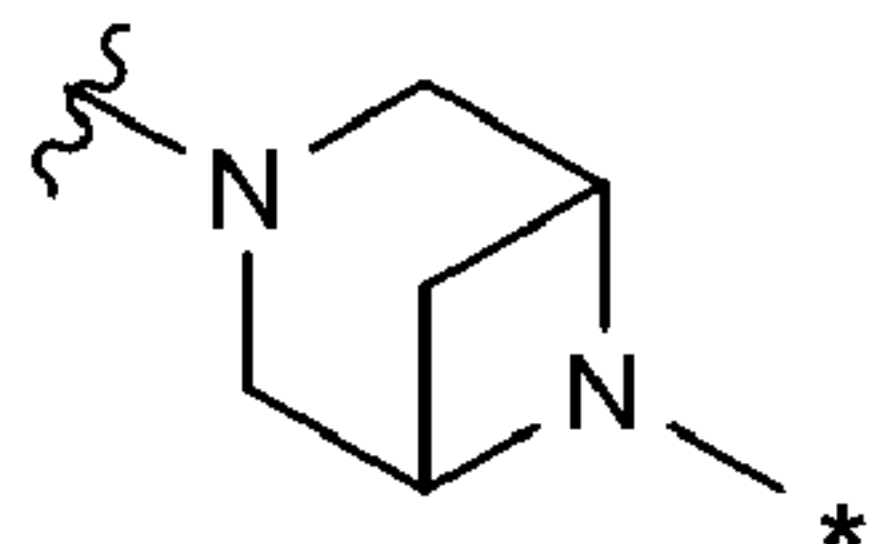
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為 $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 hetAr^2 如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，該環D未經取代。在一個實施例中， hetAr^2 為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；環D為



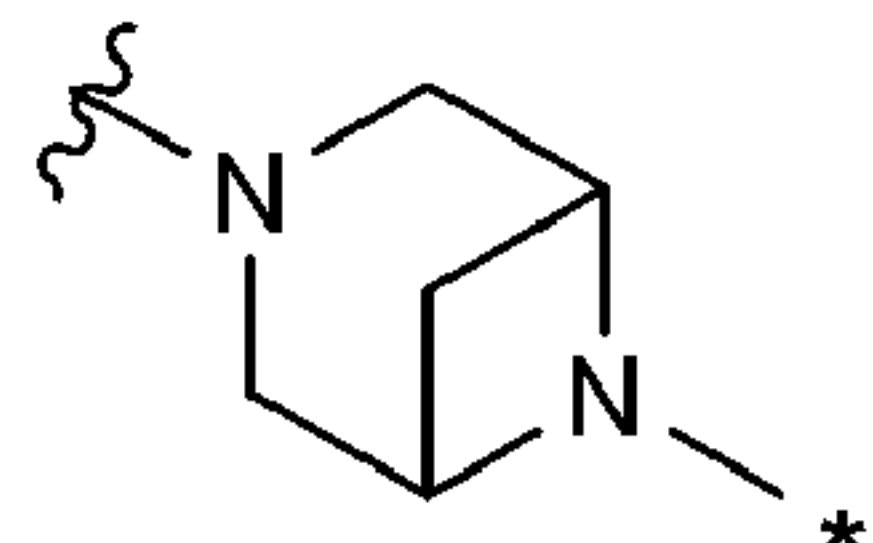
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為 $\text{Ar}^1\text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ ，其中 Ar^1 及 R^3 如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；環D為



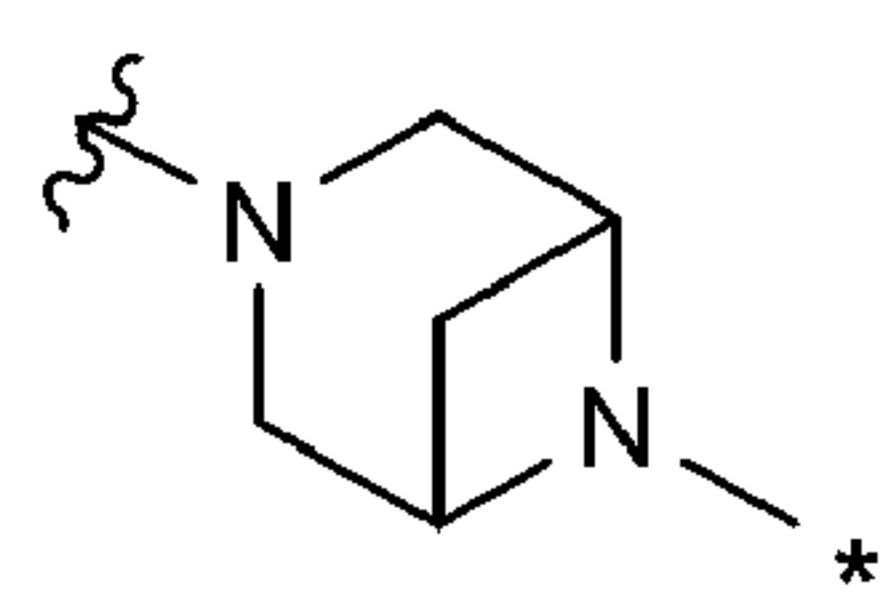
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為(C1-C6烷基)SO₂-。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-；環D為



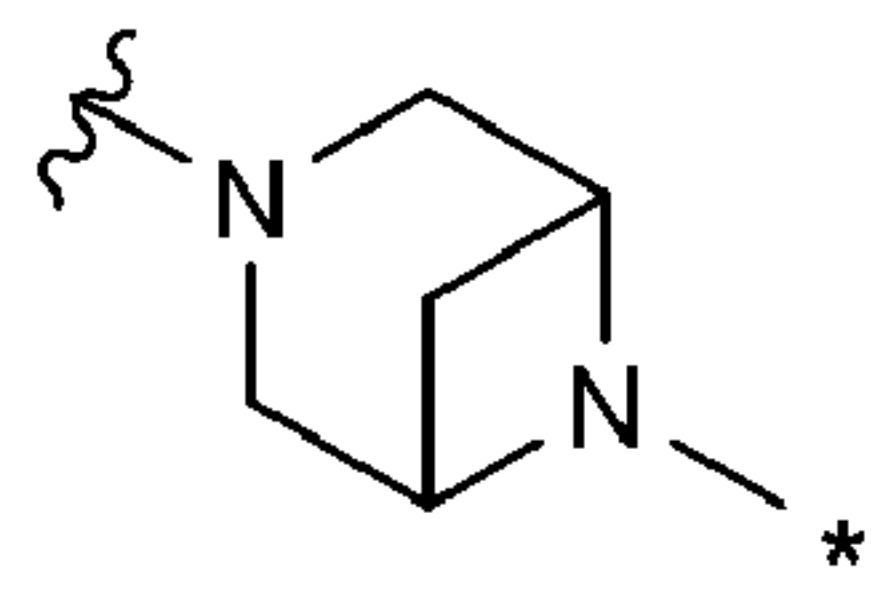
其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；或hetAr²C(=O)，其中hetAr²視情況經一或多個獨立地選自由鹵素及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)組成之群的取代基取代且hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-；環D為



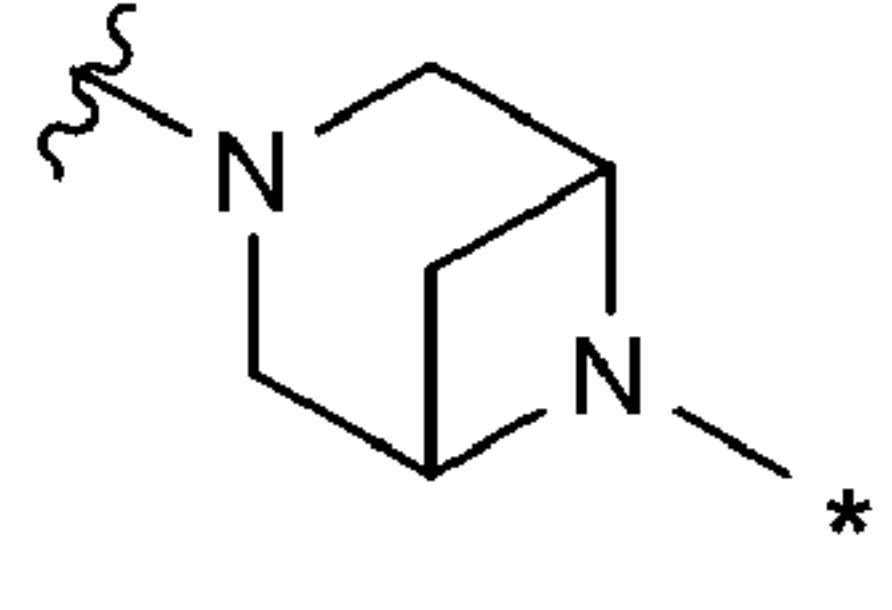
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代，其中hetAr²視情況經一或多個獨立地選自由鹵素及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)組成之群的取代基取代且hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH；或X¹及X³為N，且X²及X⁴為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點；且E為hetAr²C(=O)，其中hetAr²視情況經一或多個獨立地選自由鹵素及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)組成之群的取代基取代且hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

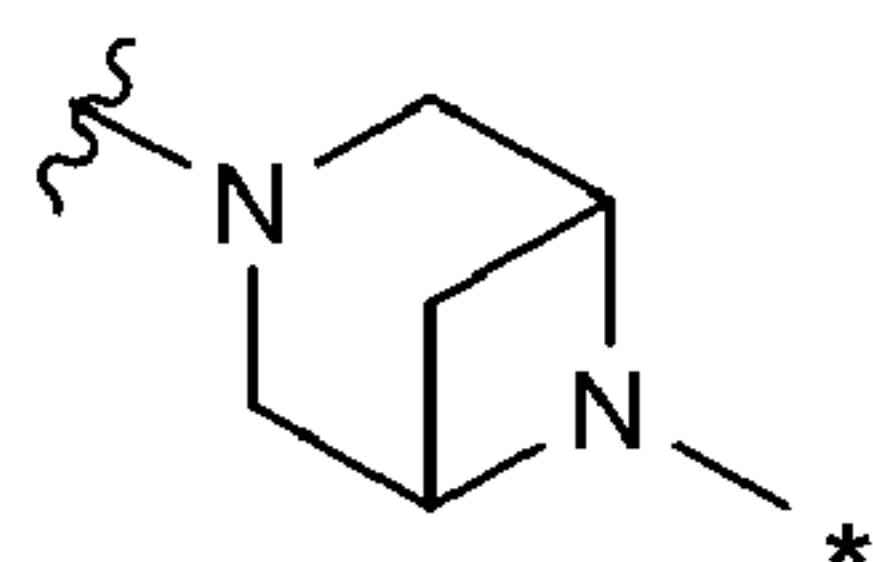
在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH；或X¹及X³為N，且X²及X⁴為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點，且星號表示連至E的连接點；且E為Ar¹N(R³)C(=O)且Ar¹及R³如針對式**I-B**所

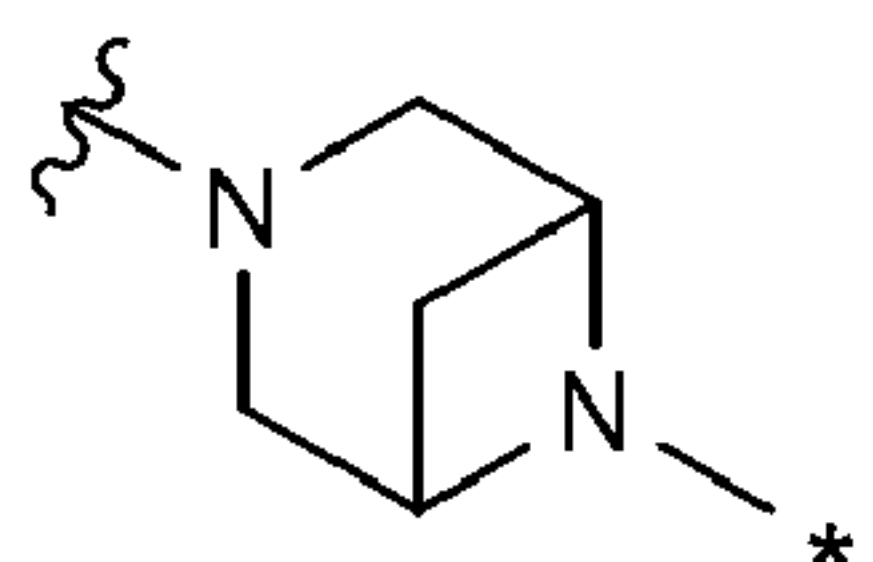
定義。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點；且E為hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代；或hetAr²C(=O)-，且hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

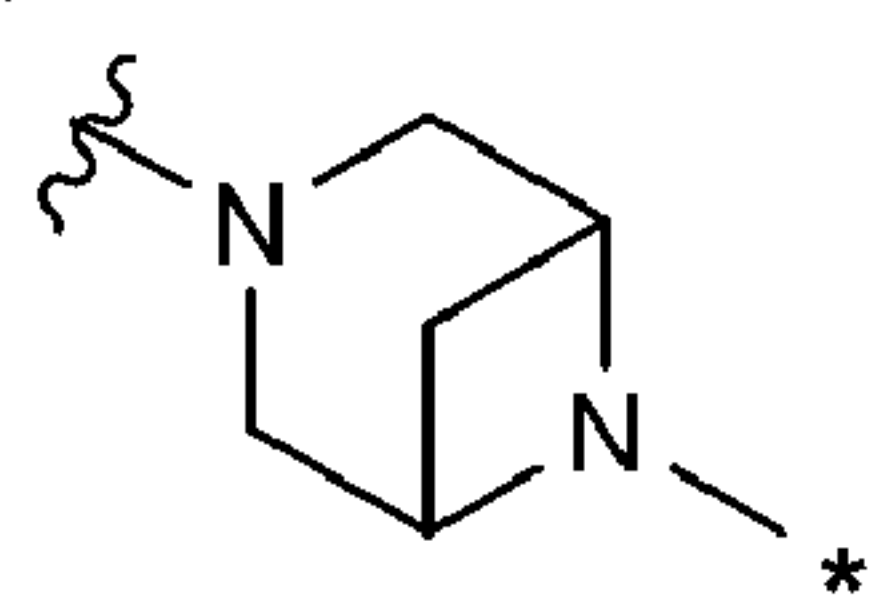
在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點；且E為hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代且hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

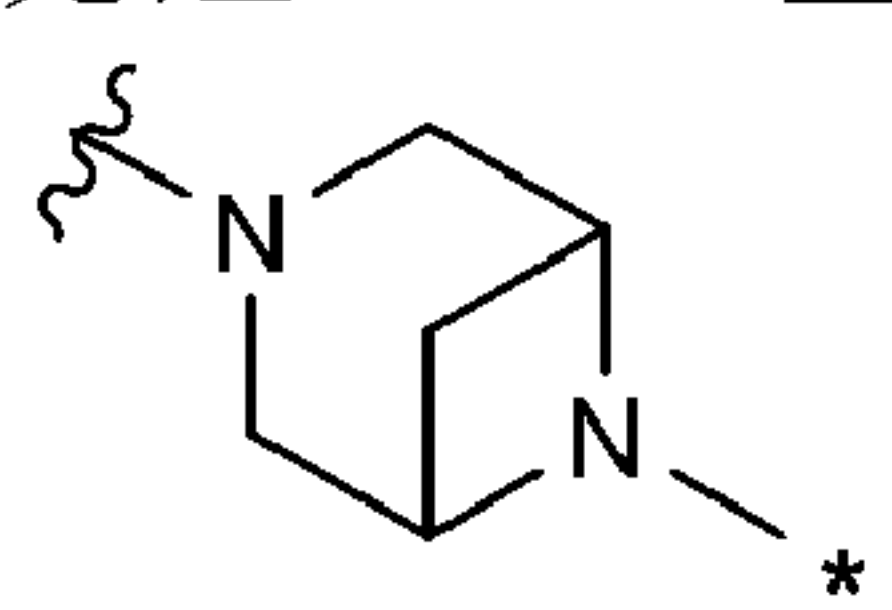
在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分

視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



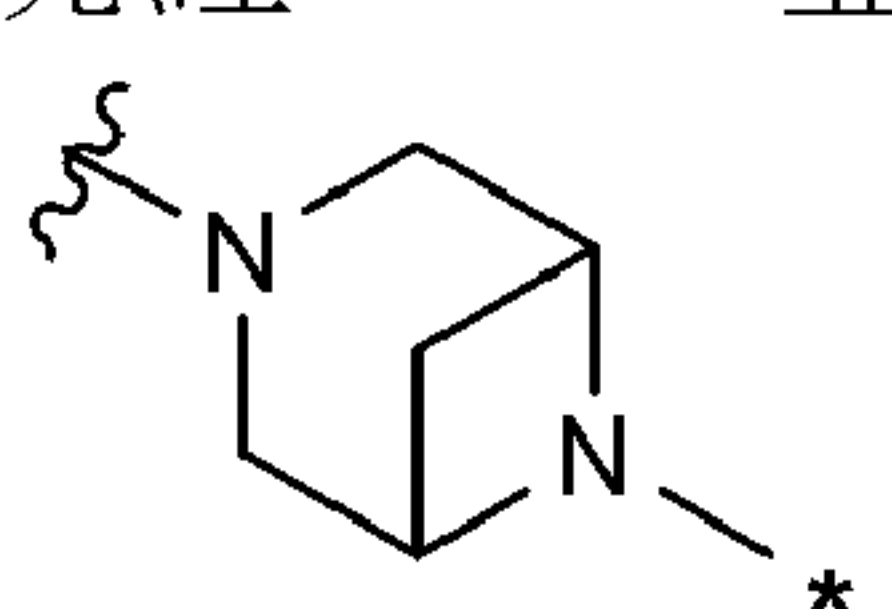
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點；且為hetAr²C(=O)-且hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH；或X¹及X³為N，且X²及X⁴為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點；且E為hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代且hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

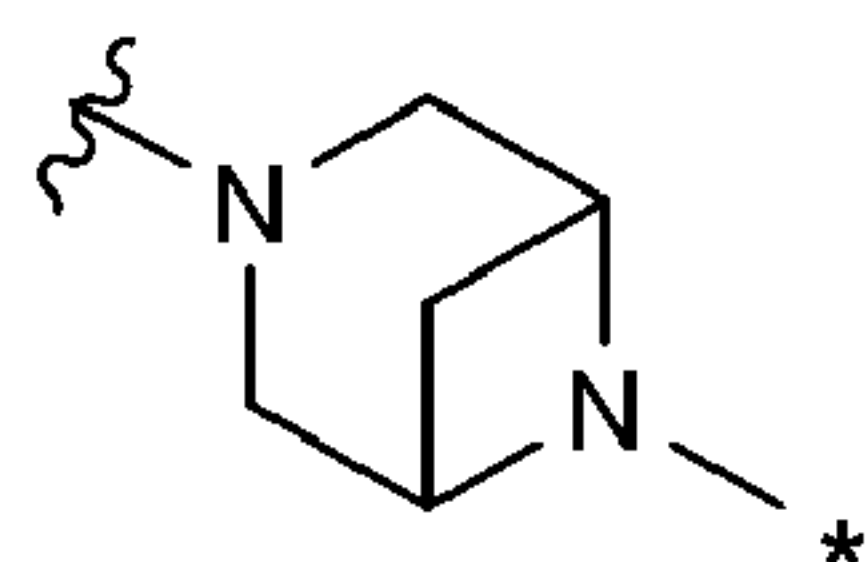
在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH；或X¹及X³為N，且X²及X⁴為CH；A為CN；B為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點；且E為hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基部分視

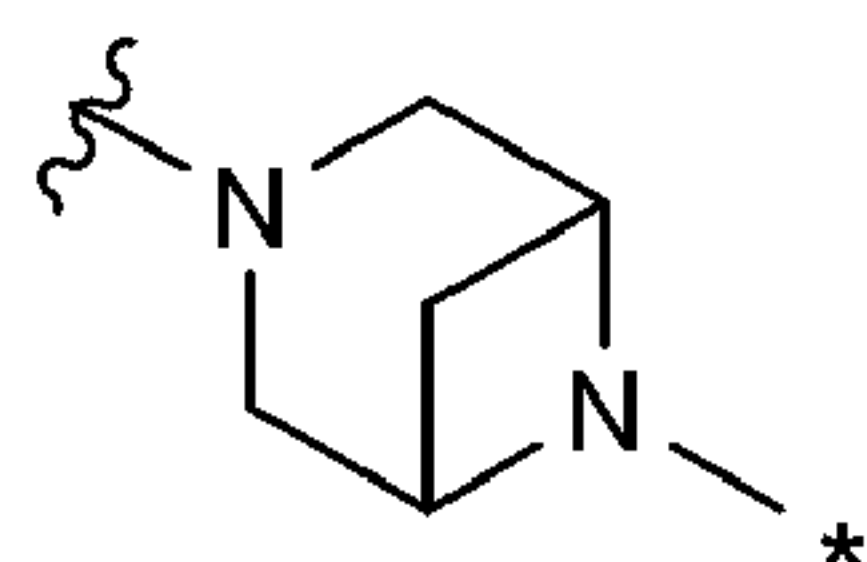
情況經1-3個氟取代且hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH；或X¹及X³為N，且X²及X⁴為CH；A為CN；B為hetAr¹C1-C3烷基-，其中hetAr¹如針對式**I-B**所定義；環D為



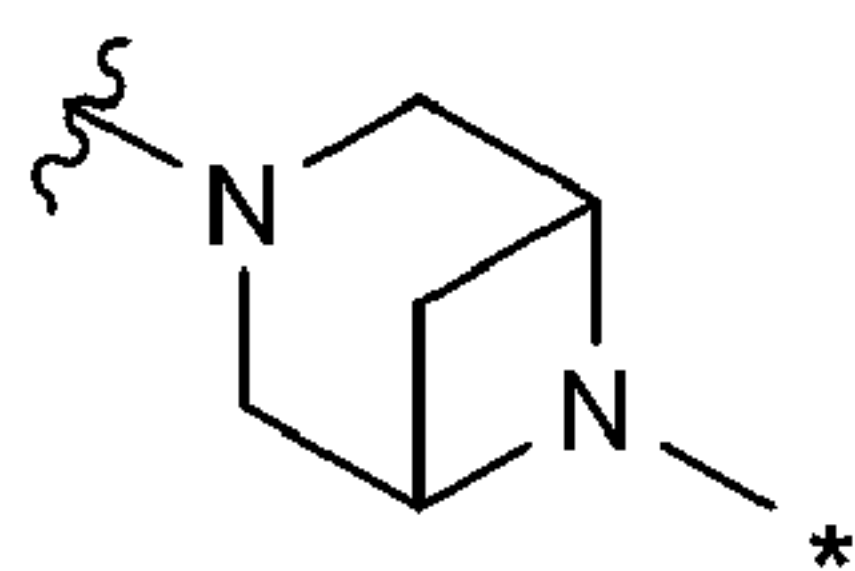
其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代且hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中，X¹為N；且X²、X³及X⁴為CH。在一個實施例中，X¹及X³為N；且X²及X⁴為CH。

在式**I-B**之一個實施例中，X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH；或X¹及X³為N，且X²及X⁴為CH；A為CN；B為hetAr¹C1-C3烷基-，其中hetAr¹如針對式**I-B**所定義；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為 $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 hetAr^2 如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中， hetAr^2 為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

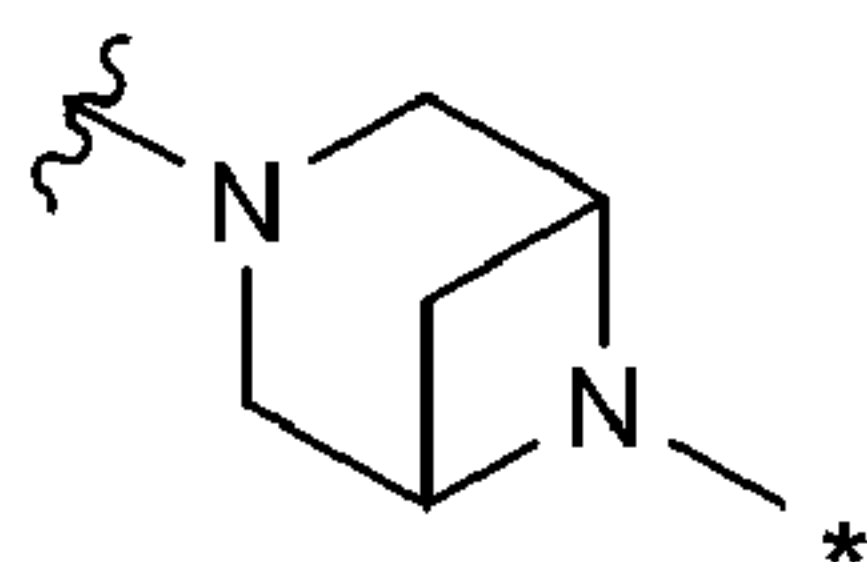
在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為 $\text{hetAr}^1\text{C1-C3烷基-}$ ，其中 hetAr^1 如針對式**I-B**所定義；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為 $\text{Ar}^1\text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ ，其中 Ar^1 及 R^3 如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

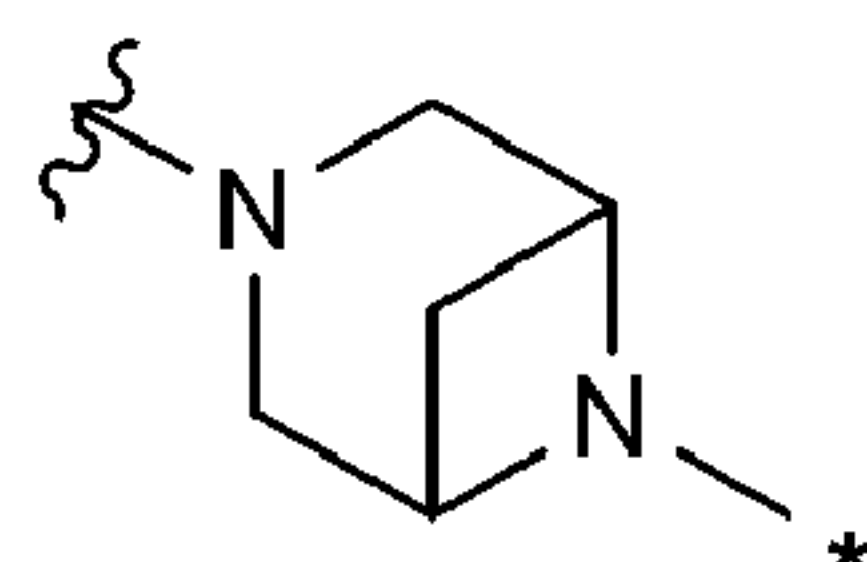
在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為 $\text{hetAr}^1\text{C1-C3烷基-}$ ，其中 hetAr^1 如針

對式I-B所定義；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為(C1-C6烷基)SO₂-。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

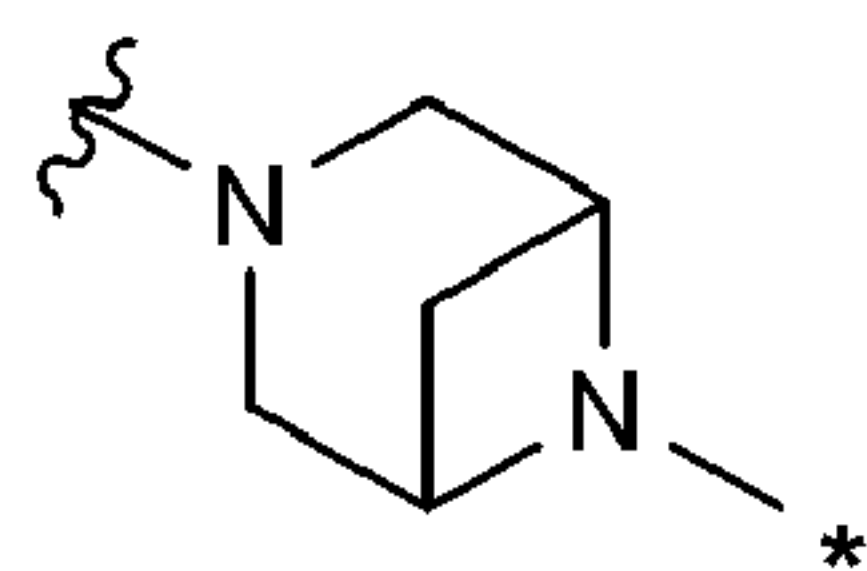
在式I-B之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為(hetCyc^a)C1-C3烷基-，其中hetCyc^a如針對式I-B所定義；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C1-C6烷基，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代且hetAr²如針對式I-B所定義。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取

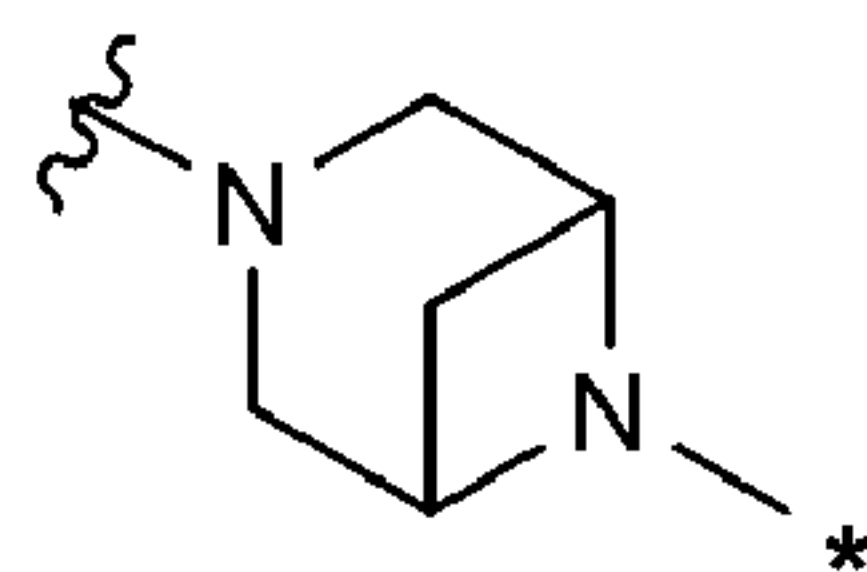
代)。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為(hetCyc^a)C1-C3烷基-，其中hetCyc^a如針對式**I-B**所定義；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為hetAr²C(=O)-，其中hetAr²如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中，hetAr²為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)，及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

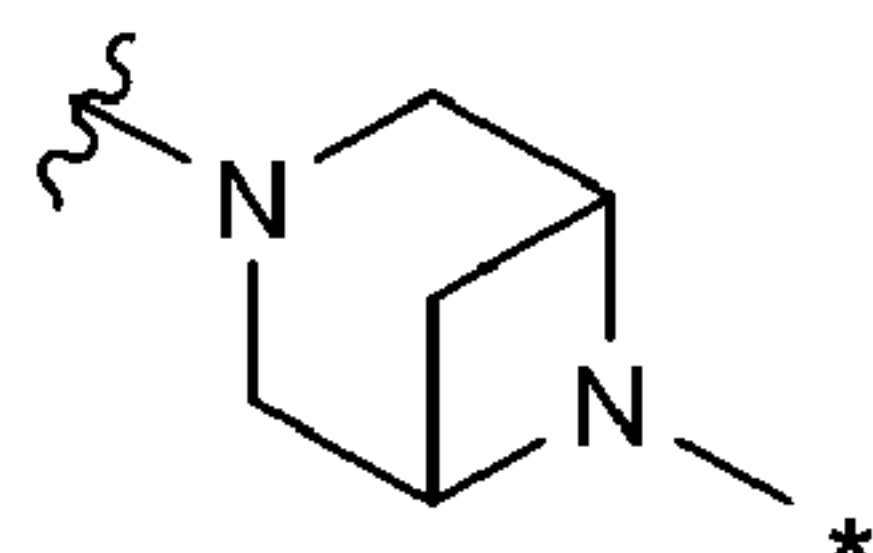
在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為(hetCyc^a)C1-C3烷基-，其中hetCyc^a如針對式**I-B**所定義；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立

地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為 $\text{Ar}^1\text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ ，其中 Ar^1 及 R^3 如針對式**I-B**所定義。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在式**I-B**之一個實施例中， X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；或 X^1 及 X^3 為N，且 X^2 及 X^4 為CH；A為CN；B為 $(\text{hetCyc}^a)\text{C1-C3}$ 烷基-，其中 hetCyc^a 如針對式**I-B**所定義；環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的连接點，且星號表示連至E的连接點，其中環D視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基；且E為 $(\text{C1-C6}$ 烷基) SO_2- 。在一個實施例中，環D未經取代。在一個實施例中， X^1 為N；且 X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。在一個實施例中， X^1 及 X^3 為N；且 X^2 及 X^4 為CH。

在一個實施例中，式**I**包括式**I-C**化合物，其中：

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為CH、CF或N，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中之零、一或兩者為N；

A 為 H、CN、Cl、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、環丙基、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 或 $-\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_3$ ；

B 為

(a) 氫，

(b)視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基，

(c)經基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代，

(d)二經基C3-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代，

(e)視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，

(f) $(R^1R^2N)C1-C6$ 烷基-，其中 R^1 及 R^2 獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)；

(g) $hetAr^1C1-C3$ 烷基-，其中 $hetAr^1$ 為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選擇之C1-C6烷基取代基取代；

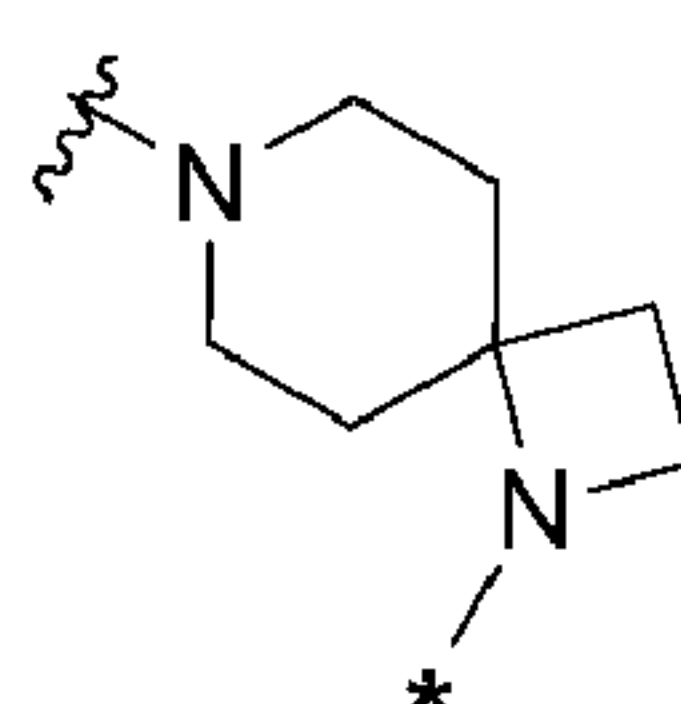
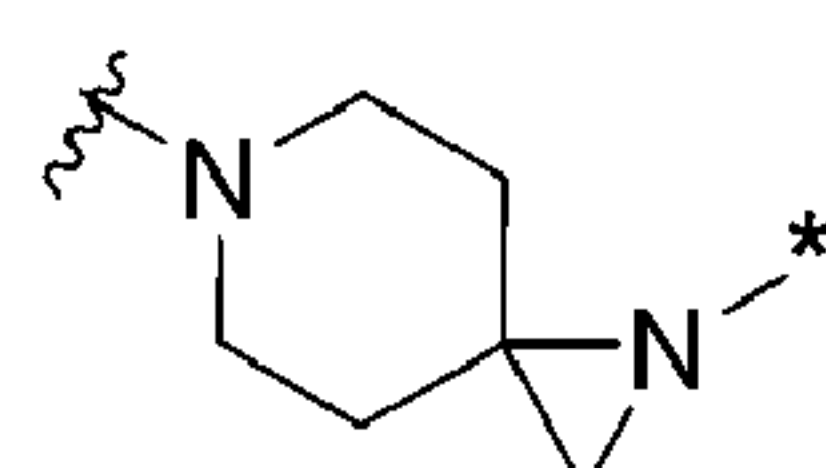
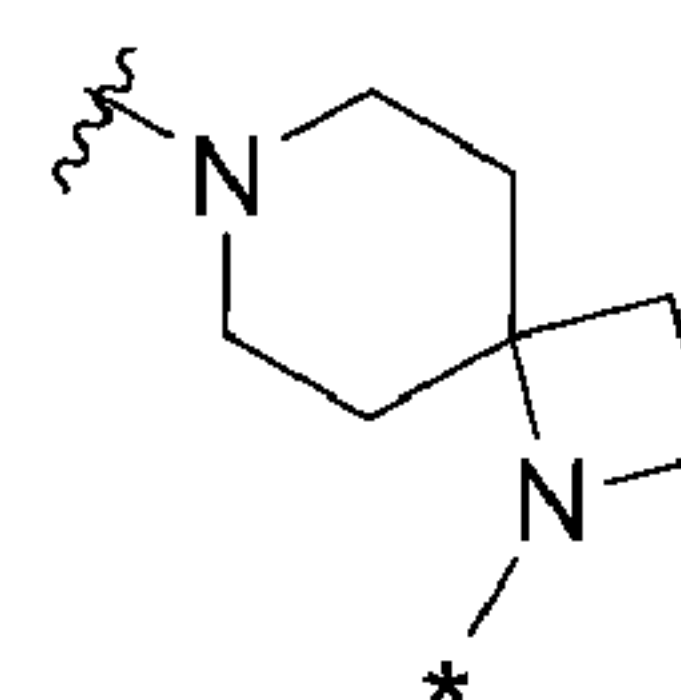
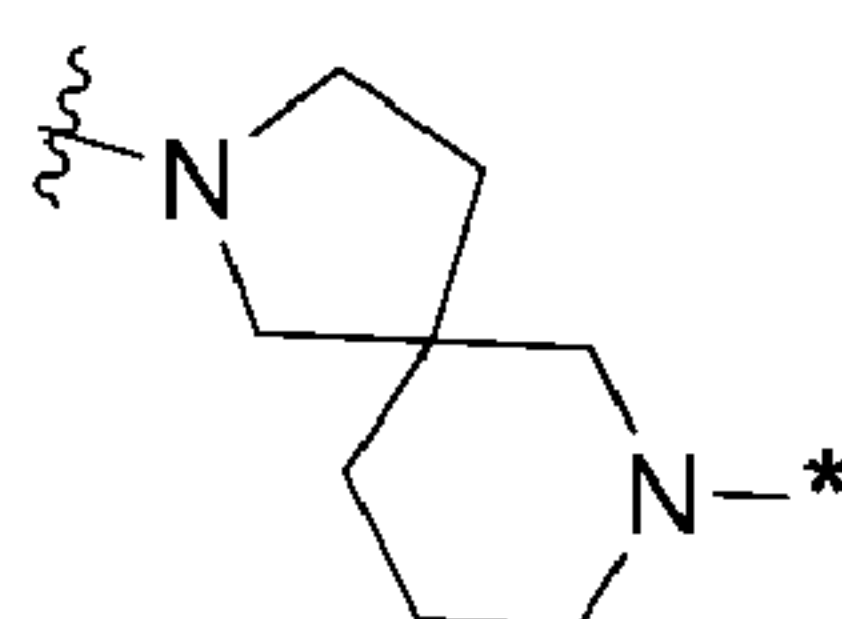
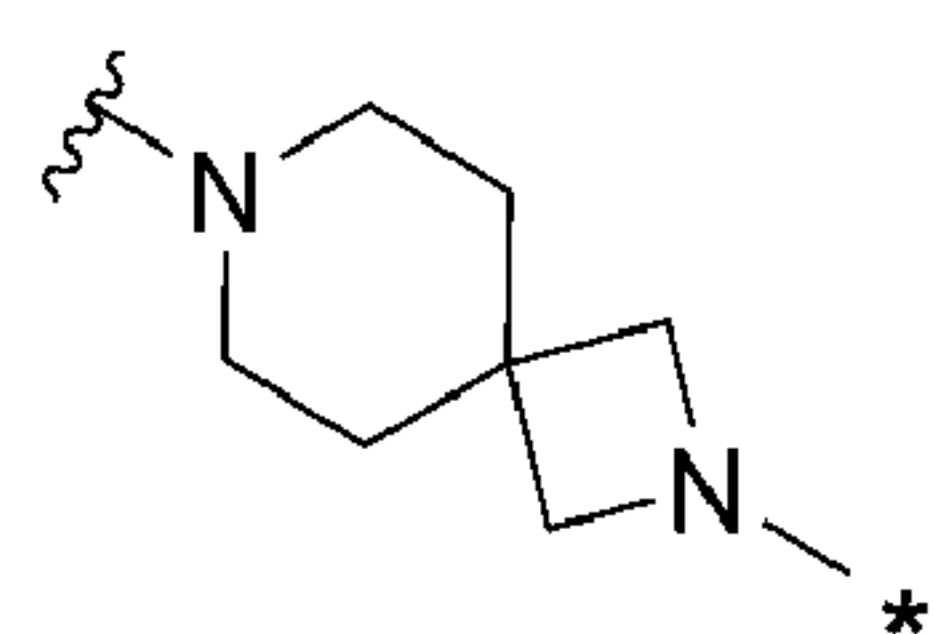
(h) (C3-C6環烷基)C1-C3烷基-，

(i) $(hetCyc^a)C1-C3$ 烷基-，或

(j) $hetCyc^a$ ；

$hetCyc^a$ 為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子的4至6員雜環且視情況經以下取代：OH、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)或經基C1-C6烷基-；

環D為



其中波浪線表示環D之連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至E的連接點；

E為

(a) 氫，

(b) 視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基，

(d) (C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟或 $R^g R^h N$ -取代基取代，其中 R^g 及 R^h 獨立地為H或C1-C6烷基，

(f) (C1-C6烷氧基)C(=O)，

(l) $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$ ，

(o) $R^3 R^4 \text{NC}(=\text{O})-$ ，

(s) $\text{Ar}^1 \text{SO}_2-$ ，

(t) $\text{hetAr}^2 \text{SO}_2-$ ，

(v) $\text{Ar}^1 \text{C}(=\text{O})-$ ，

(cc) hetAr^2 ，或

(dd) C3-C6環烷基；

R^3 為H或C1-C6烷基；及

R^4 為C1-C6烷基。

在式I-C一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH。

在式I-C之一個實施例中，A為CN。

在式I-C之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；且A為CN。

在式I-C之一個實施例中，B為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，或羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代。

在式**I-C**之一個實施例中，**B**為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-。在式**I-C**之一個實施例中，**B**為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-。

在式**I-C**之一個實施例中，**B**為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代。在一個實施例中，**B**基團之烷基部分未經取代。

在式**I-C**之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；A為CN；且**B**為視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基。

在式**I-C**之一個實施例中， X^2 為N； X^1 、 X^3 及 X^4 為CH；A為CN；**B**為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代；且E為(C1-C6烷氧基)C(=O)-。

在式**I-C**之一個實施例中， X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；A為CN；且**B**為羥基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代。在一個實施例中，**B**基團之烷基部分未經取代。

式**I**化合物包括其醫藥學上可接受之鹽。另外，式**I**化合物亦包括此類化合物之其他鹽，其不一定為醫藥學上可接受之鹽且可適用作製備及/或純化式**I**化合物及/或分離式**I**化合物之對映異構體的中間物。式**I**化合物之醫藥學上可接受之鹽的非限制性實例包括單鹽酸鹽、二鹽酸鹽、三氟乙酸及二-三氟乙酸鹽。在一個實施例中，式**I**化合物包括三氟乙酸及二鹽酸鹽。

進一步應瞭解，式**I**化合物或其鹽可以溶劑合物形式分離，且相應地，任何此類溶劑合物包括於本發明範疇內。另外，本文所述化合物可以非溶劑化形式存在及以與醫藥學上可接受之溶劑（諸如水、乙醇及其類似

物)所形成的溶劑化形式存在。

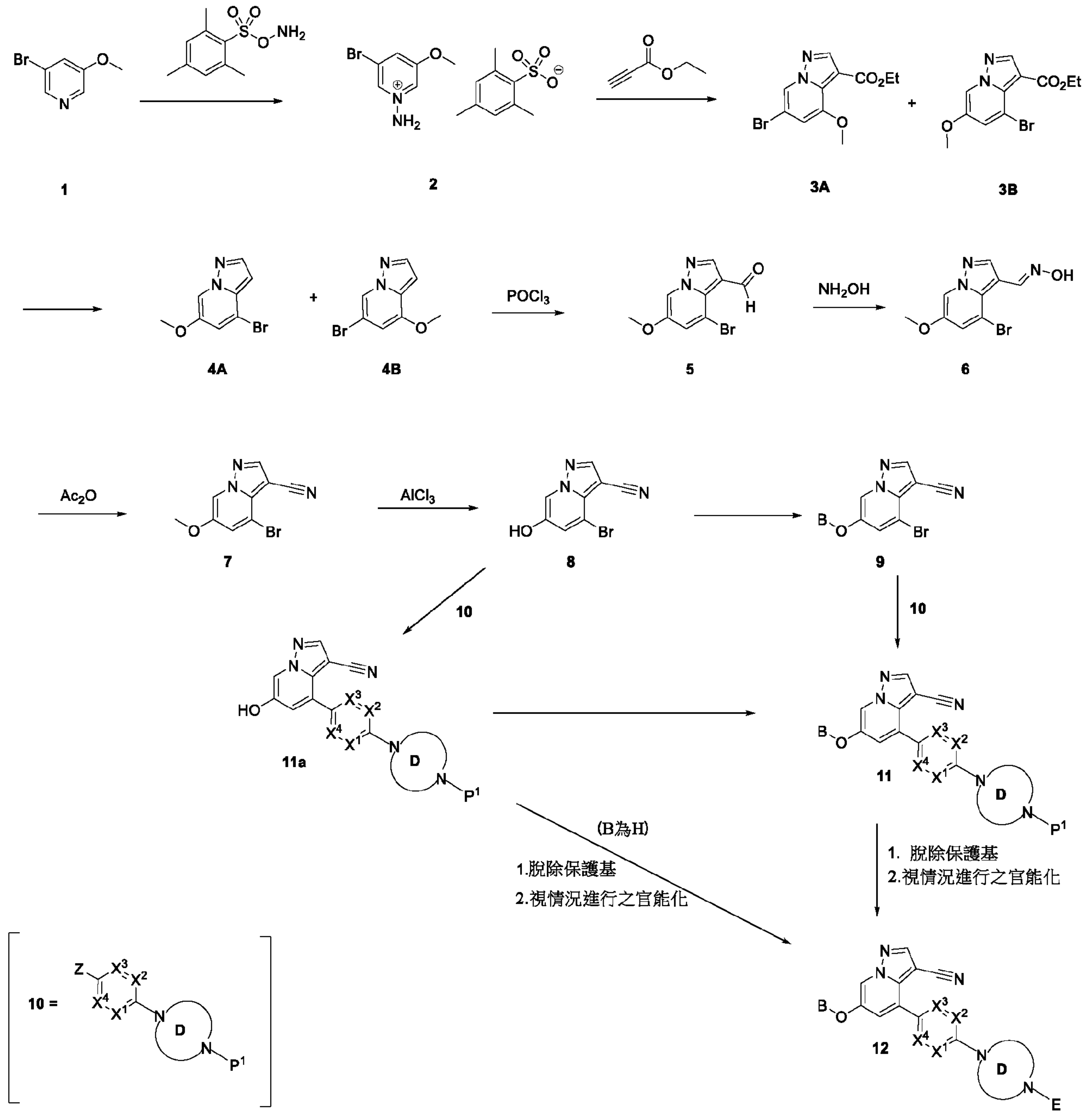
在一個實施例中，式I化合物包括實例1-561之化合物及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。在一個實施例中，實例1-561之化合物呈游離鹼形式。在一個實施例中，實例1-561之化合物為二鹽酸鹽及三氟乙酸鹽。

術語「醫藥學上可接受」表示化合物或其鹽或組合物在化學上及/或毒理學上與構成調配物的其他成分及/或用其治療的患者相容。

本文所提供之化合物亦可在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。亦即，尤其當相對於式I化合物提及時，原子包含具有天然豐度或呈同位素增濃形式的該原子之所有同位素及同位素混合物(天然存在或合成製備)。舉例而言，當提及氫時，應瞭解係指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 或其混合物；當提及碳時，應瞭解係指 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 或其混合物；當提及氮時，應瞭解係指 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N 或其混合物；當提及氧時，應瞭解係指 ^{14}O 、 ^{15}O 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 或其混合物；且當提及氟時，應瞭解係指 ^{18}F 、 ^{19}F 或其混合物。本文所提供之化合物因此亦包含具有一或多個原子之一或多個同位素的化合物以及其混合物，包括放射性化合物，其中一或多個非放射性原子已經其放射性增濃同位素之一置換。放射性標記化合物適用作治療劑，例如癌症治療劑；研究試劑，例如分析試劑；及診斷劑，例如活體內成像劑。本文所提供之化合物之所有同位素變體無論是否具放射性均意欲涵蓋於本發明之範疇內。

出於說明之目的，流程1-6繪示用於製備本文所提供之化合物以及關鍵中間物的通用方法。關於個別反應步驟之更詳細描述，參見下述實例章節。熟習此項技術者將瞭解，其他合成途徑亦可用於合成本發明化合物。

儘管特定起始物質及試劑描述於流程中且在下文論述，但可容易勇其他起始物質及試劑取代以提供多種衍生物及/或反應條件。另外，藉由下述方法製備的許多化合物可根據本發明使用熟習此項技術者熟知的習知化學方法進一步修飾。



流程1繪示用於合成化合物**12**之通用流程，其中A為CN，且B、X¹、X²、X³、X⁴、環D及E如式I所定義。

化合物**2**係藉由用O-(均三甲苯磺醯基)脛胺處理可市購的3-溴-5-甲氧基吡啶(化合物**1**)來獲得。O-均三甲苯基磺醯基脛胺可如Mendiola, J.等人, *Org. Process Res. Dev.* 2009, 13(2), 263-267中所述製備。化合物**2**可與丙炔酸乙酯反應以得到化合物**3A**與**3B**之混合物，其典型地分別以約2:1至9:1之比率獲得。化合物**3A**與**3B**之混合物可在高溫下用48% HBr處理，隨後再結晶或層析純化，分離出作為次要異構體的化合物**4A**及作為主要異構體的化合物**4B**。分離之後，化合物**4A**可用POCl₃處理以得到化合物**5**。甲醯基可使用NH₂OH轉化成肟基團，以得到化合物**6**。肟基團可使用乙酸酐轉化成腈基以得到化合物**7**。化合物**7**之甲氧基可藉由用三氯化鋁處理化合物**7**而轉化成羥基，以得到化合物**8**。

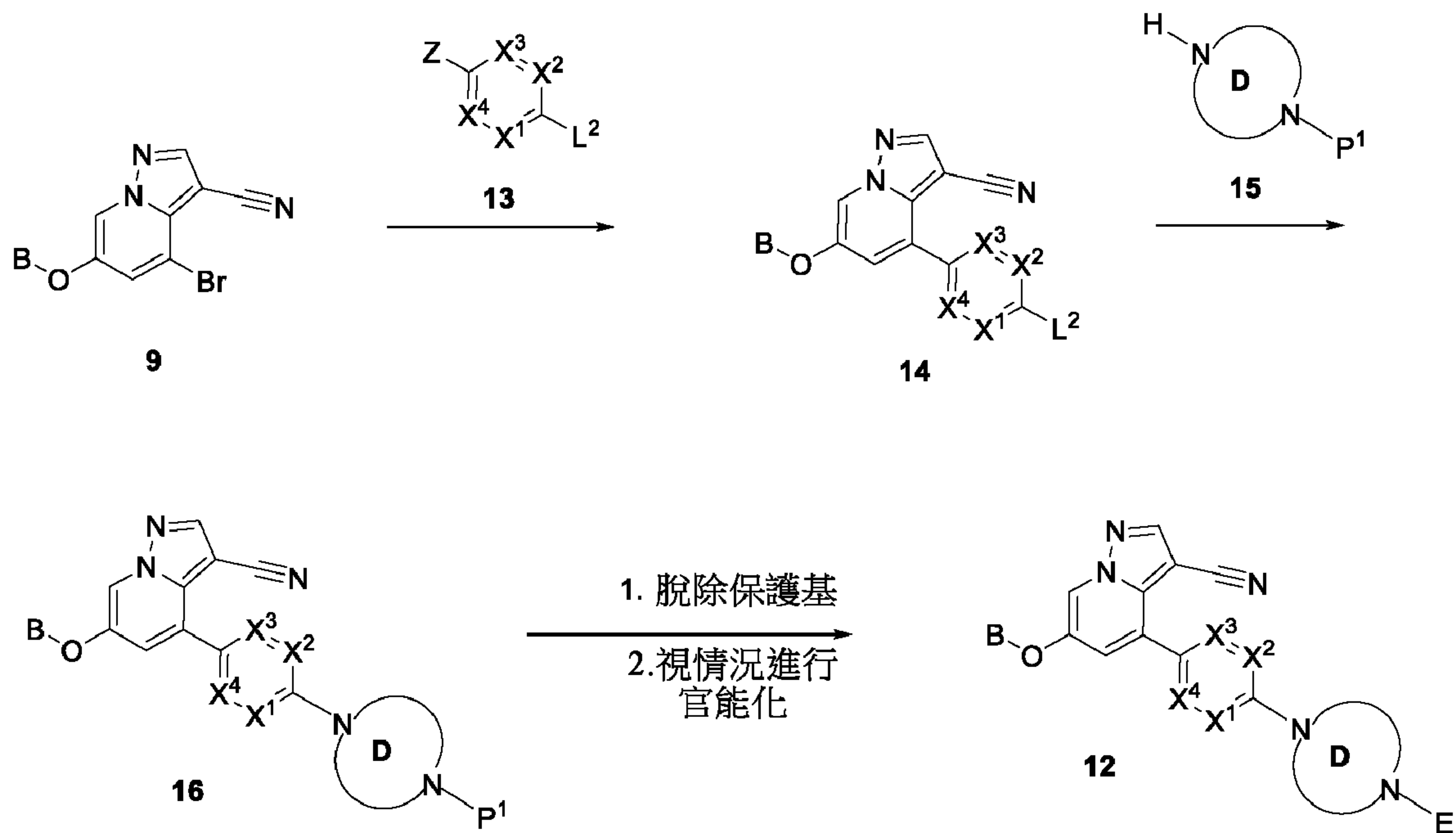
為了製備其中B為氫的化合物**12**，化合物**12**可如下製備：使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在無機鹼存在下，例如Pd(PPh₃)₄及Na₂CO₃，在高溫下，在二噁烷中)，使化合物**8**與相應酮酸酯化合物**10** (其中環D、X¹、X²、X³及X⁴如針對式**I**所定義；P¹為胺基保護基；Z為-B(OR^x)(OR^y)且R^z及R^y為H或(1-6C)烷基，或R^x及R^y連同其所連接之原子一起形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)的取代基取代的5至6員環)偶合，以得到化合物**11a**。化合物**11a**之環D上的保護基P¹可在標準條件下移除(例如Boc基團可藉由在例如HCl酸性條件下處理化合物**11a**移除)，以得到化合物**12**，其中B為氫且E為氫。或者，脫除保護基之環D可在標準條件(諸如下述)下經官能化(亦即，與適當試劑反應或用適當試劑)處理以引入E基團，得到化合物**12**，其中B為氫且E如針對式**I**所定義，但其中E不為氫。

或者，為了製備化合物**12** (其中B如針對式**I**所定義，但不為氫)，可

使化合物**11a**與諸如以下試劑在光延反應(Mitsunobu reaction)條件(例如 PPh_3 及偶氮二甲酸二異丙酯)下反應：視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基-OH、羥基C2-C6烷基-OH、二羥基C3-C6烷基-OH、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-X、 $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})\text{C1-C6烷基-OH}$ (其中 R^1 及 R^2 如針對式**I**所定義)、 $\text{hetAr}^1\text{C1-C3烷基-OH}$ 、(C3-C6環烷基)C1-C3烷基-OH、 $(\text{hetCyc}^a)\text{C1-C3烷基-OH}$ 或 $\text{hetCyc}^a\text{-OH}$ ，其中 hetAr^1 及 hetCyc^a 如針對式**I**所定義，且其中該等試劑各視情況經保護基取代，以得到化合物**11**。接著可如上文所述自化合物**11**製備化合物**12**，隨後移除B上之保護基(若存在)。

作為化合物**12** (其中B如針對式**I**所定義，除氫之外)的替代方法，化合物**9**可如下製備：在適合鹼(例如鹼金屬碳酸鹽，諸如碳酸鉀)存在下，使化合物**8**與諸如以下試劑反應，視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基-X、羥基C2-C6烷基-X、二羥基C3-C6烷基-X、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-X； $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})\text{C1-C6烷基-X}$ ，其中 R^1 及 R^2 如針對式**I**所定義； $\text{hetAr}^1\text{C1-C3烷基-X}$ 、(C3-C6環烷基)C1-C3烷基-X、 $(\text{hetCyc}^a)\text{C1-C3烷基-X}$ ，或 $\text{hetCyc}^a\text{-X}$ ，其中 hetAr^1 及 hetCyc^a 如針對式**I**所定義且X為離去原子或基團(諸如鹵離子或三氟甲磺酸酯)，其中該等試劑各視情況經保護基(例如第三丁基二甲基矽烷基，若B基團具有一或兩個其他羥基基團)取代。舉例而言，當B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基時，化合物**9**可藉由使化合物**8**與C1-C6烷基-X反應來製備，其中該烷基視情況經1-3個氟取代且X為鹵素，諸如Br或Cl，或離去基，諸如三氟甲磺酸酯。接著可藉由使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在無機鹼存在下，例如

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 及 Na_2CO_3 ，在二噁烷中，在高溫下)，使化合物**9**與相應酮酸酯化合物**10**偶合來製備化合物**11**。接著可自如上文所述之化合物**11**製備化合物**12**，隨後移除B上之保護基(若存在)。



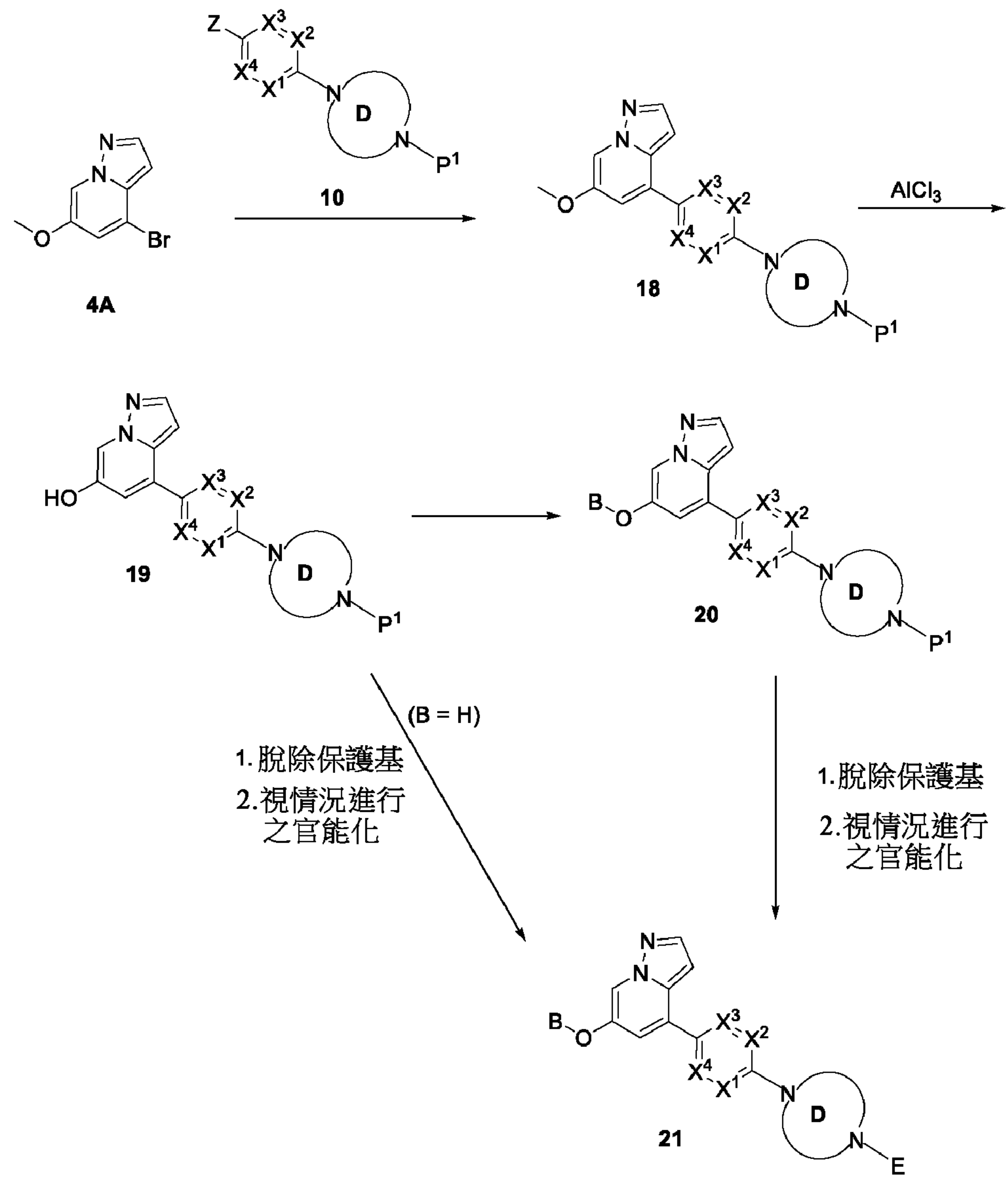
流程2

流程2繪示用於合成化合物**12**之另一通用流程，其中A為CN，且B、X¹、X²、X³、X⁴、環D及E如針對式**I**所定義。

可使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在無機鹼存在下，例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 及 Na_2CO_3 ，在二噁烷中，在高溫下)，使化合物**9** (例如如流程1中所述製備)(其中B如針對式**I**所定義)與相應酮酸酯**13** (其中X¹、X²、X³及X⁴如針對式**I**所定義；L²為離去基，諸如三氟甲磺酸酯或鹵離子)；Z為-B(OR^x)(OR^y)且R^z及R^y為H或(1-6C)烷基，或R^x及R^y連同其所連接之原子一起形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代的5至6員環)偶合，以得到化合物**14**。可藉由在適當S_NAr條件下(例如視情況在諸如K₂CO₃之鹼存在下且在高溫下)使化合物**14**與化合物**15** (其中環D如針對式

I所定義且P¹為胺基保護基)偶合來製備化合物**16**。

化合物**16**之環D環上的保護基P¹可在標準條件下移除(例如可藉由在例如HCl酸性條件下處理化合物**1**來移除Boc基團)以得到其中E為H的化合物**12**。或者，脫除保護基的環D可在標準條件(諸如下述)下經官能化(亦即與適當試劑反應或用適當試劑處理)以引入E基團，以得到化合物**12**，其中E如針對式**I**所定義，但其中E不為H。



流程3

流程3繪示用於合成化合物**21**之通用流程，其中A為H，且B、X¹、

X^2 、 X^3 、 X^4 、環D及E如針對式I所定義。

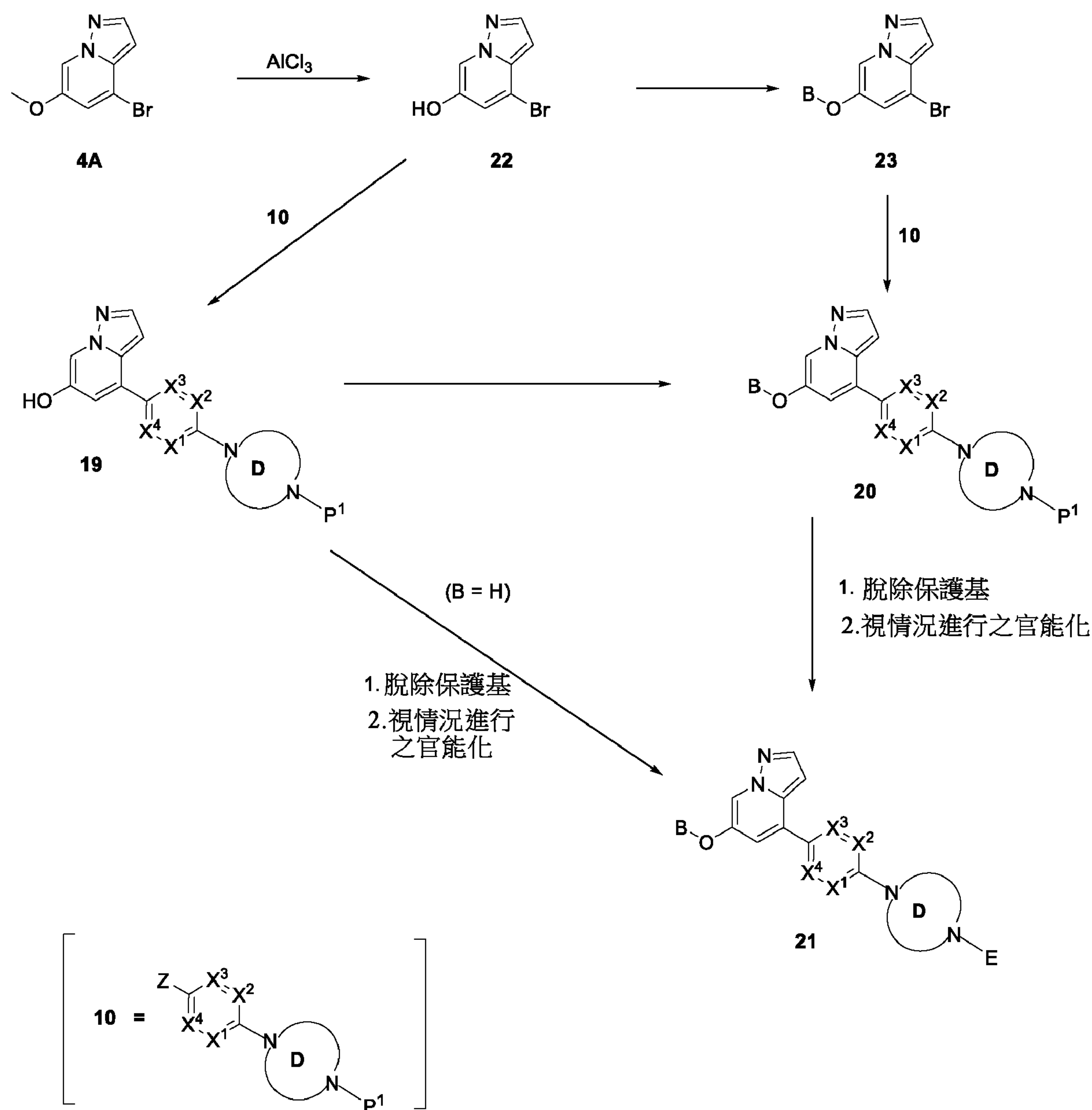
可藉由使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在無機鹼存在下，例如 $Pd(PPh_3)_4$ 及 Na_2CO_3 ，在二噁烷中，在高溫下)，使化合物**4A**(例如如流程1中所述製備)與相應酮酸酯化合物**10**(其中環D、 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 如針對式I所定義； P^1 為胺基保護基；Z為 $-B(OR^x)(OR^y)$ 且 R^z 及 R^y 為H或(1-6C)烷基，或 R^x 及 R^y 連同其所連接之原子一起形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)的取代基取代之5至6員環)偶合來製備化合物**18**。化合物**19**可藉由用三氯化鋁處理化合物**18**來製備。

為了製備化合物**21**(其中B如針對式I所定義但不為氫)，可藉由使化合物**19**與諸如以下試劑反應來製備化合物**20**：視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基-X、羥基C2-C6烷基-X、二羥基C3-C6烷基-X、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-X、 $(R^1R^2N)C1-C6$ 烷基-X(其中 R^1 及 R^2 如針對式I所定義)、hetAr¹C1-C3烷基-X、(C3-C6環烷基)C1-C3烷基-X、(hetCyc^a)C1-C3烷基-X或hetCyc^a-X，其中hetAr¹及hetCyc^a如針對式I所定義且X為離去原子或基團(諸如鹵離子或三氟甲磺酸酯)，其中該等試劑各視情況經保護基(例如第三丁基二甲基矽烷基，若B基團具有一或兩個其他羥基)取代。舉例而言，當B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基時，化合物可藉由使化合物**19**與C1-C6烷基-X(其中該烷基視情況經1-3個氟取代且X為鹵素，諸如Br或Cl，或離去基，諸如三氟甲磺酸酯)反應來製備。化合物**20**之環D環上之保護基 P^1 可在標準條件下移除(例如，可藉由在例如HCl酸性條件下處理化合物**20**來移除Boc基團)以得到其中E為H之化合物**21**。或者，化合物**21**之脫除保護基的環D可在標準條件(諸如下

述)下官能化(亦即與適當試劑反應或用適當試劑處理)以引入E基團，得到化合物**21**，其中E如針對式**I**所定義，但其中E不為H。

或者，為了製備化合物**21** (其中B如針對式**I**所定義但不為氫)，可在光延反應條件(例如PPh₃及偶氮二甲酸二異丙酯)下，使化合物**19**與諸如以下試劑反應：視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基-OH、經基C2-C6烷基-OH、二經基C3-C6烷基-OH、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-X、(R¹R²N)C1-C6烷基-OH (其中R¹及R²如針對式**I**所定義)、hetAr¹C1-C3烷基-OH、(C3-C6環烷基)C1-C3烷基-OH、(hetCyc^a)C1-C3烷基-OH，或hetCyc^a-OH，其中hetAr¹及hetCyc^a如針對式**I**所定義，其中該等試劑各視情況經保護基取代，以得到化合物**20**。接著可自如上文所述的化合物**20**製備化合物**21**，隨後移除B上之保護基(若存在)。

當基團B為氫時，可根據本文所述之脫除保護基及視情況存在之官能化步驟自化合物**19**製備化合物**21**。



流程4

流程4繪示用於合成化合物**21**之替代通用流程，其中A為H，且B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、環D及E如針對式**I**所定義。

化合物**22**可藉由用三氯化鋁處理化合物**4A**（例如如流程1中所述製備）來製備。

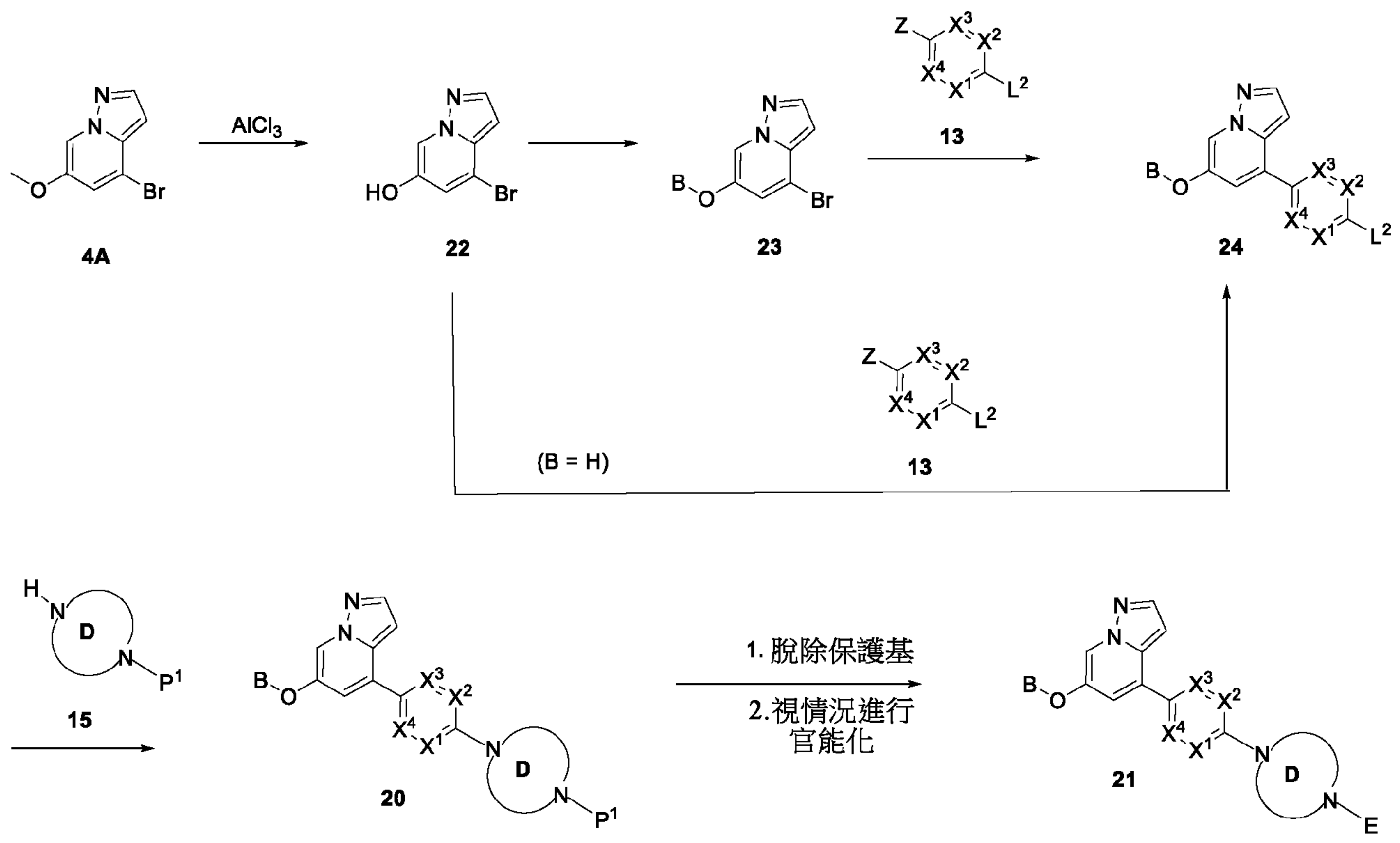
為了製備其中B為氫之化合物**21**，可藉由使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件（例如鈀催化劑及視情況存在之配位

體，在無機鹼存在下，例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 及 Na_2CO_3 ，在二噁烷中，在高溫下)，使化合物**22**與相應的酮酸酯化合物**10**（其中環D、 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 如針對式**I**所定義； P^1 為胺基保護基；Z為 $-\text{B}(\text{OR}^x)(\text{OR}^y)$ 且 R^z 及 R^y 為H或(1-6C)烷基，或 R^x 及 R^y 連同其所連接之原子一起形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代之5至6員環)偶合來製備化合物**19**。化合物**21**可根據針對流程3所述之方法自化合物**19**製備。

或者，為了製備化合物**21**（其中B如針對式**I**所定義但不為氫），化合物**23**可藉由使化合物**22**與諸如以下之試劑反應來製備：視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基-X、羥基C2-C6烷基-X、二羥基C3-C6烷基-X、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-X、 $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})\text{C1-C6烷基-X}$ （其中 R^1 及 R^2 如針對式**I**所定義）、 $\text{hetAr}^1\text{C1-C3烷基-X}$ 、(C3-C6環烷基)C1-C3烷基-X、 $(\text{hetCyc}^a)\text{C1-C3烷基-X}$ 或 $\text{hetCyc}^a\text{-X}$ ，其中 hetAr^1 及 hetCyc^a 如針對式**I**所定義且X為離去原子或基團(鹵離子或三氟甲磺酸酯)，其中該等試劑各視情況經保護基(例如第三丁基二甲基矽烷基，若B基團具有一或兩個其他羥基)取代。舉例而言，當B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基時，化合物**23**可藉由使化合物**22**與C1-C6烷基-X（其中該烷基視情況經1-3個氟取代且X為鹵素，諸如Br或Cl，或離去基，諸如三氟甲磺酸酯)反應來製備。化合物**20**可如流程3中所述藉由使化合物**23**與化合物**10**偶合來製備。化合物**21**可根據針對流程3所述之方法自化合物**20**製備。

或者，為了製備化合物**21**（其中B如針對式**I**所定義但不為氫），可在光延反應條件(例如 PPh_3 及偶氮二甲酸二異丙酯)下，使化合物**19**與諸如以下試劑反應：視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基-OH、羥基C2-C6烷基-

OH、二羟基C3-C6烷基-OH、视情况经1-3个氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-X、(R¹R²N)C1-C6烷基-OH (其中R¹及R²如针对式I所定义)、hetAr¹C1-C3烷基-OH、(C3-C6环烷基)C1-C3烷基-OH、(hetCyc^a)C1-C3烷基-OH，或hetCyc^a-OH，其中hetAr¹及hetCyc^a如针对式I所定义，其中该等试剂各视情况经保护基取代，以得到化合物**20**。接著可如针对流程3所述自化合物**20**制备化合物**21**，随后移除B上之保护基(若存在)。



流程5

流程5繪示用於合成化合物**21**之替代通用流程，其中A為H，且B、X¹、X²、X³、X⁴、環D及E如針對式I所定義。

化合物**22**可藉由用三氯化鋁處理化合物**4A** (例如如流程1中所述製備)來製備。

為了製備化合物**21** (其中B如針對式I所定義但不為氫)，化合物**23**可藉由使化合物**22**與諸如以下試劑反應來製備：视情况经1-3个氟取代之C1-

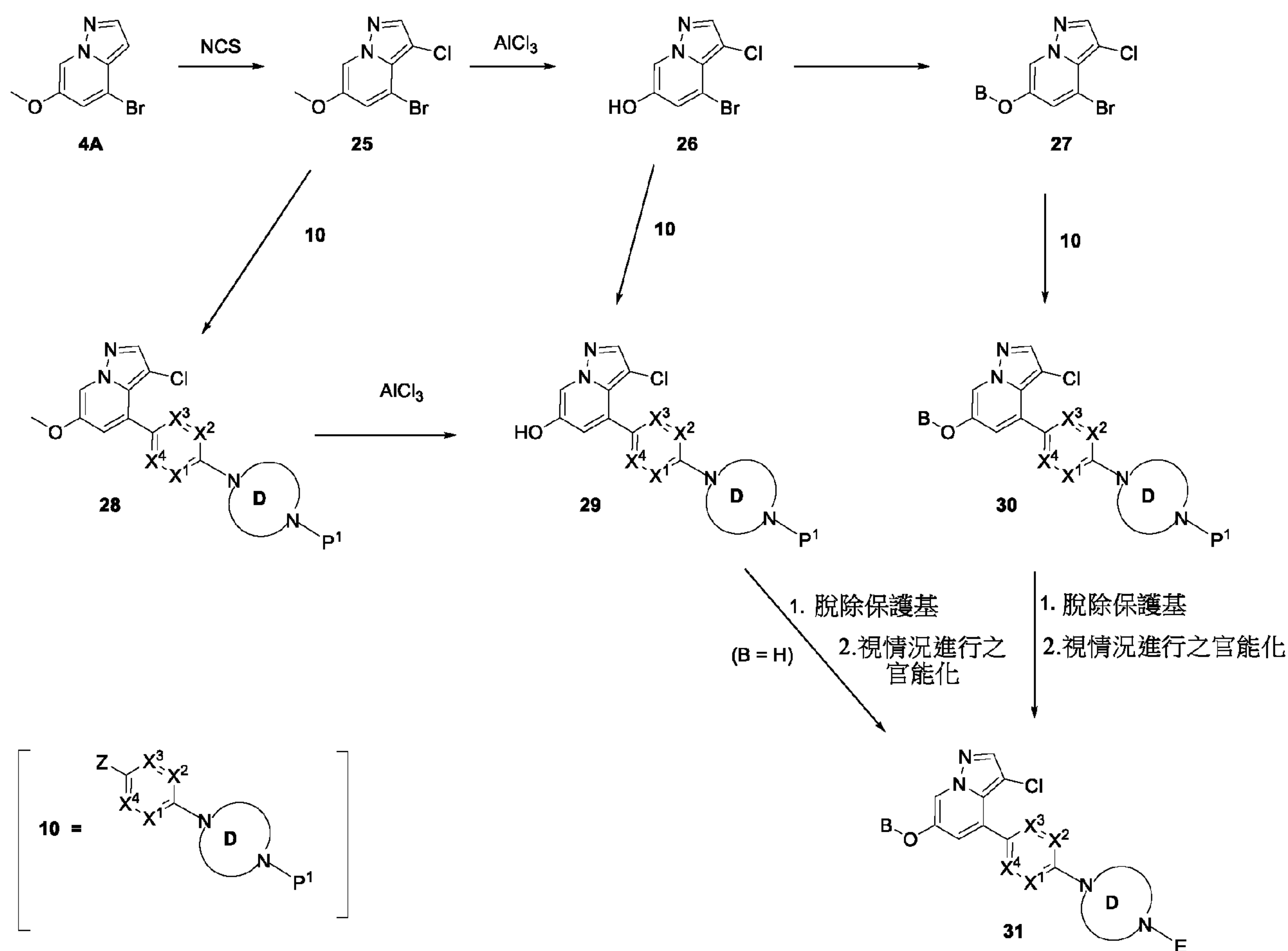
C6烷基-X、經基C2-C6烷基-X、二經基C3-C6烷基-X、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-X、(R^1R^2N)C1-C6烷基-X (其中 R^1 及 R^2 如針對式I所定義)、hetAr¹C1-C3烷基-X、(C3-C6環烷基)C1-C3烷基-X、(hetCyc^a)C1-C3烷基-X或hetCyc^a-X，其中hetAr¹及hetCyc^a如針對式I所定義且X為離去原子或基團(諸如鹵離子或三氟甲磺酸酯)，其中該等試劑各視情況經保護基(例如第三丁基二甲基矽烷基，若B基團具有一或兩個其他經基)取代。舉例而言，當B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基時，化合物可藉由使化合物**22**與C1-C6烷基-X (其中該烷基視情況經1-3個氟取代且X為鹵素，諸如Br或Cl，或離去基，諸如三氟甲磺酸酯)反應來製備。

可使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在無機鹼存在下，例如Pd(PPh₃)₄及Na₂CO₃，在二噁烷中，在高溫下)，藉由使化合物**23**與酮酸酯**13** (其中X¹、X²、X³及X⁴如針對式I所定義；L²為離去基，諸如三氟甲磺酸酯或鹵離子)；Z為-B(OR^x)(OR^y)且R^z及R^y為H或(1-6C)烷基，或R^x及R^y連同其所連接之原子一起形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代的5至6員環)反應來製備化合物**24**。

為了製備其中B為氫之化合物**21**，化合物**24**可如上文所述藉由使化合物**22**直接與化合物**13**反應來製備。

化合物**20**可藉由使化合物**24**與化合物**15** (其中P¹為胺基保護基)在適當S_NAr條件下(例如視情況在諸如K₂CO₃之鹼存在下及在高溫下)偶合來製備。

化合物**21**可根據針對流程3所述之方法自化合物**20**製備。



流程6

流程6繪示用於合成化合物**31**之通用流程，其中A為C1，且B、X¹、X²、X³、X⁴、環D及E如針對式I所定義。

化合物**25**可藉由用三氯化鋁處理化合物**4A** (例如如流程1中所述製備)來製備。

化合物**26**可藉由用三氯化鋁處理化合物**25**製備。

為了製備化合物**31** (其中B如針對式**I**所定義但不為氫)，化合物**27**可藉由使化合物**26**與諸如以下試劑反應來製備：視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基-X、羥基C2-C6烷基-X、二羥基C3-C6烷基-X、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-X、(R¹R²N)C1-C6烷基-X (其中R¹及R²如針對式**I**所定義)、hetAr¹C1-C3烷基-X、(C3-C6環烷基)C1-C3烷基-X、(hetCyc^a)C1-C3烷基-X或hetCyc^a-X，其中hetAr¹及hetCyc^a針對式**I**所定

義且X為離去原子或基團(諸如鹵離子或三氟甲磺酸酯)，其中該等試劑各視情況經保護基(例如第三丁基二甲基矽烷基，若B基團具有一或兩個其他經基)取代。舉例而言，當B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基時，化合物可藉由使化合物**26**與C1-C6烷基-X (其中該烷基視情況經1-3個氟取代且X為鹵素，諸如Br或Cl，或離去基，諸如三氟甲磺酸酯)反應來製備。

可使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在無機鹼存在下，例如Pd(PPh₃)₄及Na₂CO₃，在二噁烷中，在高溫下)，藉由分別使化合物**25**、**26**及**27**與相應的酮酸酯化合物**10** (其中環D、X¹、X²、X³及X⁴如針對式**I**所定義；P¹為胺基保護基；Z為-B(OR^x)(OR^y)且R^z及R^y為H或(1-6C)烷基，或R^x及R^y連同其所連接之原子一起形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代的5至6員環)偶合來製備化合物**28** (其中基團B為甲基)、**29** (其中基團B為氫)及**30** (其中基團B不為氫)。

化合物**29**或**30**之環D上的保護基P¹可在標準條件下移除(例如可藉由在例如HCl酸性條件下處理化合物**29**或**30**來移除Boc基團)，以得到其中E為H的化合物**31**。或者，脫除保護基的環D可在標準條件(諸如下述)下經官能化(亦即與適當試劑反應或用適當試劑處理)以包括E基團，以得到化合物**31**，其中E如針對式**I**所定義，但其中E不為H。

流程1-6中所述之化合物**12**、**21**及**31**之環D可使用熟習此項技術者熟知的標準化學方法經官能化(亦即與適當試劑反應或用適當試劑處理)以包括E基團，其中E為針對式**I**所定義之除氫之外的任何E基團。如本文所用，術語「官能化」係指使其中E為氫之式**12**、**21**或**31**化合物與適當試劑

反應或用適當試劑處理以得到其中E如針對式I所定義但不為氫之式**12**、**21**或**31**化合物的方法步驟。

舉例而言，其中E為視情況經一至三個氟取代之(C1-C6烷基)C(=O)-；視情況經一至三個氟取代之(羥基C2-C6烷基)C(=O)-；(C1-C6烷氧基)C(=O)-；(C3-C6環烷基)C(=O)- (其中該環烷基視情況經(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基或5至6員雜芳基環取代，該雜芳基環具有1-3個獨立地選自N及O的環雜原子)；Ar¹(C1-C6烷基)C(=O)- (其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代)；hetAr²(C1-C6烷基)C(=O)- (其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代)；或hetCyc¹(C1-C6烷基)C(=O)-的式I化合物可如下獲得：使用習知的醯胺鍵形成條件，例如用活化劑(例如HATU)處理相應羧酸，用相應羧酸處理環D脫除保護基之化合物**12** (亦即其中E為氫的化合物**12**)，隨後在適當溶劑(諸如DMA)中，在鹼(例如胺鹼，諸如DIEA)存在下添加環D脫除保護基之化合物**12** (亦即其中E為H)，以得到官能化化合物**12** (亦即，在此情況下，為如下化合物**12**：其中E為視情況經一至三個氟取代之(C1-C6烷基)C(=O)-；視情況經一至三個氟取代之(羥基C2-C6烷基)C(=O)-；(C1-C6烷氧基)C(=O)-；(C3-C6環烷基)C(=O)- (其中該環烷基視情況經(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-或5至6員雜芳基環取代，該雜芳基環具有1-3個獨立地選自N及O的環雜原子)；Ar¹(C1-C6烷基)C(=O)- (其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代)；hetAr²(C1-C6烷基)C(=O)- (其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代)；或hetCyc¹(C1-C6烷基)C(=O)-)。化合物**21**及**31**可使用相同化學方法製備官能化化合物**21**及**31** (亦即在此情況下，分別為如下化合物**21**及

31，其中E為視情況經一至三個氟取代之(C1-C6烷基)C(=O)-；視情況經一至三個氟取代之(羥基C2-C6烷基)C(=O)-；(C1-C6烷氧基)C(=O)-；(C3-C6環烷基)C(=O)- (其中該環烷基視情況經(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-或5至6員雜芳基環取代，該雜芳基環具有1-3個獨立地選自N及O之環雜原子)；Ar¹(C1-C6烷基)C(=O)- (其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代)；hetAr²(C1-C6烷基)C(=O)- (其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或(C1-C6)烷氧基取代)；或hetCyc¹(C1-C6烷基)C(=O)-)。

作為另一實例，其中E為hetCyc¹C(=O)-或R³R⁴NC(=O)-的式I化合物可如下製備：首先在DIEA存在下且在諸如DCM之溶劑中，用三光氣活化化合物**12** (亦即其中E為H)之環D中的經脫除保護基之環氮，隨後添加具有式hetCyc¹-H或R³R⁴NH之胺試劑(其中hetCyc¹-H為具有1-2個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4至6員飽和雜環，其中該環具有至少一個環N原子且「-H」表示該氫位於環氮原子上，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷氧基的取代基取代)，以得到官能化化合物**12** (亦即在此情況下，為其中E為hetCyc¹C(=O)-或R³R⁴NC(=O)-的化合物**12**)。化合物**21**及**31**可使用相同化學方法製備官能化化合物**21**及**31** (亦即在此情況下，分別為化合物**21**及**31**，其中E為hetCyc¹C(=O)-或R³R⁴NC(=O)-)。

作為另一實例，其中E為視情況經一至三個氟取代之C1-C6烷基、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar¹C1-C6烷基-、hetAr²C1-C6烷基- (其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代)或hetCyc¹C1-C6烷基-的式I化合物可藉由在環境溫度或高溫下、在溶劑中、在諸如DIEA之鹼存在下用具有式C1-C6烷基-X (視情況經一至三個氟取代)、

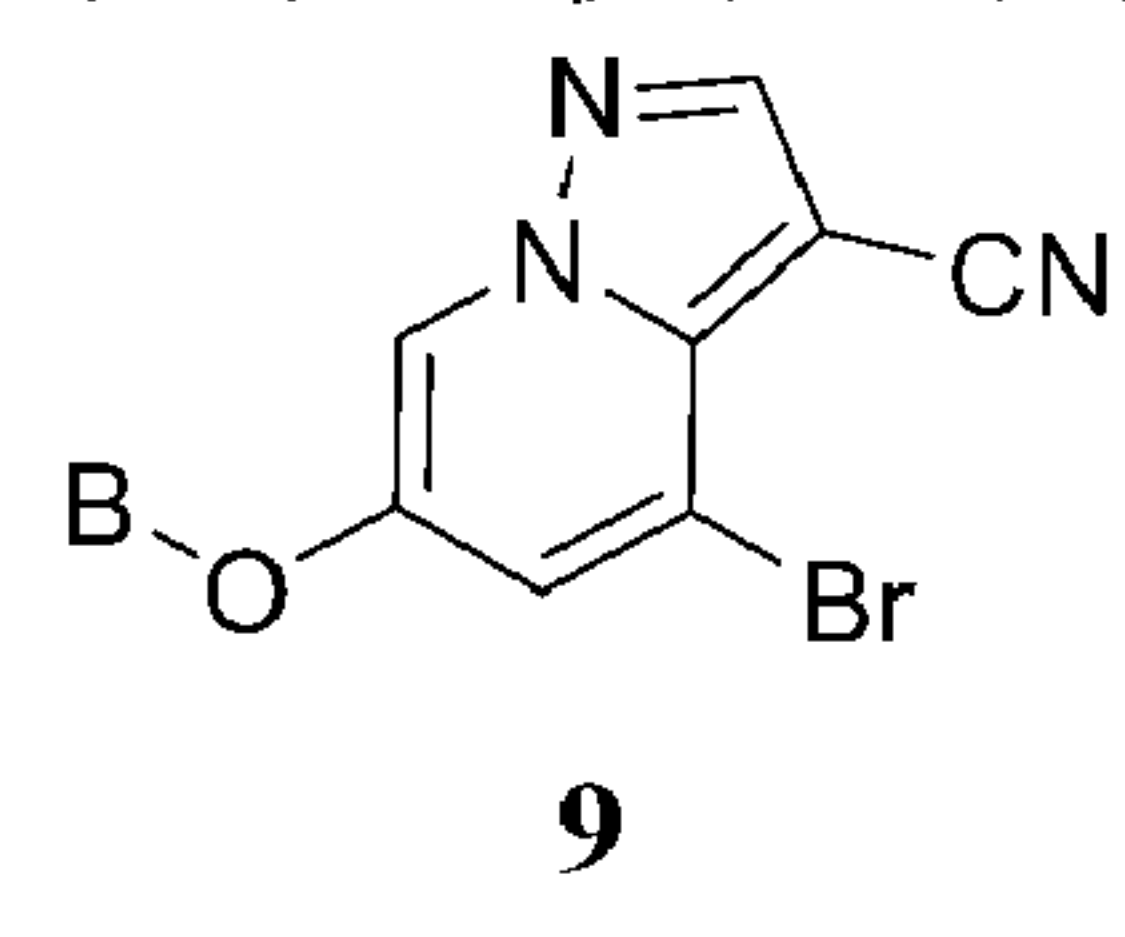
(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-X (視情況經1-3個氟取代)、Ar¹C1-C6烷基-X、hetAr²C1-C6烷基-X或hetCyc¹C1-C6烷基-X (其中X為Br或Cl)之相應試劑處理脫除保護基之化合物**12** (亦即其中E為H)來製備，以得到官能化合物**12** (亦即在此情況下為如下化合物**12**：其中E為視情況經一至三個氟取代之C1-C6烷基、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、Ar¹C1-C6烷基-、hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代，或hetCyc¹C1-C6烷基-)。化合物**21**及**31**可使用相同化學方法製備官能化合物**21**及**31** (亦即在此情況下，分別為如下化合物**21**及**31**：其中E為視情況經一至三個氟取代之C1-C6烷基、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar¹C1-C6烷基-、hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代，或hetCyc¹C1-C6烷基-)。

作為另一實例，其中E為視情況經一至三個氟取代之C1-C6烷基、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar¹C1-C6烷基-、hetAr²C1-C6烷基- (其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代)或hetCyc¹C1-C6烷基-的式I化合物可藉由在還原劑(例如NaBH(AcO)₃)存在下用相應醛(例如視情況經一至三個氟取代之(C1-C5烷基)(C=O)H；視情況經一至三個氟取代之(C1-C6烷氧基)(C1-C5烷基)C(=O)H；Ar¹(C1-C5烷基)C(=O)H；hetAr²(C1-C5烷基)C(=O)H；或hetCyc¹(C1-C5烷基)-C(=O)H)處理脫除保護基之化合物**12** (亦即其中E為H)來製備，以得到官能化合物**12** (亦即，在此情況下為如下化合物**12**，其中E為視情況經一至三個氟取代之C1-C6烷基；視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；Ar¹C1-C6烷基-、hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代，或hetCyc¹C1-C6烷基-)。化合物**21**及**31**可使用相同化學

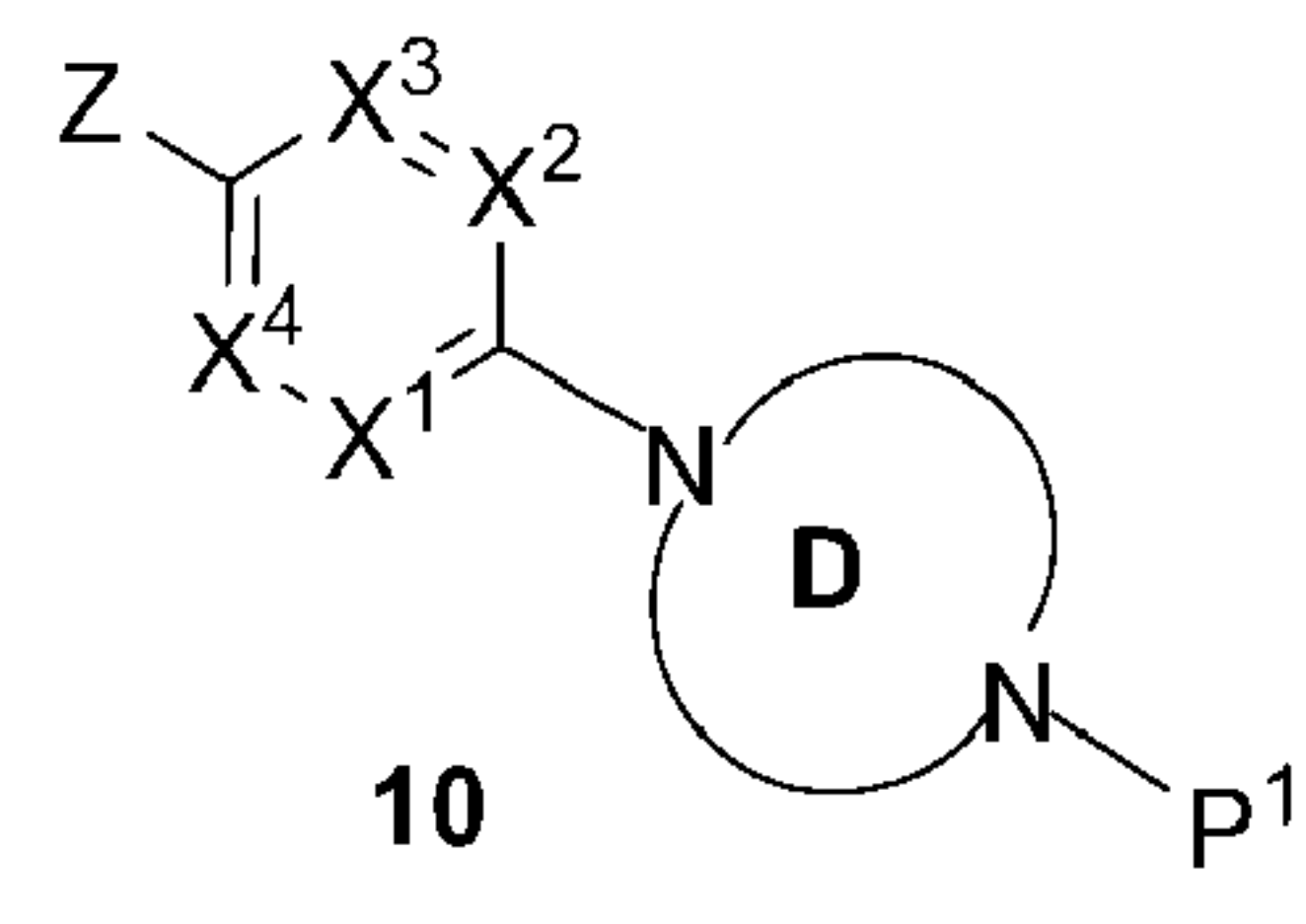
方法製備官能化化合物**21**及**31** (亦即在此情況下，分別為如下化合物**21**及**31**：其中E為視情況經一至三個氟取代之C1-C6烷基、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar¹C1-C6烷基-、hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代，或hetCyc¹C1-C6烷基-)。

相應地，本文亦提供一種製備如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法，包含：

(a)對於其中E為H、A為CN、-CH₂CN或-CH(CN)CH₃且B、X¹、X²、X³、X⁴及環D如針對式I所定義的式I化合物而言，在鈀催化劑及視情況存在之配位體存在下且在鹼存在下，使具有下式的相應化合物**9**

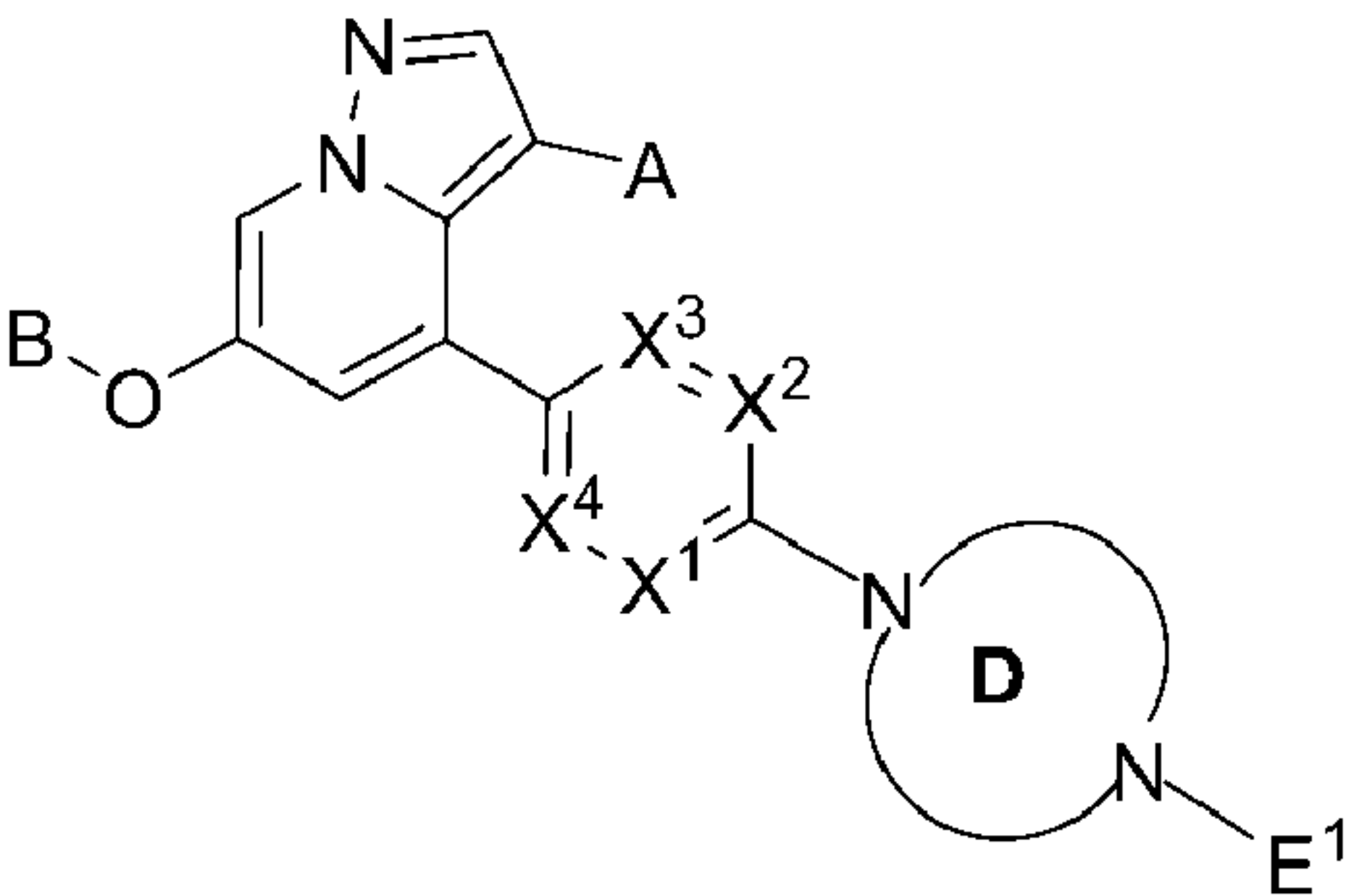


其中B如針對式I所定義，與式**10**之相應酮酸酯偶合



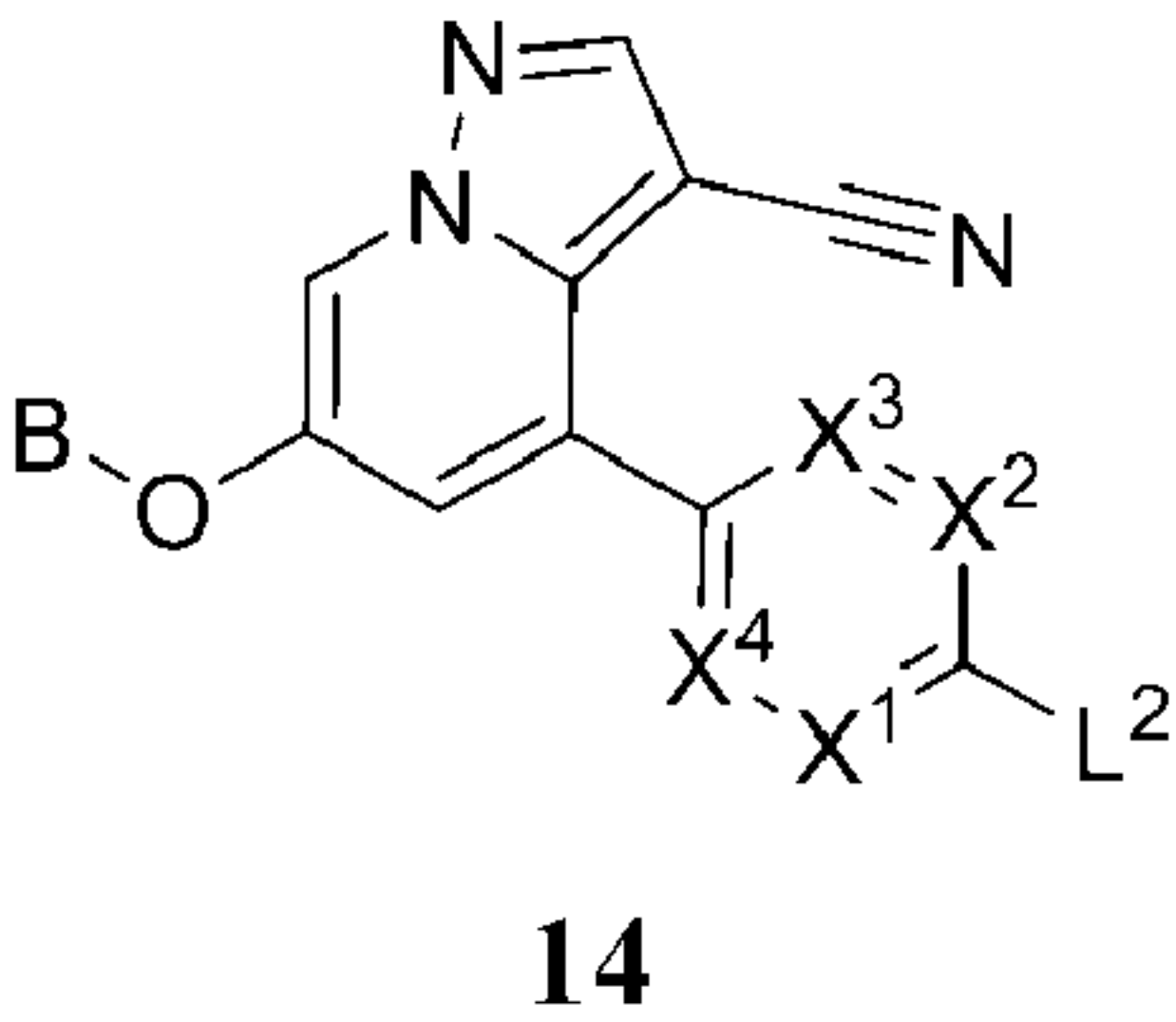
其中P¹為胺基保護基，Z為-B(OR^x)(OR^y)，其中R^x及R^y為H或C1-C6烷基，或R^x及R^y連同其所連接之原子一起形成視情況經1-4個選自C1-C3烷基之取代基取代的5至6員環，且X¹、X²、X³及X⁴如針對式I所定義，隨後移除保護基；或

(b)對於其中A、B、X¹、X²、X³、X⁴、環D及E如針對式I所定義，但其中E不為氫的式I化合物而言，使下式之相應化合物官能化

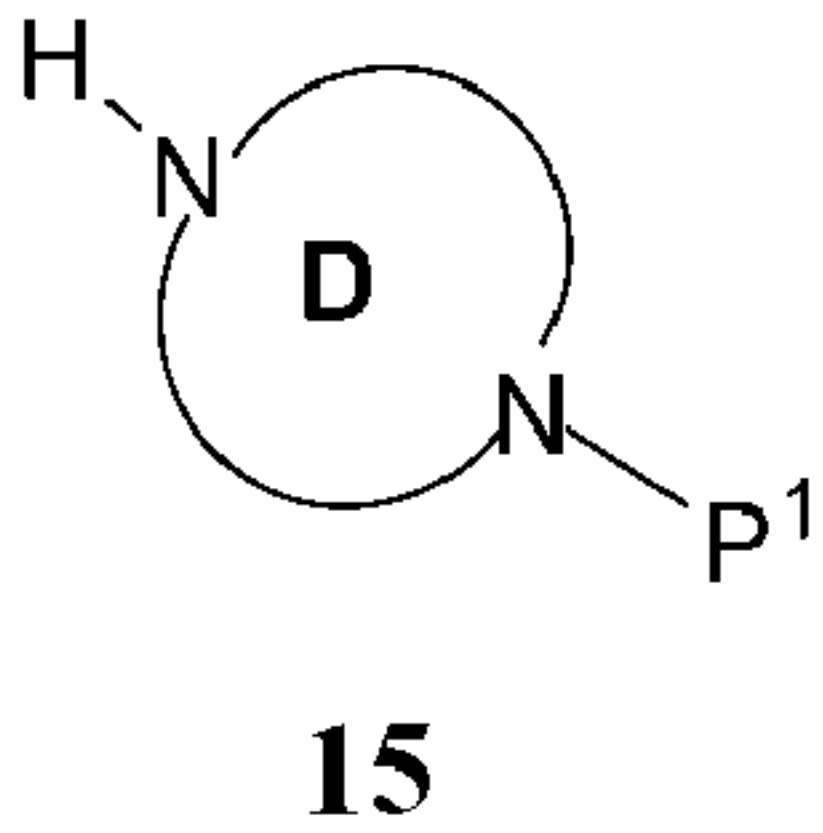


其中A、環D、B、X¹、X²、X³及X⁴如針對式I所定義且E¹為氫；或

(c)對於其中A為CN且環D、B、X¹、X²、X³、X⁴及E如針對式I所定義的式I化合物而言，使相應的式14化合物

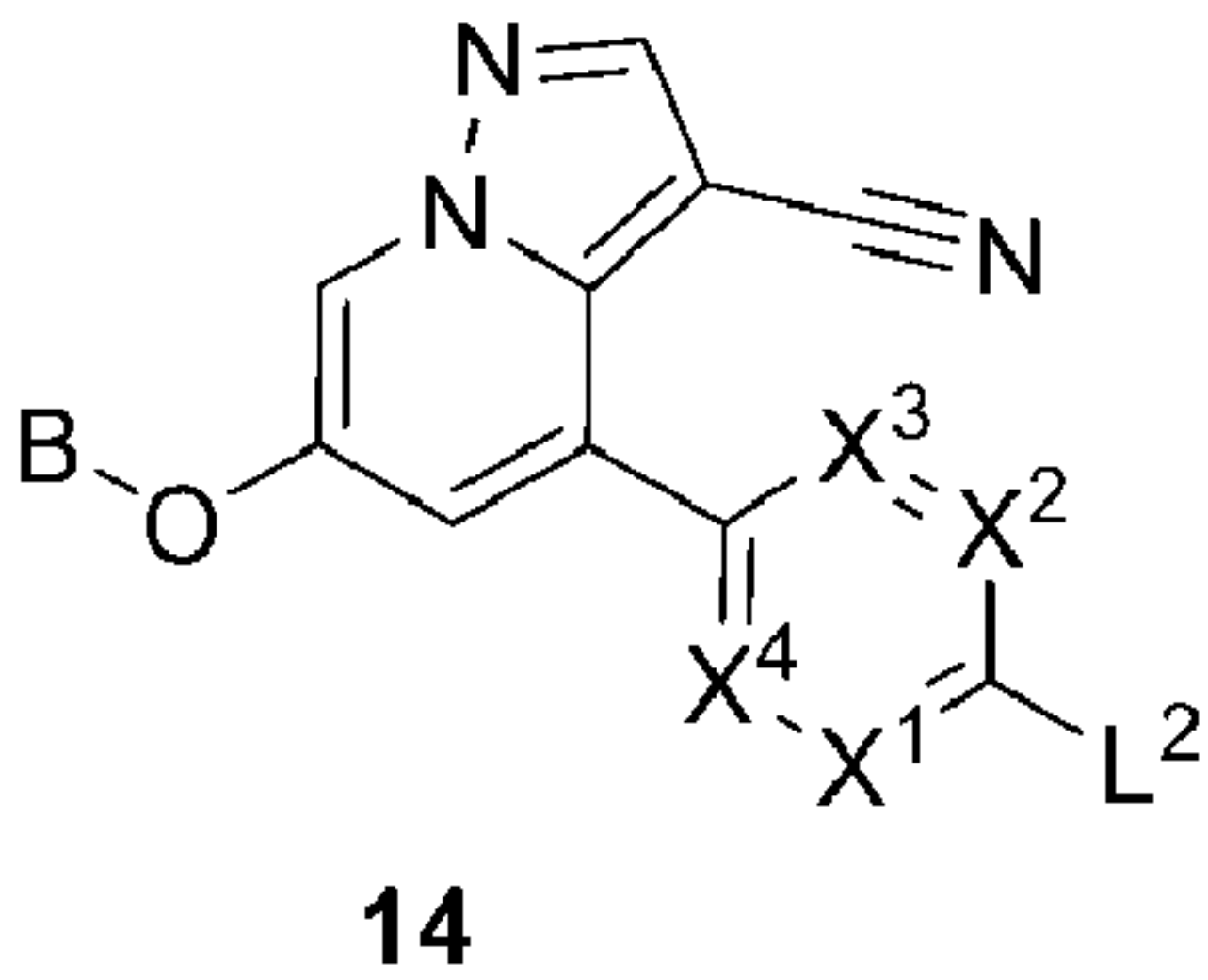


其中B、X¹、X²、X³及X⁴如針對式I所定義且L²為離去基或原子，與式15化合物反應

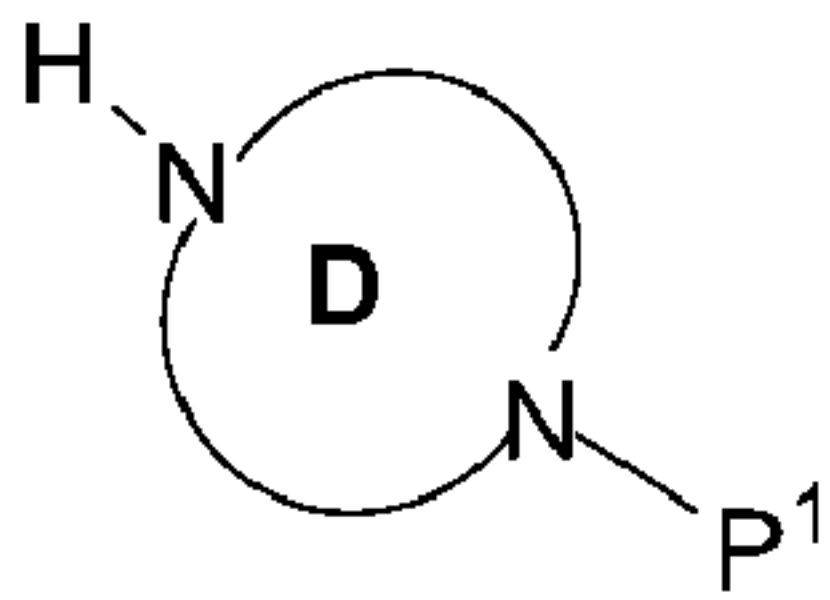


其中P¹為胺基保護基，隨後移除保護基P¹且視情況使環D官能化；或

(d)對於其中E為H、A為CN且B、X¹、X²、X³、X⁴及環D如針對式I所定義的式I化合物而言，使式14化合物

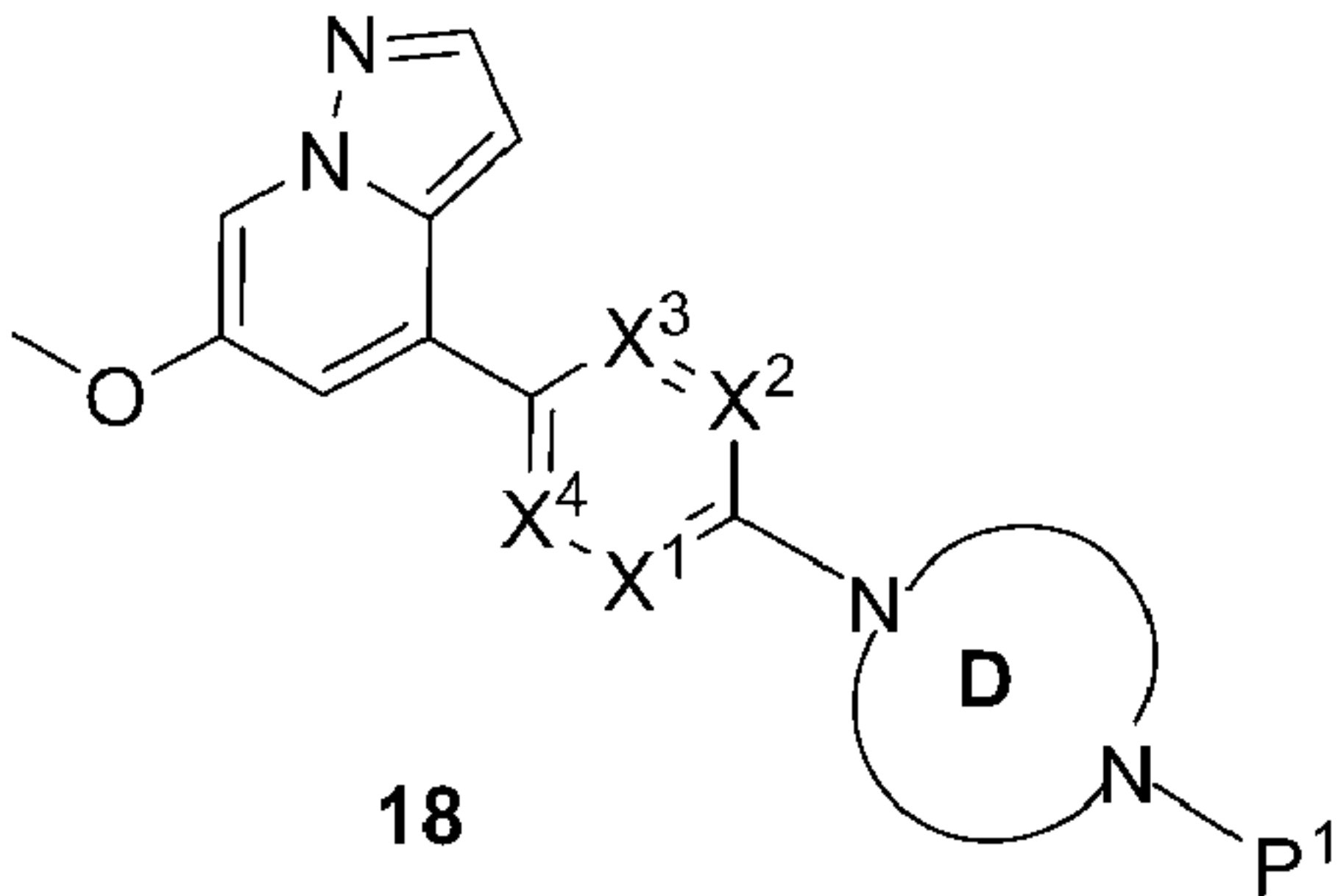


其中L²為離去基或原子且B、X¹、X²、X³及X⁴如針對式I所定義，與式15化合物偶合

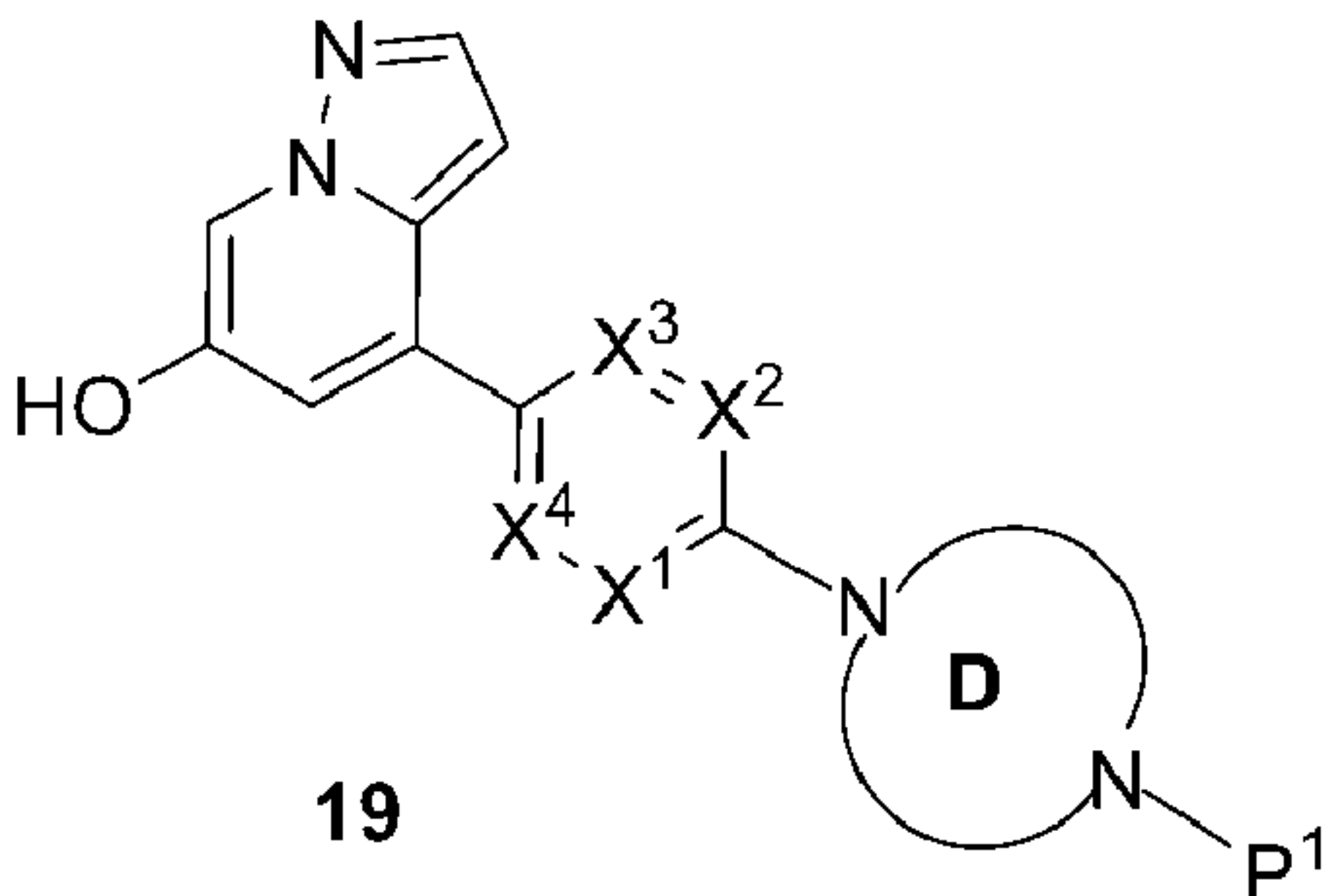


其中 P^1 為胺基保護基，隨後移除保護基 P^1 ；或

(e)對於其中A為H、B為H且 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、環D及E如針對式I所定義的式I化合物而言，用三氯化鋁處理式**18**化合物



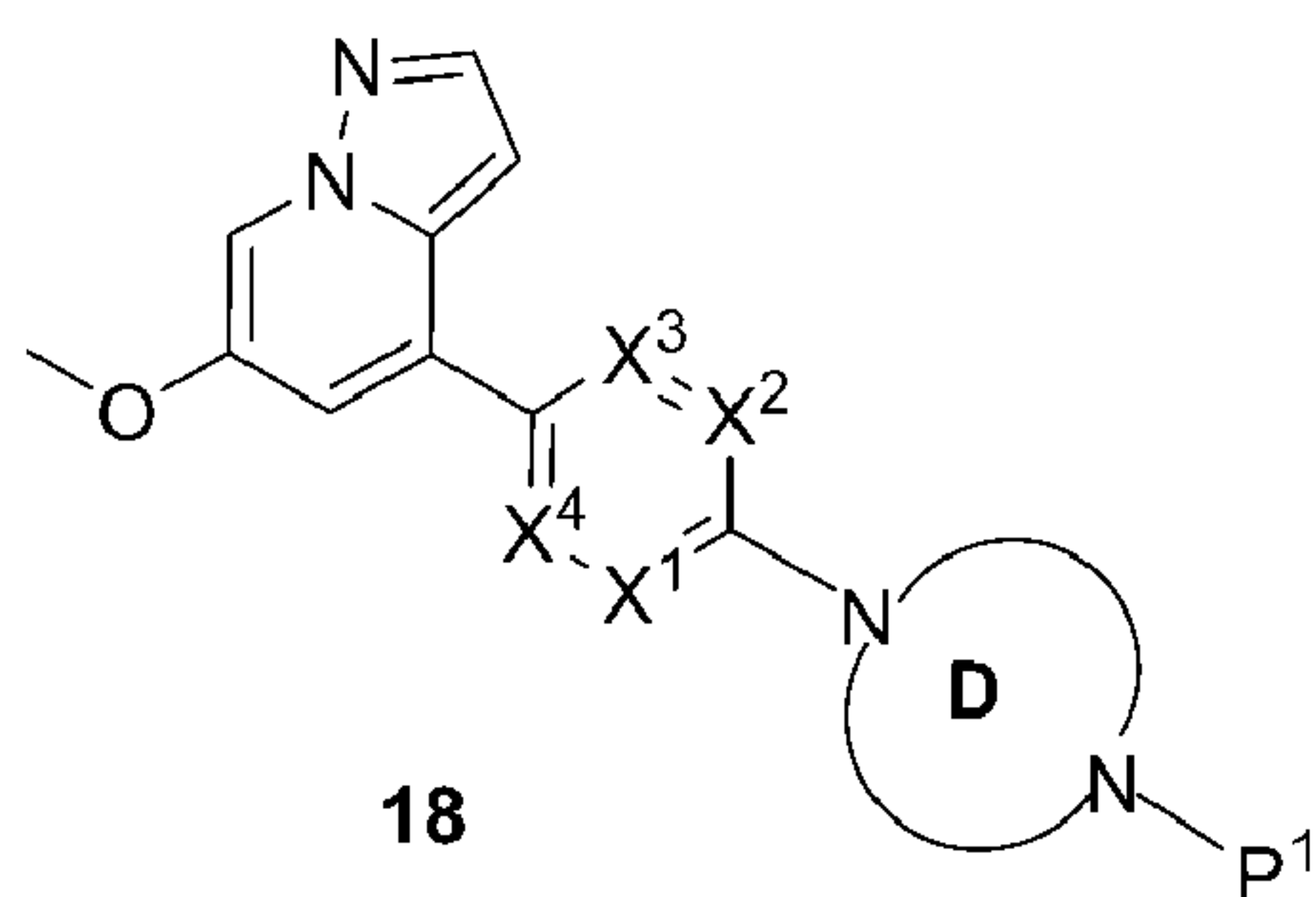
其中 P^1 為胺基保護基且 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、環D如針對式I所定義，以得到化合物**19**



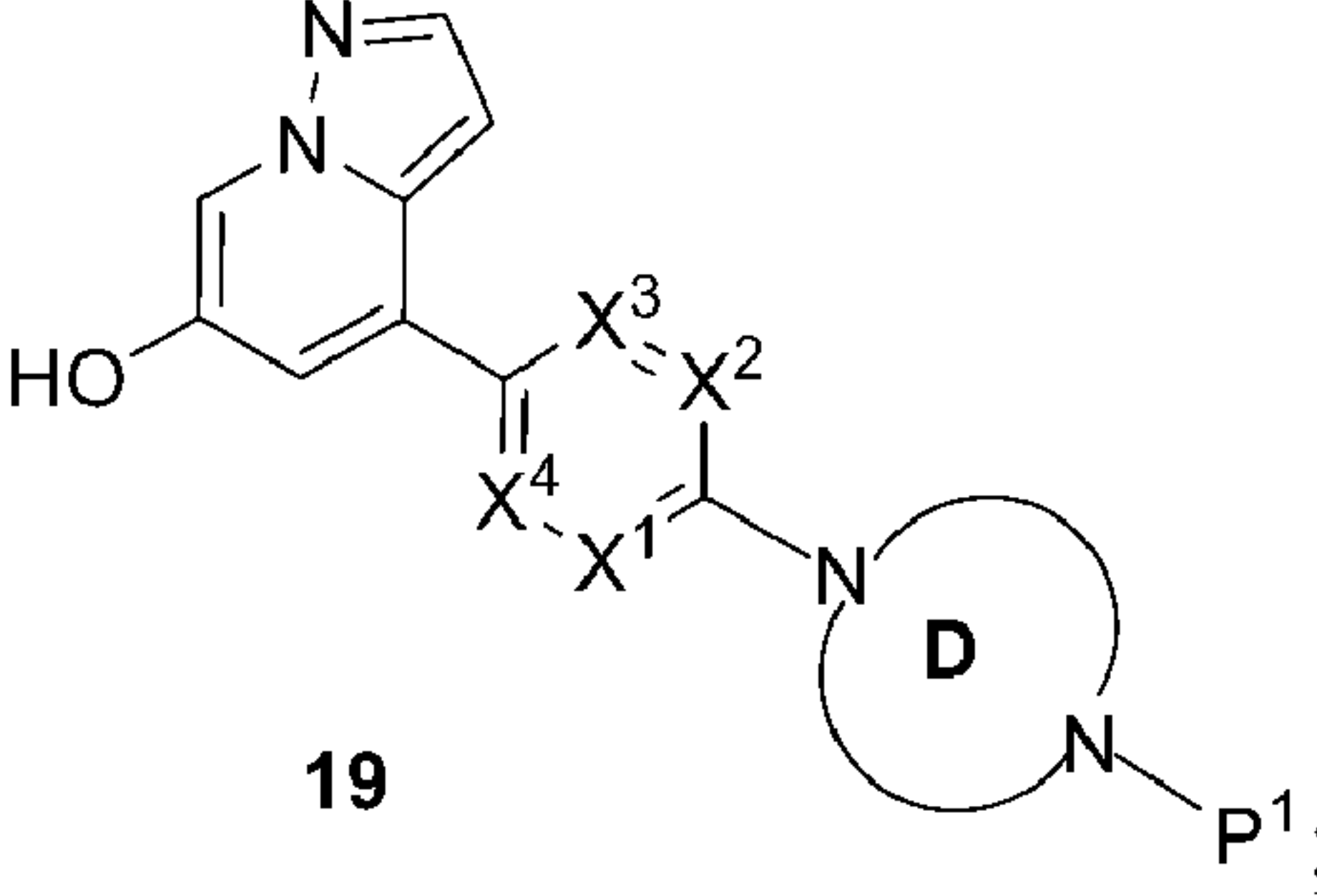
其中環D、 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 如針對式I所定義且 P^1 為胺基保護基；隨後移除保護基 P^1 且視情況使環D官能化；或

(f)對於式I化合物而言，其中A為H、B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基、羥基C2-C6烷基、二羥基C3-C6烷基、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、(R^1R^2N)C1-C6烷基、(hetAr¹)C1-C3烷基、(C3-C6環烷基)C1-C3烷基、(hetCyc^a)C1-C3烷基或hetCyc^a，其中 R^1 、 R^2 、hetAr¹、hetCyc^a、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、環D及E如針對式I所定義，

(i)式**18**化合物

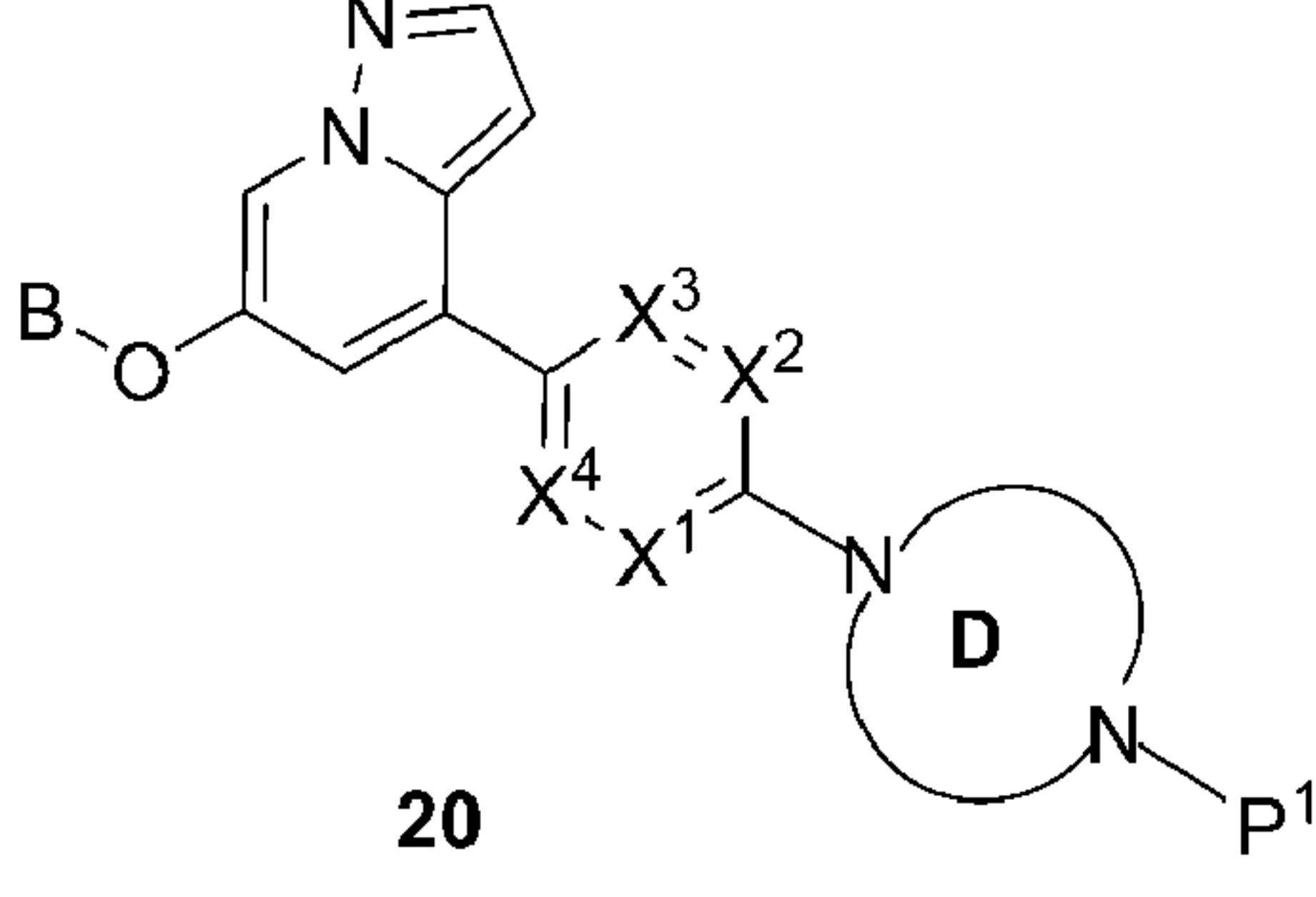


其中 P^1 為胺基保護基且 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及環D如針對式I所定義，用三氯化鋁處理，以得到化合物19



其中環D如針對式I所定義， P^1 為胺基保護基，且 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 如針對式I所定義；

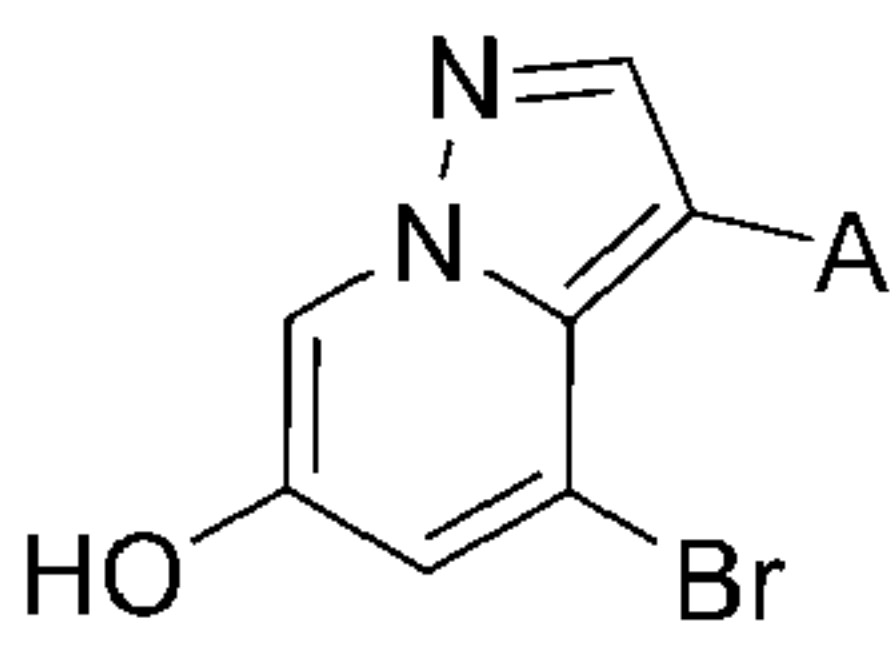
(ii)在鹼存在下使化合物19與視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基-X、經基C2-C6烷基-X (其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代)、二經基C3-C6烷基-X、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-X、 $(R^1R^2N)C1-C6$ 烷基-X、 $(hetAr^1)C1-C3$ 烷基-X、(C3-C6環烷基)C1-C3烷基-X、 $(hetCyc^a)C1-C3$ 烷基-X或 $hetCyc^a-X$ (其中 R^1 、 R^2 、 $hetAr^1$ 及 $hetCyc^a$ 如針對式I所定義且X為離去原子或基團，諸如鹵離子或三氟甲磺酸酯)反應，以得到化合物20



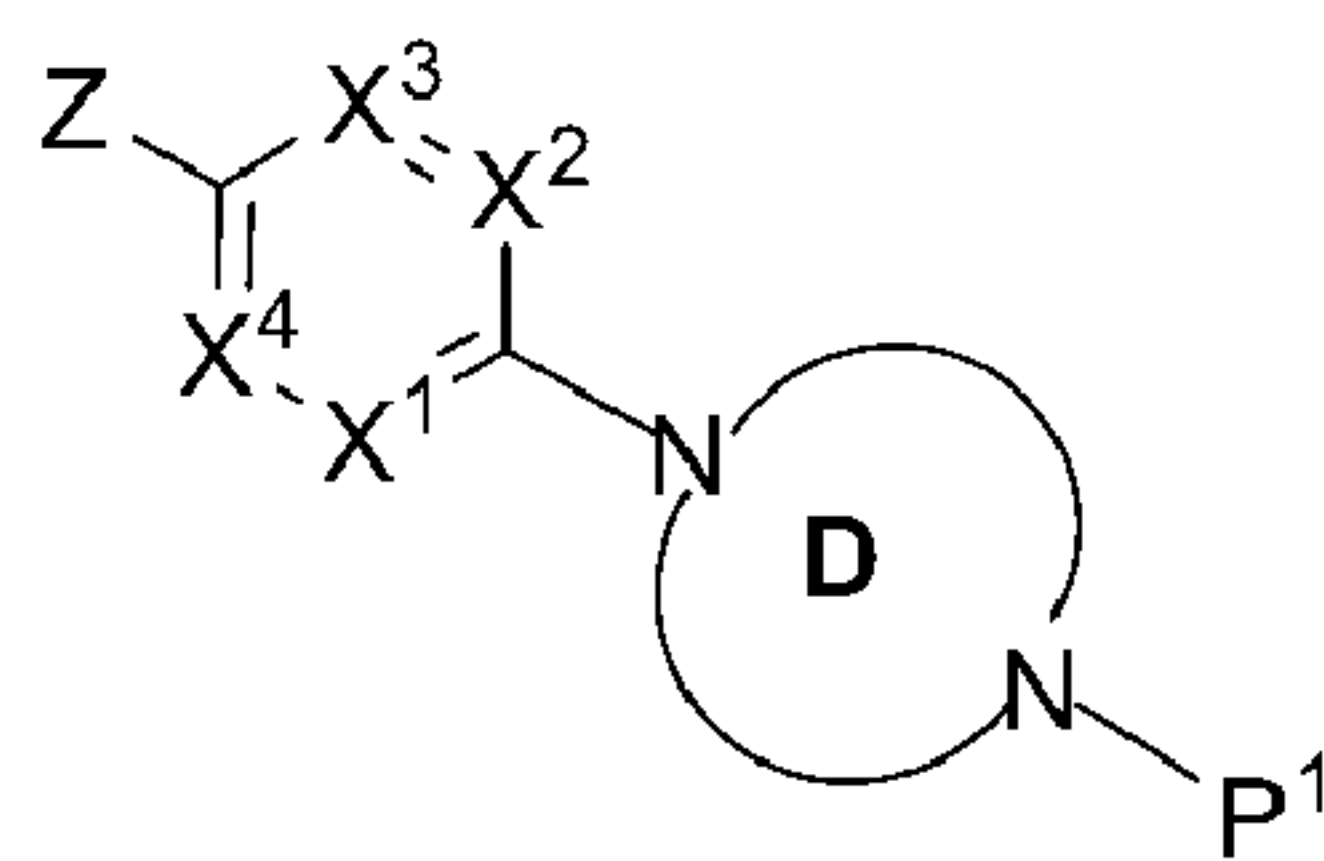
其中環D如針對式I之D所定義， P^1 為胺基保護基， X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4

如針對式**I**所定義且B為視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基、經基C2-C6烷基、二經基C3-C6烷基、視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、(R¹R²N)C1-C6烷基、(hetAr¹)C1-C3烷基、(C3-C6環烷基)C1-C3烷基、(hetCyc^a)C1-C3烷基或hetCyc^a，其中R¹、R²、hetAr¹、hetCyc^a如針對式**I**所定義，隨後移除保護基P¹且視情況使環D官能化；或

(g)對於其中A為H或Cl、B為H且X¹、X²、X³、X⁴、環D及E如針對式**I**所定義的式**I**化合物而言，下式化合物

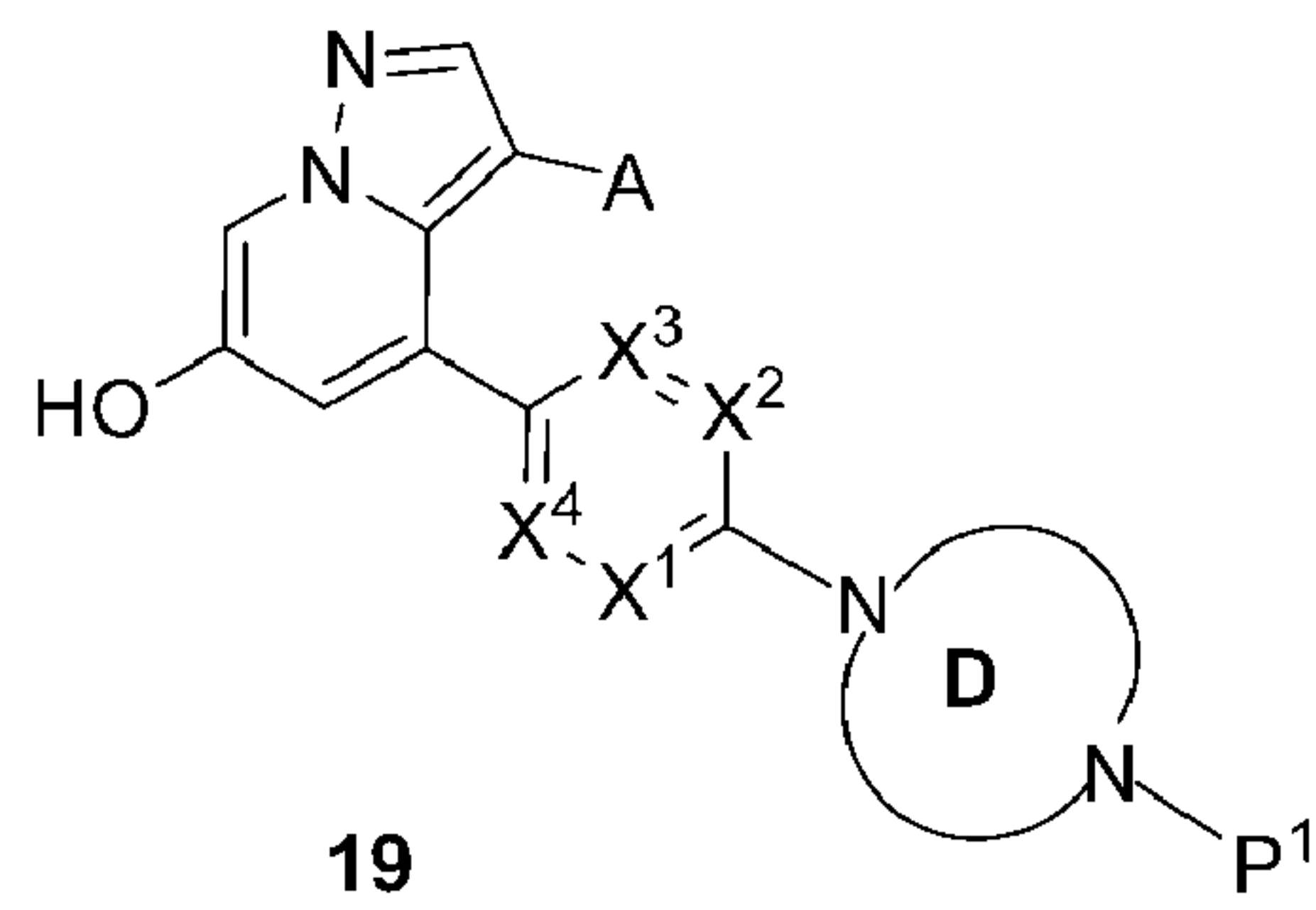


其中A為H或Cl，用式**10**之相應酮酸酯處理



10

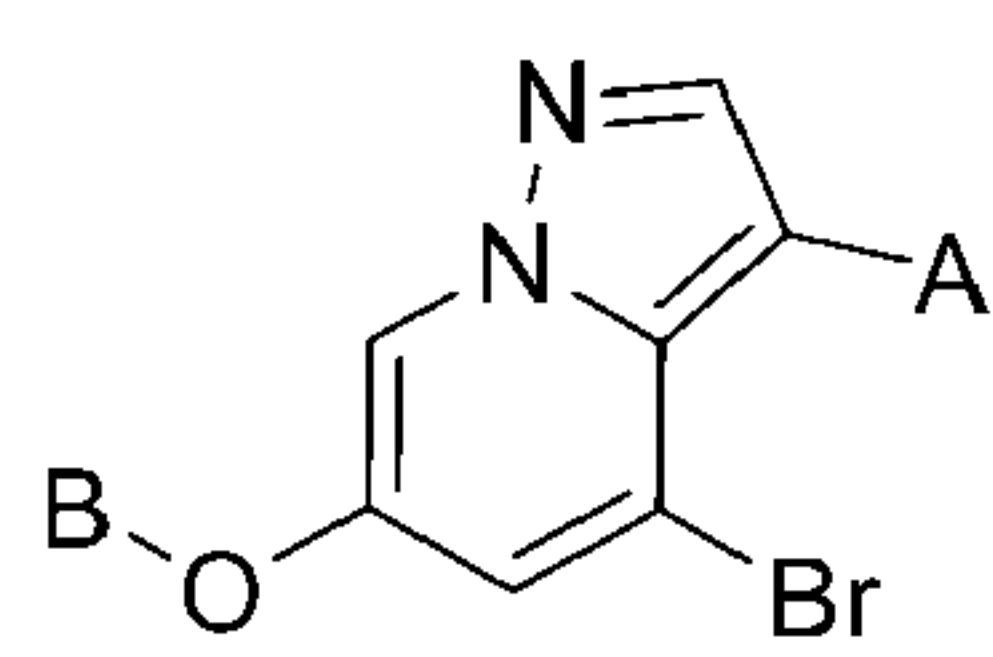
其中環D、X¹、X²、X³及X⁴如針對式**I**所定義；P¹為胺基保護基；Z為-B(OR^x)(OR^y)且R^z及R^y為H或(1-6C)烷基，或R^x及R^y連同其所連接之原子一起形成視情況經1-4個選自C1-C3烷基之取代基取代的5至6員環，以得到式**19**化合物



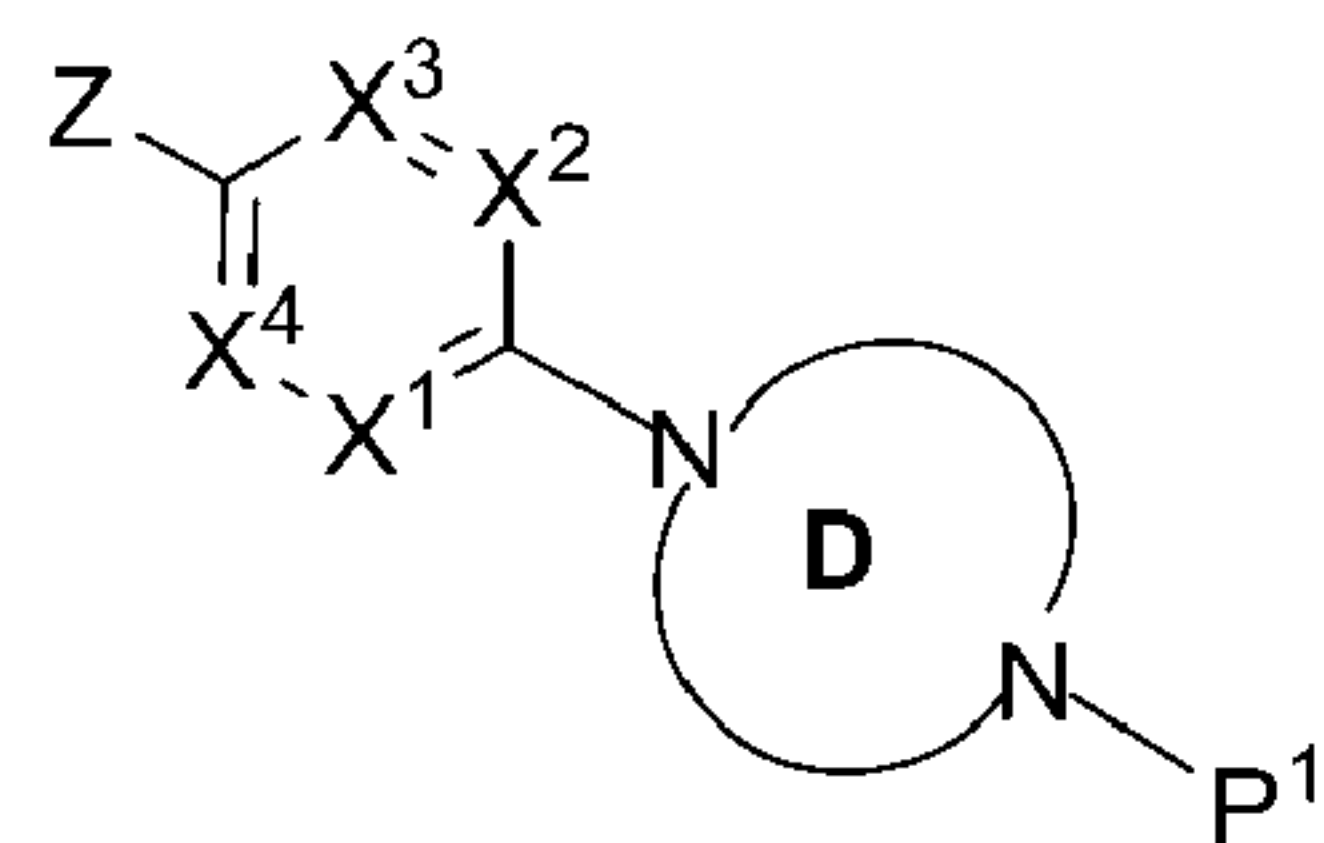
19

其中環D、X¹、X²、X³及X⁴如針對式**I**所定義，P¹為胺基保護基且A為H或Cl，隨後移除保護基P¹且視情況使環D官能化；或

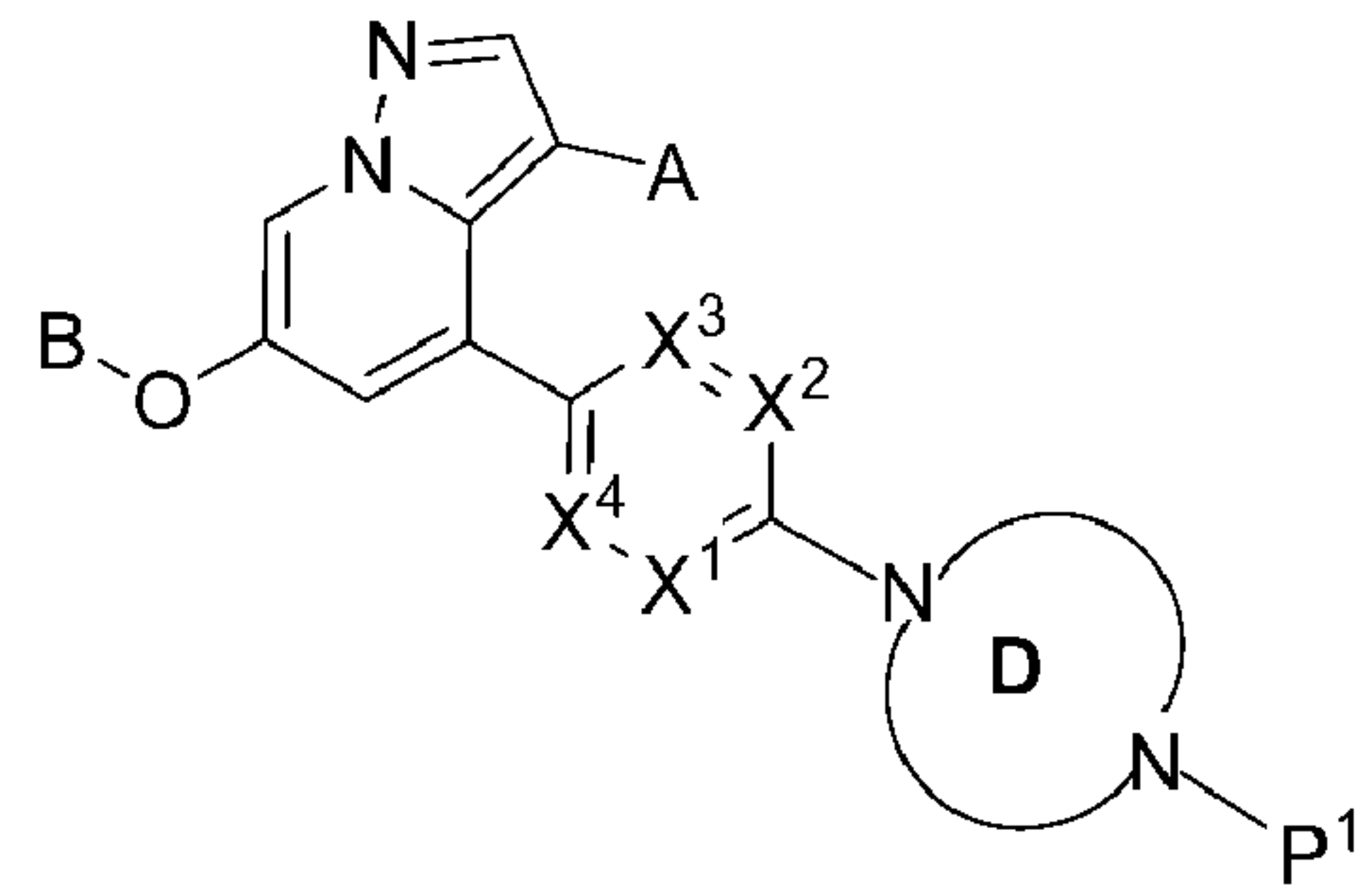
(h)對於其中A為H或Cl且B、X¹、X²、X³、X⁴、環D及E如針對式I所定義的式I化合物而言，在鈀催化劑及視情況存在之配位體存在下且在鹼存在下，使下式化合物



其中A為H或Cl，且B如針對式I所定義，與式10之相應酮酸酯偶合

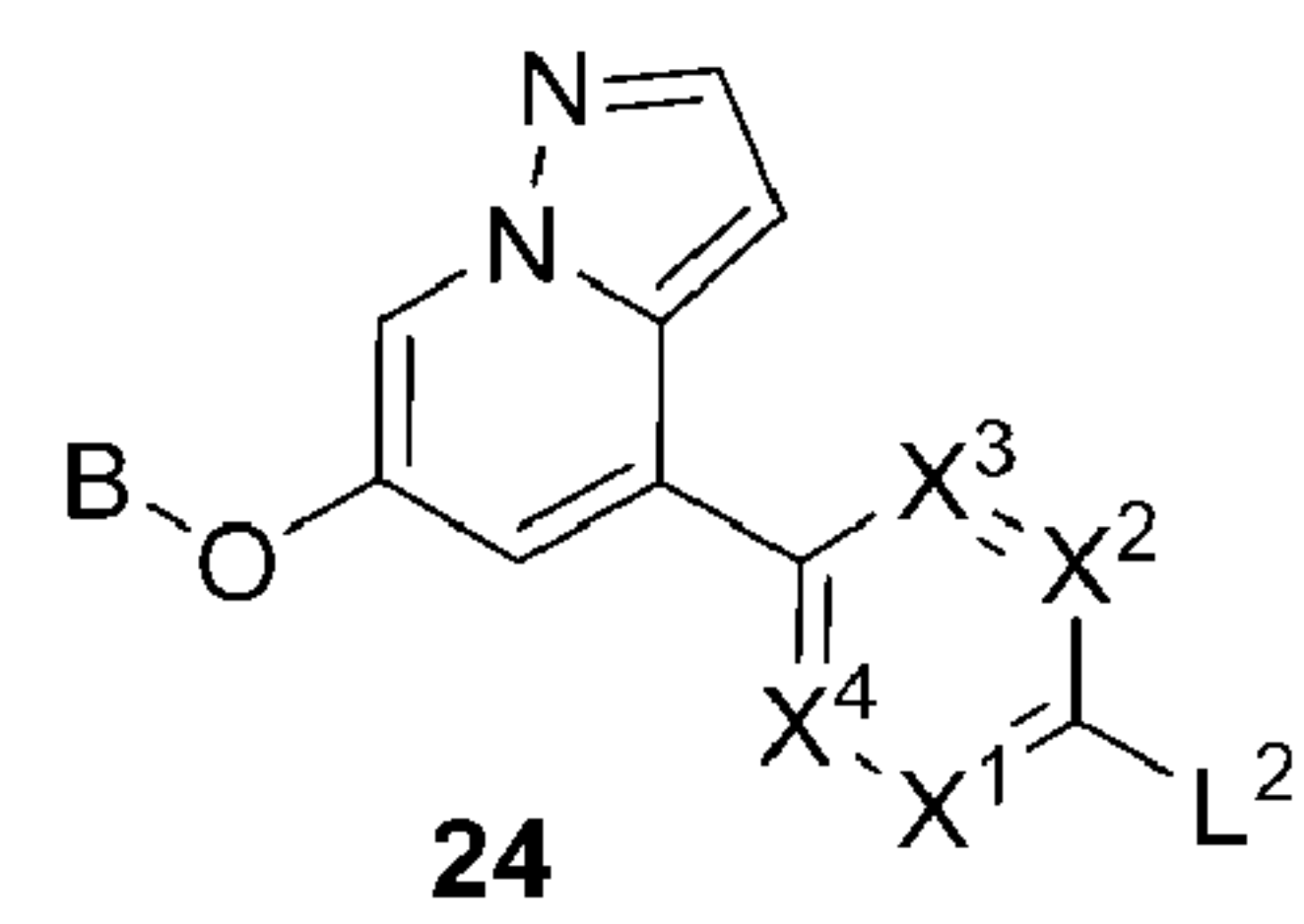


其中環D、X¹、X²、X³及X⁴如針對式I所定義；P¹為胺基保護基，且Z為-B(OR^x)(OR^y)且R^z及R^y為H或(1-6C)烷基，或R^x及R^y連同其所連接之原子一起形成視情況經1-4個選自C1-C3烷基之取代基取代的5至6員環，以得到下式化合物

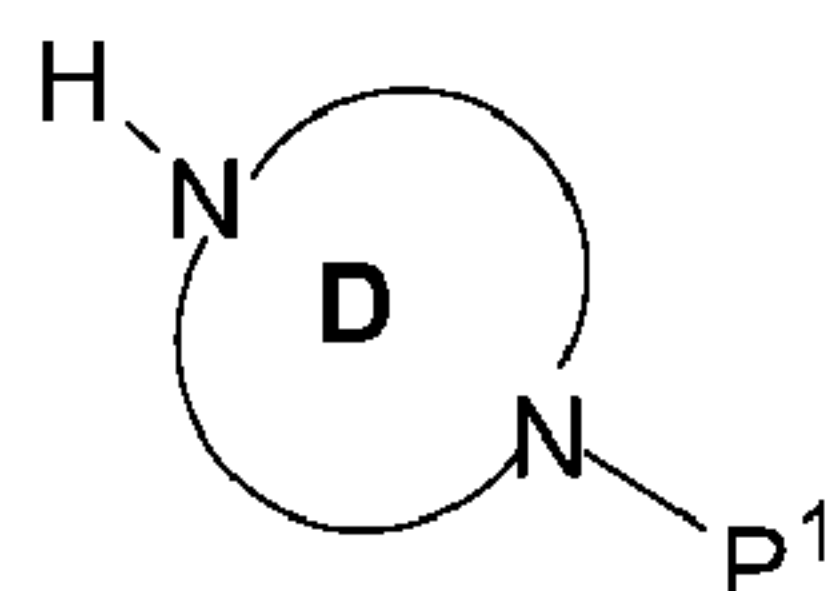


其中環D、X¹、X²、X³、X⁴及B如針對式I所定義；A為H或Cl；且P¹為胺基保護基；隨後移除保護基P¹且視情況使環D官能化；

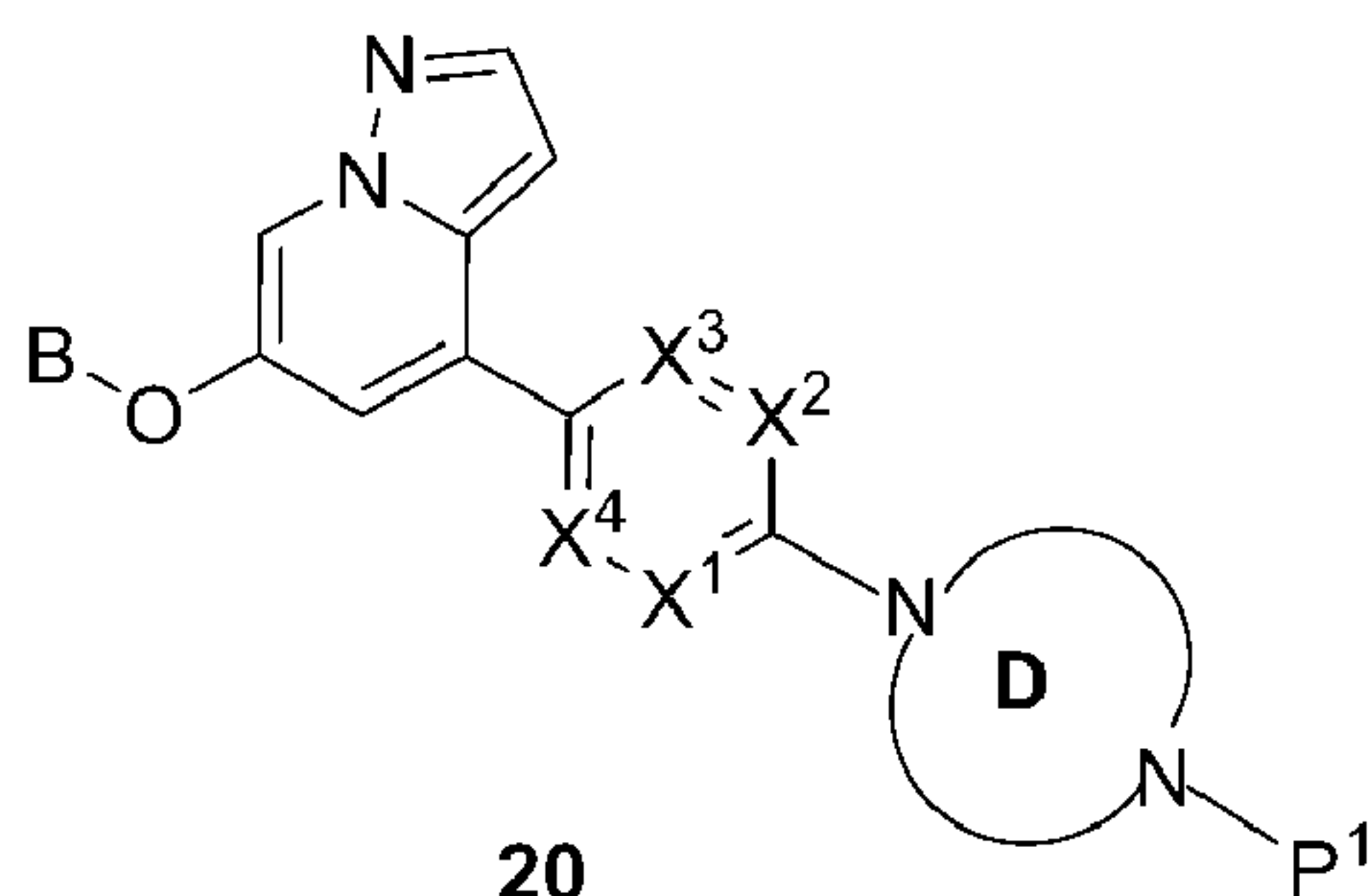
(i)對於其中A為H且B、X¹、X²、X³、X⁴、環D及E如針對式I所定義的式I化合物而言，使式24化合物



其中 L^2 為離去基且 B 、 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 如針對式**I**所定義，與式**15**化合物偶合



其中 P^1 為胺基保護基且環**D**如式**I**所定義，以得到式**20**化合物



其中 P^1 為胺基保護基，且環**D**、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 B 如針對式**I**所定義，隨後移除保護基 P^1 且視情況使環**D**官能化；及

移除任何其他保護基團(若存在)且視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所用，術語「胺基保護基」係指通常用於阻斷或保護胺基、同時使化合物之其他官能基發生反應的基團衍生物。適用於本文所述任何方法中之保護基團實例包括胺基甲酸酯、醯胺、烷基及芳基、亞胺，以及多種 N -雜原子衍生物，其可移除而使所需胺基再生。胺基保護基團之非限制性實例為乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧羰基(「**Boc**」)、苯甲氧羰基(「**CBz**」)及9-芴基亞甲基氧基羰基(「**Fmoc**」)。此等基團及其他保護基團之其他實例見於T. W. Greene等人，*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: Wiley Interscience, 2006中。

羥基可用任何方便的羥基保護基保護，例如如T. W. Greene等人，*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: Wiley Interscience, 2006中所述。實例包括苯甲基、三苯甲基、矽烷基醚及其類

似物。

任何上述方法中所述之化合物中的氮原子可用任何方便的氮保護基保護，例如如 Greene 及 Wuts 編，「Protecting Groups in Organic Synthesis」，第2版, New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991中所述。氮保護基團之實例包括醯基及烷氧基羰基，諸如第三丁氧羰基(BOC)、苯氧基羰基及[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基(SEM)。

測試化合物充當RET抑制劑之能力可藉由實例A中所述之分析加以證明。IC₅₀值展示於表5中。

在一些實施例中，本文所提供之化合物展現有力的選擇性RET抑制。舉例而言，本文所提供之化合物針對野生型RET及選擇RET突變體(包括KIF5B-RET融合體及V804M守門基因突變)展現奈莫耳濃度效能，針對相關激酶的活性最低。

在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物選擇性地靶向RET激酶。舉例而言，相對於另一種激酶或非激酶標靶，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可以選擇性地靶向RET激酶。

在一些實施例中，相對於另一種激酶，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物對RET激酶展現至少30倍選擇性。舉例而言，相對於另一種激酶，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物對RET激酶展現至少40倍選擇性；至少50倍選擇性；至少60倍選擇性；至少70倍選擇性；至少80倍選擇性；至少90倍選擇性；至少100倍選擇性；至少200倍選擇性；至少300倍選擇性；至少400倍選擇性；至少500倍選擇性；至少600倍選擇性；至少700倍選擇性；至少800倍選擇性；至少900倍選擇性；或至少1000倍選擇性。在一些實施例中，在細胞分析(例如如本文所

提供的細胞分析)中，相對於另一種激酶量測針對RET激酶的選擇性。

在一些實施例中，相對於KDR激酶，本文所提供之化合物可以展現針對RET激酶(例如VEGFR2)之選擇性。在一些實施例中，在守門基因突變效能無損失的情況下，相對於KDR激酶，觀測到針對RET激酶的選擇性。在一些實施例中，與抑制KIF5B-RET相比，相對於KDR激酶之選擇性為至少10倍(例如至少40倍選擇性；至少50倍選擇性；至少60倍選擇性；至少70倍選擇性；至少80倍選擇性；至少90倍選擇性；至少100倍選擇性；至少150倍選擇性；至少200倍選擇性；至少250倍選擇性；至少300倍選擇性；至少350倍選擇性；或至少400倍選擇性)(亦即該等化合物針對KIF5B-RET的效能比KDR更強)。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的約30倍。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的至少100倍。在一些實施例中，對RET激酶的選擇性為KDR激酶的至少150倍。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的至少400倍。不受任何理論束縛，咸信強效KDR激酶抑制為靶向RET之多重激酶抑制劑(MKI)之間的特點且可為使用此類化合物所觀測到之劑量限制毒性之來源。

在一些實施例中，V804M抑制類似於對野生型RET所觀測到之抑制。舉例而言，V804M抑制在野生型抑制之約2倍(例如約5倍、約7倍、約10倍)內(亦即該等化合物針對野生型RET及V804M之效能類似)。在一些實施例中，在酶分析(例如如本文所提供的酶分析)中，相對於另一種激酶量測對野生型或V804M RET激酶的選擇性。在一些實施例中，本文所提供之化合物對RET突變細胞展現選擇性細胞毒性。

在一些實施例中，本文所提供之化合物展現腦及/或中樞神經系統

(CNS)通透性。此類化合物能夠穿越血腦障壁且抑制腦及/或其他CNS結構中之RET激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物在治療有效量下能夠穿越血腦障壁。舉例而言，治療患有癌症(例如RET相關癌症，諸如RET相關腦癌或CNS癌症)的患者可包括向該患者投與(例如經口投與)該化合物。在一些此類實施例中，本文所提供之化合物適用於治療原發腦腫瘤或轉移性腦腫瘤。

在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物展現高GI吸收率、低清除率及低藥物-藥物相互作用潛在性中之一或多者。

式I化合物適用於治療可用RET激酶抑制劑治療之疾病及病症，諸如RET相關疾病及病症，例如增殖性病症，諸如癌症，包括血液癌症及實體腫瘤，以及胃腸病症，諸如IBS。

如本文所用，術語「治療(treat)」或「治療(treatment)」係指治療性或姑息性措施。有益或所需臨床結果包括(但不限於)與疾病或病症或病狀相關之症狀的完全或部分緩解、疾病程度之減輕、疾病狀態穩定(亦即不惡化)、疾病進展延遲或減緩、疾病狀態(例如疾病之一或多種症狀)改善或緩和，以及緩解(無論部分或全部)，無論可偵測或不可偵測。「治療」亦可意謂存活期與未接受治療之預期存活期相比延長。

如本文所用，術語「個體(subject)」、「個體(individual)」或「患者」可互換使用，係指任何動物，包括哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類動物及人類。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，個體已經歷及/或展現所治療及/或預防之疾病或病症的至少一種症狀。在一些實施例中，個體已經鑑別或診斷患有RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量出現

調節異常的癌症(RET相關癌症)(例如如使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組所確定)。在一些實施例中，該個體患有對RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈陽性的腫瘤(例如使用管制機構批准的分析或套組所確定)。該個體可為患有腫瘤的個體，該腫瘤對RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈陽性(例如使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組鑑別為陽性)。該個體可為其腫瘤存在RET基因、RET蛋白質或其表現或活性或含量之調節異常的個體(例如其中使用管制機構批准(例如FDA批准)的套組或分析鑑別該腫瘤如所述)。在一些實施例中，該個體懷疑患有RET相關癌症。在一些實施例中，該個體之臨床記錄表明，該個體患有其中RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量存在調節異常之腫瘤(且視情況，臨床記錄表明該個體應用本文提供之任何組合物治療)。在一些實施例中，該患者為兒科患者。

如本文所用，術語「兒科患者」係指診斷或治療時，年齡不到21歲的患者。術語「兒科」可進一步分成多個亞群，包括：新生兒(自出生至生命第一個月)；嬰兒(1個月直至兩歲)；兒童(兩歲直至12歲)；及青少年(12歲至21歲(直至但不包括第二十二個生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 第15版 Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996；Rudolph AM等人，*Rudolph's Pediatrics*, 第21版, New York: McGraw-Hill, 2002；及Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 第2版，Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。在一些實施例中，兒科患者為出生至生命的前28天、29日齡至小於兩歲、兩歲至小於12歲，或12歲至21歲(直至但不包括第二十

二個生日)。在一些實施例中，兒科患者為出生至生命的前28天、29日齡至小於1歲、一月齡至小於四月齡、三月齡至小於七月齡、六月齡至小於1歲、1歲至小於2歲、2歲至小於3歲、2歲至小於七歲、3歲至小於5歲、5歲至小於10歲、6歲至小於13歲、10歲至小於15歲，或15歲齡至小於22歲。

在某些實施例中，式I化合物適用於預防如本文所定義之疾病及病症(例如自體免疫疾病、發炎疾病及癌症)。如本文所用，術語「預防」意謂預防如本文所述之疾病或病狀之全部或部分發作、復發或擴散，或其症狀。

如本文所用，術語「RET相關疾病或病症」係指與RET基因、RET激酶(本文亦稱為RET激酶蛋白質)或其任一者(例如一或多者)之表現或活性或含量之調節異常(例如本文所述之RET基因、RET激酶、RET激酶域或其任一者之表現或活性或含量的任何類型之調節異常)相關或具有該調節異常的疾病或病症。RET相關疾病或病症之非限制性實例包括例如癌症及胃腸病症，諸如大腸急躁症(IBS)。

如本文所用，術語「RET相關癌症」係指與RET基因、RET激酶(本文亦稱為RET激酶蛋白質)或其任一者之表現或活性或含量之調節異常相關或具有該調節異常的癌症。RET相關癌症之非限制性實例描述於本文中。

片語「RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如引起融合蛋白表現之RET基因易位；相較於野生型RET蛋白質，引起包括至少一個胺基酸缺失之RET蛋白質表現的RET基因中之缺失；引起具有一或多個點突變之RET蛋白質表現的RET基因中

之突變，或RET mRNA之替代剪接形式，其產生的RET蛋白質相較於野生型RET蛋白質，在RET蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失)或RET基因擴增，該RET基因擴增引起RET蛋白質過度表現或自分泌活性，該自分泌活性來源於RET基因在細胞中之過度表現，從而使RET蛋白質之激酶域(例如RET蛋白質之組成性活性激酶域)在細胞中的活性出現病原性增強。作為另一實例，RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為編碼RET蛋白質之RET基因中的突變，該RET蛋白質具有組成性活性或相較於由不包括突變之RET基因編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起含有包括功能性激酶域之RET第一部分與搭配物蛋白質(亦即，非RET)之第二部分的融合蛋白表現。在一些實例中RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為一種RET基因與另一種非RET基因發生基因易位的結果。融合蛋白之非限制性實例描述於表1中。RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失之非限制性實例描述於表2中。RET激酶蛋白質突變(例如點突變)之其他實例為RET抑制劑抗性突變。RET抑制劑抗性突變之非限制性實例描述於表3及4中。

術語「野生型(wildtype)」或「野生型(wild-type)」描述一種核酸(例如RET基因或RET mRNA)或蛋白質(例如RET蛋白質)，其發現於不患有RET相關疾病(例如RET相關癌症)(且視情況亦無出現RET相關疾病之增強風險及/或未懷疑患有RET相關疾病)的個體中，或發現於細胞或組織中，該細胞或組織來自不患有RET相關疾病(例如RET相關癌症)(且視情況亦無出現RET相關疾病之增強風險及/或未懷疑患有RET相關疾病)的個

體。

術語「管制機構」係指國家批准醫藥劑之醫療用途的國家機構。舉例而言，管制機構之非限制性實例為美國食品和藥物管理局(FDA)。

本文提供一種治療需要此類治療之患者之癌症(例如RET相關癌症)的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。舉例而言，本文提供治療需要此類治療之患者之RET相關癌症的方法，該方法包含a)偵測該患者之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及b)投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種融合蛋白。RET基因融合蛋白之非限制性實例描述於表1中。在一些實施例中，融合蛋白為KIF5B-RET。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET激酶蛋白質點突變/插入。RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失之非限制性實例描述於表2中。在一些實施例中，RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失係選自由M918T、M918V、C634W、V804L及V804M組成之群。在一些實施例中，式I化合物係選自i)實例編號1-20；ii)實例編號21-40；iii)實例編號41-60；iv)實例編號61-80；v)實例編號81-100；vi)實例編號101-120；vii)實例編號121-140；viii)實例編號141-160；ix)實例編號161-180；x)實例編號181-200；xi)實例編號201-220；xii)實例編號221-240；xiii)實例編號241-260；xiv)實例編號261-280；xv)實例編號281-300；xvi)實例編號301-320；xvii)實例編號321-340；xviii)實例編號341-360；xix)實例編號361-380；xx)實例編號381-400；xxi)實例編號401-420；

xxii) 實例編號 421-440 ; xxiii) 實例編號 441-460 ; xxiii) 實例編號 461-480 ; xxiv) 實例編號 481-500 ; xxv) 實例編號 501-520 ; xxvi) 實例編號 521-540 ; 或 xxvii) 實例編號 541-561 , 或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，癌症(例如 RET 相關癌症)為血液癌症。在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，癌症(例如 RET 相關癌症)實體腫瘤。在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，癌症(例如 RET 相關癌症)為肺癌(例如小細胞肺癌或非小細胞肺癌)、甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌、分化甲狀腺癌、復發甲狀腺癌或難治性分化甲狀腺癌)、甲狀腺腺瘤、內分泌腺體贅生物、肺腺癌、小氣管肺細胞癌瘤、2A 型或 2B 型多發性內分泌瘤(分別為 MEN2A 或 MEN2B)、嗜鉻細胞瘤、副甲狀腺增生、乳癌、乳腺癌、乳腺癌瘤、乳腺贅生物、結腸直腸癌(例如轉移性結腸直腸癌)、乳頭狀腎細胞癌、胃腸黏膜之神經節瘤病、發炎肌纖維母細胞瘤或子宮頸癌。在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，癌症(例如 RET 相關癌症)係選自以下群組：急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、青少年癌症、腎上腺皮質癌瘤、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、類癌瘤、不明原發癌瘤、心臟腫瘤、子宮頸癌、兒童期癌症、脊索瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性贅生物、位點贅生物、贅生物、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、膽管癌、乳腺管原位癌、胚胎腫

瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、輸卵管癌、骨骼之纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠期滋養細胞疾病、神經膠質瘤、毛細胞腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、胸部贅生物、頭頸部贅生物、CNS腫瘤、原發CNS腫瘤、心臟癌、肝細胞癌、組織細胞增多症、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多症(Langerhans cell histiocytosis)、喉癌、白血病、唇及口腔癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、巨球蛋白血症、骨骼之惡性纖維組織細胞瘤、骨肉瘤、黑色素瘤、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌、中線道癌、口腔癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤、蕈樣黴菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅生物、位點贅生物、贅生物、骨髓性白血病、骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、骨髓增生性贅生物、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、肺贅生物、肺癌、肺贅生物、呼吸道贅生物、支氣管癌、支氣管贅生物、口癌、口腔癌、唇癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、副鼻竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、腦垂體癌、漿細胞贅生物、胸膜肺母細胞瘤、妊娠及乳癌、原發中樞神經系統淋巴瘤、原發腹膜癌、前列腺癌、直腸癌、結腸癌、結腸贅生物、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞紮萊症候群(Sezary syndrome)、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、鱗狀頸癌、胃癌、T細胞

淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管移行細胞癌、不明原發癌瘤、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌及威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)。

在一些實施例中，血液癌症(例如作為RET相關癌症之血液癌症)係選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤(非霍奇金氏淋巴瘤)、霍奇金氏疾病(亦稱為霍奇金氏淋巴瘤)，及骨髓瘤，例如急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、慢性嗜中性白血球性白血病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)、前淋巴球性白血病(PML)、幼年型骨髓單核球性白血病(JMML)、成人T細胞ALL、AML伴三系骨髓發育不良(AML/TMDS)、混合系白血病(MLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生病(MPD)及多發性骨髓瘤(MM)。血液癌症之其他實例包括骨髓增生病(MPD)，諸如真性紅血球增多症(PV)、原發血小板減少症(ET)及特發性原發骨髓纖維化(IMF/IPF/PMF)。在一個實施例中，血液癌症(例如作為RET相關癌症之血液癌症)為AML或CMML。

在一些實施例中，癌症(例如RET相關癌症)為實體腫瘤。實體腫瘤(例如作為RET相關癌症之實體腫瘤)之實例包括例如甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌瘤、甲狀腺髓質癌)、肺癌(例如肺腺癌、小細胞肺癌)、胰臟癌、胰管癌瘤、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、前列腺癌、腎細胞癌、頭頸腫瘤、神經母細胞瘤及黑色素瘤。參見例如Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186。

在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：肺癌、乳頭狀甲狀

腺癌、髓質甲狀腺癌、分化甲狀腺癌、復發性甲狀腺癌、難治性分化甲狀腺癌、2A型或2B型多發性內分泌瘤(分別為MEN2A或MEN2B)、嗜鉻細胞瘤、副甲狀腺增生、乳癌、結腸直腸癌、乳頭狀腎細胞癌、胃腸黏膜之神經節瘤病，及子宮頸癌。

在一些實施例中，患者為人類。

式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物亦適用於治療RET相關癌症。

相應地，本文亦提供一種治療患者的方法，該患者經診斷患有或經鑑別患有RET相關癌症，例如本文所揭示之任一種例示性RET相關癌症，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或其醫藥組合物。

RET激酶、RET基因或其任一者(例如一或多種)之表現或活性或含量的調節異常能導致腫瘤發生。舉例而言，RET激酶、RET基因或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為RET激酶、RET基因或RET激酶域之易位、過度表現、活化、擴增或突變。易位可以包括涉及RET激酶域之易位，突變可以包括涉及RET配位體結合位點之突變，且擴增可為RET基因之擴增。其他調節異常可以包括RET mRNA剪接變異體及RET自分泌/旁分泌信號傳導，其亦能導致腫瘤發生。

在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括野生型RET激酶之過度表現(例如導致自分泌活化)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括染色體區段中之過度表現、活化、擴增或突變，該染色體區段包含RET基因或其一部分，包括例如激酶域部分，或能夠展現激

酶活性之一部分。

在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種染色體易位或倒位，從而產生RET基因融合體。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常為基因易位的結果，其中經表現之蛋白質為含有來自非RET搭配物蛋白質之殘基的融合蛋白，且包括最小的功能性RET激酶域。

RET融合蛋白之非限制性實例展示於**表1**中。

表1. 例示性RET融合搭配物及癌症

融合搭配物	非限制性例示性RET相關癌症
BCR	慢性骨髓單核球性白血病(CMML)
CLIP1	腺癌
KIF5B	NSCLC、卵巢癌、類施皮茨贅生物 (Spitzoid Neoplasms)；肺腺癌 ^{3、4、14、28} ；腺鱗癌瘤 ¹⁵
CCDC6（亦稱為PTC1、D10S170或H4）	NSCLC、結腸癌、乳頭狀甲狀腺癌；腺癌；肺腺癌；轉移性結腸直腸癌 ⁵ ；腺鱗癌瘤 ¹⁵ 、乳癌 ³⁰
PTC1ex9 (新穎CCDC6重排)	轉移性乳頭狀甲狀腺癌 ²
NCOA4（亦稱為PTC3、ELE1及RFG）	乳頭狀甲狀腺癌 ²¹ 、NSCLC、結腸癌、唾液腺癌、轉移性結腸直腸癌 ⁵ ；肺腺癌 ¹⁵ ；腺鱗癌瘤 ¹⁵ 、乳頭狀甲狀腺癌之彌漫性硬化性變型 ¹⁶ 、乳癌 ³⁰ 、腺泡細胞癌瘤 ³² 、乳腺類似物分泌性癌瘤 ³³
TRIM33（亦稱為PTC7及RFG7）	NSCLC、乳頭狀甲狀腺癌
ERC1 (亦稱為ELKS)	乳頭狀甲狀腺癌、乳癌
FGFR1OP	CMML、原發骨髓纖維化伴繼發急性骨髓性白血病
MBD1(亦稱為PCM1)	乳頭狀甲狀腺癌
RAB61P2	乳頭狀甲狀腺癌
PRKAR1A (亦稱為PTC2)	乳頭狀甲狀腺癌
TRIM24 (亦稱為PTC6)	乳頭狀甲狀腺癌
KTN1 (亦稱為PTC8)	乳頭狀甲狀腺癌

融合搭配物	非限制性例示性RET相關癌症
GOLGA5 (亦稱為PTC5)	乳頭狀甲狀腺癌、類施皮茨贅生物
HOOK3	乳頭狀甲狀腺癌
KIAA1468（亦稱為PTC9及RFG9)	乳頭狀甲狀腺癌、肺腺癌 ^{8, 12}
TRIM27 (亦稱為RFP)	乳頭狀甲狀腺癌
AKAP13	乳頭狀甲狀腺癌
FKBP15	乳頭狀甲狀腺癌
SPECC1L	乳頭狀甲狀腺癌；甲狀腺癌瘤
TBL1XR1	乳頭狀甲狀腺癌；甲狀腺癌瘤
CEP55	彌漫性胃癌 ⁷
CUX1	肺腺癌
ACBD5	乳頭狀甲狀腺癌瘤
MYH13	甲狀腺髓質癌 ¹
非典型	發炎肌纖維母細胞瘤 ⁶
PIBF1	支氣管肺細胞癌瘤 ⁹
KIAA1217 (亦稱為SKT)	乳頭狀甲狀腺癌 ^{10, 13} 肺腺癌 ¹⁴ NSCLC ¹⁴
MPRIP	NSCLC ¹¹
HRH4-RET	甲狀腺癌及/或乳頭狀甲狀腺癌瘤 ¹⁷
Ria-RET	甲狀腺癌及/或乳頭狀甲狀腺癌瘤 ¹⁷
RFG8	乳頭狀甲狀腺癌瘤 ¹⁸
FOXP4	肺腺癌 ¹⁹
MYH10	嬰兒肌纖維瘤病 ²⁰
HTIF1	各種各樣 ²²
TIF1G	各種各樣 ²²
H4L	各種各樣 ²²
PTC4（新穎NCO4/ELE1重排)	乳頭狀甲狀腺癌 ²³
FRMD4A	NSCLC ²⁴
SQSTM1	乳頭狀甲狀腺癌瘤 ²⁵
AFAP1L2	乳頭狀甲狀腺癌瘤 ²⁵
AFAP1	NSCLC ³¹

融合搭配物	非限制性例示性RET相關癌症
PPFIBP2	乳頭狀甲狀腺癌瘤 ²⁵
EML4	乳頭狀甲狀腺癌 ²⁶
PARD3	NSCLC ²⁷
UVELD	乳頭狀甲狀腺癌 ²⁹
RASGEF1A	乳癌 ³⁰
TEL	活體外 ³⁴
RUFY1	結腸直腸癌 ³⁵
OLFM4	小腸癌 ³⁶
UEVLD	乳頭狀甲狀腺癌瘤 ³⁷
DLG5	非多形性甲狀腺(NAT)癌症 ³⁸
RRBP1	結腸癌 ³⁹

¹ Grubbs等人, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100:788-793, 2015.

² Halkova等人, *Human Pathology* 46:1962-1969, 2015.

³ 美國專利第9,297,011號

⁴ 美國專利第9,216,172號

⁵ Le Rolle等人, *Oncotarget.* 6(30):28929-37, 2015.

⁶ Antonescu等人, *Am J Surg Pathol.* 39(7):957-67, 2015.

⁷ 美國專利申請公開案第2015/0177246號.

⁸ 美國專利申請公開案第2015/0057335號.

⁹ 日本專利申請公開案第2015/109806A號.

¹⁰ 中國專利申請公開案第105255927A號.

¹¹ Fang,等人 *Journal of Thoracic Oncology* 11.2 (2016): S21-S22.

¹² 歐洲專利申請公開案第EP3037547A1號.

¹³ Lee等人, *Oncotarget.* DOI: 10.18632/oncotarget.9137, 電子出版
早於印刷版, 2016.

¹⁴ Saito等人, *Cancer Science* 107:713-720, 2016.

- ¹⁵ Pirker等人, *Transl. Lung Cancer Res.* 4(6):797-800, 2015.
- ¹⁶ Joung等人, *Histopathology* 69(1):45-53, 2016.
- ¹⁷ PCT專利申請公開案第WO 2016/141169號.
- ¹⁸ Klugbauer等人, *Cancer Res.*, 60(24):7028-32, 2000.
- ¹⁹ Bastien等人, *Journal of Molecular Diagnostics*, 18(6):1027, 摘要編號: S120, 分子病理學協會2016年年度會議(2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology), Charlotte, NC, 2016.
- ²⁰ Rosenzweig等人, *Pediatr Blood Cancer*, doi:10.1002/pbc.26377, 2016.
- ²¹ Su等人, *PLoS One*, 11(11): e0165596, 2016.
- ²² 美國專利第9,487,491號.
- ²³ Fugazzola等人, *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996.
- ²⁴ Velcheti 等 人 , *J Thorac Oncol.*, 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.
- ²⁵ Iyama等人, *Thyroid*, doi: 10.1089/thy.2016.0673, 2017.
- ²⁶ Demeure 等 人 , *World J Surg.* 38(6):1296-305. doi: 10.1007/s00268-014-2485-3, 2014.
- ²⁷ Sabari 等 人 , *Oncoscience*, Advance Publications, www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017.
- ²⁸ 美國專利申請公開案第2017/0014413號.
- ²⁹ Lu等人, *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.17412, [電子出版早於印刷版], 2017.

³⁰ Hirshfield等人, *Cancer Research*, (2017年2月) 第77卷, 第4期, 增刊1. 摘要編號: P3-07-02. 會議資訊: 第39屆年度CTRC-AACR聖安東尼奧乳腺癌研討會(Meeting Info: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium). San Antonio, TX, 美國. 2016年12月6日-2016年12月10日.

³¹ Morgensztern等人, *Journal of Thoracic Oncology*, (2017年1月) 第12卷, 第1期, 增刊1, 第S717-S718頁, 摘要編號: P1.07-035, 會議資訊: 國際肺癌研究協會第17屆世界大會(Meeting Info: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer), IASLC 2016. Vienna, Austria. 2016年12月04日.

³² Dogan等人, *Laboratory Investigation*, (2017年2月)第97卷, 增刊1, 第323A頁, 摘要編號: 1298, 會議資訊: 美國及加拿大病理學科學院第106屆年度會議(Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology), USCAP 2017. San Antonio, TX, 美國.

³³ Dogan等人, MODERN PATHOLOGY, 第30卷, 增刊[2], 第323A-323A頁. MA 1298, 2017.

³⁴ PCT專利申請公開案第WO 2017/146116號.

³⁵ PCT專利申請公開案第WO 2017/122815號.

³⁶ Reeser 等人, *J. Mol. Diagn.*, 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.

³⁷ Lu 等人, *Oncotarget*, 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.

³⁸ Ibrahimasic 等人，*Clin. Cancer Res.*, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.

³⁹ Kloosterman 等人，*Cancer Res.*, 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.

在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括RET激酶中之一或多種缺失(例如位置4之胺基酸缺失)、插入或點突變。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其表現或活性或含量的調節異常包括來自RET激酶之一或多個殘基的缺失，從而引起RET激酶域的組成活性。

在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括RET基因中之至少一種點突變(參見例如**表2**中所列之點突變)，其引起相較於野生型RET激酶具有一或多種胺基酸取代、插入或缺失之RET激酶的產生。

表2. 活化RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失

例示性RET點突變
胺基酸位置2
胺基酸位置3
胺基酸位置4
胺基酸位置5
胺基酸位置6
胺基酸位置7
胺基酸位置8
胺基酸位置11
胺基酸位置12
胺基酸位置13
胺基酸位置20
胺基酸位置32 (例如S32L)
胺基酸位置34 (例如D34S)

例示性RET點突變
胺基酸位置40 (例如L40P)
胺基酸位置56 (例如L56M) ³⁰
胺基酸位置64 (例如P64L)
胺基酸位置67 (例如R67H)
胺基酸位置114 (例如R114H)
胺基酸位置136 (例如麩胺酸變為終止密碼子)
胺基酸位置145 (例如V145G)
胺基酸位置180 (例如精胺酸變為終止密碼子)
胺基酸位置200
胺基酸位置292 (例如V292M)
胺基酸位置294
胺基酸位置321 (例如G321R)
胺基酸位置330 (例如R330Q)
胺基酸位置338 (例如T338I)
胺基酸位置360 (例如R360W)
胺基酸位置373 (例如丙胺酸變為框移)
胺基酸位置393 (例如F393L)
胺基酸位置423 (例如G423R) ²⁷
胺基酸位置432
胺基酸位置446 (例如G446R) ²⁸
Δ 胺基酸殘基505-506 (外顯子7中之6鹼基對同框生殖系缺失) ³
胺基酸位置510 (例如A510V)
胺基酸位置511 (例如E511K)
胺基酸位置513 (例如G513D) ^{7*}
胺基酸位置515 (例如C515S、C515W ⁴)
胺基酸位置525 (例如R525W) ^{7*}
胺基酸位置531 (例如C531R或9鹼基對複製 ²)
胺基酸位置532 (例如複製) ²
胺基酸位置533 (例如G533C、G533S)
胺基酸位置550 (例如G550E)
胺基酸位置591 (例如V591I)
胺基酸位置593 (例如G593E)
胺基酸位置595 (例如E595D及E595A) ¹⁸

例示性RET點突變
胺基酸位置600 (例如R600Q)
胺基酸位置602 (例如I602V) ⁶
胺基酸位置603 (例如K603Q、K603E ²)
胺基酸位置606 (例如Y606C)
胺基酸位置609 (例如C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C690C ³²)
胺基酸位置611 (例如C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W)
胺基酸位置616 (例如E616Q) ²³
胺基酸位置618 (例如C618S、C618Y、C618R、C618Y、C618G、C618F、C618W)
胺基酸位置619 (例如F619F)
胺基酸位置620 (例如C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F)
胺基酸位置623 (例如E623K)
胺基酸位置624 (例如D624N)
胺基酸位置630 (例如C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W)
胺基酸位置631 (例如D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E)
胺基酸位置632 (例如E632K、E632G ^{5, 11})
Δ 胺基酸殘基632-633 (外顯子11中之6鹼基對同框生殖系缺失) ⁹
胺基酸位置633 (例如9鹼基對複製 ²)
胺基酸位置634 (例如C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A或C634T，或插入ELCR ² ，或12鹼基對複製 ²) (例如引起MTC)
胺基酸位置635 (例如R635G)
胺基酸位置636 (例如T636P ² 、T636M ⁴)
胺基酸位置640 (例如A640G)
胺基酸位置641 (例如A641S、A641T ⁸)
胺基酸位置648 (例如V648I)
胺基酸位置649 (例如S649L) ²⁸
胺基酸位置664 (例如A664D)
胺基酸位置665 (例如H665Q)
胺基酸位置666 (例如K666E、K666M、K666N、K666R)
胺基酸位置675 (T675T、靜默核苷酸變化) ¹⁸
胺基酸位置686 (例如S686N)
胺基酸位置689 (例如S689T) ¹⁸
胺基酸位置691 (例如G691S)

例示性RET點突變
胺基酸位置694 (例如R694Q)
胺基酸位置700 (例如M700L)
胺基酸位置706 (例如V706M, V706A)
胺基酸位置713剪接變異體(例如E713K) ⁶
胺基酸位置732 (例如E732K) ²⁰
胺基酸位置736 (例如G736R) ⁶
胺基酸位置748 (例如G748C)
胺基酸位置750 (例如A750P)
胺基酸位置765 (例如S765P)
胺基酸位置766 (例如P766S、P766M ⁶)
胺基酸位置768 (例如E768Q、E768D)
胺基酸位置769 (例如L769L)
胺基酸位置770 (例如R770Q)
胺基酸位置771 (例如D771N)
胺基酸位置777 (例如N777S)
胺基酸位置778 (例如V778I)
胺基酸位置781 (例如Q781R)
胺基酸位置788 (例如I788I ³²)
胺基酸位置790 (例如L790F)
胺基酸位置791 (例如Y791F、Y791N ²⁴)
胺基酸位置802
胺基酸位置804 (例如V804L ^{15, 16} 、V804M ^{15, 16} 、V804E ¹²) (例如引起MTC)
胺基酸位置805 (例如E805K)
胺基酸位置804/805 (例如V804M/E805K) ¹⁷
胺基酸位置806 (例如Y806F、Y806S ¹² 、Y806G、Y806C ^{2, 12, 14} 、Y806E ¹⁴ 、Y806H ¹² 、Y806N ¹² 、Y806Y ³²)
胺基酸位置810 (例如G810R ¹² 、G810S ¹² 、G810A ¹³)
胺基酸位置818 (例如E818K)
胺基酸位置819 (例如S819I)
胺基酸位置823 (例如G823E)
胺基酸位置826 (例如Y826M、Y826S) ¹⁰
胺基酸位置833 (例如R833C)
胺基酸位置836 (例如S836S) ¹⁹

例示性RET點突變
胺基酸位置841 (例如P841L、P841P)
胺基酸位置843 (例如E843D)
胺基酸位置844 (例如R844W、R844Q、R844L)
胺基酸位置848 (例如M848T)
胺基酸位置852 (例如I852M)
胺基酸位置865 (例如L865V) ¹²
胺基酸位置870 (例如L870F) ¹²
胺基酸位置873 (例如R873W)
胺基酸位置876 (例如A876V)
胺基酸位置881 (例如L881V)
胺基酸位置882
胺基酸位置883 (例如A883F、A883S、A883T)
胺基酸位置884 (例如E884K)
胺基酸位置886 (例如R886W)
胺基酸位置891 (例如S891A、S891S ³²)
胺基酸位置897 (例如R897Q)
胺基酸位置898 (例如D898V)
胺基酸位置900 (例如Y900F) ²²
胺基酸位置901 (例如E901K)
胺基酸位置904 (例如S904F、S904S、S904C ²)
胺基酸位置905 (例如Y905F) ²²
胺基酸位置907 (例如K907E、K907M)
胺基酸位置908 (例如R908K)
胺基酸位置911 (例如G911D)
胺基酸位置912 (例如R912P、R912Q)
胺基酸位置918 (例如M918T ² 、M918V、M918L ⁶) (例如引起MTC)
胺基酸位置919 (例如A919V)
胺基酸位置921 (例如E921K)
胺基酸位置922 (例如S922P、S922Y)
胺基酸位置930 (例如T930M)
胺基酸位置961 (例如F961L)
胺基酸位置972 (例如R972G)
胺基酸位置981 (例如Y981F) ²²

例示性RET點突變
胺基酸位置982 (例如R982C)
胺基酸位置1009 (例如M1009V)
胺基酸位置1015 (例如Y1015F) ²²
胺基酸位置1017 (例如D1017N)
胺基酸位置1041 (例如V1041G)
胺基酸位置1064 (例如M1064T)
胺基酸位置1096 (例如Y1096F) ²¹
RET+3 ¹
(外顯子6及11中之同框缺失) ²⁵
(外顯子15中之3 bp同框缺失) ²⁶
核苷酸位置2136+2 (例如2136+2T>G) ²⁹
(del632-636 ins6) ³¹
胺基酸位置791及852 (例如Y791F + I852M) ³¹
胺基酸位置634及852 (例如C634R + I852M) ³¹

¹ 美國專利申請公開案第2014/0272951號.

² Krampitz等人, *Cancer* 120:1920-1931, 2014.

³ Latteyer,等人, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101(3):1016-22, 2016.

⁴ Silva,等人 *Endocrine* 49.2:366-372, 2015.

⁵ Scollo,等人, *Endocr. J.* 63(1):87-91, 2016.

⁶ Jovanovic,等人, *Prilozi* 36(1):93-107, 2015.

⁷ Qi, 等人 , *Oncotarget.* 6(32):33993-4003, 2015. *R525W and G513D appear to act in combination with S891A to enhance oncogenic activity.

⁸ Kim,等人 ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015.

⁹ Cecchirini,等人 *Oncogene*, 14, 2609-2612, 1997.

¹⁰ Karrasch,等人 *Eur. Thyroid J.*, 5(1):73-7, 2016.

- ¹¹ Scollo等人, *Endocr. J.* 63:87-91, 2016.
- ¹² PCT專利申請公開案第WO 2016/127074號.
- ¹³ Huang 等 人 , *Mol. Cancer Ther.*, 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [電子出版早於印刷版].
- ¹⁴ Carlomagno,等人, *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.
- ¹⁵ Yoon等人, *J. Med. Chem.* 59(1):358-73, 2016.
- ¹⁶ 美國專利第8,629,135號.
- ¹⁷ Cranston,等人, *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.
- ¹⁸ Kheiroddin等人, *Clin. Lab.* 62(5):871-6, 2016.
- ¹⁹ Ceolin 等 人 , *PLoS One.* 11(2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016.
- ²⁰ Nadezda 等 人 , Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.
- ²¹ Liu等人, *J. Biol. Chem.*, 271(10): 5309-12, 1995.
- ²² Kato等人, *Cancer Res.*, 62: 2414-22, 2002.
- ²³ Grey等人, *Endocrine Pathology*, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.
- ²⁴ De Almeida等人, *Endocrine Reviews*, 2016, 第37卷, 第2期, 增刊, 增刊1. 摘要編號: SUN-068; 內分泌學會第98屆年度會議及展覽(98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society), ENDO 2016. Boston, MA, US. 2016年4月01日-2016年4月04日.
- ²⁵ Vanden等人, *Annals of Oncology*, 2016, 第27卷, 增刊. 增刊6. 摘

要編號：427PD；腫瘤學醫學大會第41屆歐洲學會(41st European Society for Medical Oncology Congress), ESMP 2016. Copenhagen, Denmark. 2016年10月07日-2016年10月11日.

²⁶ Romei等人, *European Thyroid Journal* (2016年8月)第5卷, 增刊, 增刊1, 第75頁; 歐洲甲狀腺協會第39屆年度會議(39th Annual Meeting of the European Thyroid Association), ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 2016年9月03日-2016年9月06日.

²⁷ Lee 等 人 , *Oncotarget*, 8(4): 6579-6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.

²⁸ Zhang等人, *Laboratory Investigation*, (2017年2月)第97卷, 增刊1, 第209A頁. 摘要編號：840, 會議資訊：美國及加拿大病理學科學院第106屆年度會議(Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Patholog), USCAP 2017. San Antonio, TX, 美國.

²⁹ Borecka等人, *European Journal of Cancer*, (2016年7月)第61卷, 第1期, 第S26頁, 摘要編號：162, 會議資訊：歐洲癌症研究協會第24屆兩年度大會 (Meeting Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research), EACR 2016. Manchester, 英國.

³⁰ Corsello等人, *Endocrine Reviews*, (2014年6月)第35卷, 第3期, 增刊S, 第SUN-0322頁, 會議資訊：內分泌學會第96屆年度會議及展覽 (Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society), Chicago, IL, USA, 2014年6月21-24日.

³¹ Gazizova等人, *Endocrine Reviews*, (2014年6月)第35卷, 第3期,

增刊S, 第SAT-0304頁, 會議資訊：內分泌學會第96屆年度會議及展覽, Chicago, IL, USA, 2014年6月21-24日.

³² Sromek 等人, *Endocr Pathol.*, doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括RET基因中之至少一種點突變(參見例如**表2a**中所列的點突變)，相較於野生型RET激酶，其引起具有一或多種胺基酸取代、插入或缺失之RET激酶的產生。

表2a. 例示性活化RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失

例示性RET點突變
胺基酸位置20
胺基酸位置32 (例如S32L)
胺基酸位置34 (例如D34S)
胺基酸位置40 (例如L40P)
胺基酸位置64 (例如P64L)
胺基酸位置67 (例如R67H)
胺基酸位置114 (例如R114H)
胺基酸位置145 (例如V145G)
胺基酸位置200
胺基酸位置292 (例如V292M)
胺基酸位置294
胺基酸位置321 (例如G321R)
胺基酸位置330 (例如R330Q)
胺基酸位置338 (例如T338I)
胺基酸位置360 (例如R360W)
胺基酸位置393 (例如F393L)
胺基酸位置432
Δ 胺基酸殘基505-506 (外顯子7中之6鹼基對同框生殖系缺失)
胺基酸位置510 (例如A510V)
胺基酸位置511 (例如E511K)

例示性RET點突變
胺基酸位置513 (例如G513D)
胺基酸位置515 (例如C515S、C515W ⁴)
胺基酸位置525 (例如R525W)
胺基酸位置531 (例如C531R或9鹼基對複製)
胺基酸位置532 (例如複製)
胺基酸位置533 (例如G533C、G533S)
胺基酸位置550 (例如G550E)
胺基酸位置591 (例如V591I)
胺基酸位置593 (例如G593E)
胺基酸位置595 (例如E595D及E595A)
胺基酸位置600 (例如R600Q)
胺基酸位置602 (例如I602V)
胺基酸位置603 (例如K603Q、K603E)
胺基酸位置606 (例如Y606C)
胺基酸位置609 (例如C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W)
胺基酸位置611 (例如C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W)
胺基酸位置616 (例如E616Q)
胺基酸位置618 (例如C618S、C618Y、C618R、C618G、C618F、C618W)
胺基酸位置620 (例如C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F)
胺基酸位置623 (例如E623K)
胺基酸位置624 (例如D624N)
胺基酸位置630 (例如C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W)
胺基酸位置631 (例如D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E)
胺基酸位置632 (例如E632K、E632G)
Δ 胺基酸殘基632-633 (外顯子11中之6鹼基對同框生殖系缺失)
胺基酸位置633 (例如9鹼基對複製)
胺基酸位置634 (例如C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A或C634T，或插入ELCR，或12鹼基對複製) (例如引起MTC)
胺基酸位置635 (例如R635G)
胺基酸位置636 (例如T636P、T636M)
胺基酸位置640 (例如A640G)
胺基酸位置641 (例如A641S、A641T)
胺基酸位置648 (例如V648I)

例示性RET點突變
胺基酸位置649 (例如S649L)
胺基酸位置664 (例如A664D)
胺基酸位置665 (例如H665Q)
胺基酸位置666 (例如K666E、K666M、K666N、K666R)
胺基酸位置686 (例如S686N)
胺基酸位置689 (例如S689T)
胺基酸位置691 (例如G691S)
胺基酸位置694 (例如R694Q)
胺基酸位置700 (例如M700L)
胺基酸位置706 (例如V706M、V706A)
胺基酸位置713剪接變異體(例如E713K)
胺基酸位置732 (例如E732K)
胺基酸位置736 (例如G736R)
胺基酸位置748 (例如G748C)
胺基酸位置750 (例如A750P)
胺基酸位置765 (例如S765P)
胺基酸位置766 (例如P766S、P766M)
胺基酸位置768 (例如E768Q、E768D)
胺基酸位置769 (例如L769L)
胺基酸位置770 (例如R770Q)
胺基酸位置771 (例如D771N)
胺基酸位置777 (例如N777S)
胺基酸位置778 (例如V778I)
胺基酸位置781 (例如Q781R)
胺基酸位置790 (例如L790F)
胺基酸位置791 (例如Y791F、Y791N)
胺基酸位置802
胺基酸位置804 (例如V804L、V804M、V804E) (例如引起MTC)
胺基酸位置805 (例如E805K)
胺基酸位置804/805 (例如V804M/E805K)
胺基酸位置806 (例如Y806F、Y806S、Y806G、Y806C、Y806E、Y806H、Y806N)
胺基酸位置810 (例如G810R、G810S、G810A)
胺基酸位置818 (例如E818K)

例示性RET點突變
胺基酸位置819 (例如S819I)
胺基酸位置823 (例如G823E)
胺基酸位置826 (例如Y826M、Y826S)
胺基酸位置833 (例如R833C)
胺基酸位置836 (例如S836S)
胺基酸位置841 (例如P841L、P841P)
胺基酸位置843 (例如E843D)
胺基酸位置844 (例如R844W、R844Q、R844L)
胺基酸位置848 (例如M848T)
胺基酸位置852 (例如I852M)
胺基酸位置865 (例如L865V)
胺基酸位置870 (例如L870F)
胺基酸位置873 (例如R873W)
胺基酸位置876 (例如A876V)
胺基酸位置881 (例如L881V)
胺基酸位置882
胺基酸位置883 (例如A883F、A883S、A883T)
胺基酸位置884 (例如E884K)
胺基酸位置886 (例如R886W)
胺基酸位置891 (例如S891A)
胺基酸位置897 (例如R897Q)
胺基酸位置898 (例如D898V)
胺基酸位置900 (例如Y900F)
胺基酸位置901 (例如E901K)
胺基酸位置904 (例如S904F、S904S、S904C)
胺基酸位置907 (例如K907E、K907M)
胺基酸位置908 (例如R908K)
胺基酸位置911 (例如G911D)
胺基酸位置912 (例如R912P、R912Q)
胺基酸位置918 (例如M918T、M918V、M918L) (例如引起MTC)
胺基酸位置919 (例如A919V)
胺基酸位置921 (例如E921K)
胺基酸位置922 (例如S922P、S922Y)

例示性RET點突變
胺基酸位置930 (例如T930M)
胺基酸位置961 (例如F961L)
胺基酸位置972 (例如R972G)
胺基酸位置982 (例如R982C)
胺基酸位置1009 (例如M1009V)
胺基酸位置1015 (例如Y1015F)
胺基酸位置1017 (例如D1017N)
胺基酸位置1041 (例如V1041G)
胺基酸位置1064 (例如M1064T)
胺基酸位置1096 (例如Y1096F)
RET+3
(外顯子6及11中之同框缺失)
(外顯子15中之3 bp同框缺失)

在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括RET mRNA中之剪接變異，其使得經表現之蛋白質成為具有至少一個殘基缺失(相較於野生型RET激酶)之RET的替代剪接變異體，該殘基缺失引起RET激酶域之組成活性。

如本文所定義之「RET激酶抑制劑」包括展現RET抑制活性之任何化合物。在一些實施例中，RET激酶抑制劑對RET激酶具選擇性。例示性RET激酶抑制劑可以展現小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC₅₀)，如本文所述之分析中所量測。在一些實施例中，RET激酶抑制劑可以展現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC₅₀)，如本文所提供之分析中所量測。

如本文所用，「第一RET激酶抑制劑」或「第一RET抑制劑」為如本文所定義之RET激酶抑制劑，但不包括如本文所定義之式I化合物或其醫

藥學上可接受之鹽或溶劑合物。如本文所用，「第二RET激酶抑制劑」或「第二RET抑制劑」為如本文所定義之RET激酶抑制劑，但不包括如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。當第一RET抑制劑與第二RET抑制劑均存在於本文提供之方法中時，該第一及第二RET激酶抑制劑不相同。

在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括RET基因中之至少一個點突變，其引起RET基因中具有一或多種胺基酸取代或插入或缺失之RET激酶的產生，相較於野生型RET激酶，該等取代或插入或缺失引起具有一或多個胺基酸插入或移除之RET激酶的產生。在一些情況下，相較於野生型RET激酶或不包括相同突變之RET激酶，所得RET激酶更耐受一或多種第一RET激酶抑制劑對其磷酸轉移酶活性之抑制。此類突變視情況不降低具有RET激酶之癌細胞或腫瘤對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療的敏感性(例如相較於不包括特定RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤)。在這類實施例中，相較於野生型RET激酶或在相同第一RET激酶抑制劑存在下不具有相同突變之RET激酶，當在第一RET激酶抑制劑存在下時，RET抑制劑抗性突變可以產生具有以下中之一或多者的RET激酶：對於ATP而言，增加之 $V_{\max}$ 、減小之 K_m ，且對於第一RET激酶抑制劑而言，增加之 K_D 。

在其他實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括RET基因中之至少一個點突變，其引起相較於野生型RET激酶具有一或多種胺基酸取代之RET激酶的產生，且該RET激酶相較於野生型RET激酶或不包括相同突變之RET激酶具有增強之抗式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的抗性。在這類實施例中，相較於野

生型RET激酶或在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物存在下不具有相同突變之RET激酶，RET抑制劑抗性突變可以產生在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物存在下具有以下中之一或多者的RET激酶：增加之 $V_{\max}$ 、減小之 K_m ，及減小之 K_D 。

RET抑制劑抗性突變之實例可以包括例如RET激酶之三級結構中之ATP結合位點處及附近的點突變、插入或缺失，包括(但不限於)守門基因殘基、P環殘基、DFG基元中或附近之殘基，及ATP裂隙溶劑前緣胺基酸殘基。此等類型之突變之其他實例包括可影響酶活性及/或藥物結合之殘基變化，包括(但不限於)活化環中之殘基、活化環附近或與活化環相互作用之殘基、導致活性或無活性酶構形之殘基、C螺旋之前之環中及C螺旋中包括突變、缺失及插入之變化。可改變(且具RET抑制劑抗性突變)之特定殘基或殘基區域包括(但不限於)表3中所列之基於人類野生型RET蛋白質序列(例如SEQ ID NO: 1)之彼等殘基或殘基區域。RET抑制劑抗性突變位置之其他實例展示於表4中。此等殘基之變化可包括該等序列內或側接該等序列之單個或多個胺基酸變化，以及該等序列內或側接該等序列之缺失。

成熟人類RET蛋白質之例示性序列(SEQ ID NO: 1)

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ
 HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGEQWP
 GCARVYFSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE
 GLPFRCAFDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVPFPV TVYDEDDSDAP TFPAGVDTAS
 AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
 VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSF FQGPAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA
 QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTS AED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHVMVATDQ
 QTSRQAQAQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP
 STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGS I VGGHEPGEPR GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC
 DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIH CY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYS S GARRPSLD SM
 ENQVSVD AFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPS ELR
 DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH
 PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ
 GRIPVKWMAI ESLEFDHIYTT QSDVWSFGVL LW EIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM
 YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSL IYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR
 ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

在一些實施例中，式I化合物及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物適用於治療出現具有RET抑制劑抗性突變(例如產生針對第一RET抑制劑之增強之抗性，例如胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E，及/或表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變)之癌症的患者，此藉由組合給藥或作為現有藥物治療(例如其他RET激酶抑制劑；例如第一及/或第二RET激酶抑制劑)的後續療法來達成。例示性第一及第二RET激酶抑制劑描述於本文中。在一些實施例中，第一或第二RET激酶抑制劑可選自由以下組成之群：卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、艾樂替尼(alectinib)、索拉非尼(sorafenib)、樂伐替尼(lenvatinib)、普納替尼(ponatinib)、多韋替尼(dovitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、弗雷替尼(foretinib)、BLU667及BLU6864。

在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物適用於治療已鑑別具有一或多種RET抑制劑抗性突變(產生針對第一或第二RET抑制劑之增強的抗性，例如胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E)的癌症。RET抑制劑抗性突變之非限制性實例列舉於表3

及4中。

表3. RET抑制劑抗性突變

例示性RET抗性突變
胺基酸位置732 (例如E732K) ⁷
胺基酸位置788 (例如I788N) ⁸
胺基酸位置804 (例如V804M ^{1, 2} 、V804L ^{1, 2} 、V804E ⁶)
胺基酸位置804/805 (例如V804M/E805K) ³
胺基酸位置806 (例如Y806C ^{4, 6} 、Y806E ⁴ 、Y806S ⁶ 、Y806H ⁶ 、Y806N ⁶)
胺基酸位置810 (例如G810A ⁵ 、G810R ⁶ 、G810S ⁶)
胺基酸位置865 (例如L865V ⁶)
胺基酸位置870 (例如L870F ⁶)

¹ Yoon等人, *J. Med. Chem.* 59(1):358-73, 2016.

² 美國專利第號8,629,135.

³ Cranston,等人, *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.

⁴ Carlomagno,等人, *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.

⁵ Huang 等 人 ， *Mol. Cancer Ther.*, 2016 年 8 月 5 日 . pii: molcanther.0258.2016. [電子出版早於印刷版].

⁶ PCT專利申請公開案第WO 2016/127074號.

⁷ Nadezda等人, Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

⁸ Plenker 等 人 ， *Sci. Transl. Med.*, 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.

表4. RET抑制劑抗性突變之其他例示性胺基酸位置

RET胺基酸及位置	例示性突變	機制性抗性基本原理
L730	P	空間位阻及/或活性構形效應
G731	V	空間位阻及/或活性構形效應
E732	K	空間位阻及/或活性構形效應
G733	V	空間位阻及/或活性構形效應
E734	K	空間位阻及/或活性構形效應
L760	M	活性構形效應
K761	E	活性構形效應
E762	K	活性構形效應
N763	D	活性構形效應
A764	V	活性構形效應
S765	N	活性構形效應
P766	A	活性構形效應
S767	C	活性構形效應
E768	K	活性構形效應
L779	M	空間位阻及/或活性構形效應
I788	M	空間位阻及/或活性構形效應
M868	R	空間位阻及/或活性構形效應
K869	E	空間位阻及/或活性構形效應
L870	Q	空間位阻及/或活性構形效應
V871	M	空間位阻及/或活性構形效應
H872	R	空間位阻及/或活性構形效應
R873	P	空間位阻及/或活性構形效應
D874	Y	空間位阻及/或活性構形效應
L881	R	空間位阻及/或活性構形效應
L895	M	活性構形效應
S896	N	活性構形效應
R897	C	活性構形效應
D898	Y	活性構形效應
V899	G	活性構形效應
Y900	D	活性構形效應
E901	K	活性構形效應
E902	K	活性構形效應

D903	Y	活性構形效應
S904	C	活性構形效應
Y905	D	活性構形效應
V906	M	活性構形效應
K907	E	活性構形效應
R908	P	活性構形效應
S909	C	活性構形效應
Q910	R	活性構形效應
G911	C	活性構形效應
R912	P	活性構形效應

最先描述了RET導致乳頭狀甲狀腺癌瘤之致癌作用(PTC)(Grieco等人, *Cell*, 1990, 60, 557-63)，該癌瘤由濾泡性甲狀腺細胞引起且為最常見的甲狀腺惡性疾病。約20-30%之PTC具有使組成性表現之無關基因之啟動子及5'部分與RET酪胺酸激酶域連接的體細胞染色體重排(易位或倒位)(Greco等人, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54)，因此驅動其在甲狀腺細胞中之異位表現。此類重排產生的融合蛋白稱為「RET/PTC」蛋白質。舉例而言，RET/PTC 1為CCDD6與RET之間的融合體，該融合體通常發現於乳頭狀甲狀腺癌瘤中。類似地，RET/PTC3與RET/PTC4均為通常在乳頭狀甲狀腺癌瘤中發現之ELE1與RET之融合體，但RET/PTC3及RET/PTC4所引起之融合事件產生具有不同分子量的不同蛋白質(參見例如Fugazzola等人, *Oncogene*, 13(5): 1093-7, 1996)。與PTC相關之一些RET融合體並非稱為「RET/PTC」，而是稱為融合蛋白本身。舉例而言，RET與ELKS及PCM1之間的融合體發現於PTC中，但該等融合蛋白稱為ELKS-RET及PCM1-RET (參見例如Romei及Elisei, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 3:54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012)。RET-PTC重排在PTC致病機制中之作用已在轉殖基因小鼠中得到證實(Santoro等人, *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6)。迄今為止，已自PTC及

其他癌症類型中鑑別出多種融合搭配物，所有搭配物均提供誘導配位體非依賴性RET二聚化及組成性激酶活性之蛋白質/蛋白質相互作用域(參見例如表1)。最近，已經在約2%肺腺癌患者中鑑別出其中RET基因定位之染色體10中之10.6 Mb臂間倒位，從而產生嵌合基因KIF5B-RET之不同變異體(Ju等人, *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45；Kohno等人, 2012, *Nature Med.*, 18, 375-7；Takeuchi等人, *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81；Lipson等人, 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4)。融合體轉錄物受到高度表現且全部所得嵌合蛋白均含有介導均二聚之KIF5B之捲曲螺旋區域之N末端部分，及整個RET激酶域。RET陽性患者中無一者具有其他已知致癌變異(諸如EGFR或K-Ras突變、ALK易位)，從而支持KIF5B-RET融合體可為肺腺癌之驅動突變的可能性。KIF5B-RET之致癌潛在性已藉由將融合基因轉染至所培養細胞株中來證實：類似於對RET-PTC融合蛋白所觀測者，KIF5B-RET發生組成性磷酸化且誘導BA-F3細胞發生NIH-3T3轉型及IL-3非依賴性生長。然而，已在肺腺癌患者中鑑別出其他RET融合蛋白，諸如CCDC6-RET融合蛋白，已發現其在人類肺腺癌細胞株LC-2/ad增殖中起重要作用(*Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(12):1872-1876)。RET抑制劑已表明適用於治療涉及RET重排之肺癌(Drilon, A.E.等人 *J Clin Oncol* 33, 2015 (增刊；摘要8007))。RET融合蛋白亦已在結腸直腸癌患者中鑑別出(Song Eun-Kee等人, *International Journal of Cancer*, 2015, 136: 1967-1975)。

除RET序列重排之外，RET原癌基因之功能點突變之增加亦驅動致癌事件，如甲狀腺髓質癌(MTC)所示，該甲狀腺髓質癌由旁濾泡性降鈣素產生細胞引起(de Groot等人, *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60；Wells及

Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122)。約25% MTC與2型多發性內分泌瘤(MEN2)(一組影響神經內分泌器官之遺傳性癌症症候群，其由RET之生殖系活化點突變引起)相關。在MEN2亞型(MEN2A、MEN2B及家族性MTC/FMTC)中，RET基因突變具有限定不同MTC侵襲程度及該疾病之臨床表現的表型-基因型強相關度。MEN2A症候群突變涉及位於富半胱胺酸胞外區中之六個半胱胺酸殘基之一(主要為C634)，其引起配位體非依賴性均二聚及組成性RET活化。患者在幼齡時出現MTC(在5-25歲發作)且亦可能出現嗜鉻細胞瘤(50%)及副甲狀腺高能症。MEN2B主要由位於激酶域中的M918T突變引起。此突變組成性地活化處於單體狀態之RET且改變激酶對受質之識別。MEN2B症候群之特徵為早期發作(<1歲)及MTC之極具侵襲性形式、嗜鉻細胞瘤(50%患者)及神經節細胞瘤。在FMTC中，唯一的疾病表現形式為MTC，其通常在成年時出現。已偵測到跨越整個RET基因的許多不同突變。MTC個案之剩餘75%具偶發性且其中約50%具有RET體細胞突變：最頻繁的突變為M918T，如同MEN2B，該突變與最具侵襲性的表型相關。亦已描述其他腫瘤中之RET之體細胞點突變，諸如結腸直腸癌(Wood等人, *Science*, 2007, 318, 1108-13)及小細胞肺癌(*Jpn. J. Cancer Res.*, 1995, 86, 1127-30)。

已發現RET信號傳導組分表現於原發乳房腫瘤中且與乳房腫瘤細胞株中之雌激素受體-cc路徑發生功能相互作用(Boulay等人, *Cancer Res.* 2008, 68, 3743-51；Plaza-Menacho等人, *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57)，而GDNF家族配位體引起的RET表現及活化可在不同類型癌細胞之神經周侵入中起重要作用(Ito等人, *Surgery*, 2005, 138, 788-94；Gil等人, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, 102, 107-18；Iwahashi等人, *Cancer*, 2002,

94, 167-74)。

RET亦表現於30-70%侵入性乳癌中，其中表現相對更頻繁地發生於雌激素受體陽性腫瘤中(Plaza-Menacho, I.等人, *Oncogene*, 2010, 29, 4648-4657；Esseghir, S.等人, *Cancer Res.*, 2007, 67, 11732-11741；Morandi, A.等人, *Cancer Res.*, 2013, 73, 3783-3795；Gattelli, A., *EMBO Mol. Med.*, 2013, 5, 1335-1350)。

據報導，已在自結腸直腸癌建立之一小群(患者源異種移植) PDX中鑑別出RET重排。雖然此類事件在結腸直腸癌患者中之頻率有待定義，但此等數據表明RET作為此適應症之標靶之作用(Gozgit等人, AACR 2014年年度會議)。研究已表明結腸直腸癌中之RET啟動子頻繁發生甲基化，且在5-10%個案中鑑別出預測會減少RET表現的異型接合子錯義突變，此表明RET可能具有偶發性結腸癌中之腫瘤抑制因子之一些特點(Luo, Y.等人, *Oncogene*, 2013, 32, 2037-2047；Sjoblom, T.等人, *Science*, 2006, 268-274；癌症基因組圖譜網路(Cancer Genome Atlas Network), *Nature*, 2012, 487, 330-337)。

愈來愈多的腫瘤類型現正表明可表現對腫瘤進展及擴散可具有影響的實質性含量之野生型RET激酶。RET表現於50-65%胰管癌中，且表現更頻繁地發生於轉移性及較高級腫瘤中(Ito, Y等人, *Surgery*, 2005, 138, 788-794；Zeng, Q.等人, *J. Int. Med. Res.* 2008, 36, 656-664)。

在造血譜系之贅生物中，RET表現於急性骨髓性白血病(AML)伴單核球性分化，以及CMML中(Gattei, V.等人, *Blood*, 1997, 89, 2925-2937；Gattei, V.等人, *Ann. Hematol*, 1998, 77, 207-210；Camos, M., *Cancer Res.* 2006, 66, 6947-6954)。近期研究已鑑別出罕見的染色體重

排，其涉及患有慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)之患者中的RET。CMML時常與若干種酪胺酸激酶之重排相關，其引起嵌合胞漿腫瘤蛋白之表現，從而活化RAS路徑(Kohlmann, A.等人, *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865)。在RET的情況下，使RET與BCR連接(BCR-RET)或與纖維母細胞生長因子受體1癌基因搭配物連接(FGFR1OP-RET)的基因融合體在早期造血祖細胞中轉型且可使此等細胞之成熟向單核球性路徑轉移，此可能經由RET介導性RAS信號傳導之起始(Ballerini, P.等人, *Leukemia*, 2012, 26, 2384-2389)。

RET表現亦已表明可發生於若干種其他腫瘤類型中，包括前列腺癌、小細胞肺癌、黑色素瘤、腎細胞癌及頭頸腫瘤(Narita, N.等人, *Oncogene*, 2009, 28, 3058-3068；Mulligan, L. M.等人, *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21, 326-332；Flavin, R.等人, *Urol. Oncol.*, 2012, 30, 900-905；Dawson, D. M., *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90, 519-523)。

在神經母細胞瘤中，GFL引起的RET表現及活化在腫瘤細胞分化中具有作用，其潛在地與其他神經營養因子受體協作以下調N-Myc，N-Myc之表現為不良預後之標記(Hofstra, R. M., W.等人, *Hum. Genet.* 1996, 97, 362-364；Petersen, S.及Bogenmann, E., *Oncogene*, 2004, 23, 213-225；Brodeur, G. M., *Nature Ref. Cancer*, 2003, 3, 203-216)。

與RET交叉反應的多靶向抑制劑已知(Borrello, M.G.等人, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, 17(4), 403-419；國際專利申請案第WO 2014/141187號、第WO 2014/184069號及第WO 2015/079251號)。

相應地，本文提供治療經診斷患有(或經鑑別患有)癌症之患者的方

法，包括向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。本文亦提供治療經鑑別或經診斷患有RET相關癌症之患者的方法，包括向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。在一些實施例中，經由使用管制機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或患者生檢樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的測試或分析或藉由執行本文所述分析之任一非限制性實例已鑑別或診斷出該患者患有RET相關癌症。在一些實施例中，測試或分析係以套組形式提供。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，RET相關癌症可為包括一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症。

亦提供治療有需要之患者之癌症的方法，所述方法包含：(a)確定患者之癌症是否為RET相關癌症；及(b)若該癌症確定為RET相關癌症，則向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。此等方法之一些實施例進一步包括向該個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)。在一些實施例中，個體先前用第一RET抑制劑治療或先前用另一種抗癌療法治療，例如腫瘤切除術或輻射療法。在一些實施例中，經由使用管制機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或患者生檢樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的測試或分析或藉由執行本文所述分析之任一非限制性實例已確定該患者患有RET相關癌症。在一些實施例中，測試或分析係以套組形式提供。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，RET相關癌症可為包括一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症。

亦提供治療患者之方法，包括對獲自患者之樣品執行分析以確定患者是否具有**RET**基因、**RET**激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常，以及向確定具有**RET**基因、**RET**激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的患者投與(例如特定地或選擇性地投與)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。此等方法之一些實施例進一步包括向該個體投與另一種抗癌劑(例如第二**RET**抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)。在此等方法之一些實施例中，個體先前用第一**RET**抑制劑治療或先前用另一種抗癌療法治療，例如腫瘤切除術或輻射療法。在一些實施例中，患者為懷疑患有**RET**相關癌症之患者、呈現**RET**相關癌症之一或多種症狀的患者，或出現**RET**相關癌症之風險升高的患者。在一些實施例中，分析係使用下一代定序、焦磷酸定序、免疫組織化學或分離**FISH**分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如**FDA**批准的套組。本文描述此等方法中可使用的其他非限制性分析。其他分析在此項技術中亦已知。在一些實施例中，**RET**基因、**RET**激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種**RET**抑制劑抗性突變。

亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物，其用於治療患者之**RET**相關癌症，經由對獲自該患者之樣品執行分析(例如活體外分析)以確定該患者是否具有**RET**基因、**RET**激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的步驟鑑別或診斷該患者患有**RET**相關癌症，其中**RET**基因、**RET**激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的存在鑑別該患者患有**RET**相關癌症。亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於製造供治療患者之**RET**相關癌症之藥劑的用途，

經由對獲自該患者之樣品執行分析以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的步驟鑑別或診斷該患者患有RET相關癌症，其中RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的存在鑑別該患者患有RET相關癌症。本文所述之任一方法或用途之一些實施例進一步包括在患者臨床記錄(例如電腦可讀媒體)中記錄該患者經由執行分析而確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常，應投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。在一些實施例中，分析係使用下一代定序、焦磷酸定序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如FDA批准的套組。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療有需要之患者或經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者的癌症。亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於製造供治療經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者之癌症之藥劑的用途。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症，例如具有一或多種RET抑制劑抗性突變的RET相關癌症。在一些實施例中，經由使用管制機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或患者生檢樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的套組，鑑別或診斷患者患有RET相關癌症。如本文所提供，RET相關癌症包括本文所述且此項技術中已知的彼等癌症。

在本文所述之任一方法或用途的一些實施例中，患者已鑑別或診斷患有具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常

的癌症。在本文所述之任一方法或用途的一些實施例中，患者患有對RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈陽性的腫瘤。在本文所述之任一方法或用途的一些實施例中，患者可為患有對RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈陽性之腫瘤的患者。在本文所述之任一方法或用途的一些實施例中，患者可為其腫瘤具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的患者。在本文所述之任一方法或用途的一些實施例中，患者懷疑患有RET相關癌症(例如具有一或多種RET抑制劑抗性突變的癌症)。在一些實施例中，本文提供治療需要此類治療之患者之RET相關癌症的方法，該方法包含a)偵測患者樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及b)投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種融合蛋白。RET基因融合蛋白之非限制性實例描述於表1中。在一些實施例中，融合蛋白為KIF5B-RET。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失。RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失之非限制性實例描述於表2中。在一些實施例中，RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失係選自由M918T、M918V、C634W、V804L及V804M組成之群。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。RET抑制劑抗性突變之非限制性實例描述於表3及4中。在一些實施例中，RET抑制劑抗性突變為V804M。在一些實施例中，使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組確定具有RET基因、RET激酶或其任一者

之表現或活性或含量之調節異常的癌症。在一些實施例中，對RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈陽性的腫瘤為對一或多種RET抑制劑抗性突變呈陽性的腫瘤。在一些實施例中，使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的腫瘤。

在本文所述之任一方法或用途的一些實施例中，患者之臨床記錄表明該患者患有具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的腫瘤(例如具有一或多種RET抑制劑抗性突變的腫瘤)。在一些實施例中，臨床記錄表明患者應用本文提供之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或組合物治療。在一些實施例中，具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變的癌症。在一些實施例中，使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的癌症。在一些實施例中，對RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈陽性的腫瘤為對一或多種RET抑制劑抗性突變呈陽性的腫瘤。在一些實施例中，使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的腫瘤。

亦提供治療患者之方法，包括向臨床記錄表明該患者具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於製造供治療患者之RET相關癌症之藥劑的用途，該患者之臨床記錄表明該患者具有RET基因、RET激

酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。此等方法及用途之一些實施例可進一步包括：對獲自患者之樣品執行分析以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常以及在患者臨床檔案(例如電腦可讀媒體)中記錄已鑑別出該患者具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常之資訊的步驟。在一些實施例中，分析為活體外分析。舉例來說，分析係使用下一代定序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如FDA批准的套組。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

本文亦提供一種治療個體的方法。該方法包括對獲自個體的樣品執行分析以確定該個體是否具有RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或含量的調節異常。該方法亦包括向確定具有RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其表現或活性的調節異常為引起RET融合蛋白(例如本文所述之任一種RET融合蛋白)表現的基因或染色體易位。在一些實施例中，RET融合體可選自KIF5B-RET融合體及CCDC6-RET融合體。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常為RET基因中之一或多種點突變(例如本文所述之一或多種RET點突變中的任一者)。RET基因中之一或多種點突變可以引起例如具有以下胺基酸取代中之一或多者之RET蛋白質的轉譯：M918T、M918V、C634W、V804L及V804M。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白

質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常為一或多種RET抑制劑抗性突變(例如本文所述之一或多種RET抑制劑抗性突變的任何組合)。此等方法之一些實施例進一步包括向該個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)。

在一些實施例中，本文所提供之化合物展現腦及/或中樞神經系統(CNS)通透性。此類化合物能夠穿越血腦障壁且抑制腦及/或其他CNS結構中之RET激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物在治療有效量下能夠穿越血腦障壁。舉例而言，治療患有癌症(例如RET相關癌症，諸如RET相關腦癌或CNS癌症)的患者可包括向該患者投與(例如經口投與)該化合物。在一些此類實施例中，本文所提供之化合物適用於治療原發腦腫瘤或轉移性腦腫瘤。舉例而言，化合物可以用於治療一或多種神經膠質瘤，諸如神經膠母細胞瘤(也稱為多形性神經膠母細胞瘤)、星形細胞瘤、寡突神經膠質細胞瘤、室管膜瘤，及混合的神經膠質瘤、腦膜瘤、神經管胚細胞瘤、神經節神經膠質瘤、許旺細胞瘤(神經鞘瘤)，及顱咽管瘤(參見例如Louis, D.N.等人, *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (2016年6月)中所列的腫瘤)。在一些實施例中，腦腫瘤為原發腦腫瘤。在一些實施例中，患者先前已用另一種抗癌劑治療，例如另一種RET抑制劑(例如不為通式I化合物的化合物)或多激酶抑制劑。在一些實施例中，腦腫瘤為轉移性腦腫瘤。在一些實施例中，患者先前已用另一種抗癌劑治療，例如另一種RET抑制劑(例如不為通式I化合物的化合物)或多激酶抑制劑。

亦提供為患者選擇治療的方法(例如活體外方法)，該患者經鑑別或診斷患有RET相關癌症。一些實施例可進一步包括向經鑑別或診斷患有RET

相關癌症之患者投與所選治療。舉例而言，所選治療可以包括投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。一些實施例可進一步包括對獲自患者之樣品執行分析以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常以及鑑別及診斷經確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常之患者患有RET相關癌症的步驟。在一些實施例中，癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變之RET相關癌症。在一些實施例中，經由使用管制機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或患者生檢樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的套組，已鑑別或診斷出該患者患有RET相關癌症。在一些實施例中，RET相關癌症為本文所述或此項技術中已知之癌症。在一些實施例中，分析為活體外分析。舉例來說，分析係使用下一代定序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如FDA批准的套組。

本文亦提供為患者選擇治療的方法，其中該等方法包括對獲自患者之樣品執行分析以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常(例如一或多種RET抑制劑抗性突變)以及鑑別或診斷經確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的患者患有RET相關癌症的步驟。一些實施例進一步包括向經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者投與所選治療。舉例而言，所選治療可以包括向經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，分析為活體外分析。舉例來說，分析係使用下一代定序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如FDA批

准的套組。

亦提供選擇患者進行治療的方法，其中該等方法包括選擇、鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者以及選擇患者進行治療，包括投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，鑑別或診斷患者患有RET相關癌症可以包括對獲自患者之樣品執行分析以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常以及鑑別或診斷經確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常之患者患有RET相關癌症的步驟。在一些實施例中，選擇治療之方法可作為臨床研究之一部分使用，該臨床研究包括投與RET相關癌症之各種治療。在一些實施例中，RET相關癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症。在一些實施例中，分析為活體外分析。舉例來說，分析係使用下一代定序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如FDA批准的套組。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

在本文所述之任一方法或用途的一些實施例中，使用來自患者之樣品確定患者是否具有RET基因或RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常所用的分析可包括例如下一代定序、免疫組織化學、螢光顯微術、分離FISH分析、南方墨點法、西方墨點法、FACS分析、北方墨點法，及基於PCR之擴增(例如RT-PCR及定量即時RT-PCR)。如此項技術中所熟知，分析典型地使用例如至少一種經標記之核酸探針或至少一種經標記之抗體或其抗原結合片段來執行。分析可使用此項技術中已知之其他偵測方法偵測RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異

常(參見例如本文引用的參考文獻)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。在一些實施例中，樣品為來自患者之生物樣品或生檢樣品(例如石蠟包埋之生檢樣品)。在一些實施例中，患者為懷疑患有RET相關癌症之患者、具有RET相關癌症之一或多種症狀的患者，及/或出現RET相關癌症之風險增強的患者。

在醫學腫瘤學領域中，將不同治療形式組合使用來治療各癌症患者為常規實務。在醫學腫瘤學中，此類聯合治療或療法中之除本文所提供組合物之外的其他組分可為例如外科手術、放射療法及化學治療劑，諸如激酶抑制劑、信號轉導抑制劑及/或單株抗體。式I化合物因此亦可適用作癌症治療的佐劑，亦即，其可與一或多種其他療法或治療劑(例如藉由相同或不同作用機制起作用的化學治療劑)組合使用。

在本文所述任一方法的一些實施例中，式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)與治療有效量之至少一種選自一或多種其他療法或治療(例如化學治療)劑的其他治療劑組合投與。

其他治療劑之非限制性實例包括：靶向RET的其他治療劑(亦即第一或第二RET激酶抑制劑)、靶向受體酪胺酸激酶的治療劑、信號轉導路徑抑制劑、檢查點抑制劑、細胞凋亡路徑調節劑(例如奧巴塔拉(obataclax))；細胞毒性化學治療劑、靶向血管生成的療法、靶向免疫的藥劑(包括免疫療法)，及放射療法。

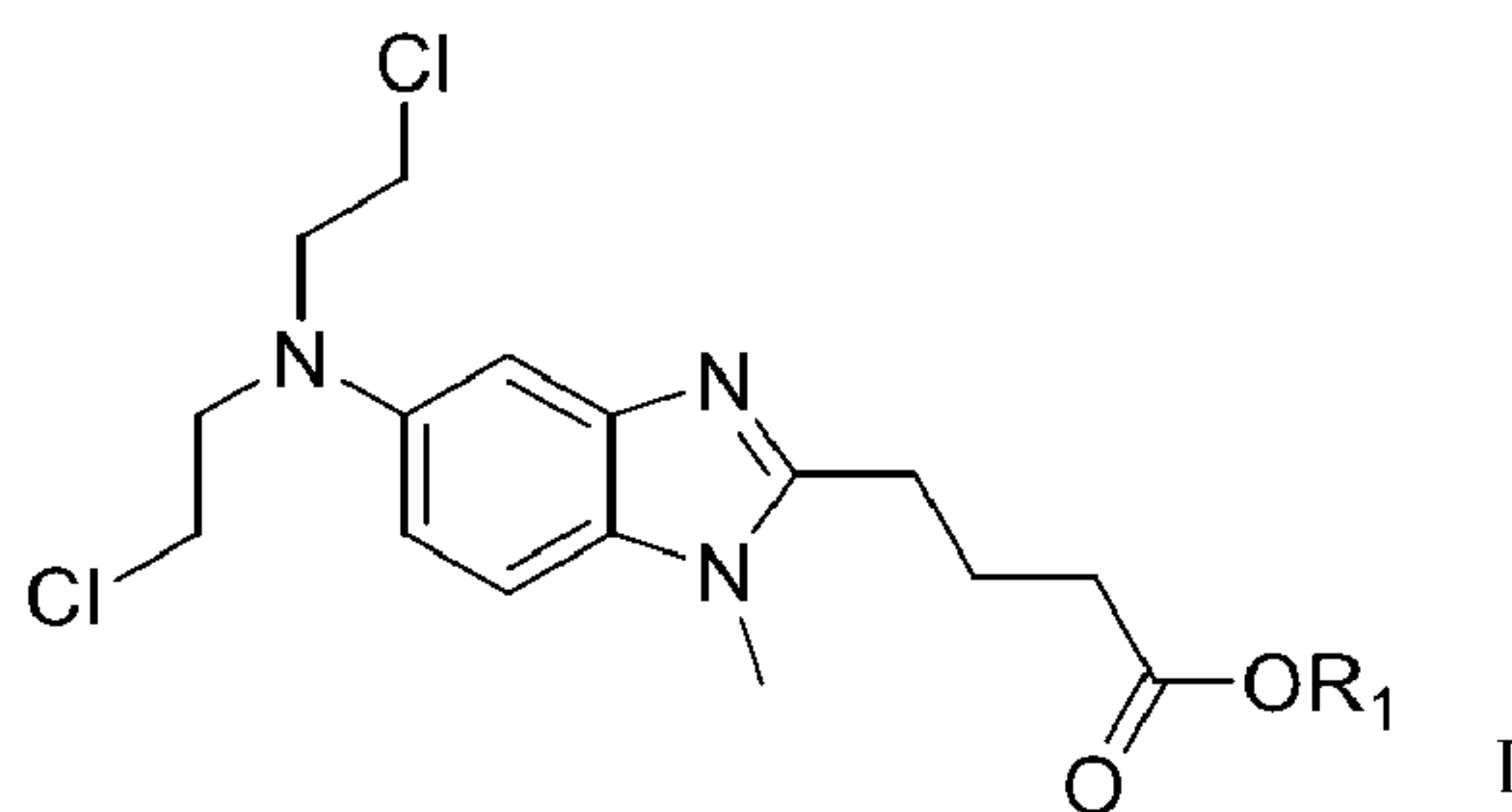
在一些實施例中，靶向RET的其他治療劑為展現RET抑制活性之多激酶抑制劑。在一些實施例中，靶向RET的其他治療抑制劑對RET激酶具有選擇性。例示性RET激酶抑制劑可以展現小於約1000 nM、小於約500

nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC₅₀)，如本文所述之分析中所量測。在一些實施例中，RET激酶抑制劑可以展現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC₅₀)，如本文所提供之分析中所量測。

靶向RET之治療劑之非限制性實例包括艾樂替尼(alectinib)、阿帕替尼(apatinib)、卡博替尼(cabozantinib)(XL-184)、多韋替尼(dovitinib)、樂伐替尼(lenvatinib)、莫替沙尼(motesanib)、尼達尼布(nintedanib)、普納替尼(ponatinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、斯特替尼(sitravatinib)(MGCD516)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、凡塔藍尼(vatalanib)、凡德他尼(vandetanib)、AUY-922 (5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-N-乙基-4-[4-((N-嗎啉基)甲基)苯基]異噁唑-3-甲醯胺)、BLU6864、BLU-667、DCC-2157、GSK3179106、NVP-AST487 (1-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-[6-(甲基胺基)嘧啶-4-基]氧基苯基]脲)、PZ-1、RPI-1 (1,3-二氫-5,6-二甲氧基-3-[(4-羥基苯基)亞甲基]-H-吡啶-2-酮)、RXDX-105 (1-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)異噁唑-3-基)脲)、SPP86 (1-異丙基-3-(苯基乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺)，及TG101209 (N-(1,1-二甲基乙基)-3-[[5-甲基-2-[[4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基]胺基]-4-嘧啶基]胺基]-苯磺醯胺)。

其他RET激酶抑制劑之其他實例包括美國專利第9,150,517號及第9,149,464號以及國際公開案第WO 2014075035號中所述之彼等抑制劑，所有該等文獻以引用的方式併入本文中。舉例而言，在一些實施例中，其

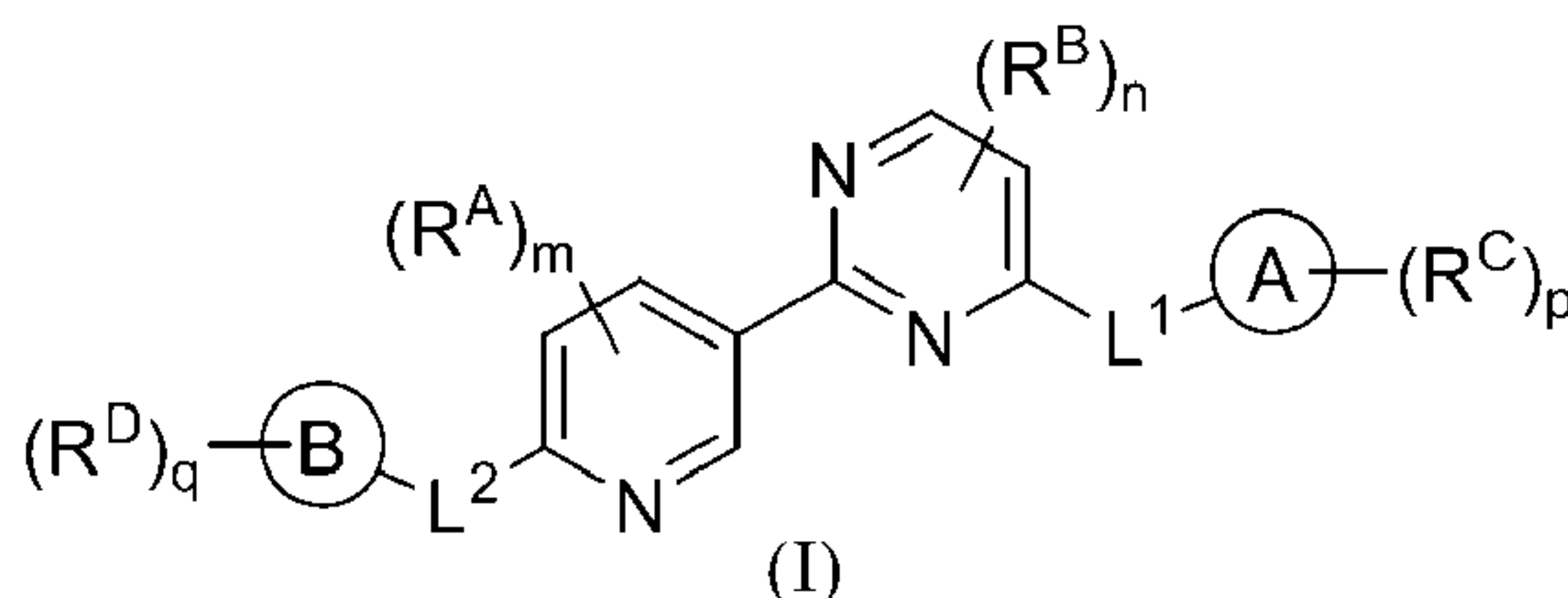
他RET抑制劑為式I化合物：



其中R₁為C₆-C₂₄烷基或聚乙二醇；或其醫藥學上可接受之鹽形式。

在一些實施例中，其他RET抑制劑為4-{5-[雙-(氯乙基)-胺基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}丁酸十二烷酯。

其他RET激酶抑制劑之其他實例包括國際公開案第WO 2016127074號中所述的彼等抑制劑，該文獻以引用的方式併入本文中。舉例而言，在一些實施例中，其他RET抑制劑為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



其中環A及B各自獨立地選自芳基、雜芳基、環烷基及雜環基；

各L¹及L²獨立地選自一鍵、-(C1-C6伸烷基)-、-(C2-C6伸烯基)-、-(C2-C6伸炔基)-、-(C1-C6鹵伸烷基)-、-(C1-C6伸雜烷基)-、-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)、-S(O)₂-、-N(R¹)-、-O-(C1-C6伸烷基)-、-(C1-C6伸烷基)-O-、-N(R¹)-C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-(C1-C6伸烷基)-N(R¹)-、-N(R¹)-(C1-C6伸烷基)-、-N(R¹)-C(O)-(C1-C6伸烷基)-、-(C1-C6伸烷基)-N(R¹)-C(O)-、-C(O)-N(R¹)-(C1-C6伸烷基)-、-(C1-C6伸烷基)-C(O)-N(R¹)-、-N(R¹)-S(O)₂-、-S(O)₂-N(R¹)-、-N(R¹)-S(O)₂-(C1-C6伸烷基)-，及-S(O)₂-N(R¹)-(C1-C6伸烷基)-；其中各伸烷基、伸烯基、伸炔基、鹵伸烷基及

伸雜烷基獨立地經出現0-5次之R'取代；

各R^A及R^B獨立地選自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、鹵基、C1-C6鹵烷基、C1-C6羥基烷基、C1-C6雜烷基及-N(R¹)(R¹)；其中各烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基烷基及羥基烷基獨立地經出現0-5次之R^a取代；

各R^C及R^D獨立地選自C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6烷氧基、鹵基、C1-C6雜烷基、C1-C6鹵烷基、C1-C6鹵烷氧基、C1-C6羥基烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、硝基、氰基、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)OR¹、-(C1-C6伸烷基)-C(O)R¹、-SR¹、-S(O)₂R¹、-S(O)₂-N(R¹)(R¹)、-(C1-C6伸烷基)-S(O)₂R¹、-(C1-C6伸烷基)-S(O)₂-N(R¹)(R¹)、-N(R¹)(R¹)-C(O)-N(R¹)(R¹)-N(R¹)-C(O)R¹、-N(R¹)-C(O)OR¹、-(C1-C6伸烷基)-N(R¹)-C(O)R¹、-N(R¹)S(O)₂R¹及-P(O)(R¹)(R¹)；其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基及雜環基烷基各獨立地經出現0-5次之R^a取代；或2個R^C或2個R^D連同其所連接之碳原子一起形成獨立地經出現0-5次之R^a取代的環烷基或雜環基環；

各R¹獨立地選自氫、羥基、鹵基、巯基、C1-C6烷基、C1-C6硫烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6鹵烷基、C1-C6羥基烷基、C1-C6雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基，其中烷基、硫烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基烷基、雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基各獨立地經出現0-5次之R^b取代，或2個R¹連同其所連接之原子一起形成獨立地經出現0-5次之R^b取代的環烷基或雜環基環；

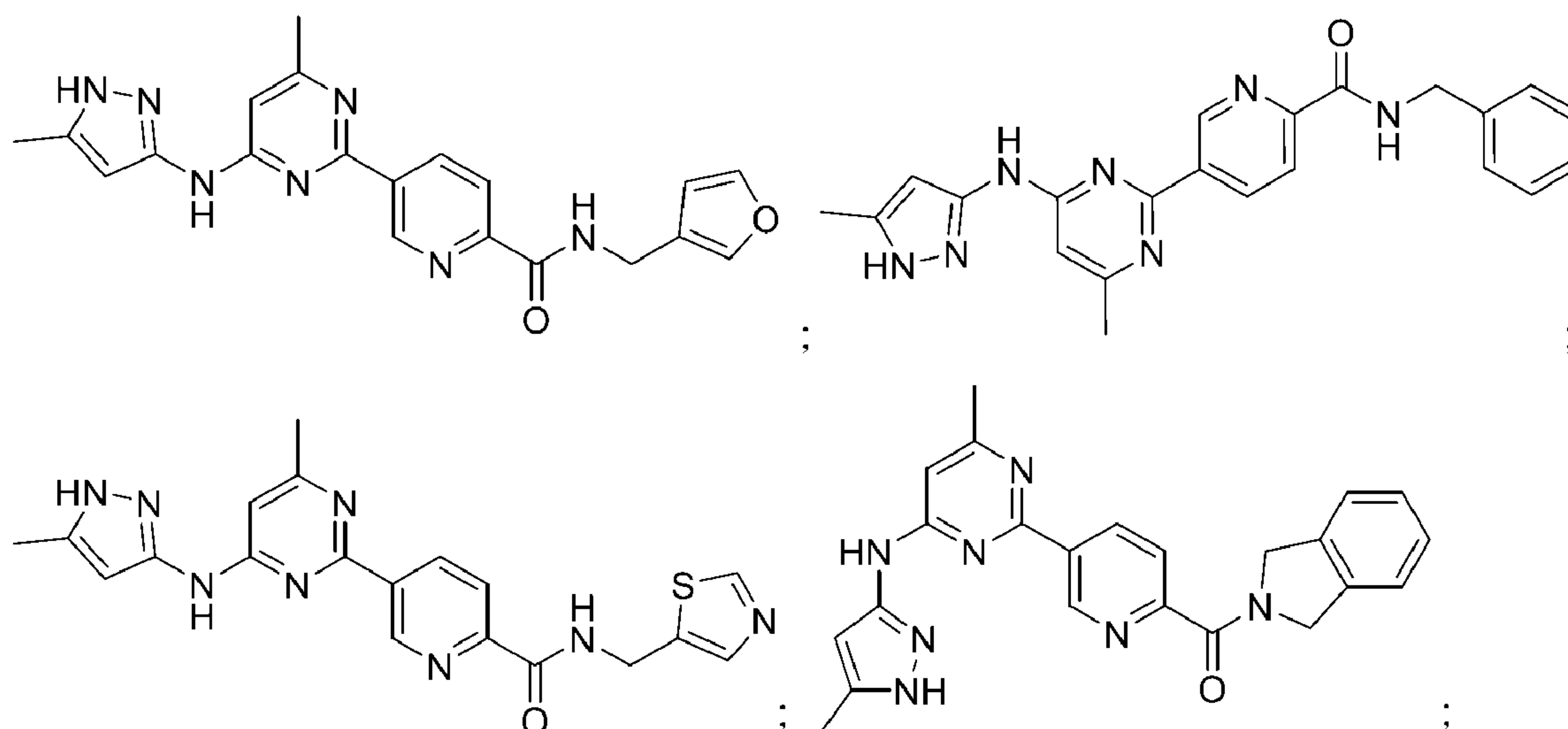
各 R^a 及 R^b 獨立地為C1-C6烷基、鹵基、羥基、C1-C6鹵烷基、C1-C6雜烷基、C1-C6羥基烷基、C1-C6烷氧基、環烷基、雜環基或氰基，其中烷基、鹵烷基、雜烷基、羥基烷基、烷氧基、環烷基及雜環基各獨立地經出現0-5次之 R' 取代；

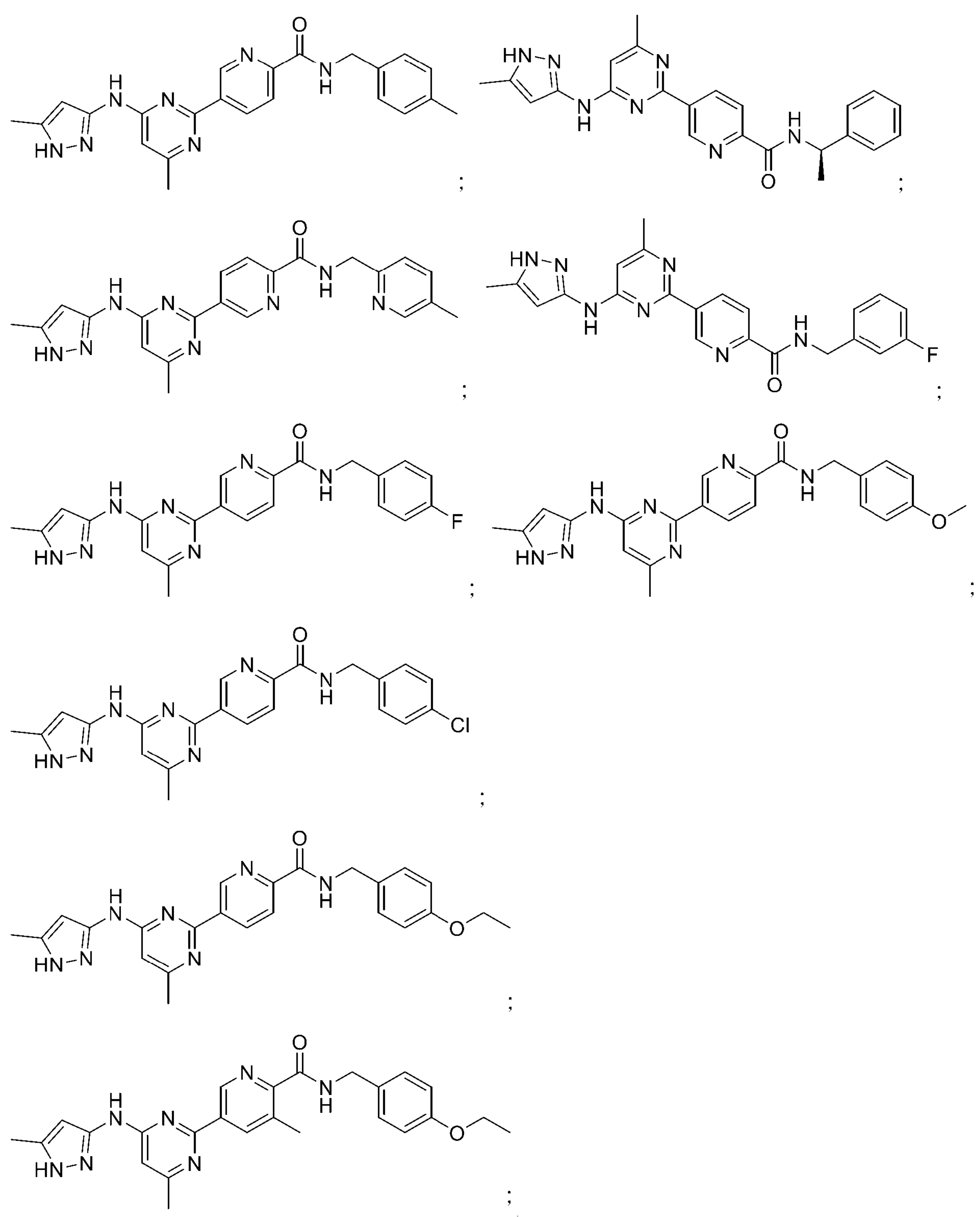
各 R' 為C1-C6烷基、C1-C6雜烷基、鹵基、羥基、C1-C6鹵烷基、C1-C6羥基烷基、環烷基或氰基；或2個 R' 連同其所連接之原子一起形成環烷基或雜環基環；

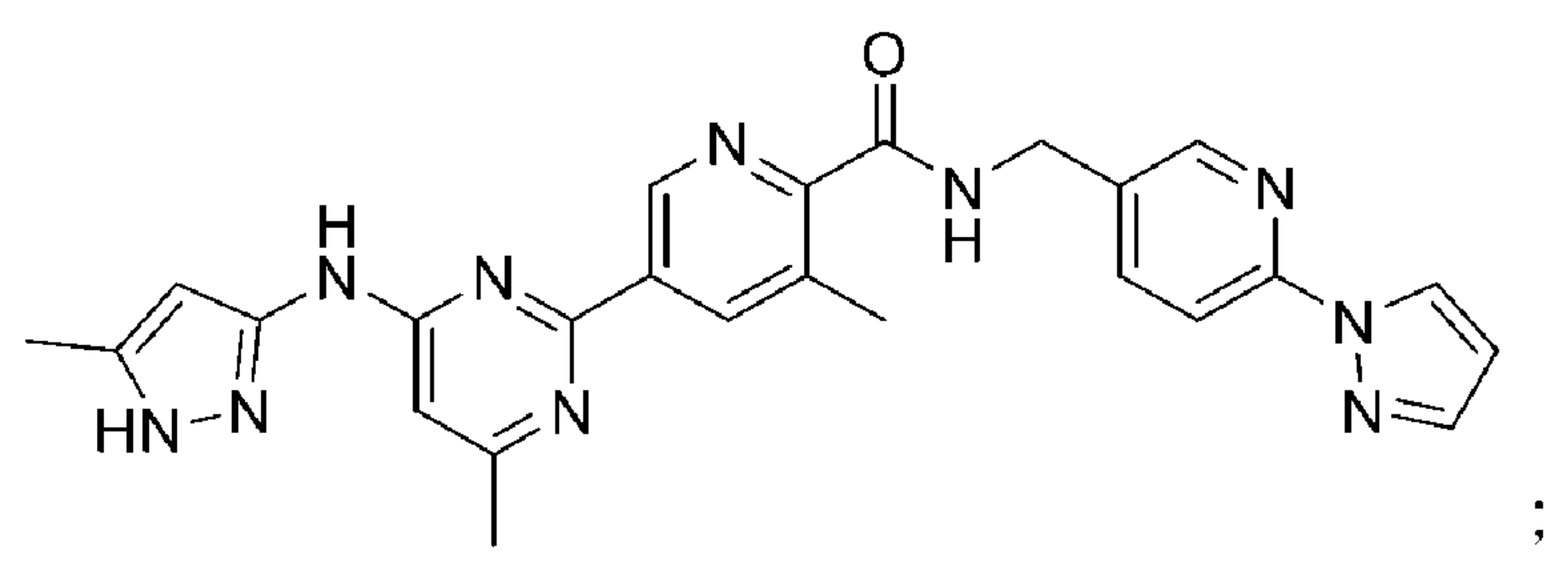
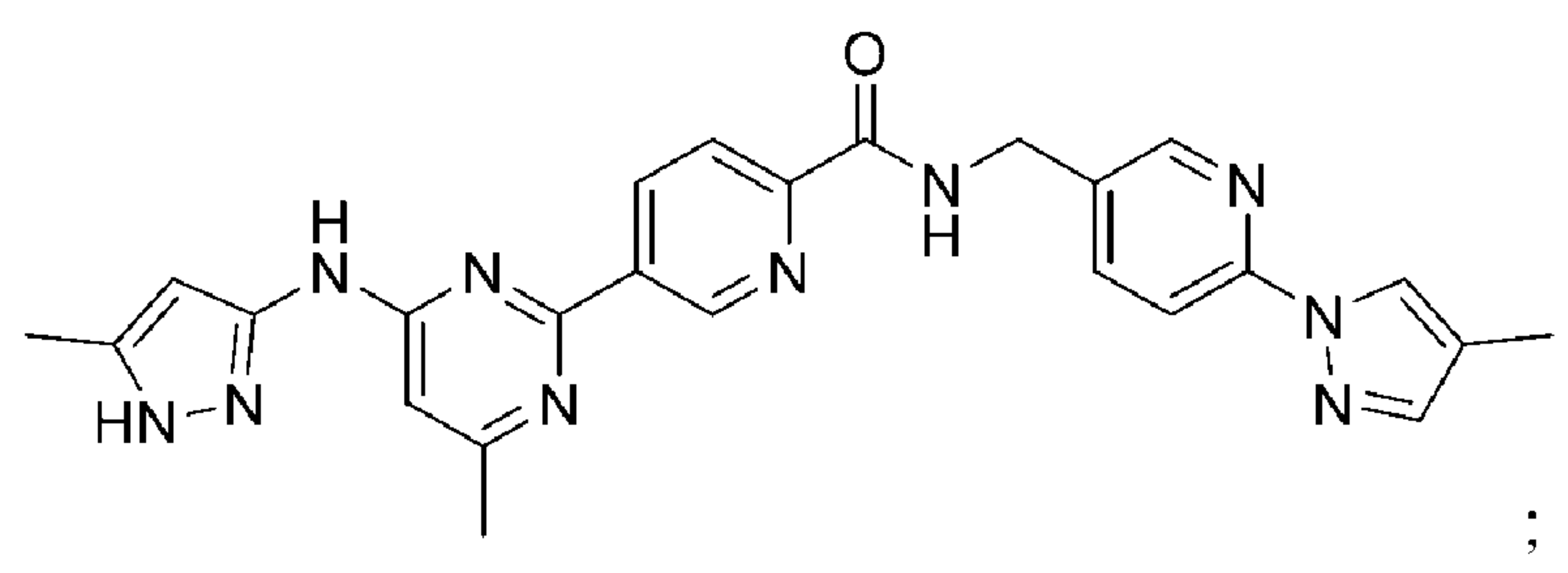
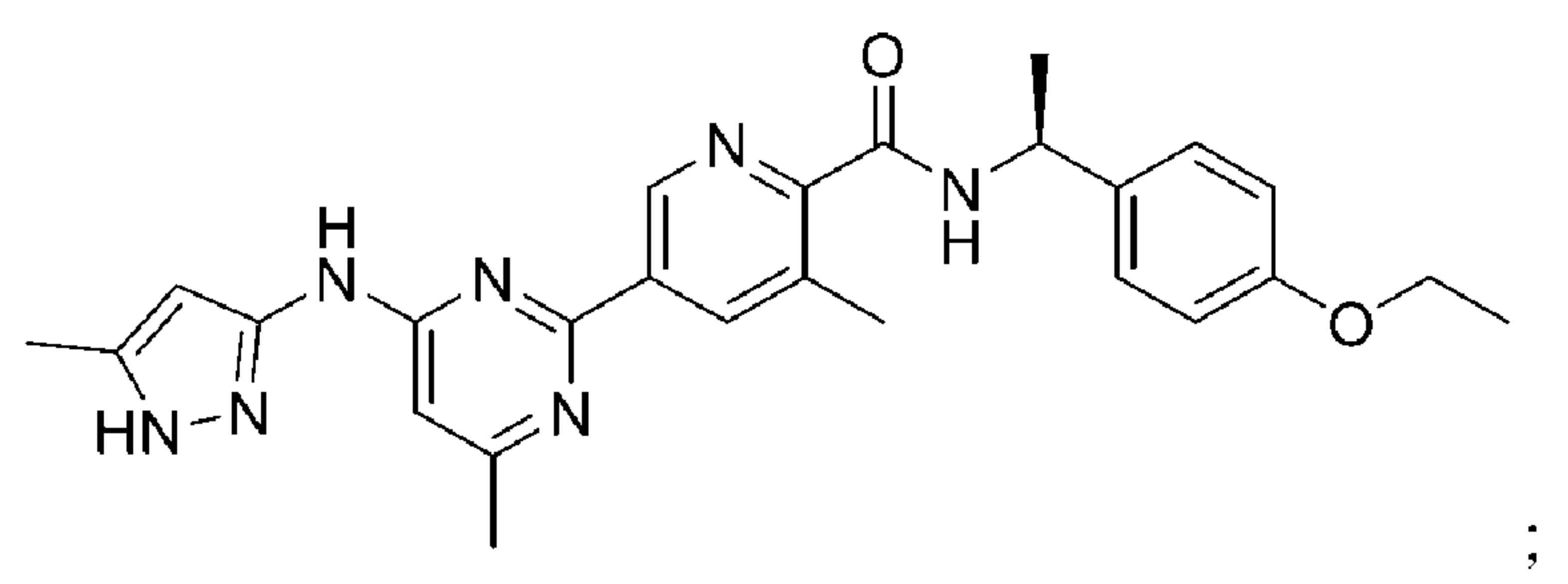
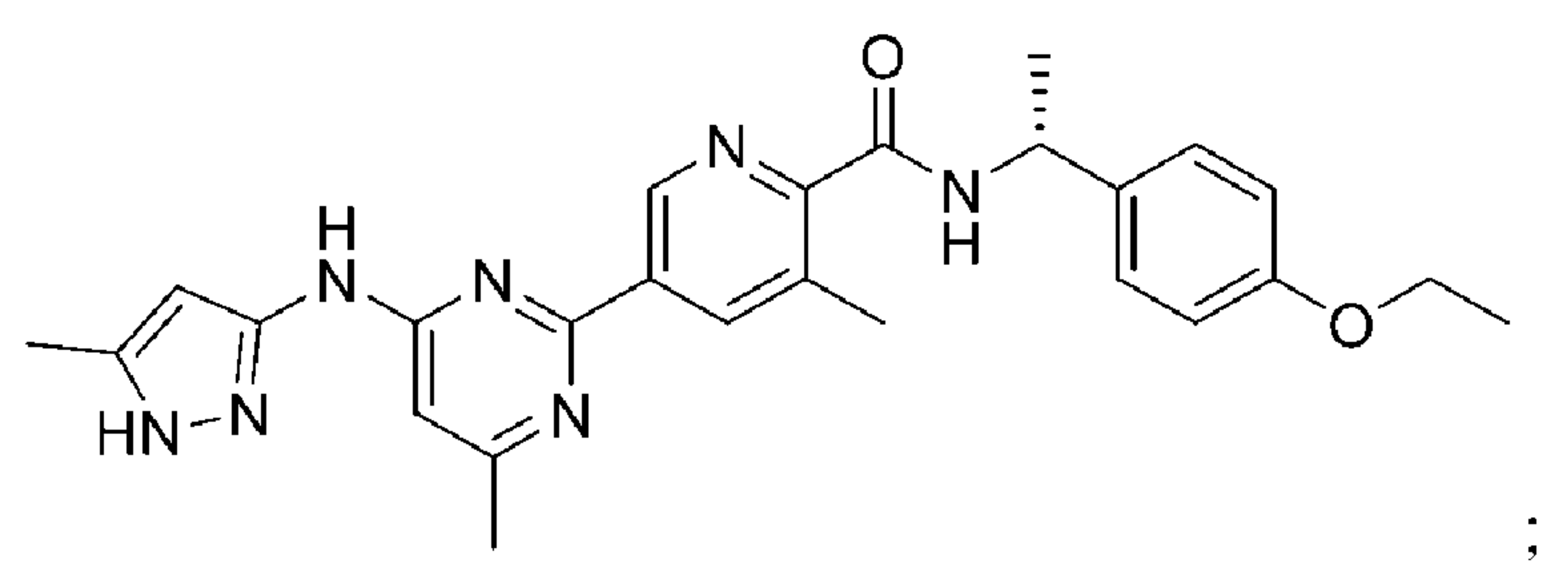
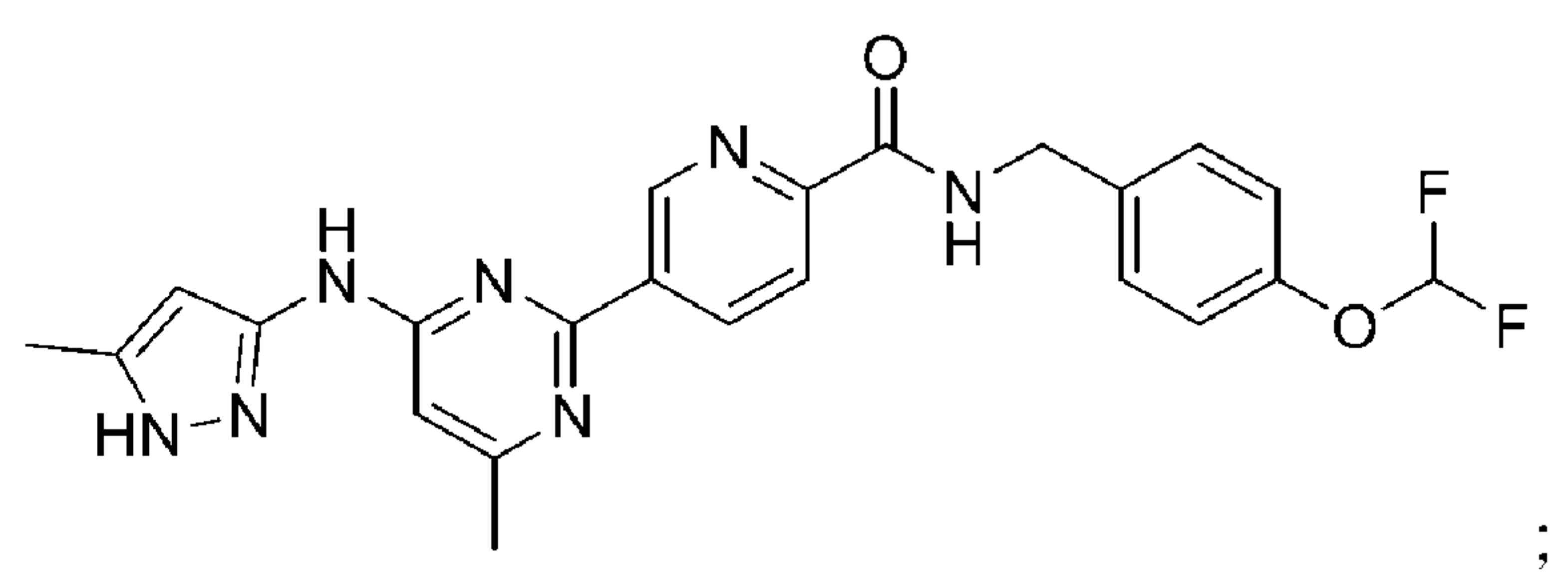
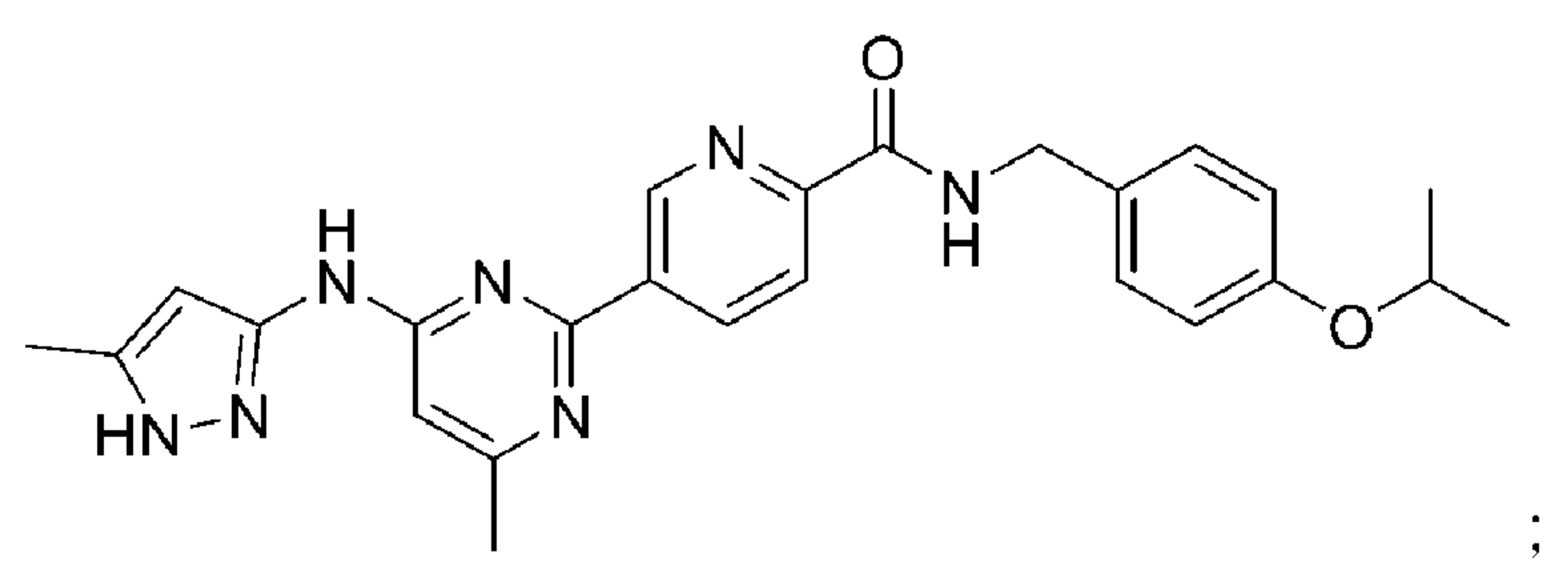
m 為0、1、2或3；

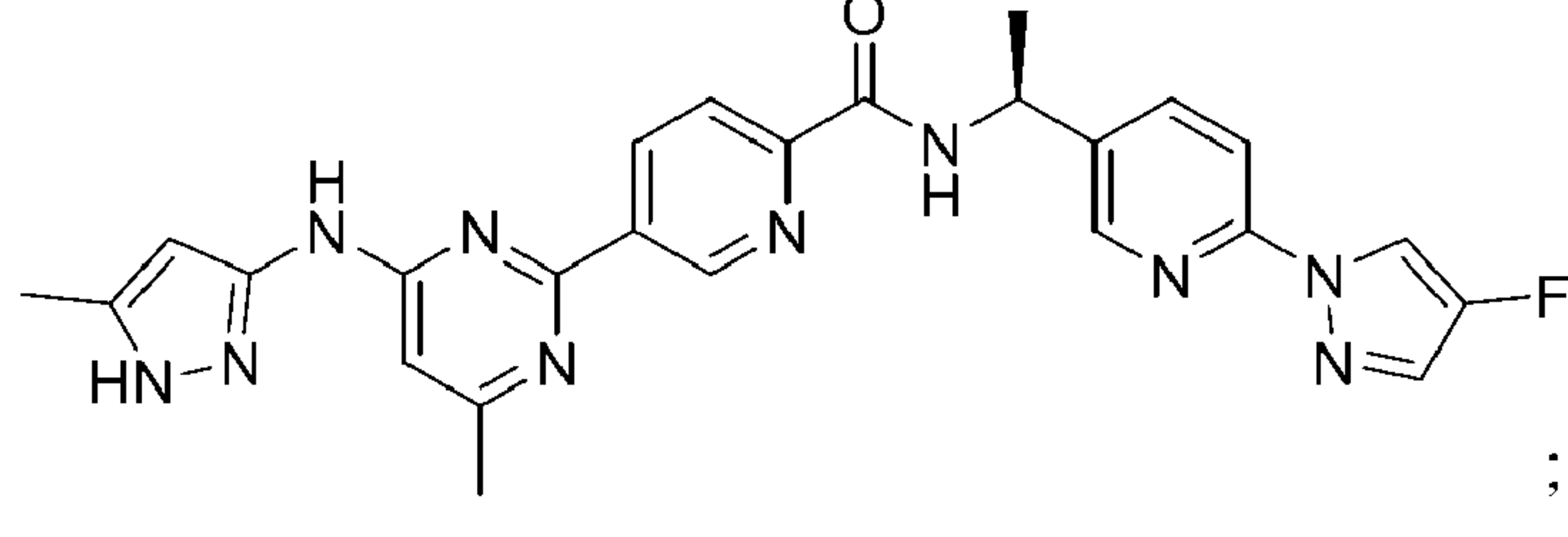
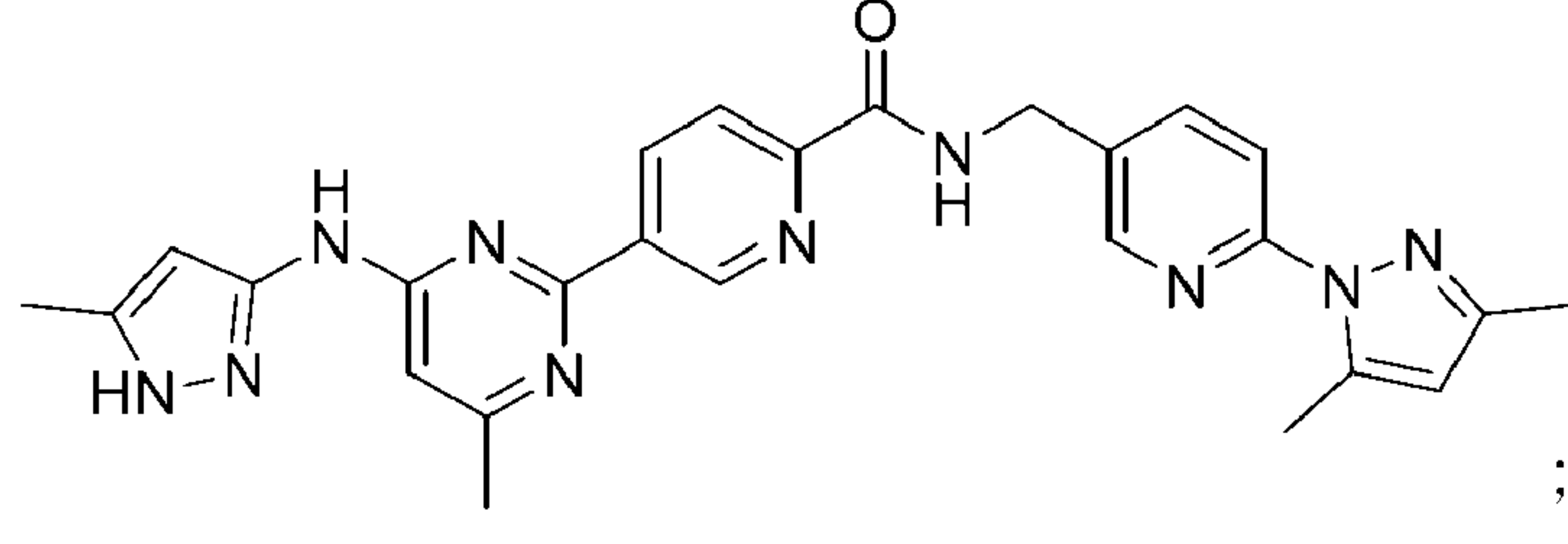
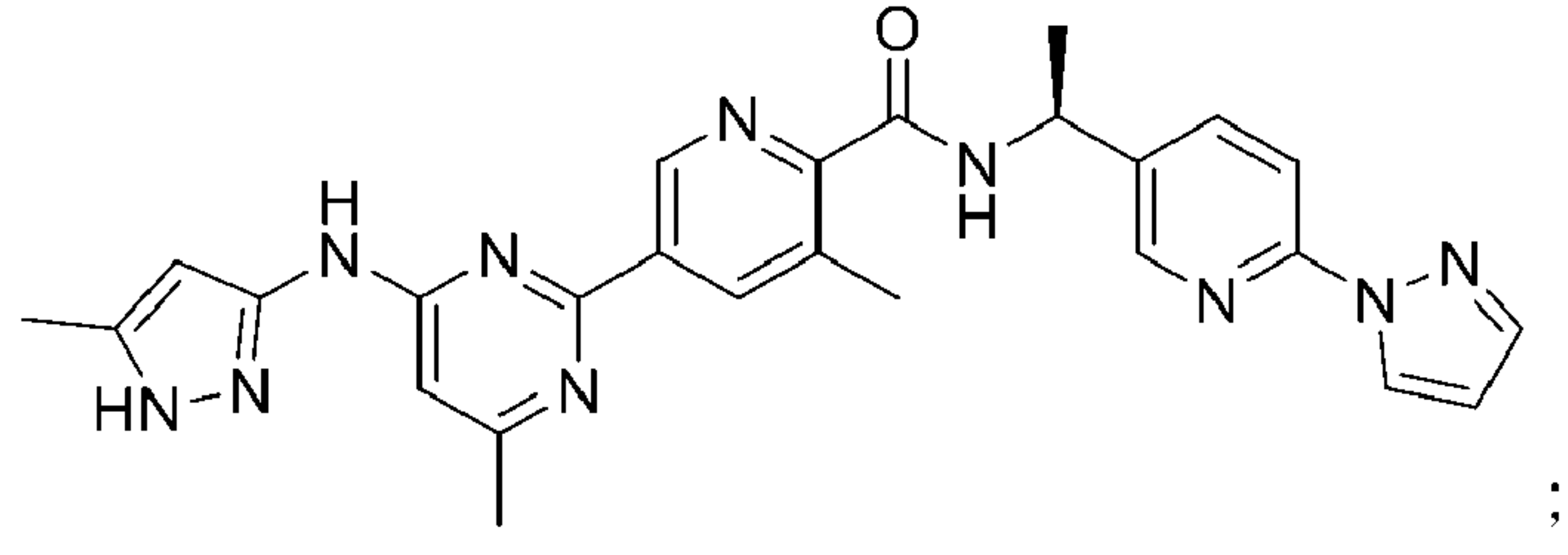
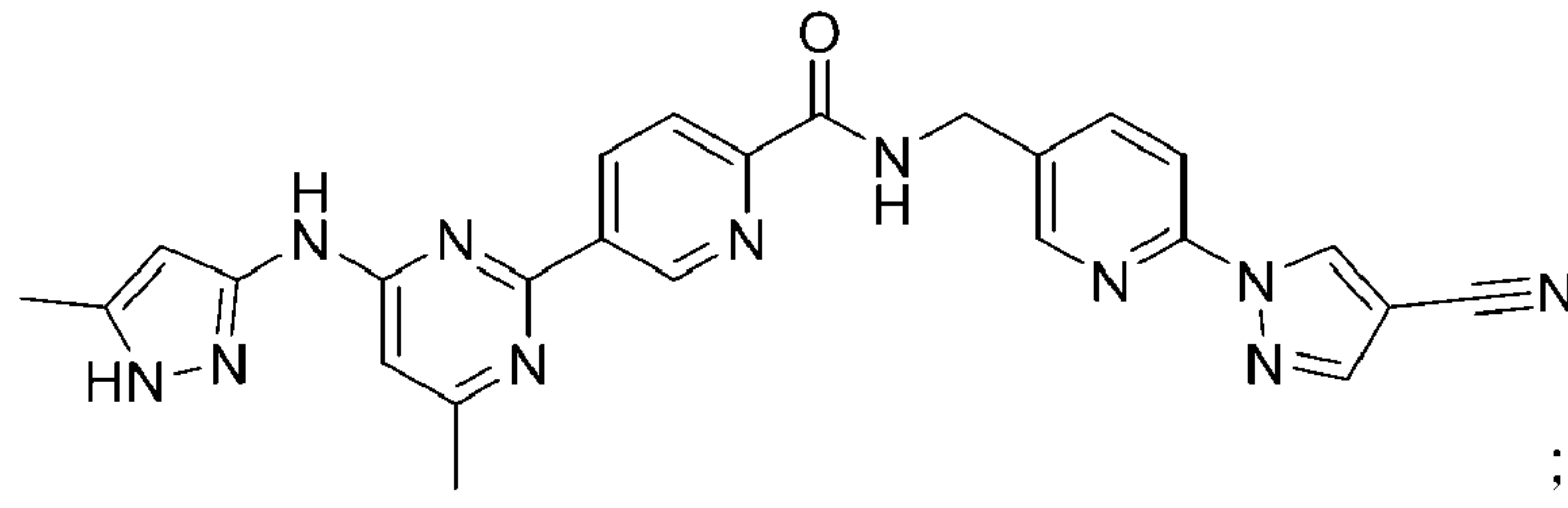
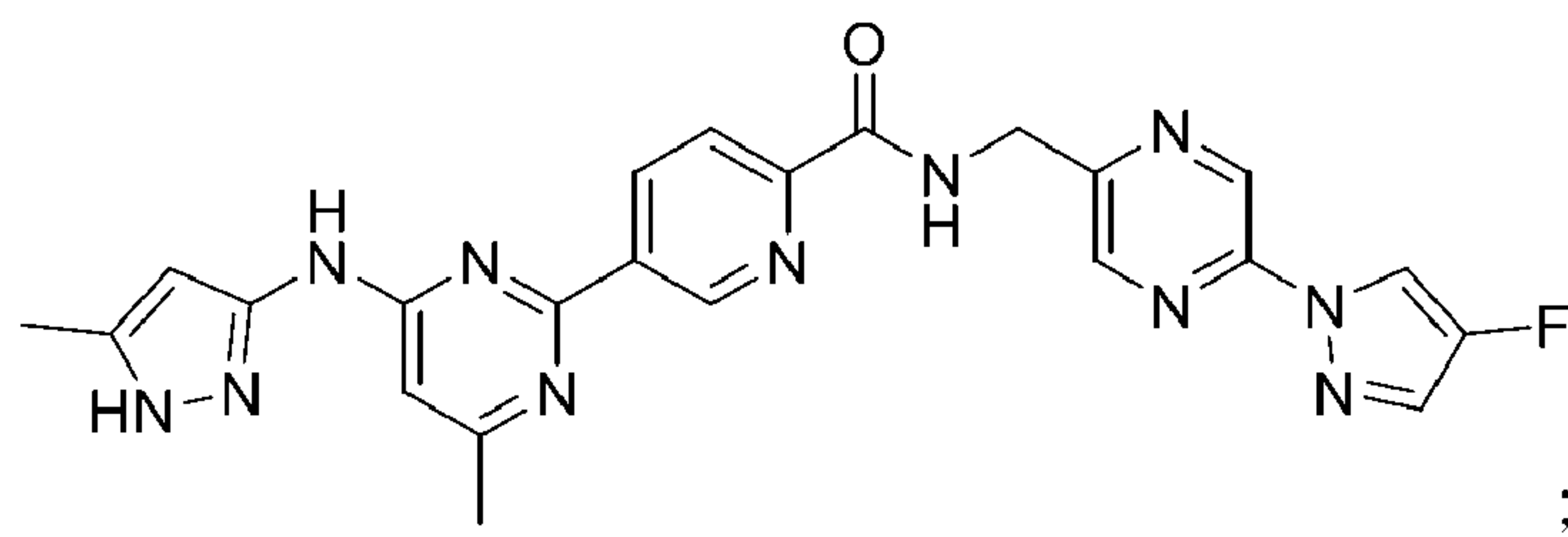
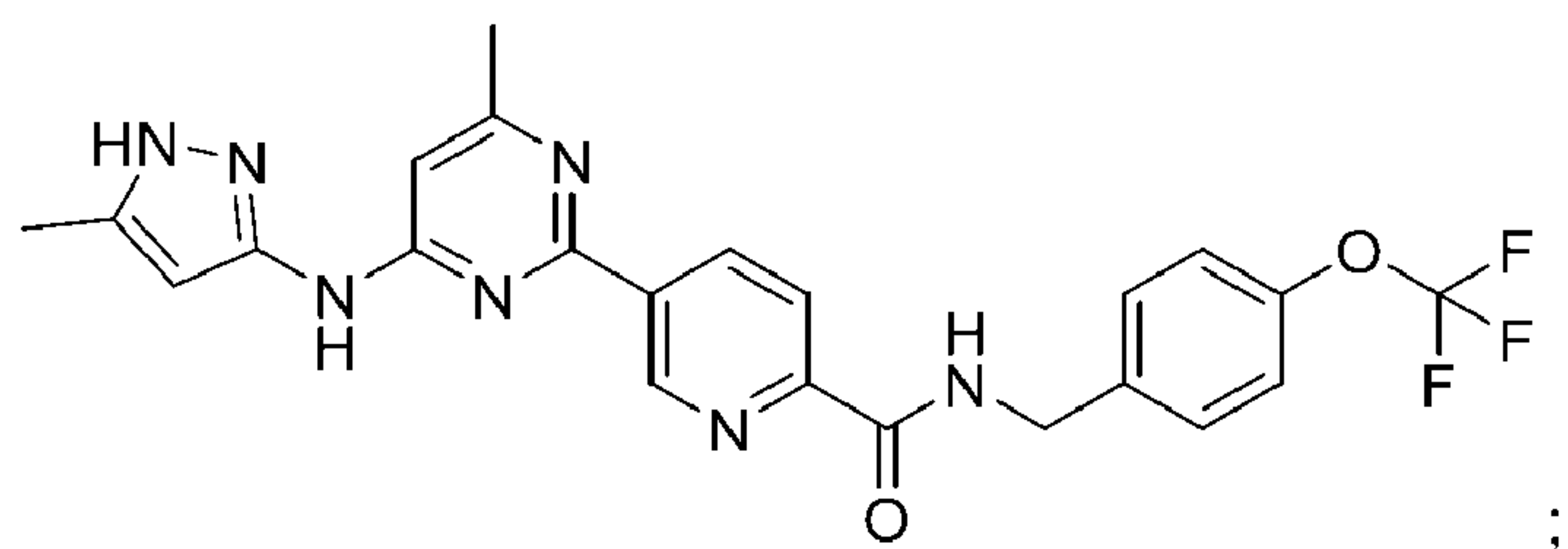
n 為0、1或2；及

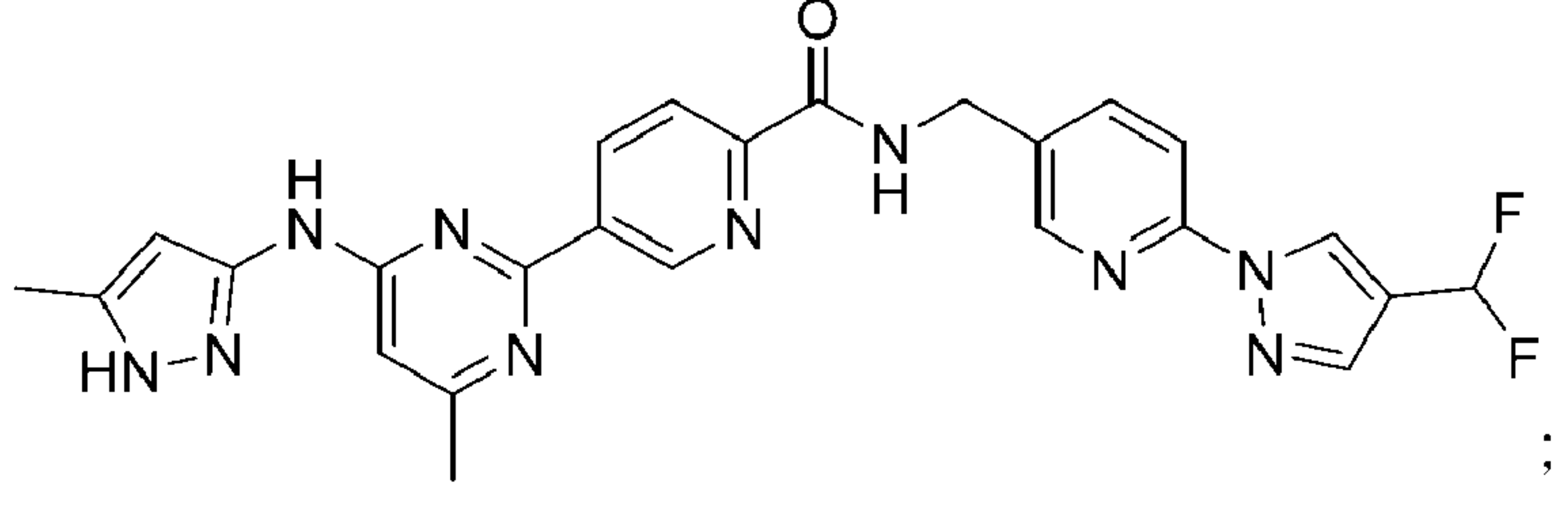
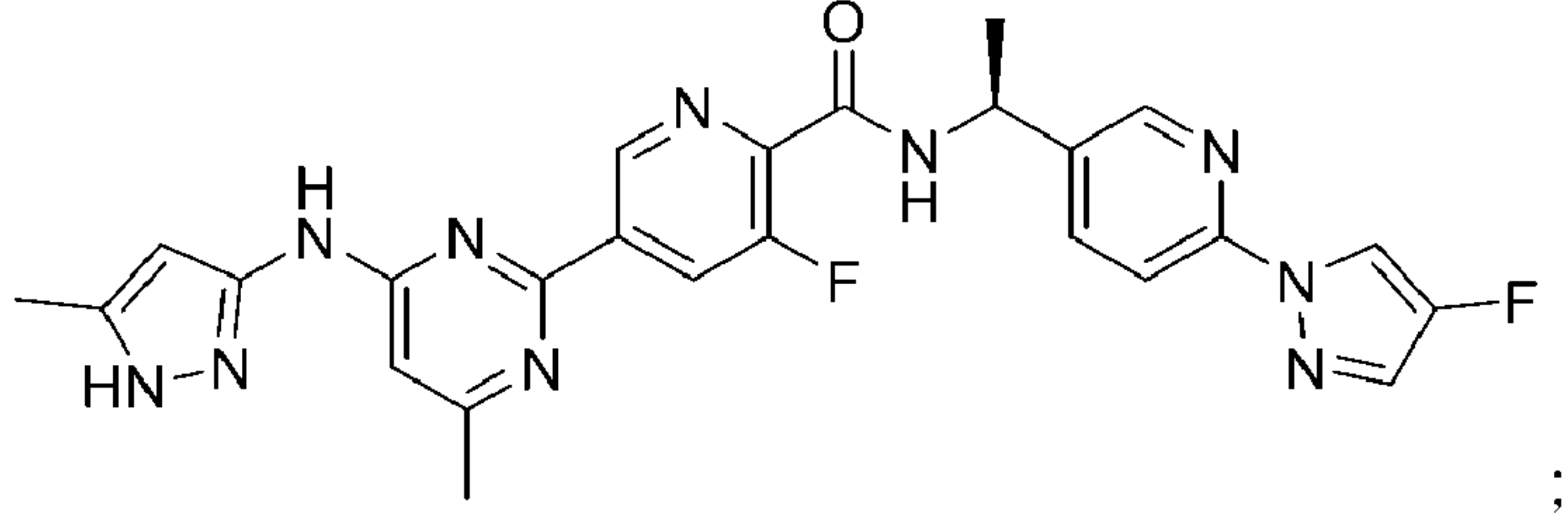
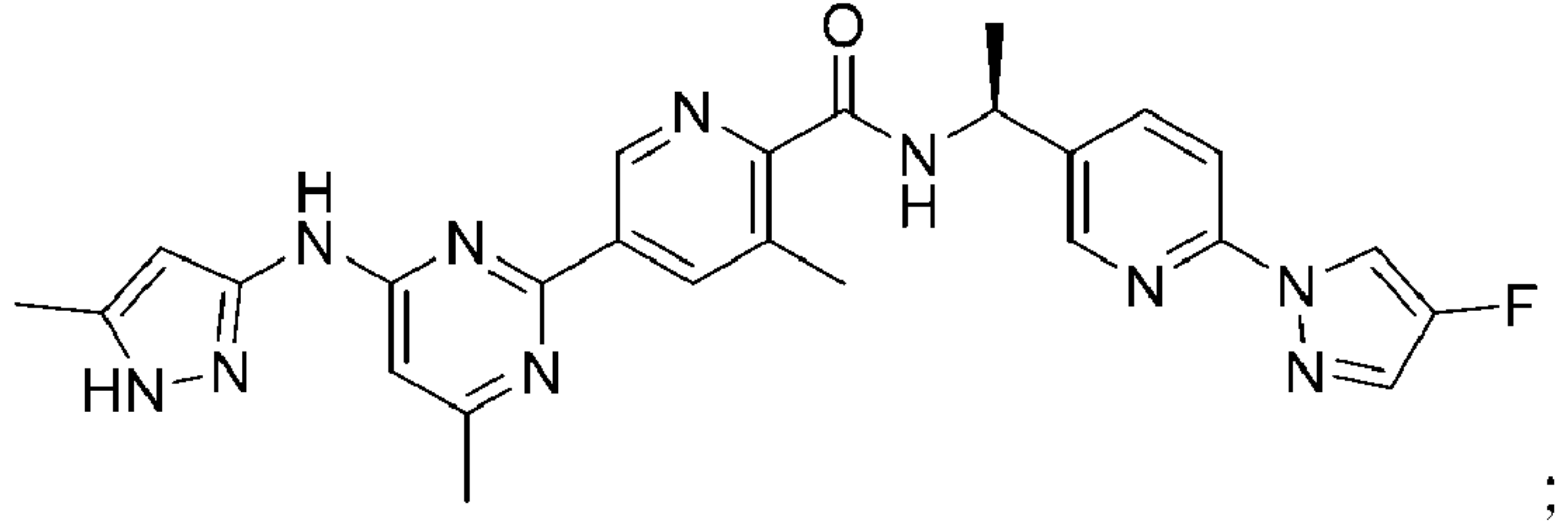
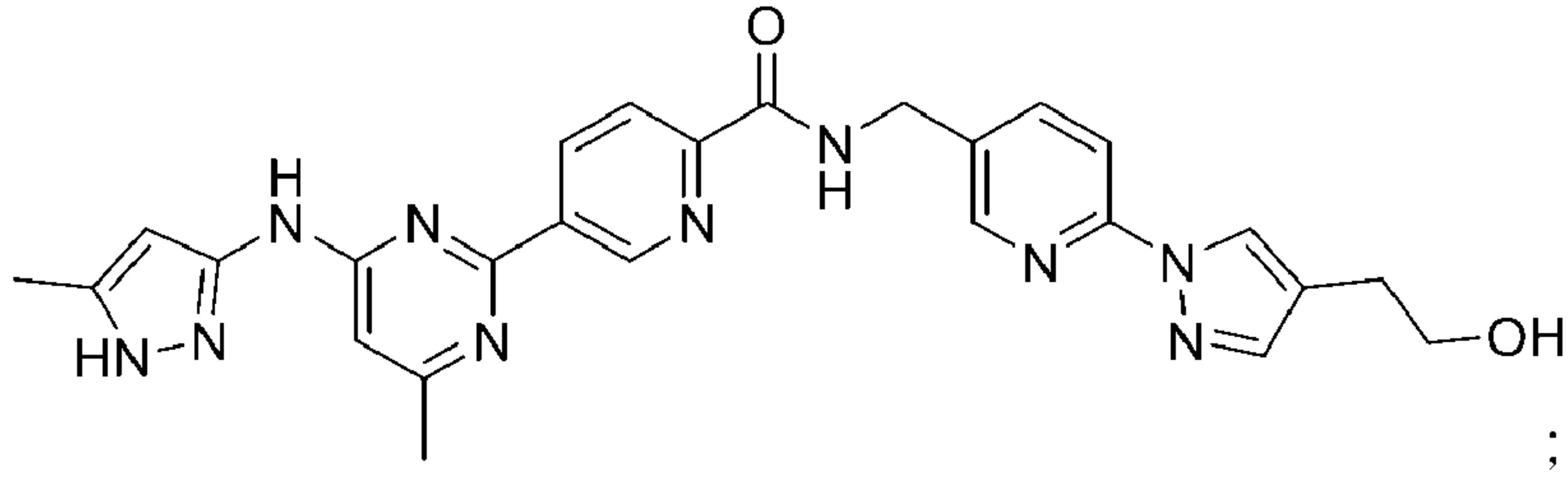
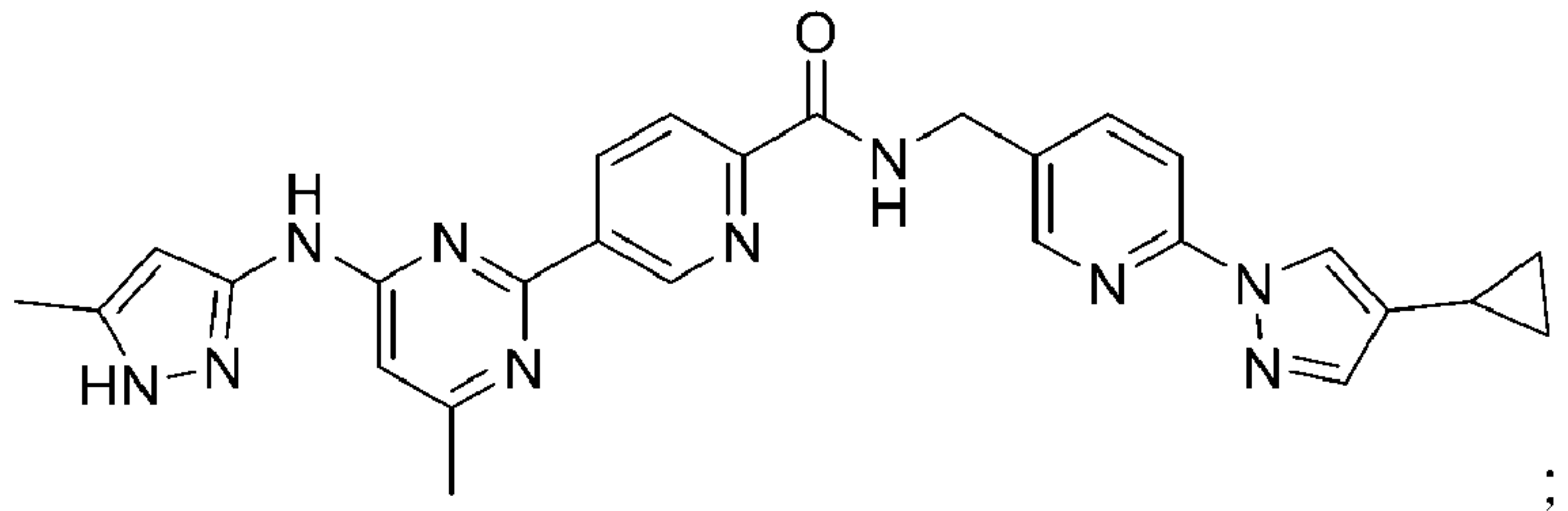
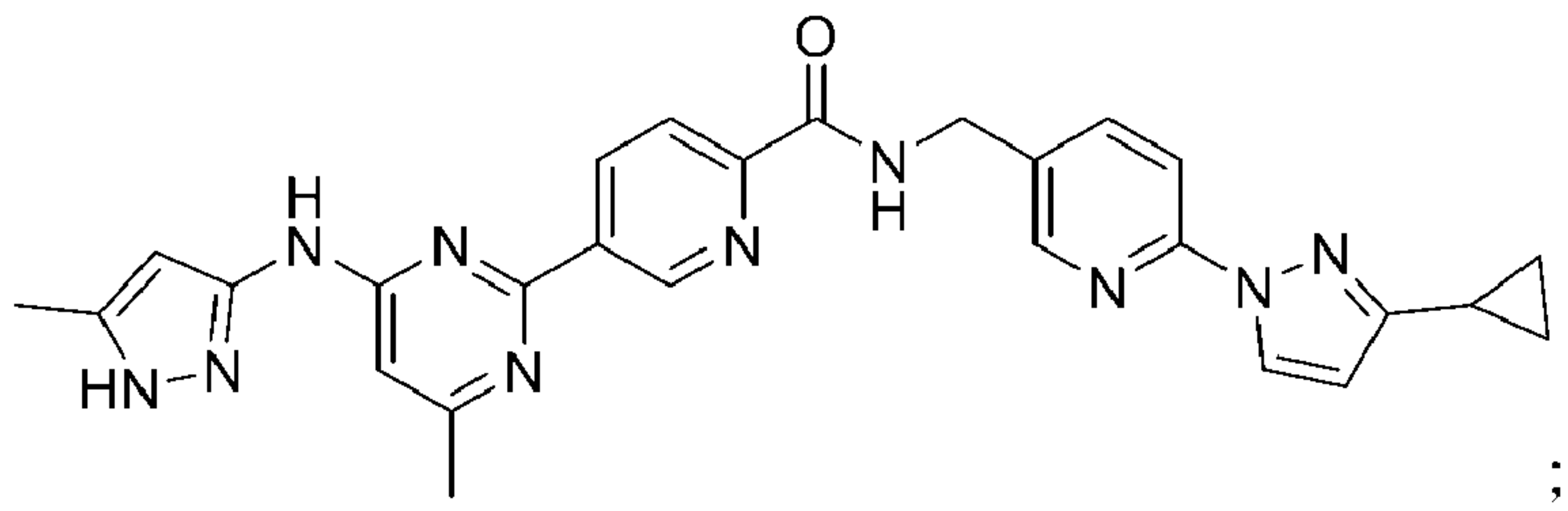
p 及 q 各自獨立地為0、1、2、3或4。舉例而言，RET抑制劑可選自由以下組成之群：

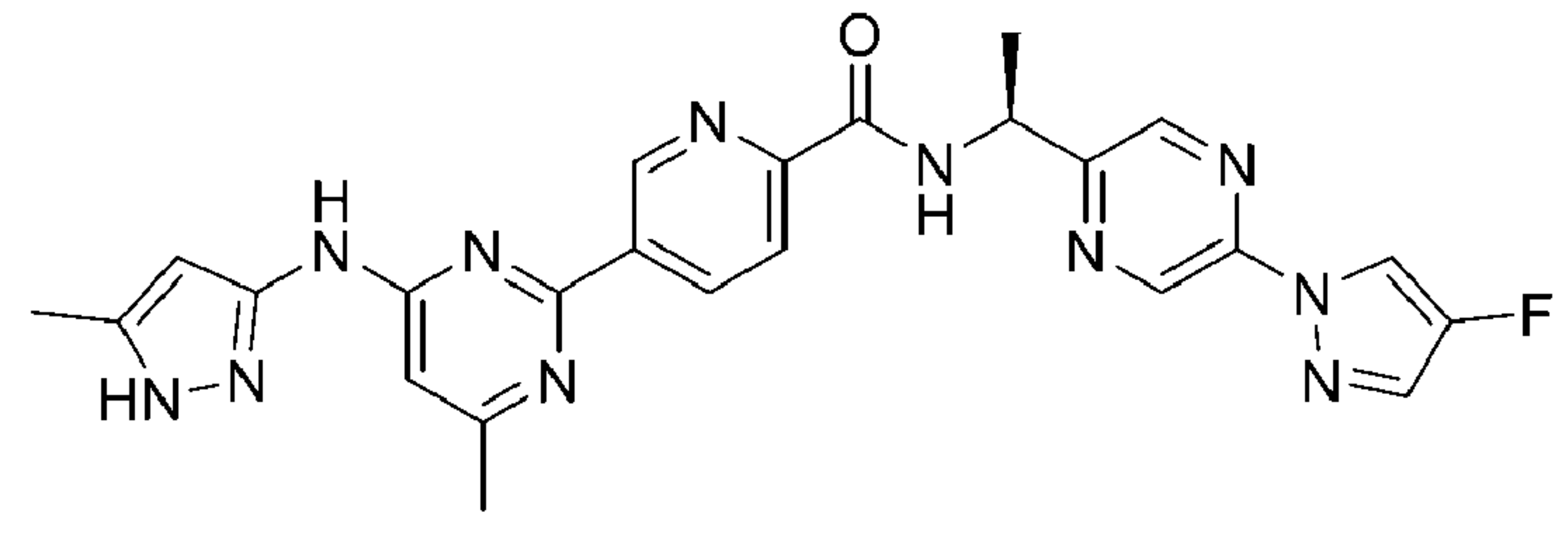
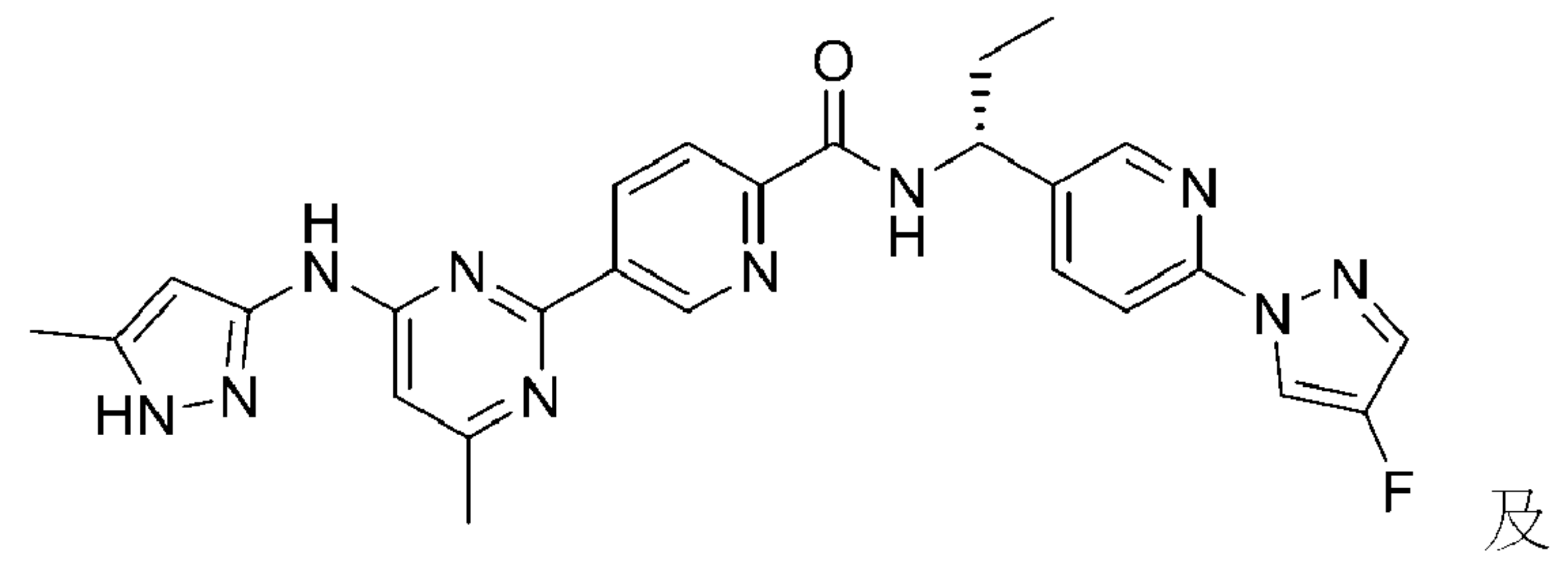
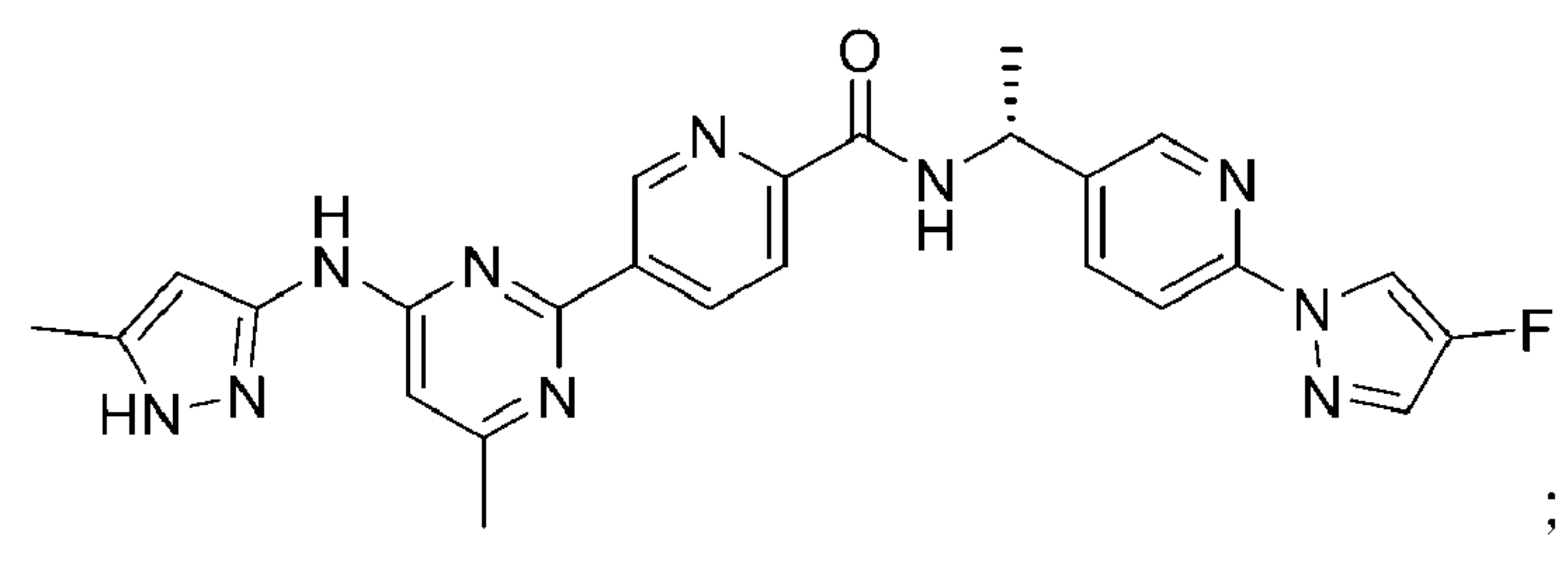
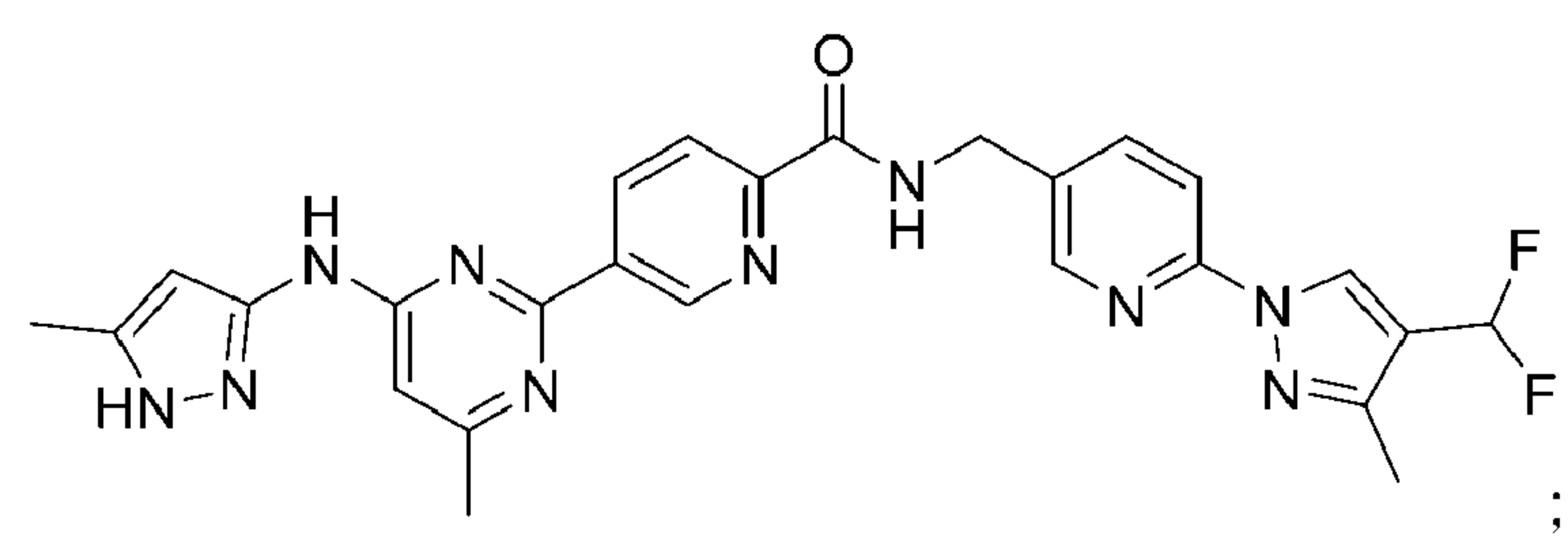






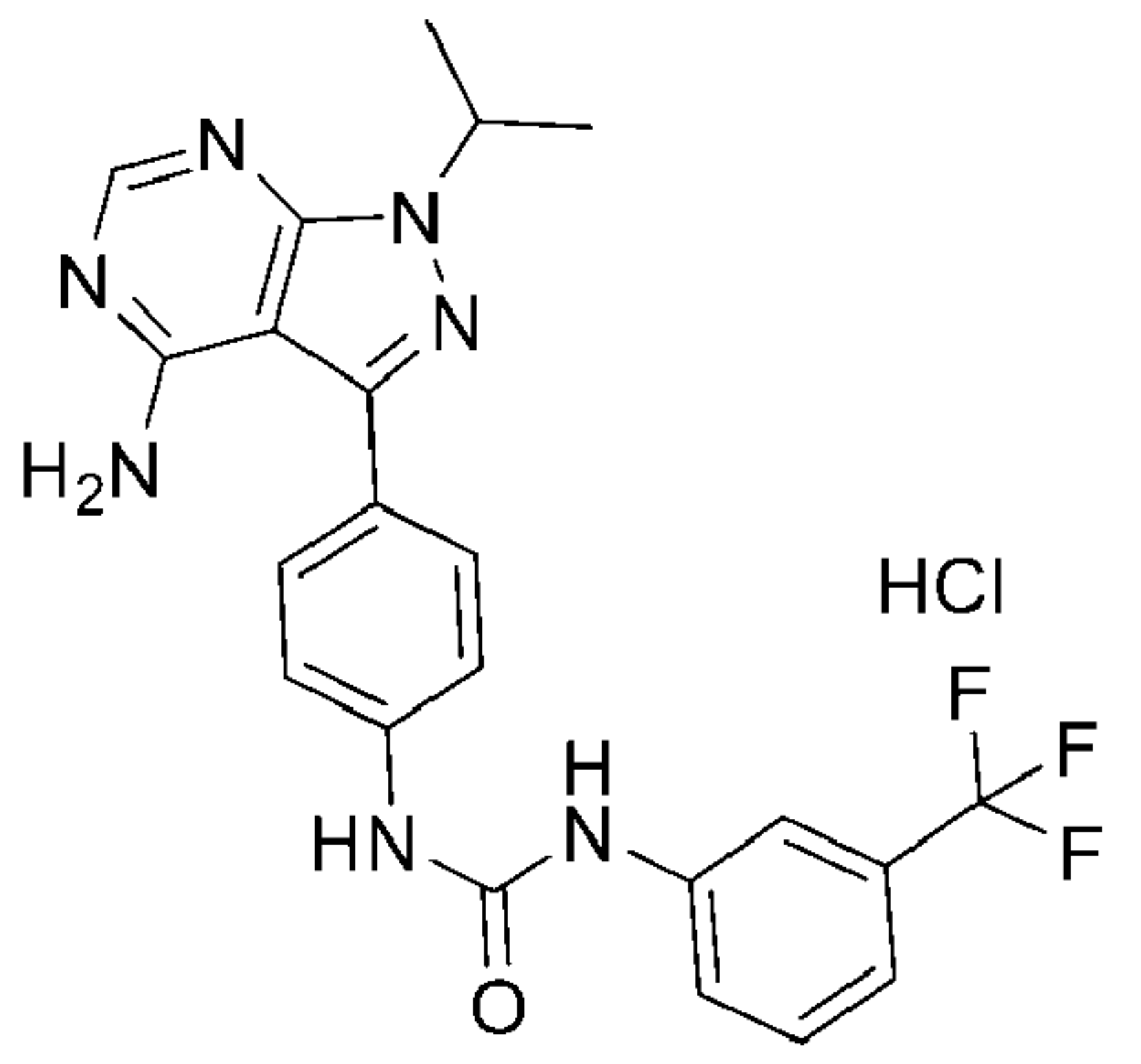






，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，RET抑制劑係選自由以下組成之群：ABT-348 (N-[4-[4-胺基-7-[1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基]苯基]-N'-(3-氟苯基)脲)；AD-57，其具有以下結構：



；AD-80 (1-(4-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲)；ALW-II-41-27

(N-(5-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-2-甲基苯基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼醯胺)；阿姆替尼(Amuvatinib)(MP470)(N-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-4-(苯并呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-硫代碳醯胺)；BPR1J373 (5-苯基噻唑-2-基胺-嘧啶之衍生物)；CLM3；達馬莫德(doramapimod)(BIRB-796)(1-(3-(第三丁基)-1-(對甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2-嗎啉基乙氧基)萘-1-基)脲)；DS-5010；法米替尼(famitinib)(5-[2-(二乙基胺基)乙基]-2-[(Z)-(5-氟-2-側氧基-1H-吡啶-3-亞基)甲基]-3-甲基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮)；非達替尼(fedratinib)(SAR 302503，TG101348)(N-(第三丁基)-3-((5-甲基-2-((4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)苯磺醯胺)；GSK3179106；GSK3352589；HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙烯基)-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲醯胺)；NVP-BBT594 (5-((6-乙醯胺基嘧啶-4-基)氧基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-1-甲醯胺)；PP2 (4-胺基-5-(4-氯苯基)-7-(二甲基乙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶)；PP242 (2-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-5-酚)；喹雜替尼(quizartinib)(AC220)(1-(5-(第三丁基)異噁唑-3-基)-3-(4-(7-(2-嗎啉基乙氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)脲)；司馬沙尼(semaxanib)(SU5416，VEGFR2激酶抑制劑III)((Z)-3-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)吡啶-2-酮)；SU4984 (3-[4-(1-甲醯基哌嗪-4-基)苯亞甲基]-2-吡啶酮)；醉茄素A (Withaferin A)((4 β ,5 β ,6 β ,22R)-4,27-二羥基-5,6:22,26-二乙氧基麥角甾-2,24-二烯-1,26-二酮)；XL-999 ((Z)-5-((1-乙基哌啶-4-基)胺基)-3-((3-氟苯基)(5-甲基-1H-咪唑-2-基)亞甲基)吡啶-2-

酮)；XMD15-44 (N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-(吡啶-3-基乙炔基)苯甲醯胺)；Y078-DM1 (由RET抗體(Y078)連結至細胞毒性劑美登素(maytansine)衍生物組成的抗體藥物結合物)；及Y078-DM1 (由RET抗體(Y078)連接至細胞毒性劑美登素衍生物組成的抗體藥物結合物)。

RET抑制劑之其他實例包括：N-(2-氟-5-三氟甲基苯基)-N'-{4'-[(2"-苯甲醯胺基)吡啶-4"-基胺基]苯基}脲；1-異丙基-3-(苯基乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；3-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-4-氟-2-甲基苯酚；N-(5-(第三丁基)異噁唑-3-基)-2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)乙醯胺；N-(5-(第三丁基)異噁唑-3-基)-2-(3-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基氧基)苯基)乙醯胺；2-胺基-6-{[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]磺醯基}-4-(3-噻吩基)吡啶-3,5-二甲腈；及3-芳基脲基苯亞甲基-吡啶-2-酮。

又其他治療劑包括RET抑制劑，諸如描述於例如以下文獻中的彼等抑制劑：美國專利第7,504,509號、第8,299,057號、第8,399,442號、第8,067,434號、第8,937,071號、第9,006,256號及第9,035,063號；美國公開案第2014/0121239號、第20160176865號、第2011/0053934號、第2011/0301157號、第2010/0324065號、第2009/0227556號、第2009/0130229號、第2009/0099167號、第2005/0209195號；國際公開案第WO 2016/037578號、第WO 2016/038519號、第WO 2016/038552號、第WO 2014/184069號、第WO 2014/072220號、第WO 2012/053606號、第WO 2009/017838號、第WO 2008/031551號、第WO 2007/136103號、第WO 2007/087245號、第WO 2007/057399號、第WO 2005/051366號、第WO 2005/062795號及第WO 2005/044835號；及*J. Med. Chem.* 2012,

55 (10), 4872-4876，該等所有文獻均以全文引用的方式併入本文中。

受體酪胺酸激酶(例如Trk)靶向治療劑之非限制性實例包括阿法替尼(afatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、克卓替尼(crizotinib)、達拉非尼(dabrafenib)、恩曲替尼(entrectinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、尼羅替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、帕尼單抗(panitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、舒尼替尼(sunitinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、1-((3S,4R)-4-(3-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯啉-3-基)-3-(4-甲基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)脲、AG 879、AR-772、AR-786、AR-256、AR-618、AZ-23、AZ623、DS-6051、Gö 6976、GNF-5837、GTx-186、GW 441756、LOXO-101、MGCD516、PLX7486、RXDX101、TPX-0005及TSR-011。其他Trk靶向治療劑包括以下文獻中所述之彼等治療劑：美國專利第8,450,322號、第8,513,263號、第8,933,084號、第8,791,123號、第8,946,226號、第8,450,322號、第8,299,057號及第8,912,194號；美國公開案第2016/0137654號、第2015/0166564號、第2015/0051222號、第2015/0283132號及第2015/0306086號；國際公開案第WO 2010/033941號、第WO 2010/048314號、第WO 2016/077841號、第WO 2011/146336號、第WO 2011/006074號、第WO 2010/033941號、第WO 2012/158413號、第WO 2014078454號、第WO 2014078417號、第WO 2014078408號、第WO 2014078378號、第WO 2014078372號、第WO 2014078331號、第WO 2014078328號、第WO 2014078325號、第WO 2014078323號、第WO 2014078322號、第WO 2015175788號、第WO 2009/013126

號、第WO 2013/174876號、第WO 2015/124697號、第WO 2010/058006號、第WO 2015/017533號、第WO 2015/112806號、第WO 2013/183578號及第WO 2013/074518號，所有該等文獻均以全文引用的方式併入本文中。

Trk抑制劑之其他實例可發現於美國專利第8,637,516號、國際公開案第WO 2012/034091號、美國專利第9,102,671號、國際公開案第WO 2012/116217號、美國公開案第2010/0297115號、國際公開案第WO 2009/053442號、美國專利第8,642,035號、國際公開案第WO 2009092049號、美國專利第8,691,221號、國際公開案第WO2006131952號，該等文獻以全文引用的方式併入本文中。例示性Trk抑制劑包括 *Cancer Chemother. Pharmacol.* 75(1):131-141, 2015 中所述的 GNF-4256；及 *ACS Med. Chem. Lett.* 3(2):140-145, 2012 中所述的 GNF-5837 (N-[3-[[2,3-二氫-2-側氧基-3-(1H-吡咯-2-基亞甲基)-1H-吡啶-6-基]胺基]-4-甲基苯基]-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-脲)，該等文獻各以全文引用的方式併入本文中。

Trk抑制劑之其他實例包括美國公開案第2010/0152219號、美國專利第8,114,989號及國際公開案第WO 2006/123113號中所揭示之彼等抑制劑，該等文獻以全文引用的方式併入本文中。例示性Trk抑制劑包括 *Cancer* 117(6):1321-1391, 2011 中所述的 AZ623；*Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015 中所述的 AZD6918；*Cancer Chemother. Pharmacol.* 70:477-486, 2012 中所述的 AZ64；*Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009 中所述的 AZ-23 ((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-異丙氧基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺)；及 AZD7451；該等文獻以全文引用的方式

併入本文中。

Trk 抑制劑可包括美國專利第 7,615,383 號、第 7,384,632 號、第 6,153,189 號、第 6,027,927 號、第 6,025,166 號、第 5,910,574 號、第 5,877,016 號及第 5,844,092 號中所述的彼等抑制劑，該等文獻各以全文引用的方式併入本文中。

Trk 抑制劑之其他實例包括 *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997 中所述的 CEP-751；*Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015 中所述的 CT327；國際公開案第 WO 2012/034095 號中所述的化合物；美國專利第 8,673,347 號及國際公開案第 WO 2007/022999 號中所述的化合物；美國專利第 8,338,417 號中所述的化合物；國際公開案第 WO 2016/027754 號中所述的化合物；美國專利第 9,242,977 號中所述的化合物；美國公開案第 2016/0000783 號中所述的化合物；舒尼替尼(sunitinib)(N-(2-二乙胺基乙基)-5-[(Z)-(5-氟-2-側氧基-1H-吡啶-3-亞基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺)，如 *PLoS One* 9:e95628, 2014 中所述；國際公開案第 WO 2011/133637 號中所述的化合物；美國專利第 8,637,256 號中所述的化合物；*Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014 中所述的化合物；*Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009 中所述的化合物；經(R)-2-苯基吡咯啶取代的咪唑并噻嗪，例如如 *ACS Med. Chem. Lett.* 6(5):562-567, 2015 中所述的 GNF-8625，(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)哌啶-4-醇；如 *PLoS One* 8(12):e83380, 2013 中所述的 GTx-186 及其他；K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-六氫-10-羥基-10-(甲氧基羰基)-9-甲基-9,12-環氧基-1H-二吡啶并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮

啉-1-酮)，如*Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010中所述；4-胺基吡啶基嘧啶，例如AZ-23 (((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-異丙氧基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺))，如*J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008 中所述；PHA-739358 (達魯舍替(danuserib))，如*Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007中所述；Gö 6976 (5,6,7,13-四氫-13-甲基-5-側氧基-12H-吡啶并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]吡啶-12-丙腈)，如*J. Neurochem.* 72:919-924, 1999中所述；GW441756 ((3Z)-3-[(1-甲基吡啶-3-基)亞甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮)，如*IJAE* 115:117, 2010中所述；*J. Carcinog.* 12:22, 2013中所述的米西西尼(milciclib)(PHA-848125AC)；AG-879 ((2E)-3-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥基苯基]-2-氰基-2-丙烯硫代醯胺)；艾替替尼(alitiratinib)(N-(4-((2-(環丙烷甲醯胺基)吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；卡博替尼(cabozantinib)(N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；來他替尼(lestaurtinib)((5S,6S,8R)-6-羥基-6-(羥基甲基)-5-甲基-7,8,14,15-四氫-5H-16-氧雜-4b,8a,14-三氮雜-5,8-亞甲基二苯并[b,h]環辛并[jkl]環戊并[e]-as-二環戊二烯并苯-13(6H)-酮)；多瓦替尼(dovatinib)(4-胺基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮單2-羥基丙酸鹽水合物)；斯特替尼(sitravatinib)(N-(3-氟-4-((2-(5-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；ONO-5390556；瑞戈非尼(regorafenib)(4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲醯胺水合物)；及VSR-902A；上述所有參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。

Trk抑制劑充當TrkA、TrkB及/或Trk C抑制劑的能力可使用美國專利第8,513,263號之實例A及B中所述的分析加以測試，該等文獻以引用之方式併入本文中。

在一些實施例中，信號轉導路徑抑制劑包括Ras-Raf-MEK-ERK路徑抑制劑(例如畢尼替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、恩考非尼(encorafenib)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)及維羅非尼(vemurafenib))、PI3K-Akt-mTOR-S6K路徑抑制劑(例如依維莫司(everolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、哌立福新(perifosine)、坦羅莫司(temsirolimus))，及其他激酶抑制劑，諸如巴瑞替尼(baricitinib)、布加替尼(brigatinib)、卡普尼布(capmatinib)、達魯舍替(danuserib)、依魯替尼(ibrutinib)、米西西尼(milciclib)、槲皮素(quercetin)、瑞戈非尼(regorafenib)、蘆可替尼(ruxolitinib)、司馬沙尼(semaxanib)、AP32788、BLU285、BLU554、INCB39110、INCB40093、INCB50465、INCB52793、INCB54828、MGCD265、NMS-088、NMS-1286937、PF 477736 ((R)-胺基-N-[5,6-二氫-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-側氧基-1H吡咯并[4,3,2-ef][2,3]苯并二氮呋-8-基]-環己烷乙醯胺)、PLX3397、PLX7486、PLX8394、PLX9486、PRN1008、PRN1371、RXDX103、RXDX106、RXDX108及TG101209 (N-第三丁基-3-(5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯磺醯胺)。

檢查點抑制劑之非限制性實例包括伊匹單抗(ipilimumab)、曲美單抗(tremelimumab)、納武單抗(nivolumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、MPDL3208A、MEDI4736、MSB0010718C、BMS-936559、BMS-956559、BMS-935559 (MDX-1105)、AMP-224及派立珠單抗

(pembrolizumab)。

在一些實施例中，細胞毒性化學治療劑係選自三氧化二砷、博萊黴素(bleomycin)、卡巴利他索(cabazitaxel)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、道諾黴素(daunorubicin)、多烯紫杉醇(docetaxel)、小紅莓(doxorubicin)、依託泊苷(etoposide)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、伊立替康(irinotecan)、洛莫司汀(lomustine)、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素C (mitomycin C)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、替莫唑胺(temozolomide)及長春新鹼(vincristine)。

靶向血管生成之療法之非限制性實例包括阿柏西普(aflibercept)及貝伐單抗(bevacizumab)。

術語「免疫療法」係指調節免疫系統之藥劑。在一些實施例中，免疫療法可增強免疫系統之調節因子之表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可降低免疫系統之調節因子之表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可募集及/或增強免疫細胞之活性。

在一些實施例中，免疫療法為細胞免疫療法(例如授受性T細胞療法、樹突狀細胞療法、自然殺手細胞療法)。在一些實施例中，細胞免疫療法為西普亮塞-T (sipuleucel-T)(APC8015；ProvengeTM；Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108)。在一些實施例中，細胞免疫療法包括表現嵌合抗原受體(CAR)之細胞。在一些實施例中，細胞免疫療法為CAR-T細胞療法。在一些實施例中，CAR-T細胞療法為替沙津魯(tisagenlecleucel)(KymriahTM)。

在一些實施例中，免疫療法為抗體療法(例如單株抗體、結合抗體)。

在一些實施例中，抗體療法為貝伐單抗(bevacizumab)(MvastiTM、Avastin®)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin®)、艾維路單抗(avelumab)(Bavencio®)、利妥昔單抗(rituximab)(MabTheraTM、Rituxan®)、依決洛單抗(edrecolomab)(Panorex)、達拉單抗(daratumumab)(Darzalex®)、奧拉單抗(olaratumab)(LartruvoTM)、奧伐木單抗(ofatumumab)(Arzerra®)、阿倫單抗(alemtuzumab)(Campath®)、西妥昔單抗(cetuximab)(Erbix®)、奧戈伏單抗(oregovomab)、派立珠單抗(pembrolizumab)(Keytruda®)、迪盧替單抗(dinutiximab)(Unituxin®)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)(Gazyva®)、曲美單抗(tremelimumab)(CP-675,206)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)(Cyramza®)、尤必昔單抗(ublrituximab)(TG-1101)、帕尼單抗(panitumumab)(Vectibix®)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)(EmplicitiTM)、艾維路單抗(avelumab)(Bavencio®)、萊西單抗(necitumumab)(PortrazzaTM)、瑟吐珠單抗(cirmtuzumab)(UC-961)、異貝莫單抗(ibritumomab)(Zevalin®)、伊薩土西單抗(isatuximab)(SAR650984)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、福萊索單抗(fresolimumab)(GC1008)、利瑞路單抗(lirilumab)(INN)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)(Poteligeo®)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)(AV-299)、德諾單抗(denosumab)(Xgeva®)、加尼圖單抗(ganitumab)、優瑞路單抗(urelumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)或阿瑪西單抗(amatuximab)。

在一些實施例中，免疫療法為抗體-藥物結合物。在一些實施例中，抗體-藥物結合物為奧唑吉妥珠單抗(gemtuzumab

ozogamicin)(MylotargTM)、奧唑英妥珠單抗 (inotuzumab ozogamicin)(Besponsa®)、維多汀貝倫妥單抗 (brentuximab vedotin)(Adcetris®)、恩他新阿多曲妥珠單抗 (ado-trastuzumab emtansine)(TDM-1 ; Kadcyla®)、索拉米唯土單抗 (mirvetuximab soravtansine)(IMGN853)或拉夫阿內圖單抗(anetumab ravtansine)。

在一些實施例中，免疫療法包括布林莫單抗 (blinatumomab)(AMG103 ; Blincyto®) 或米哌妥林 (midostaurin)(Rydapt)。

在一些實施例中，免疫療法包括毒素。在一些實施例中，免疫療法為迪夫地尼介白素(denileukin diftitox)(Ontak®)。

在一些實施例中，免疫療法為細胞介素療法。在一些實施例中，細胞介素療法為介白素2 (IL-2)療法、干擾素 α (IFN α)、粒細胞群落刺激因子(G-CSF)療法、介白素12 (IL-12)療法、介白素15 (IL-15)療法、介白素7 (IL-7)療法或紅細胞生成素- α (EPO)療法。在一些實施例中，IL-2療法為阿地介白素(aldesleukin)(Proleukin®)。在一些實施例中，IFN α 療法為IntronA® (Roferon-A®)。在一些實施例中，G-CSF療法為非格司亭 (filgrastim)(Neupogen®)。

在一些實施例中，免疫療法為免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫療法包括一或多種免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。在一些實施例中，CTLA-4抑制劑為伊匹單抗(Yervoy®)或曲美單抗(CP-675,206)。在一些實施例中，PD-1抑制劑為派立珠單抗 (pembrolizumab)(Keytruda®)或納武單抗(nivolumab)(Opdivo®)。在一些

實施例中，PD-L1抑制劑為阿特唑單抗(atezolizumab)(Tecentriq®)、艾維路單抗(avelumab)(Bavencio®)或德瓦魯單抗(durvalumab)(Imfinzi™)。

在一些實施例中，免疫療法為基於mRNA之免疫療法。在一些實施例中，基於mRNA之免疫療法為CV9104 (參見例如Rausch等人(2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52；及Kubler等人(2015) J. Immunother Cancer 3:26)。

在一些實施例中，免疫療法為卡介苗(bacillus Calmette-Guerin，BCG)療法。

在一些實施例中，免疫療法為溶瘤病毒療法。在一些實施例中，溶瘤病毒療法為塔利赫帕(talimogene alherparepvec)(T-VEC；Imlygic®)。

在一些實施例中，免疫療法為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗為人類乳突狀瘤病毒(HPV)疫苗。在一些實施例中，HPV疫苗為Gardasil®、Gardasil9®或Cervarix®。在一些實施例中，癌症疫苗為B型肝炎病毒(HBV)疫苗。在一些實施例中，HBV疫苗為Engerix-B®、Recombivax HB®或GI-13020 (Tarmogen®)。在一些實施例中，癌症疫苗為Twinrix®或Pediarix®。在一些實施例中，癌症疫苗為BiovaxID®、Oncophage®、GVAX、ADXS11-001、ALVAC-CEA、PROSTVAC®、Rindopepimut®、CimaVax-EGF、Iapuleucel-T (APC8024；Neuvence™)、GRNVAC1、GRNVAC2、GRN-1201、赫普考朋-L (hepcortespenlisimut-L)(Hepko-V5)、DCVAX®、SCIB1、BMT CTN 1401、PrCa VBIR、PANVAC、ProstAtak®、DPX-Survivac，或韋津普瑪-L (viagenpumatulcel-L)(HS-110)。

在一些實施例中，免疫療法為肽疫苗。在一些實施例中，肽疫苗為

萊尼哌嗎-S (nelipepimut-S)(E75)(NeuVaxTM)、IMA901 或 SurVaxM (SVN53-67)。在一些實施例中，癌症疫苗為免疫原性個人新抗原疫苗(參見例如Ott等人(2017) Nature 547: 217-221；Sahin等人(2017) Nature 547: 222-226)。在一些實施例中，癌症疫苗為RGSH4K或NEO-PV-01。在一些實施例中，癌症疫苗為基於DNA之疫苗。在一些實施例中，基於DNA之疫苗為乳腺球蛋白-A DNA疫苗(參見例如Kim等人(2016) OncoImmunology 5(2):e1069940)。

在一些實施例中，免疫靶向劑係選自阿地介白素(aldesleukin)、干擾素 α -2b、伊匹單抗(ipilimumab)、拉立珠單抗(lambrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、潑尼松(prednisone)及西普亮塞-T (sipuleucel-T)。

放射療法之非限制性實例包括放射性碘療法、外束輻射及鐳223療法。

其他激酶抑制劑包括例如以下文獻中所述之彼等抑制劑：美國專利第7,514,446號、第7,863,289號、第8,026,247號、第8,501,756號、第8,552,002號、第8,815,901號、第8,912,204號、第9,260,437號、第9,273,051號；美國公開案第US 2015/0018336號；國際公開案第WO 2007/002325號、第WO 2007/002433號、第WO 2008/080001號、第WO 2008/079906號、第WO 2008/079903號、第WO 2008/079909號、第WO 2008/080015號、第WO 2009/007748號、第WO 2009/012283號、第WO 2009/143018號、第WO 2009/143024號、第WO 2009/014637號、第WO 2009/152083號、第WO 2010/111527號、第WO 2012/109075號、第WO 2014/194127號、第WO 2015/112806號、第WO 2007/110344號、第WO 2009/071480號、第WO 2009/118411號、第WO 2010/031816號、第WO

2010/145998號、第WO 2011/092120號、第WO 2012/101032號、第WO 2012/139930號、第WO 2012/143248號、第WO 2012/152763號、第WO 2013/014039號、第WO 2013/102059號、第WO 2013/050448號、第WO 2013/050446號、第WO 2014/019908號、第WO 2014/072220號、第WO 2014/184069號及第WO 2016/075224號，該等所有文獻均以全文引用的方式併入本文中。

激酶抑制劑之其他實例包括例如以下文獻中所述之彼等抑制劑：WO 2016/081450 ； WO 2016/022569 ； WO 2016/011141 ； WO 2016/011144 ； WO 2016/011147 ； WO 2015/191667 ； WO 2012/101029 ； WO 2012/113774 ； WO 2015/191666 ； WO 2015/161277 ； WO 2015/161274 ； WO 2015/108992 ； WO 2015/061572 ； WO 2015/058129 ； WO 2015/057873 ； WO 2015/017528 ； WO/2015/017533 ； WO 2014/160521 ； 及 WO 2014/011900，該等文獻各以全文引用的方式併入本文中。

相應地，本文亦提供一種治療癌症的方法，包含向有需要之患者投與用於治療癌症之醫藥組合，其包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；(b)另一種治療劑及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其同時、分開或依序使用以便治療癌症，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及另一種治療劑之量合起來有效治療癌症。

在一些實施例中，另一種治療劑包括作為癌症之標準照護之上列療法或治療劑中之任一者，其中該癌症具有RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量之調節異常。

此等其他治療劑可作為相同或個別劑型之一部分，聯合式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物之一或多次劑量，經由相同或不同投藥途徑，及/或按相同或不同投藥時程，根據熟習此項技術者已知的標準醫藥實務投與。

本文亦提供(i)用於治療有需要之患者之癌症的醫藥組合，其包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，(b)至少一種其他治療劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種其他例示性治療劑)及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，以便同時、分開或依序使用以治療癌症，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與另一種治療劑之量合起來有效治療該癌症；(ii)包含此類組合之醫藥組合物；(iii)此類組合用於製備供治療癌症用之藥劑的用途；及(iv)包含此類組合之商業包裝或產品，此類組合呈組合製劑形式以便同時、分開或依序使用；以及治療有需要之患者之癌症的方法。在一個實施例中，患者為人類。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，具有一或多種RET抑制劑抗性突變的RET相關癌症。

如本文所用，術語「醫藥組合」係指藉由混合或合併超過一種活性成分所得到的醫藥療法且包括活性成分之固定組合與非固定組合。術語「固定組合」意謂式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與至少一種其他治療劑(例如化學治療劑)均以單一組合物或劑型同時投與患者。術語「非固定組合」意謂式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種其他治療劑(例如化學治療劑)調配成個別的組合物或劑型，以使得其可同時、並行或按可變的中間時間限值依序投與有需要之患者，其中此類投藥達成兩種或超過兩種化合物在患者體內之有效含量。此等組合

亦適用於混合療法，例如投與三種或超過三種活性成分。

相應地，本文亦提供一種治療癌症的方法，包含向有需要之患者投與用於治療癌症之醫藥組合，其包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；(b)另一種治療劑及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其同時、分開或依序使用以便治療癌症，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及另一種治療劑之量合起來有效治療癌症。在一個實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與另一種治療劑作為個別劑型同時投與。在一個實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與另一種治療劑係作為個別劑型、依聯合治療有效量(例如每天一次或間歇性給藥)、按任何次序依序投與。在一個實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及另一種治療劑作為組合劑型同時投與。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，具有一或多種RET抑制劑抗性突變的RET相關癌症。

本文亦提供一種治療需要此類治療之患者之由RET介導之疾病或病症的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。在一些實施例中，由RET介導的疾病或病症為RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。舉例而言，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。由RET介導的疾病或病症可包括與RET之表現或活性(包括過度表現及/或異常活性水準)直接或間接相關的任何疾病、病症或病狀。在一個實施例中，該疾病為癌症(例如RET相關癌症)。在一個實施例中，癌症為本文所述之癌症或RET相關癌症中之任一者。

雖然腫瘤發生之遺傳基礎可因不同癌症類型而異，但轉移所需的細胞及分子機制對於所有實體腫瘤類型而言似乎類似。在轉移性級聯期間，癌細胞失去生長抑制反應，經歷黏著性之變化且產生可使細胞外基質組分降解的酶。由此引起腫瘤細胞脫離原始腫瘤，經由新形成的脈管滲入循環系統中，腫瘤細胞遷移且外滲於有利的遠端位點，在此處其可形成群落。已鑑別出多種基因為轉移之促進劑或抑制劑。舉例而言，神經膠質細胞源神經營養因子(GDNF)及其RET受體酪胺酸激酶之過度表現已與癌症增殖及轉移相關。參見例如Zeng, Q.等人, *J. Int. Med. Res.* (2008) 36(4): 656-64。

相應地，本文亦提供用於抑制、預防、有助於預防或減少有需要之患者之癌症轉移症狀的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。此類方法可以用於治療本文所述之一或多種癌症。參見例如美國公開案第2013/0029925號；國際公開案第WO 2014/083567號；及美國專利第8,568,998號。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與另一種療法或另一種治療劑(包括化學治療劑，諸如激酶抑制劑)組合使用。舉例而言，第一或第二RET激酶抑制劑。

術語「轉移」為此項技術已知之術語且意謂在個體或患者之遠離原發腫瘤之位點形成另一腫瘤(例如實體腫瘤)，其中該另一腫瘤包括與原發腫瘤相同或相似的癌細胞。

亦提供使患有RET相關癌症之患者出現轉移或另一轉移之風險降低的方法，包括：選擇、鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者，及向經選

擇、鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。亦提供使患有RET相關癌症之患者出現轉移或另一轉移之風險降低的方法，包括向患有RET相關癌症之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑。可將患有RET相關癌症之患者出現轉移或另一轉移之風險的降低與患者在治療之前出現轉移或另一轉移之風險進行比較，或與尚未接受治療或已接受不同治療之患有相似或相同RET相關癌症之患者或患者群進行比較。在一些實施例中，RET相關癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變之RET相關癌症。

片語「出現轉移之風險」意謂患有原發腫瘤之個體或患者在設定的時間段期間、在個體或患者之遠離原發腫瘤之位點出現另一腫瘤(例如實體腫瘤)的風險，其中該另一腫瘤包括與原發腫瘤相同或相似的癌細胞。本文描述使患有癌症之個體或患者出現轉移之風險降低的方法。

片語「出現其他轉移之風險」意謂患有原發腫瘤及在遠離原發腫瘤之位點患有一或多個其他腫瘤(其中該一或多個其他腫瘤包括與原發腫瘤相同或相似的癌細胞)之個體或患者將出現一或多個遠離原發腫瘤之其他腫瘤的風險，其中該等其他腫瘤包括與原發腫瘤相同或相似的癌細胞。本文描述使出現其他轉移之風險降低的方法。

如本文所用，「第一RET激酶抑制劑」或「第一RET抑制劑」為如本文所定義之RET激酶抑制劑，但不包括如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。如本文所用，「第二RET激酶抑制劑」或「第二RET抑制劑」為如本文所定義之RET激酶抑制劑，但不包括如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。當第一RET抑

制劑與第二RET抑制劑均存在於本文提供之方法中時，該第一及第二RET激酶抑制劑不相同。

在一些實施例中，腫瘤中存在一或多種RET抑制劑抗性突變使得該腫瘤對第一RET抑制劑治療的抗性更強。下文描述當RET抑制劑抗性突變使得腫瘤對第一RET抑制劑治療抗性更強時適用的方法。舉例而言，本文提供治療患有癌症之個體的方法，包括：鑑別具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及向經鑑別之個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與第一RET抑制劑組合投與。亦提供治療經鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體的方法，方法包括向該個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與第一RET抑制劑組合投與。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。

舉例而言，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，該方法包含(a)偵測該個體樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑係選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。在一些實施例中，方法進一

步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體；或(e)若該個體具有不含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與步驟(b)之第一RET抑制劑的額外劑量。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑係選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將選自以下之式I化合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體：i)實例編號1-20；ii)實例編號21-40；iii)實例編號41 -60；iv)實例編號61-80；v)實例編號81-100；vi)實例編號101-120；vii)實例編號121-140；viii)實例編號141-160；ix)實例編號161-180；x)實例編號181-200；xi)實例編號201-220；xii)實例編號221-240；xiii)實例編號241-260；xiv)實例編號261-280；xv)實例編號281-300；xvi)實例編號301-320；xvii)實例編號321-340；xviii)實例編號341-360；xix)實例編號361-380；xx)實例編號381-400；xxi)實例編號401-420；xxii)實例編號421-440；xxiii)實例編號441-460；xxiii)實例編號461-480；xxiv)實例編號481-500；xxv)實例編號501-520；xxvi)實例

編號521-540；或xxvii)實例編號541-561，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若該個體具有不含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與步驟(b)之第一RET抑制劑的額外劑量。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體樣品中之一或多種如表1所列之融合蛋白及/或一或多種如表2所列之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向該個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑係選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種如表3或4所列之RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將選自以下之式I化合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體：i)實例編號1-20；ii)實例編號21-40；iii)實例編號41-60；iv)實例編號61-80；v)實例編號81-100；vi)實例編號101-120；vii)實例編號121-140；viii)實例編號141-160；ix)實例編號161-180；x)實例編號181-200；xi)實例編號201-220；xii)實例編號221-240；xiii)實例編號241-260；xiv)實例編號261-280；xv)實例編號281-300；xvi)實例編號301-320；xvii)實例編號321-340；xviii)實例編號341-360；xix)實例編號361-380；xx)實例編號381-400；xxi)實例編號401-420；xxii)實例編號421-440；xxiii)實例編號441-460；xxiv)實例編號461-480；xxv)實例編號481-500；xxvi)實例編號501-520；xxvii)實例編號521-540；或xxviii)實例編號541-561，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若該個體具有不含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與步驟(b)之第一RET抑制劑的額外劑量。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體樣品中之一或多種如表1所列之融合蛋白及/或一或多種如表2所列之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向該個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑係選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種如表3或4所列之RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將選自以下之式I化合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體：i)實例編號1-20；ii)實例編號21-40；iii)實例編號41-60；iv)實例編號61-80；v)實例編號81-100；vi)實例編號101-120；vii)實例編號121-140；viii)實例編號141-160；ix)實例編號161-180；x)實例編號181-200；xi)實例編號201-220；xii)實例編號221-240；xiii)實例編號241-260；xiv)實例編號261-280；xv)實例編號281-300；xvi)實例編號301-320；xvii)實例編號321-340；xviii)實例編號341-360；xix)實例編號361-380；xx)實例編號381-400；xxi)實例編號401-420；xxii)實例編號421-440；xxiii)實例編號441-460；xxiv)實例編號461-480；xxv)實例編號481-500；xxvi)實例編號501-520；xxvii)實例編號521-540；或xxviii)實例編號541-561，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若該個體具有不含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與步驟(b)之第一RET抑制劑的額外劑量。

胞，則向該個體投與步驟(b)之第一RET抑制劑的額外劑量。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體之樣品中之融合蛋白KIF5B-RET；及(b)向該個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑係選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將選自由式I化合物組成之群的式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體，該式I化合物選自i)實例編號1-20；ii)實例編號21-40；iii)實例編號41-60；iv)實例編號61-80；v)實例編號81-100；vi)實例編號101-120；vii)實例編號121-140；viii)實例編號141-160；ix)實例編號161-180；x)實例編號181-200；xi)實例編號201-220；xii)實例編號221-240；xiii)實例編號241-260；xiv)實例編號261-280；xv)實例編號281-300；xvi)實例編號301-320；xvii)實例編號321-340；xviii)實例編號341-360；xix)實例編號361-380；xx)實例編號381-400；xxi)實例編號401-420；xxii)實例編號421-440；xxiii)實例編號441-460；xxiv)實例編號461-480；xxv)實例編號481-500；xxvi)實例編號501-520；xxvii)實例編號521-540；或xxviii)實例編號541-561，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若該個體具有不含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與步驟(b)之第一RET抑制劑的額外劑量。

作為另一實例，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關

癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體，其中該第二RET抑制劑係選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864；或(e)若該個體具有不含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的額外劑量。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量之式I化合物，該式I化合物選自i)實例編號1-20；ii)實例編號21-40；iii)實例編號41-60；iv)實例編號61-80；v)實例編號81-100；vi)實例編號101-120；vii)實例編號121-140；viii)實例編號141-160；ix)實例編號161-180；x)實例編號181-200；xi)實例編號201-220；xii)實例編號221-240；xiii)實例編號241-260；xiv)實例編號261-280；xv)實例編號281-300；xvi)實例編號301-320；xvii)實例編號321-340；xviii)實例編號341-360；xix)實例編號361-380；xx)實例編號381-400；xxi)實例編號401-420；xxii)實例編號421-440；xxiii)實例編號441-460；xxiii)實例編號461-480；xxiv)實例編號481-500；xxv)實例編號501-520；xxvi)實例編號521-540；或xxvii)實例

編號541-561，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體，其中該第二RET抑制劑係選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864；或(e)若該個體具有不含至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的額外劑量。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體樣品中之一或多種如表1所列之融合蛋白及/或一或多種如表2所列之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向該個體投與治療有效量之式I化合物，該式I化合物選自i)實例編號1-20；ii)實例編號21-40；iii)實例編號41-60；iv)實例編號61-80；v)實例編號81-100；vi)實例編號101-120；vii)實例編號121-140；viii)實例編號141-160；ix)實例編號161-180；x)實例編號181-200；xi)實例編號201-220；xii)實例編號221-240；xiii)實例編號241-260；xiv)實例編號261-280；xv)實例編號281-300；xvi)實例編號301-320；xvii)實例編號321-340；xviii)實例編號341-360；xix)實例編號361-380；xx)實例編號381-400；xxi)實例編號401-420；xxii)實例編號421-440；xxiii)實例編號441-460；xxiv)實例編號461-480；xxv)實例編號481-500；xxvi)實例編號501-520；xxvii)實例編號521-540；或xxviii)實例編號541-561，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體

之樣品中的癌細胞是否具有至少一種如表3或4所列的RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體，其中該第二RET抑制劑係選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864；或(e)若該個體具有不含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的額外劑量。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體樣品中之融合蛋白KIF5B-RET；及(b)向該個體投與治療有效量之式I化合物，該式I化合物選自i)實例編號1-20；ii)實例編號21-40；iii)實例編號41-60；iv)實例編號61-80；v)實例編號81-100；vi)實例編號101-120；vii)實例編號121-140；viii)實例編號141-160；ix)實例編號161-180；x)實例編號181-200；xi)實例編號201-220；xii)實例編號221-240；xiii)實例編號241-260；xiv)實例編號261-280；xv)實例編號281-300；xvi)實例編號301-320；xvii)實例編號321-340；xviii)實例編號341-360；xix)實例編號361-380；xx)實例編號381-400；xxi)實例編號401-420；xxii)實例編號421-440；xxiii)實例編號441-460；xxiv)實例編號461-480；xxv)實例編號481-500；xxvi)實例編號501-520；xxvii)實例編號521-540；或xxviii)實例編號541-561，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或結合另一種抗

癌劑投與該個體，其中該第二RET抑制劑係選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864；或(e)若該個體具有不含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的額外劑量。

另外，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的額外劑量作為單一療法或結合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或免疫療法)或抗癌療法(例如外科手術或輻射)投與該個體。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量之式I化合物，該式I化合物選自i)實例編號1-20；ii)實例編號21-40；iii)實例編號41-60；iv)實例編號61-80；v)實例編號81-100；vi)實例編號101-120；vii)實例編號121-140；viii)實例編號141-160；ix)實例編號161-180；x)實例編號181-200；xi)實例編號201-220；xii)實例編號221-240；xiii)實例編號241-260；xiv)實例編號261-280；xv)實例編號281-300；xvi)實例編號301-320；xvii)實例編號321-

340； xviii)實例編號341-360； xix)實例編號361-380； xx)實例編號381-400； xxi)實例編號401-420； xxii)實例編號421-440； xxiii)實例編號441-460； xxiii)實例編號461-480； xxiv)實例編號481-500； xxv)實例編號501-520； xxvi)實例編號521-540； 或xxvii)實例編號541-561， 或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的額外劑量作為單一療法或結合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或免疫療法)或抗癌療法(例如外科手術或輻射)投與該個體。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體樣品中之一或多種如表1所列之融合蛋白及/或一或多種如表2所列之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向該個體投與治療有效量之選自由式I化合物組成之群的式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該式I選自化合物i)實例編號1-20； ii)實例編號21-40； iii)實例編號41-60； iv)實例編號61-80； v)實例編號81-100； vi)實例編號101-120； vii)實例編號121-140； viii)實例編號141-160； ix)實例編號161-180； x)實例編號181-200； xi)實例編號201-220； xii)實例編號221-240； xiii)實例編號241-260； xiv)實例編號261-280； xv)實例編號281-300； xvi)實例編號301-320； xvii)實例編號321-340； xviii)實例編號341-360； xix)實例編號361-380； xx)實例編號381-400； xxi)實例編號401-420； xxii)實例編號421-440； xxiii)實例編號441-460； xxiii)實例編號461-480； xxiv)實例編號481-500； xxv)實例編號

501-520；xxvi)實例編號521-540；或xxvii)實例編號541-561，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種如表3或4所列的RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的額外劑量作為單一療法或結合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或免疫療法)或抗癌療法(例如外科手術或輻射)投與該個體。在一些實施例中，在步驟(d)中投與選自由以下組成之群的第二RET抑制劑：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測該個體樣品中之融合蛋白KIF5B-RET；及(b)向該個體投與治療有效量之式I化合物，該式I化合物選自i)實例編號1-20；ii)實例編號21-40；iii)實例編號41-60；iv)實例編號61-80；v)實例編號81-100；vi)實例編號101-120；vii)實例編號121-140；viii)實例編號141-160；ix)實例編號161-180；x)實例編號181-200；xi)實例編號201-220；xii)實例編號221-240；xiii)實例編號241-260；xiv)實例編號261-280；xv)實例編號281-300；xvi)實例編號301-320；xvii)實例編號321-340；xviii)實例編號341-360；xix)實例編號361-380；xx)實例編號381-400；xxi)實例編號401-420；xxii)實例編號421-440；xxiii)實例編號441-460；xxiiii)實例編號461-480；xxiv)實例編號481-500；xxv)實例編號501-520；xxvi)實例編號521-540；或xxvii)實例編號541-561，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，

方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M；及(d)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的額外劑量作為單一療法或結合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或免疫療法)或抗癌療法(例如外科手術或輻射)投與該個體。在一些實施例中，在步驟(d)中投與選自由以下組成之群的第二RET抑制劑：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。

亦提供為患有癌症之個體選擇治療的方法，包括：鑑別具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及選擇治療，包括投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與第一RET抑制劑組合投與。亦提供為患有癌症之個體選擇治療的方法，包括：為經鑑別具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體選擇治療，包括投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。亦提供選擇患有癌症之個體進行治療的方法，該治療不包括第一RET抑制劑作為單一療法，該方法包括：鑑別具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及選擇經鑑別之個體進行治療，該治療包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。亦提供選擇患有癌症之個體進行治療的方法，該治療不包括第一RET抑制劑作為單一療法，該方法包括：選擇經鑑別具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體進行治療，

該治療包括投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。

亦提供確定患有癌症(例如RET相關癌症)之個體對第一RET抑制劑單一療法治療具有陽性反應之可能性的方法，包括：確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體對第一RET抑制劑單一療法治療具有陽性反應的可能性減小(亦即具有陰性反應之可能性增強)。亦提供確定患有癌症(例如RET相關癌症)之個體對第一RET抑制劑單一療法之治療具有陽性反應的方法，包括：確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定不具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體相較於具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體具有增強之對第一RET抑制劑單一療法治療的陽性反應之可能性。亦提供預測第一RET抑制劑作為單一療法治療患有癌症之個體之功效的方法，包括：確定獲自個體之樣品中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及用獲自個體之樣品確定第一RET抑制劑單一療法治療對具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的該個體不大可能有效。亦提供預測第一RET抑制劑單一療法治療患有癌症之個體之功效的方法，包括：用獲自個體之樣品確定第一RET抑制劑單一療法治療對具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體不大可能有效。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括

表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。

亦提供治療患有癌症之個體的方法，包括：(a)將一或多次劑量的第一RET抑制劑投與該個體持續一段時間；(b)在(a)之後，確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體；或(d)若該個體具有不含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與步驟(a)之第一RET抑制劑之額外劑量。在一些實施例中，在向個體投與步驟(a)之第一RET抑制劑之額外劑量的情況下，亦可向該個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑或式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在步驟(c)之一些實施例中，另一種RET抑制劑可為步驟(a)中所投與的第一RET抑制劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。

亦提供治療患有癌症之個體的方法，包括：(a)將一或多次劑量的第一RET抑制劑投與該個體持續一段時間；(b)在(a)之後，確定獲自個體之

樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體；或(d)若該個體具有不含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與步驟(a)之第一RET抑制劑的額外劑量。在一些實施例中，在向個體投與步驟(a)之第一RET抑制劑之額外劑量的情況下，亦可向個體投與另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。

亦提供治療患有癌症(例如RET相關癌症)之個體的方法，包括：(a)確定獲自患有癌症且先前投與一或多次劑量之第一RET抑制劑之個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(b)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體；或(c)若該個體具有不含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則投與先前投與該個體之第一RET抑制劑之額外劑量。在一些實施例中，在將先前投與該個體之第一RET抑制劑的額外劑量投與該個體的情況下，亦可向該個體投與另一種抗癌劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，或免疫療法)。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在步驟(b)之一些實施例中，另一種抗癌劑可為步驟(a)中所投與的第一RET抑制劑。

亦提供治療患有癌症之個體的方法，包括：(a)確定獲自患有癌症且先前投與一或多次劑量之第一RET抑制劑之個體的樣品中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(b)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體；或(c)若該個體具有不含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則投與先前投與該個體之第一RET抑制劑的額外劑量。在一些實施例中，在將先前投與個體之第一RET抑制劑的額外劑量投與個體的情況下，亦可向個體投與另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑

合物)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在(b)之一些實施例中，另一種抗癌劑可為步驟(a)中所投與的第一RET抑制劑。

亦提供為患有癌症之個體選擇治療的方法，包括：(a)將一或多次劑量的第一RET抑制劑投與該個體持續一段時間；(b)在(a)之後，確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若該個體具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為該個體選擇作為單一療法或結合另一種抗癌劑的式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(d)若該個體具有不含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為該個體選擇步驟(a)之第一RET抑制劑的額外劑量。在一些實施例中，當為該個體選擇步驟(a)之第一RET抑制劑的額外劑量時，該方法可進一步包括為該個體選擇另一種抗癌劑的劑量。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在步驟(c)之一些實施例中，另一種RET抑制劑可為步驟(a)中所投與的第一RET抑制劑。

亦提供為患有癌症之個體選擇治療的方法，包括：(a)將一或多次劑量的第一RET抑制劑投與該個體持續一段時間；(b)在(a)之後，確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若該個體具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則選擇第二RET

抑制劑作為單一療法或結合另一種抗癌劑；或(d)若該個體具有不含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為該個體選擇步驟(a)之第一RET抑制劑的額外劑量。在一些實施例中，當為該個體選擇步驟(a)之第一RET抑制劑的額外劑量時，該方法可進一步包括為該個體選擇另一種抗癌劑的劑量。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中投與的第一RET抑制劑。

亦提供為患有癌症之個體選擇治療的方法，包括：(a)確定獲自患有癌症且先前投與一或多次劑量之第一RET抑制劑之個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(b)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為該個體選擇式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑；或(c)若該個體具有不含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則選擇先前投與該個體之第一RET抑制劑的額外劑量。在一些實施例中，當為個體選擇先前投與該個體之第一RET抑制劑的額外劑量時，該方法可進一步包括為該個體選擇另一種抗癌劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)的劑量。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增

強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在步驟(c)之一些實施例中，另一種RET抑制劑可為步驟(a)中所投與的第一RET抑制劑。

亦提供為患有癌症之個體選擇治療的方法，包括：(a)確定獲自患有癌症且先前投與一或多次劑量之第一RET抑制劑之個體的樣品中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；(b)若該個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為該個體選擇第二RET抑制劑作為單一療法或結合另一種抗癌劑；或(d)若該個體具有不含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則選擇先前投與該個體之第一RET抑制劑的額外劑量。在一些實施例中，當為個體選擇先前投與該個體之第一RET抑制劑的額外劑量時，該方法可進一步包括為該個體選擇另一種抗癌劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)的劑量。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如式I化合物或其醫

藥學上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中投與的第一RET抑制劑。

亦提供確定個體出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症之風險的方法，包括：確定獲自個體之樣品中的細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之細胞的個體出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症的可能性增強。亦提供確定個體出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症之風險的方法，包括：鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之細胞的個體出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症的可能性增強。亦提供確定對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症之存在的方法，包括：確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體患有對第一RET抑制劑具有一些抗性的癌症。亦提供確定個體之對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症之存在的方法，包括：確定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體患有對第一RET抑制劑具有一些抗性的癌症。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。

在本文所述任一方法之一些實施例中，賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療之抗性的RET抑制劑抗性突變可為表3或4中所列之任一種RET抑制劑抗性突變(例如胺基酸位置804之取代，例如V804M、

V804L或V804E)。

在一些實施例中，腫瘤中之一或多種RET抑制劑抗性突變的存在使得腫瘤對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性更大。下文描述當RET抑制劑抗藥性突變使得腫瘤對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療抗性更大時適用的方法。舉例而言，本文提供治療患有癌症之個體的方法，包括：鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及向經鑑別之個體投與不包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法的治療(例如第二RET激酶抑制劑)。亦提供治療經鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體的方法，包括向該個體投與不包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法的治療(例如第二RET激酶抑制劑)。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。

亦提供為患有癌症之個體選擇治療的方法，包括：鑑別具有患有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及為經鑑別之個體選擇不包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法的治療(例如第二RET激酶抑制劑)。亦提供為患有癌症之個體選擇治療的方法，包括：為經鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體選擇不包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法的治療(例如第二RET激酶抑制劑)。亦提供選擇患有癌症之個體進行不包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法之治療(例如第二RET激酶抑制劑)的方法，包括：鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及選擇經鑑別之個體進行不包括式I化合物或其

醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法的治療(例如第二RET激酶抑制劑)。亦提供選擇患有癌症之個體進行不包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法之治療(例如第二RET激酶抑制劑)的方法，包括：選擇經鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體進行不包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法的治療。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。

亦提供確定患有癌症之個體對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物單一療法治療具有陽性反應之可能性的方法，包括：確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物單一療法治療具有陽性反應的可能性減小。亦提供確定患有癌症之個體對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物單一療法治療具有陽性反應之可能性的方法，包括：確定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物單一療法治療之陽性反應的可能性減小。亦提供預測式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法對患有癌症之個體之治療功效的方法，包括：確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法治療對具有獲自個體之樣品中之含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體不大可能有效。亦提供預測式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法對患有癌症之個體之

治療功效的方法，包括：確定式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法治療對具有獲自個體之樣品中之含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體不大可能有效。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。

亦提供治療患有癌症之個體的方法，包括：(a)將一或多次劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與持續一段時間；(b)在(a)之後，確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(c)將第二RET抑制劑或第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；或(d)向具有不含有RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體投與步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之額外劑量。在一些實施例中，在向個體投與步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之額外劑量的情況下，亦可向該個體投與另一種抗癌劑或第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中所投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

亦提供治療患有癌症之個體的方法，包括：(a)確定獲自患有癌症且先前投與一或多次劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物

之個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；(b)將第二RET抑制劑或第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；或(c)投與先前投與個體之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的額外劑量，該個體具有不含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞。在一些實施例中，在向個體投與步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之額外劑量的情況下，亦可向個體投與另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中所投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

亦提供為患有癌症之個體選擇治療的方法，包括：(a)將一或多次劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與個體持續一段時間；(b)在(a)之後，確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為個體選擇第二RET抑制劑或第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑；或(d)若個體具有不含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為個體選擇步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的額外劑量。在一些實施例中，在為個體選擇步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之額外劑量的情況下，方法亦可包括進一步選擇另一種抗癌劑。在一些實施例中，

一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中所投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

亦提供為患有癌症之個體選擇治療的方法，包括：(a)確定獲自患有癌症且先前投與一或多次劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；(b)若個體具有含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為個體選擇第二RET抑制劑或第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為單一療法或結合另一種抗癌劑；或(c)若個體具有不含有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則選擇先前投與個體之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的額外劑量。在一些實施例中，在為個體選擇步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之額外劑量的情況下，方法亦可包括進一步選擇另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中所投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

亦提供確定個體出現對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物具有一些抗性之癌症之風險的方法，包括：確定獲自個體之樣品中的細胞是否具有一或多種**RET**抑制劑抗性突變；及若個體具有含有一或多種**RET**抑制劑抗性突變的細胞，則鑑別該個體出現對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症的可能性增強。亦提供確定個體出現對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症之風險的方法，包括：鑑別具有含有一或多種**RET**抑制劑抗性突變之細胞的個體出現對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症的可能性增強。亦提供確定對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症之存在的方法，包括：確定獲自個體之樣品中的癌細胞是否具有一或多種**RET**抑制劑抗性突變；及確定具有含有一或多種**RET**抑制劑抗性突變之癌細胞的個體患有對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性的癌症。亦提供確定對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症於個體中之存在的方法，包括：確定具有含有一或多種**RET**抑制劑抗性突變之癌細胞的個體患有對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性的癌症。在一些實施例中，一或多種**RET**抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。

在本文所述任一方法之一些實施例中，賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性的**RET**抑制劑抗性突變可為表3或4中所列之任一種**RET**抑制劑抗性突變。

確定癌細胞或腫瘤對**RET**抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種**RET**抑制劑)之抗性水準的方法可使用此項技術中已知之方法確

定。舉例而言，癌細胞對RET抑制劑之抗性水準可藉由測定RET抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種RET抑制劑)之 IC_{50} 、根據癌細胞存活率來評估。在其他實例中，癌細胞對RET抑制劑之抗性水準可藉由在RET抑制劑(例如本文所述之任一種RET抑制劑)存在下測定癌細胞生長速率來評估。在其他實例中，腫瘤對RET抑制劑之抗性水準可藉由測定個體中之一或多個腫瘤在RET抑制劑(例如本文所述之任一種RET抑制劑)治療期間隨時間而變之質量或尺寸來評估。在其他實例中，癌細胞或腫瘤對RET抑制劑之抗性水準可間接地藉由測定包括一或多種RET抑制劑抗性突變之RET激酶(亦即，個體之癌細胞或腫瘤中所表現的相同RET激酶)之活性來評估。具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤對RET抑制劑的抗性水準係相對於不具有RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤(例如不具有相同RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤、不具有任何RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤，或表現野生型RET蛋白質之癌細胞或腫瘤)的抗性水準而言。舉例而言，具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤的所測定抗性水準可比不具有RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤(例如不具有相同RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤、不具有任何RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤，或表現野生型RET蛋白質之癌細胞或腫瘤)之抗性水準高約1%、高約2%、高約3%、高約4%、高約5%、高約6%、高約7%、高約8%、高約9%、高約10%、高約11%、高約12%、高約13%、高約14%、高約15%、高約20%、高約25%、高約30%、高約35%、高約40%、高約45%、高約50%、高約60%、高約70%、高約80%、高約90%、高約100%、高約110%、高約120%、高約130%、高約140%、高約150%、高約160%、高約170%、高約180%、高約190%、高

約200%、高約210%、高約220%、高約230%、高約240%、高約250%、高約260%、高約270%、高約280%、高約290%或高約300%。

RET被認為在皮膚及腸道之傳入疼痛感受器之發育及存活方面起重要作用。RET激酶基因剔除小鼠缺乏腸神經元且具有其他神經系統異常，此表明在發育期間需要功能性RET激酶蛋白質產物(Taraviras, S.等人, *Development*, 1999, 126:2785-2797)。此外，在患有以結腸阻塞(因缺乏正常結腸無力)為特徵之赫希施普龍氏病(Hirschsprung's disease)之患者的群體研究中，家族性與偶發性功能喪失RET突變之比例均較高(Butler Tjaden N.等人, *Transl. Res.*, 2013, 162: 1-15)。大腸急躁症(IRS)為發達國家中影響10-20%個體之常見疾病且特徵為異常腸排便習慣、腹脹及內臟過敏(Camilleri, M., *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367: 1626-1635)。雖然IRS病源學未知，但是認為其起因於腦與胃腸道之間的障礙、腸道微生物群落之紊亂或增強之炎症。所引起之胃腸變化影響正常的腸輸送，導致腹瀉或便秘。另外，在許多IRS患者中，周邊神經系統之敏感引起內臟過敏或觸摸痛(Keszthelyi, D., *Eur. J. Pain*, 2012, 16: 1444-1454)。參見例如美國公開案第2015/0099762號。

相應地，本文提供用於治療經診斷患有(或經鑑別患有)大腸急躁症(IRS)(包括腹瀉型、便秘型或交替排便模式、功能性腹脹、功能性便秘、功能性腹瀉、非特異功能性腸病、功能性腹痛症候群、慢性特發性便秘、功能性食道病症、功能性胃與十二指腸病症、功能性肛門直腸疼痛及發炎性腸病)之患者的方法，包括向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本文亦提供治療經鑑別或診斷患有RET相關大腸急躁症(IRS)之患者

(例如經由使用管制機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或患者生檢樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的套組已鑑別或診斷患有RET相關大腸急躁症(IRS)的患者)的方法，包括向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本文亦提供治療IRS相關疼痛之方法，包括向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與另一種適用於治療一或多種IRS症狀的治療劑組合投與。

亦提供治療有需要之患者之大腸急躁症(IRS)的方法，方法包含：(a)確定患者之大腸急躁症(IRS)是否為RET相關IRS（例如使用管制機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或患者生檢樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的套組，或藉由執行本文所述分析之非限制性實例中的任一者）；及(b)若該IRS確定為RET相關IRS，則向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在一些實施例中，本發明之化合物適用於與一或多種藉由相同或不同作用機制發揮作用之有效治療大腸急躁症之其他治療劑或療法組合治療大腸急躁症(IRS)。至少一種其他治療劑可作為相同或個別劑型之一部分，聯合式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，經由相同或不同投藥途徑，且基於相同或不同投藥時程，根據熟習此項技術者已知的標準醫藥實務投與。

用於治療大腸急躁症(IRS)之其他治療劑之非限制性實例包括益生

菌、纖維增補劑(例如歐車前(psyllium)、甲基纖維素)、抗腹瀉藥物(例如洛哌丁胺(loperamide))、膽酸結合劑(例如消膽胺(cholestyramine)、考來替潑(colestipol)、考來維侖(colesevelam))、抗膽鹼激導性及鎮痙藥物(例如莨菪鹼(hyoscyamine)、雙環維林(dicyclomine))、抗憂鬱藥物(例如三環抗抑鬱劑，諸如丙咪嗪(imipramine)或去甲替林(nortriptyline)或選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，諸如氟西汀(fluxetine)或帕羅西汀(paroxetine))、抗生素(例如利福昔明(rifaximin))、阿洛司瓊(alosetron)及魯比前列酮(lubiprostone)。

相應地，本文亦提供治療大腸急躁症(IBS)之方法，包含向有需要之患者投與治療IBS之醫藥組合，該醫藥組合包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；(b)另一種治療劑；及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其同時、分開或依序使用以便治療IBS，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及另一種治療劑的量合起來有效治療IBS。在一個實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與另一種治療劑作為個別劑型同時投與。在一個實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及另一種治療劑作為個別劑型，依聯合治療有效量，例如以每日或間歇劑量，按任何次序依序投與。在一個實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及另一種治療劑作為組合劑型同時投與。

本文亦提供為(i)用於治療有需要之患者之大腸急躁症的醫藥組合，其包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，(b)至少一種其他治療劑(例如本文所述或此項技術中已知之用於治療大腸急躁症的任一種其他例示性治療劑)及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載

劑，其同時、分開或依序使用以便治療大腸急躁症，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及另一種治療劑的量合起來有效治療大腸急躁症；(ii)包含此類組合之醫藥組合物；(iii)此類組合用於製備供治療大腸急躁症用之藥劑的用途；及(iv)包含此類組合作為同時、分開或依序使用之組合製劑的商業包裝或產品；及以及治療有需要之患者之大腸急躁症的方法。在一個實施例中，患者為人類。

如本文所用，術語「醫藥組合」係指藉由混合或合併超過一種活性成分所得到的醫藥療法且包括活性成分之固定組合與非固定組合。術語「固定組合」意謂式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與至少一種其他治療劑(例如有效治療大腸急躁症之藥劑)均以單一組合物或劑型同時投與患者。術語「非固定組合」意謂式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與至少一種其他治療劑(例如有效治療大腸急躁症之藥劑)調配為個別組合物或劑型，使得其可同時、並行或依可變的中間時間限值依序投與有需要之患者，其中此類投藥提供兩種或超過兩種化合物在患者體內之有效含量。在一個實施例中，式I化合物及另一種治療劑調配為個別單位劑型，其中個別劑型適於依序或同時投藥。此等組合亦適用於混合療法，例如投與三種或超過三種活性成分。

在一些實施例中，本文提供之化合物可作為支持性照護藥劑用於經歷癌症治療之患者。舉例而言，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可適用於減少與癌症療法治療相關的一或多種症狀，諸如腹瀉或便秘併發症及/或腹痛。參見例如美國公開案第2015/0099762號及Hoffman, J.M.等人, *Gastroenterology* (2012) 142:844-854。相應地，可將本文提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物投與患者以解決與癌症治療相

關之一或多種併發症(例如胃腸併發症，諸如腹瀉、便秘或腹痛)。

在一些實施例中，可將治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與經歷癌症治療之患者(例如經歷與癌症治療相關之不良事件(諸如免疫相關不良事件)或胃腸併發症(包括腹瀉、便秘及腹痛)的患者)。舉例而言，本文提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以用於治療與投與檢查點抑制劑相關之結腸炎或IBS；參見例如Postow, M.A.等人, *Journal of Clinical Oncology* (2015)33: 1974-1982。在一些此類實施例中，本文提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可經調配而展現低生物利用率及/或靶向在胃腸道中遞送。參見例如美國專利第6,531,152號。

亦提供一種抑制細胞中之RET激酶活性的方法，包含使細胞與式I化合物接觸。在一個實施例中，該接觸為活體外接觸。在一個實施例中，該接觸為活體內接觸。在一個實施例中，該接觸為活體內接觸，其中該方法包含向含有具有RET激酶活性之細胞的個體投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該細胞為癌細胞。在一個實施例中，癌細胞為如本文所述之任何癌症。在一些實施例中，癌細胞為RET相關癌細胞。在一些實施例中，細胞為胃腸細胞。

亦提供一種抑制哺乳動物細胞之RET激酶活性的方法，包含使該細胞與式I化合物接觸。在一個實施例中，該接觸為活體外接觸。在一個實施例中，該接觸為活體內接觸。在一個實施例中，該接觸為活體內接觸，其中該方法包含向含有具有RET激酶活性之細胞的哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，哺乳動物細胞為哺乳動物癌細胞。在一個實施例中，哺乳動物癌細胞為如本文所述之任何癌症。在一些實施例中，哺乳動物癌細胞為RET相關癌細胞。

在一些實施例中，哺乳動物細胞為胃腸細胞。

如本文所用，術語「接觸」係指使指定部分彙集於活體外系統或活體內系統中。舉例而言，使RET激酶與本文提供之化合物「接觸」包括將本文提供之化合物投與具有RET激酶之個體或患者，諸如人類，以及例如將本文提供之化合物引入含有細胞或樣品中或含有RET激酶之純化製劑中。

本文亦提供一種活體外或活體內抑制細胞增殖之方法，該方法包含使細胞與有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化物或其醫藥組合物接觸。

片語「有效量」意謂化合物當投與需要此類治療之患者時足以達成以下的量：(i)治療RET激酶相關疾病或病症；(ii)緩解、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀；或(iii)延遲本文所述之特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀的發作。對應於此量之式I化合物的量將視諸如下因素而變：特定化合物、疾病病狀以及其嚴重程度、需要治療之患者之身分(例如體重)，然而可由熟習此項技術者常規地確定。

式I化合物當用作醫藥時可以醫藥組合物形式投與。此等組合物可以醫藥技術方式熟知的方式製備，且可藉由多種路徑投與，此根據需要局部或全身治療及所治療之區域而定。投藥可為體表(包括經皮、表皮、眼用及黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、肺(例如吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由霧化器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸。經口投藥可包括針對每日一次或每日兩次(BID)投藥調配的劑型。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內(例如鞘內或腦室內)投藥。非經腸投藥可呈單次快速給藥形式，或可為例如連續灌注泵

浦。用於體表投藥之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉末。可能必需或需要習知的醫藥載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及其類似物。

本文亦提供醫藥組合物，該等醫藥組合物含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為活性成分，與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)之組合。在一些實施例中，組合物適於體表投藥。製備本文提供之組合物時，典型地將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或封閉於呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之此類載體中。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含劑、藥囊、扁膠劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達10重量%活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌封裝散劑。在一個實施例中，組合物經調配用於經口投藥。在一個實施例中，組合物調配為錠劑或膠囊。

包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組合物可調配成單位劑型，各劑型含有約5至約1,000 mg (1 g)、更通常約100 mg至約500 mg活性成分。術語「單位劑型」係指適用作人類個體及其他患者之單位劑型的實體不連續單元，各單元含有為產生所需治療效果而計算之預定量的活性物質(亦即如本文所提供之式I化合物)，以及適合醫藥賦形劑。

在一些實施例中，本文提供的組合物含有約5 mg至約50 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此表示化合物或組合物含有約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、約20 mg至約25

mg、約25 mg至約30 mg、約30 mg至約35 mg、約35 mg至約40 mg、約40 mg至約45 mg，或約45 mg至約50 mg活性成分。

在一些實施例中，本文提供的組合物含有約50 mg至約500 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此表示化合物或組合物含有約50 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約250 mg、約250 mg至約300 mg、約350 mg至約400 mg，或約450 mg至約500 mg活性成分。

在一些實施例中，本文提供的組合物含有約500 mg至約1,000 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此表示化合物或組合物含有約500 mg至約550 mg、約550 mg至約600 mg、約600 mg至約650 mg、約650 mg至約700 mg、約700 mg至約750 mg、約750 mg至約800 mg、約800 mg至約850 mg、約850 mg至約900 mg、約900 mg至約950 mg，或約950 mg至約1,000 mg活性成分。

活性化合物可在寬劑量範圍內有效，且通常以醫藥學有效量投與。然而應瞭解，實際上投與之化合物的量將由醫師根據相關情形來決定，包括待治療之病狀、所選投藥途徑、所投與的實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度，及其類似情形。

在一些實施例中，本文所提供之化合物可以約1 mg/kg至約100 mg/kg範圍內的量投與。在一些實施例中，本文提供的化合物可以約1 mg/kg至約20 mg/kg、約5 mg/kg至約50 mg/kg、約10 mg/kg至約40 mg/kg、約15 mg/kg至約45 mg/kg、約20 mg/kg至約60 mg/kg或約40 mg/kg至約70 mg/kg之量投與。舉例而言，約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40

mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg或約100 mg/kg。在一些實施例中，此類投藥可為每日一次或每日兩次(BID)投藥。

本文提供醫藥套組，其適用於例如治療RET相關疾病或病症，諸如癌症或大腸急躁症(IRS)，該等套組包括一或多個含有包含治療有效量之本文所提供化合物之醫藥組合物的容器。如對熟習此項技術者顯而易見的是，必要時，此類套組可進一步包括多種習知醫藥套組組分之一或多者，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、其他容器等。套組中亦可包括呈插頁或呈標籤形之指示所投與組分之量、投藥指南及/或用於混合組分之指南的說明書。

熟習此項技術者將認識到，使用適合的已知及公認細胞及/或動物模型進行之活體內與活體外試驗預測測試化合物治療或預防所指定病症之能力。

熟習此項技術者將進一步認識到，可根據臨床及醫學技術中熟知的方法完成人類臨床試驗，包括在健康患者及/或罹患所指定病症之彼等者中進行之首用於人類的劑量範圍及功效試驗。

實例

以下實例說明本發明。

生物學實例

實例A

RET酶分析

使用CisBio的HTRF® KinEASE™-TK分析技術，根據式I化合物抑

制野生型及V804M突變RET激酶的能力篩選式I化合物。簡言之，將得自Eurofins的N末端GST標記重組人類RET細胞質域(aa 658 - 終止)(0.25 nM RET；目錄號14-570M)或N末端GST標記重組人類V804M突變RET細胞質域(aa 658 - 終止)(0.25 nM酶；目錄號14-760)與250 nM TK-受質生物素(CisBio，目錄號62TK0PEC的一部分)及1 mM ATP、連同測試化合物一起在由25 mM HEPES pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.01% Triton X-100及2% DMSO組成的8 µL體積緩衝液中培育。化合物典型地在DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析中，得到適當最終濃度。在22°C培育30分鐘之後，藉由添加8 µL淬滅溶液淬滅反應，該淬滅溶液在HTRF偵測緩衝液中含有31.25 nM Sa-XL665及1X TK-ab-穴狀化合物(皆來自CisBio，目錄號62TK0PEC的一部分)。在22°C培育1小時之後，使用PerkinElmer EnVision多模式讀盤器，經由HTRF雙波長偵測來測定反應程度，且使用比例測量發射因子計算對照百分比(POC)。100 POC不使用測試化合物測定且0 POC係使用淬滅前的對照反應測定。將POC值與4參數對數曲線擬合，且IC₅₀定義為抑制劑在POC等於50 (根據所擬合的曲線)時的濃度。此分析中所測試之化合物的IC₅₀值提供於表5中。

實例B

RET細胞分析

測定化合物在表現Kif5b-RET融合蛋白之HEK-293細胞中抑制RET激酶之細胞效能。簡言之，分析前當天，將表現Kif5b-RET融合蛋白之HEK-293細胞以50K個細胞/孔塗鋪於96孔經聚-D-賴氨酸塗佈之盤中。細胞在DMEM (杜爾貝科氏調節之伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium))中以0.5%之最終DMSO濃度培育1小時。化合物典型地在

DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析中，得到適當最終濃度。1小時之後，移除培養基，細胞用3.8%甲醛固定20分鐘，用PBS洗滌且用100%甲醇滲透10分鐘。培養盤接著用PBS - 0.05% Tween20洗滌且用LI-COR阻斷溶液(LI-COR目錄號927-40000)阻斷1小時。培養盤用PBS - 0.05% Tween20洗滌，接著與抗磷酸化-RET (Tyr1062)(Santa Cruz目錄號sc-20252-R)抗體及抗GAPDH (Millipore目錄號MAB374)抗體一起培育2小時。培養盤用PBS - 0.05% Tween20洗滌，且與抗兔680 (分子探針目錄號A21109)及抗小鼠800 (LI-COR目錄號926-32210)二級抗體一起培育1小時。所有抗體在含有0.05% Tween的LI-COR阻斷液中稀釋。培養盤用PBS - 0.05% Tween20洗滌，向各孔中添加100 μ L PBS，且在LI-COR Aeries螢光讀盤器上讀盤。磷酸化RET信號相對於GAPDH信號標準化。100 POC (對照百分比)不使用測試化合物測定且0 POC係使用1 μ M對照抑制劑測定。POC值相對於4參數對數曲線擬合。IC₅₀值為曲線與50 POC相交之點。此分析中所測試之化合物的IC₅₀值提供於表5中。

實例C

RET G810R突變體分析

使用CisBio的HTRF激酶-TK分析技術測定化合物抑制G810R突變體RET激酶之效能。分析含有在Array Biopharma, Inc. (1 nM酶 - p1982批號160713)製備之G810R突變體RET。將激酶與250 nM TK受質生物素(CisBio，目錄號62TK0PEC之一部分)及1 mM ATP、連同測試化合物一起在由25 mM HEPES pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.01% Triton X-100及2% DMSO組成的8 μ L體積緩衝液中培育。化合物典型地在DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析中，得到適當最終濃度。在22°C培育60分鐘

之後，藉由添加8 μL淬滅溶液淬滅反應，該淬滅溶液在HTRF偵測緩衝液中含有31.25 nM Sa-XL665及1X TK-ab-穴狀化合物(皆來自CisBio，目錄號 62TK0PEC的一部分)。在22℃培育1小時之後，使用PerkinElmer EnVision多模式讀盤器，經由HTRF雙波長偵測來測定反應程度，且使用比例測量發射因子計算對照百分比(POC)。一百POC不使用測試化合物測定且0 POC係使用淬滅前的對照反應測定。將4參數對數曲線相對於隨化合物濃度而變的POC值擬合，且IC₅₀值為最佳擬合曲線與50 POC相交的點。

表5. 在實例A、B及C之分析中所測試之化合物的IC₅₀

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
1	24.0	145.2	1074.2	N/A
2	32.1	176.2	70.3	202.3
3	16.1	90.2	37.8	N/A
4	92.1	10000.0	437.2	N/A
5	15.4	66.9	30.8	N/A
6	16.8	61.8	22.4	N/A
7	25.2	141.4	23.3	N/A
8	66.2	315.7	95.2	N/A
9	14.9	95.8	32.6	N/A
10	110.1	492.8	N/A	N/A
11	42.5	143.1	89.7	N/A
12	9.5	46.6	24.0	N/A
13	19.2	95.6	38.6	N/A
14	165.4	1135.1	N/A	N/A
15	264.0	1839.1	N/A	N/A
16	14.1	45.0	133.9	N/A
17	18.1	62.8	11.8	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
18	11.7	116.4	37.4	N/A
19	11.4	40.0	40.6	N/A
20	30.9	127.7	39.4	N/A
21	20.2	94.2	14.5	255.1
22	50.3	239.1	100.2	N/A
23	39.9	463.1	111.5	N/A
24	31.0	241.5	99.7	611.3
25	258.8	1693.0	N/A	N/A
26	4048.1	5174.2	N/A	N/A
27	3545.8	10000.0	N/A	N/A
28	1314.8	10000.0	N/A	N/A
29	345.1	2124.0	N/A	N/A
30	433.8	4733.4	N/A	N/A
31	13.5	88.2	26.5	N/A
32	69.6	409.7	85.6	N/A
33	9.9	88.1	21.1	N/A
34	19.7	138.2	19.9	N/A
35	209.8	1263.8	N/A	N/A
36	62.4	534.0	120.0	N/A
37	80.4	963.4	160.5	N/A
38	353.4	3915.7	N/A	N/A
39	15.1	97.2	23.5	N/A
40	63.2	802.4	193.7	N/A
41	25.2	208.7	54.1	N/A
42	33.0	188.5	107.8	N/A
43	25.9	59.1	1991.1	N/A
44	54.5	396.5	175.0	N/A
45	138.2	901.3	N/A	N/A
46	60.8	735.8	88.6	N/A
47	29.5	239.7	50.5	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
48	22.1	44.3	5.4	182.4
49	12.5	101.3	24.1	N/A
50	12.6	60.7	18.9	N/A
51	14.0	62.0	46.6	N/A
52	15.4	80.6	59.8	N/A
53	15.6	181.0	54.8	N/A
54	16.6	84.4	40.8	N/A
55	17.2	89.1	202.1	N/A
56	20.3	222.0	99.6	N/A
57	22.3	131.0	92.1	N/A
58	23.2	225.2	68.0	N/A
59	24.3	147.6	95.0	N/A
60	32.4	220.9	125.1	N/A
61	34.6	254.8	129.3	N/A
62	38.1	253.9	133.7	N/A
63	18.5	67.1	12.9	550.1
64	73.1	644.9	241.3	N/A
65	208.7	1451.6	N/A	N/A
66	54.6	250.1	157.2	N/A
67	6588.9	10000.0	N/A	N/A
68	166.2	1329.1	N/A	N/A
69	222.7	678.9	N/A	N/A
70	469.9	3978.2	N/A	N/A
71	56.4	341.5	165.7	N/A
72	36.3	271.3	89.0	N/A
73	107.8	601.8	N/A	N/A
74	76.3	492.4	287.0	N/A
75	128.2	768.6	N/A	N/A
76	133.0	656.6	N/A	N/A
77	277.0	1133.2	N/A	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
78	180.1	920.8	N/A	N/A
79	241.6	968.2	N/A	N/A
80	1212.3	5647.2	N/A	N/A
81	728.9	4512.1	N/A	N/A
82	2656.5	8939.1	N/A	N/A
83	72.7	410.3	382.8	N/A
84	124.1	748.4	N/A	N/A
85	209.6	1003.6	N/A	N/A
86	120.8	696.6	N/A	N/A
87	215.6	1075.5	N/A	N/A
88	34.3	151.2	30.0	N/A
89	261.7	1190.6	N/A	N/A
90	454.6	1712.2	N/A	N/A
91	163.3	764.6	N/A	N/A
92	32.2	152.5	35.9	N/A
93	157.5	771.8	N/A	N/A
94	88.1	702.5	370.6	N/A
95	136.6	952.6	N/A	N/A
96	62.8	593.9	271.5	N/A
97	39.1	255.9	90.1	487.0
98	21.4	152.1	269.8	N/A
99	20.0	125.2	20.7	N/A
100	14.1	91.3	43.4	N/A
101	60.4	465.3	346.3	N/A
102	69.0	535.9	149.7	N/A
103	95.2	786.8	224.0	N/A
104	476.6	3574.3	N/A	N/A
105	45.4	237.2	138.3	N/A
106	33.3	360.8	58.5	N/A
107	47.2	457.7	67.4	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
108	54.6	543.1	102.95	N/A
108	25.2	N/A	91.7	N/A
110	8.1	18.5	4.5	90.0
111	16.4	74.9	10.5	N/A
112	25.7	162.9	40.4	N/A
113	614.9	4754.7	N/A	N/A
114	109.9	843.6	N/A	N/A
115	15.0	70.5	16.6	54.3
116	103.8	1255.1	221.8	N/A
117	51.6	322.0	135.9	N/A
118	19.2	103.8	32.8	N/A
119	32.1	147.9	48.3	N/A
120	37.3	275.1	72.3	N/A
121	34.3	181.8	20.3	N/A
122	80.4	790.4	213.8	N/A
123	36.8	276.9	50.0	N/A
124	152.6	1075.5	294.6	N/A
125	27.5	310.4	69.2	N/A
126	91.5	708.9	181.3	N/A
127	41.9	228.5	201.5	N/A
128	10.2	24.0	2.5	575.7
129	21.6	179.2	24.1	N/A
130	30.9	183.7	20.1	N/A
131	41.5	422.5	113.5	N/A
132	256.3	1332.2	593.3	N/A
133	124.4	914.8	N/A	N/A
134	33.1	398.3	109.7	N/A
135	77.0	756.1	173.9	N/A
136	13.1	26.1	3.9	386.6
137	43.7	252.0	27.1	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
138	41.9	360.9	87.7	N/A
139	237.5	1733.1	N/A	N/A
140	23.5	219.7	96.2	N/A
141	85.5	651.3	159.0	N/A
142	51.0	319.0	59.1	N/A
143	36.3	276.0	46.5	N/A
144	39.3	220.6	37.4	N/A
145	55.1	560.5	115.5	N/A
146	113.7	712.2	N/A	N/A
147	84.2	867.7	256.2	N/A
148	144.5	1206.0	N/A	N/A
149	49.4	328.1	100.8	N/A
150	432.5	5390.5	N/A	N/A
151	490.4	5556.6	N/A	N/A
152	122.8	1986.9	N/A	N/A
153	36.7	283.5	69.7	N/A
154	26.2	180.3	26.8	N/A
155	28.0	146.1	45.0	N/A
156	31.9	157.6	20.5	N/A
157	35.0	346.0	72.3	N/A
158	100.6	703.4	130.9	N/A
159	270.8	1356.1	N/A	N/A
160	34.8	397.3	86.6	N/A
161	86.3	634.0	119.6	N/A
162	67.0	562.6	246.7	N/A
163	14.0	24.1	4.2	530.7
164	18.6	154.0	22.1	N/A
165	25.3	123.1	21.6	N/A
166	29.3	84.2	22.6	N/A
167	35.3	320.9	89.5	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
168	50.4	212.9	50.8	N/A
169	63.0	299.4	109.3	N/A
170	68.6	426.2	146.2	N/A
171	144.4	912.1	N/A	N/A
172	268.6	1788.4	N/A	N/A
173	46.9	244.2	44.8	N/A
174	13.3	52.2	6.8	847.2
175	19.9	37.9	2.9	N/A
176	24.5	74.5	10.1	N/A
177	134.4	839.7	N/A	N/A
178	28.4	79.8	12.2	N/A
179	32.1	110.8	25.4	N/A
180	23.2	63.2	15.7	N/A
181	91.0	674.8	165.4	N/A
182	634.3	3688.8	N/A	N/A
183	15.1	34.1	6.4	472.6
184	21.6	82.5	17.0	3097.4
185	27.0	185.2	36.6	N/A
186	20.2	149.0	36.9	N/A
187	56.2	499.6	254.5	N/A
188	69.2	692.5	160.5	N/A
189	82.7	789.6	211.3	N/A
190	443.6	5301.9	N/A	N/A
191	37.3	207.3	111.6	N/A
192	12.3	282.3	44.7	N/A
193	38.3	372.5	38.6	N/A
194	57.8	610.2	106.8	N/A
195	30.5	178.1	73.6	N/A
196	78.1	567.2	238.3	N/A
197	149.4	1533.8	N/A	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
198	59.1	356.1	193.0	N/A
199	50.3	449.9	91.5	N/A
200	461.7	5324.1	N/A	N/A
201	59.0	273.6	90.0	N/A
202	278.2	2284.8	N/A	N/A
203	253.6	3034.5	N/A	N/A
204	103.7	581.8	131.7	N/A
205	18.2	89.0	11.7	N/A
206	61.3	519.1	78.0	N/A
207	27.4	123.0	18.8	N/A
208	33.3	234.5	40.4	N/A
209	41.3	288.1	39.7	N/A
210	34.5	196.7	57.2	786.7
211	113.5	901.6	N/A	N/A
212	222.7	2022.5	N/A	N/A
213	25.2	253.7	78.3	N/A
214	54.4	338.0	148.8	N/A
215	108.5	753.1	N/A	N/A
216	29.1	211.8	73.3	N/A
217	27.0	189.9	68.4	N/A
218	85.6	499.9	194.1	N/A
219	77.8	423.7	92.3	N/A
220	101.8	661.0	181.7	N/A
221	54.9	293.0	55.0	N/A
222	40.8	273.9	40.9	N/A
223	57.1	438.6	62.1	N/A
224	125.7	1033.3	N/A	N/A
225	56.7	447.9	101.7	N/A
226	36.3	382.8	95.6	N/A
227	49.8	379.7	76.3	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
228	45.3	388.9	76.4	N/A
229	100.0	946.3	124.3	N/A
230	908.8	9120.4	N/A	N/A
231	398.9	2999.9	N/A	N/A
232	41.9	223.7	60.0	N/A
233	194.3	1040.2	N/A	N/A
234	533.5	4156.4	N/A	N/A
235	306.4	3651.1	N/A	N/A
236	348.3	3801.2	N/A	N/A
237	37.7	213.2	28.7	N/A
238	42.4	347.8	87.5	N/A
239	48.9	498.9	125.6	N/A
240	62.4	566.0	137.0	N/A
241	69.6	560.0	142.1	N/A
242	30.5	161.4	21.3	N/A
243	46.3	150.4	70.2	N/A
244	107.4	476.9	N/A	N/A
245	543.5	10000.0	N/A	N/A
246	413.8	7839.8	N/A	N/A
247	49.6	324.3	33.8	N/A
248	21.8	42.0	7.3	N/A
249	10.6	37.3	8.1	N/A
250	19.8	62.6	10.5	N/A
251	35.0	222.7	22.1	1828.5
252	29.9	59.0	10.9	3738.7
253	51.3	1141.8	85.5	N/A
254	14.8	85.7	36.8	104.5
255	14.4	128.3	22.2	80.1
256	39.3	512.3	445.1	N/A
257	483.3	6165.2	N/A	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
258	660.5	1914.1	N/A	N/A
259	74.9	930.5	251.5	N/A
260	240.5	3455.9	N/A	N/A
261	30.7	61.4	10.7	58.7
262	92.8	549.5	58.9	872.3
263	93.2	1133.3	173.0	N/A
264	117.2	1326.1	N/A	938.2
265	156.5	1451.0	N/A	N/A
266	643.9	3333.3	N/A	N/A
267	121.7	1293.1	N/A	N/A
268	2835.2	8899.5	N/A	N/A
269	3789.0	10000.0	N/A	N/A
270	271.5	2977.8	1667.0	N/A
271	514.0	4965.8	N/A	N/A
272	69.8	982.3	673.4	N/A
273	109.4	1109.1	N/A	N/A
274	223.4	1756.1	N/A	N/A
275	965.2	9236.5	N/A	N/A
276	63.2	274.7	64.3	N/A
277	9.7	80.8	76.6	N/A
278	35.6	237.8	47.3	N/A
279	64.9	704.7	136.8	N/A
280	10.2	90.4	9.0	N/A
281	9.4	19.3	5.4	N/A
282	20.0	49.1	8.1	N/A
283	31.9	107.5	8.1	N/A
284	13.8	55.5	13.3	N/A
285	13.1	84.9	24.1	N/A
286	28.9	150.9	27.7	N/A
287	17.9	121.9	30.1	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
288	26.5	215.5	47.3	N/A
289	36.8	209.1	54.8	N/A
290	52.2	393.1	84.6	N/A
291	43.4	547.9	86.2	N/A
292	43.8	177.8	99.8	N/A
293	47.7	487.0	129.3	N/A
294	59.3	430.5	134.2	N/A
295	53.4	181.3	195.8	N/A
296	83.7	448.4	300.8	N/A
297	102.3	1091.2	787.6	N/A
298	33.9	234.8	31.4	N/A
299	33.5	302.0	29.5	N/A
300	31.0	257.6	50.2	N/A
301	24.0	181.0	113.1	N/A
302	65.1	504.4	158.5	N/A
303	75.0	605.4	264.1	N/A
304	100.2	652.5	383.3	N/A
305	108.1	680.5	N/A	N/A
306	125.4	881.5	N/A	N/A
307	229.0	1552.5	N/A	N/A
308	255.8	2199.0	N/A	N/A
309	140.5	1056.1	N/A	N/A
310	319.2	3631.3	N/A	N/A
311	117.4	215.0	N/A	N/A
312	20.8	287.9	26.1	N/A
313	13.7	132.1	9.2	N/A
314	28.9	308.4	36.1	N/A
315	9.6	23.2	4.9	N/A
316	31.9	221.4	38.2	N/A
317	20.7	196.6	44.3	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
318	69.5	345.6	142.7	N/A
319	53.5	674.9	166.2	N/A
320	88.8	701.8	1667.0	N/A
321	94.7	757.0	1667.0	N/A
322	223.4	1490.6	N/A	N/A
323	9.9	21.6	4.0	N/A
324	11.4	15.5	10.9	N/A
325	24.2	103.6	27.8	N/A
326	41.1	368.2	78.8	N/A
327	94.7	517.6	314.1	N/A
328	82.4	586.8	444.5	N/A
329	106.7	337.0	N/A	N/A
330	45.4	372.1	93.2	N/A
331	9.4	30.8	10.3	N/A
332	14.6	75.5	24.4	N/A
333	29.4	218.1	33.2	N/A
334	38.5	251.0	46.0	N/A
335	39.4	218.5	47.1	N/A
336	45.3	334.8	164.0	N/A
337	12.6	30.0	4.6	N/A
338	33.6	568.2	70.4	N/A
339	51.7	756.7	236.9	N/A
340	65.1	582.7	769.3	N/A
341	79.2	397.2	1667.0	N/A
342	63.8	309.7	1667.0	N/A
343	55.3	329.9	970.1	N/A
344	65.6	552.2	175.1	N/A
345	26.8	140.5	37.5	N/A
346	35.2	172.7	45.9	N/A
347	77.9	832.3	161.1	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
348	183.9	1196.6	N/A	N/A
349	55.7	348.7	260.8	N/A
350	77.2	225.7	96.1	N/A
351	313.9	2730.6	N/A	N/A
352	2379.9	10000.0	N/A	N/A
353	89.3	570.5	128.6	N/A
354	3347.1	10000.0	N/A	N/A
355	405.4	5472.6	N/A	N/A
356	242.1	2291.9	N/A	N/A
357	154.1	2082.0	N/A	N/A
358	50.3	710.0	150.6	N/A
359	60.7	1477.2	100.2	N/A
360	190.6	2393.4	N/A	N/A
361	62.5	288.0	102.7	N/A
362	170.0	732.6	N/A	N/A
363	31.7	88.9	24.8	N/A
364	257.3	1895.7	N/A	N/A
365	47.8	187.1	61.0	N/A
366	22.3	47.5	19.3	N/A
367	109.1	1098.7	N/A	N/A
368	19.8	47.2	30.3	N/A
369	16.2	36.9	12.1	N/A
370	19.4	56.5	13.5	N/A
371	28.9	147.3	35.7	N/A
372	33.9	78.7	35.7	N/A
373	277.5	2974.6	N/A	N/A
374	581.6	6256.9	N/A	N/A
375	113.1	1561.6	N/A	N/A
376	164.8	2788.1	N/A	N/A
377	69.9	977.2	149.0	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
378	110.3	1374.6	N/A	N/A
379	474.9	4809.7	N/A	N/A
380	127.5	1994.2	N/A	N/A
381	147.5	1714.8	N/A	N/A
382	31.2	134.0	28.9	N/A
383	32.8	257.8	55.3	N/A
384	77.4	598.8	381.7	N/A
385	59.5	401.8	112.0	N/A
386	193.8	2911.9	N/A	N/A
387	355.0	4202.6	N/A	N/A
388	72.6	551.6	223.5	N/A
389	44.3	236.7	50.2	N/A
390	69.2	621.2	231.1	N/A
391	459.9	5367.8	N/A	N/A
392	170.9	3419.8	N/A	N/A
393	706.7	7376.4	N/A	N/A
394	111.6	887.1	N/A	N/A
395	365.2	2494.9	N/A	N/A
396	110.9	1859.9	N/A	N/A
397	75.6	668.0	51.9	N/A
398	197.0	3411.4	N/A	N/A
399	86.8	1309.2	129.2	N/A
400	110.0	1427.0	N/A	N/A
401	94.9	1249.8	261.5	N/A
402	114.1	1349.6	N/A	N/A
403	50.3	738.7	105.0	N/A
404	293.8	6841.7	N/A	N/A
405	48.2	331.7	70.0	N/A
406	46.5	299.7	46.2	N/A
408	159.2	3136.0	N/A	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
409	502.1	5012.6	N/A	N/A
410	69.6	1038.4	1667.0	N/A
411	264.3	2912.5	1667.0	N/A
412	184.1	2524.7	N/A	N/A
413	388.6	3712.7	N/A	N/A
414	298.0	3136.0	990.0	N/A
415	61.6	767.8	146.5	N/A
416	14.1	48.3	9.3	N/A
417	109.3	974.6	N/A	N/A
418	340.4	3890.4	N/A	N/A
419	402.4	5308.7	N/A	N/A
420	280.2	4516.5	N/A	N/A
421	135.3	685.8	N/A	N/A
422	27.4	101.6	256.9	N/A
423	15.0	82.9	13.7	N/A
424	102.3	736.4	N/A	N/A
425	21.2	162.0	49.7	3238.7
426	24.5	157.0	23.5	1489.0
427	38.7	448.8	51.1	3764.4
428	24.1	135.4	33.4	1742.5
429	38.5	452.6	34.2	5466.1
430	45.1	333.2	25.1	4137.1
431	4.5	12.3	2.4	N/A
432	29.5	155.5	20.8	N/A
433	14.2	28.4	3.3	246.8
434	9.3	18.1	2.8	N/A
435	9.5	25.0	6.5	N/A
436	34.3	117.9	11.5	351.1
437	19.0	138.8	11.1	278.0
438	10.4	53.4	5.2	104.8

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
439	22.6	47.0	5.7	128.1
440	13.2	32.6	36.4	N/A
441	45.3	433.6	63.2	N/A
442	13.8	21.5	2.0	100.6
443	6.5	11.9	0.8	N/A
444	7.8	16.1	3.6	68.5
445	8.2	24.0	2.5	N/A
446	9.5	44.7	10.0	119.7
447	18.2	32.1	2.7	213.4
448	9.6	20.4	94.5	N/A
449	11.9	28.7	2.9	400.8
450	11.4	31.3	12.6	112.7
451	8.3	14.7	7.6	52.4
452	12.4	28.4	2.9	281.7
453	9.2	29.3	227.2	N/A
454	16.3	47.9	8.2	1938.2
455	23.2	53.3	5.5	904.7
456	14.7	30.0	6.7	N/A
457	22.4	35.4	2.8	521.9
458	59.0	210.4	29.7	4116.7
459	10.6	56.1	15.5	123.0
460	12.9	27.4	2.3	207.5
461	5.6	16.4	90.8	N/A
462	9.0	11.9	17.5	84.8
463	22.8	158.5	256.1	N/A
464	38.8	252.8	61.3	N/A
465	48.5	289.1	103.2	N/A
466	9.7	46.4	19.3	N/A
467	13.5	31.8	10.2	N/A
468	4.8	10.2	6.0	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
469	12.0	27.3	17.6	N/A
470	5.5	10.4	4.0	41.0
471	18.3	29.5	10.6	175.3
472	14.5	77.0	30.1	N/A
473	17.4	58.4	8.2	642.2
474	33.7	88.3	22.1	N/A
475	20.0	50.0	3.4	252.5
476	20.0	55.1	21.3	N/A
477	35.4	95.0	28.9	N/A
478	18.3	39.9	3.2	208.3
479	12.6	51.4	10.4	242.0
480	7.4	29.3	8.3	N/A
481	28.4	65.4	18.8	N/A
482	9.1	22.9	25.9	N/A
483	19.4	28.3	6.8	159.2
484	38.2	75.2	14.4	814.4
485	289.6	4217.1	N/A	N/A
486	21.7	162.4	101.8	N/A
487	64.7	632.9	134.6	N/A
488	80.7	321.9	144.4	N/A
489	12.5	35.9	2.7	614.5
490	28.2	67.5	13.2	N/A
491	19.7	75.5	38.0	N/A
492	86.1	518.8	122.8	N/A
493	15.3	74.6	35.2	N/A
494	76.8	269.4	195.4	N/A
495	20.6	139.9	37.5	N/A
496	30.1	114.1	34.8	N/A
497	23.5	115.9	29.3	N/A
498	41.4	48.9	57.3	N/A

實例 編號	RET酶 (野生型) IC ₅₀ (nM)	RET酶 (V804M) IC ₅₀ (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞IC ₅₀ (nM)	RET酶 (G810R) IC ₅₀ (nM)
499	42.5	70.2	49.5	N/A
500	170.3	325.4	N/A	N/A
501	102.4	298.9	100.7	N/A
502	487.6	931.3	N/A	N/A
503	692.5	6084.2	N/A	N/A

504	25	140	88	>10000
505	256	4286	NA	2662
506	213	638	NA	3427
507	10	77	15	79
508	28	117	64	143
509	14	91	NA	147
510	18	111	NA	192
511	61	514	NA	841
512	38	224	NA	380
513	276	2250	NA	3009
514	572	2430	NA	2231
515	108	1122	NA	1990
516	93	885	NA	1117
517	295	1766	NA	2474
518	28	579	192	476
519	235	2386	NA	1487
520	730	5111	NA	6810
521	78	695	170	1329
522	81	695	NA	1290
523	51	483	96	473
524	314	2114	NA	2780
525	1415	3518	NA	3633
526	90	817	NA	997
527	292	4765	NA	2041

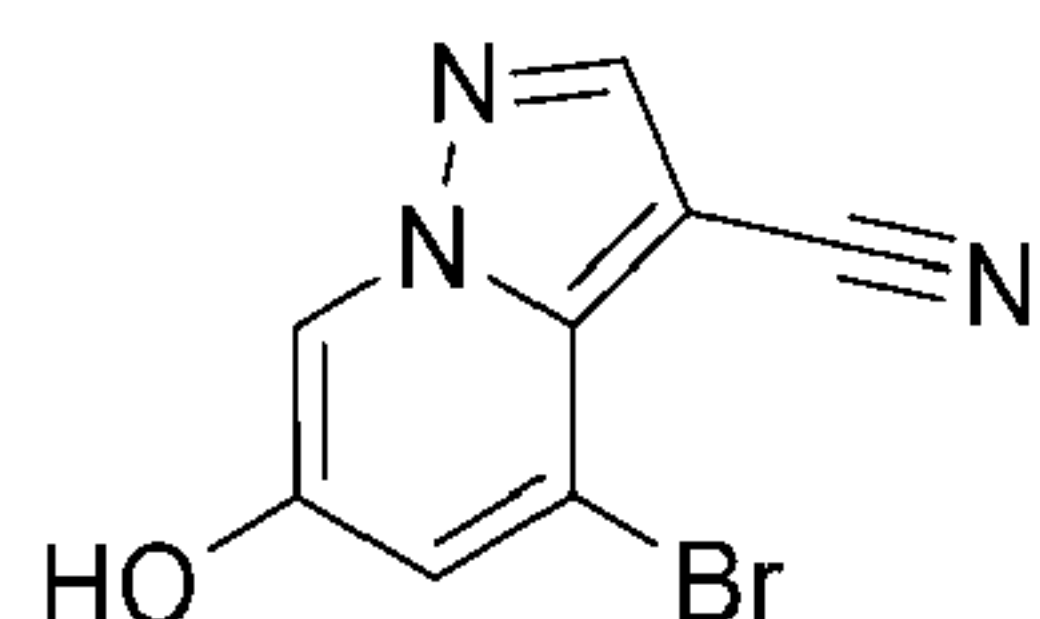
528	148	1541	NA	1392
529	66	584	73	839
530	70	698	94	941
531	58	1322	176	2327
532	301	5330	NA	8885
533	124	767	NA	876
534	104	625	NA	1051
535	18	54	16	1534
536	43	256	18	1761
537	371	5945	NA	NA
538	172	1489	NA	NA
539	35	250	127	NA
540	72	559	210	NA
541	170	1253	NA	NA
542	12	150	18	229
543	7	31	9	102
544	4	28	8	65
545	12	74	51	1136
546	23	77	28	284
547	5	16	5	39
548	17	153	35	374
549	10	144	13	535
550	12	62	17	433
551	3	11	7	323
552	1	7	15	101
553	2	11	39	153
554	19	207	28	727
555	19	114	33	868
556	4	91	162	153
557	2529	1372	NA	3679
558	230	585	NA	3621
559	10	88	23.8	301.8
560	43.5	334.7	105.35	1462.9
561	165.3	972.7	292.65	2461.5

N/A = 不可利用

合成實例

合成中間物之合成

中間物P1



4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

部分A：製備O-(均三甲苯磺醯基)脛胺

步驟1：製備(均三甲苯磺醯基)氧基胺基甲酸第三丁酯。在攪拌的同時，向2,4,6-三甲苯-1-磺醯氯(10.0 g, 45.72 mmol)及羥基胺基甲酸第三丁酯(6.088 g, 45.72 mmol)於MTBE (100 mL)中的0℃溶液中逐滴添加TEA (14.46 mL, 48.01 mmol)。所得懸浮液在0℃再攪拌30分鐘且接著升溫至環境溫度。反應物接著用水(100 mL)稀釋，用1 N HCl_(aq)調節至pH 4。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮，產生最初呈淡黃色油狀之標題化合物，在高真空下乾燥隔夜後變成白色固體(12.89 g, 89%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66 (br s, 1H), 6.98 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。

步驟2：製備O-(均三甲苯磺醯基)脛胺。在0℃，歷經25分鐘向TFA (117 mL, 1521 mmol)中緩慢添加(均三甲苯磺醯基)氧基胺基甲酸第三丁酯(39.0 g, 124 mmol)。反應混合物在0℃攪拌1.5小時且接著經由依序添加碎冰及水來淬滅。所得濃稠懸浮液在環境溫度下劇烈攪拌5分鐘。在不允許濾餅乾燥運作的情況下，藉由小心的真空過濾收集固體，隨後用水(4 L)連續沖洗，直至濾液達到pH 6 (注意：乾燥化合物在環境溫度下存在爆

炸風險)。將濕濾餅溶解於DCM (150 mL)中且分離所得兩相溶液。DCM層經MgSO₄乾燥30分鐘且接著過濾且用DCM (420 mL)沖洗，得到標題化合物於DCM中之0.22 M溶液。

部分B：製備4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備1-胺基-3-溴-5-甲氧基吡啶-1-鎗2,4,6-三甲基苯磺酸鹽。向O-(均三甲苯磺醯基)羥胺(部分A，26.6 g，117 mmol)於DCM (570 mL)中之冷卻至0℃的溶液中分數份添加3-溴-5-甲氧基吡啶(22.1 g，117 mmol)。在0℃攪拌反應混合物1小時，接著用額外3-溴-5-甲氧基吡啶(250 mg，1.39 mmol)處理且在0℃再攪拌2小時。反應混合物用Et₂O (600 mL)稀釋，在0℃攪拌10分鐘且接著真空過濾，用Et₂O (3×250 mL)沖洗。體積減少約1/3後，濾液產生額外沈澱物，藉由過濾收集。兩個濾餅均真空乾燥，得到標題化合物(39.3 g，83%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.25 (br s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.22 (s, 3H)。

步驟2：製備6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯及4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯。在環境溫度下，向1-胺基-3-溴-5-甲氧基吡啶-1-鎗2,4,6-三甲基苯磺酸鹽(33.24 g，82.42 mmol)於DMF (82 mL)中之經磁力攪拌之白色懸浮液中添加TEA (22.98 mL，164.8 mmol)，隨後逐滴添加丙炔酸乙酯(16.71 mL，164.8 mmol)。劇烈攪拌2天之後，經由逐份添加至快速攪拌的冰水(820 mL)中來緩慢淬滅反應。在環境溫度下攪拌混合物10分鐘且接著真空過濾。所收集之固體用水沖洗且風乾，產生呈橙色固體狀的標題化合物(21 g)，其中與6-Br異構體作為主要異構體的異構體比率為約4:1 (根據¹H NMR)。濕固體異構體混合物(約

75% w/w)不經進一步純化即直接用於步驟3。MS (apci) m/z = 298.9, 300.9 (M+H)。根據 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.98 (6-Br異構體)相對於3.83 (4-Br異構體)的MeO化學位移來確定區位異構體比率。

步驟3：製備6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(P1)及4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶。在攪拌的同時，將得自步驟2的6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯與4-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯之異構體混合物(15 g, 50.1 mmol)添加至48% HBr(114 mL)中，接著在80 °C下加熱90分鐘，隨後在環境溫度下攪拌隔夜。所得懸浮液真空過濾且用水沖洗。獨立地處理含水濾液及濾餅。將濾餅溶解於MTBE中且真空過濾以移除不溶性雜質。MTBE濾液經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮，產生呈米色固體狀之6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(約98:2的6-/4-Br；5.08 g)。MS (apci) m/z = 226.9, 228.9 (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.26 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)。初始含水反應混合物濾液獨立地用EtOAc (2×500 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾且真空濃縮。將粗殘餘物溶解於DCM (50 mL)中且接著過濾以移除不溶性固體。在真空下濃縮DCM濾液，隨後進行二氧化矽層析(0至50% EtOAc/己烷)，產生第二批呈白色固體狀之6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(中間物P1)(上部 R_f 斑點，2.06 g)，以及亦呈白色固體狀之次要異構體標題化合物4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(中間物P2)(下部 R_f 斑點，1.32 g)。MS (apci) m/z = 226.9, 228.9 (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.02 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.55 (m, 1H), 3.80 (s, 3H)。

步驟4：製備4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醛：將4-溴-6-甲

氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(5.0 g, 22 mmol)於DMF (220 mL)中的溶液冷卻至0°C且接著緩慢地用POCl₃ (6.2 mL, 66 mmol)處理。使反應物升溫至環境溫度且攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至0°C, 用水(220 mL)淬滅, 且用6 M NaOH_(aq)鹼化至pH 9-10。攪拌反應混合物1小時且接著真空過濾。固體依序用水(3×50 mL)及MTBE (3×50 mL)沖洗。將所收集之固體懸浮於DCM (500 mL)中且在音波處理浴中攪拌30分鐘且接著真空過濾。保留濾液, 而濾餅則溶解於水(300 mL)中且用DCM萃取。將有機萃取物與所保留的DCM濾液合併在一起且經無水Na₂SO₄乾燥, 接著過濾且真空濃縮, 得到標題化合物(4.84 g, 86%產率)。MS (apci), m/z = 256.9 (M+H)。

步驟5：製備4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醛肟。在環境溫度下, 向4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醛(4.84 g, 19.0 mmol)於EtOH (253 mL)中之懸浮液中添加水(127 mL)及脛胺鹽酸鹽(1.98 g, 28.5 mmol)。在50°C隔夜攪拌之後, 將反應混合物冷卻至環境溫度且真空濃縮。將殘餘物懸浮於水(150 mL)中且接著緩慢地用飽和NaHCO_{3(aq)}(30 mL)淬滅。在環境溫度下攪拌1小時之後, 將懸浮液真空過濾且濾餅依序用H₂O (500 mL)及MTBE (100 mL)沖洗, 產生呈2:1 E/Z混合物形式之標題化合物(5.13 g, 定量產量), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (apci) m/z = 271.9 (M+H)。

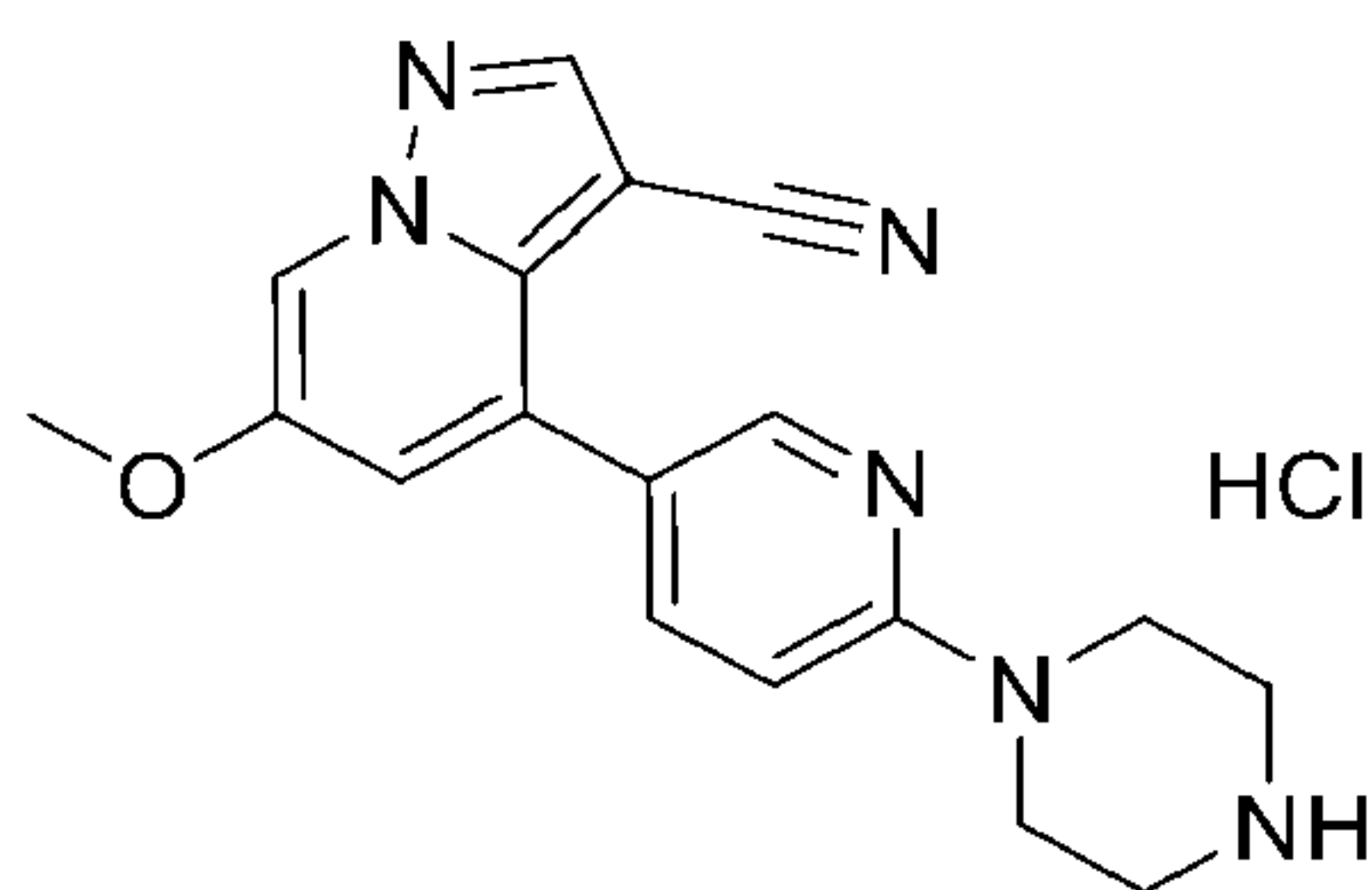
步驟6：製備4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醛肟(4.95 g, 18.33 mmol)於乙酸酐(172.9 mL, 1833 mmol)中之E/Z混合物在140°C攪拌25小時, 且接著冷卻至環境溫度。所得懸浮液在冰浴中進一步冷卻15分鐘且接著真空過濾且依序用水(200 mL)及MTBE (300 mL)沖洗, 得到標題化合物(3.74 g, 81%產率)。

^1H NMR (d^6 -DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.83 (s, 3H)。

步驟7：製備4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈：4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(50.0 g，198.4 mmol)於DCE (500 mL)中之漿液用 AlCl_3 (79.34 g，595.1 mmol)處理。在 $\text{N}_2(\text{g})$ 環境下，所得混合物在76 $^\circ\text{C}$ 攪拌19小時，隨後冷卻至室溫。使用THF (1750 mL)作為沖洗溶劑，將反應混合物傾入十水合硫酸鈉於THF (1000 mL)中之機械攪拌懸浮液(10 eq，639 g)中。在環境溫度下攪拌隔夜之後，將所得懸浮液過濾，且固體用額外THF (2 x 250 mL)沖洗。真空濃縮濾液，且所得固體在高真空下乾燥3天，得到標題化合物(46.18 g，98%產率)，其純度足以供隨後使用。

^1H NMR (d^6 -DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.64 (3, 1H)。

中間物P2



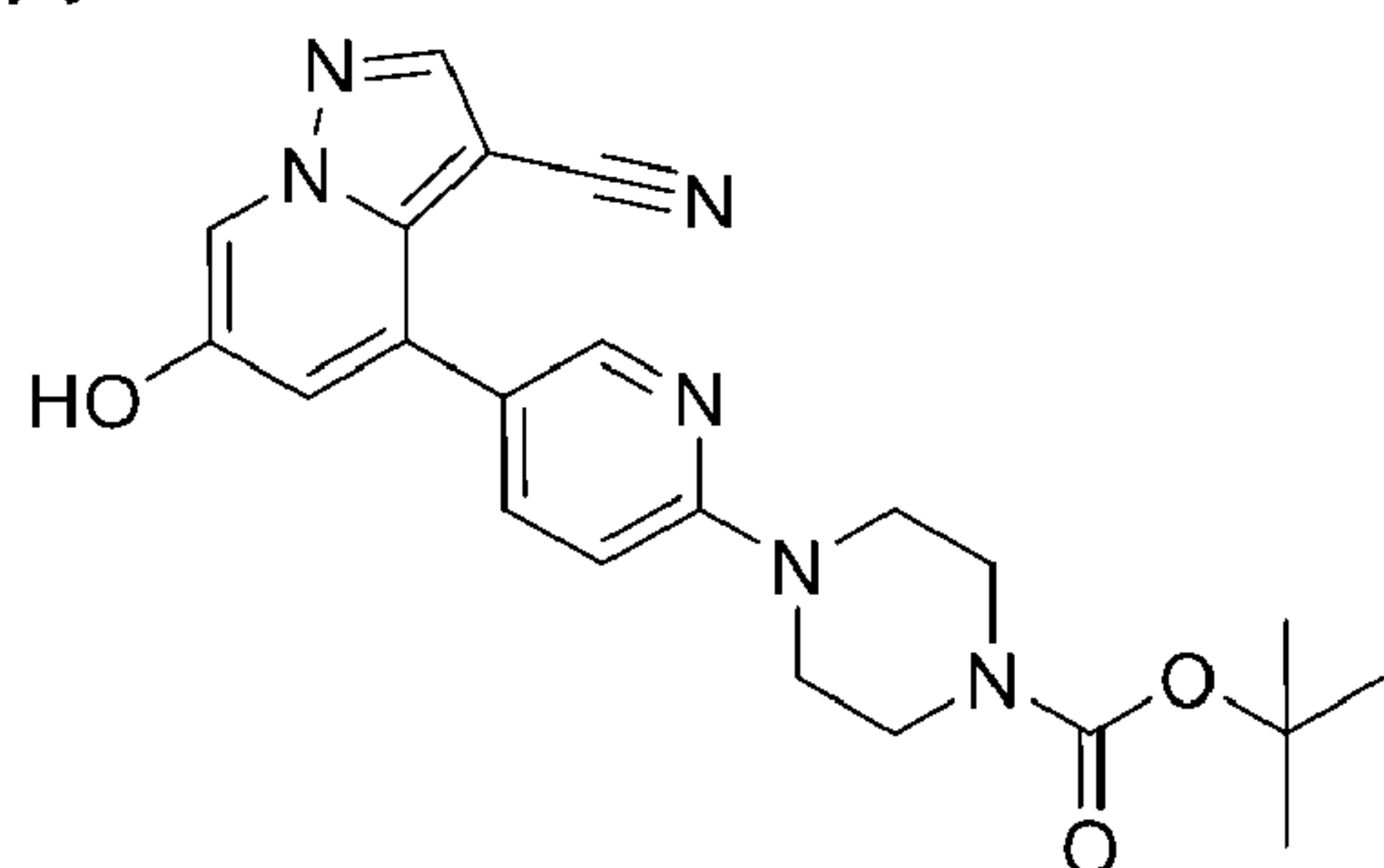
6-甲氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽

步驟1：製備4-(5-(3-氰基-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1，部分B之步驟6；425 mg，1.69 mmol)於二噁烷(33.7 mL)中之攪拌溶液用4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(985 mg，2.53 mmol)及2 M $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (1.69 mL，3.37

mmol)處理。用 $N_{2(g)}$ 沖洗5分鐘之後，混合物用X-Phos (161 mg, 0.337 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (77.2 mg, 0.0843 mmol)處理，且再次用 $N_{2(g)}$ 沖洗額外5分鐘。所得反應混合物在 $80^\circ C$ 下攪拌隔夜，接著冷卻至環境溫度且用水稀釋。兩相混合物用EtOAc萃取，且合併之有機萃取物經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾，且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-50% 20% MeOH/含DCM之EtOAc作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(842 mg, 定量產量)。

步驟2：製備6-甲氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽。 4-(5-(3-氰基-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(842 mg, 1.94 mmol)於20% MeOH/DCM (20 mL)中的溶液用5至6 N HCl之iPrOH溶液(5 mL, 1.94 mmol)處理。在環境溫度下攪拌6小時之後，真空過濾懸浮液。濾餅用水洗滌，純淨地得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(459 mg, 71%產率)。

中間物P3



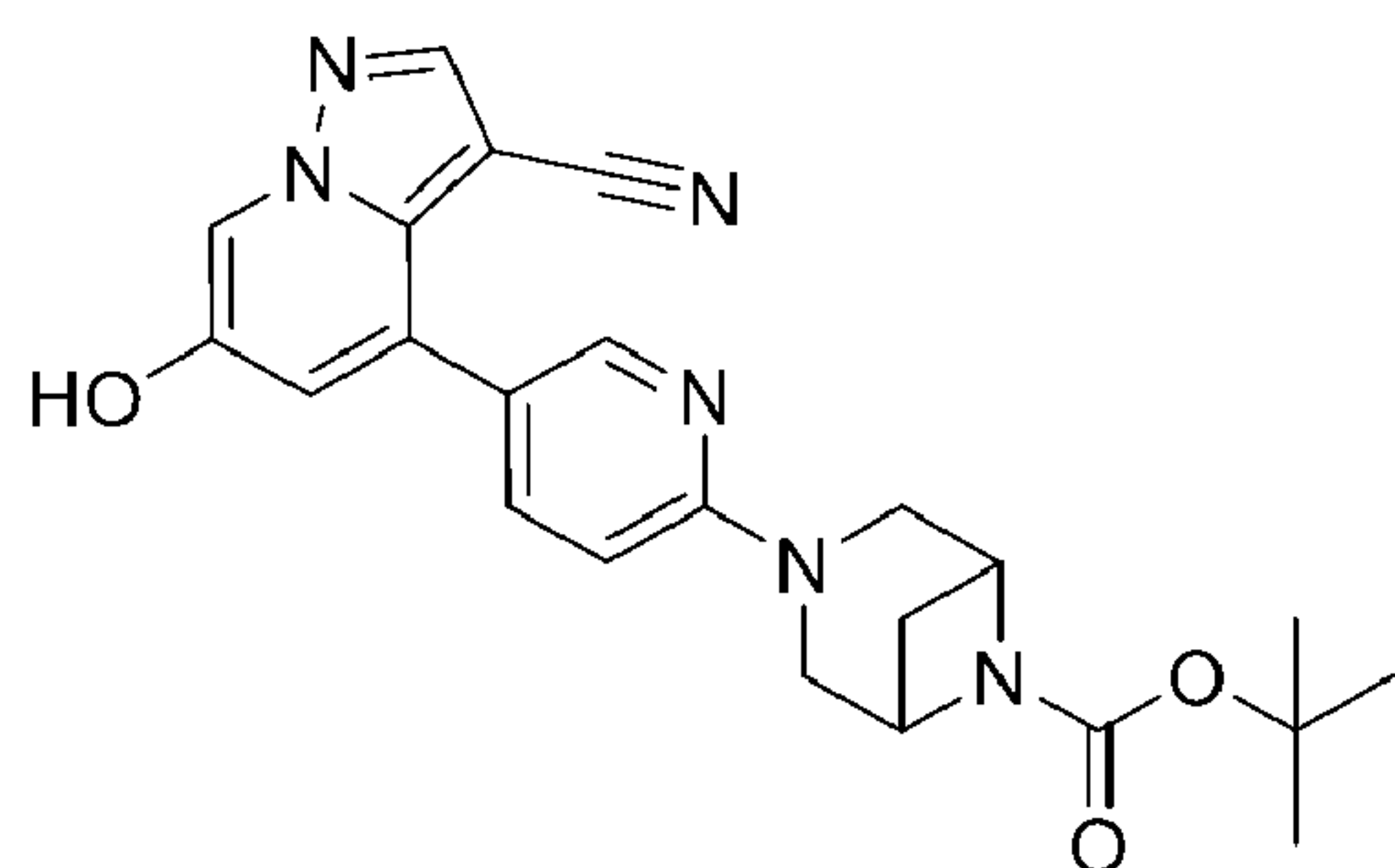
4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1; 1.20 g, 5.04 mmol)與4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.36 g, 6.05 mmol)於2 M $Na_2CO_{3(aq)}$ (2.63 mL, 5.25 mmol)及二噁烷(2 mL)中的混合物用 $N_{2(g)}$ 鼓泡5分鐘。混合物用

第 277 頁(發明說明書)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (121 mg, 0.105 mmol) 處理，且用 $\text{N}_2(\text{g})$ 鼓泡額外 5 分鐘。所得混合物在 80°C 下、在 $\text{N}_2(\text{g})$ 氛圍下攪拌 16 小時。將混合物冷卻至環境溫度且用水 (100 mL) 處理。所得兩相混合物用 DCM 萃取。合併之有機萃取物經無水 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由 C18 逆相層析 (5-90% ACN/水作為梯度溶離劑) 純化。將經純化但呈黃色的殘餘物溶解於 DCM 中且接著用活性炭處理。炭混合物經由 Celite® 過濾，用額外 DCM 沖洗，隨後真空濃縮濾液，純淨地得到標題化合物 (1.55 g, 73% 產率)。MS (apci) $m/z = 421.1$ (M+H)。

中間物 P4

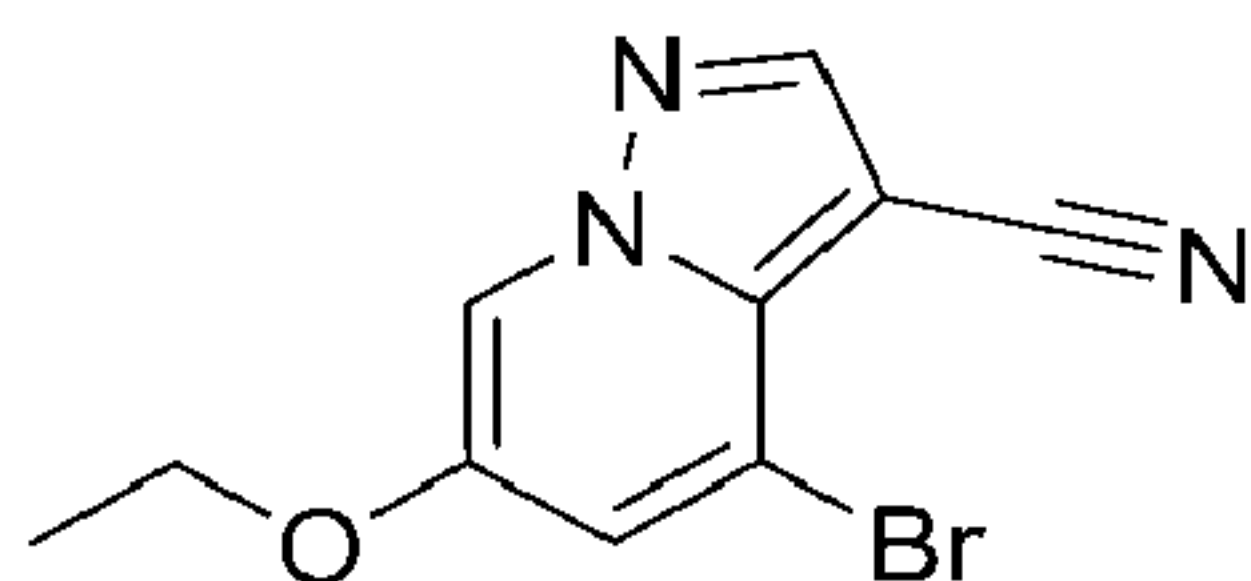


3-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯

在壓力容器中，4-溴-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物 P1；181 mg, 0.761 mmol) 於二噁烷 (7.61 mL) 中的溶液用 (6-(6-(第三丁氧基羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基) 酰胺(中間物 R4；243 mg, 0.761 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (44.0 mg, 0.0381 mmol) 及 2 M $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (381 μL , 0.761 mmol) 處理。所得混合物用 $\text{Ar}(\text{g})$ 鼓泡，接著密封容器且混合物在 80°C 下攪拌隔夜。隨後，反應混合物用水稀釋且用 EtOAc 萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析 (25-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑) 純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物 (72 mg, 22% 產率)。MS (apci) $m/z =$

433.2 (M+H)。

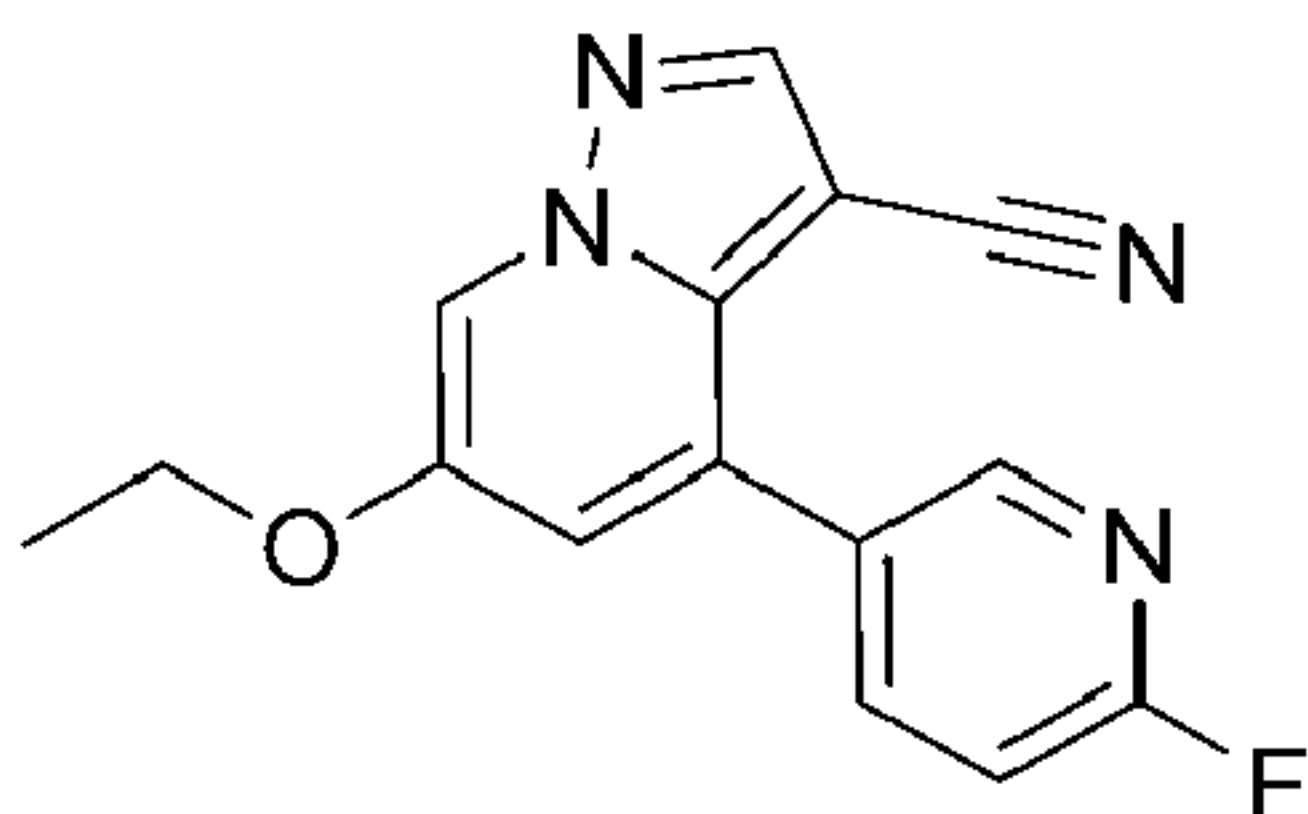
中間物P5



4-溴-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-溴-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1；4.0 g，16.80 mmol)於DMA (100 mL)中的溶液用 $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (7.0 g，51 mmol)及碘乙烷(2.0 mL，25 mmol)處理且接著在60℃下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且接著用1:1 NH_4OH /水淬滅。過濾所得懸浮液，且分離固體，得到標題化合物(4.35 g，97%產率)，其純度足以供隨後使用。

中間物P6

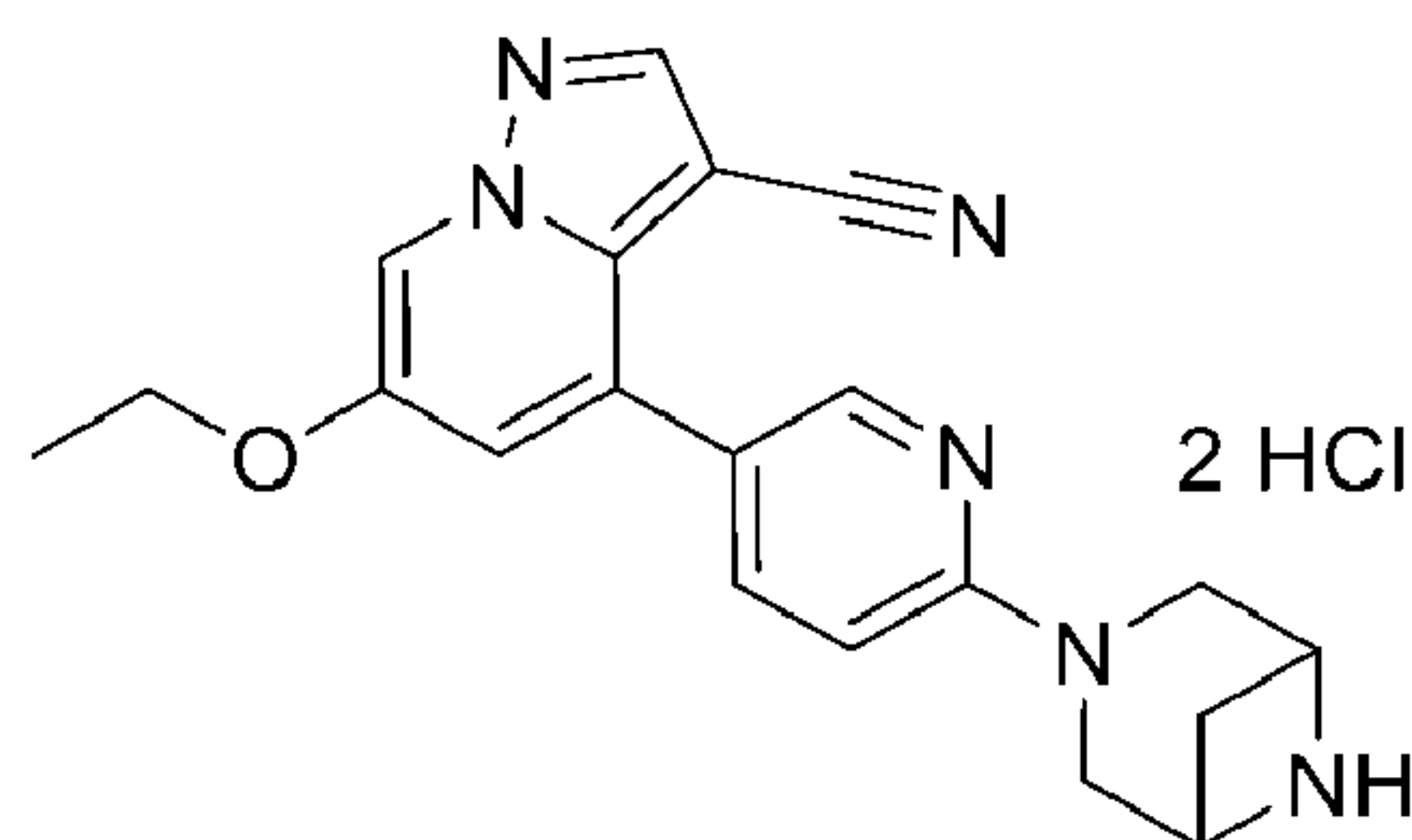


6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在壓力容器中，4-溴-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P5；500 mg，1.88 mmol)於二噁烷(9.40 mL)中的溶液依序用2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(629 mg，2.82 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (217 mg，0.188 mmol)及2 M $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (4.70 mL，9.40)處理。所得混合物用 $\text{Ar}_{(\text{g})}$ 鼓泡且接著密封容器。混合物在90℃攪拌8小時，且接著在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(25-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(500 mg，94%產率)。MS (apci) m/z =

283.1 (M+H)。

中間物P7



4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

使用兩種方法(方法A及方法B，如下文所示)製備此中間物。

方法A：

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6；347 mg，1.23 mmol)、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(365.6 mg，1.844 mmol)及K₂CO_{3(s)}(1.699 g，12.29 mmol)於DMSO (6.15 mL)中的混合物在80℃下攪拌3天。將反應混合物冷卻至環境溫度，接著用水稀釋且用DCM萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(50-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(434.5 mg，77%產率)。MS (apci) m/z = 461.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。3-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(44 mg，0.096 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(2

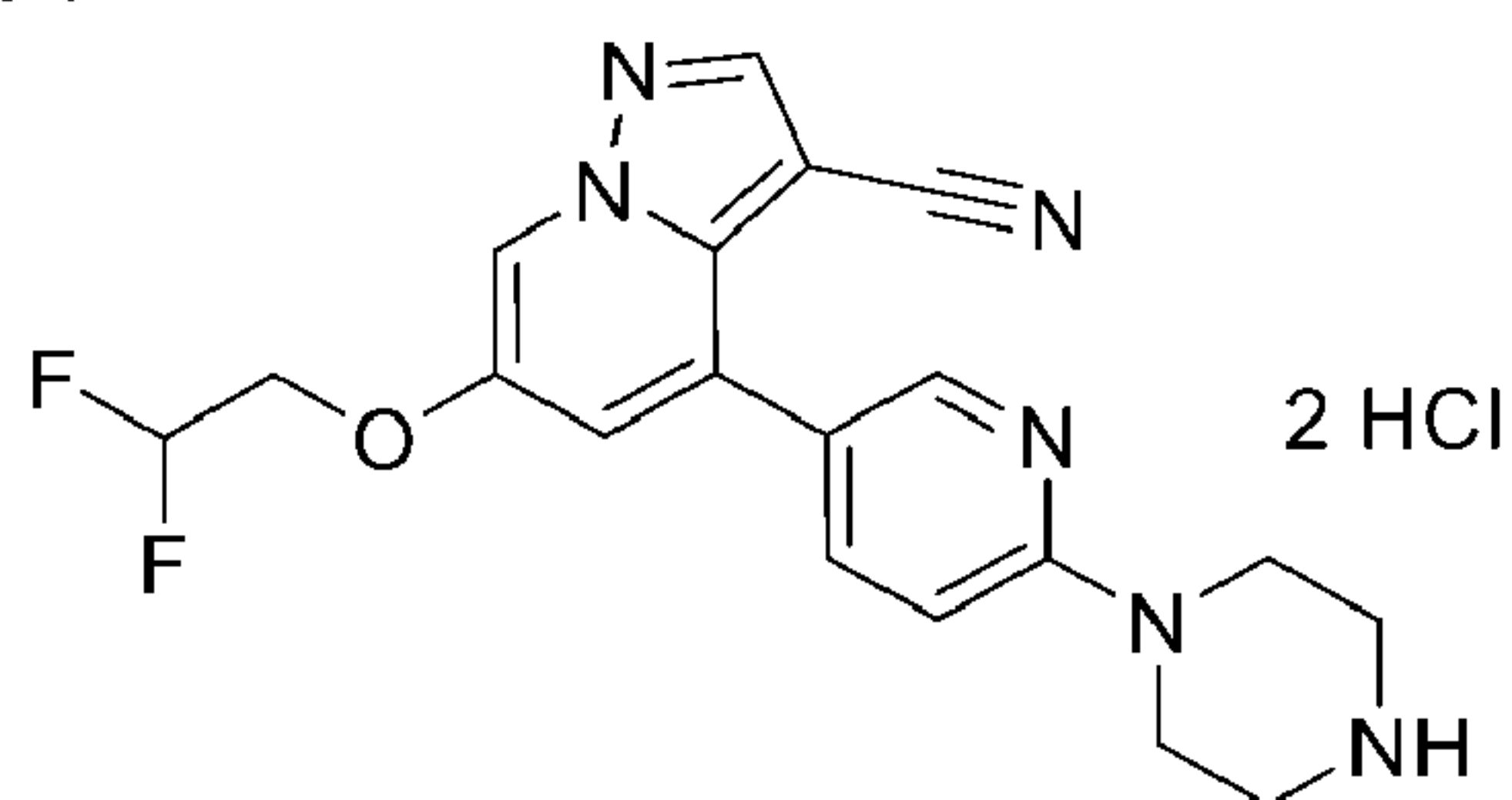
mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌2小時，隨後引入額外4 N HCl之二噁烷溶液(2 mL)。在環境溫度下攪拌額外1小時之後，真空濃縮反應混合物，純淨地得到標題化合物(34 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 361.1 (M+H)。

方法B：

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。在壓力容器中，4-溴-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P5；38 mg，0.14 mmol)於二噁烷(1.4 mL)中的溶液依序用(6-(6-(第三丁氧基羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)酞酸(中間物R4；50 mg，0.16 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (8.2 mg，0.007 mmol)及2 M Na₂CO_{3(aq)}(0.7 mL，0.14 mmol)處理。所得混合物用Ar_(g)鼓泡，接著密封容器。混合物在90°C攪拌8小時，且接著在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(25-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(44 mg，67%產率)。MS (apci) m/z = 461.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。與上述方法A之步驟2相同。

中間物P8

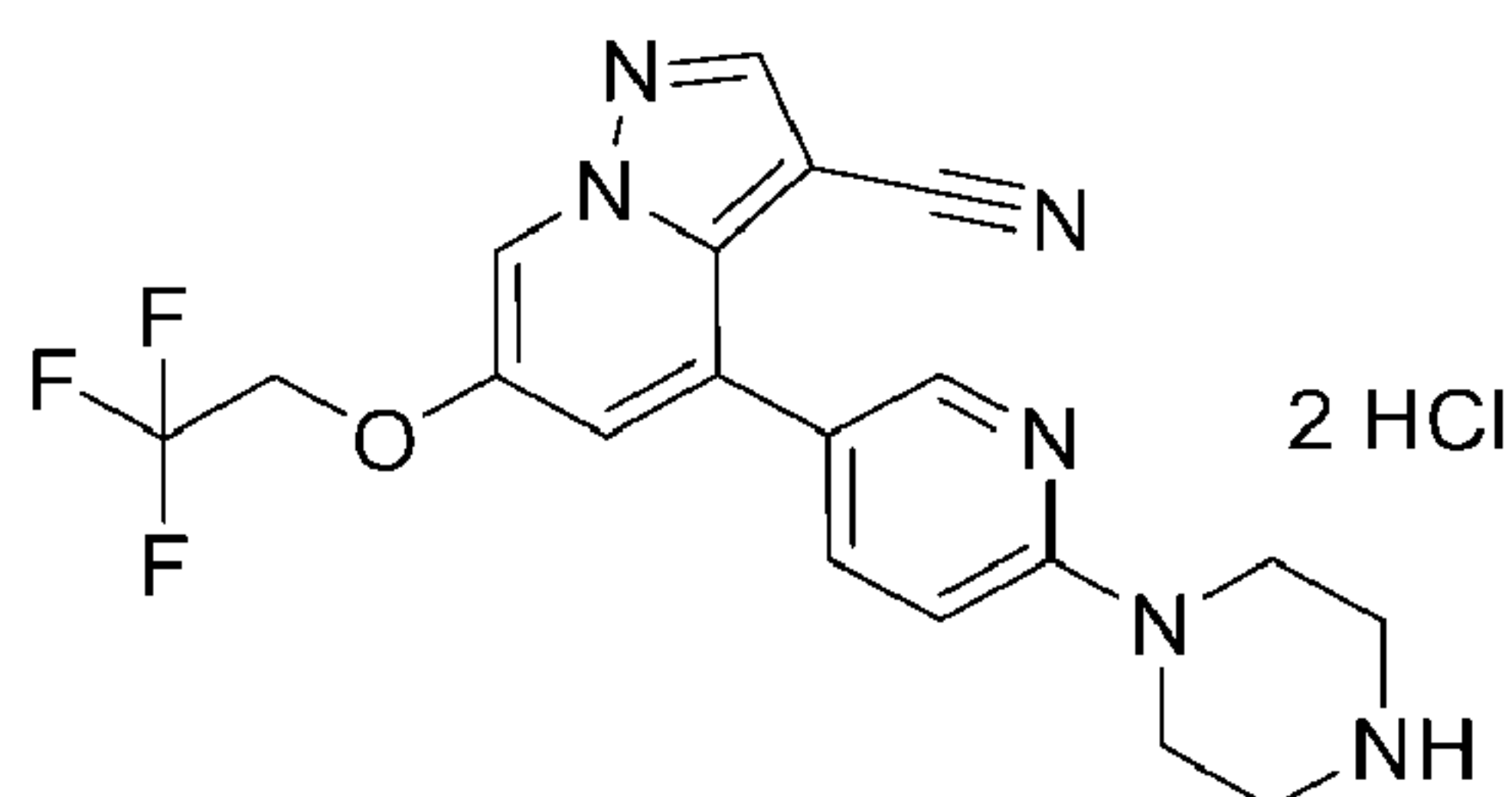


6-(2,2-二氟乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

步驟1：製備4-(5-(3-氰基-6-(2,2-二氟乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯2,2,2-三氟乙酸鹽。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；88 mg，0.21 mmol)、2-溴-1,1-二氟乙烷(36.4 mg，0.251 mmol)及K₂CO_{3(s)}(86.78 mg，0.6279 mmol)於DMF (2.09 mL)中的混合物在50℃下攪拌24小時。隨後，引入額外2-溴-1,1-二氟乙烷(36.40 mg，0.2512 mmol)，且所得混合物在50℃下攪拌額外6小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到呈2,2,2-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(30 mg，26%產率)。MS (apci) m/z = 485.2 (M+H)。

步驟2：製備6-(2,2-二氟乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。4-(5-(3-氰基-6-(2,2-二氟乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯2,2,2-三氟乙酸鹽(30 mg，0.0619 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用4 M HCl之二噁烷溶液(1 mL，4.00 mmol)逐滴處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著引入額外4 M HCl之二噁烷溶液(1 mL，4.00 mmol)。藉由LCMS監測反應完成且在完成後，真空濃縮反應物，與Et₂O (3 x 10 mL)共沸，得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(23.8 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 385.1 (M+H)。

中間物P9



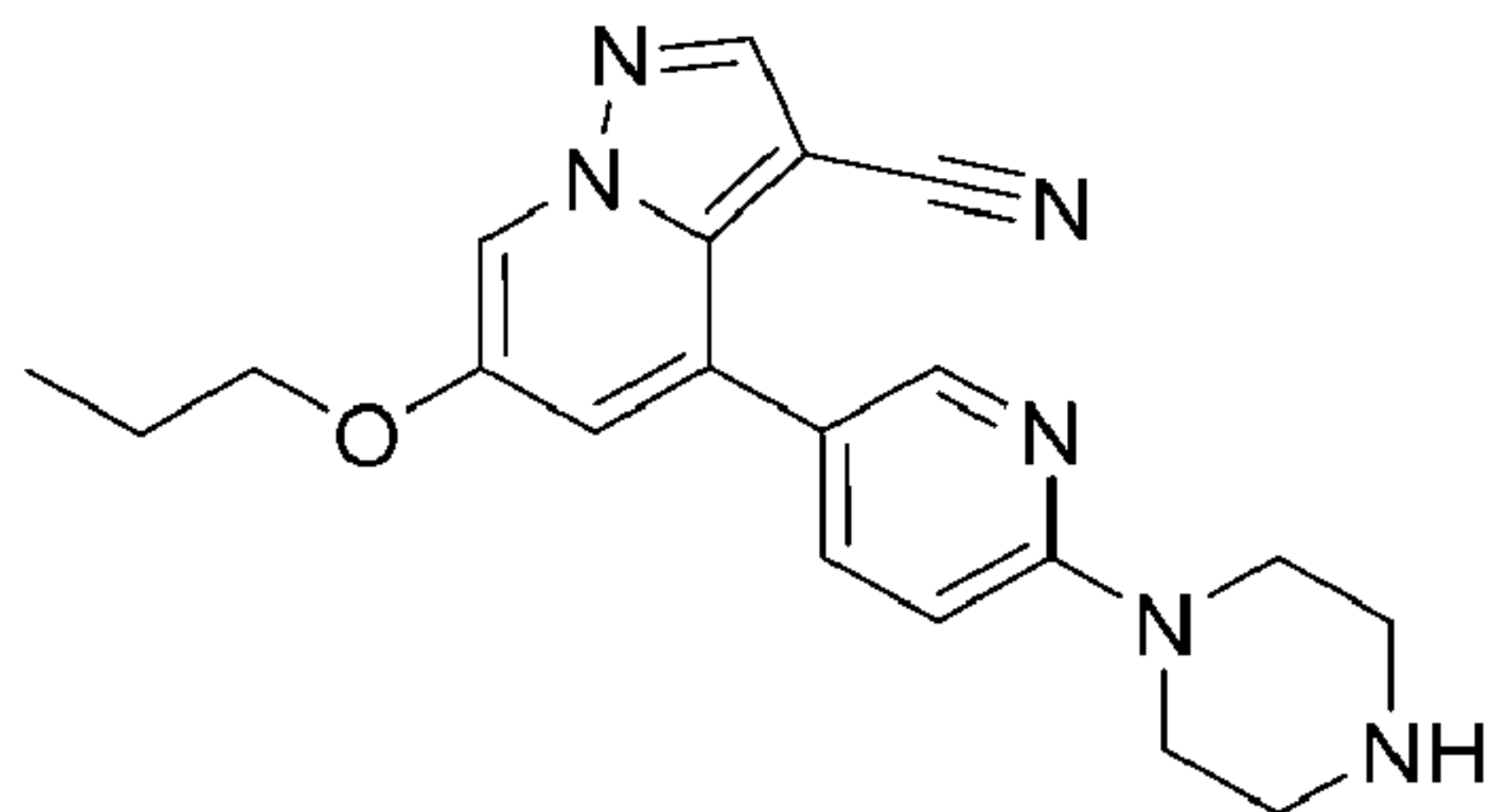
4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

步驟1：製備4-(5-(3-氰基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；100 mg，0.238 mmol)於DMF (1.19 mL)中的溶液用DIEA (124.6 μ L，0.7135 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(51.40 μ L，0.3567 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌4小時，隨後用水淬滅。使反應混合物分配於EtOAc、水與鹽水與之間。所得有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(30 mg，25%產率)。MS (apci) m/z = 503.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。4-(5-(3-氰基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(30 mg，0.060 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用4 M HCl之二噁烷溶液(1 mL，4.00 mmol)逐滴處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著引入額外4 M HCl之二噁烷溶液(1 mL，4.00 mmol)。藉由LCMS監測反應完成且在完成後，真空濃縮反應物，與Et₂O (3 x 10 mL)共沸，得到呈二鹽酸鹽形

式之標題化合物(24 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 403.1$ (M+H)。

中間物P10



4-(6-(吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-丙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備4-(5-(3-氰基-6-丙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)吡嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)吡嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；101.3 mg，0.2409 mmol)及 $K_2CO_{3(s)}$ (66.59 mg，0.4818 mmol)於DMF (1.21 mL)中之攪拌混合物緩慢地用1-溴丙烷(24.1 μ L，0.265 mmol)處理。所得混合物在80°C下攪拌3小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋，接著用水及鹽水洗滌。合併之有機萃取物經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-6% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(100 mg，90%產率)。MS (apci) $m/z = 463.2$ (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-丙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。4-(5-(3-氰基-6-丙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)吡嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.216 mmol)於DCM (1.08 mL)中的溶液用TFA (1.08 mL，0.2162 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌3小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用飽和 $Na_2CO_{3(aq)}$ 及鹽水洗滌。合併之有機萃取物經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(78 mg，100%產率)。MS (apci) $m/z = 363.2$ (M+H)。

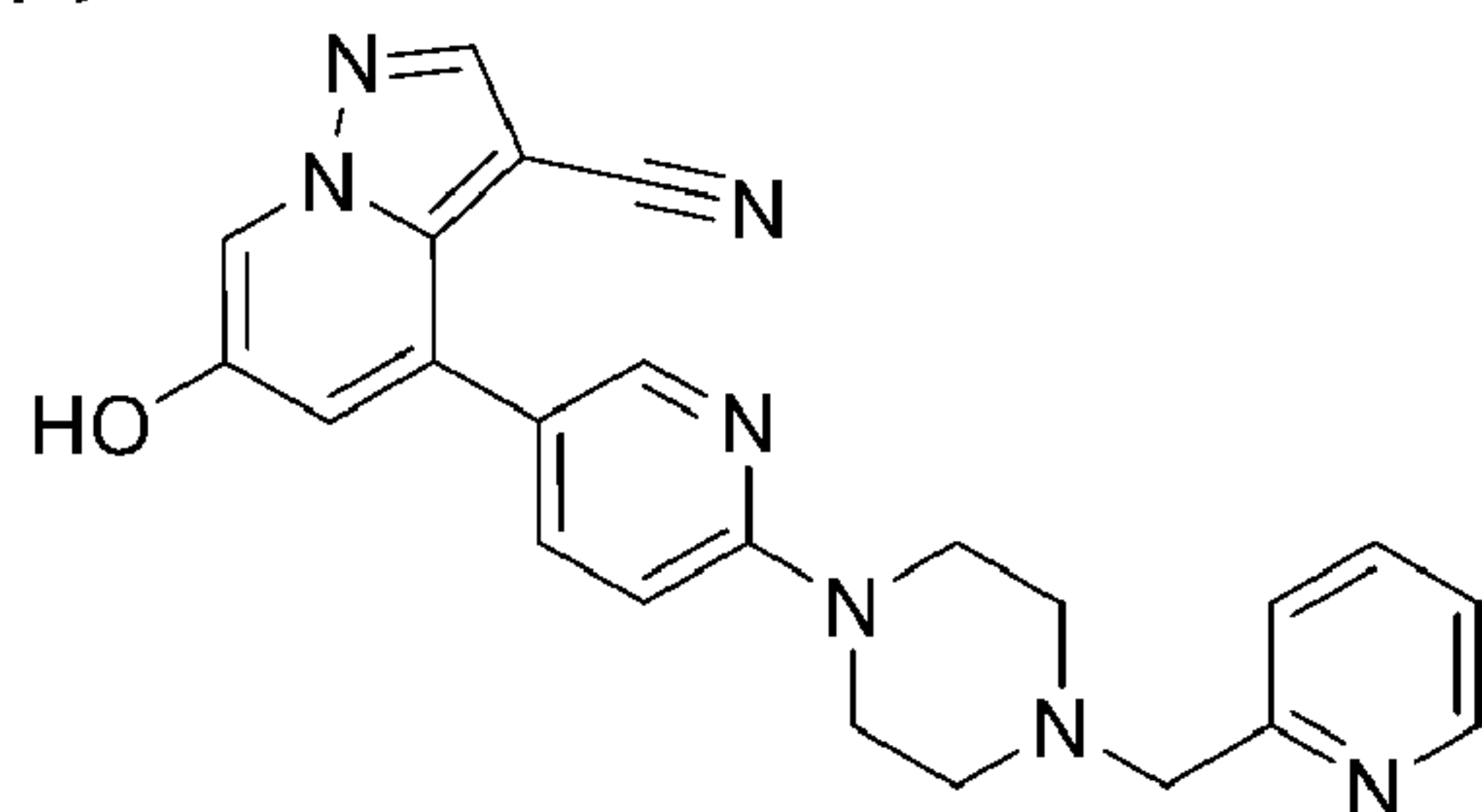
使用與針對中間物P10合成所述類似的方法製備及純化表AA中之所

有中間化合物及其經Boc保護之哌嗪前驅物。在各種情況下，1-溴丙烷用適當烷基鹵化物置換，且使用適當的梯度溶離劑對各胺基甲酸第三丁酯前驅物進行層析純化。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。

表AA

中間物編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
P11		6-異丁氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	377.2 (M+H)
P12		6-(新戊氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	391.2 (M+H)
P13		6-(2-甲基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	391.2 (M+H)
P14		6-(2-乙基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	405.2 (M+H)
P15		6-(環丁基甲氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	389.2 (M+H)

中間物P16

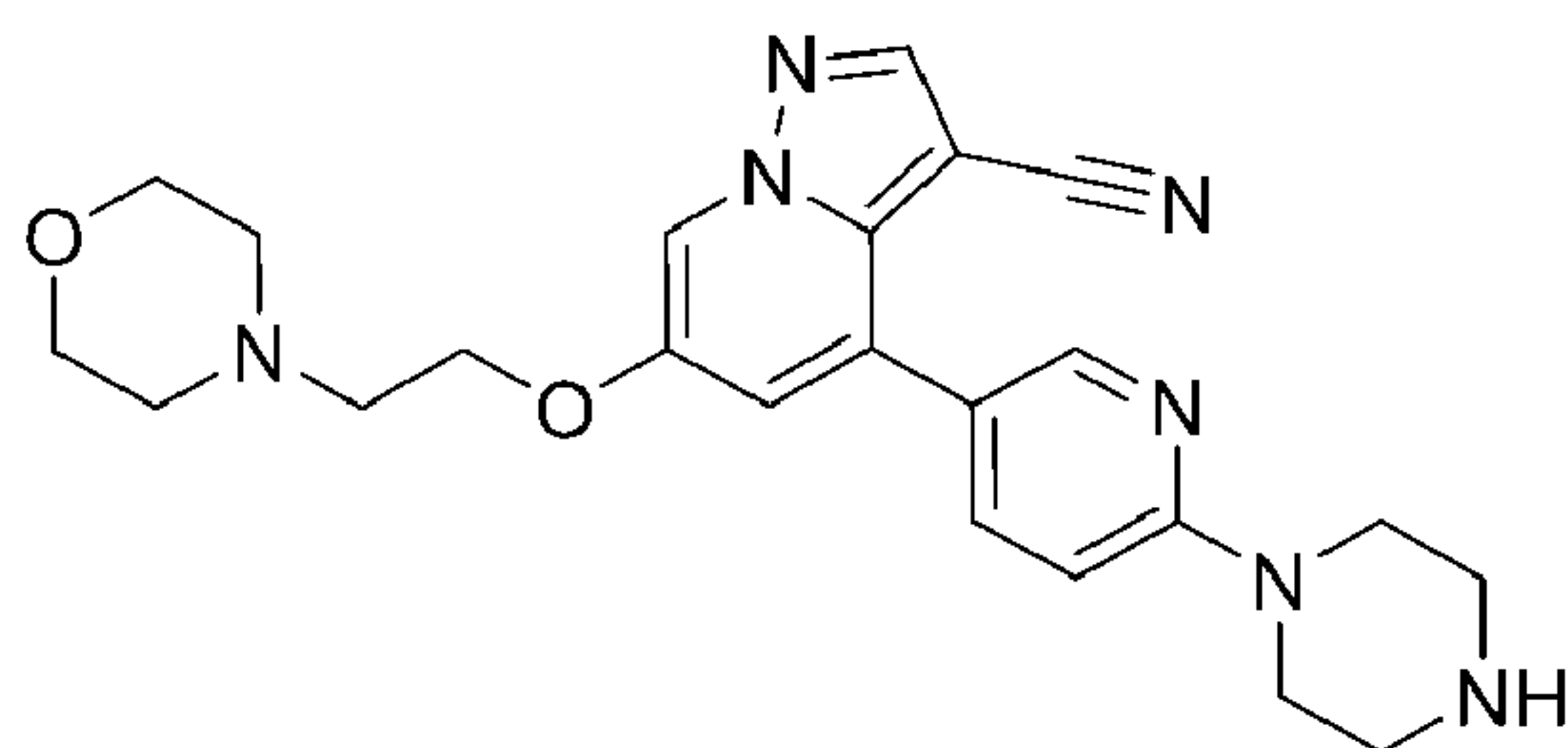


6-羥基-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]

吡啶-3-甲腈

在壓力容器中，4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1；100 mg，0.420 mmol)及1-(吡啶-2-基甲基)-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪(中間物R9；192 mg，0.504 mmol)於二噁烷(4 mL)及2 M Na₂CO_{3(aq)}(1.05 mL，2.10 mmol)中的混合物用N_{2(g)}鼓泡5分鐘。混合物用Pd(PPh₃)₄(48.5 mg，0.0420 mmol)處理，且用N_{2(g)}鼓泡額外5分鐘。密封容器，且在80℃下攪拌混合物15小時。將混合物冷卻至環境溫度，接著用水(5 mL)稀釋且用2 M HCl_(aq)(0.9 mL)處理。所得兩相混合物用DCM萃取。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由C18逆相層析(5-90% ACN/水作為梯度溶離劑)純化殘餘物，得到標題化合物(34 mg，20%產率)。MS (apci) m/z = 412.1 (M+H)。

中間物P17



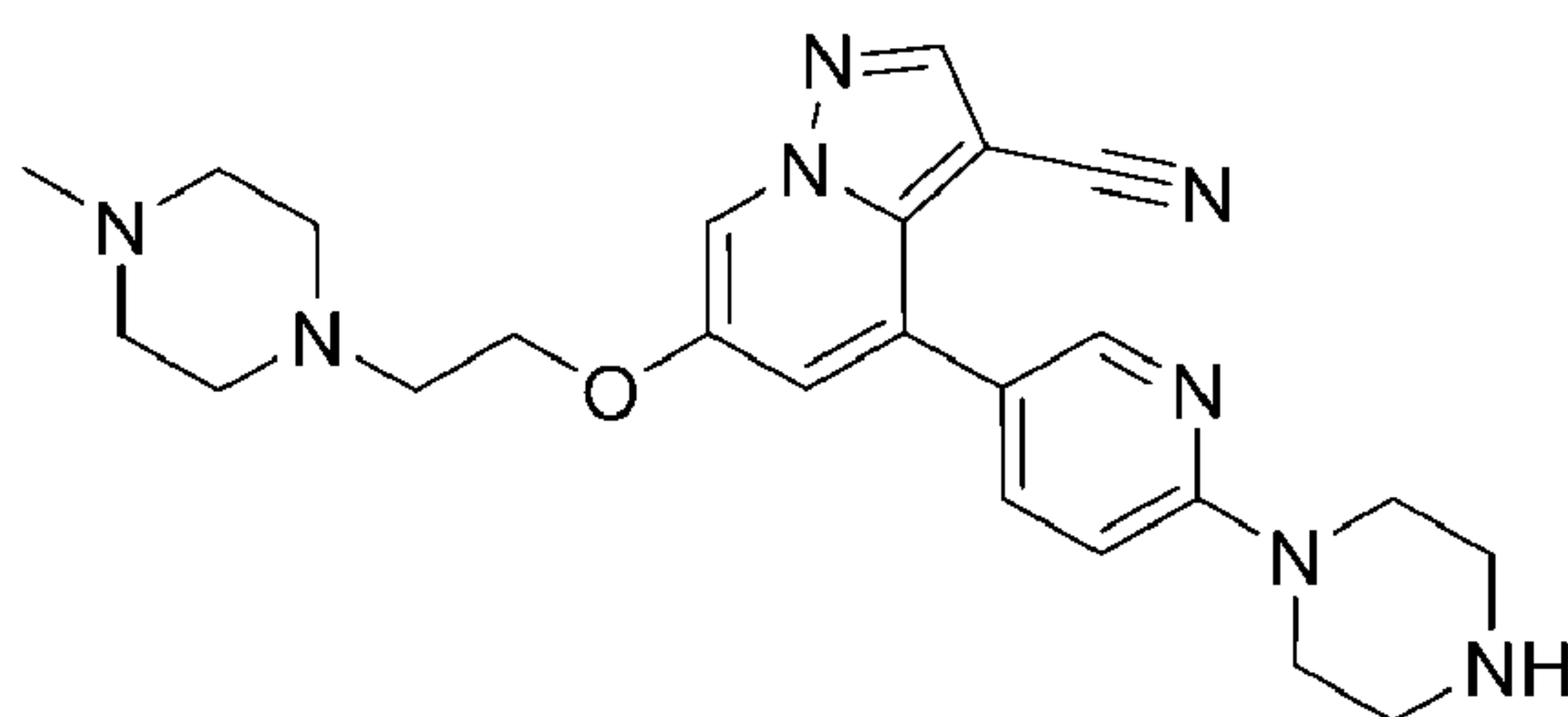
6-(2-嗎啉基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-

3-甲腈

步驟1：製備4-(5-(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。 PPh_3 (444 mg, 1.69 mmol)於1:1 DCM:THF (10.0 mL)中的冷(0°C)溶液用DIAD (333 μ L, 1.69 mmol)處理，且在0°C攪拌15分鐘。所得0°C混合物用4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3; 356 mg, 0.847 mmol)及2-嗎啉基乙-1-醇(207 μ L, 1.69 mmol)於1:1 DCM:THF (20.0 mL)中的溶液處理。在室溫下攪拌隔夜之後，將反應混合物真空濃縮，且藉由矽膠層析(5-30% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(303 mg, 67%產率)。MS (apci) m/z = 534.2 (M+H)。

步驟2：製備6-(2-嗎啉基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 4-(5-(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(303 mg, 0.568 mmol)於DCM (4.0 mL)中的溶液用TFA (2.0 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，接著藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $NaHCO_3(aq)$ 之間。將合併之有機萃取物分離，經無水 $Na_2SO_4(s)$ 乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(100 mg, 41%產率)。MS (apci) m/z = 434.1 (M+H)。

中間物P18



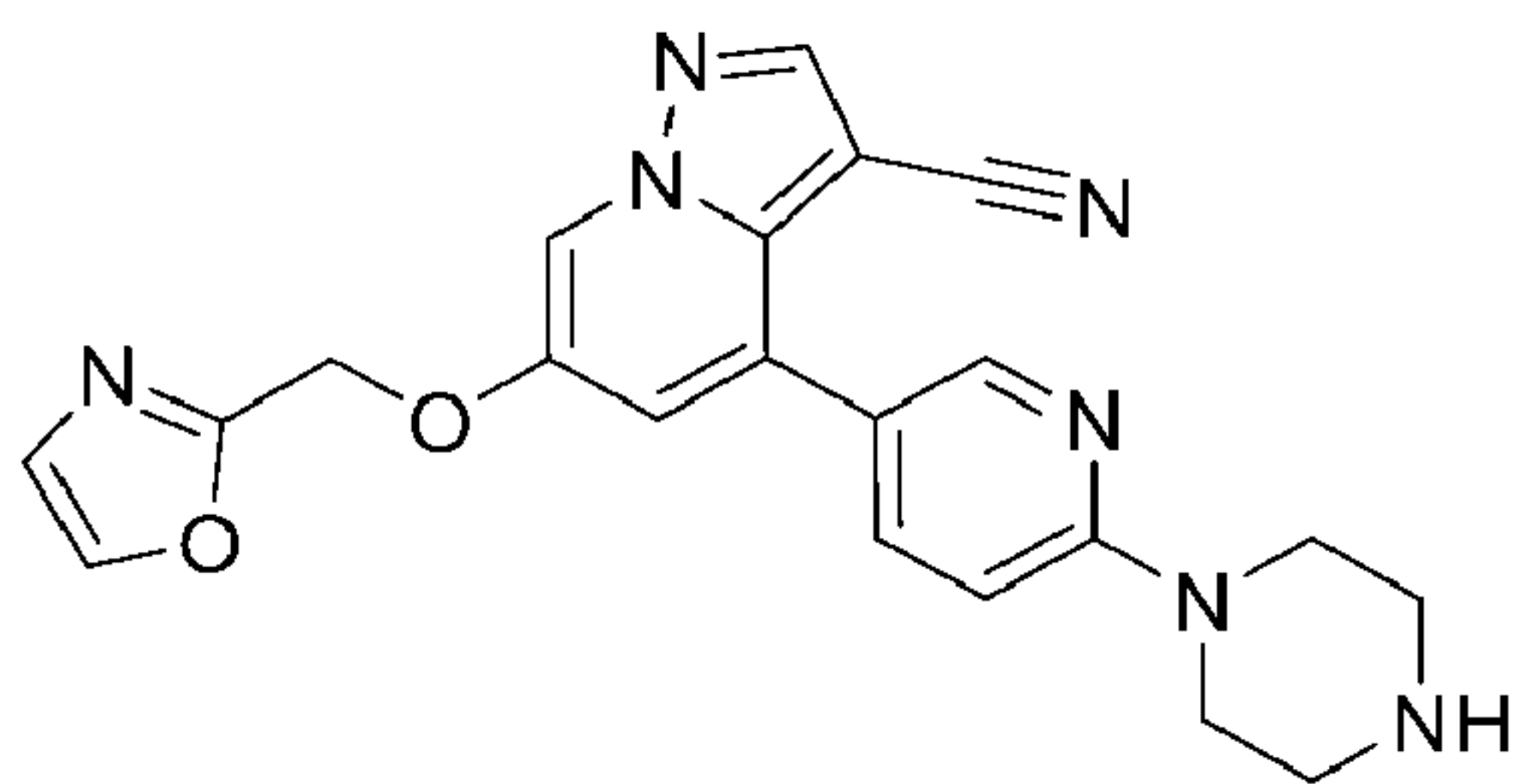
6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并

[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備**4-(5-(3-氰基-6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**。 PPh_3 (233.9 mg, 0.8919 mmol) 於 1:1 DCM:THF (6.0 mL) 中的冷(0°C)溶液用 DIAD (175.6 μ L, 0.8919 mmol) 處理，且在 0°C 攪拌 15 分鐘。所得 0°C 混合物用 **4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物 P3**；250.0 mg, 0.5946 mmol) 及 1-(N-羥乙基)-4-甲基哌嗪 (102.9 mg, 0.7135 mmol) 於 1:1 DCM:THF (12.0 mL) 中的溶液處理。在室溫下攪拌隔夜之後，將反應混合物真空濃縮且藉由矽膠層析(1-30% DCM - 具有 2% NH_4OH 之 MeOH 作為梯度溶離劑) 純化，得到標題化合物，其立即轉至步驟2。MS (apci) m/z = 547.2 (M+H)。

步驟2：製備**6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈**。4-(5-(3-氰基-6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯於 1:1 DCM:TFA (6.0 mL) 中的溶液在環境溫度下攪拌 15 分鐘，接著真空濃縮。殘餘物藉由 C18 逆相層析(5-95% 水 - 具有 0.1% TFA 之 ACN 作為梯度溶離劑) 純化，得到呈 TFA 鹽形式之標題化合物。將 TFA 鹽分配於 4:1 DCM:iPrOH 與飽和 $NaHCO_{3(aq)}$ 之間。合併之有機萃取物經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物 (146.4 mg, 55% 產率)。MS (apci) m/z = 447.2 (M+H)。

中間物 P19



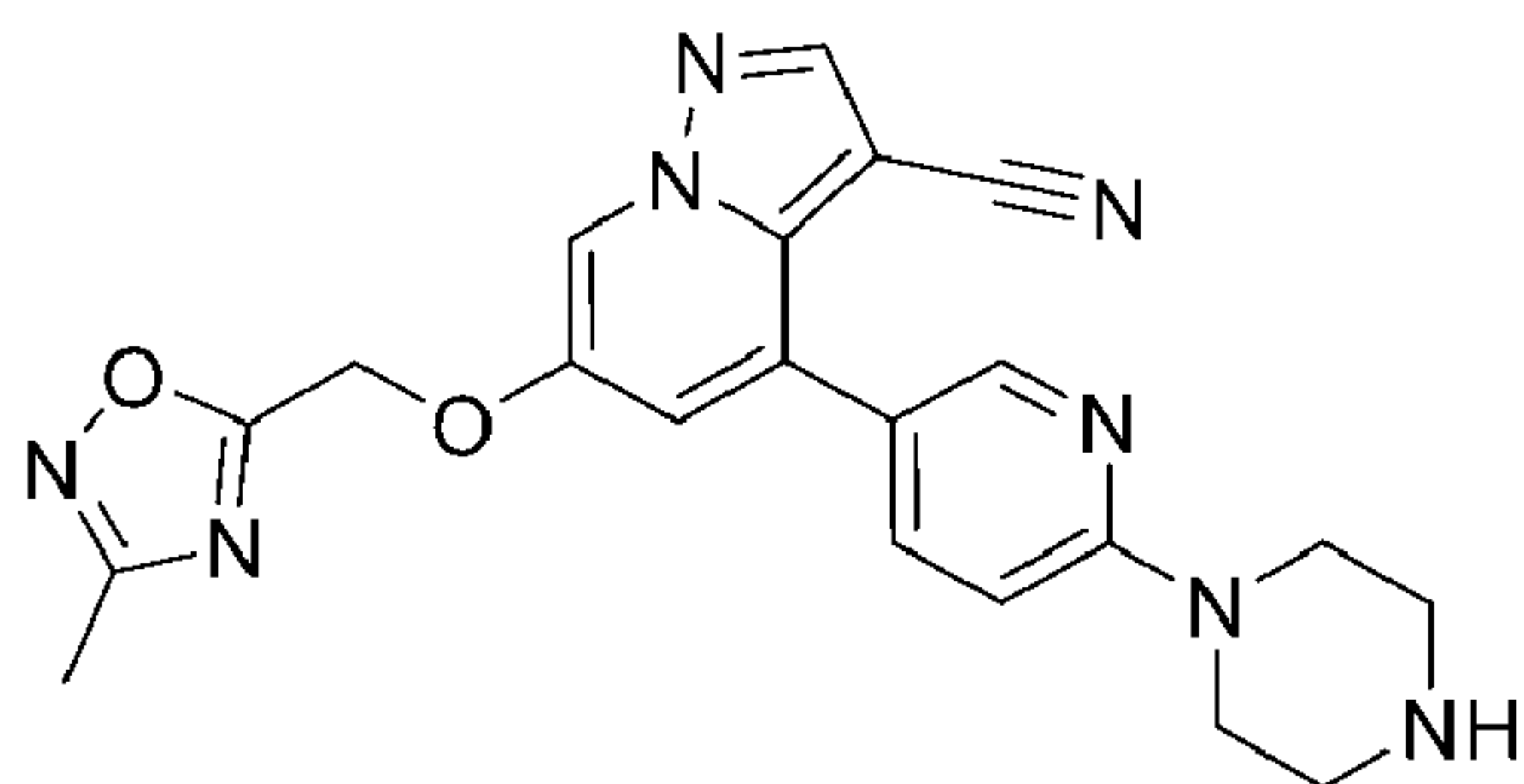
6-(噁唑-2-基甲氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備4-(5-(3-氰基-6-(噁唑-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；77.5 mg，0.184 mmol)及K₂CO_{3(s)}(50.9 mg，0.369 mmol)於DMF (1.84 mL)中的室溫混合物用2-(氯甲基)噁唑(43.3 μL，0.369 mmol)處理。所得混合物在80℃下攪拌1小時，且接著添加額外2-(氯甲基)噁唑(10 μL，0.0852 mmol)。在80℃下攪拌3天之後，將反應混合物冷卻至環境溫度。混合物用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(10-90% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(44 mg，48%產率)。MS (apci) m/z = 501.8 (M+H)。

步驟2：製備6-(噁唑-2-基甲氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。4-(5-(3-氰基-6-(噁唑-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(44 mg，0.088 mmol)於DCM (880 μL)中的溶液用TFA (880 μL，0.088 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌1小時。所得混合物用DCM稀釋且用飽和Na₂CO_{3(aq)}中和。兩相混合物用DCM萃取。合併之有機萃取物用飽和NaHCO_{3(aq)}及鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(30 mg，85%)。

產率)。MS (apci) $m/z = 401.8$ (M+H)。

中間物P20



6-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)

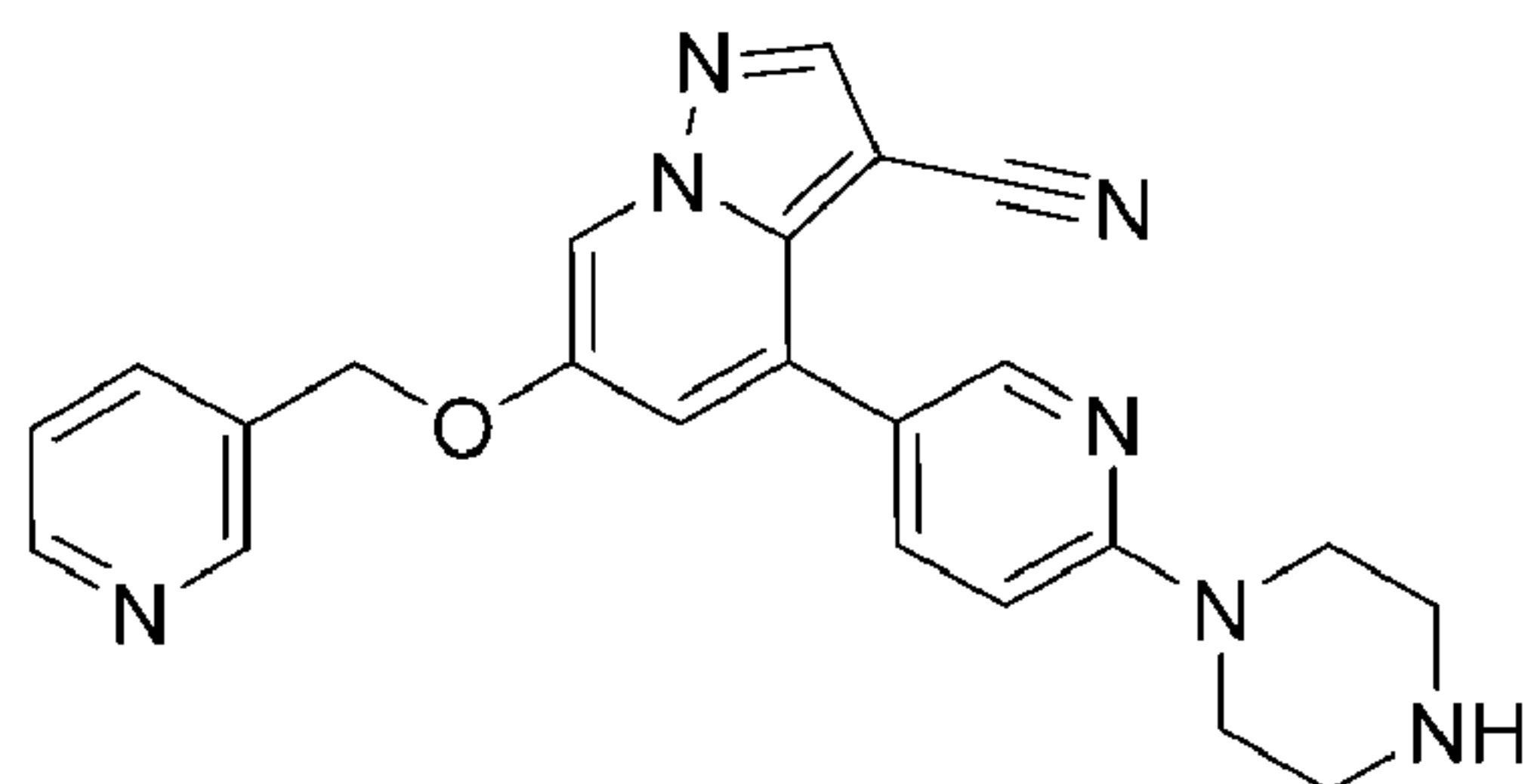
吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備**4-(5-(3-氰基-6-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；83 mg，0.120 mmol)及 $K_2CO_{3(s)}$ (54.6 mg，0.395 mmol)於DMF (1.97 mL)中的室溫混合物用5-(氯甲基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑(40.5 μ L，0.395 mmol)處理且在80℃下攪拌3.5小時。所得混合物冷卻至環境溫度，用EtOAc稀釋，且用水及鹽水洗滌。合併之有機萃取物經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(10-90% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(70.9 mg，70%產率)。MS (apci) $m/z = 516.8$ (M+H)。

步驟2：製備**6-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈**。4-(5-(3-氰基-6-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(70.9 mg，0.137 mmol)於DCM (1.37 mL)中的溶液用TFA (1.37 mL，0.137 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌1小時。所得混合物用DCM稀釋且用飽和 $Na_2CO_{3(aq)}$ 中和。兩相混合物用DCM萃取。合併之有機萃取物

用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 及鹽水洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(21 mg，37%產率)。MS (apci) $m/z = 416.8$ (M+H)。

中間物P21



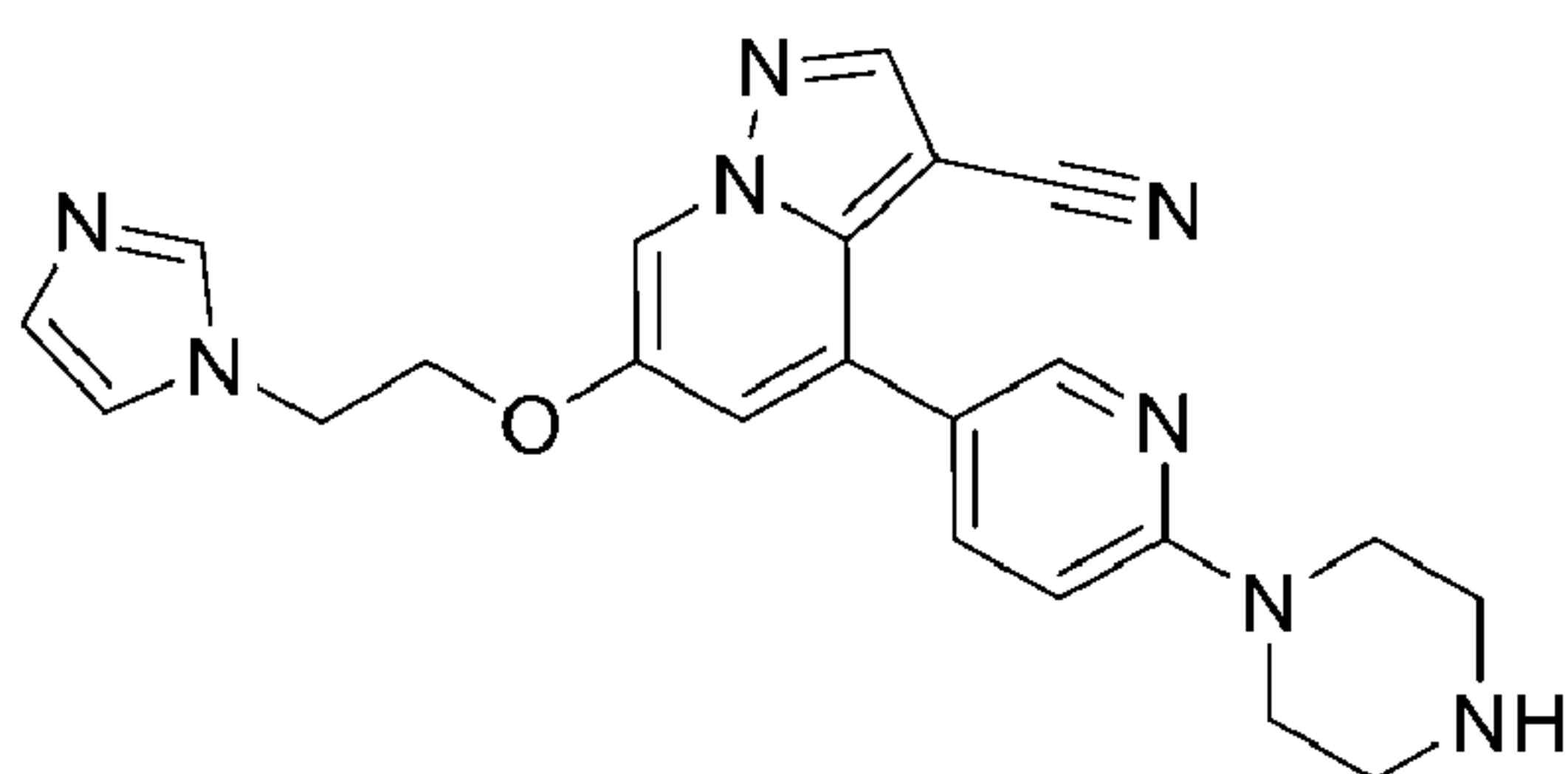
4-(6-(吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備4-(5-(3-氰基-6-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)吡嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)吡嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；0.1002 g，0.2383 mmol)及吡啶-3-基甲醇(25.45 μL ，0.2621 mmol)於THF (1.19 mL)中的混合物用 PPh_3 (125.0 mg，0.4766 mmol)處理。所得混合物用 $\text{Ar}_{(\text{g})}$ 鼓泡3分鐘，隨後引入DIAD (92.67 μL ，0.4766 mmol)。用 $\text{Ar}_{(\text{g})}$ 鼓泡額外1分鐘之後，在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。混合物用水稀釋且用DCM萃取。合併之有機萃取物依序用水及鹽水萃取，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(1-6% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(107 mg，88%產率)。MS (apci) $m/z = 412.2$ [(M-Boc)+H]。

步驟2：製備4-(6-(吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。4-(5-(3-氰基-6-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)吡嗪-1-甲酸第三丁酯(107 mg，0.209 mmol)於DCM

(1.05 mL)中的溶液用TFA (48.3 μ L, 0.627 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌30分鐘。所得混合物用DCM稀釋且用飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$ 中和。兩相混合物用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 稀釋，且用DCM萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(86 mg, 100%產率)。MS (apci) $m/z = 412.2$ (M+H)。

中間物P22



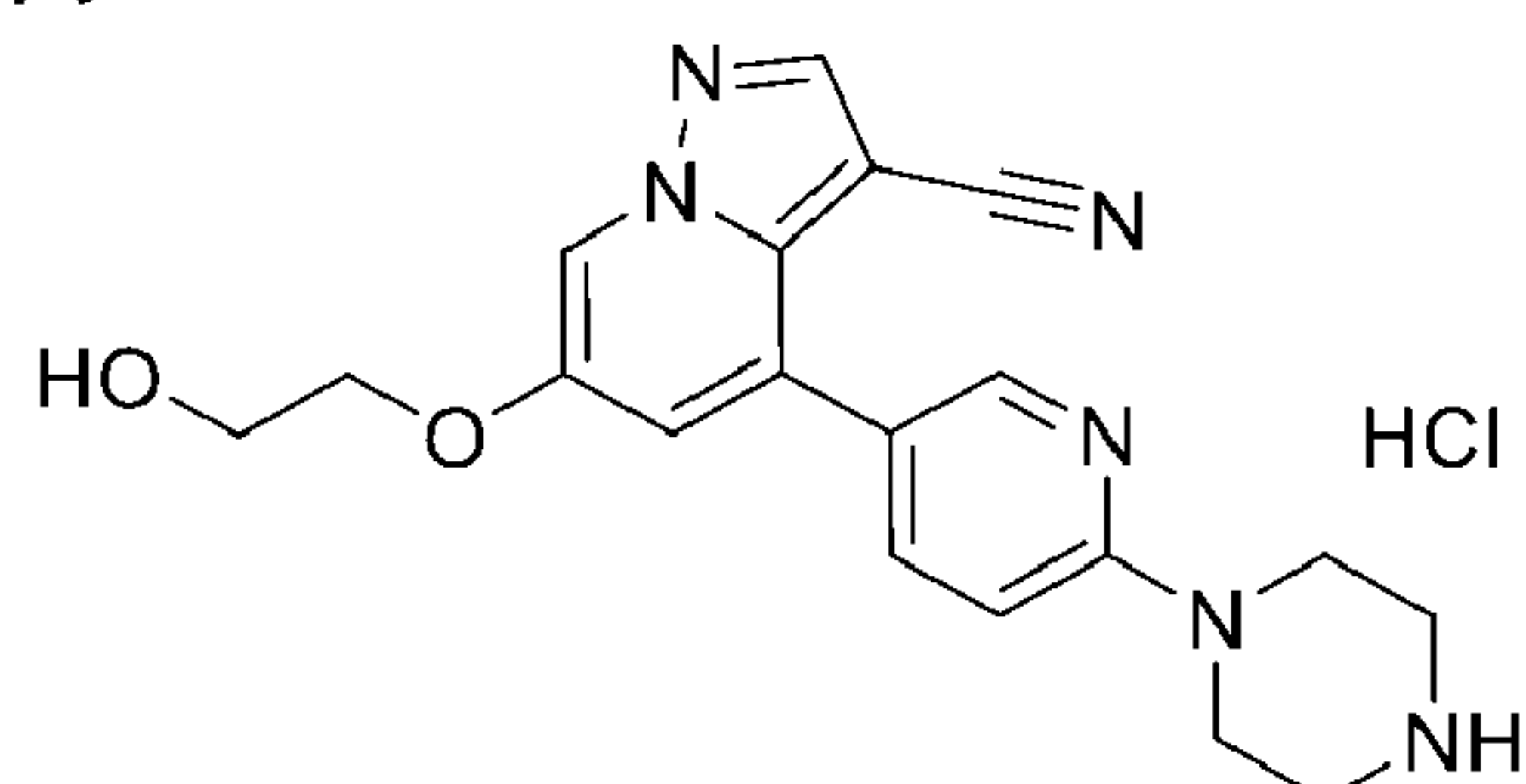
6-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備4-(5-(6-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-3-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；0.1002 g, 0.2383 mmol)及2-(1H-咪唑-1-基)乙-1-醇(23.04 μ L, 0.2383 mmol)於THF (1.19 mL)中的混合物用 PPh_3 (78.13 mg, 0.2979 mmol)處理。所得混合物用 $\text{Ar}_{(\text{g})}$ 鼓泡3分鐘，隨後引入DIAD (57.92 μ L, 0.2979 mmol)。用 $\text{Ar}_{(\text{g})}$ 鼓泡額外2分鐘之後，在環境溫度下攪拌反應混合物15小時。反應混合物用額外的2-(1H-咪唑-1-基)乙-1-醇(23.04 μ L, 0.2383 mmol)、 PPh_3 (62.50 mg, 0.2383 mmol)及DIAD (46.34 μ L, 0.2383 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌4小時。混合物用水稀釋且用DCM萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(1-9% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到

標題化合物(24 mg，20%產率)。MS (apci) $m/z = 515.2$ (M+H)。

步驟2：製備6-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。4-(5-(6-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(24 mg，0.0466 mmol)於DCM (933 μ L)中的溶液用TFA (933 μ L，0.0466 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌1小時。所得混合物用DCM稀釋，且用 $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$ 逐滴處理直至氣體停止自溶液中逸出。兩相混合物用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 稀釋，且用DCM萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(19.4 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 415.2$ (M+H)。

中間物P23



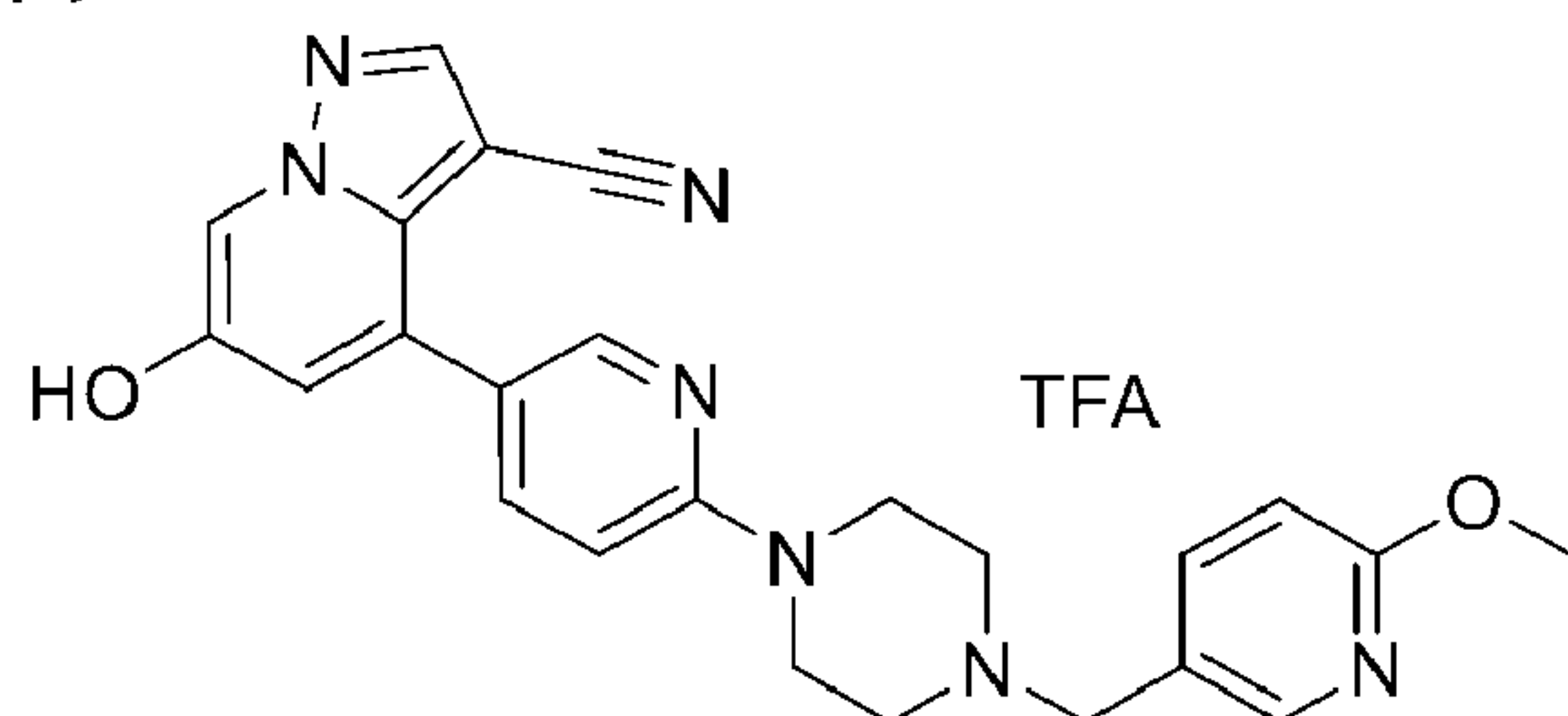
6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽

步驟1：製備4-(5-(6-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；250 mg，0.595 mmol)、(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(128 μ L，0.743 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ (247 mg，1.78 mmol)於DMF (2.97 mL)中的混合物在50℃下攪拌1天。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物

(30 mg, 26%產率)。MS (apci) $m/z = 579.8$ (M+H)。

步驟2：製備**6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽**。4-(5-(6-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(325 mg, 0.562 mmol)於DCM (2.81 mL)中的溶液用4 M HCl之二噁烷溶液(2.81 mL, 11.2 mmol)逐滴處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時。將所得白色沈澱物真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(225 mg, 定量產量)。MS (apci) $m/z = 364.9$ (M+H)

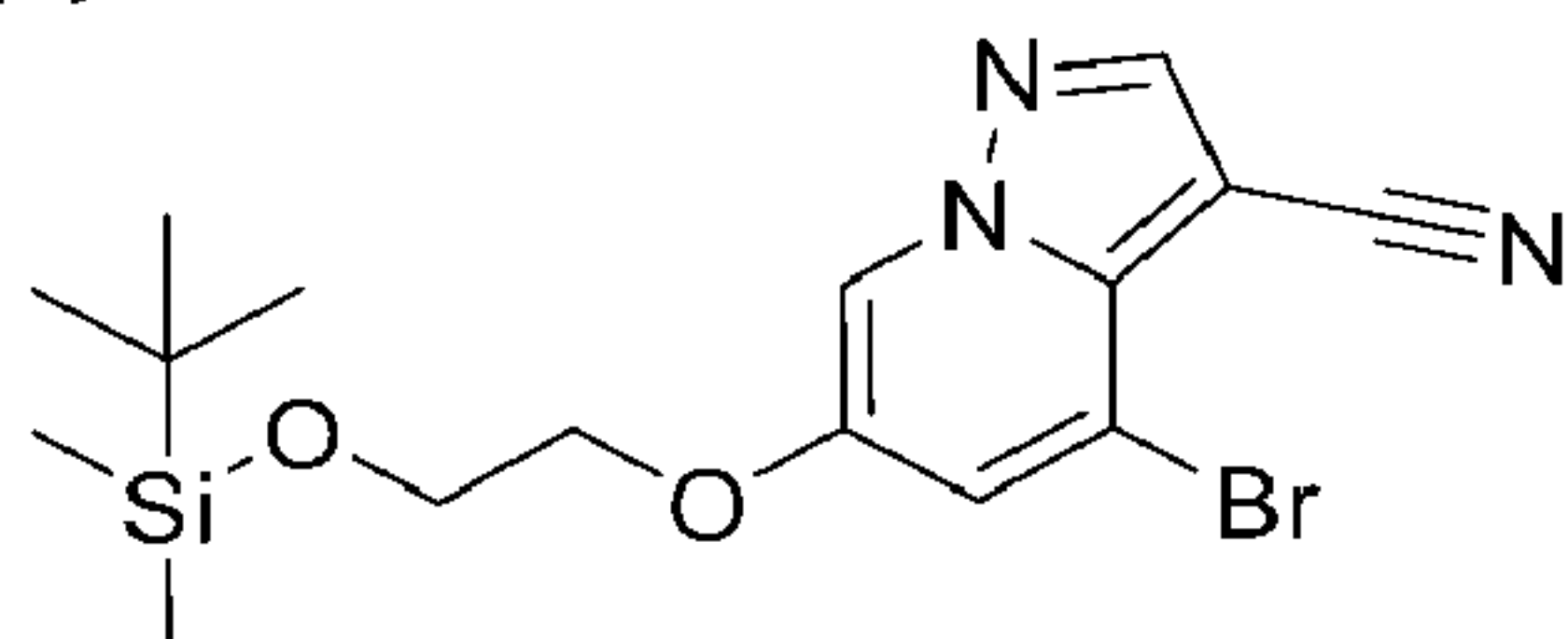
中間物P24



6-羥基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1; 100 mg, 0.420 mmol)、1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪(中間物R10; 207 mg, 0.504 mmol)、Pd(PPh₃)₄(19.4 mg, 0.0168 mmol)、2 M Na₂CO_{3(aq)}(630 μL, 1.26 mmol)及1,4-二噁烷(2.80 mL)之混合物用N_{2(g)}鼓泡，接著在85℃下、在N_{2(g)}氛圍下攪拌隔夜。將混合物冷卻至環境溫度，經由針筒過濾器過濾且直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈2,2,2-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(145 mg, 62%產率)。MS (apci) $m/z = 442.2$ (M+H)。

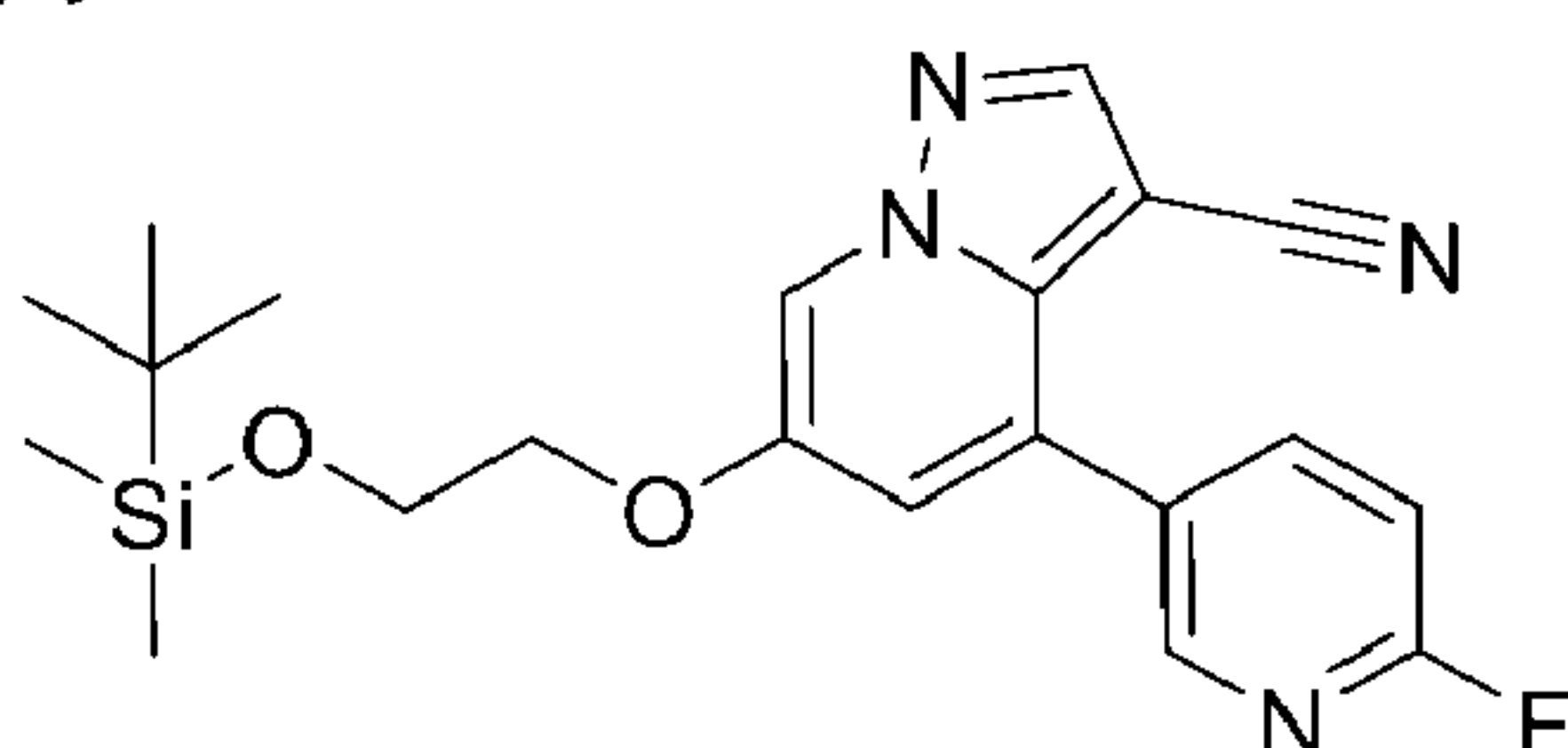
中間物P25



4-溴-6-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(451 μL , 2.10 mmol)、4-溴-6-羟基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1 ; 500 mg , 2.10 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (871 mg , 6.30 mmol)於DMF (10.5 mL)中的混合物在50°C下攪拌1天。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。所得有機萃取物直接藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(420 mg , 49%產率)。

中間物P26

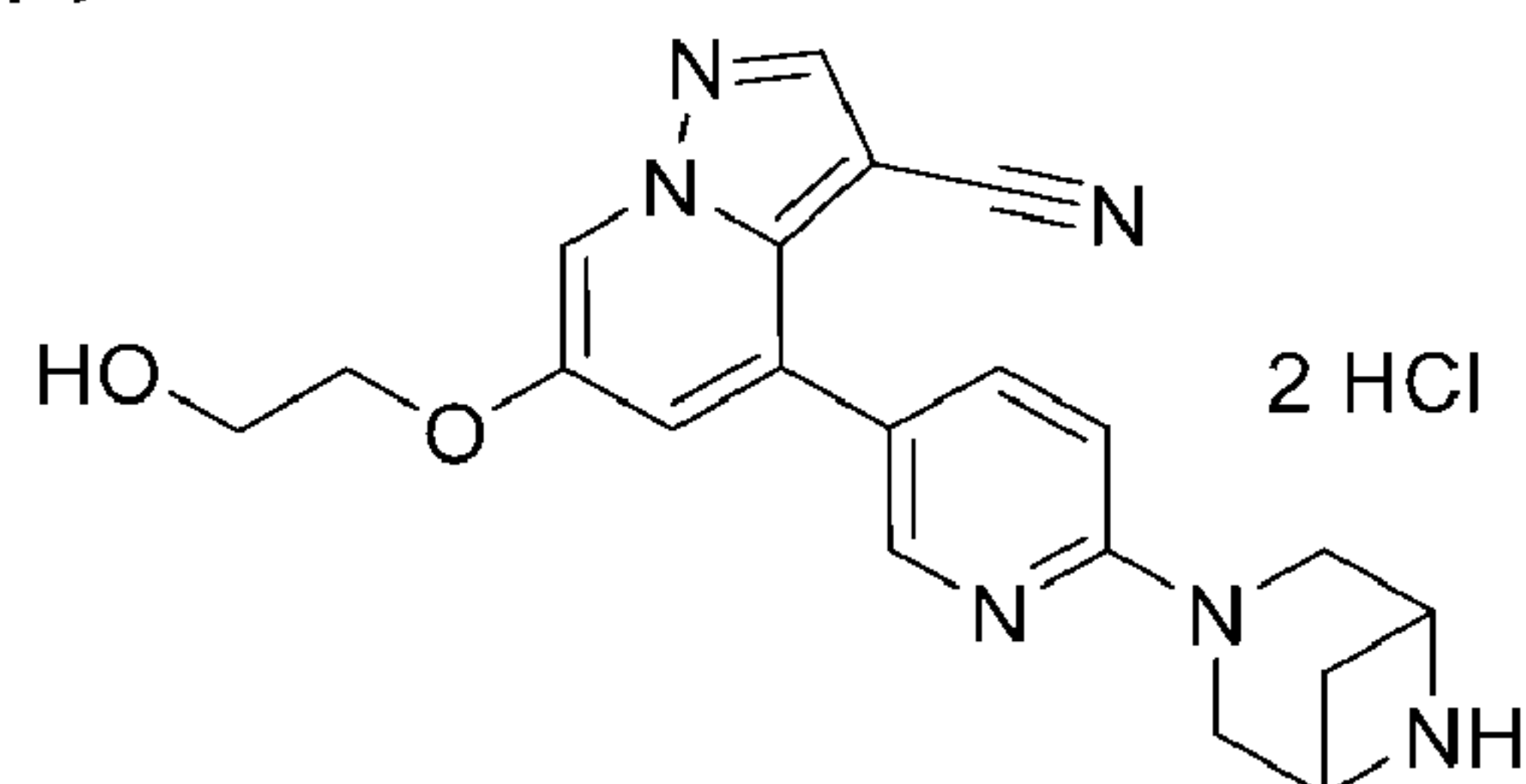


6-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在壓力容器中，4-溴-6-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P25 ; 420 mg , 1.06 mmol)於二噁烷(10.6 mL)中的溶液依序用2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(355 mg , 1.59 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (61.2 mg , 0.530 mmol)及2 M $\text{Na}_2\text{CO}_{3(aq)}$ (2.65 mL , 5.30)處理。所得混合物用 $\text{Ar}_{(g)}$ 鼓泡且密封容器。混合物在90°C攪拌8小時，且接著在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用水(10 mL)及鹽水(10 mL)萃

取，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-15% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到不純的標題化合物。該不純物質再經受二氧化矽層析(0-50% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)，純淨地得到標題化合物(351 mg，80%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ -) δ : 8.81 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 8.25 (td, 1H, $J=7.8, 2.7$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J=7.8, 2.3$ Hz), 4.21 (t, 2H, $J=4.3$ Hz), 3.97 (t, 2H, $J=4.7$ Hz), 0.86 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

中間物P27

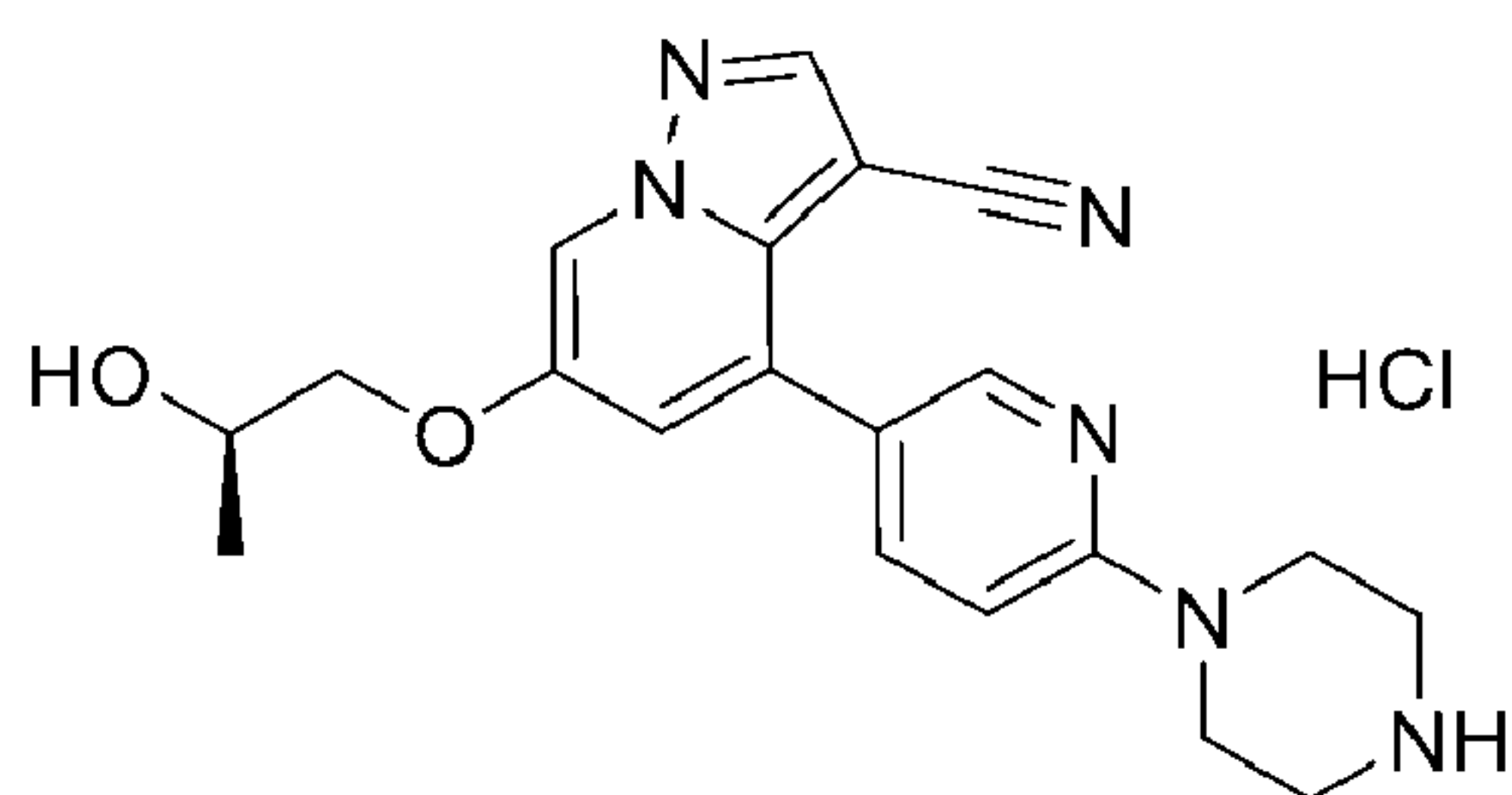


4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。6-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P26；110 mg，0.267 mmol)、3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(159 mg，0.800 mmol)於DMSO (2.5 mL)中的混合物在110°C下攪拌1小時。冷卻至環境溫度後，用水稀釋混合物，且過濾所得懸浮液。分離固體且藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(22 mg，17%產率)，其轉至步驟2。MS (apci) $m/z = 591.2$ (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽。3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(22 mg, 0.046 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(3 mL, 0.046 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，接著真空濃縮，得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(17 mg, 定量產量)。MS (apci) $m/z = 377.2$ (M+H)。

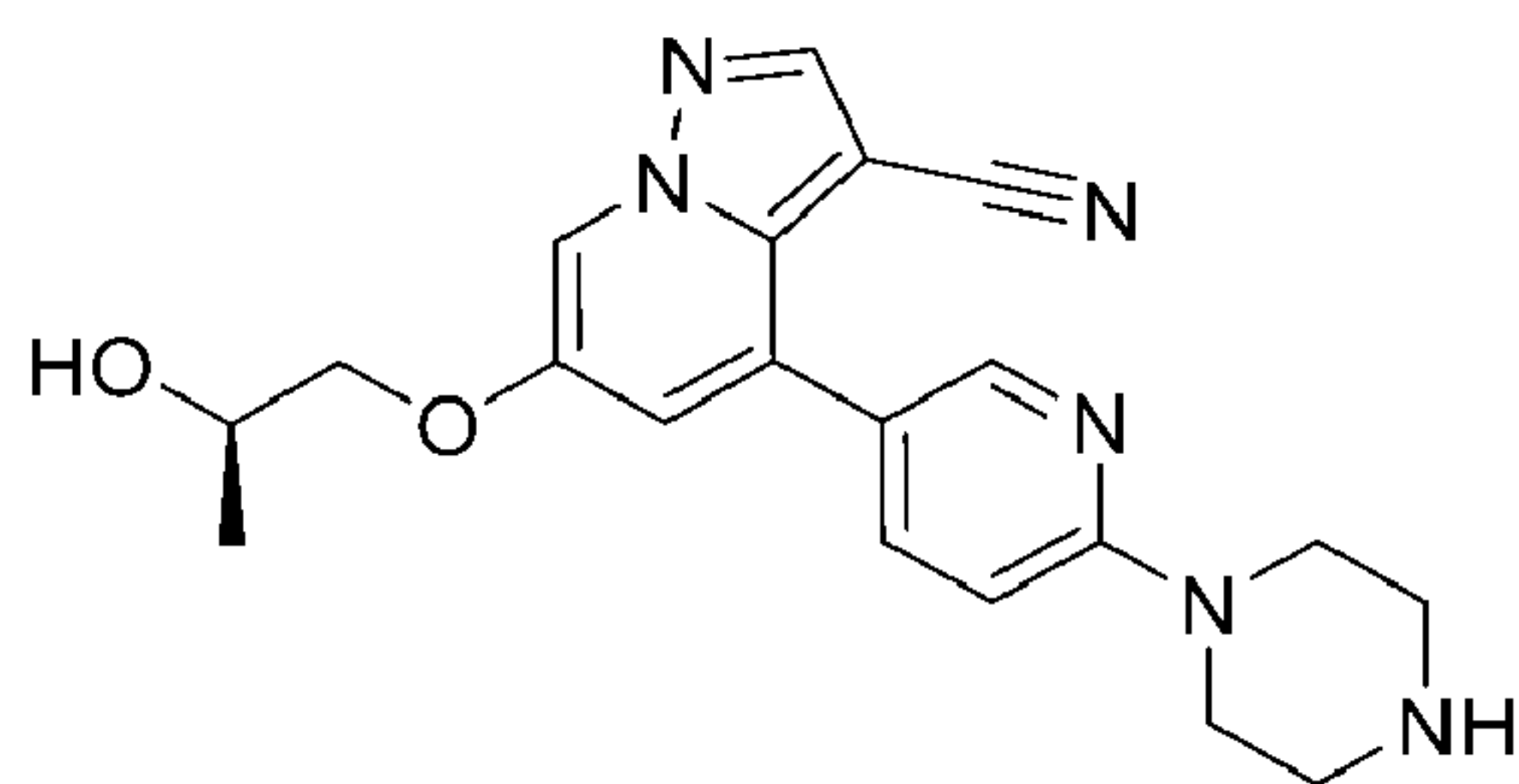
中間物P28



(R)-6-(2-羥丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽

(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(實例116; 68.3 mg, 0.143 mmol)於DCM (714 μ L)中的溶液用TFA (110 μ L, 1.43 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1天，隨後真空濃縮混合物，得到標題化合物之TFA鹽。藉由將該TFA鹽溶解於6 N HCl之iPrOH溶液中、接著真空濃縮混合物而將該鹽轉化成HCl鹽，純淨地得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(59.2 mg, 定量產量)。MS (apci) $m/z = 379.2$ (M+H)。

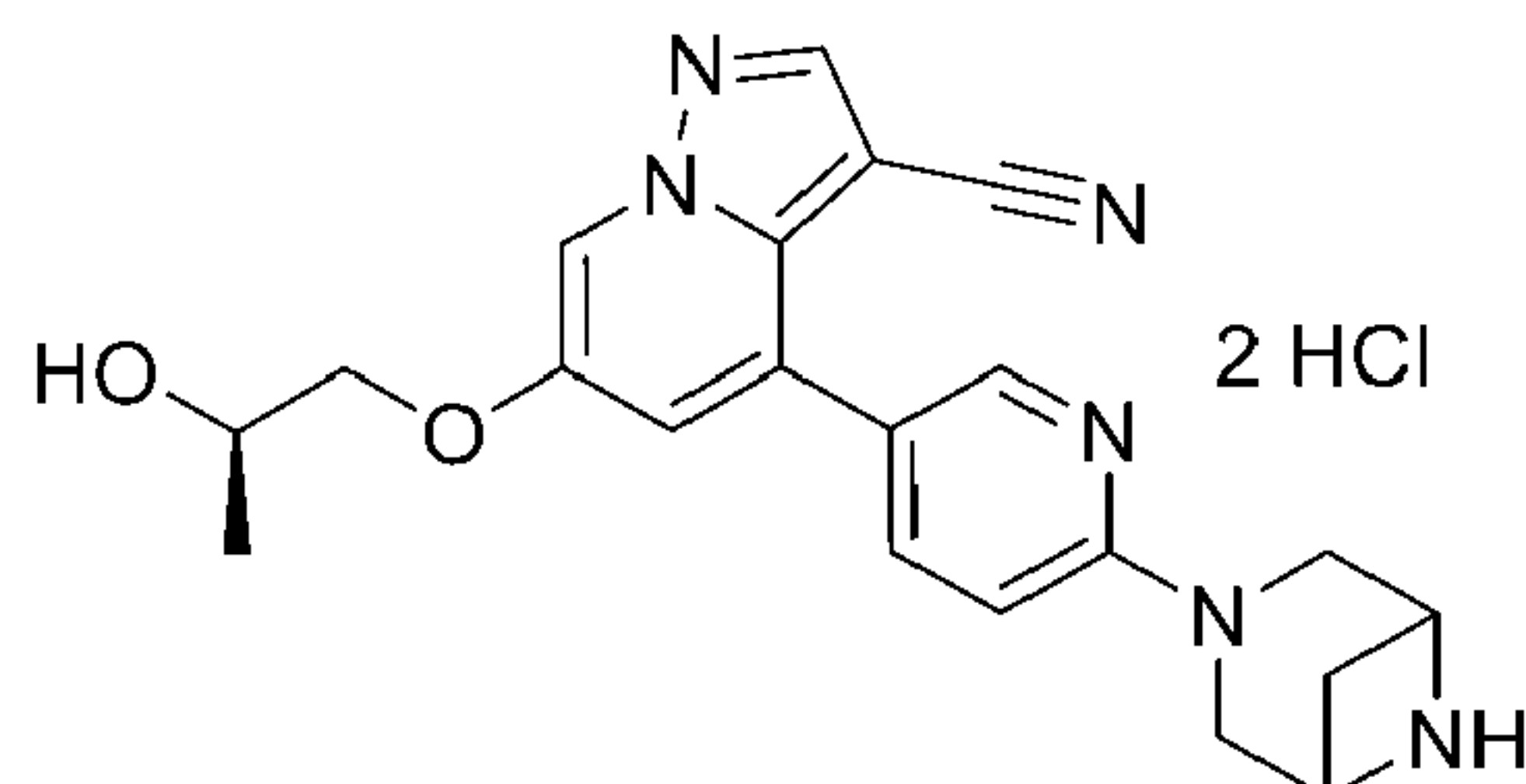
中間物P29



(R)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈

(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**實例116**；40 mg，0.084 mmol)於DCM (418 μ L)中的溶液用TFA (64 μ L，0.84 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌1天。所得混合物分配於DCM\與2 M $K_2CO_3(aq)$ 之間。水相用DCM反萃取。將合併之有機萃取物真空濃縮，純淨地得到標題化合物(7.2 mg，23%產率)。MS (apci) m/z = 379.2 (M+H)。

中間物P30



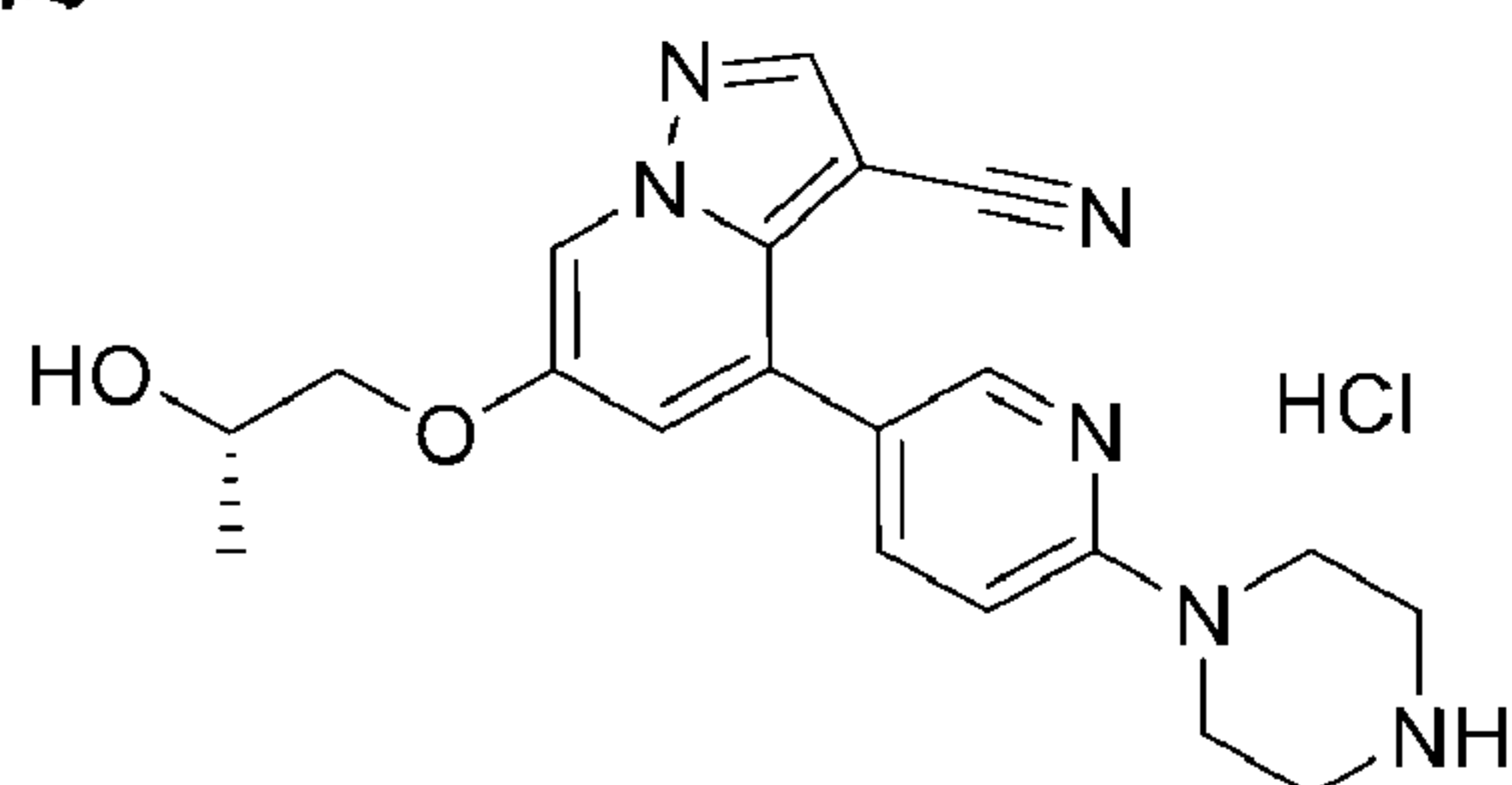
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈二鹽酸鹽

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。3-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(**中間物P4**；40 mg，0.0925 mmol)於DMF (462 μ L)中的懸浮液用 $K_2CO_3(s)$ (328.7 mg，2.378 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌15分鐘。所得混合物用(R)-2-甲基環氧乙烷(32.4 μ L，0.462 mmol)於DMF

(462 μL)中的溶液處理。反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著在50 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌隔夜，隨後引入額外的(R)-2-甲基環氧乙烷(130 μL ，1.85 mmol)。所得混合物在50 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌隔夜，且冷卻至環境溫度。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100%乙酸乙酯/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(16 mg，28%產率)。MS (apci) m/z = 491.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。3-(5-(3-氰基-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(步驟1；16 mg，0.0254 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(2 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著真空濃縮，得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(11.8 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 391.2 (M+H)。

中間物P31



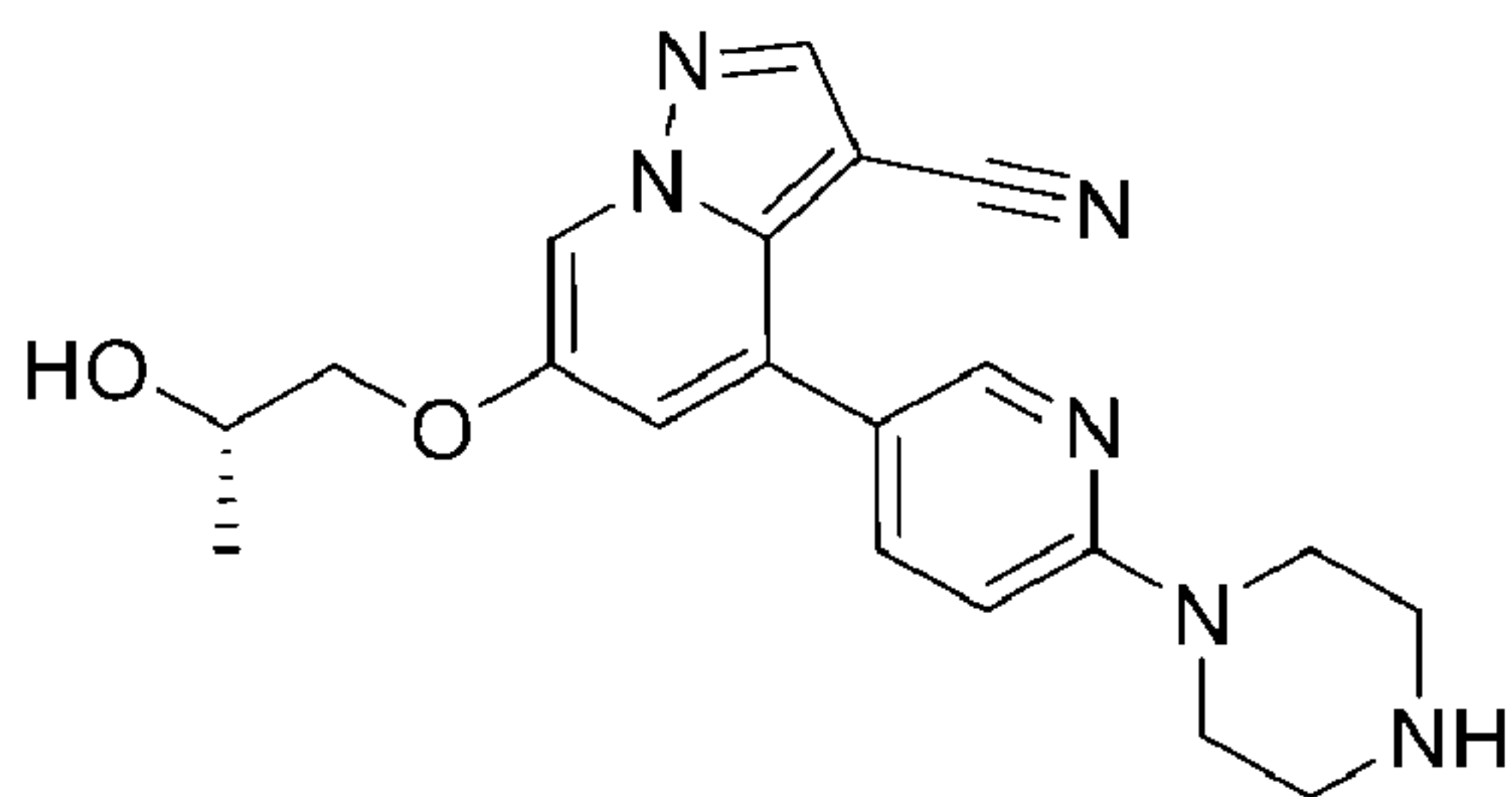
(S)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽

步驟1：製備(S)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；200 mg，0.476 mmol)於DMF (2.38 mL)中之懸浮液用 $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (329 mg，2.38 mmol)處理

且在環境溫度下攪拌15分鐘。所得混合物用(S)-2-甲基環氧乙烷(138 mg, 2.38 mmol)於DMF (1 mL)中的溶液處理。反應混合物在50°C攪拌1天，接著直接藉由二氧化矽層析(0-100% DCM/己烷，隨後使用20% DCM/MeOH作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(176 mg, 77%)。MS (apci) $m/z = 478.9$ (M+H)。

步驟2：製備(S)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽。(S)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(步驟1)於1:1 DCM:TFA (2 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌30分鐘。真空濃縮反應混合物，且殘餘物用6 N HCl之iPrOH溶液(2 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著真空濃縮，得到標題化合物(153 mg, 100%產率)。MS (apci) $m/z = 378.9$ (M+H)。

中間物P32

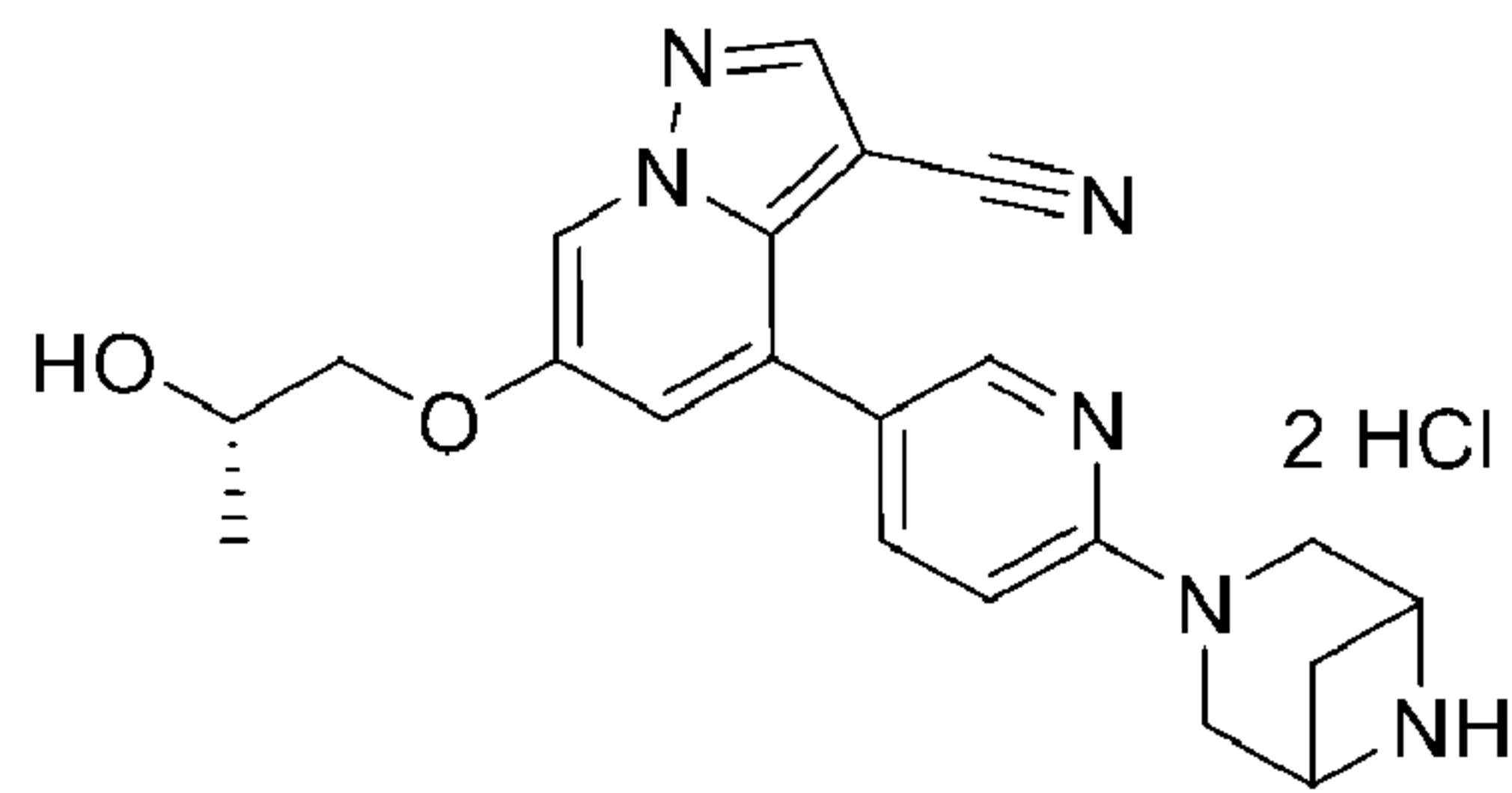


(S)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物31，步驟1；17 mg, 0.036 mmol)及TFA (27 μ L, 0.36 mmol)於DCM (178 μ L)中的溶液在環境溫度下攪拌隔夜。將反應混合物分配於DCM與2 M K_2CO_3 (aq)之間。水相用DCM反萃取。將合併之有機萃取物真空濃縮，得到標題化合物(13 mg, 97%產率)。MS

(apci) $m/z = 379.1$ (M+H)。

中間物P33



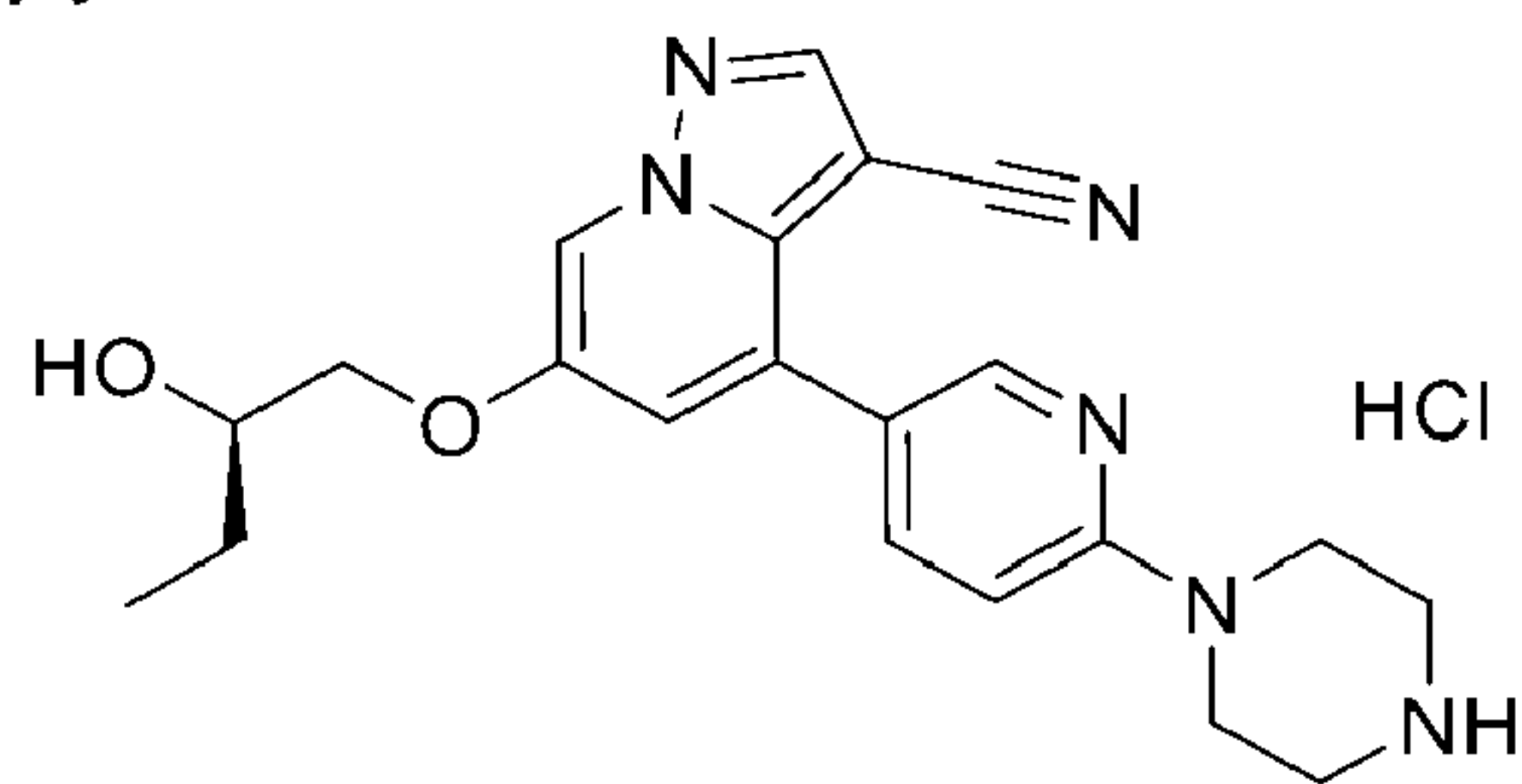
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。3-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物P4；40 mg，0.093 mmol)於DMF (462 μ L)中的懸浮液用 $K_2CO_{3(s)}$ (63.9 mg，0.462 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌15分鐘。所得混合物用(S)-2-甲基環氧乙烷(32.4 μ L，0.462 mmol)於DMF (462 μ L)中的溶液處理。反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著在50℃攪拌隔夜，隨後引入額外的(S)-2-甲基環氧乙烷(97.2 μ L，1.39 mmol)。反應混合物在50℃下攪拌隔夜，且接著冷卻至環境溫度。所得混合物分配於EtOAc與水之間且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物直接藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(15 mg，28%產率)。MS (apci) $m/z = 491.2$ (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。3-(5-(3-氰基-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]

庚烷-6-甲酸第三丁酯(步驟1；15 mg，0.026 mmol)於DCM (3 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(3 mL)處理且在環境溫度下攪拌隔夜。將反應混合物真空濃縮，得到標題化合物(12 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 391.2 (M+H)。

中間物P34



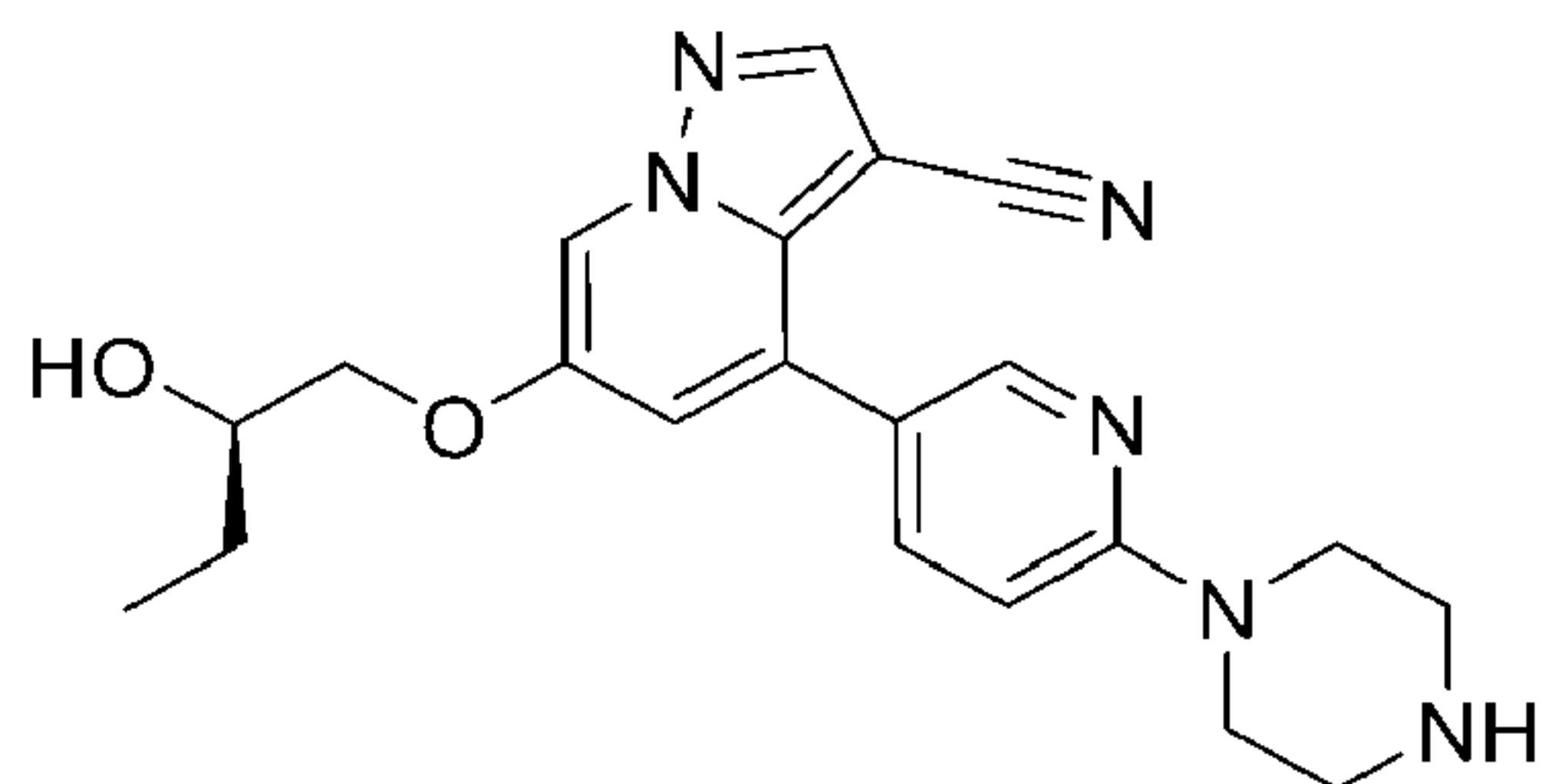
(R)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽

步驟1：製備(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丁氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；200 mg，0.476 mmol)於DMF (2.38 mL)中的溶液用 $K_2CO_3(s)$ (329.0 mg，2.38 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌15分鐘。所得混合物用(R)-2-乙基環氧乙烷(171 mg，2.38 mmol)於DMF (1 mL)中的溶液緩慢處理。反應混合物在50℃攪拌1天，接著直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷之逐步梯度、隨後20% DCM/MeOH作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(190 mg，81.4%)。MS (apci) m/z = 492.9 (M+H)。

步驟2：製備(R)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽。使(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丁氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯於1:1 DCM:TFA (3 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌30分鐘。真空濃縮混合物。將殘餘物溶解於6

N HCl之iPrOH溶液(3 mL)中，接著立即真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(166 mg，100%產率)。MS (apci) $m/z = 392.9$ (M+H)。

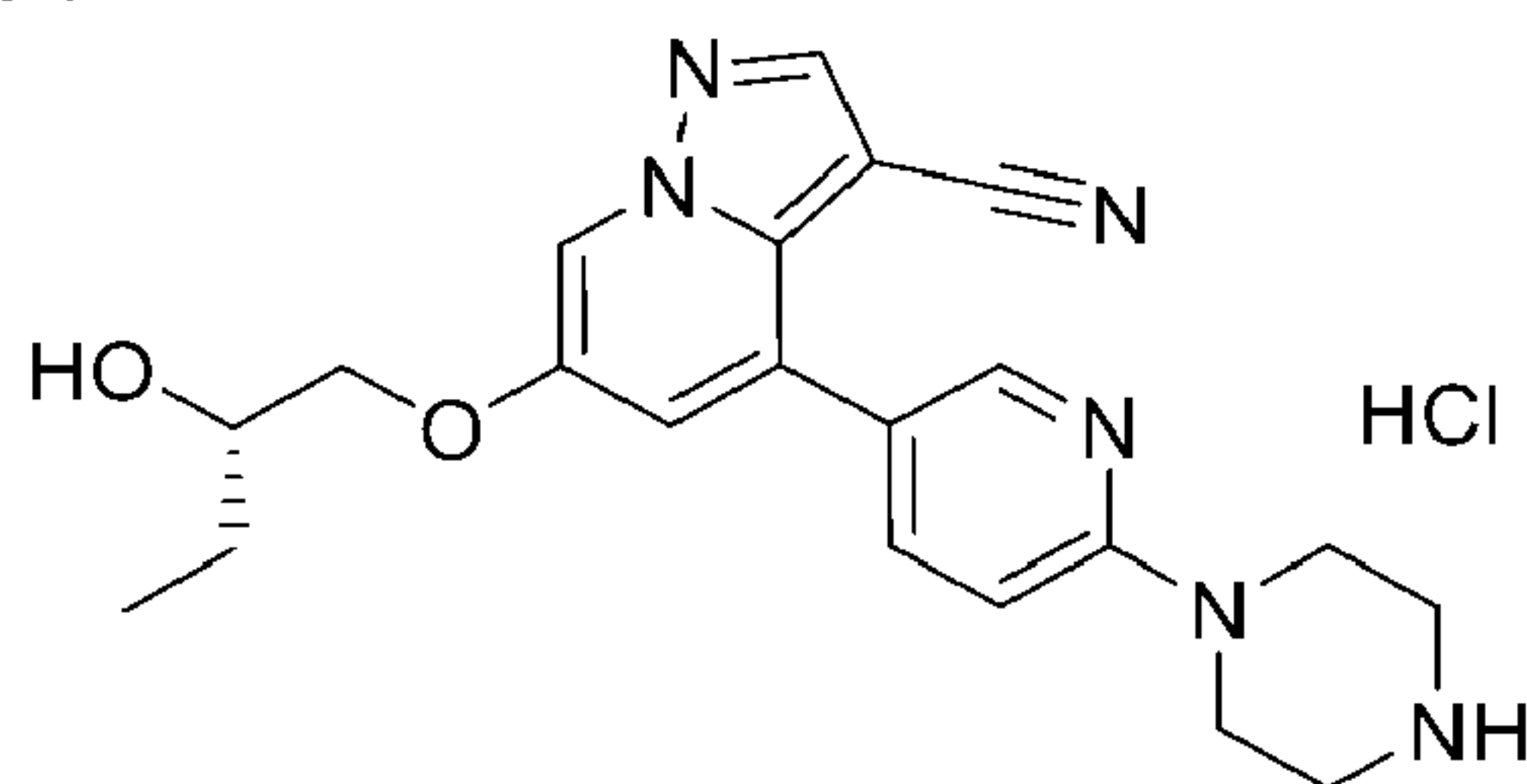
中間物P35



(R)-6-(2-羟基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈

(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羟基丁氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P34，步驟1；52.5 mg，0.107 mmol)於DCM (1.07 mL)中的溶液用TFA (1.07 mL，0.107 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌5天。反應混合物用EtOAc稀釋且用飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$ 及鹽水洗滌。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(41.9 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 392.9$ (M+H)。

中間物P36



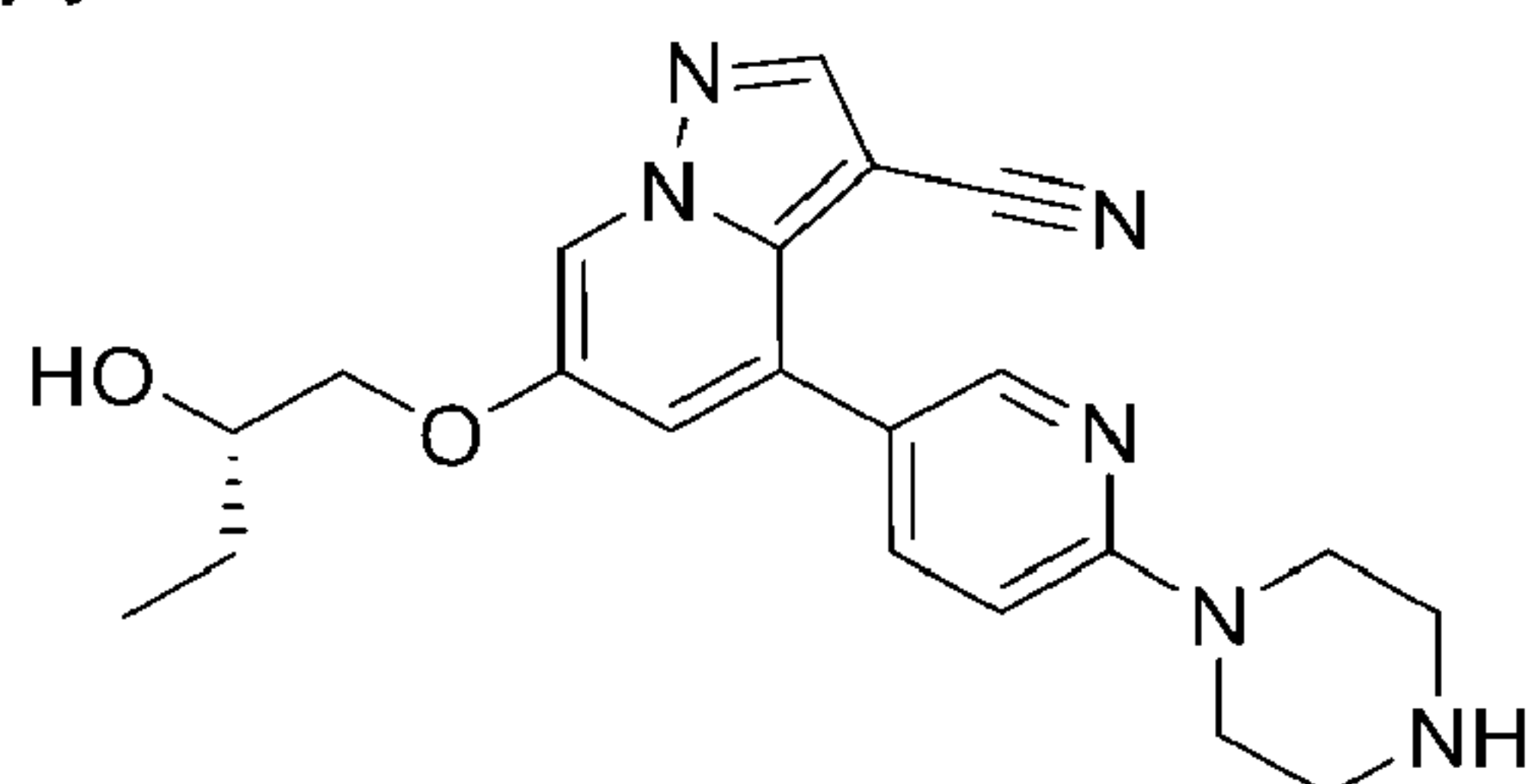
(S)-6-(2-羟基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈鹽酸鹽

步驟1：製備(S)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羟基丁氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；200 mg，0.476

mmol)於DMF (2.38 mL)中的溶液用 $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (329.0 mg, 2.38 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌15分鐘。所得混合物用(S)-2-乙基環氧乙烷(171 mg, 2.38 mmol)於DMF (1 mL)中的溶液緩慢處理。反應混合物在50°C攪拌1天之後，直接藉由二氧化矽層析(0-100% DCM/己烷，隨後使用20% DCM/MeOH作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(175 mg, 75%產率)。MS (apci) $m/z = 492.8$ (M+H)。

步驟2：製備(S)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽。使(S)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丁氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯於1:1 DCM:TFA (3 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌30分鐘。真空濃縮混合物。將殘餘物溶解於6 N HCl之iPrOH溶液(3 mL)中且接著立即真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(153 mg, 100%產率)。MS (apci) $m/z = 392.8$ (M+H)。

中間物P37

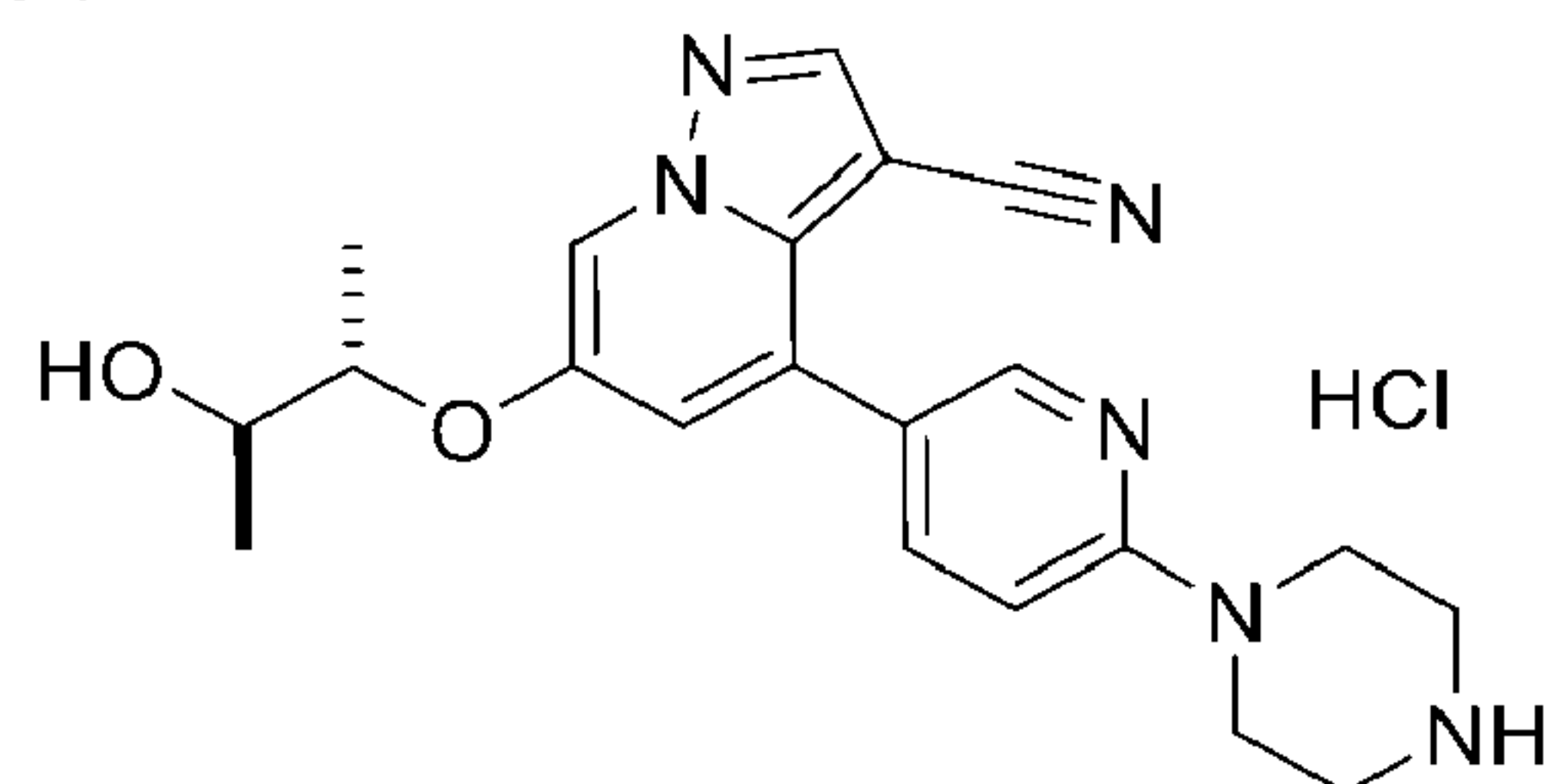


(S)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丁氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P36，步驟1；86 mg, 0.17 mmol)於DCM (1.2 mL)中的溶液用TFA (1.2 mL, 0.17 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌5天。反應混合物用EtOAc稀釋且用飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_{3(aq)}$ 及鹽水洗滌。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合

物(30 mg，44%產率)。MS (apci) $m/z = 392.9$ (M+H)。

中間物P38



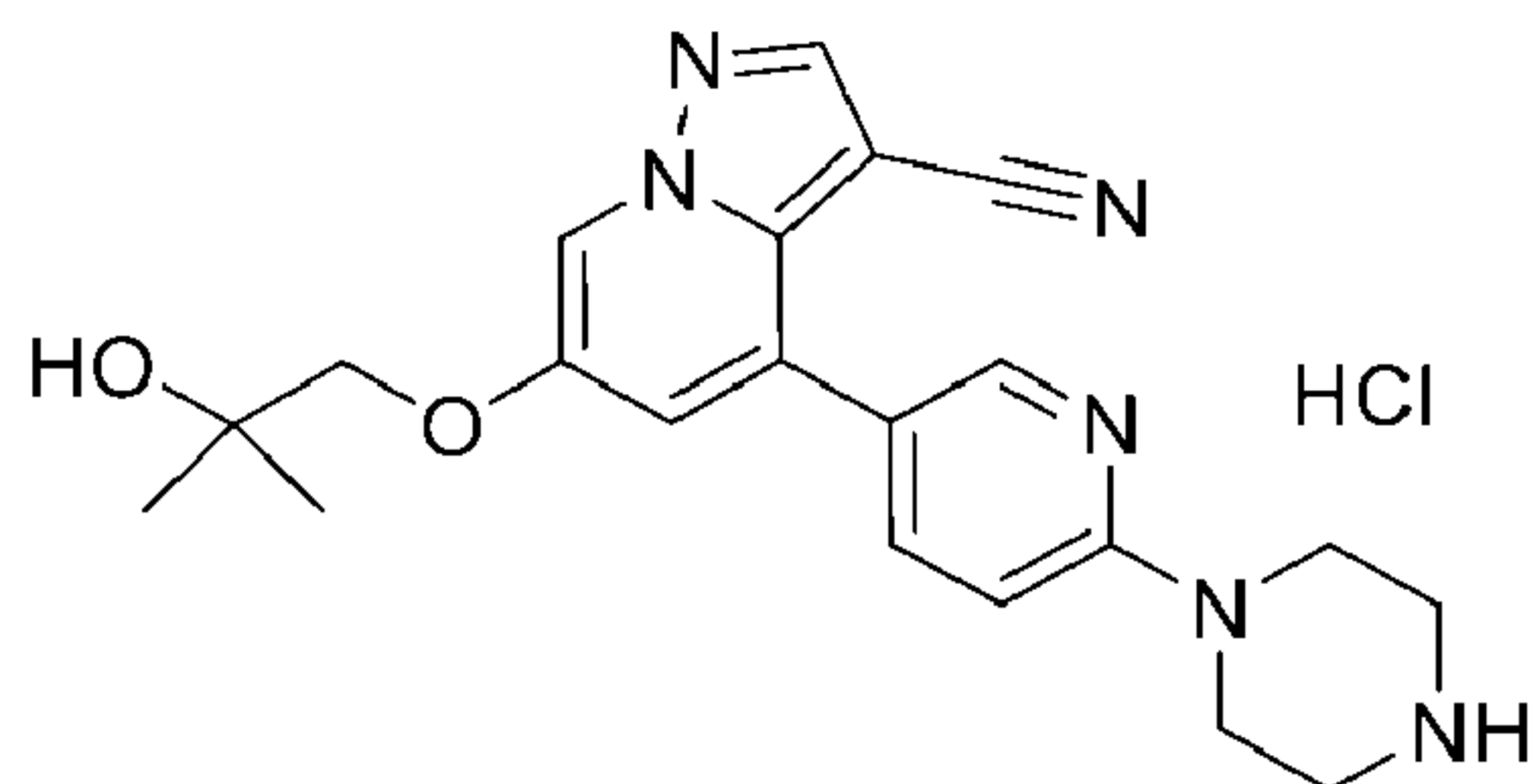
6-(((2S*,3R*)-3-羟基丁-2-基)氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽

步驟1：製備4-(5-(3-氰基-6-(((2S*,3R*)-3-羟基丁-2-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；200 mg，0.476 mmol)於DMF (1 mL)中之懸浮液用 $K_2CO_{3(s)}$ (329 mg，2.38 mmol)處理且在環境溫度下攪拌15分鐘。所得混合物用(2R*,3R*)-2,3-二甲基環氧乙烷(171 mg，2.38 mmol)於DMF (1 mL)中的溶液處理。反應混合物在環境溫度下攪拌2天，且接著直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷之逐步梯度、隨後20% DCM/MeOH作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(223 mg，95.6%)。MS (apci) $m/z = 492.8$ (M+H)。

步驟2：製備6-(((2S*,3R*)-3-羟基丁-2-基)氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽。4-(5-(3-氰基-6-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯於1:1 DCM:TFA (3 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌30分鐘。真空濃縮反應混合物。殘餘物用6 N HCl之iPrOH溶液(3 mL)處理，接著立即真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(195 mg，100%產率)。MS (apci)

$m/z = 392.9$ (M+H)。

中間物P39

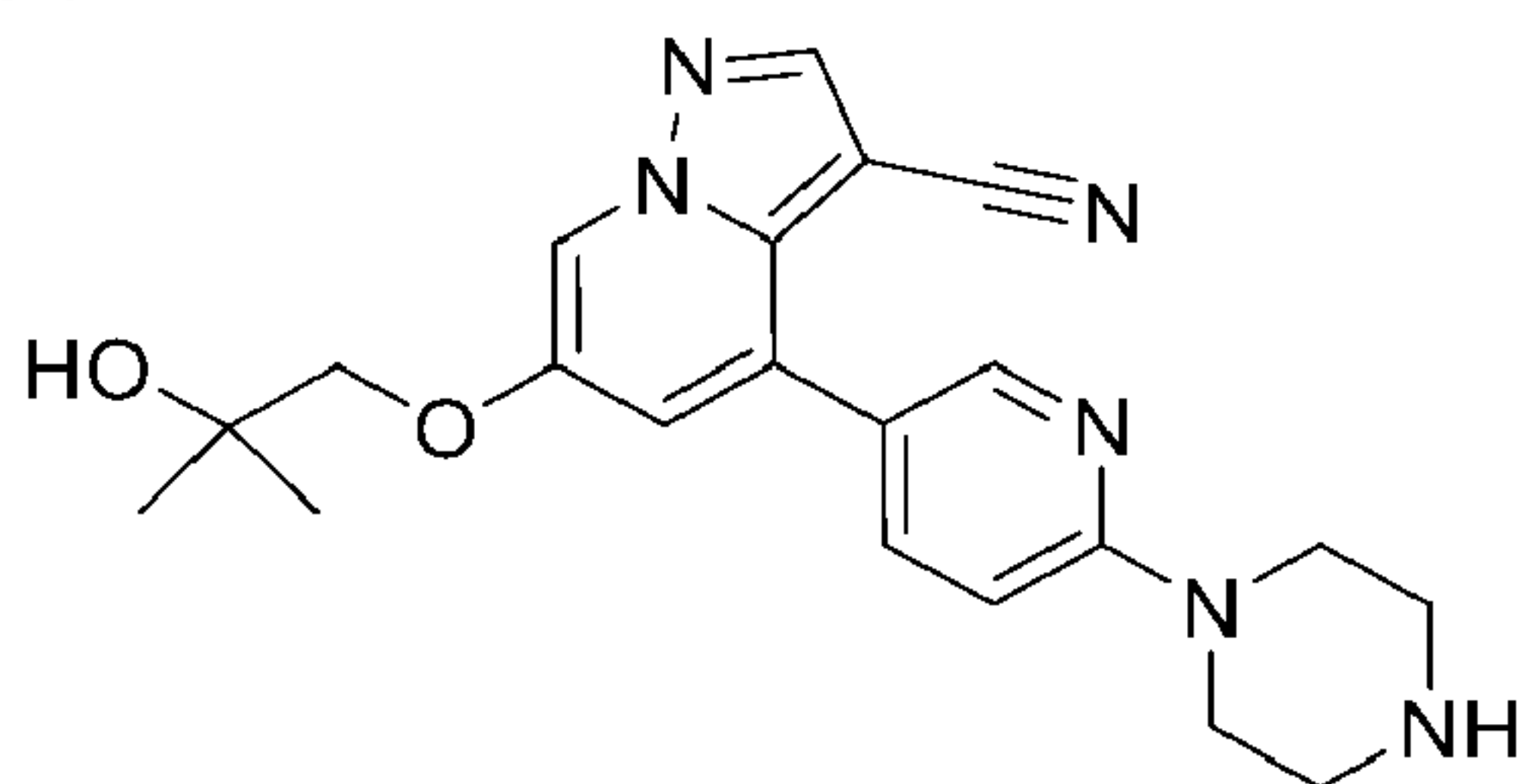


6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]

吡啶-3-甲腈鹽酸鹽

4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(實例**152**；234 mg，0.476 mmol)於1:1 DCM:TFA (3 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌30分鐘。真空濃縮反應混合物。殘餘物用6 N HCl之*i*PrOH溶液(3 mL)處理，且接著立即真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(187 mg，92%產率)。MS (apci) $m/z = 393.2$ (M+H)。

中間物P40



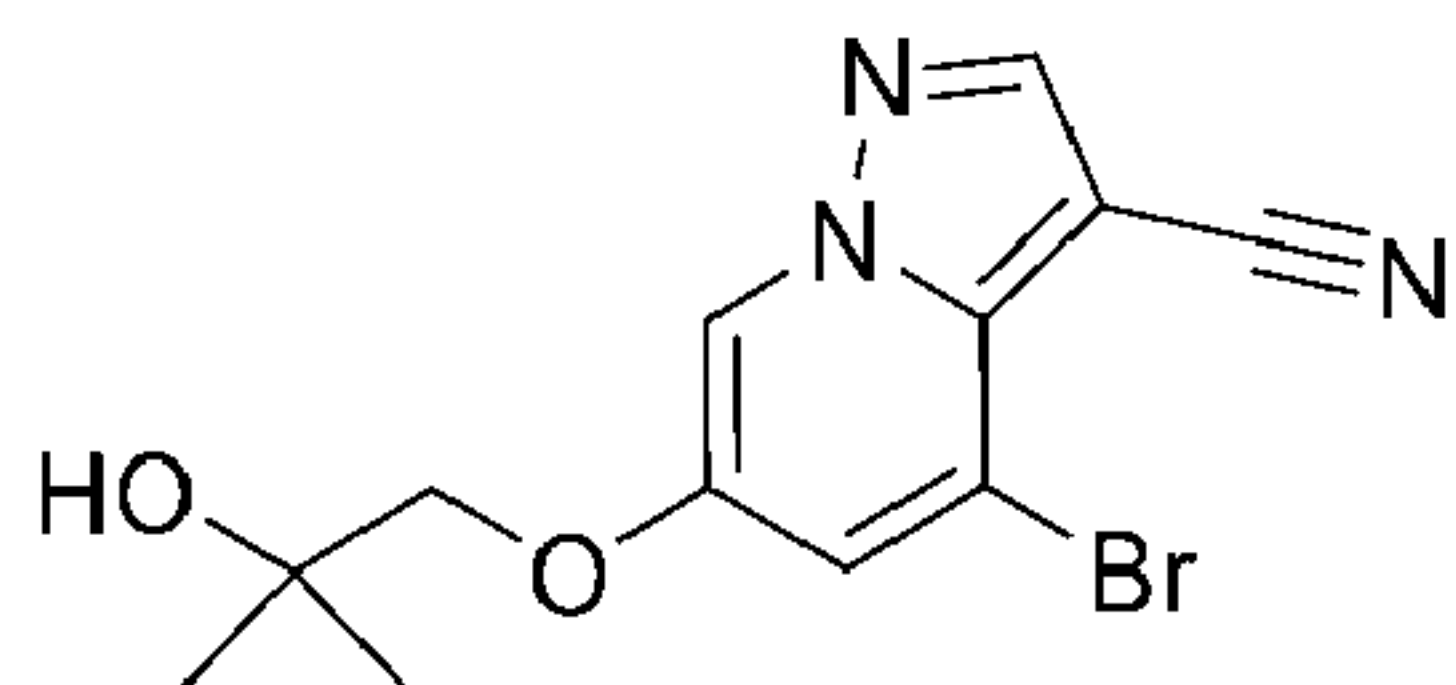
6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]

吡啶-3-甲腈

4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(實例**152**；17 mg，0.035 mmol)於DCM (173 μ L)中的溶液用TFA (27 μ L，0.35 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌1天。使反應混合物分配於DCM (10 mL)與2 M K_2CO_3 (aq)(5 mL)之間。用

DCM萃取水相。合併有機萃取物且真空濃縮，得到標題化合物(14 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 393.2$ (M+H)。

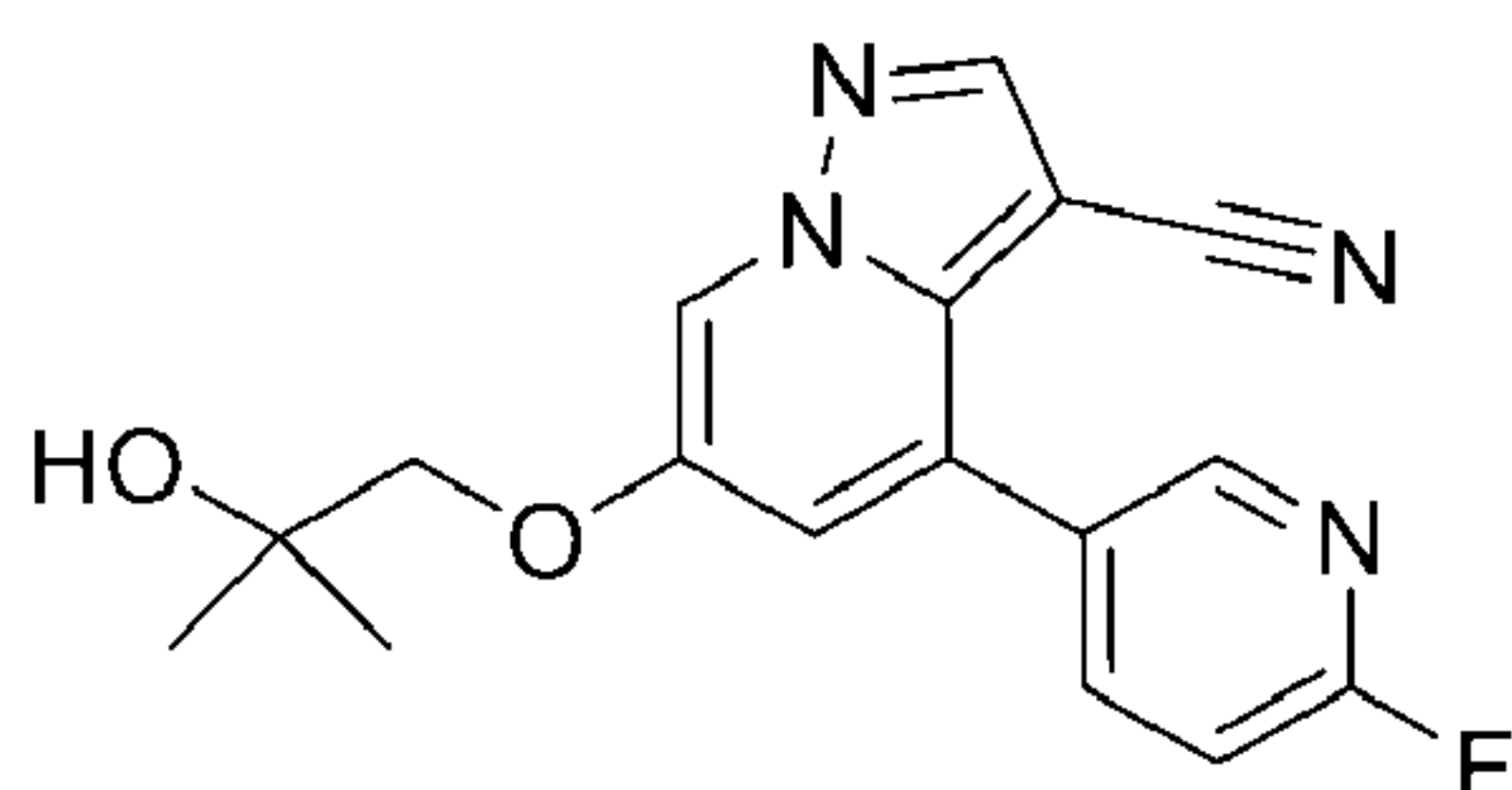
中間物P41



4-溴-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在壓力容器中，4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1；10.0 g，42.0 mmol)及 $K_2CO_{3(s)}$ (17.4 g，126 mmol)於DMF (50 mL)中的混合物用2,2-二甲基環氧乙烷(36.9 mL，420 mmol)處理。密封容器之後，反應混合物在60℃攪拌12小時，接著在85℃攪拌12小時。使混合物冷卻至環境溫度。將室溫混合物傾入水(400 mL)中，接著在環境溫度下攪拌1小時。真空過濾所得懸浮液且用水沖洗濾餅。收集固體且真空乾燥，純淨地得到標題化合物(11 g，84%產率)。

中間物P42

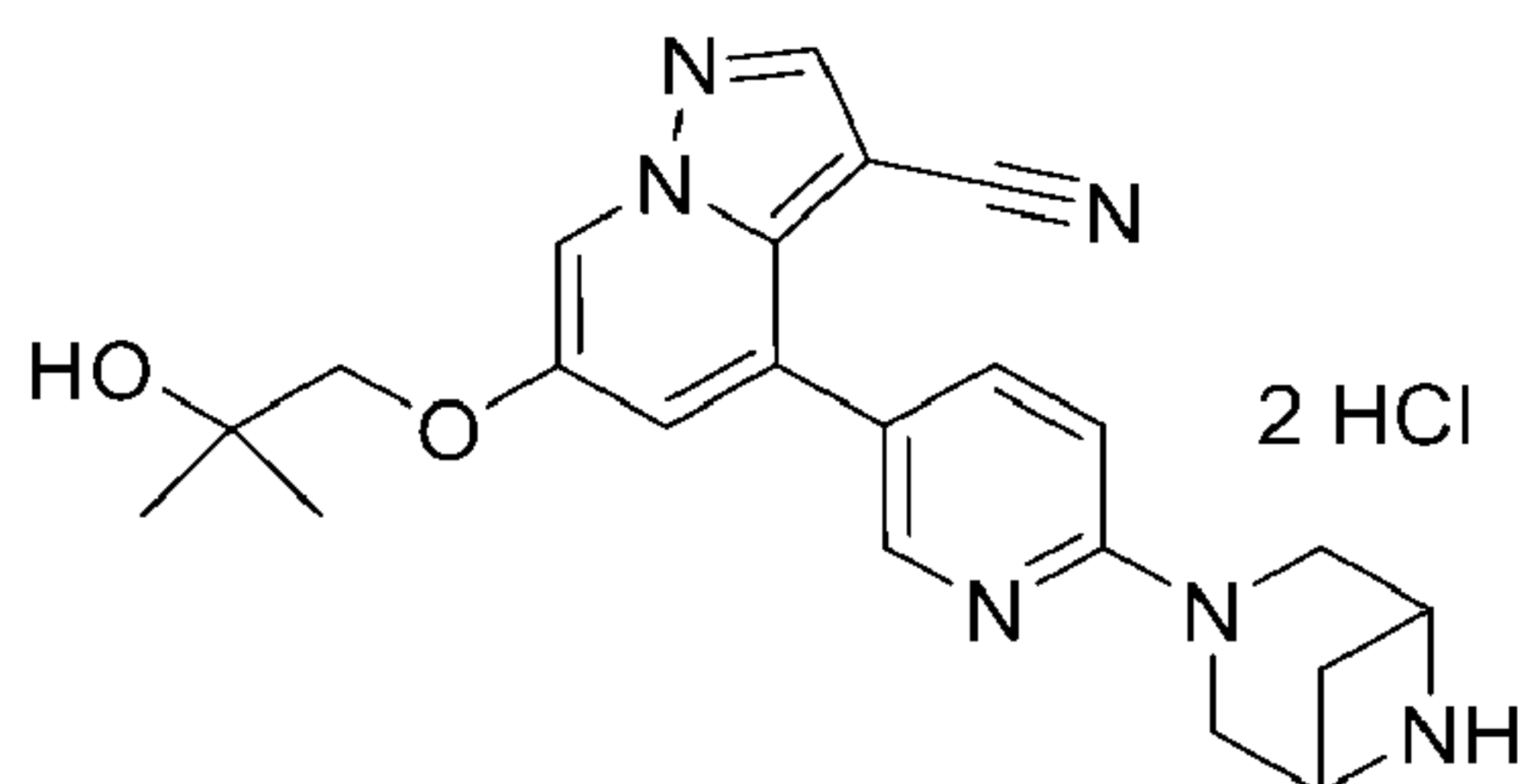


4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-溴-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P41；10.0 g，32.2 mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(10.8 g，48.4 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (1.12 g，0.967 mmol)於二噁烷(200 mL)中的混合物用2 M $Na_2CO_{3(aq)}$ (64.5 mL，129 mmol)處理。所得混合物用 $Ar_{(g)}$ 鼓泡，接著在85℃、在 $N_{2(g)}$ 氛圍下攪拌12小時。

冷卻至環境溫度後，將所得混合物傾入冷水(1.5 L)中。經由添加10%檸檬酸將混合物pH調節至約pH 6。在環境溫度下攪拌1小時後，真空過濾所得懸浮液。收集固體且真空乾燥，純淨地得到標題化合物(10 g，95%產率)。

中間物P43



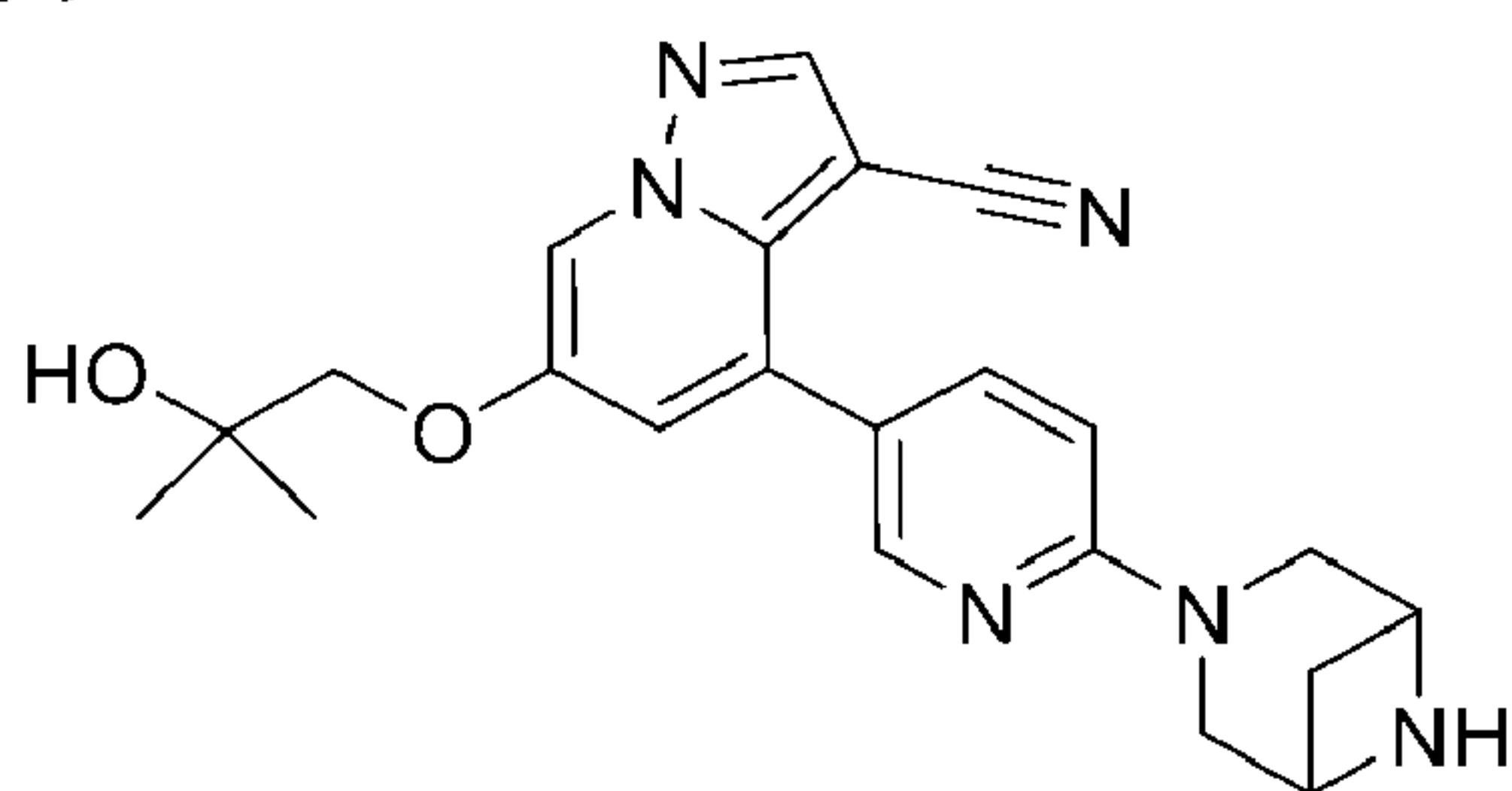
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P42；1.70 g，8.55 mmol)、3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(1.70 g，8.55 mmol)及K₂CO_{3(s)}(7.88 g，57.0 mmol)於DMSO (7 mL)中的混合物在90℃攪拌12小時。所得濃稠漿液用額外DMSO (2 mL)稀釋且在90℃攪拌12小時。將混合物冷卻至環境溫度且用水(100 mL)稀釋。用DCM洗滌水性混合物。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(30-80% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑系統)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(2.87 g，100%產率)。MS (apci) m/z = 505.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。3-(5-(3-氰基-6-(2-

經基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(參見步驟1；3.05 g，6.04 mmol)於DCM (20 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(15.1 mL，60.4 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌12小時，且接著真空濃縮。粗殘餘物用DCM及甲苯稀釋，且接著加以音波處理，隨後真空濃縮，得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(2.44 g，定量產量)。MS (apci) m/z = 405.2 (M+H)。

中間物P44

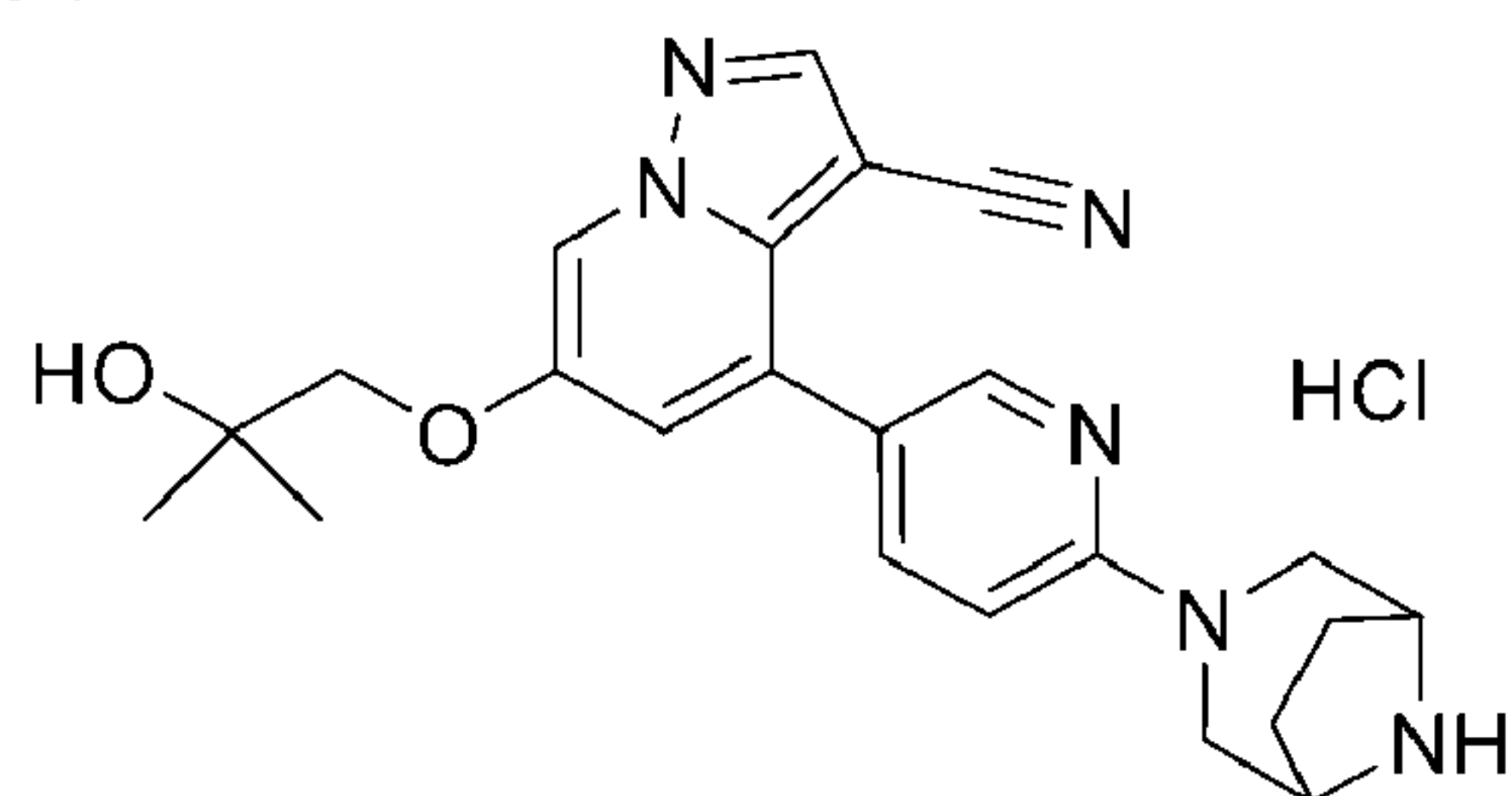


4-(6-(3,6-二氫雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物P43, 步驟2; 2.0 g, 4.2 mmol)於DCM (42 mL)中的溶液用1 N NaOH_(aq)洗滌。合併之水性萃取物用DCM反萃取。接著合併所有有機萃取物, 用鹽水洗滌, 接著通過PS玻璃料且真空濃縮, 得到標題化合物(244 mg)。由於大量所需產物仍存在於水性萃取物中, 因此對合併的水性萃取物進行一系列萃取, 首先使用含有20% iPrOH之DCM (3 x 50 mL)。水性萃取物接著用NaCl處理, 且與含有20% iPrOH之DCM (200 mL)一起攪拌3小時。分離水性萃取物且用MeOH (500 mL)稀釋。過濾所得懸浮液且合併得自萃取程序的所有有機萃取物且真空濃縮, 總共回收得到1.75 g被無機鹽污染的標題化合物。被污染的物质與DCM一起濕磨且過濾, 且真空濃縮濾液, 純淨地

得到標題化合物(1.26 g，74%產率)。MS (apci) m/z = 405.2 (M+H)。

中間物P45



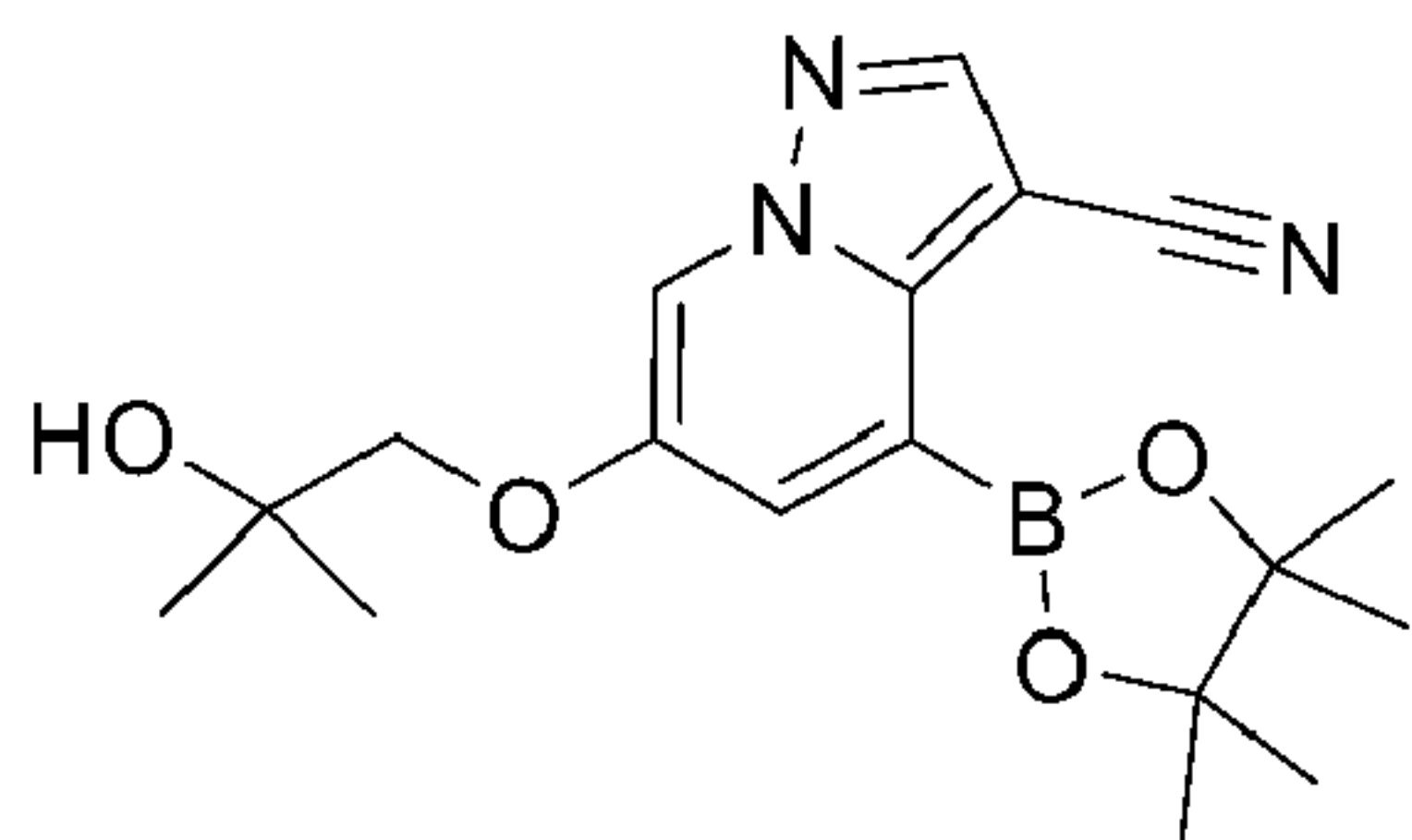
4-(6-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。4-溴-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P41；45 mg，0.145 mmol)、(6-(8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)酰胺(中間物R11；53.2 mg，0.160 mmol)及Pd(PPh₃)₄(16.8 mg，0.0145 mmol)於2 M Na₂CO_{3(aq)}(363 μL，0.725 mmol)及二噁烷(725 μL)中的混合物用N_{2(g)}鼓泡，接著在100℃、在N_{2(g)}氛圍下攪拌3小時。將混合物冷卻至環境溫度且真空濃縮，產生粗標題化合物(64 mg)，其直接用於下一步驟中。MS (apci) m/z = 519.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽。3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(64 mg，0.12 mmol)於1:1 DCM:TFA (1 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌15分鐘，且接著真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物。TFA鹽用6 N HCl之iPrOH溶液(2 mL)處

理，接著立即真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(24 mg，43%總產率)。MS (apci) $m/z = 419.2(M+H)$ 。

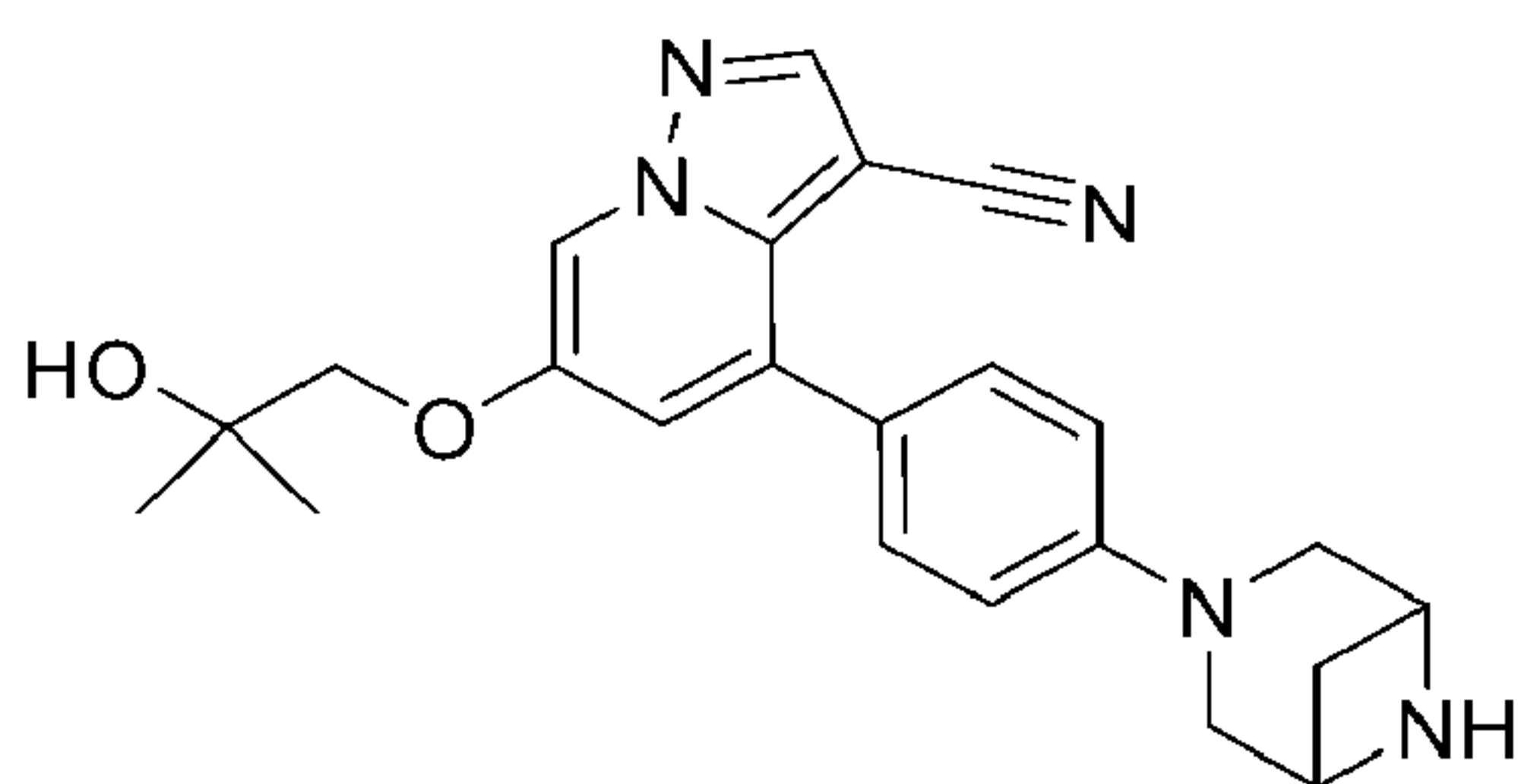
中間物P48



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在壓力容器中，4-溴-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P41；2.0 g，6.4 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(2.5 g，9.7 mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.53 g，0.64 mmol)及KOAc (1.9 g，19 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物用Ar_(g)鼓泡10分鐘。密封容器，且混合物在90℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋。過濾所得懸浮液且用EtOAc洗滌濾餅。真空濃縮濾液，且殘餘物藉由二氧化矽層析(25% EtOAc/己烷作為溶離劑)純化，得到標題化合物(2.2 g，91%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.19 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 1.41 (s, 12H), 1.35 (s, 6H).

中間物P49



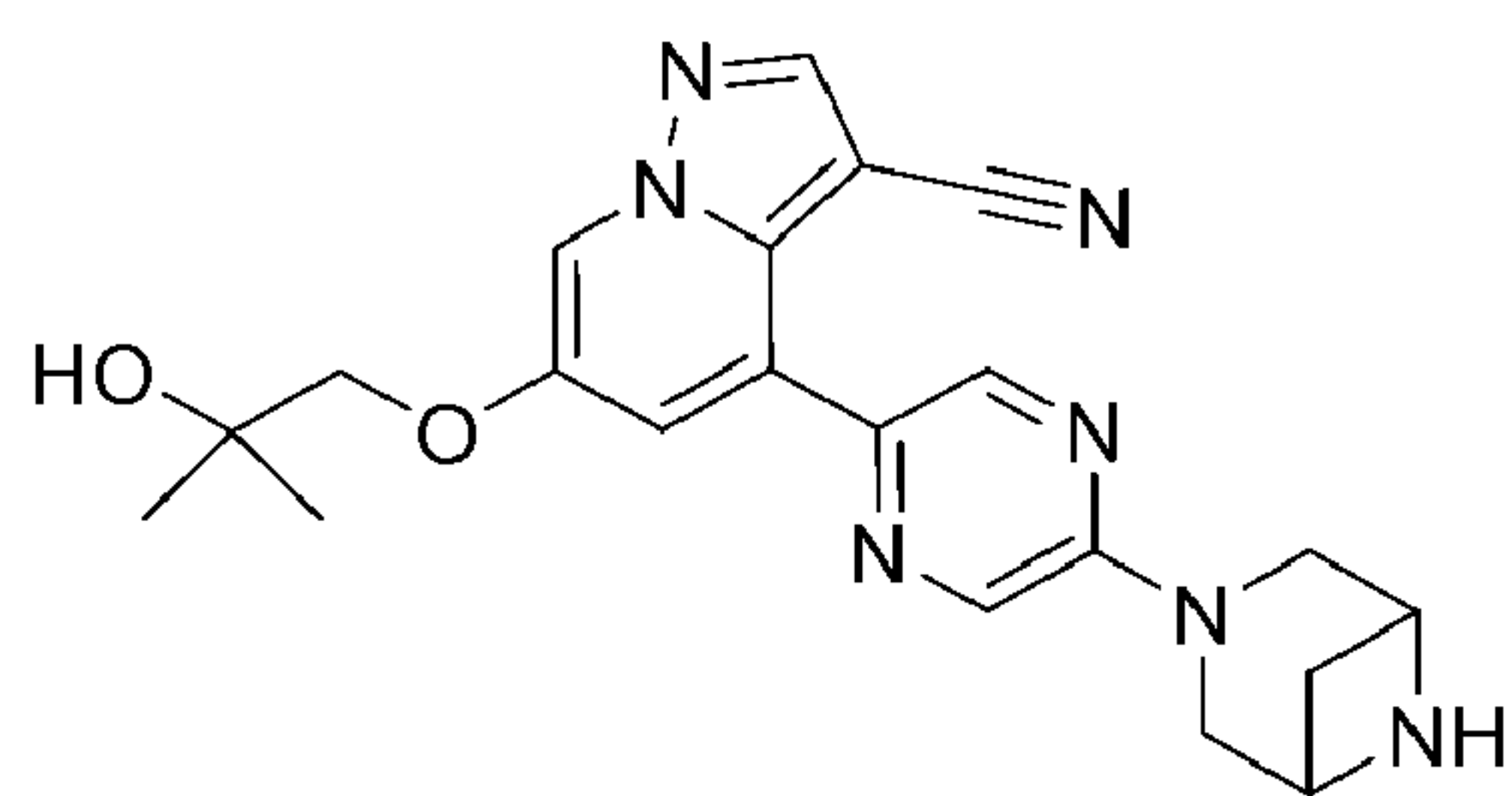
4-(4-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)

吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備3-(4-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)苯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。在壓力容器中，6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P48**；0.100 g，0.280 mmol)、3-(4-溴苯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(**中間物R14**；98.9 mg，0.280 mmol)、X-Phos (26.7 mg，0.0560 mmol)及Pd₂(dba)₃ (12.8 mg，0.0140 mmol)於二噁烷(1.0 mL)中的混合物用Ar_(g)鼓泡1分鐘。混合物用2 M K₃PO_{4(aq)}(420 µL，0.840 mmol)處理，且接著用Ar_(g)鼓泡額外3分鐘，隨後密封容器。所得反應混合物在85℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(10%丙酮/DCM作為溶離劑)純化，得到標題化合物(86 mg，43%產率)。MS (apci) m/z = 404.2 (des-Boc M+H)。

步驟2：製備4-(4-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。3-(4-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)苯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(86 mg，0.17 mmol)於DCM (0.5 mL)中的溶液用TFA (26 µL，3.4 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著真空濃縮。將殘餘物懸浮於1 M NaOH_(aq)(pH 14)中。所得水性混合物用NaCl_(s)鹽析且用CHCl₃萃取。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(62 mg，90%產率)。MS (apci) m/z = 404.2 (M+H)。

中間物P50



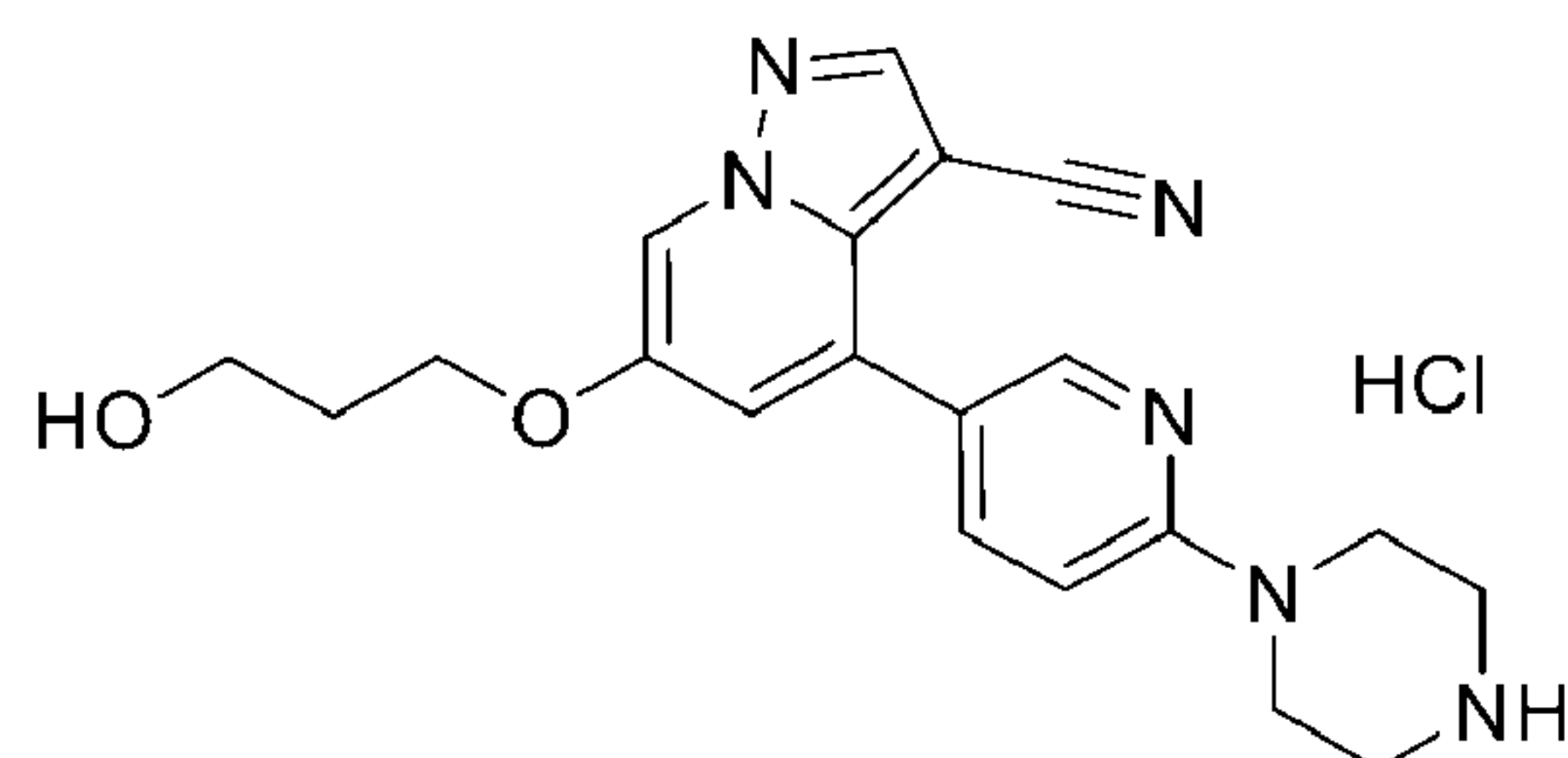
4-(5-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。在壓力容器中，6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P48；0.100 g，0.280 mmol)、3-(5-氯吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物R15；91.4 mg，0.294 mmol)、X-Phos (26.7 mg，0.0560 mmol)及Pd₂(dba)₃ (12.8 mg，0.0140 mmol)於二噁烷(1.0 mL)中的混合物用Ar_(g)鼓泡1分鐘。混合物用2 M K₃PO_{4(aq)}(420 μL，0.840 mmol)處理，且接著用Ar_(g)鼓泡額外3分鐘，隨後密封容器。所得反應混合物在85℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(20%丙酮/DCM作為溶離劑)純化，得到標題化合物(62 mg，37%產率)。

步驟2：製備4-(5-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(68 mg，0.13 mmol)於DCM (0.5 mL)中的溶液用TFA (21 μL，2.7 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著真空濃縮混合物。將殘餘物懸浮於1 M NaOH_(aq)(pH 14)中。所得水性混合物用NaCl_(s)鹽析且用DCM萃取。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，

過濾且真空濃縮，得到標題化合物(39 mg，64%產率)。MS (apci) m/z = 406.2 (M+H)。

中間物P51



6-(3-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽

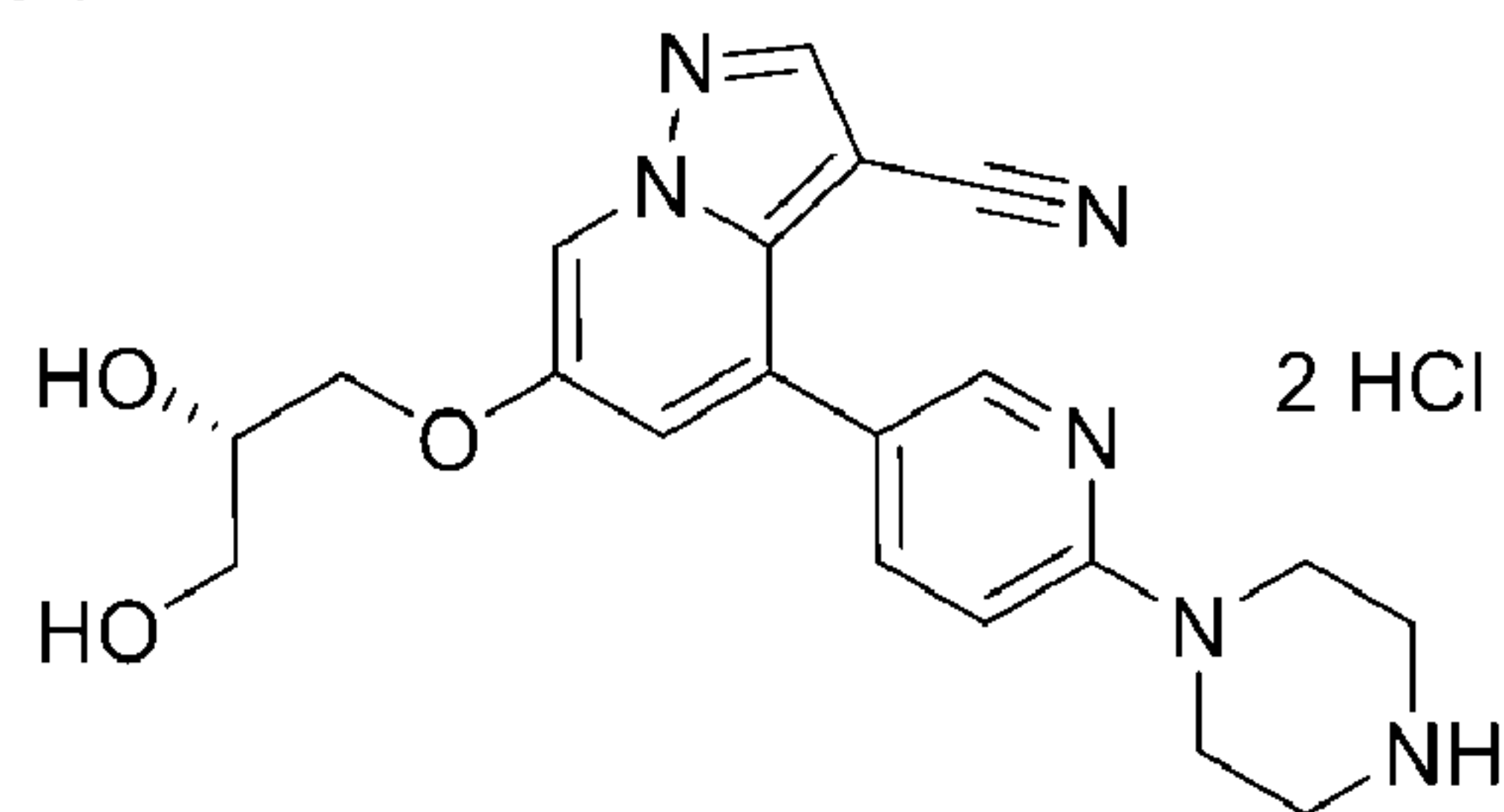
步驟1：製備4-(5-(6-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-3-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；250 mg，0.595 mmol)、(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(136 μL ，0.743 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (247 mg，1.78 mmol)於DMF (2.97 mL)中的溶液在50℃攪拌1天。冷卻至環境溫度後，混合物藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷)直接純化，純淨地得到標題化合物(334 mg，95%產率)。MS (apci) m/z = 593.8 (M+H)。

步驟2：製備6-(3-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽。

4-(5-(6-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-3-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(334 mg，0.563 mmol)於DCM (2.82 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(2.82 mL，11.3 mmol)處理，且接著在環境溫度下攪拌1小時。濃縮所得懸浮液，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(234 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 378.9

(M+H)。

中間物P52



(S)-6-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]

吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

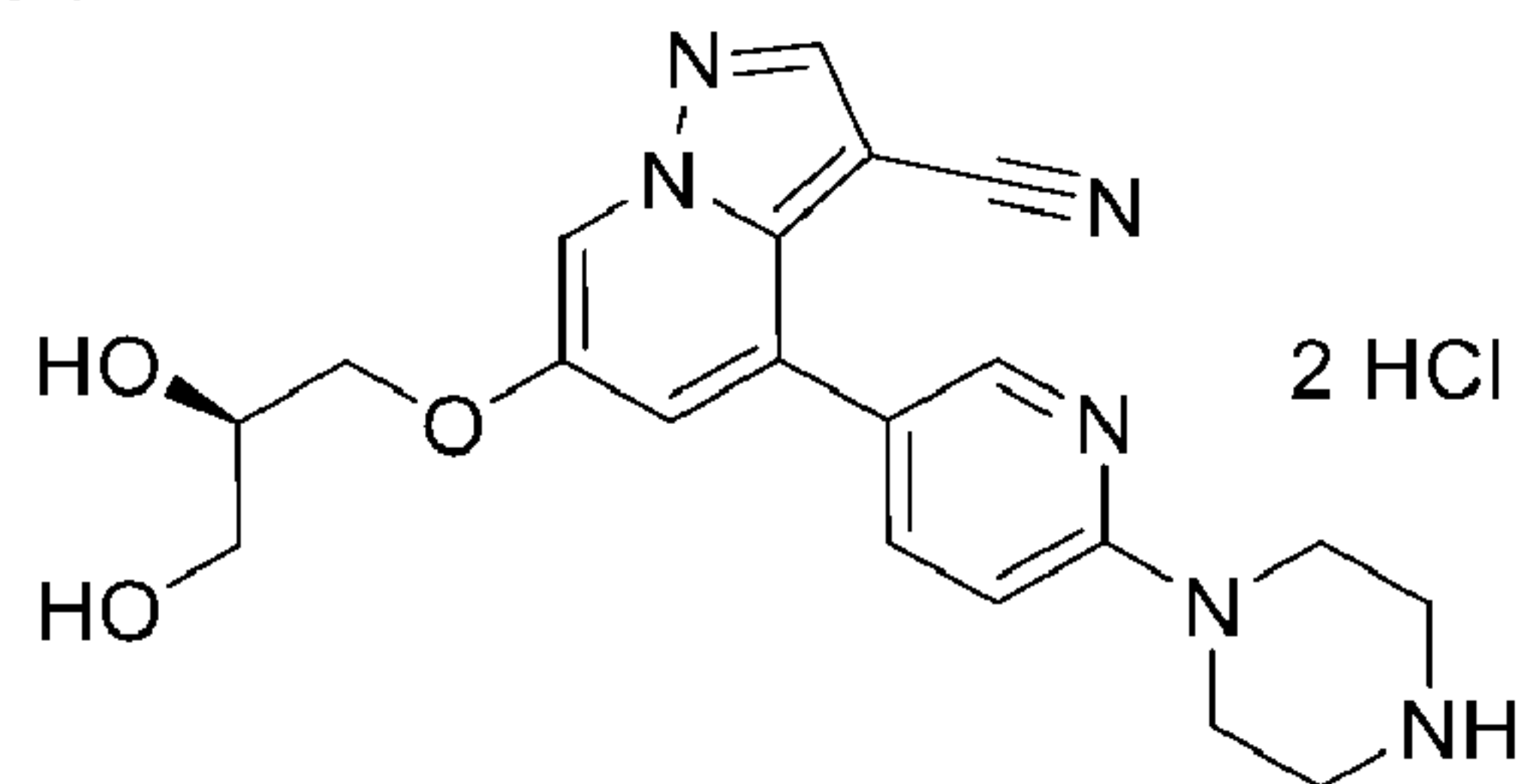
步驟1：製備(R)-4-(5-(3-氰基-6-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；150 mg，0.357 mmol)、(S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(53.4 μ L，0.392 mmol)及Cs₂CO_{3(s)}(389 mg，1.20 mmol)於DMF (3.57 mL)中的混合物在100℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(30-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(71 mg，37%產率)。

MS (apci) m/z = 535.3 (M+H)。

步驟2：製備(S)-6-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。(R)-4-(5-(3-氰基-6-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(71 mg，0.106 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(3 mL)處理，且接著在環境溫度下攪拌2小時。將所得混合物真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(41.9 mg，定量產量)。MS

(apci) $m/z = 395.2$ (M+H)。

中間物P53



(R)-6-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]

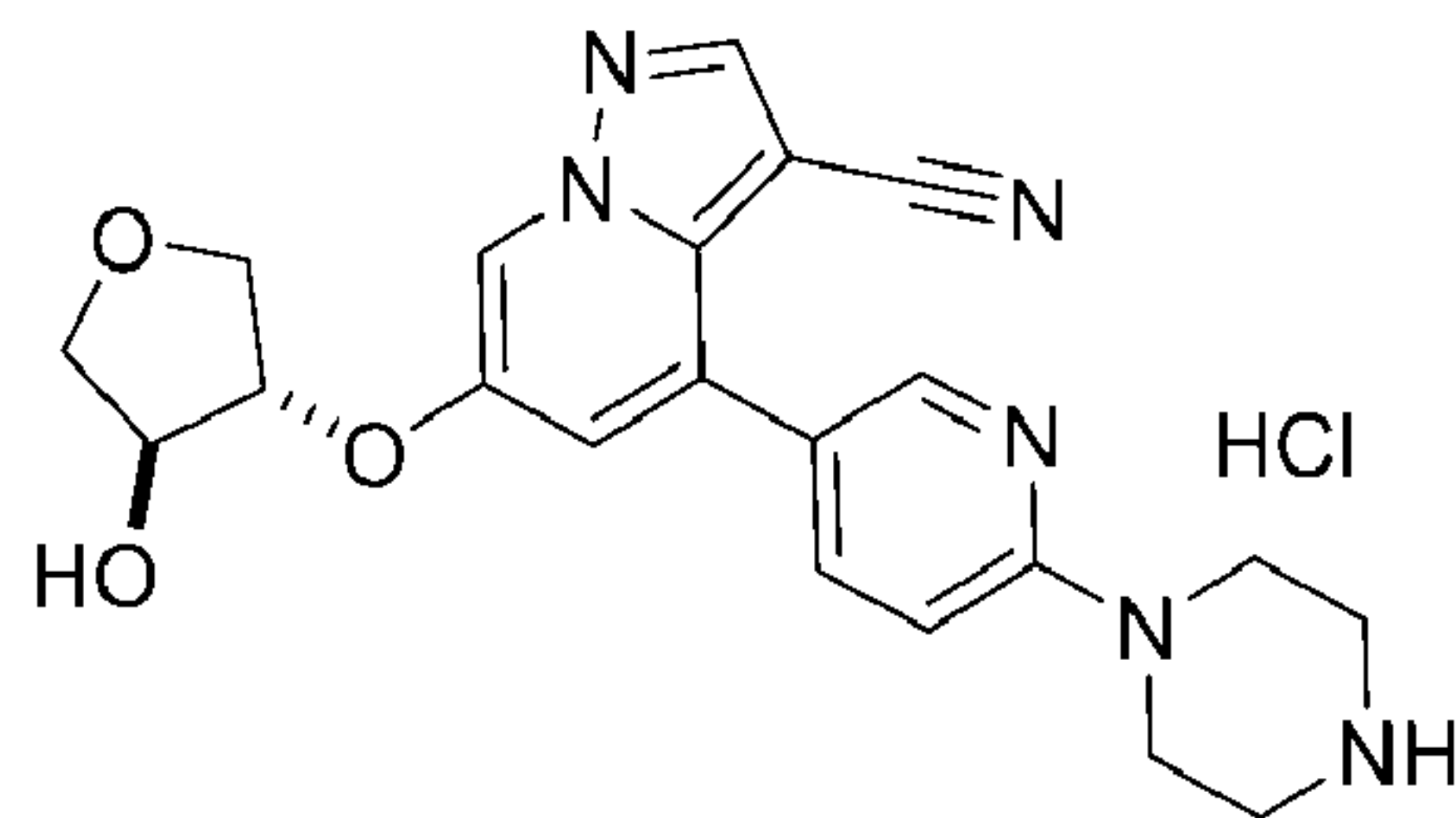
吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

步驟1：製備(S)-4-(5-(3-氰基-6-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(130 mg, 0.309 mmol)、(R)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(46.6 μL , 0.340 mmol)及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (337 mg, 1.04 mmol)於DMF (3.09 mL)中的混合物在100 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(30-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(40 mg, 24%產率)。MS (apci) $m/z = 535.3$ (M+H)。

步驟2：製備(R)-6-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。(S)-4-(5-(3-氰基-6-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(步驟1；40 mg, 0.075 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(2 mL)處理，且接著在環境溫度下攪拌6小時。將所得混合物真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(30 mg, 定量產

量)。MS (apci) $m/z = 395.2$ (M+H)。

中間物P54



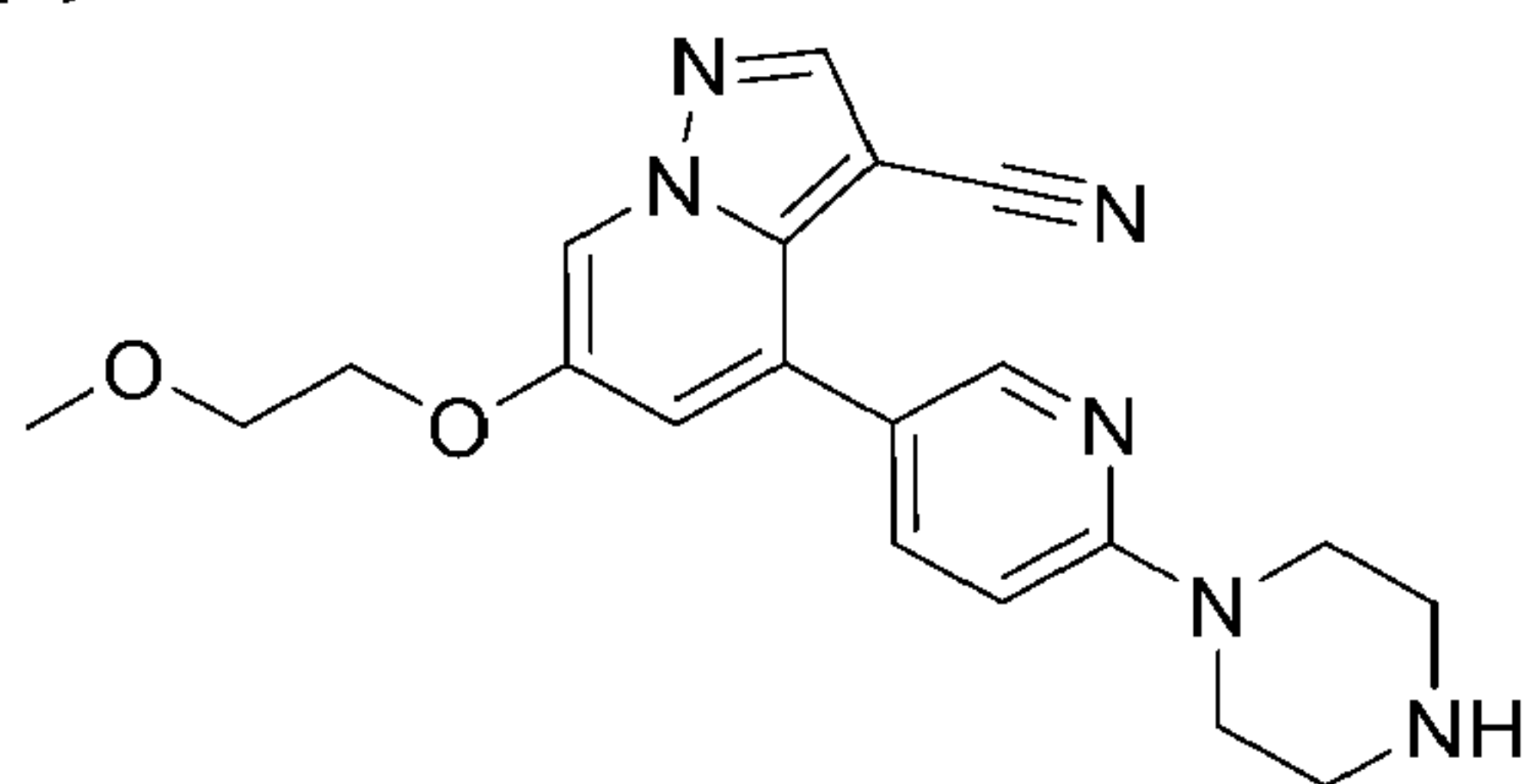
6-(((3S,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)

吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽

步驟1：製備**4-(5-(3-氰基-6-(((3S,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；115 mg，0.274 mmol)於DMF (1.37 mL)中的懸浮液用 $K_2CO_3(s)$ (189 mg，1.37 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌15分鐘，隨後添加(1R,5S)-3,6-二氧雜雙環[3.1.0]己烷(118 mg，1.37 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液。所得混合物在50℃攪拌1天，接著直接藉由二氧化矽層析(0-100% DCM/己烷，隨後使用20% DCM/MeOH作為溶離劑)純化，得到標題化合物。MS (apci) $m/z = 508.8$ (M+H)。

步驟2：製備**6-(((3S,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽**。4-(5-(3-氰基-6-(((3S,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯於1:1 DCM:TFA (2 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌30分鐘，接著真空濃縮。將殘餘物溶解於6 N HCl之iPrOH溶液(2 mL)中且隨後真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(83 mg，69%總產率)。MS (apci) $m/z = 406.8$ (M+H)。

中間物P55

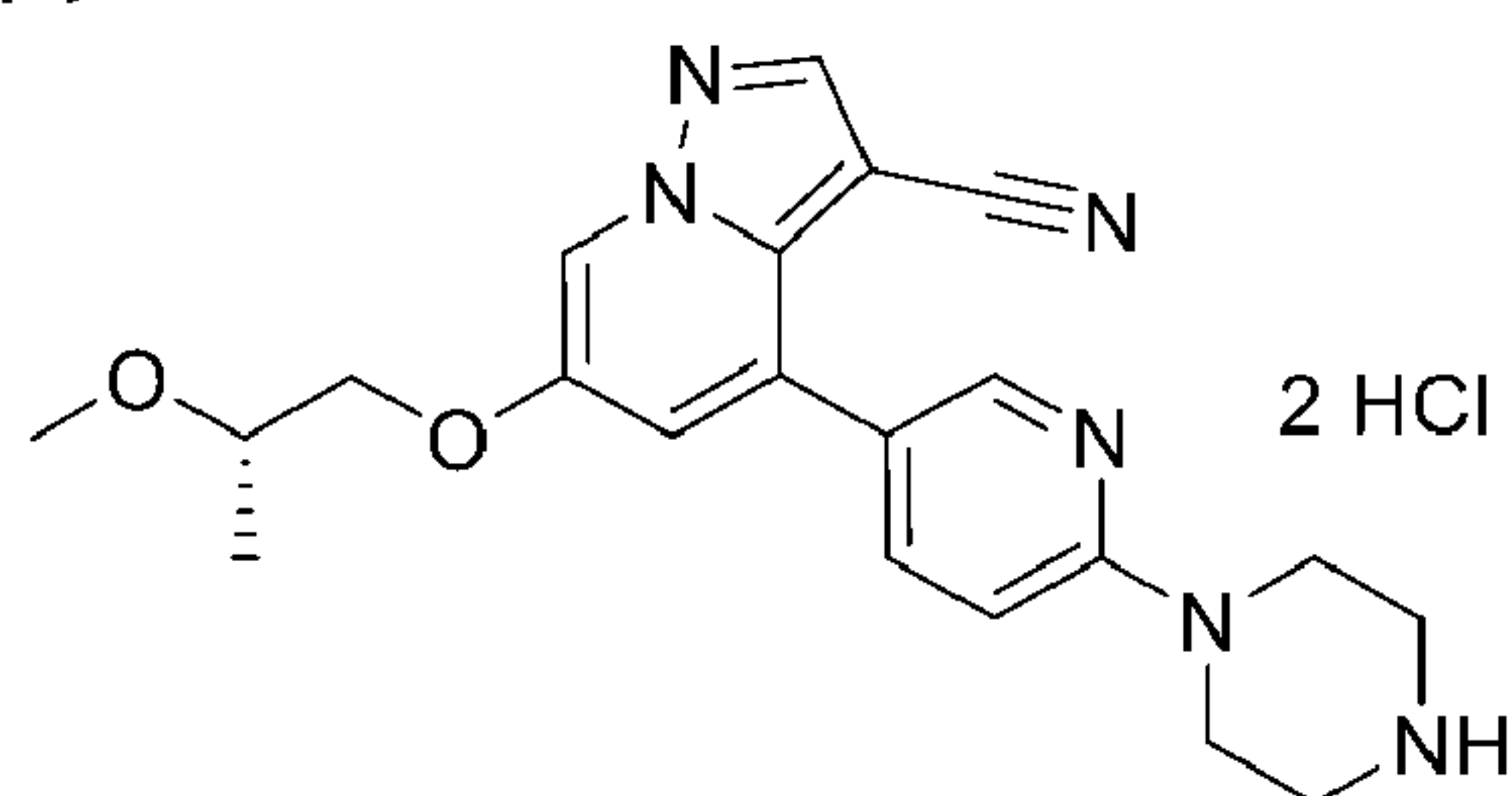


6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備4-(5-(3-氰基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。PPh₃ (377.9 mg, 1.441 mmol)於1:1 DCM:THF (10 mL)中的冷(0°C)溶液用DIAD (283.7 µL, 1.441 mmol)處理且在0°C攪拌15分鐘。所得0°C混合物用4-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3; 403.9 mg, 0.9606 mmol)及2-甲氧基乙醇(90.90 µL, 1.153 mmol)之1:1 DCM:THF (20.0 mL)溶液處理。反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，接著真空濃縮且藉由二氧化矽(50-100%己烷-EtOAc作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物，立即轉至步驟2。MS (apci) m/z = 547.2 (M+H)。

步驟2：製備6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。4-(5-(3-氰基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯於1:1 DCM:TFA (10 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌15分鐘，接著真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將TFA鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。所得有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(196.1 mg, 54%產率)。MS (apci) m/z = 479.2 (M+H)。

中間物P56

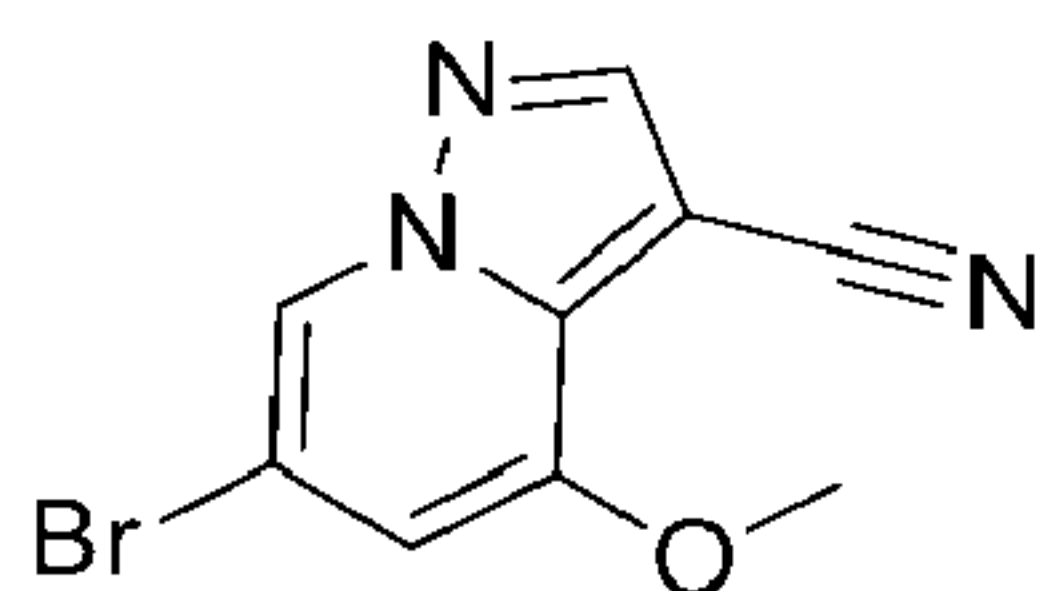


(S)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

步驟1：製備(S)-4-(5-(3-氰基-6-(2-甲氧基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。*PPh₃* (210 mg, 0.799 mmol)於1:1 DCM:THF (4 mL)中的冷(0℃)溶液用DIAD (155 μL, 0.799 mmol)處理，且在0℃攪拌15分鐘。所得0℃混合物用(S)-2-甲氧基丙-1-醇(72.0 mg, 0.799 mmol)及4-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；168 mg, 0.400 mmol)之1:1 DCM:THF (4.0 mL)懸浮液處理。所得混合物在室溫下攪拌17小時且接著真空濃縮。殘餘物藉由二氧化矽(0-100%丙酮-己烷作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(242 mg, 定量產量)。MS (apci) *m/z* = 493.2 (M+H)。

步驟2：製備(S)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。(S)-4-(5-(3-氰基-6-(2-甲氧基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(197 mg, 0.400 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用5-6 M HCl之iPrOH溶液(4 mL, 20.0 mmol)處理且在環境溫度下攪拌1小時。真空濃縮混合物，與Et₂O (5 mL)共沸，純淨地得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(233 mg, 定量產量)。MS (apci) *m/z* = 393.2 (M+H)。

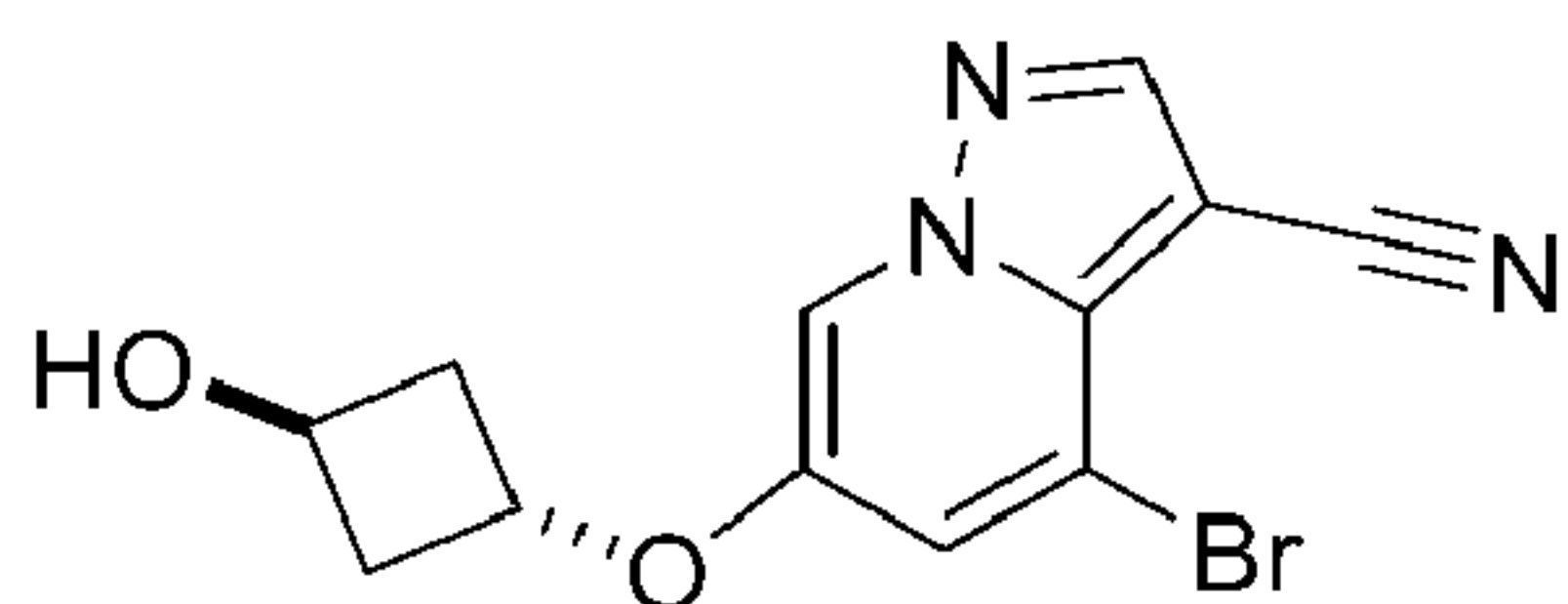
中間物P57



6-溴-4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

向1-胺基-3-溴-5-甲氧基吡啶-1-鎧2,4,6-三甲基苯磺酸鹽(中間物P1，部分B，步驟1，400 g，0.99 mol)於乙腈(3.2 L)中的溶液中添加2-氯丙烯腈(130 g，1.49 mol)。反應物在冰-水浴中冷卻至近0℃，隨後逐滴添加DBU (559 g，3.67 mol)。升溫至室溫且攪拌16小時之後，將反應混合物傾入水(9.6 L)中且過濾。將分離之濕固體溶解於DCM中且移除水相。有機層經由矽膠墊(800 g)過濾且用DCM洗滌。在減壓下濃縮有機濾液，產生粗產物，用MTBE (450 mL)濕磨，過濾且在真空下乾燥，得到呈灰白色粉末狀之標題化合物(75 g，30%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.32 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.03 (s, 3H)。

中間物P58

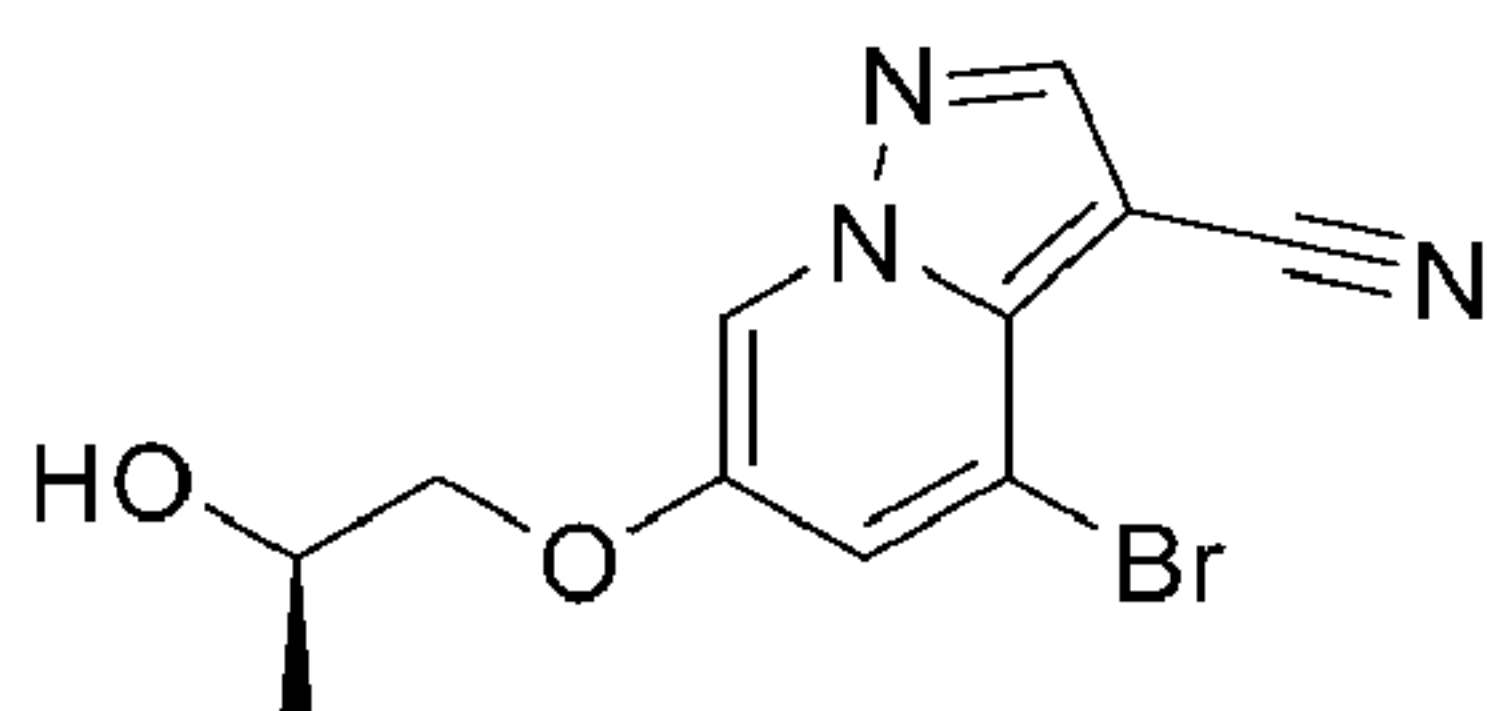


4-溴-6-((1R,3R)-3-羥基環丁氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在惰性氛圍(N_{2(g)})下，4-溴-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1；0.250 g，1.05 mmol)與K₂CO_{3(s)}(0.435 g，3.15 mmol)於DMF (1 mL)中的混合物在環境溫度下攪拌10分鐘。混合物用4-甲基苯磺酸(1S,3S)-3-羥基環丁酯(中間物R18；0.254 g，1.05 mmol)處理。密封反應容器，且混合物在50℃攪拌2天，接著在65℃攪拌2天。冷卻至環境溫度後，將反應混合物傾入1:1鹽水/水(50 mL)中，用MTBE (20 mL)稀釋且劇烈攪拌20分鐘。真空過濾兩相懸浮液，收集固體，且濾液用EtOAc (2 x

50 mL)萃取。合併之有機萃取物經無水 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。將得自濾液之殘餘物與得自過濾之固體合併且藉由二氧化矽層析(使用1:1 EtOAc:己烷作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(100 mg，26%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.97 (m, 4H)。

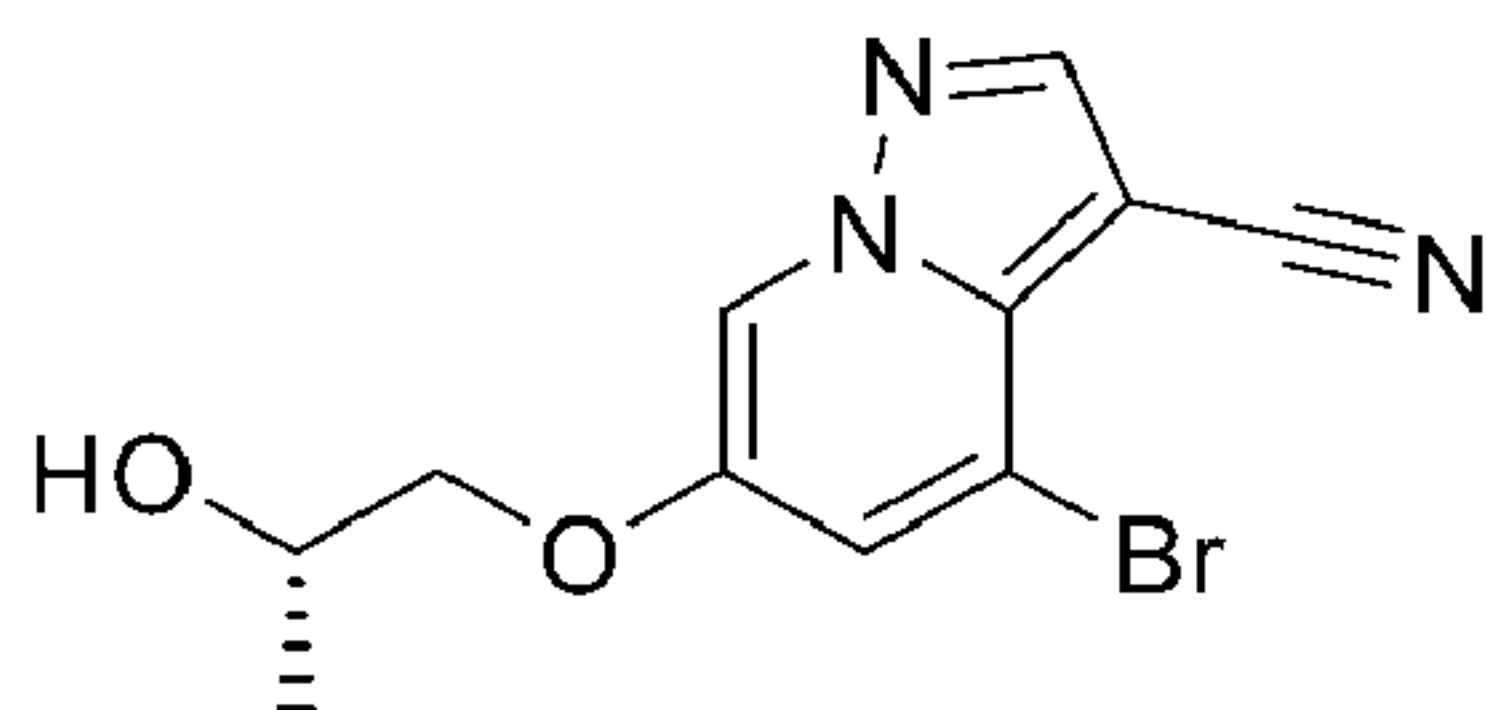
中間物P59



(R)-4-溴-6-(2-羟基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-溴-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1；500 mg，2.10 mmol)於DMF (4 mL)中的混合物依序用 $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (1.451 g，10.5 mmol)及(R)-2-甲基環氧乙烷(2.21 mL，31.5 mmol)處理。在密封容器中，在50℃下攪拌反應混合物3天。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由C18逆相層析(使用5-90% ACN:水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(365 mg，59%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 1.33 (d, 3H)。

中間物P60

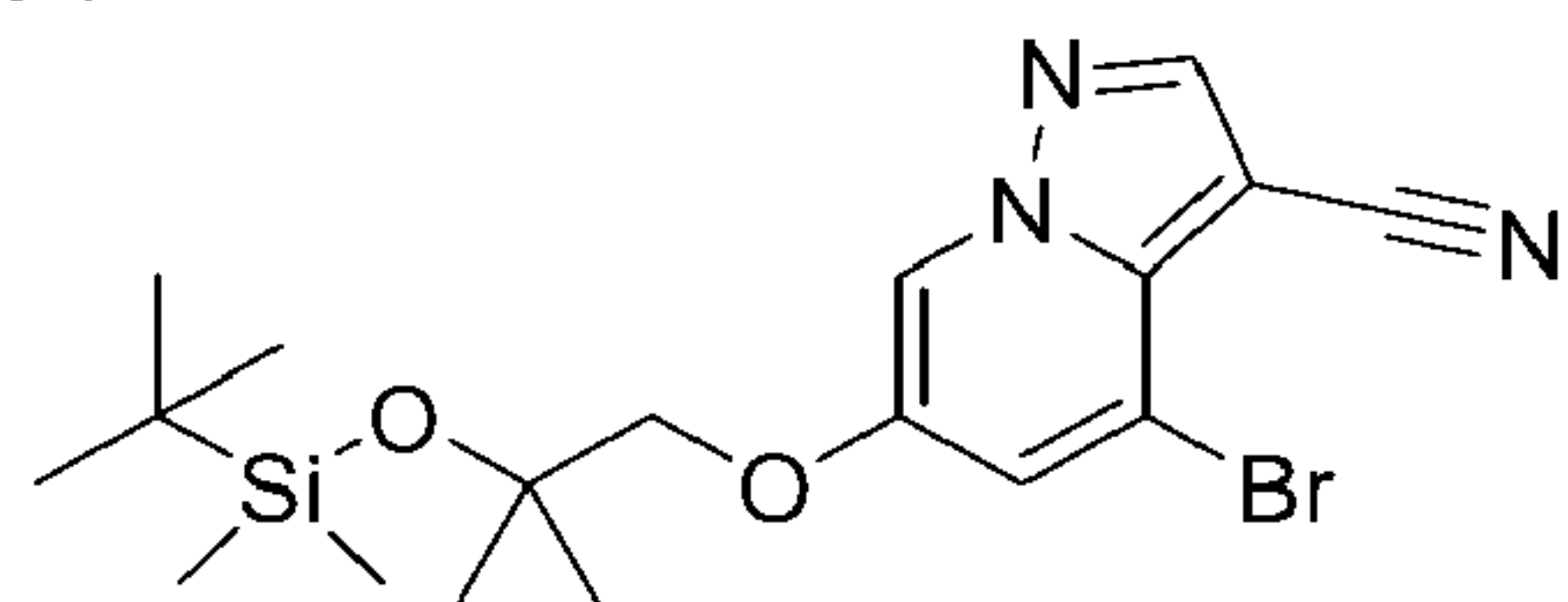


(S)-4-溴-6-(2-羟基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-溴-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1；500 mg，2.10 mmol)於DMF (4 mL)中的混合物依序用 $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (1451 mg，10.5 mmol)

及(S)-2-甲基環氧乙烷(1830 mg, 31.5 mmol)處理。在密封容器中，在50 °C下攪拌反應混合物3天。冷卻至環境溫度後，反應混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM (2 × 50 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌。所得乳液經由粗玻璃料過濾，且分離兩相濾液。有機萃取物再次用鹽水(50 mL)洗滌，接著經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-90% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(357 mg, 57%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 1.33 (d, 3H)。

中間物P61

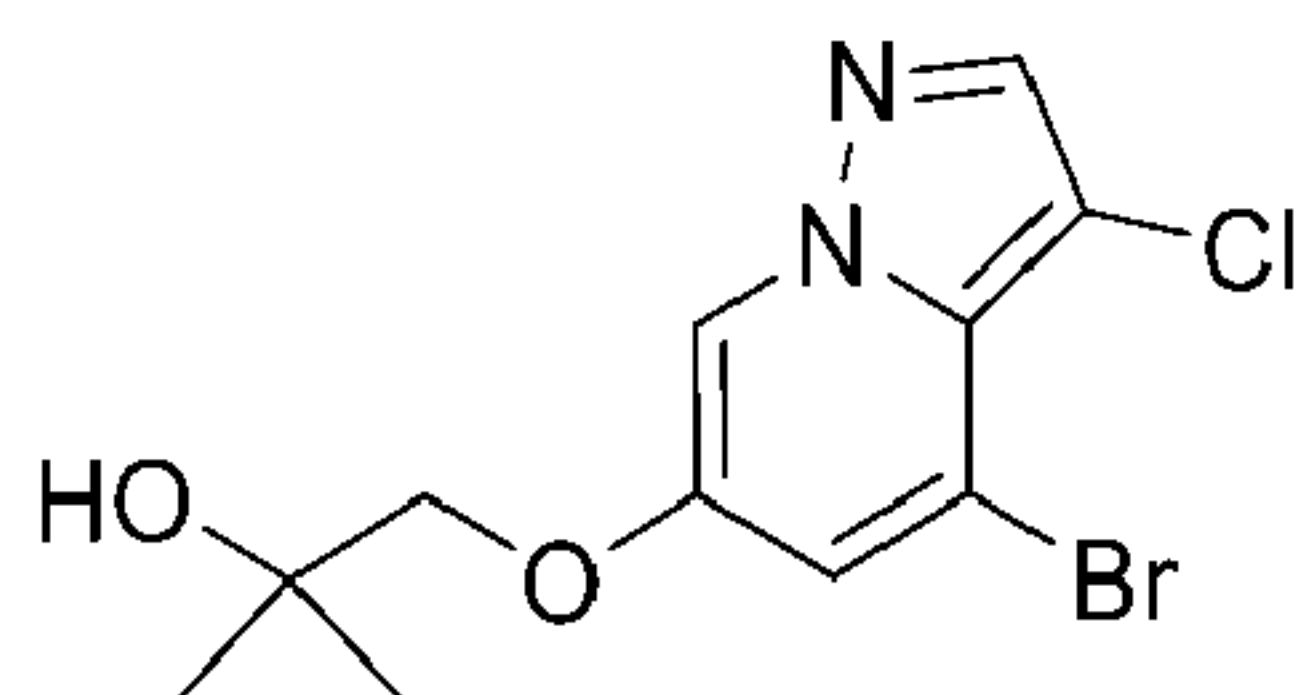


4-溴-6-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

三苯膦(885.9 mg, 3.378 mmol)於1:1 THF:DCM (10 mL)中的冷(0 °C)溶液用DIAD (665.0 μL, 3.378 mmol)處理，接著在0 °C攪拌15分鐘。所得混合物用4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1; 536.0 mg, 2.252 mmol)及(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)甲醇(中間物R19; 546.8 mg, 2.702 mmol)於1:1 THF:DCM (10 mL)中的溶液處理。在環境溫度下攪拌1小時後，真空濃縮反應混合物。藉由二氧化矽層析(使用5-75%己烷-EtOAc作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(404.2 mg, 42%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.08-8.07 (d, 1H), 7.49-7.48 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 0.94-0.89 (m,

2H), 0.85 (s, 9H), 0.76-0.73 (m, 2H), 0.14 (s, 6H)。

中間物P62



1-((4-溴-3-二氯吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇

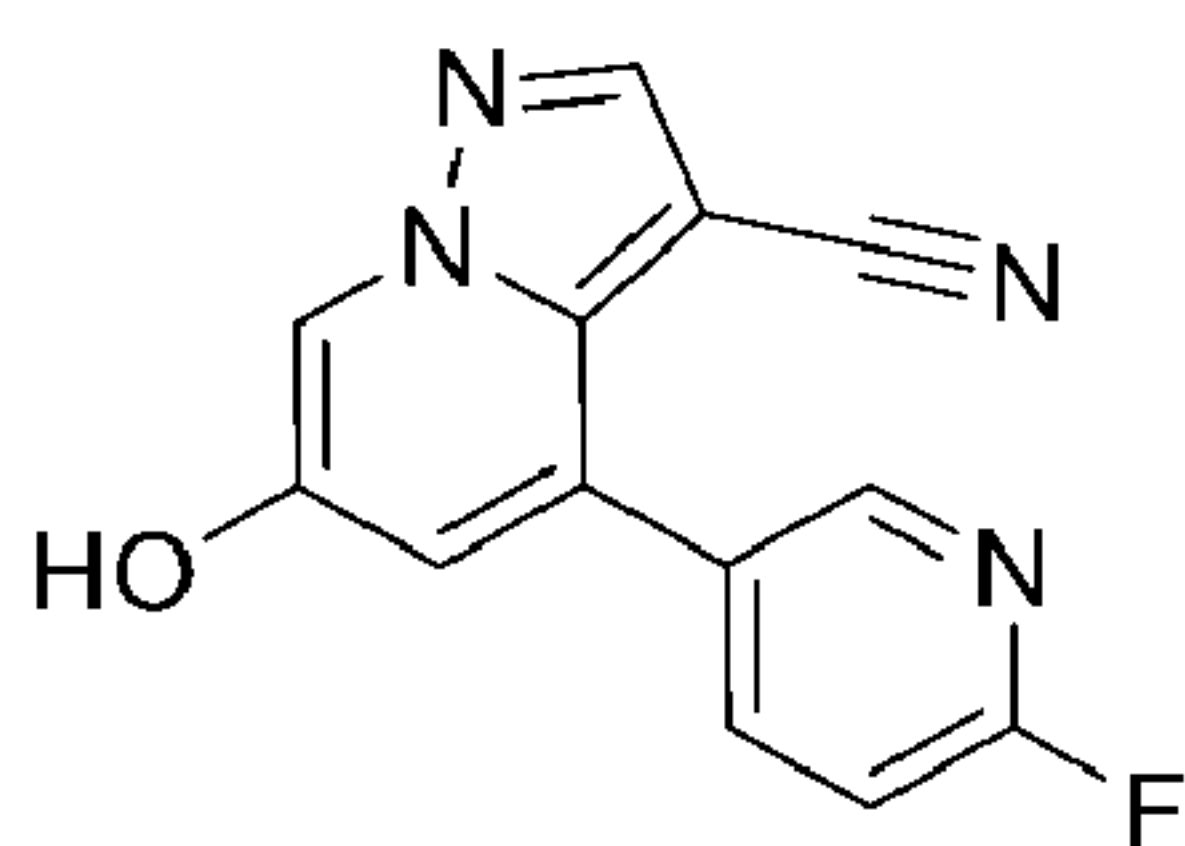
步驟1：製備4-溴-3-氯-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶。4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(中間物P1，部分B，步驟3；15 g，66 mmol)於DCM (100 mL)中的懸浮液用NCS (8.821 g，66.06 mmol)處理，且混合物用音波處理5分鐘。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜之後，引入額外NCS (1.25 g)。攪拌反應混合物額外6小時，接著用Et₂O (100 mL)稀釋，攪拌10分鐘且在環境溫度下音波處理2分鐘。真空過濾所得懸浮液，用Et₂O (2 x 100 mL)沖洗固體。濾液用額外Et₂O (100 mL)稀釋，接著音波處理且真空過濾。將得自兩次過濾之固體合併，得到標題化合物(18.69 g，定量產量)。MS (apci) m/z = 260.9, 263.0 (M+H)。

步驟2：製備4-溴-3-二氯吡啶并[1,5-a]吡啶-6-酚。在N_{2(g)}氛圍下，將(4-溴-3-氯-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(7.59 g，29.0 mmol)懸浮於DCE (290 mL)中，接著緩慢地(5分鐘)用AlCl₃ (11.6 g，87.1 mmol)處理。所得混合物在76°C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用DMA (75 mL)稀釋，引起少量放熱。真空移除DCE，且殘餘物質用水(125 mL)稀釋。水性懸浮液在0°C攪拌30分鐘，接著在真空下冷過濾。固體用冷(0°C)水(50 mL)沖洗，且真空乾燥，得到標題化合物(7.00 g，98%產率)。將粗物質溶解於無水DMA (150 mL)中且經由二氧化矽柱過濾，用額外的無水DMA (7 x 50 mL)沖洗該柱。濾液的一部分(300 mL)轉至步驟3。MS

(apci) $m/z = 246.9, 248.9$ (M+H)。

步驟3：製備1-((4-溴-3-二氯吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇。 4-溴-3-二氯吡啶并[1,5-a]吡啶-6-酚於DMA (300 mL, 17.0 mmol) 中的0.06 M溶液用 $K_2CO_{3(s)}$ (23.5 g, 170 mmol)及2,2-二甲基環氧乙烷 (7.45 mL, 84.9 mmol)處理。在55°C攪拌反應混合物3小時之後，引入額外的2,2-二甲基環氧乙烷 (7.45 mL, 84.9 mmol)。黏滯的反應物在55°C攪拌隔夜，隨後引入第二份 $K_2CO_{3(s)}$ 等分試樣 (10 g, 72.3 mmol)及額外的2,2-二甲基環氧乙烷 (7.45 mL, 84.9 mmol)。反應物在85°C攪拌2小時，以努力驅動反應完成。冷卻至環境溫度後，經由添加1:1飽和 $NH_4Cl_{(aq)}$:水 (200 mL)來淬滅反應混合物。經淬滅之反應混合物用EtOAc洗滌(5次)，且合併之有機萃取物經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物用水 (100 mL)濕磨，且真空過濾收集固體，純淨地得到標題化合物 (2.62 g, 34%產率)。MS (apci) $m/z = 319.0, 321.0$ (M+H)。

中間物P63



4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備6-溴-4-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。 在惰性氛圍 ($N_{2(g)}$)下，在40°C攪拌6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P57；200 g, 873 mmol)於DMA (2494 mL)中的溶液，且用2 M $NaOH_{(aq)}$ (105 mL, 1746 mmol)、接著用水(5 mL；以沖洗加料漏斗)逐滴處理(3滴/秒)。逐滴添加十二烷基硫醇(418 mL, 1746 mmol)(3滴/秒)。所得反應混合物在40°C攪拌2小時。冷卻至環境溫度之後，將反應混合物

傾入冷(約10℃)水(8 L)中，且經由添加10%檸檬酸水溶液將pH調節至約5。被淬滅之反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著在環境溫度下靜置12小時以允許更多沈澱物形成。混合物接著在環境溫度下攪拌1小時，隨後真空過濾，用水(1.5 L)沖洗。將濾餅真空乾燥2小時，接著用庚烷(2 L)濕磨，過濾且真空乾燥，得到標題化合物(181 g，87%產率)。¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 11.81 (br s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.87 (d, 1H)。

步驟2：製備三氟甲烷磺酸6-溴-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基酯。
在惰性氛圍(N_{2(g)})下，6-溴-4-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(步驟1；100 g，420.1 mmol)於DMA (2100 mL)中之冷(4℃)懸浮液緩慢地(10分鐘)用DIEA (146.7 mL，840.2 mmol)處理。冷溶液(2℃)用1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(157.6 g，441.1 mmol)於DMA (80 mL)中之溶液逐滴(3滴/秒)處理。反應混合物在低溫(0-13℃)下攪拌4小時。將反應混合物緩慢地(15分鐘)傾入冰水(8 L)中。被淬滅的反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。所得懸浮液經由布濾紙真空過濾，用刮勺壓實濾餅且用涼水(3 L)沖洗。所得濾餅真空乾燥3天，得到標題化合物(148.5 g，96%產率)。¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 9.60 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.22 (d, 1H)。

步驟3：製備6-溴-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。三氟甲烷磺酸6-溴-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基酯(步驟2；98.5 g，253 mmol)與2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(56.4 g，253 mmol)於二噁烷(2 L)中的冷(0℃)混合物用Ar_(g)鼓泡5分鐘。冷混合物用PdCl₂(dppf) • CH₂Cl₂(8.26 g，10.1 mmol)處理，且再次用Ar_(g)鼓

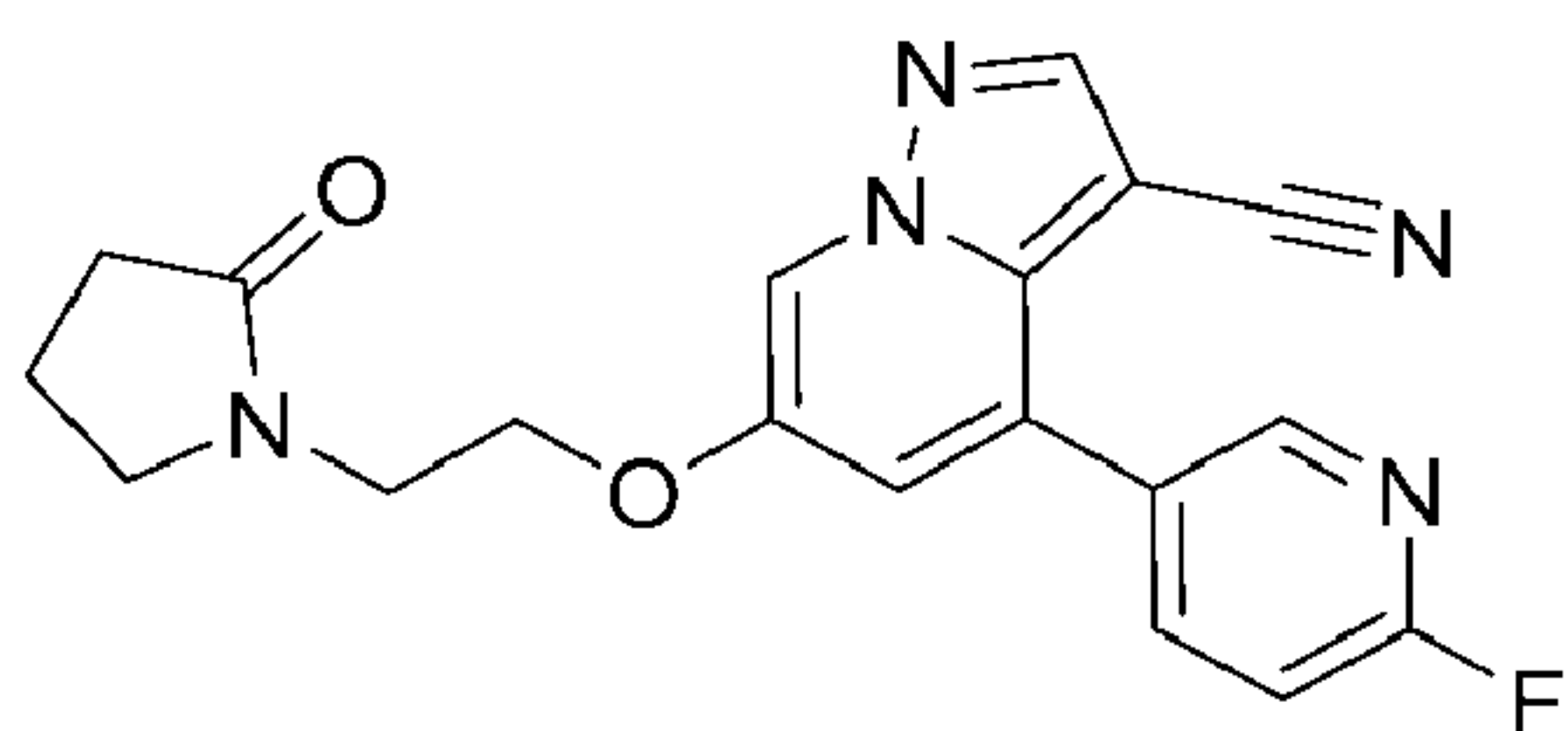
泡5分鐘。所得混合物在0℃攪拌的同時，在惰性氛圍($N_{2(g)}$)下向混合物中添加KOAc (49.6 g, 506 mmol)水(500 mL)溶液。混合物在環境溫度下、在 $N_{2(g)}$ 正壓力下機械攪拌隔夜。將反應混合物傾入水(7 L)中，在環境溫度下攪拌5小時。過濾所得懸浮液，且用MTBE (1 L)沖洗。真空乾燥所得濾餅，得到標題化合物(75 g, 94%產率)。 1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 9.49 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.40 (m, 1H)。

步驟4：製備4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。 6-溴-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(步驟3；55.1 g, 174 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(46.3 g, 182 mmol)及KOAc (51.2 g, 521 mmol)於DMSO (430 mL)中的懸浮液用 $Ar_{(g)}$ 鼓泡10分鐘。反應混合物用 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (1.42 g, 1.74 mmol)處理，且用 $Ar_{(g)}$ 鼓泡額外10分鐘。所得混合物在70℃、在 $N_{2(g)}$ 正壓力下機械攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用1:1 EtOAc:水(4.0 L)稀釋，且攪拌1小時。過濾所得懸浮液。固體依序用水(500 mL)及EtOAc (500 mL)沖洗，且分離兩相濾液。有機層暫時擱置一旁，而水層用EtOAc (2 x 1 L)萃取。合併有機萃取物，用水(2 x 1 L)及鹽水(500 mL)洗滌，接著經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥且過濾。濾液用Si-硫醇樹脂(2 g；以清除殘餘Pd)處理，且在環境溫度下攪拌16小時。過濾懸浮液，用EtOAc沖洗樹脂，且真空濃縮濾液。粗物質經受二氧化矽層析(使用5-60%己烷 - 丙酮作為梯度溶離劑)。將含有所需化合物之溶離份合併且真空濃縮，得到半純物質。藉由在60℃下將一部分物質(12.3 g)溶解於丙酮(120 mL)中而使半純物質分批再結晶。熱溶液用己烷(120 mL)處理，接

著冷卻至環境溫度，隨後在 -18°C 冷凍機中置放2小時。真空過濾冷懸浮液，用環境溫度下的己烷沖洗純固體。在剩餘粗物質上重複此再結晶製程，從而純淨地分離出標題化合物(46.2 g, 73%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99-8.98 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 7.57-7.56 (d, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 1.34 (s, 12H)。

步驟5：製備4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。
4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(步驟4；22.96 g, 57.06 mmol)於THF (315 mL, 0.2 M)中的冷(0°C)溶液用2 M $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (142.6 mL, 285.3 mmol)處理，隨後逐滴添加35 wt% $\text{H}_2\text{O}_{2(\text{aq})}$ (29.97 mL, 342.3 mmol)。所得混合物在 0°C 攪拌3小時，隨後在 0°C 用3 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_{3(\text{aq})}$ (114.1 mL, 342.3 mmol)淬滅。被淬滅的混合物在環境溫度下攪拌16小時，隨後將混合物分配於MTBE (1 L)與水(200 mL)之間。攪拌兩相混合物15分鐘且接著過濾，用額外的水沖洗。分離所得兩相濾液，且得自濾液的有機萃取物用0.1 M $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (200 mL)洗滌。合併水性萃取物，用MTBE (500 mL)洗滌，接著使用固體檸檬酸酸化至約pH 5。所得水性懸浮液用額外的水(250 mL)稀釋，攪拌30分鐘且接著過濾。固體用水沖洗，且真空乾燥，得到標題化合物(11.3 g, 66%產率)。MS (APCI Neg), m/z = 253.0 (M-H)。

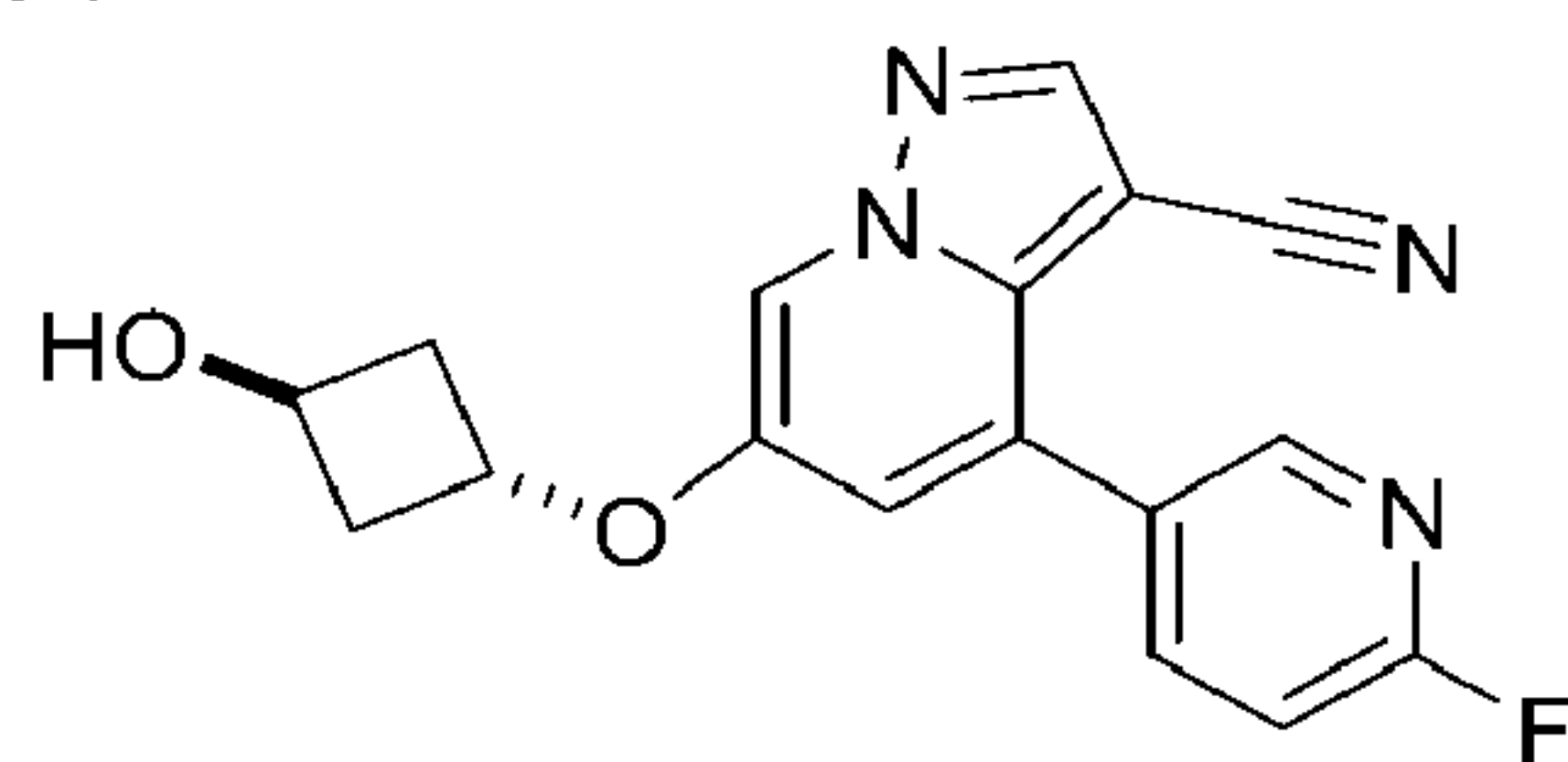
中間物P64



4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P63；200 mg，0.787 mmol)於DMA (6 mL)中的溶液依序用 $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (769 mg，2.36 mmol)及1-(2-氯乙基)吡咯啶-2-酮(139 mg，0.944 mmol)處理。反應混合物在密封容器中、在100℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，所得混合物分配於水與DCM之間，接著用DCM萃取(3次)。合併之有機萃取物用鹽水洗滌(1次)，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/具有0.1% NH_4OH 之DCM作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(115 mg，34%產率)。MS (apci), $m/z = 366.1$ (M+H)。

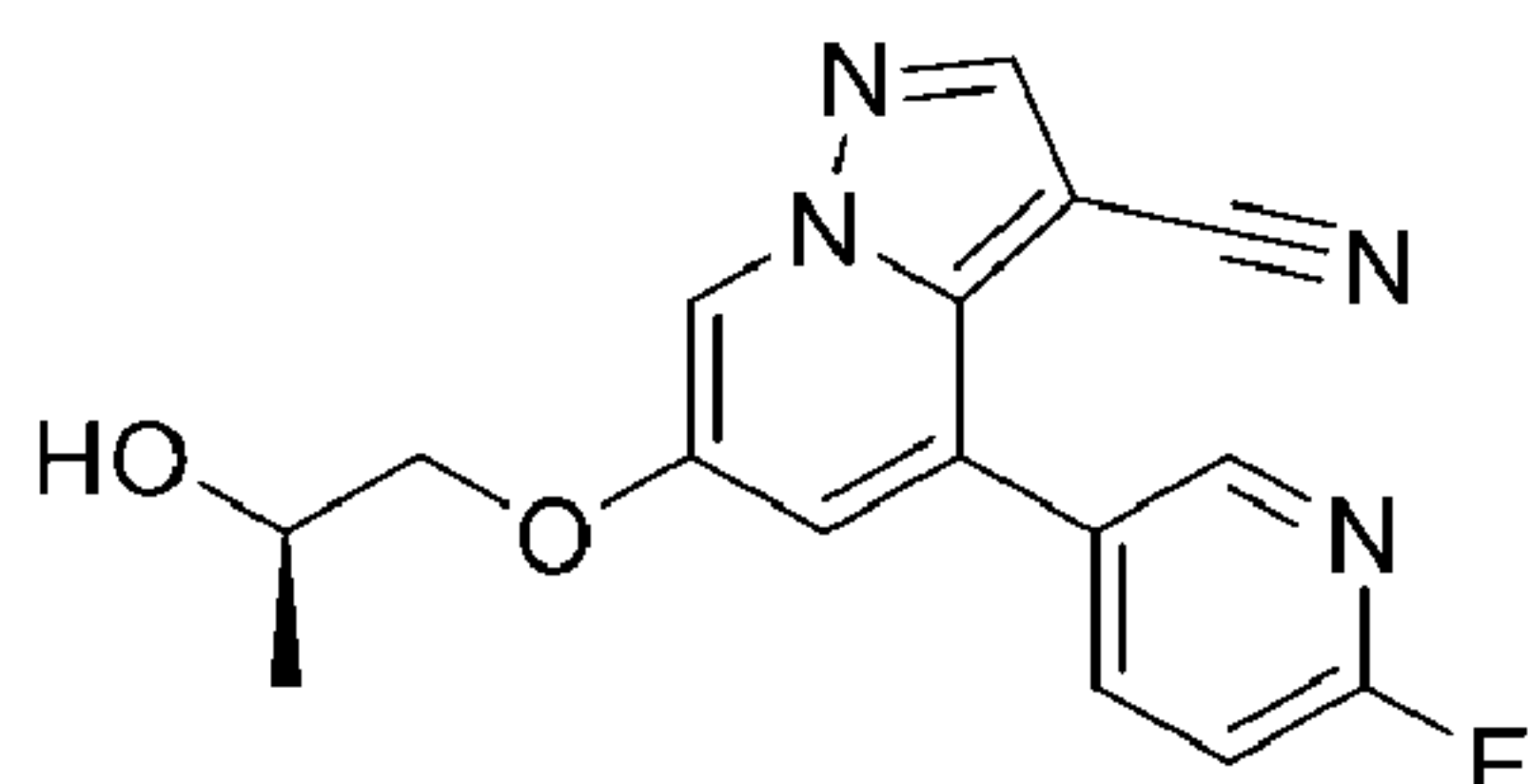
中間物P65



4-(6-氟吡啶-3-基)-6-((1r,3r)-3-羥基環丁氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

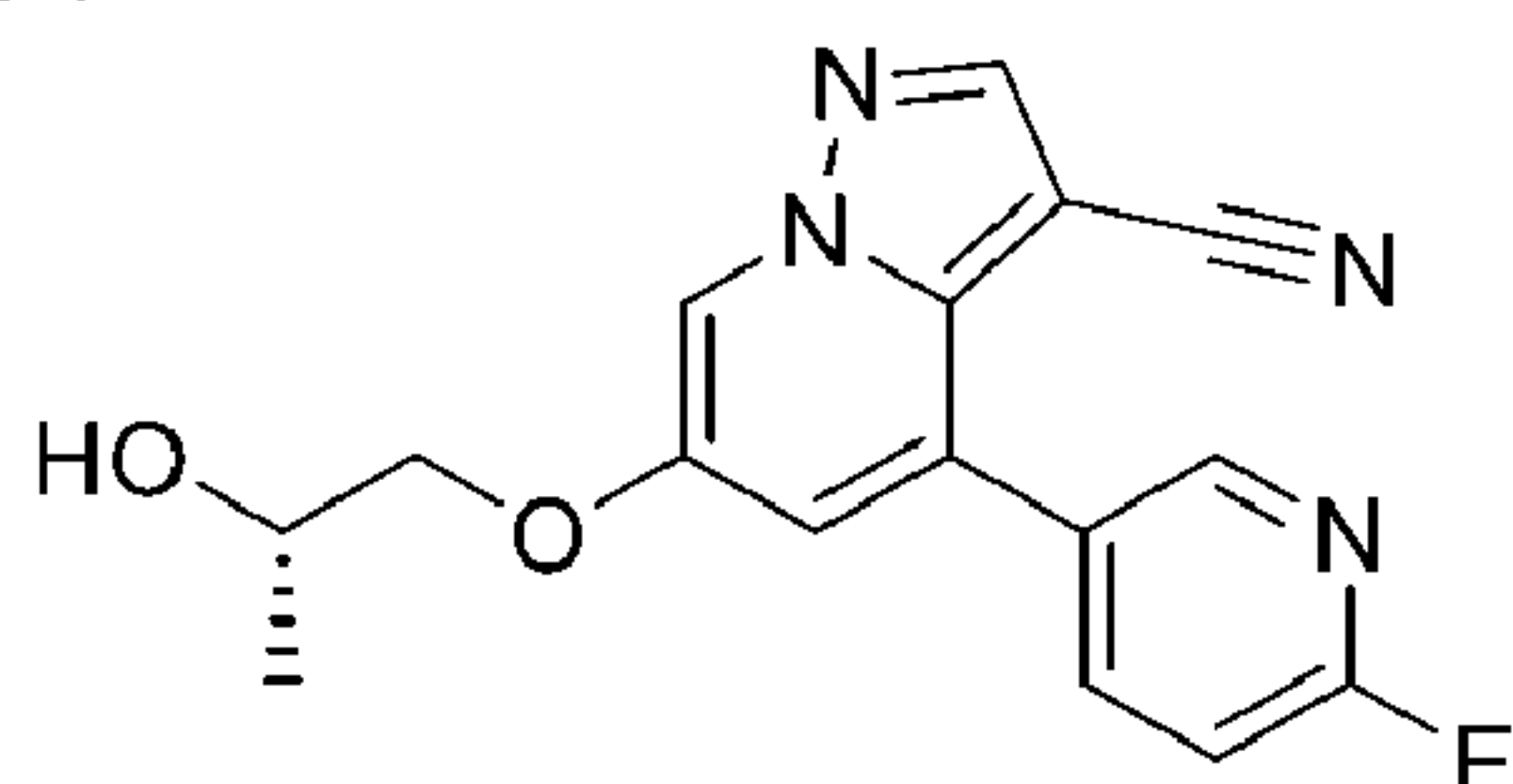
4-溴-6-((1r,3r)-3-羥基環丁氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P58；0.100 g，0.325 mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(629 mg，2.82 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (217 mg，0.188 mmol)於二噁烷(1 mL)中的混合物用 $\text{Ar}_{(g)}$ 鼓泡1分鐘，接著用2 M $\text{K}_2\text{CO}_{3(aq)}$ (0.470 mL，0.974 mmol)處理。所得混合物用 $\text{Ar}_{(g)}$ 鼓泡3分鐘，隨後密封反應容器。在90℃攪拌混合物3天。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用40% EtOAc/己烷作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(96 mg，91%產率)。MS (apci) $m/z = 325.1$ (M+H)。

中間物P66

**(R)-4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈**

在壓力管中，(R)-4-溴-6-(2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P59；365 mg，1.23 mmol)於二噁烷(6 mL)中的溶液用2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(330 mg，1.48 mmol)及2 M Na₂CO_{3(aq)}(1849 μL，3.70 mmol)處理，接著用N_{2(g)}鼓泡5分鐘。所得混合物用Pd(PPh₃)₄ (35.6 mg，0.0308 mmol)處理，接著再次用N_{2(g)}鼓泡5分鐘，隨後密封容器。在80℃攪拌反應混合物22小時。冷卻至環境溫度後，混合物用水(25 mL)稀釋且攪拌1小時。所得懸浮液真空過濾且收集固體，純淨地得到標題化合物(229 mg，60%產率)。MS (apci) m/z = 313.1 (M+H)。

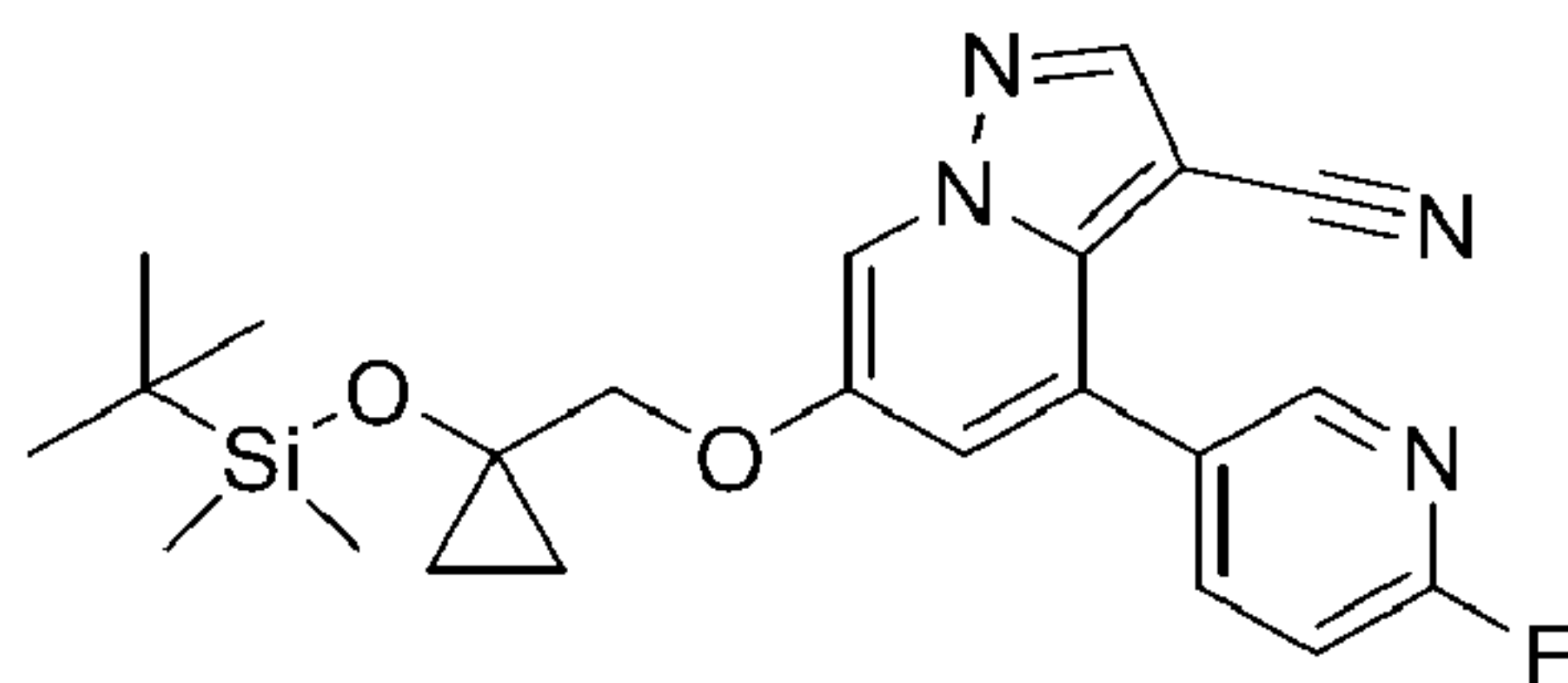
中間物P67

**(S)-4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈**

在壓力管中，(S)-4-溴-6-(2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P60；357 mg，1.21 mmol)於二噁烷(6 mL)中的溶液用2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(323 mg，1.45 mmol)處理，且2 M Na₂CO_{3(aq)}(1808 μL，3.62 mmol)用N_{2(g)}鼓泡5分鐘。所得混合物用Pd(PPh₃)₄ (34.8 mg，0.0301 mmol)處理，接著再次用N_{2(g)}鼓泡

5分鐘，隨後密封容器。在80℃攪拌反應混合物22小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用水(25 mL)稀釋且攪拌1小時。所得懸浮液真空過濾且收集固體，純淨地得到標題化合物(191 mg，51%產率)。MS (apci) m/z = 313.1 (M+H)。

中間物P68

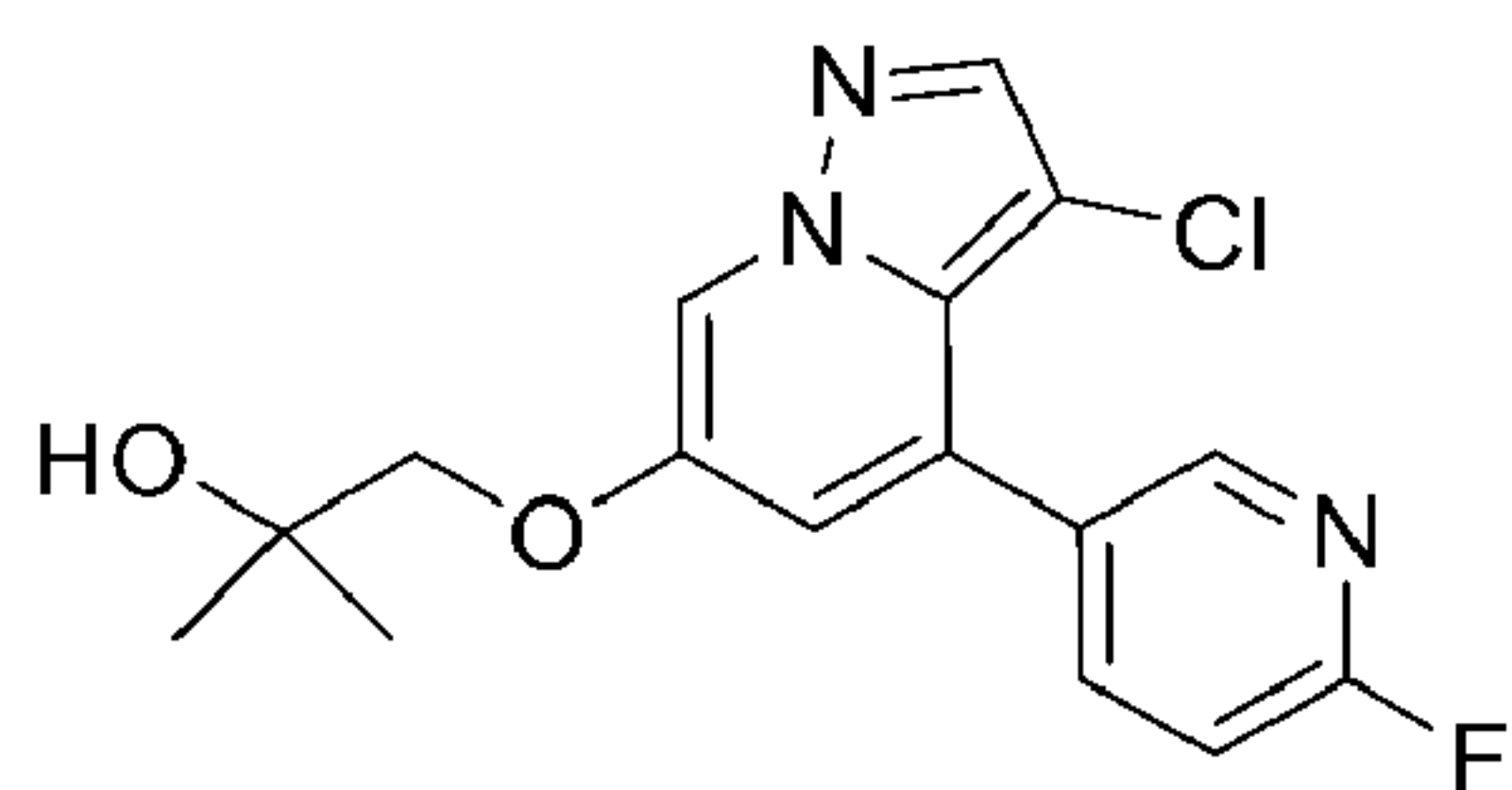


6-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)甲氧基)-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-溴-6-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P61；404.2 mg，0.9569 mmol)於4:1二噁烷:水(10 mL)中的溶液用2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(234.8 mg，1.053 mmol)、Pd(PPh₃)₄(110.6 mg，0.09569 mmol)及K₂CO_{3(s)}(396.8 mg，2.871 mmol)處理。所得混合物用Ar_(g)鼓泡，隨後密封反應容器。在90℃攪拌混合物16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用4:1 DCM:iPrOH稀釋，用水洗滌(1次)，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用5-75%己烷-EtOAc作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(292.6 mg，70%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.39 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18-8.17 (d, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.20-7.19 (d, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.80-0.75 (m, 2H), 0.14 (s, 6H)。

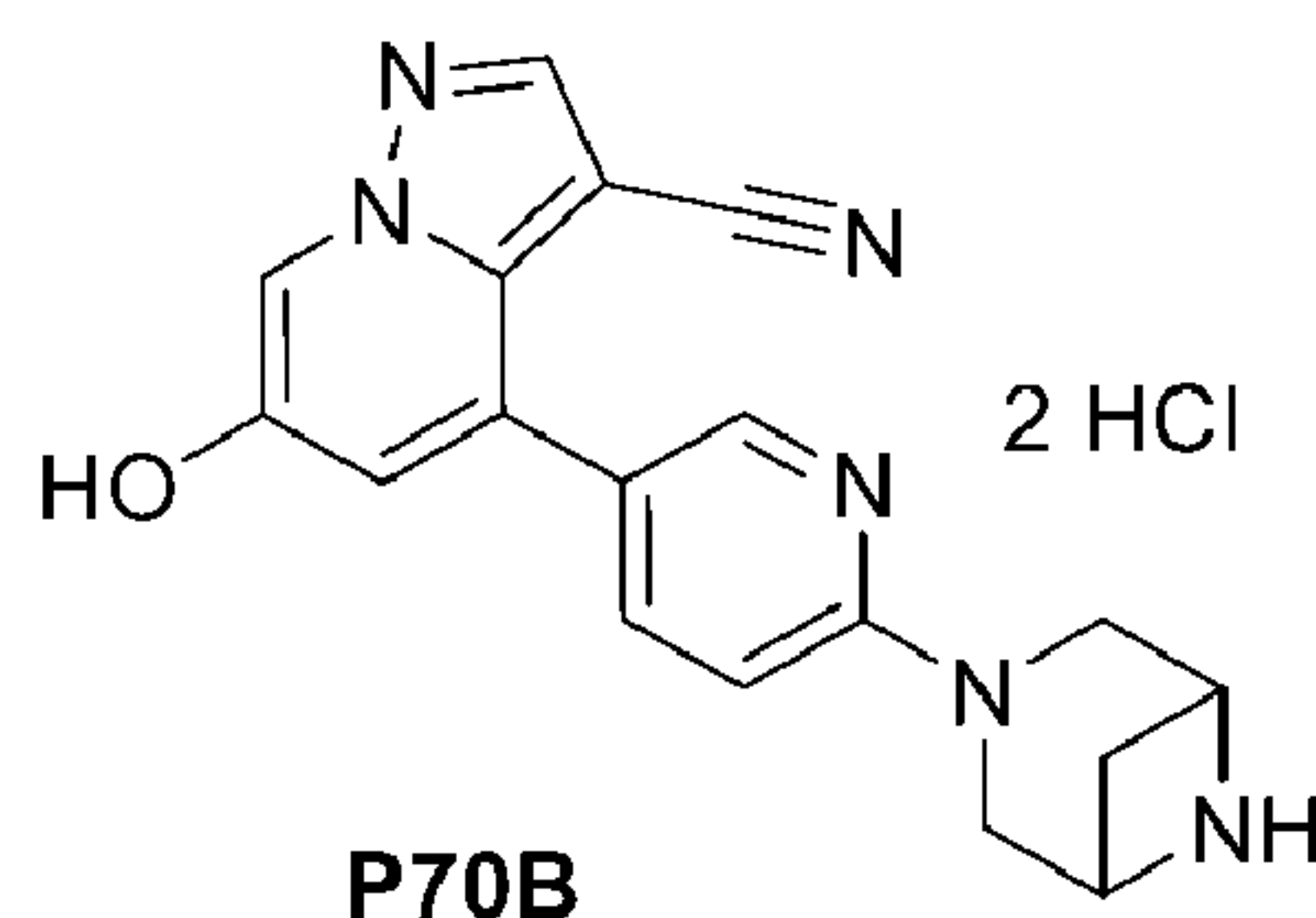
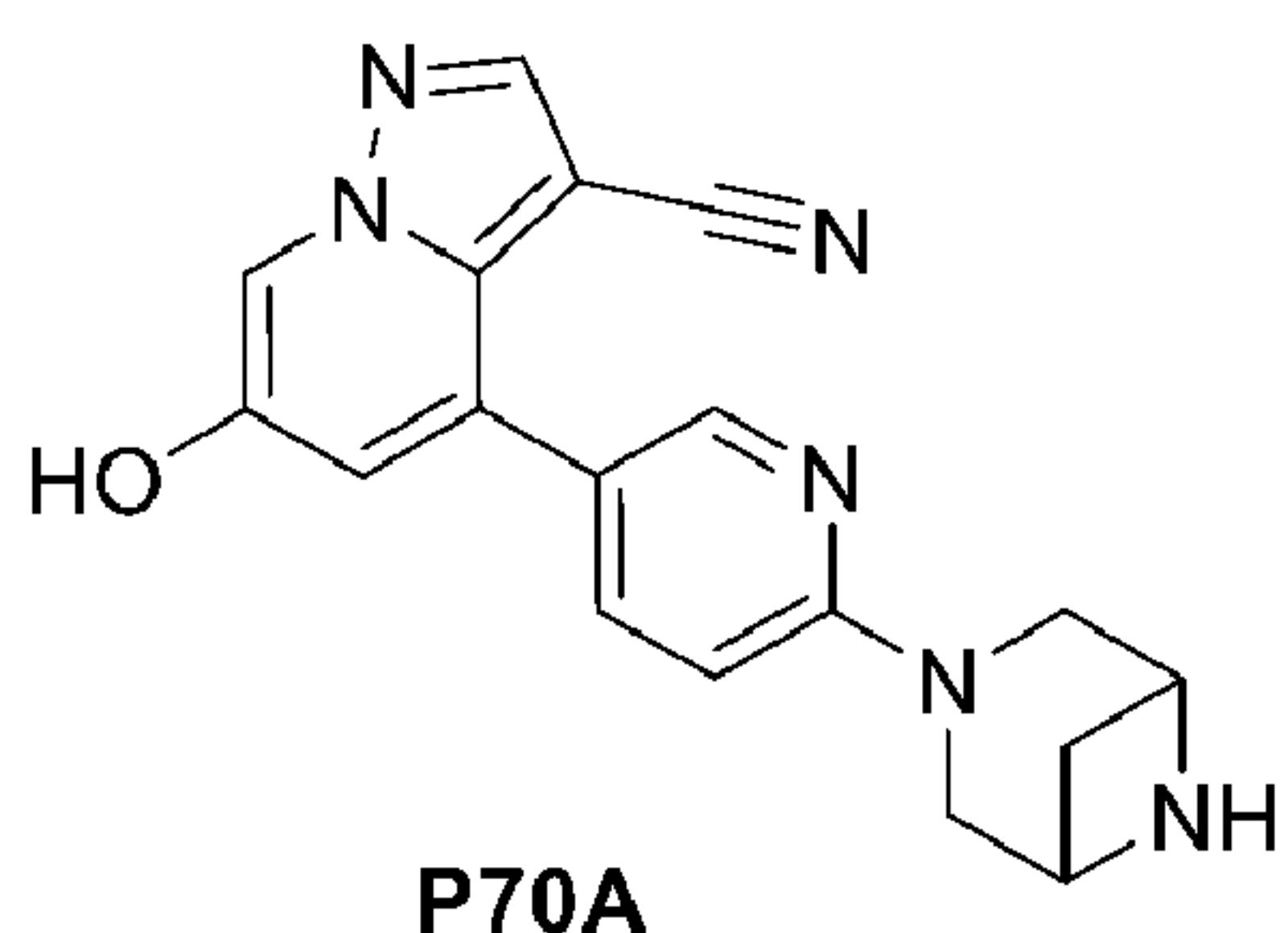
中間物P69



1-((3-氯-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇

在壓力容器中，1-((4-溴-3-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(中間物P61；1.44 g，4.51 mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(1.51 g，6.76 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (260 mg，0.225 mmol)於二噁烷(50 mL)中的混合物用2 M Na₂CO_{3(aq)}(15 mL，27 mmol)處理。所得混合物用N_{2(g)}鼓泡10分鐘，隨後密封容器。在90℃攪拌反應混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，所得混合物用水(75 mL)稀釋，且用MTBE (3 x 75 mL)萃取。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(370 mg，25%產率)。MS (apci) m/z = 336.1 (M+H)。

中間物P70A：4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈及中間物P70B：4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽



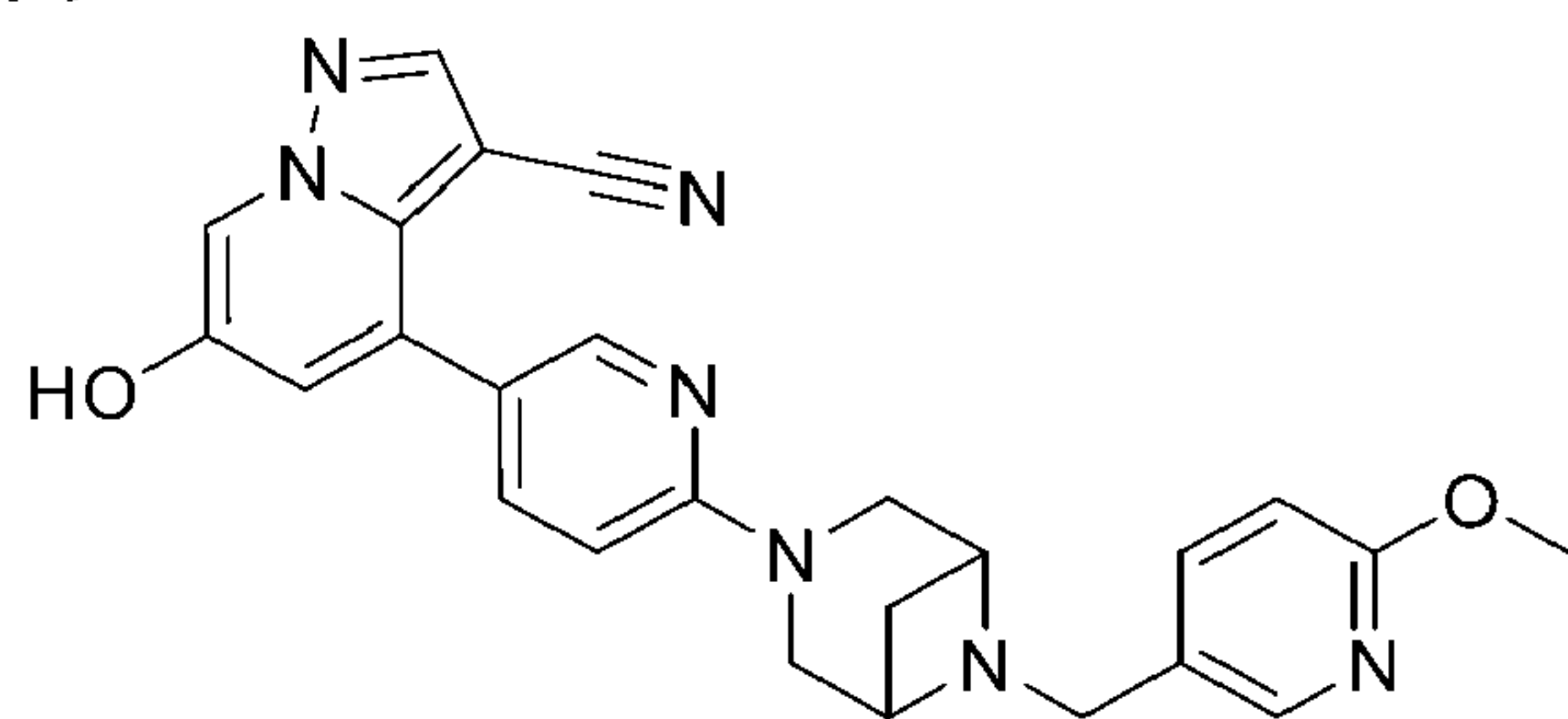
步驟1. 製備3-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羥基

吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P63**; 1.256 g, 4.941 mmol)及3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(1.371 g, 6.917 mmol)於DMSO (6 mL)中的溶液用DIEA (1.721 mL, 9.881 mmol)處理。密封反應容器，且在60℃攪拌混合物24小時。引入額外的3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(0.586 g)，且在60℃下攪拌反應混合物72小時。冷卻至環境溫度後，將反應混合物傾入水(60 mL)中，且所得懸浮液真空過濾。收集固體，接著溶解於EtOAc中，經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。單獨地，水性濾液用4:1 DCM:iPrOH反萃取(4次)，且將合併之有機萃取物真空濃縮。得自過濾的粗殘餘物與固體均藉由二氧化矽層析(使用0-95% DCM:丙酮作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(1.0 g, 49%產率)。MS (apci), m/z = 433.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈及4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。將3-(5-(3-氰基-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.40 mmol)溶解於1:1 TFA:DCM (5 mL)中的溶液用DCM (5 mL)稀釋且在環境溫度下攪拌45分鐘。真空濃縮所得混合物，且使殘餘物分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。兩相混合物用4:1 DCM:iPrOH萃取(3次)，且合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾，且真空濃縮，得到**中間物P70A**：4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(322.9 mg, 40%產率)。MS (apci), m/z = 333.1 (M+H)。單獨地，真空濃縮NaHCO_{3(aq)}萃取物，且將殘餘物溶解於4:1 DCM:iPrOH中。真空過濾懸浮液且濾液經無水

Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾，且真空濃縮。將此殘餘物溶解於MeOH中且用濃HCl (10 mL)處理。將懸浮液過濾且真空濃縮以移除MeOH，隨後用MeOH (10 mL)及MTBE (40 mL)稀釋。所得懸浮液經音波處理幾分鐘，接著過濾。固體用MTBE沖洗且真空乾燥，得到**中間物P70B**：4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(450.7 mg，46%產率)。MS (apci), m/z = 333.2 (M+H)。

中間物P71

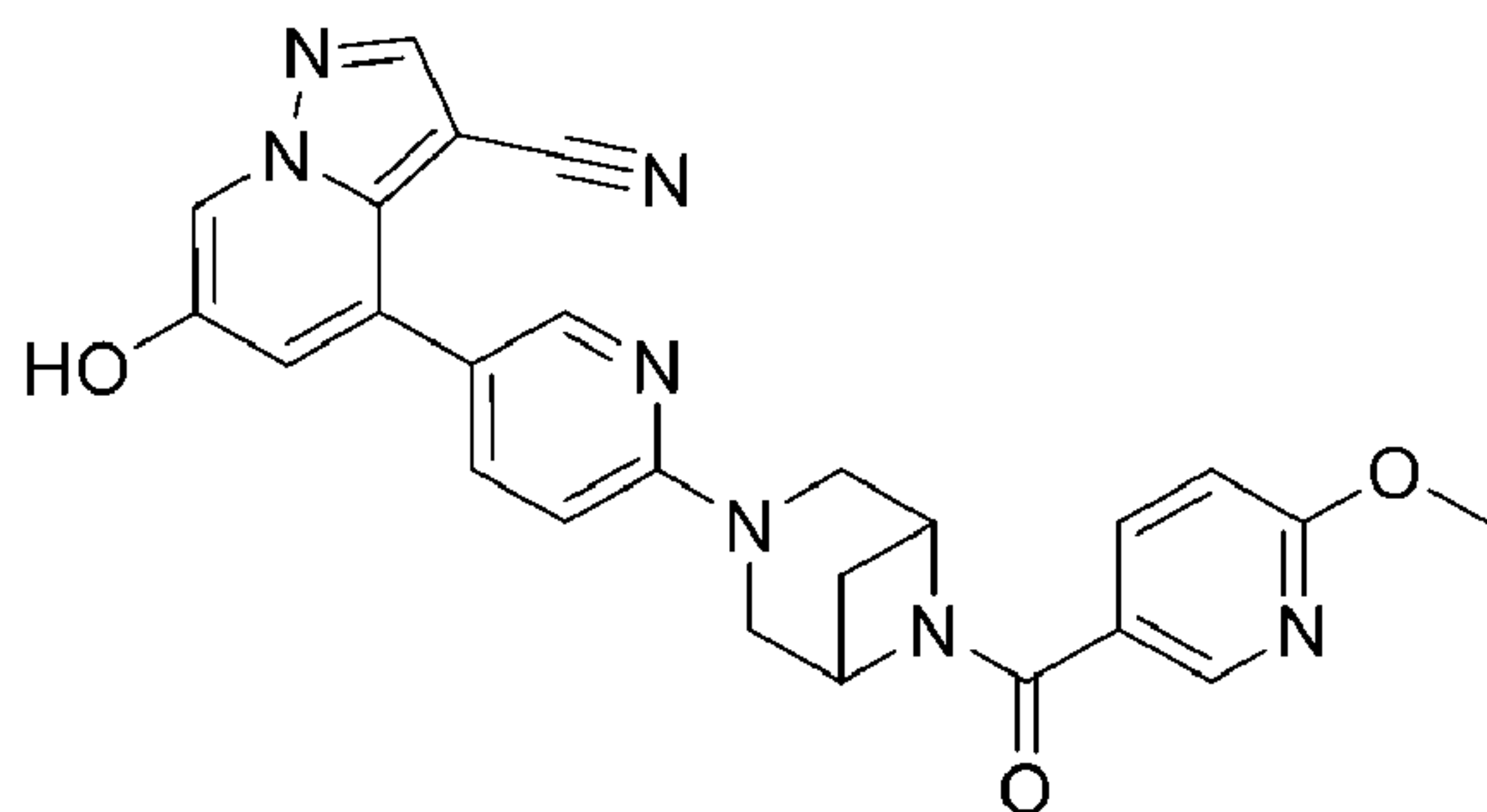


6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P70B**；322.9 mg，0.9715 mmol)於DCM (10 mL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(137.1 mg，1.943 mmol)及2滴冰乙酸處理。混合物在環境溫度下攪拌15分鐘，接著用NaBH(AcO)₃(514.8 mg，2.429 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，隨後引入額外的6-甲氧基菸鹼醛(34 mg)及NaBH(AcO)₃(103 mg)。攪拌所得混合物直至LCMS指示起始物質耗盡，隨後濃縮混合物。殘餘物用4:1 DCM:iPrOH稀釋且用水萃取(2次)。合併的水性萃取物用4:1 DCM:iPrOH反萃取(3次)。合併有機萃取物，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。TFA鹽用4:1 DCM:iPrOH稀釋且用

飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 萃取。水性萃取物用4:1 DCM:iPrOH洗滌(3次)，接著將合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(27.4 mg，6%產率)。MS (apci) $m/z = 454.2$ (M+H)。

中間物P72

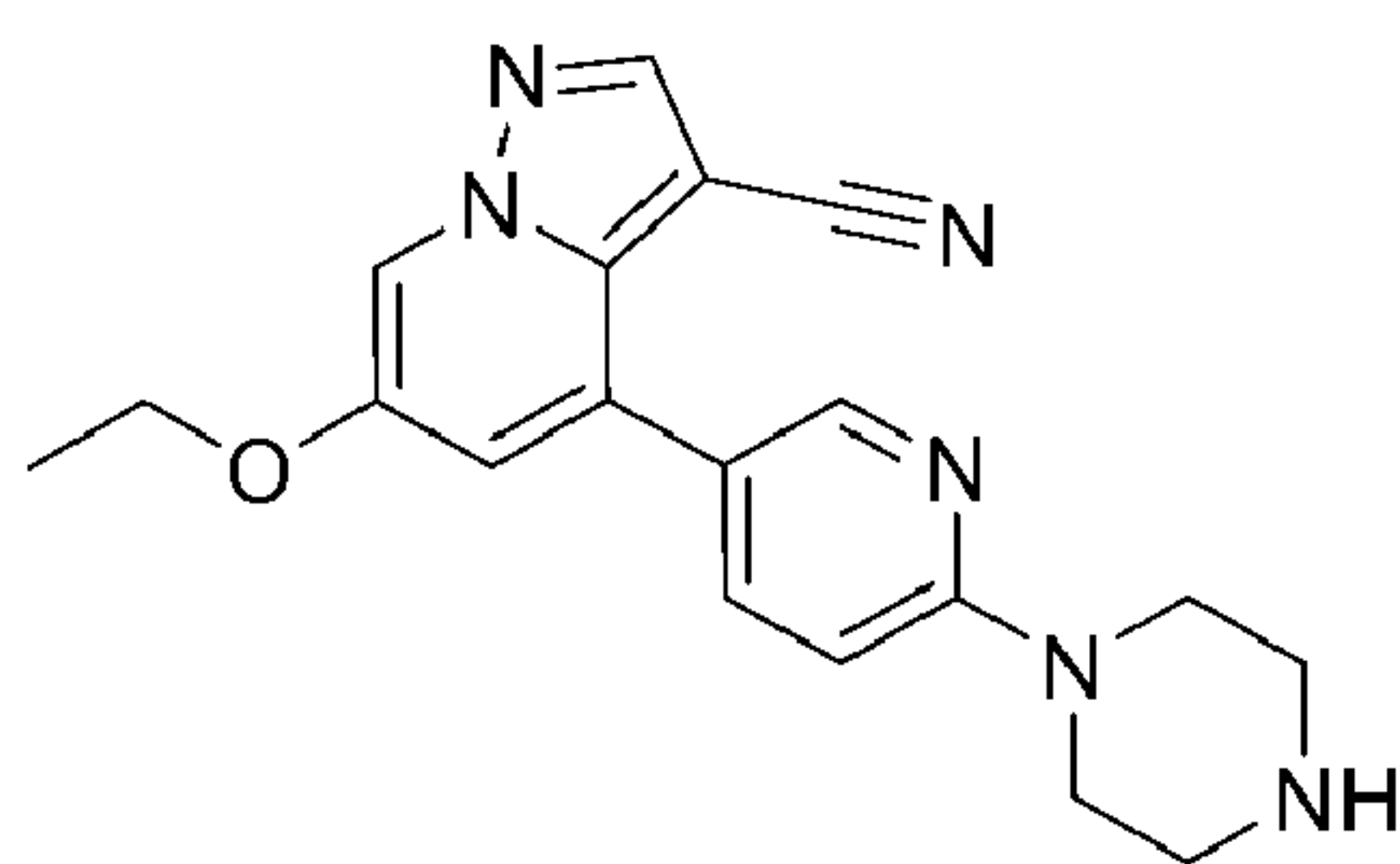


6-羥基-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)

吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P70B；187.7 mg，0.5647 mmol)於DCM (11.3 mL)中的溶液用2-甲氧基-5-吡啶甲酸(86.48 mg，0.5647 mmol)處理，HATU (257.7 mg，0.6776 mmol)及DIEA (393.5 μL ，2.259 mmol)。所得混合物在環境溫度下維持16小時，隨後依序引入額外的2-甲氧基-5-吡啶甲酸(43.23 mg，0.2824 mmol)及DIEA (199 μL ，1.13 mmol)。反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於EtOAc中且用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ 洗滌。有機萃取物直接藉由二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(68.6 mg，26%產率)。MS (apci) $m/z = 468.2$ (M+H)。

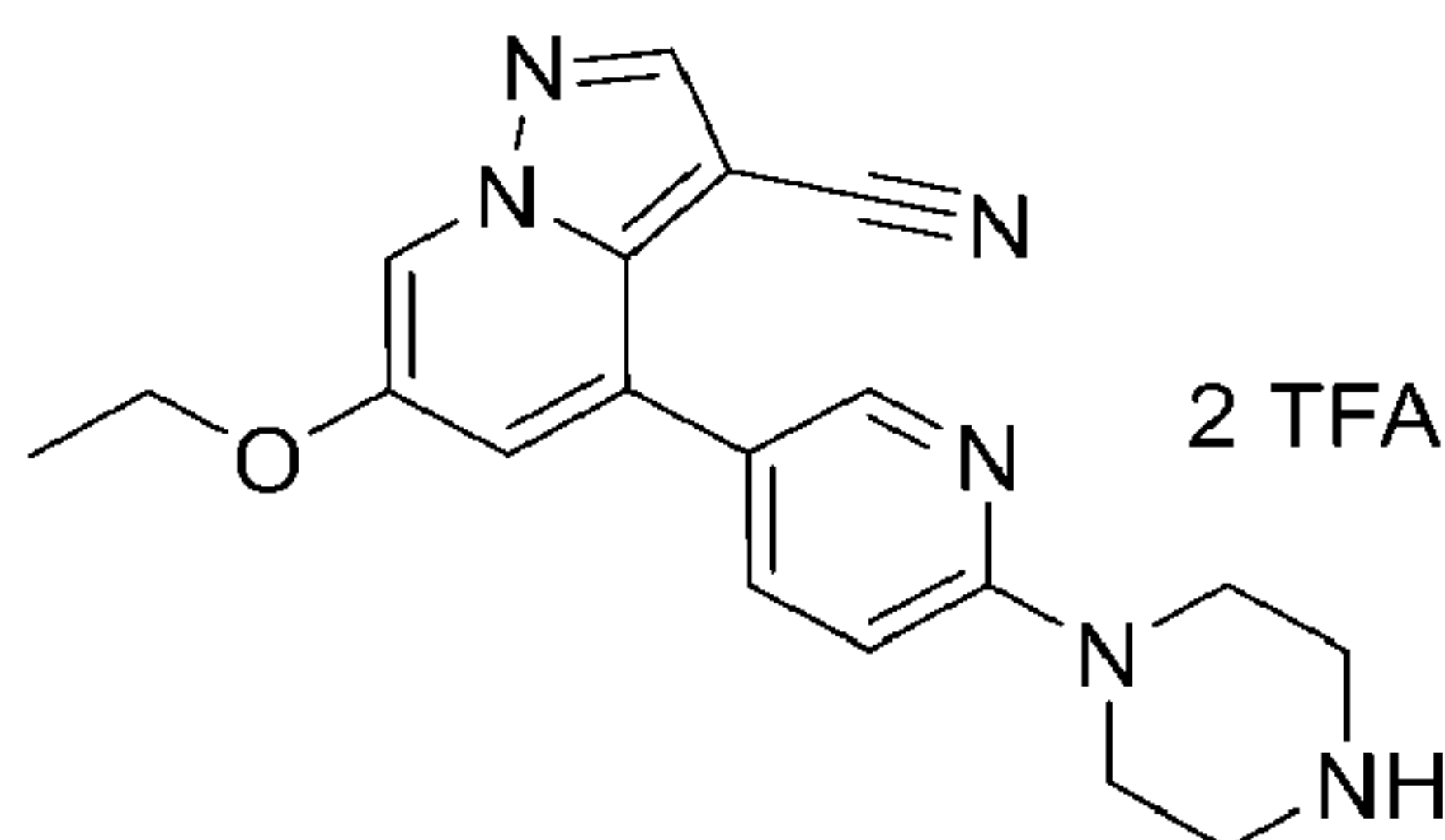
中間物P73



6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6；255.7 mg，0.9058 mmol)於DMSO (3.6 mL)中的溶液用1-哌嗪甲酸第三丁酯(337.4 mg，1.812 mmol)及DIEA (315.6 μ L，1.812 mmol)處理，且接著在90℃攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋，且依序用水(3次)及鹽水(1次)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。將粗殘餘物溶解於1:1 DCM:TFA (5.0 mL)中。在環境溫度下攪拌30分鐘後，真空濃縮混合物。藉由C18逆相層析(使用5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化殘餘物。將含有所需化合物之溶離份合併，溶解於4:1 DCM:iPrOH中，且接著用飽和NaHCO_{3(aq)}萃取。有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(261.9 mg，83%產率)。MS (apci) m/z = 349.2 (M+H)。

中間物P74

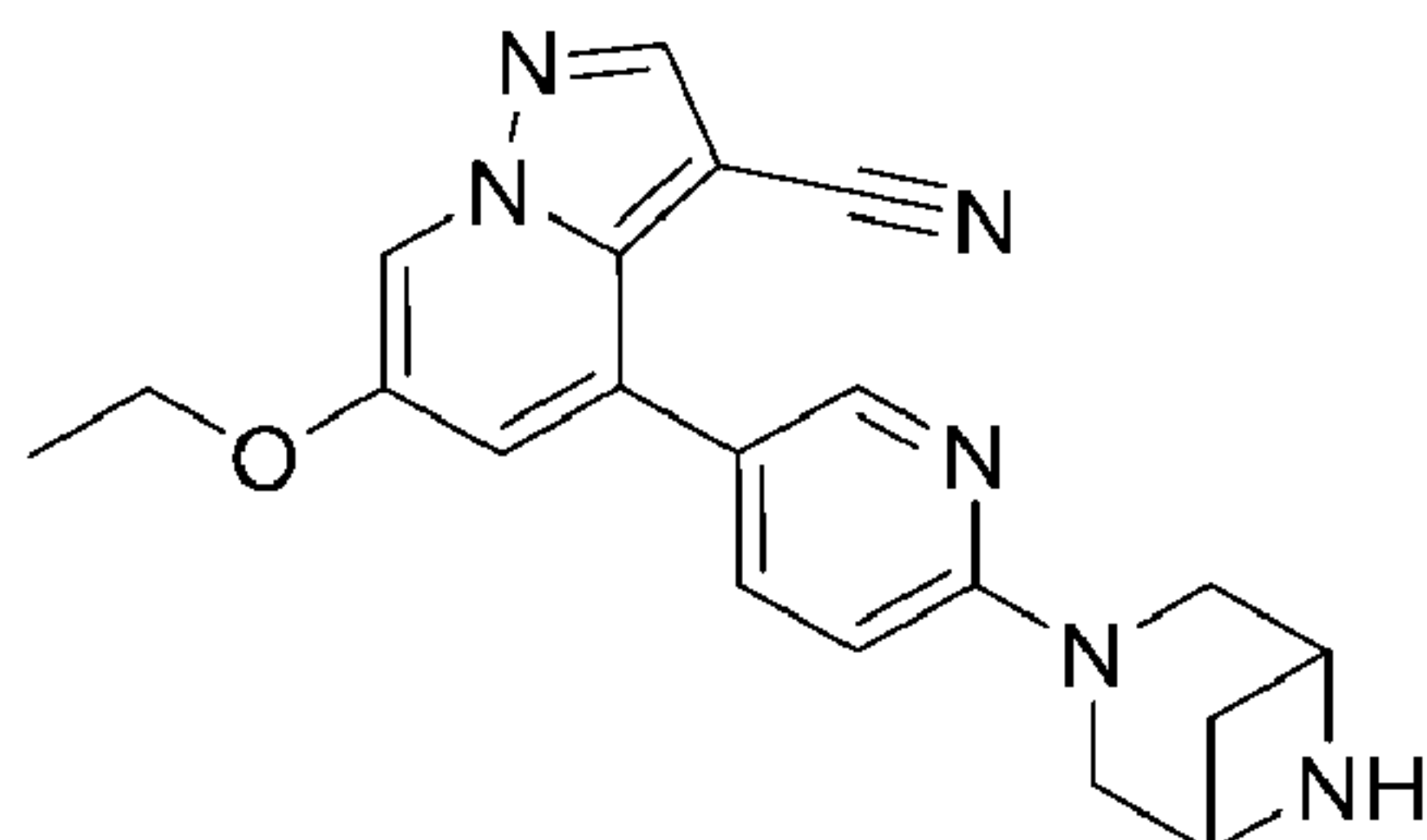


6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

用TFA (2 mL)處理4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡

啖-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**實例29**，413 mg，0.921 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌1小時之後，真空濃縮混合物，純淨地得到標題化合物(定量產量)。MS (apci) $m/z = 349.2$ (M+H)。

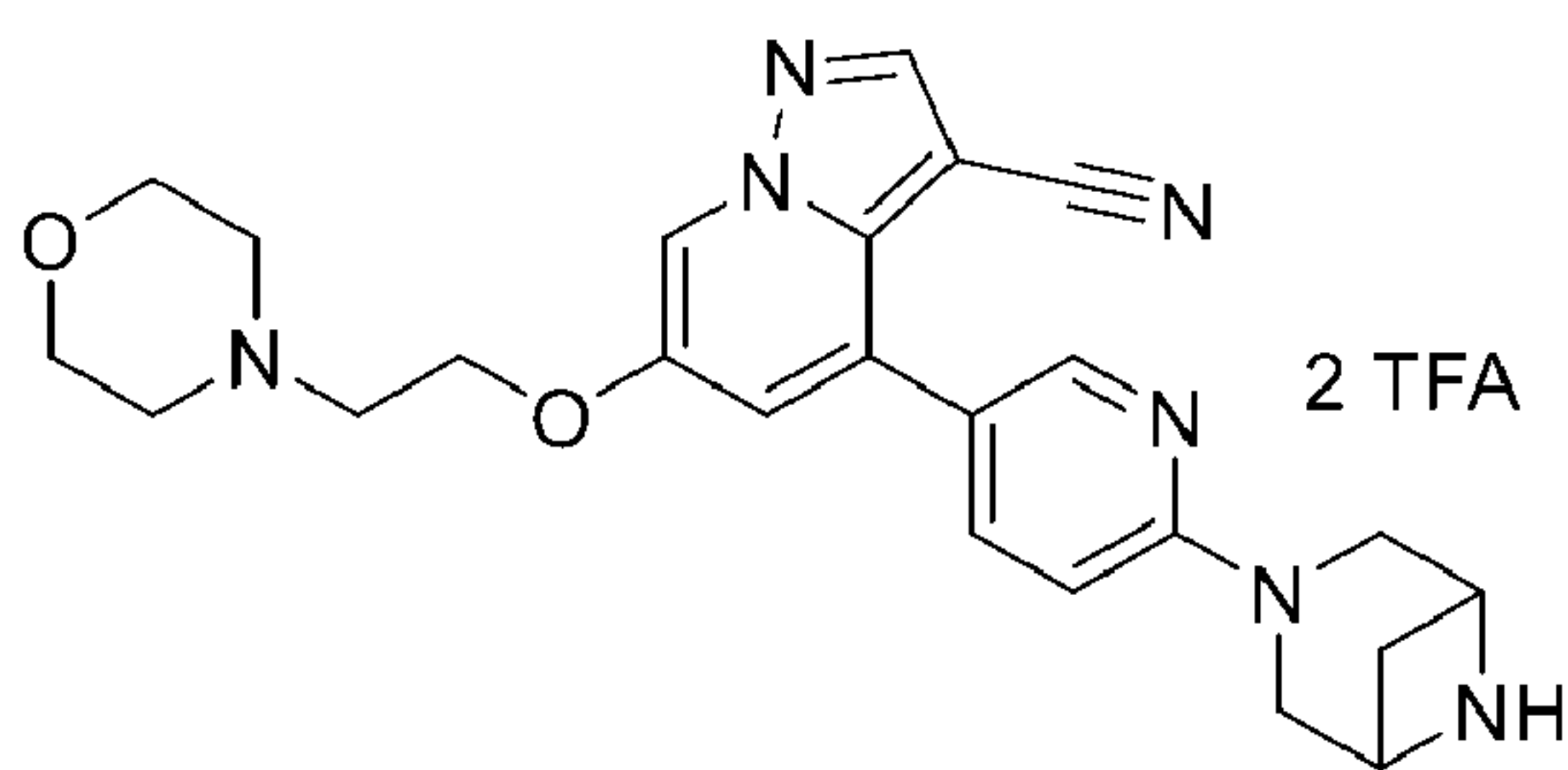
中間物P75



4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P6**；347 mg，1.23 mmol)及3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(176.6 mg，0.8908 mmol)於DMSO (0.8 mL)中的混合物用DIEA (221.7 μ L，1.273 mmol)處理。混合物在密封容器中、在60°C攪拌3天。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋，且用水(3次)及鹽水(1次)萃取。有機萃取物接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地提供3-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。將此物質懸浮於DCM (1.0 mL)中，且用1:1 TFA:DCM (0.25 mL)處理。在環境溫度下攪拌7小時後，真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於4:1 DCM:iPrOH中，且用飽和 $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ 萃取。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(67.1 mg，29%產率)。MS (apci) $m/z = 361.2$ (M+H)。

中間物P76

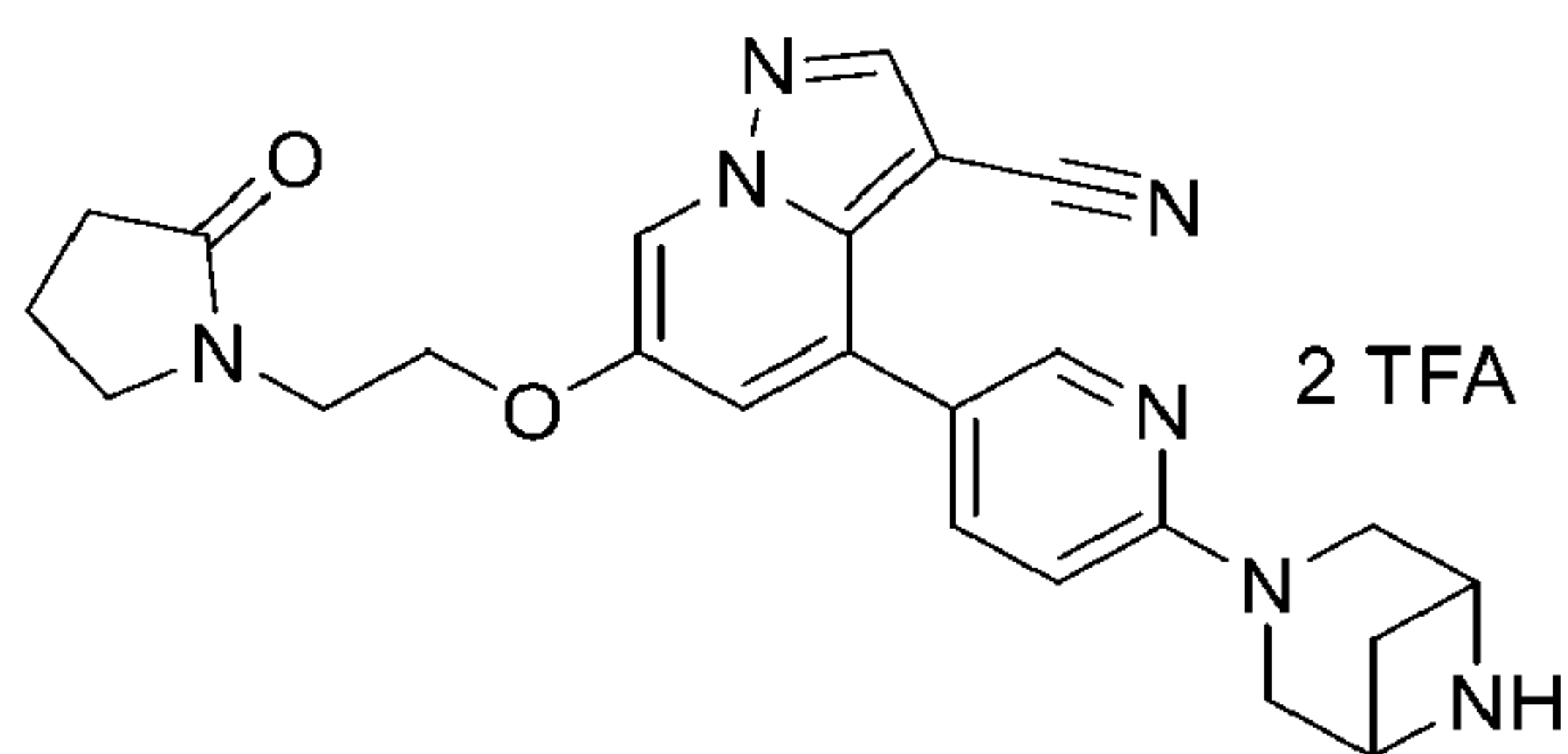


4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。3-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物P4；350 mg，0.809 mmol)於DMA (4046 μ L)中的溶液依序用 $K_2CO_3(s)$ (336 mg，2.43 mmol)及4-(2-氯乙基)嗎啉(218 μ L，1.62 mmol)處理。反應混合物在密封容器中、在50 $^{\circ}C$ 攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，接著用水(10 mL)稀釋。所得懸浮液真空過濾，固體用水(2 $\times$ 10 mL)沖洗，接著用 Et_2O (2 $\times$ 10 mL)沖洗。真空乾燥固體，得到標題化合物(380 mg，86%產率)。MS (apci) m/z = 546.3 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。3-(5-(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(步驟1；380 mg，0.696 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用TFA (2 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌10分鐘，且接著真空濃縮，純淨地得到標題化合物(400 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 446.2 (M+H)。

中間物P77

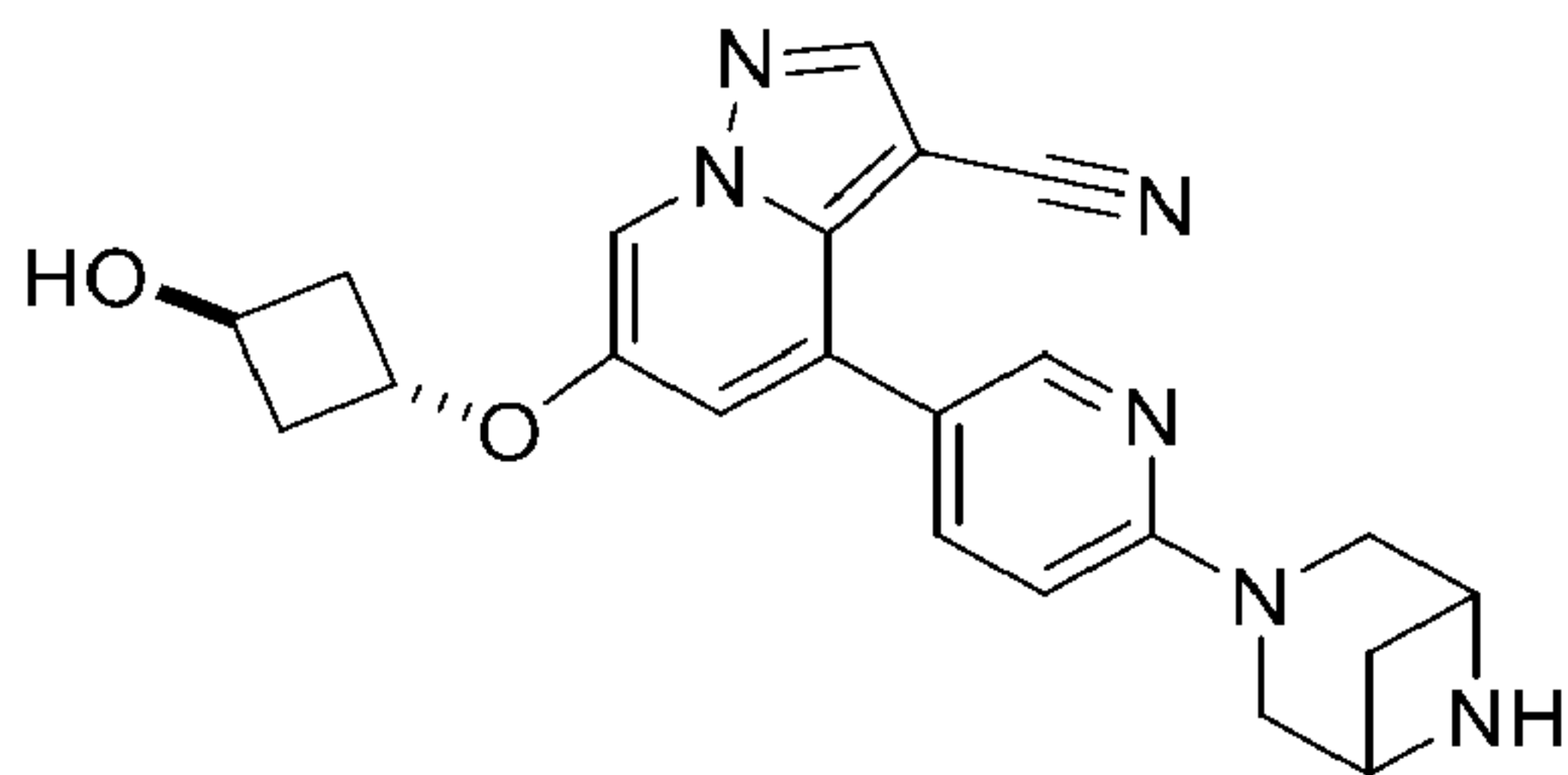


4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P64；115 mg，0.315 mmol)、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(93.6 mg，0.472 mmol)及K₂CO_{3(s)}(218 mg，1.57 mmol)於DMSO (630 μL)中的混合物在60℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，使反應混合物分配於水與DCM之間，接著用DCM萃取(5次)。合併之有機萃取物用鹽水洗滌(1次)，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷，接著0-10% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(85 mg，30%產率)。MS (apci) m/z = 544.3 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。3-(5-(3-氰基-6-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(步驟1；85 mg，0.094 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用TFA (1 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著真空濃縮，純淨地得到標題化合物(63 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 444.2 (M+H)。

中間物P78



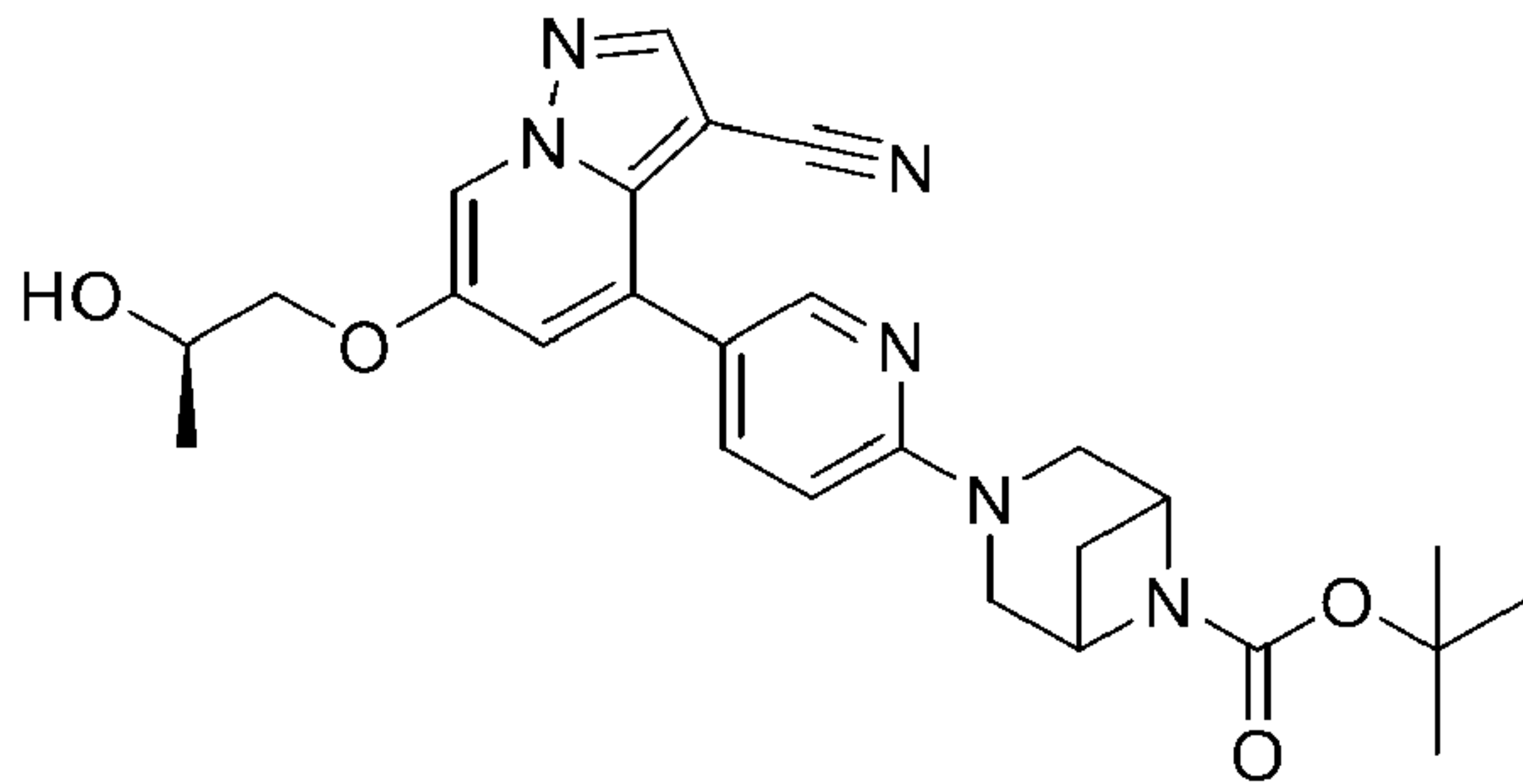
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1r, 3r)-3-羥基環丁氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備3-(5-(3-氟基-6-((1r, 3r)-3-羥基環丁氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。4-(6-氟吡啶-3-基)-6-((1r,3r)-3-羥基環丁氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P65；50 mg，0.15 mmol)、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(0.046 g，0.23 mmol)及K₂CO_{3(s)}(0.11 g，0.77 mmol)於DMSO (0.25 mL)中的混合物在85℃攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，用水(1 mL)稀釋，且用DCM (3 mL)萃取。有機萃取物藉由二氧化矽層析(使用10%丙酮/具有0.05% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(56 mg，61%產率)。MS (apci) m/z = 503.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁氧基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈。3-(5-(3-氰基-6-((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁氧基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(步驟1；56 mg，0.095 mmol)於DCM (0.5 mL)中的溶液用TFA (0.11 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌4小時，且接著真空濃縮。經由添加1 M NaOH將殘餘物pH調節至pH 14。水性混合物用固體NaCl鹽析，接著用CHCl₃ (2 x 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物。

(55 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 403.2$ (M+H)。

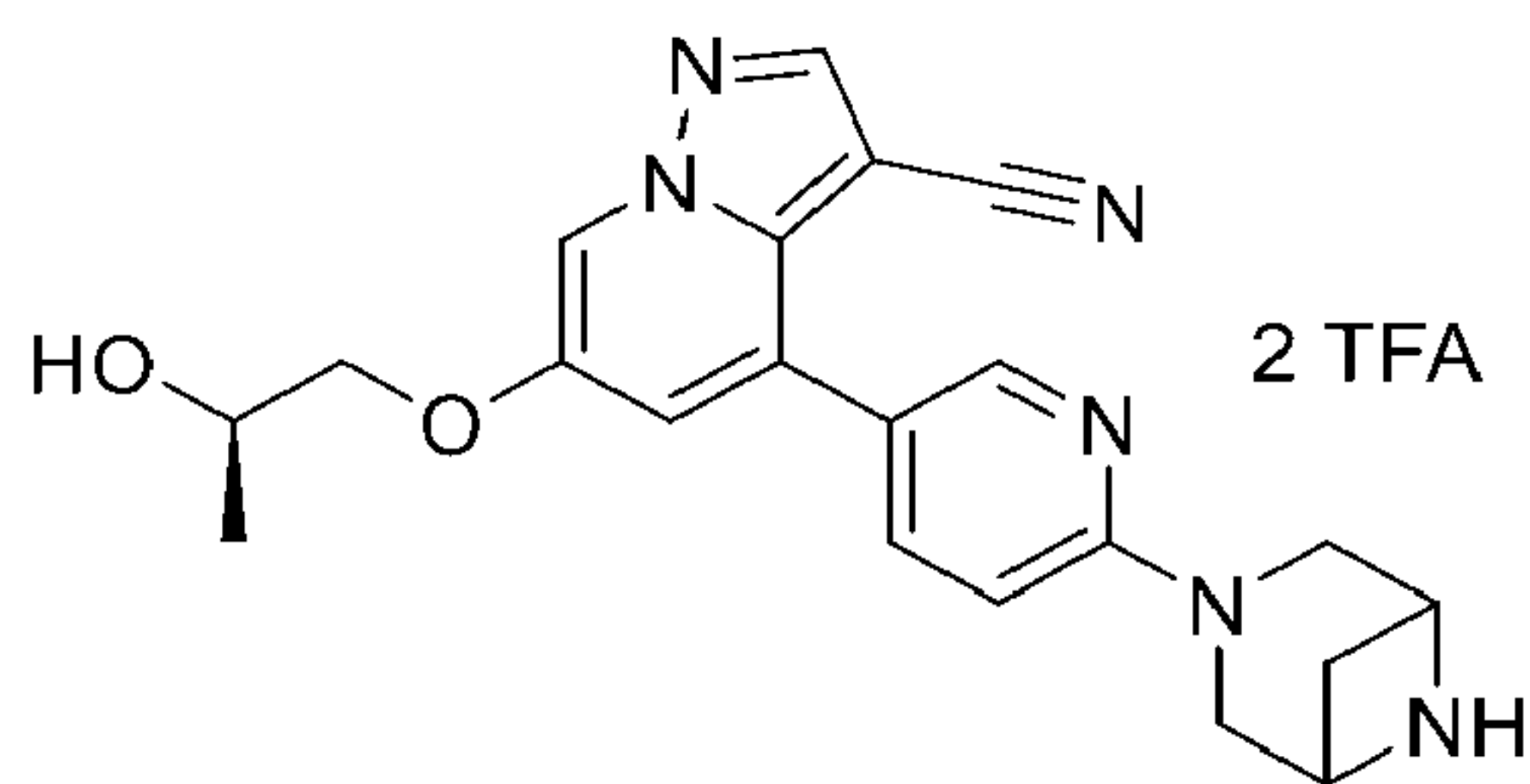
中間物P79



3-(5-(3-氰基-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯

(R)-4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (中間物P66；100 mg，0.320 mmol)、3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(95.2 mg，0.480 mmol)及 $K_2CO_{3(s)}$ (443 mg，3.20 mmol)於DMSO (1601 μ L)中的混合物在80℃攪拌3天。將反應混合物冷卻至環境溫度，接著用水(10 mL)稀釋，且用DCM (4 x 10 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，接著經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用50-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(97 mg，62%產率)。MS (apci) $m/z = 491.2$ (M+H)。

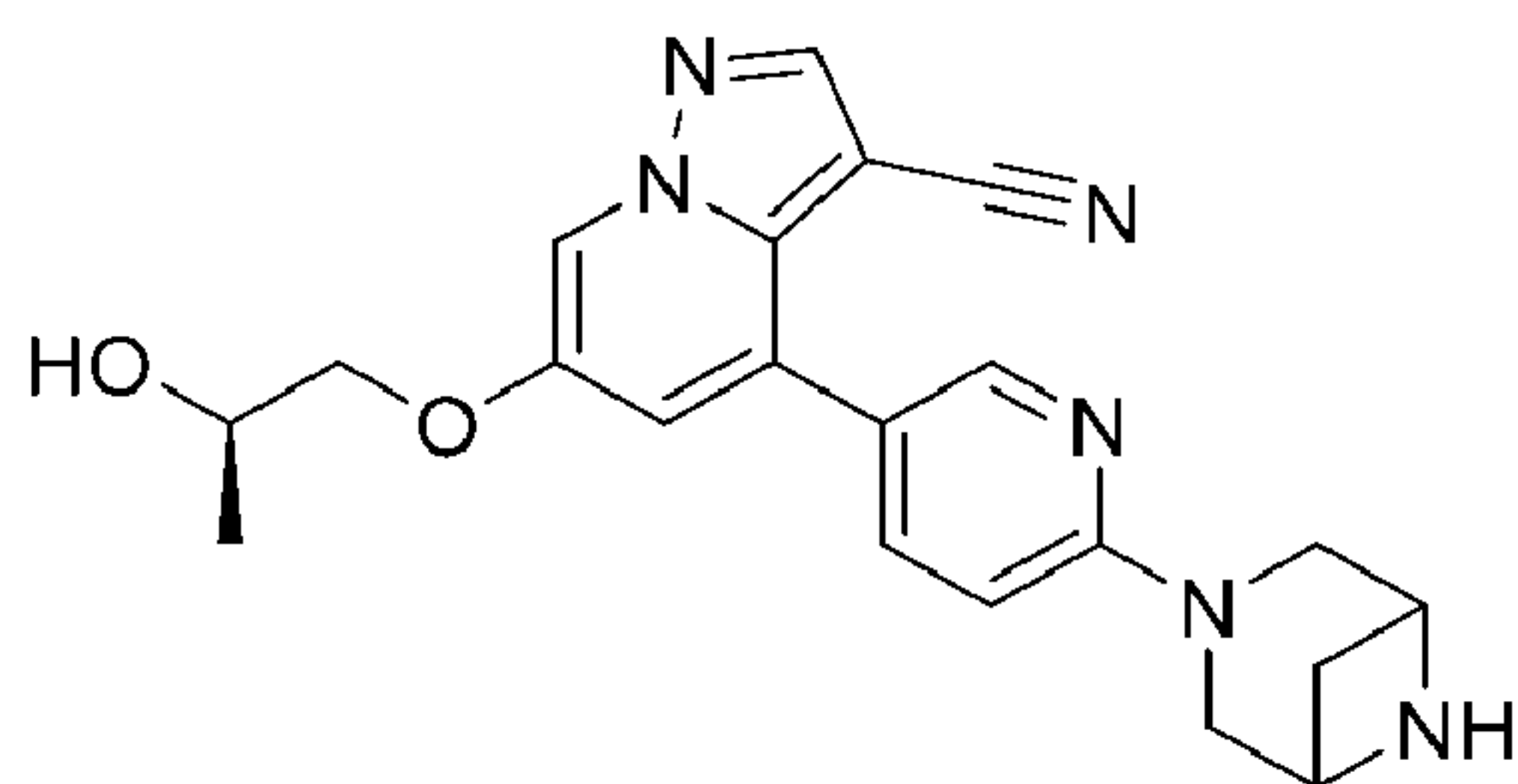
中間物P80



4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。

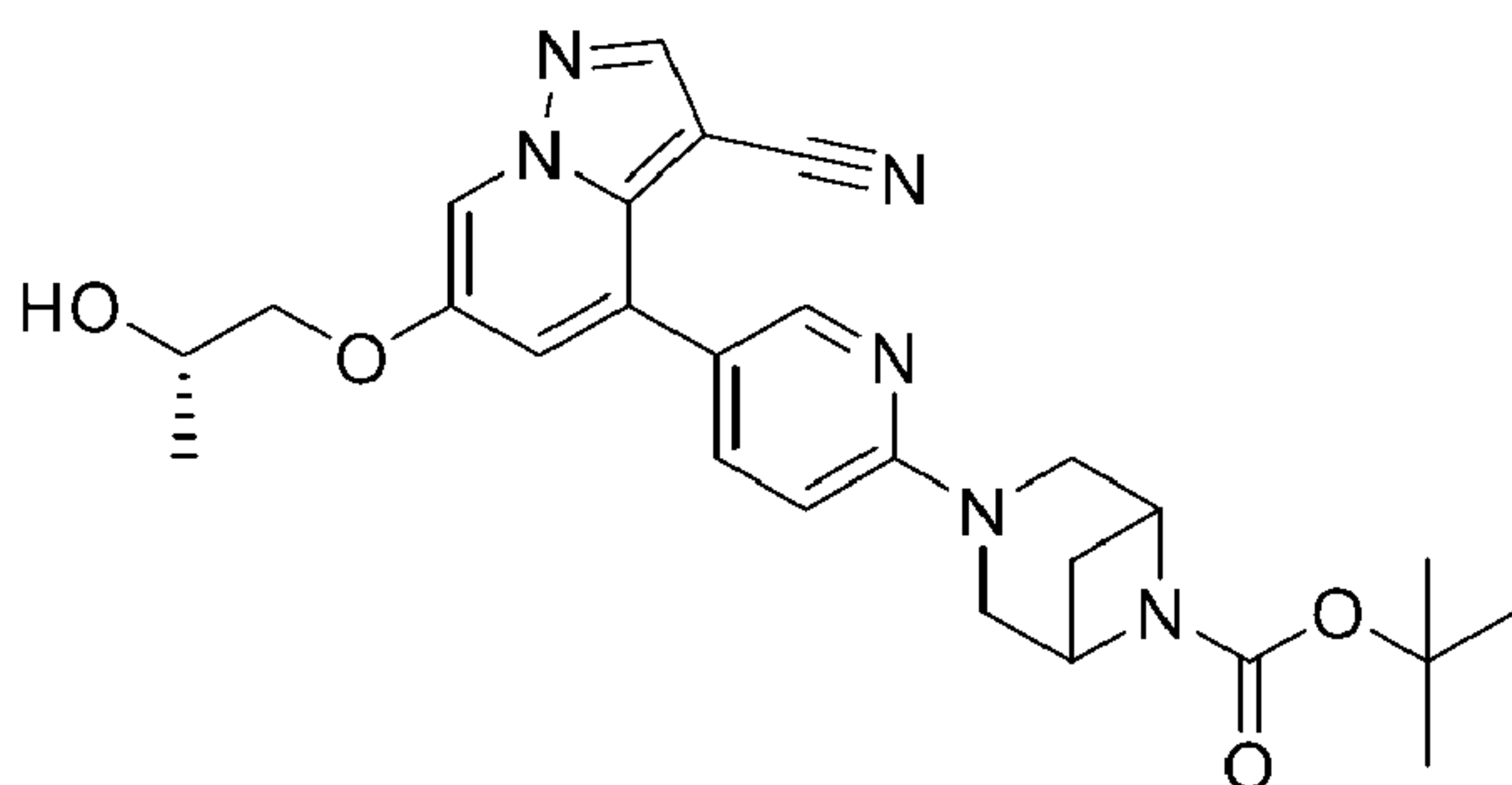
3-(5-(3-氰基-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物P79；97 mg，0.20 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用TFA (2 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著真空濃縮，得到標題化合物(122 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 391.15$ (M+H)。

中間物P81



4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。3-(5-(3-氰基-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物P79；131 mg，0.267 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用TFA (2 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著真空濃縮。殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-100% (2% NH_4OH /20% MeOH /78% DCM)/ DCM 作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(75 mg，72%產率)。MS (apci) $m/z = 391.20$ (M+H)。

中間物P82

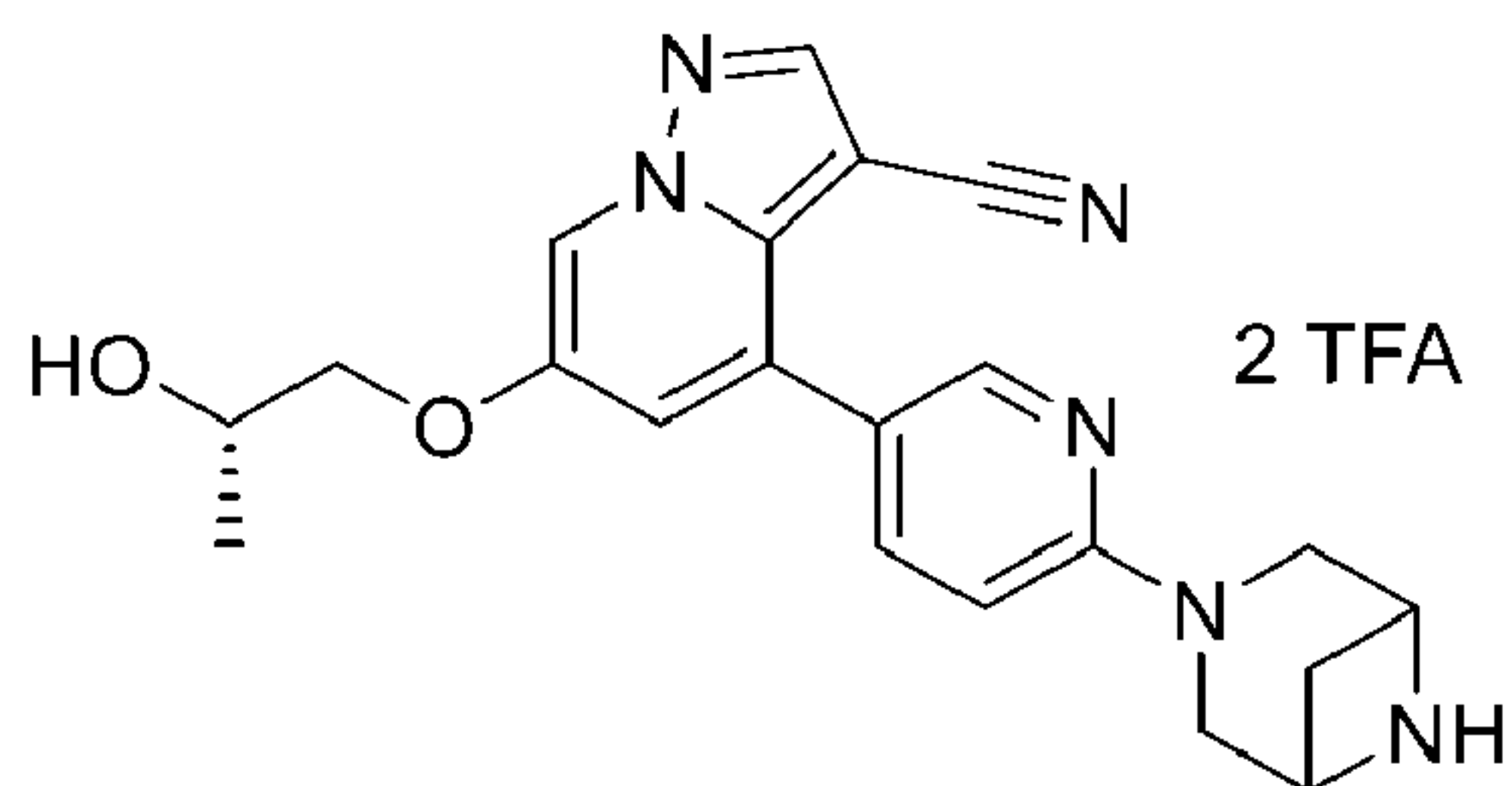


3-(5-(3-氰基-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-

基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯

(S)-4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P67；100 mg，0.320 mmol)、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(95.2 mg，0.480 mmol)及K₂CO_{3(s)}(443 mg，3.20 mmol)於DMSO (1601 μL)中的混合物在80℃攪拌3天。將反應混合物冷卻至環境溫度，接著用水(10 mL)稀釋且用DCM (4 x 10 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用50-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(92 mg，59%產率)。MS (apci) m/z = 491.2 (M+H)。

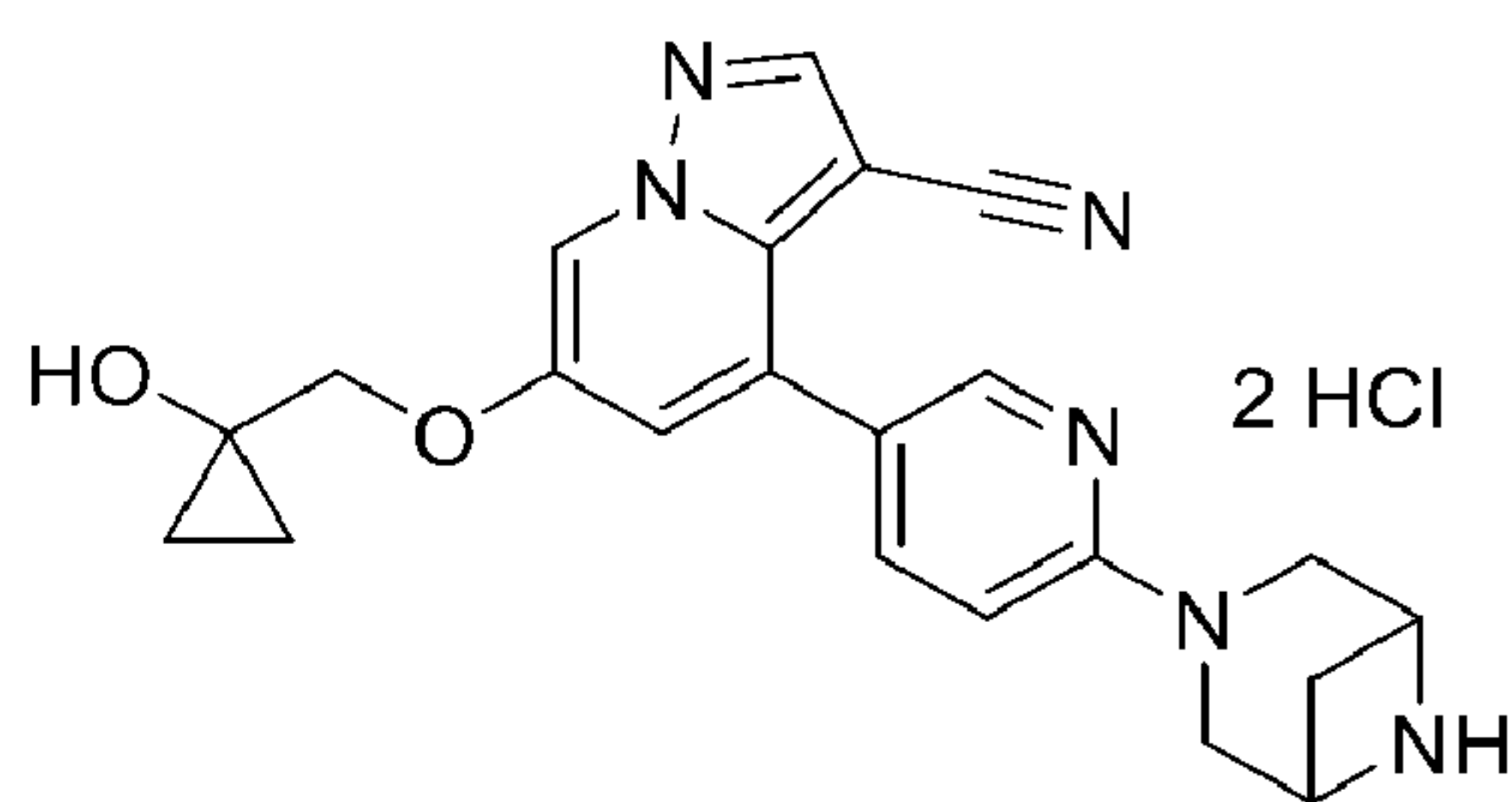
中間物P83



4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

3-(5-(3-氰基-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物P82；92 mg，0.188 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用TFA (1 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著真空濃縮，得到標題化合物(116 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 391.20 (M+H)。

中間物P84



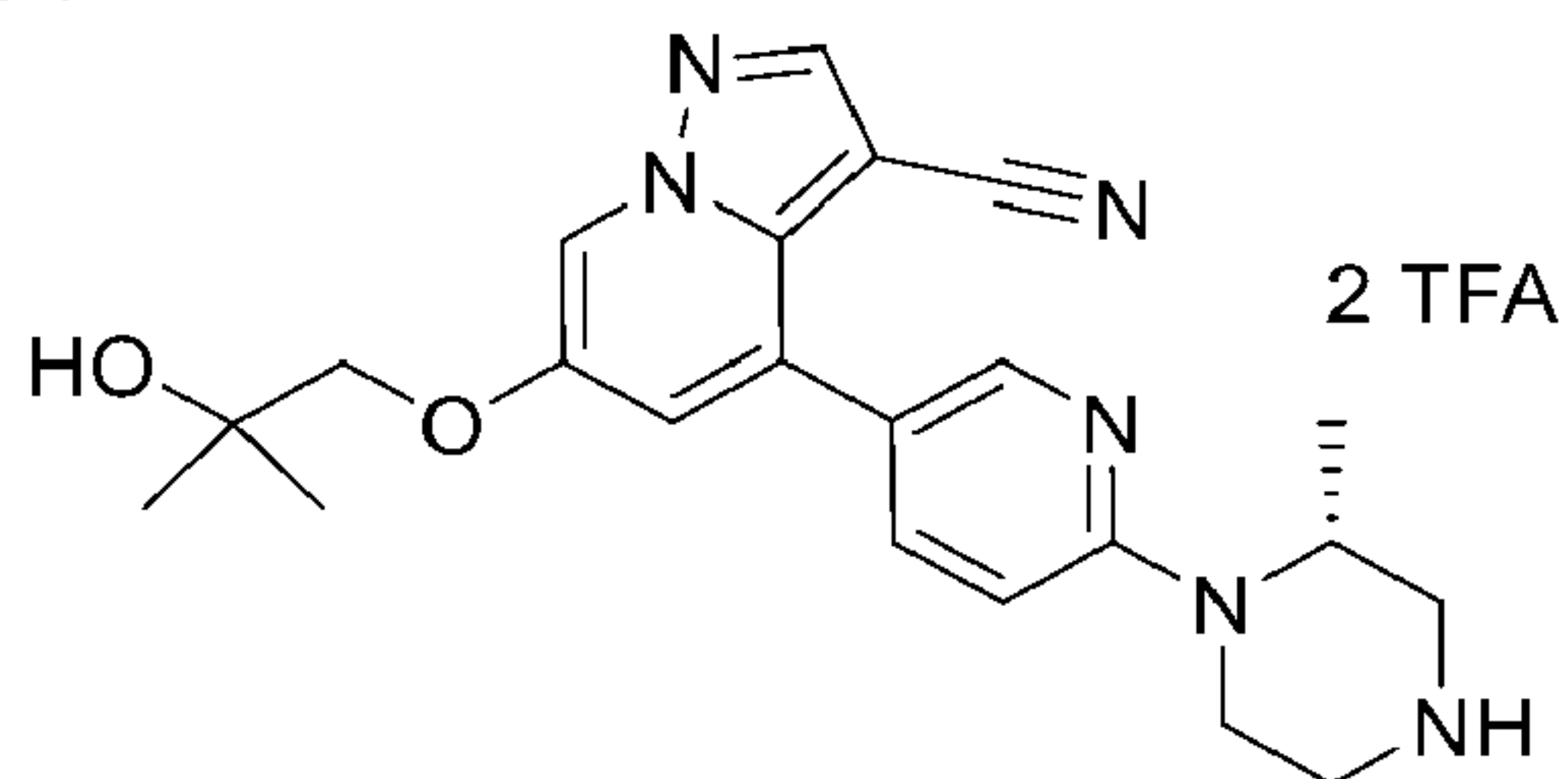
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-羥基環丙基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-((1-羥基環丙基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。6-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)甲氧基)-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P68；292.6 mg，0.6672 mmol)於DMSO (1.3 mL)中的溶液用3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(158.7 mg，0.8006 mmol)及K₂CO_{3(s)}(922.0 mg，6.672 mmol)處理，在90℃攪拌14天。將反應混合物冷卻至環境溫度，接著用水稀釋且用EtOAc萃取(2次)。合併之有機萃取物用水(3次)及鹽水(1次)洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用5-95% DCM - 丙酮作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物，其立即轉至步驟2。MS (apci) m/z = 503.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-羥基環丙基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。3-(5-(3-氰基-6-((1-羥基環丙基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(步驟1；假定0.6672 mmol)於1:1 DCM:TFA (2 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌15分鐘，且接著真空濃縮。將殘餘物溶解於6 M HCl之iPrOH溶液(4448 μL，26.69 mmol)中，音波處理數分鐘，接著真空濃縮，純淨地得到標題化合物(121 mg，38%產

率)。MS (apci) $m/z = 403.2$ (M+H)。

中間物P85

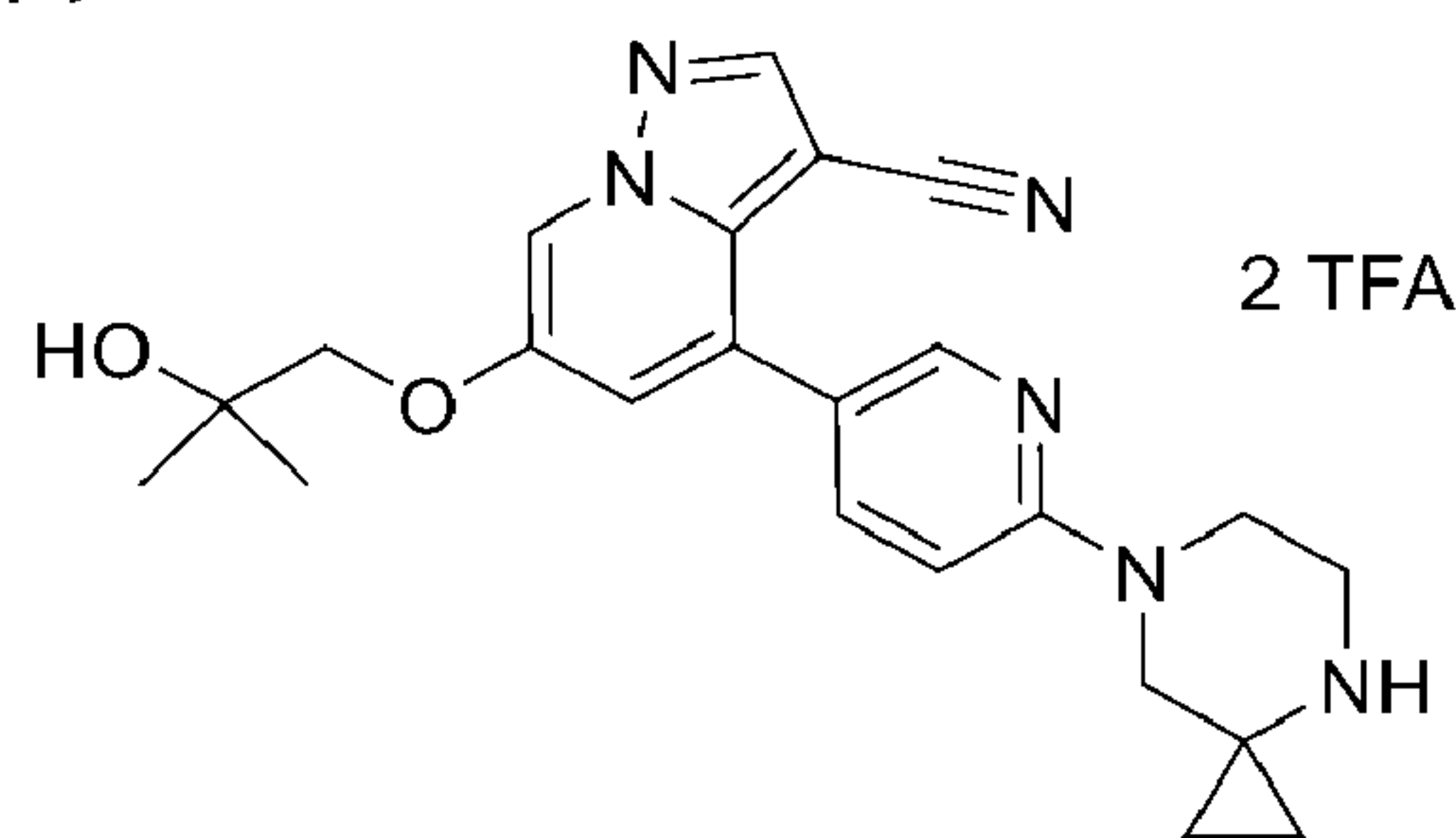


(R)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

步驟1：製備(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P42；1.70 g，8.55 mmol)、(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(123 mg，0.613 mmol)及 $K_2CO_{3(s)}$ (212 mg，1.53 mmol)於DMSO (409 μ L)中的混合物在80℃攪拌5天。冷卻至環境溫度後，所得混合物用水(5 mL)稀釋且用DCM (4×5 mL)萃取。合併之有機萃取物經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(10 mg，6%產率)。MS (apci) $m/z = 507.3$ (M+H)。

步驟2：製備(R)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(步驟1；10 mg，0.020 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用TFA (0.5 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌2小時，且接著真空濃縮，得到標題化合物(13 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 407.2$ (M+H)。

中間物P86

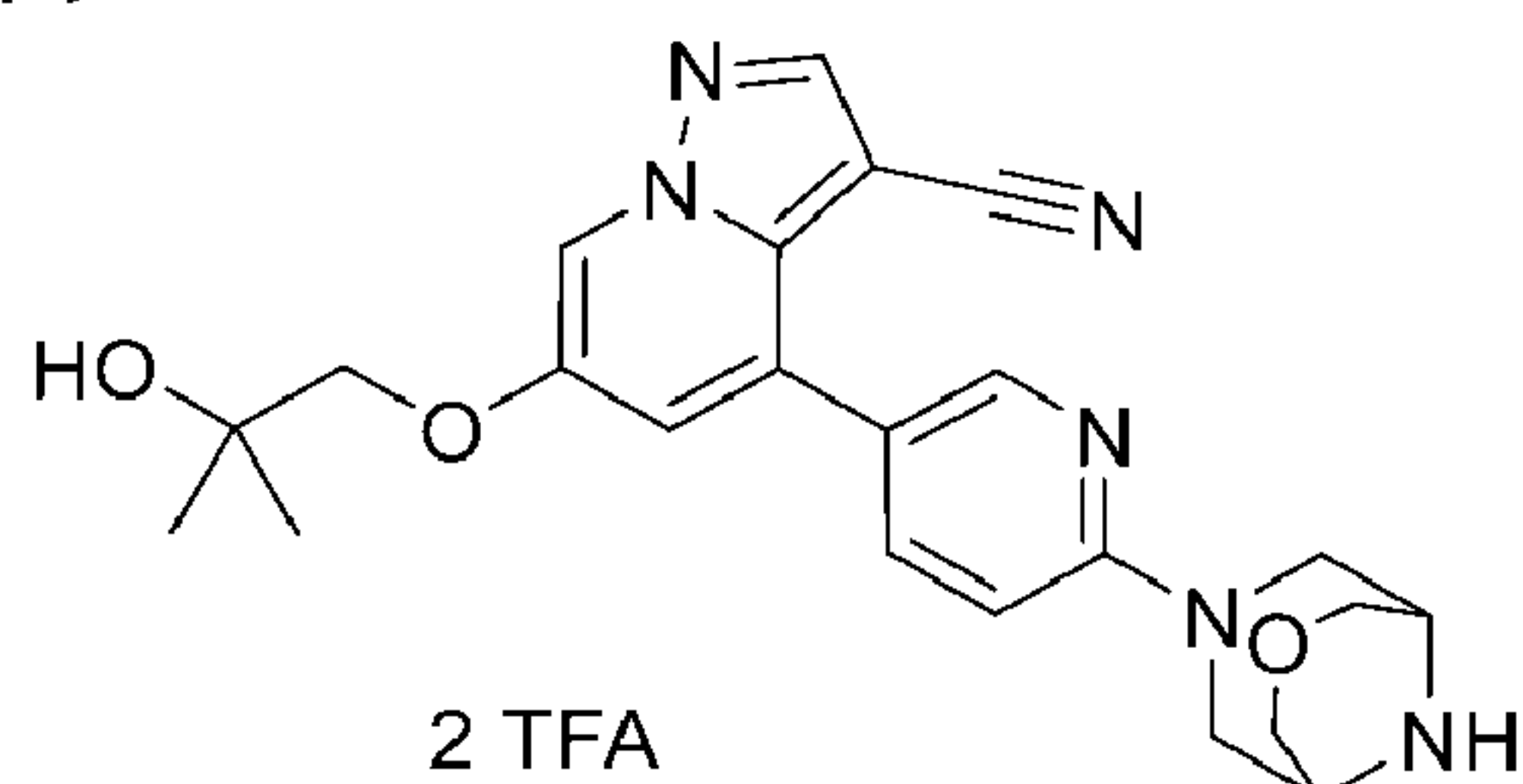


4-(6-(4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

步驟1：製備7-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁酯。4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P42；50 mg，0.15 mmol)、4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁酯(65 mg，0.31 mmol)及K₂CO_{3(s)}(212 mg，1.5 mmol)於DMSO (766 μL)中的混合物在80℃攪拌23小時。冷卻至環境溫度後，所得混合物用水(10 mL)稀釋且用DCM (4×10 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(69 mg，87%產率)。MS (apci) m/z = 519.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。7-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁酯(步驟1；69 mg，0.13 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用TFA (1 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著真空濃縮，得到標題化合物(86 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 419.2 (M+H)。

中間物P87

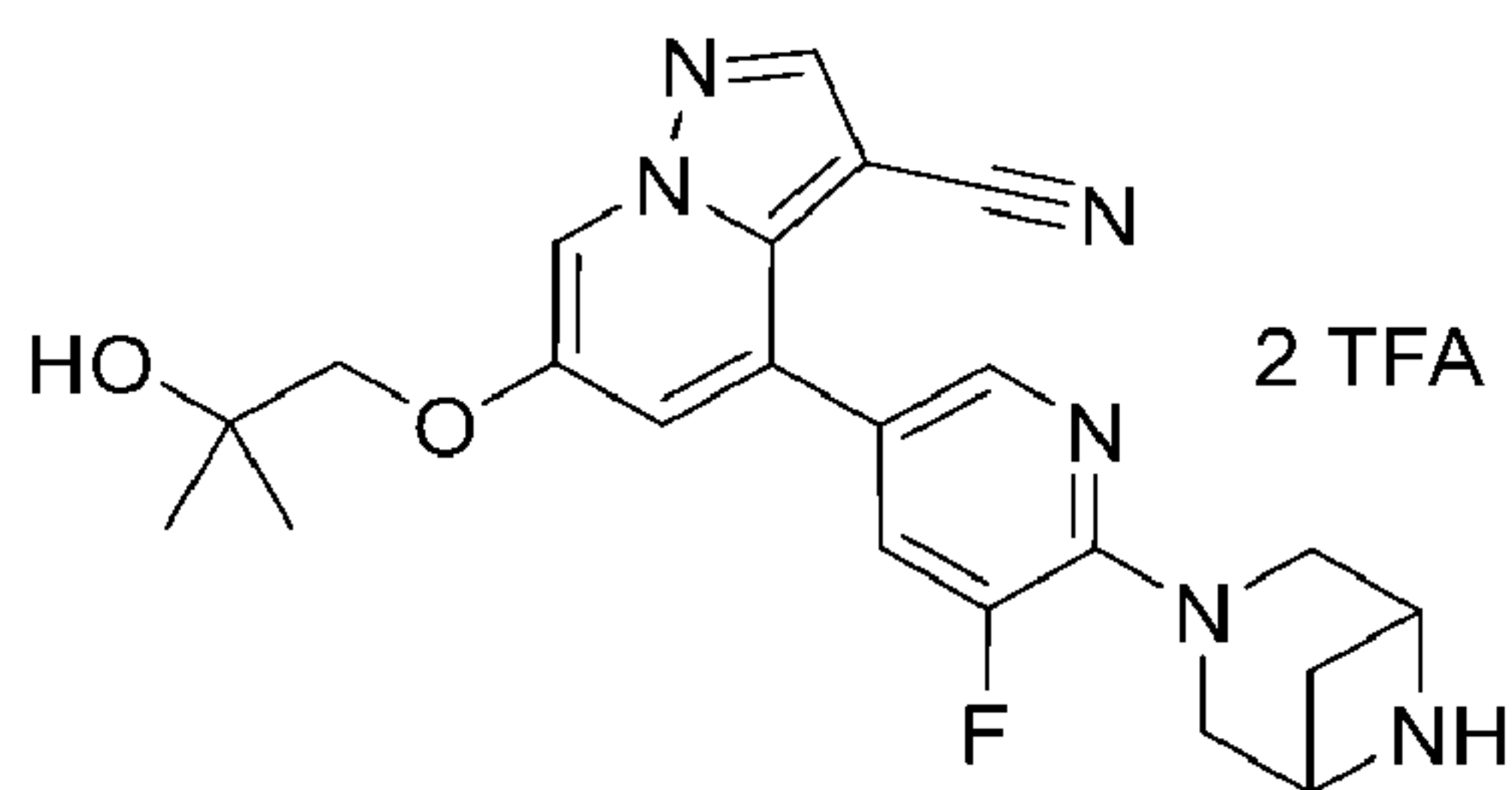


4-(6-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

步驟1：製備7-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯。4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P42；100 mg，0.306 mmol)、3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯(105 mg，0.460 mmol)及K₂CO_{3(s)}(127 mg，0.919 mmol)於DMSO (409 μL)中的混合物在90℃下攪拌48小時。冷卻至環境溫度後，所得混合物用水(10 mL)稀釋。過濾所得懸浮液，且收集固體，得到標題化合物(160 mg，98%產率)。MS (apci) m/z = 535.3 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。7-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯(步驟1；160 mg，0.299 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用TFA (1 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌2小時，且接著真空濃縮，得到標題化合物(198 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 435.3 (M+H)。

中間物P88

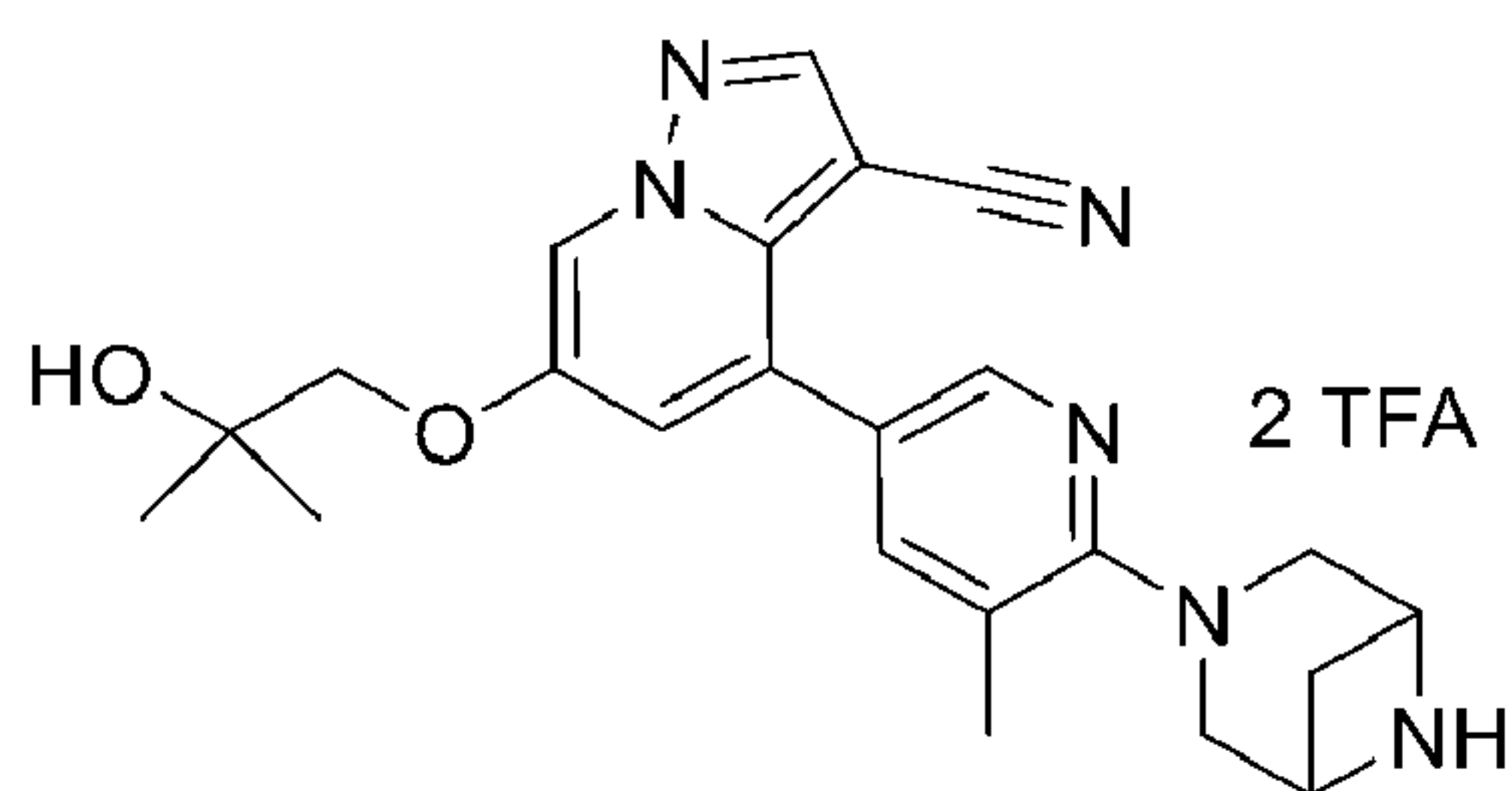


4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。4-溴-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P41；15 mg，0.049 mmol)、(6-(6-(第三丁氧基羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-5-氟吡啶-3-基)酰胺(中間物R；20 mg，0.059 mmol)、 $K_2CO_{3(s)}$ (68 mg，0.49 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (5.7 mg，0.005 mmol)於二噁烷(250 μ L)及水(200 μ L)中的混合物用 $Ar_{(g)}$ 淨化。所得混合物在85°C攪拌隔夜，接著直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(14 mg，54%產率)。MS (apci) m/z = 467.15 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(步驟1；14 mg，0.027 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用TFA (1 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時，且接著真空濃縮，得到標題化合物(17 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 423.10 (M+H)。

中間物P89



4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

步驟1：製備4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

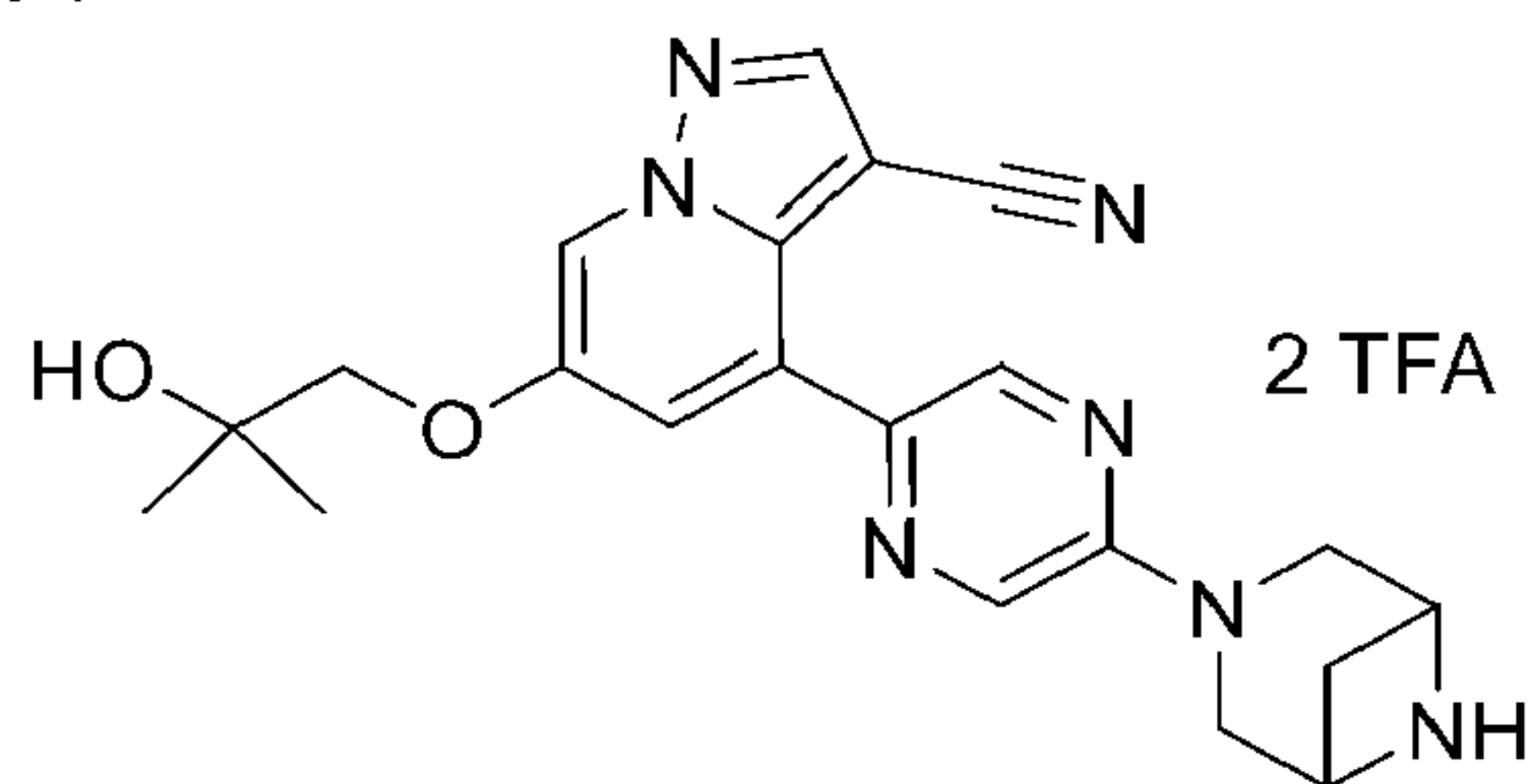
在壓力容器中，4-溴-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P41**；150 mg，0.484 mmol)於二噁烷(200 mL)中的溶液依序用2-氟-3-甲基吡啶-5-酮酸(112 mg，0.725 mmol)及Pd(PPh₃)₄(55.9 mg，0.0484 mmol)及2 M Na₂CO_{3(aq)}(1209 μL，2.42 mmol)處理。所得混合物用Ar_(g)鼓泡，密封容器且在90℃攪拌混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，所得懸浮液分配於DCM (10 mL)與水(10 mL)之間，且用DCM (3x 10 mL)萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(60 mg，36%產率)。MS (apci) m/z = 341.1 (M+H)。

步驟2：製備3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。 4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(步驟1；60 mg，0.18 mmol)、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(70 mg，0.35 mmol)及K₂CO_{3(s)}(244 mg，1.8 mmol)於DMSO (881 μL)中的混合物在80℃攪拌23小時。所得懸浮液分配於DCM (10

mL)與水(10 mL)之間，且用DCM (3x 10 mL)萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(8.4 mg，9%產率)。MS (apci) $m/z = 519.2$ (M+H)。

步驟3：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(步驟2；8.4 mg，0.016 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用TFA (1 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時，且接著真空濃縮，得到標題化合物(10 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 419.2$ (M+H)。

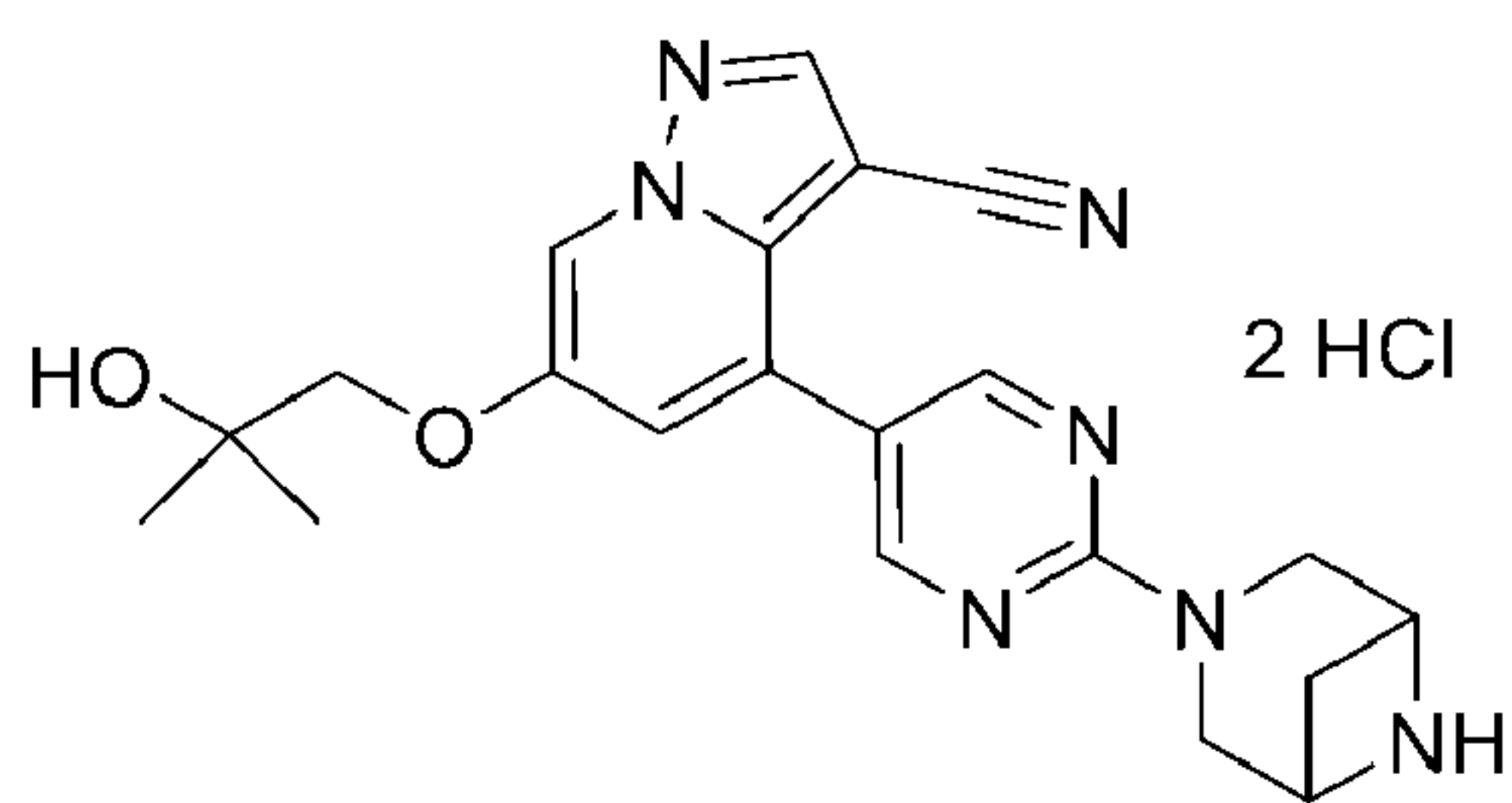
中間物P90



4-(5-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物P50，步驟1；20 mg，0.040 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用TFA (1 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著真空濃縮，得到標題化合物(25 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 406.15$ (M+H)。

中間物P91



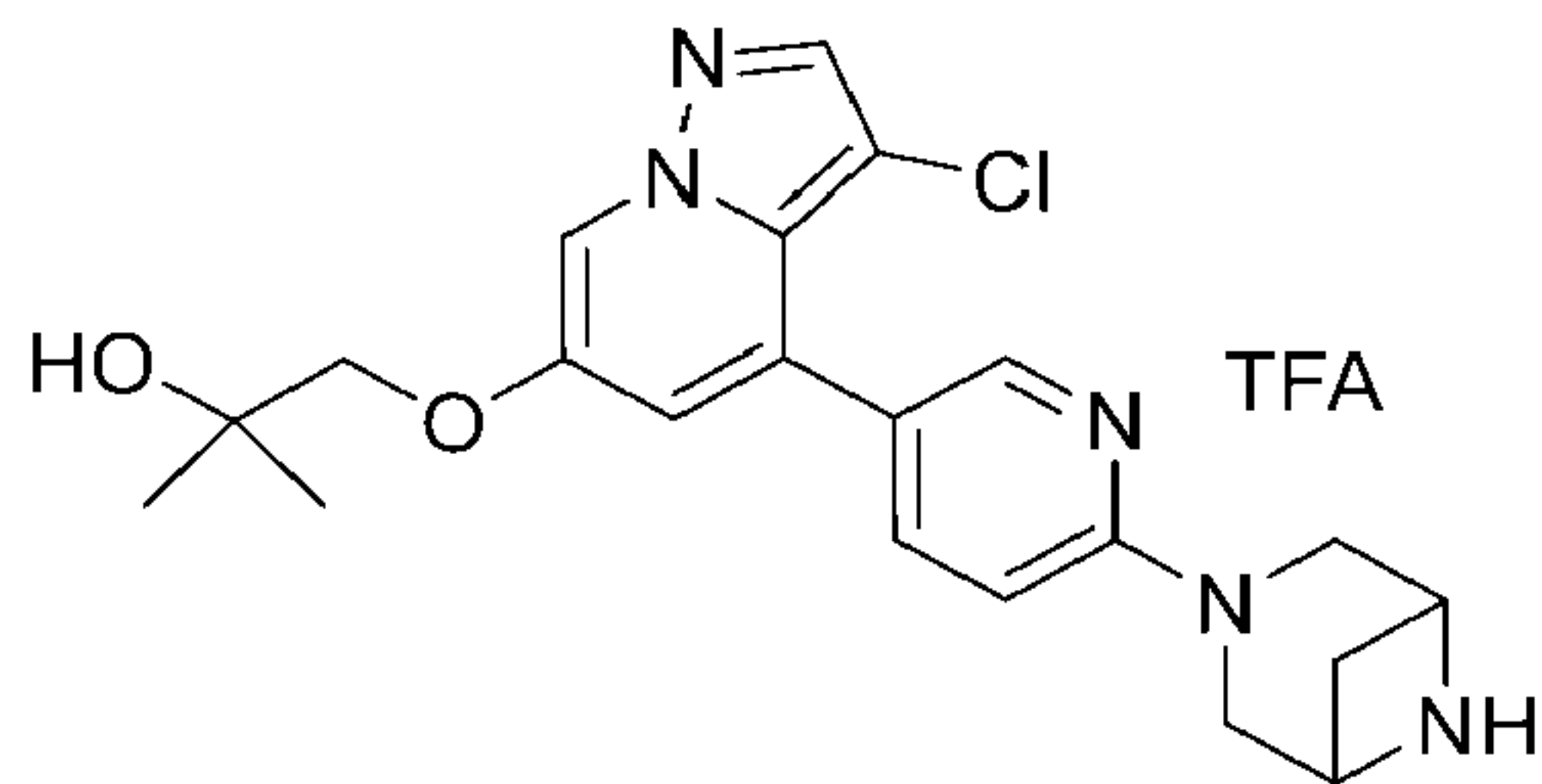
4-(2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)嘧啶-5-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

步驟1：製備3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)嘧啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。在壓力容器中，4-溴-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P41；68 mg，0.22 mmol)、3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)嘧啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物R21；88 mg，0.22 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (25 mg，0.022 mmol)於二噁烷(730 μL)中的混合物用Ar_(g)鼓泡30秒，隨後引入2 M K₂CO_{3(aq)} (420 μL，0.840 mmol)。所得混合物用Ar_(g)鼓泡額外2分鐘，隨後密封容器。在80℃攪拌反應混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用15%丙酮/DCM作為溶離劑)純化，得到標題化合物(53 mg，44%產率)。MS (apci) m/z = 450.2 (M+H); 406.2(des-Boc M)。

步驟2：製備4-(2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)嘧啶-5-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)嘧啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(步驟1；53 mg，0.105 mmol)於DCM (0.5 mL)中的溶液用4 M HCl之二噁烷溶液(524 μL，2.10 mmol)處理。所得懸浮液用MeOH (250 μL)稀釋，且在環境溫度下攪拌溶液隔夜。將反應混合物真空濃縮，得到標題化合物(54 mg，定量產量)。MS (apci) m/z =

406.2 (M+H)。

中間物P92



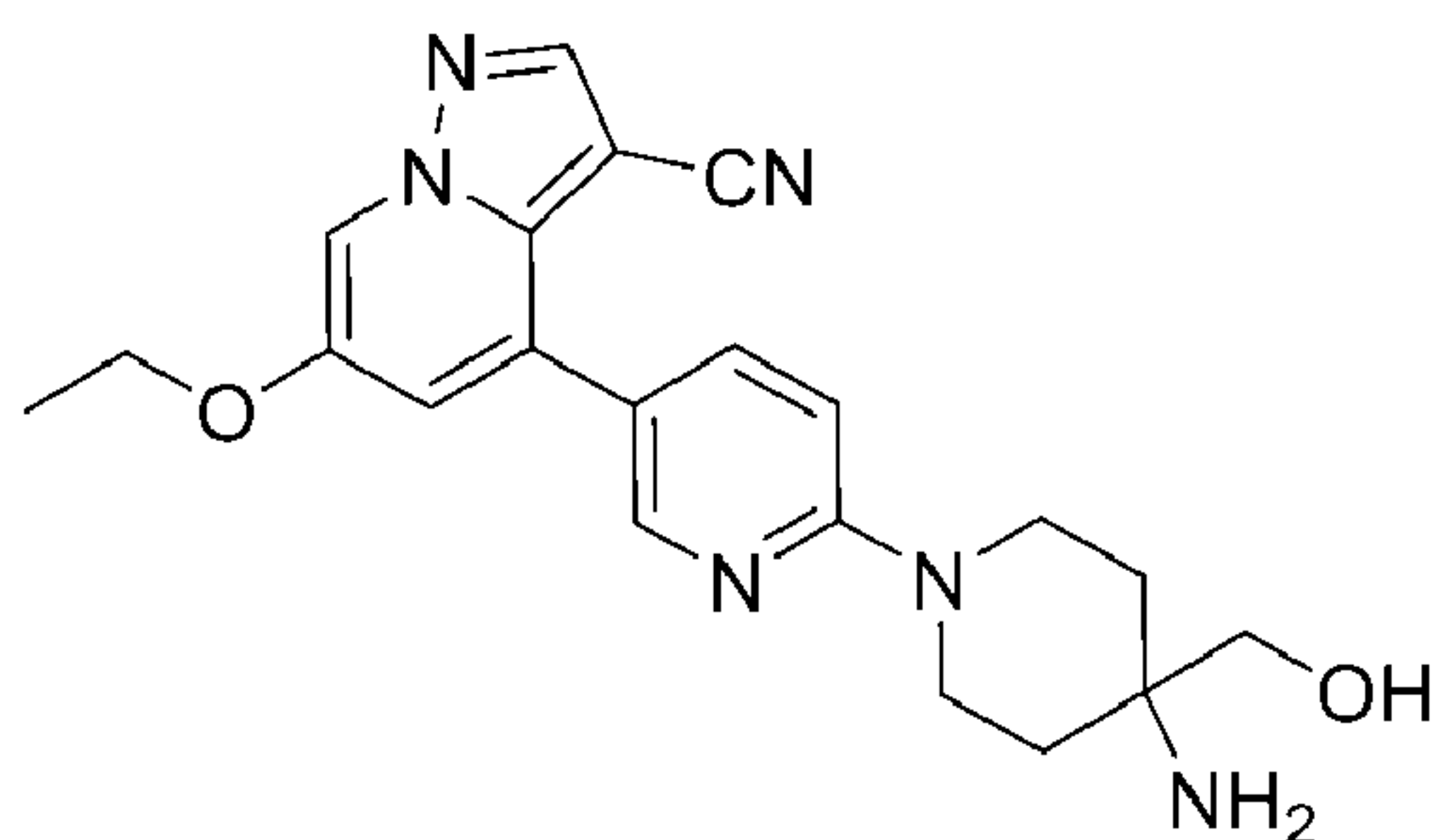
1-((4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-3-二氯吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇2,2,2-三氟乙酸鹽

步驟1：製備3-(5-(3-氯-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。 1-((3-氯-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(中間物P69；258 mg，0.768 mmol)、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(229 mg，1.15 mmol)及K₂CO_{3(s)}(425 mg，3.07 mmol)於DMSO (1.5 mL)中的混合物在密封容器中、在90℃攪拌隔夜。反應混合物用額外的3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(40 mg)及K₂CO_{3(s)} (100 mg)處理，且在105℃攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，接著用DCM/水稀釋。兩相混合物用DCM洗滌(3次)。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(330 mg，84%產率)。MS (apci) m/z = 514.2 (M+H)。

步驟2：製備1-((4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-3-二氯吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇2,2,2-三氟乙酸鹽。 3-(5-(3-氯-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(步驟1；330 mg，0.642

mmol)於DCM (5 mL)中的溶液用TFA (1.5 mL)處理。將所得混合物真空濃縮，得到標題化合物(392 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 414.1$ (M+H)。

中間物P93



4-(6-(4-氨基-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

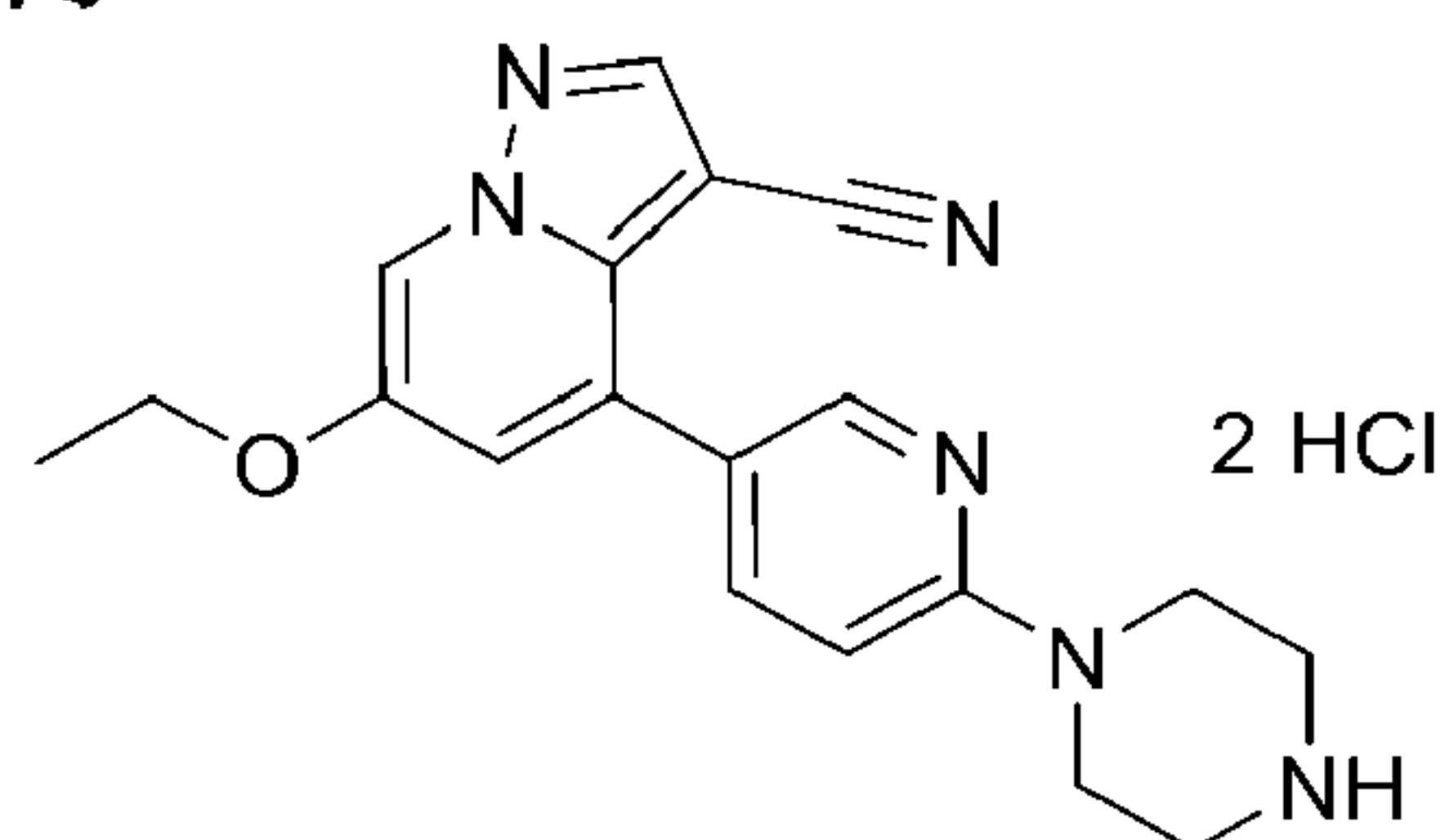
步驟1：製備4-((第三丁氧基羰基)氨基)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。向6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6，303.4 mg，1.075 mmol)於DMSO (21.50 mL)中之溶液中添加4-N-Boc-氨基-哌啶-4-甲酸甲酯(416.5 mg，1.612 mmol)及碳酸鉀(297.1 mg，2.150 mmol)。在110℃攪拌反應混合物72小時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥且真空濃縮。粗殘餘物藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(76.7 mg，13.7%產率)，其純度足以供步驟2用。MS (apci) $m/z = 521.2$ (M+H)。

步驟2：製備(1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(羥基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸第三丁酯。向硼氫化鋰(0.0120 mL，0.365 mmol)於THF (0.912 mL)中之溶液中添加4-((第三丁氧基羰基)氨基)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(47.5 mg，0.0912 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。

真空濃縮反應混合物，且殘餘物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥且真空濃縮，得到標題化合物(65.9 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (apci) m/z = 493.2 (M+H)。

步驟3：製備4-(6-(4-胺基-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。用TFA (0.2 mL, 2.68 mmol)處理(1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(羥基甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(65.9 mg, 0.134 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌30分鐘且接著真空濃縮。將殘餘物溶解於DCM中且用飽和Na₂CO₃洗滌。水性溶離份用DCM萃取，且合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥且真空濃縮，得到標題化合物(35.6 mg, 68%產率)。MS (apci) m/z = 393.2 (M+H)。

中間物P94



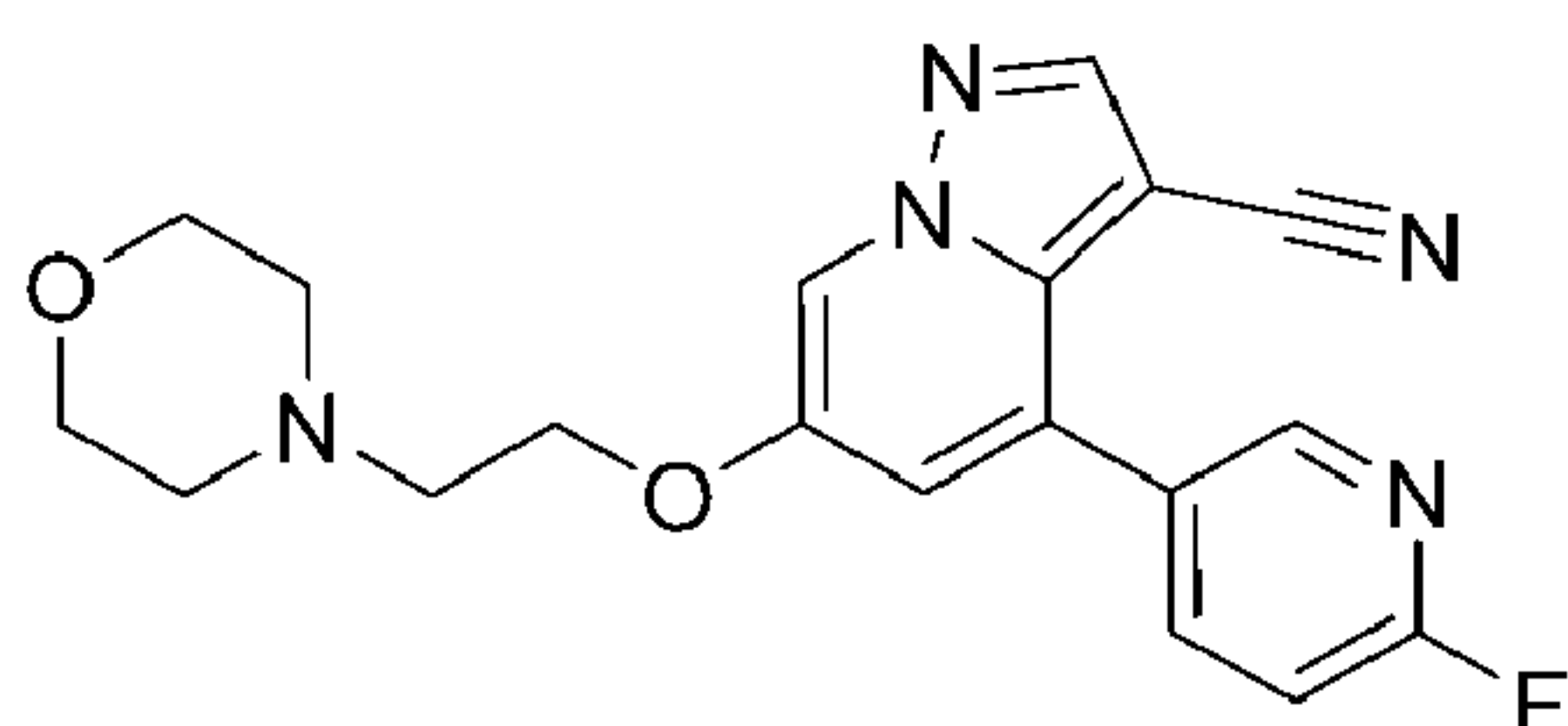
6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

步驟1：製備4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；500 mg, 1.19 mmol)於DMF (3.96 mL)中的溶液依序用K₂CO_{3(s)}(329 mg, 2.38 mmol)及碘乙烷(143 μL, 1.78 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌18小時。緩慢地將反應混合物傾入水(32 mL)中。所得懸浮液攪拌15分鐘。過濾漿液，用水(3 x 10

mL)沖洗固體。風乾之後，收集固體，得到標題化合物(530 mg，99%產率)。MS (apci) $m/z = 449.2$ (M+H)。

步驟2：製備6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。 4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(步驟1；530 mg，1.18 mmol)於MeOH (5.91 mL)中的漿液用5-6 N HCl之iPrOH溶液(4.73 mL，23.6 mmol)逐滴處理。所得混合物在環境溫度下攪拌3小時，且接著引入額外的5-6 N HCl之iPrOH溶液(4.73 mL，23.6 mmol)。在環境溫度下攪拌額外24小時之後，真空過濾反應混合物，依序用MeOH (3 x 1 mL)及MTBE (3 x 10 mL)沖洗固體。真空乾燥固體，且收集，得到標題化合物(445 mg，89%產率)。MS (apci) $m/z = 349.2$ (M+H)。

中間物P95



4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 方法A.

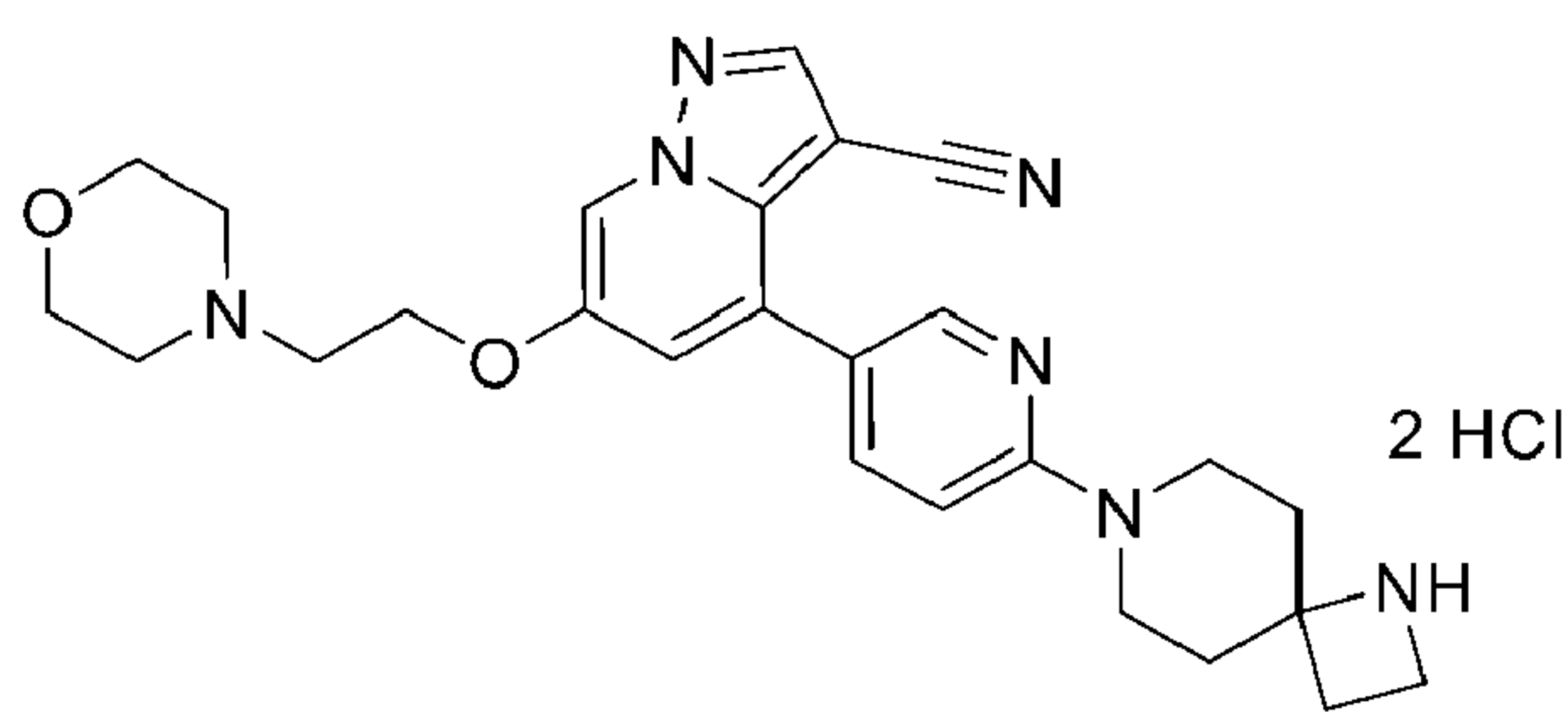
步驟1：製備4-溴-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。 用碳酸鉀(1742 mg，12.60 mmol)及4-(2-氯乙基)嗎啉(1.132 mL，8.402 mmol)處理4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1，1000 mg，4.201 mmol)於DMA (21.005 L)中之溶液。在50℃攪拌反應混合物72小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用飽和NaCl_(aq)淬滅。所得沈澱物藉由過濾分離，得到標題化合物(1475 mg，4.200 mmol，99%產率)，其純度足以供步驟2用。MS (apci) $m/z = 351$ (M⁺)。

步驟2：製備4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。4-溴-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(0.83 g, 1.394 mmol)於1,4-二噁烷(1000 mL)中的溶液用2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(373.2181 mg, 1.673 mmol)、肆(三苯基膦)鈰(0)(32.22577 mg, 0.0279 mmol)及碳酸鉀水溶液(2.092 mL, 4.183 mmol)處理。反應混合物用氫氣鼓泡且在90°C攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用MTBE稀釋且用1 N NaOH洗滌。水性溶離份用MTBE萃取，接著用4 N HCl調節至pH 4。添加飽和NaCl_(aq)且水性混合物用4:1 DCM/IPA萃取。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(0.341 mg, 0.928 mmol, 66.6%產率)。MS (apci) m/z = 368.1 (M+H)。

方法B.

4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P63；1.00 g, 3.93 mmol)於DMA (8 mL)中之懸浮液依序用K₂CO₃ (1.63 g, 11.8 mmol)及4-(2-氯乙基)嗎啉(883 mg, 5.90 mmol)處理。所得混合物在55°C攪拌19小時。冷卻至環境溫度後，所得混合物用水(50 mL)稀釋，且用DCM (3 x 30 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用5-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(870 mg, 60%產率)。MS (apci) m/z = 368.1 (M+H)。

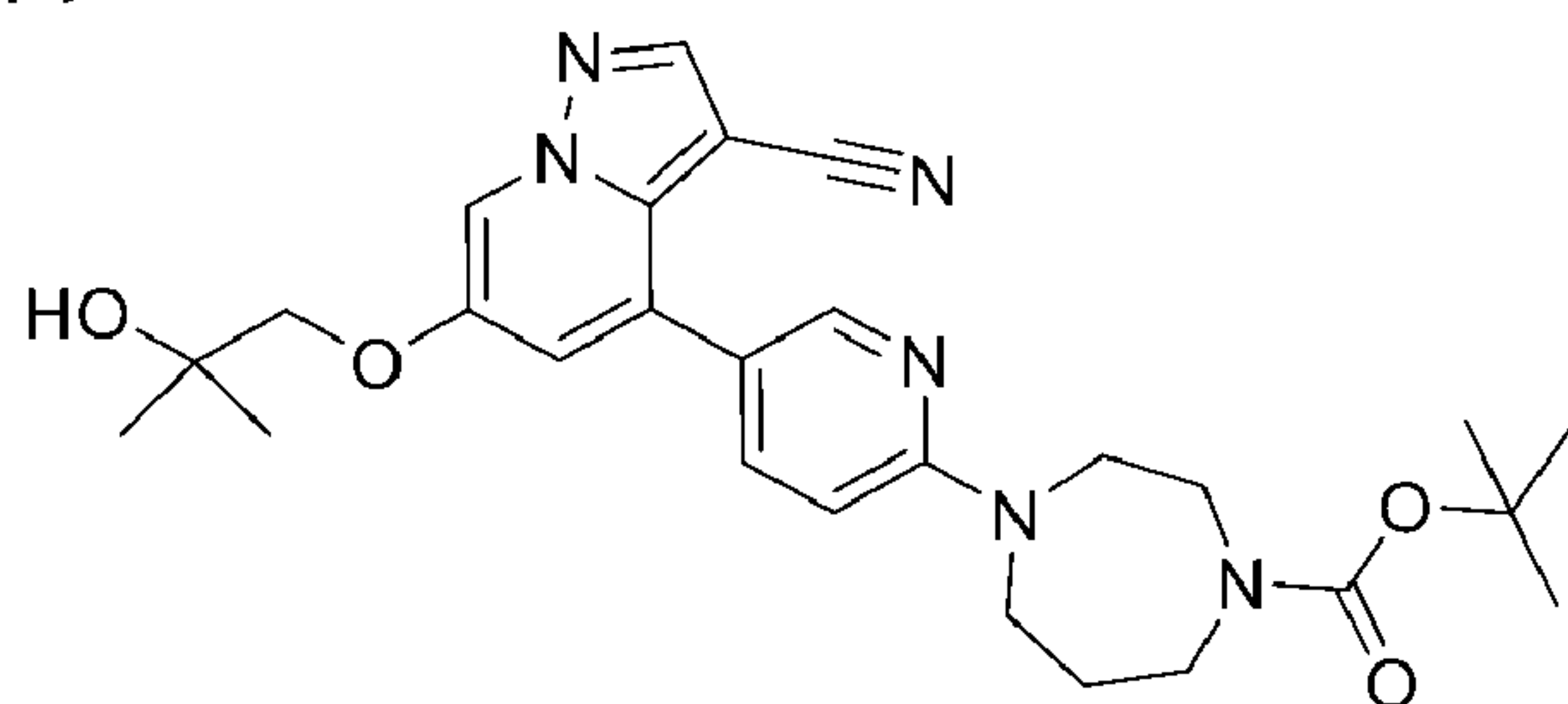
中間物P96



4-(6-(1,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

7-(5-(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯(**實例535**；625 mg，1.09 mmol)於DCM (3 mL)中的溶液用5-6 M HCl之iPrOH溶液(3.05 mL，15.3 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌3小時。所得混合物用MeOH (3 mL)稀釋，且在環境溫度下攪拌1小時。過濾所得懸浮液，用Et₂O (5 x 1 mL)沖洗所分離的固體。將濾液再過濾，且合併所分離的固體且在高真空下乾燥，得到標題化合物(532.3 mg，89%產率)。MS (apci) m/z = 474.2 (M+H)。

中間物P97

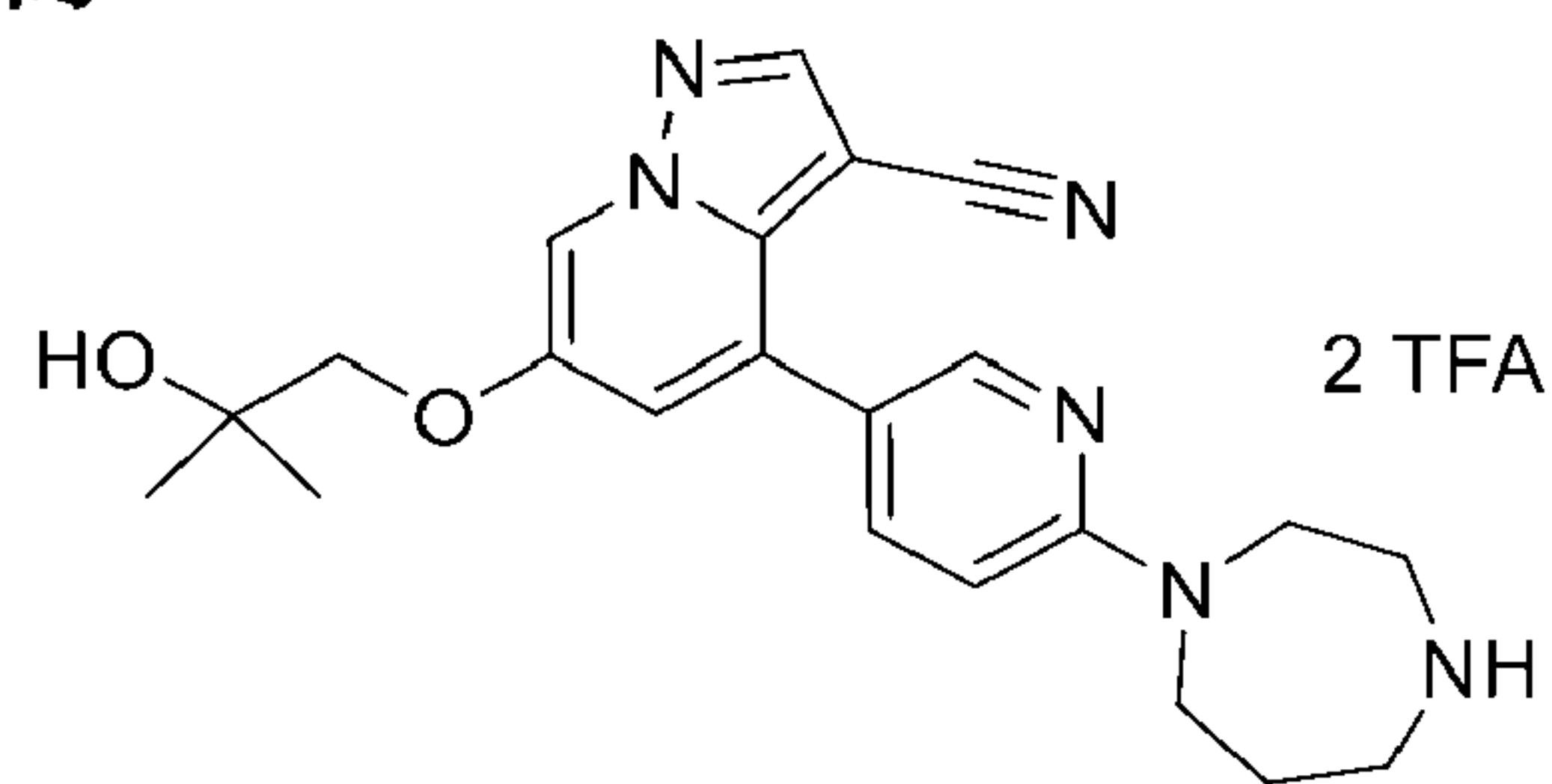


4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯

在密封壓力管中，4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P42**；300 mg，0.919 mmol)、1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(552 mg，2.76 mmol)及TEA (1.03 mL，7.35 mmol)於DMSO (1.8 mL)中的混合物在95℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度

後，反應混合物用DCM稀釋且用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ 淬滅。相分離之後，水性萃取物用額外的DCM洗滌(3次)。合併之有機萃取物接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(400 mg，86%產率)。MS (apci) $m/z = 507.3$ (M+H)。

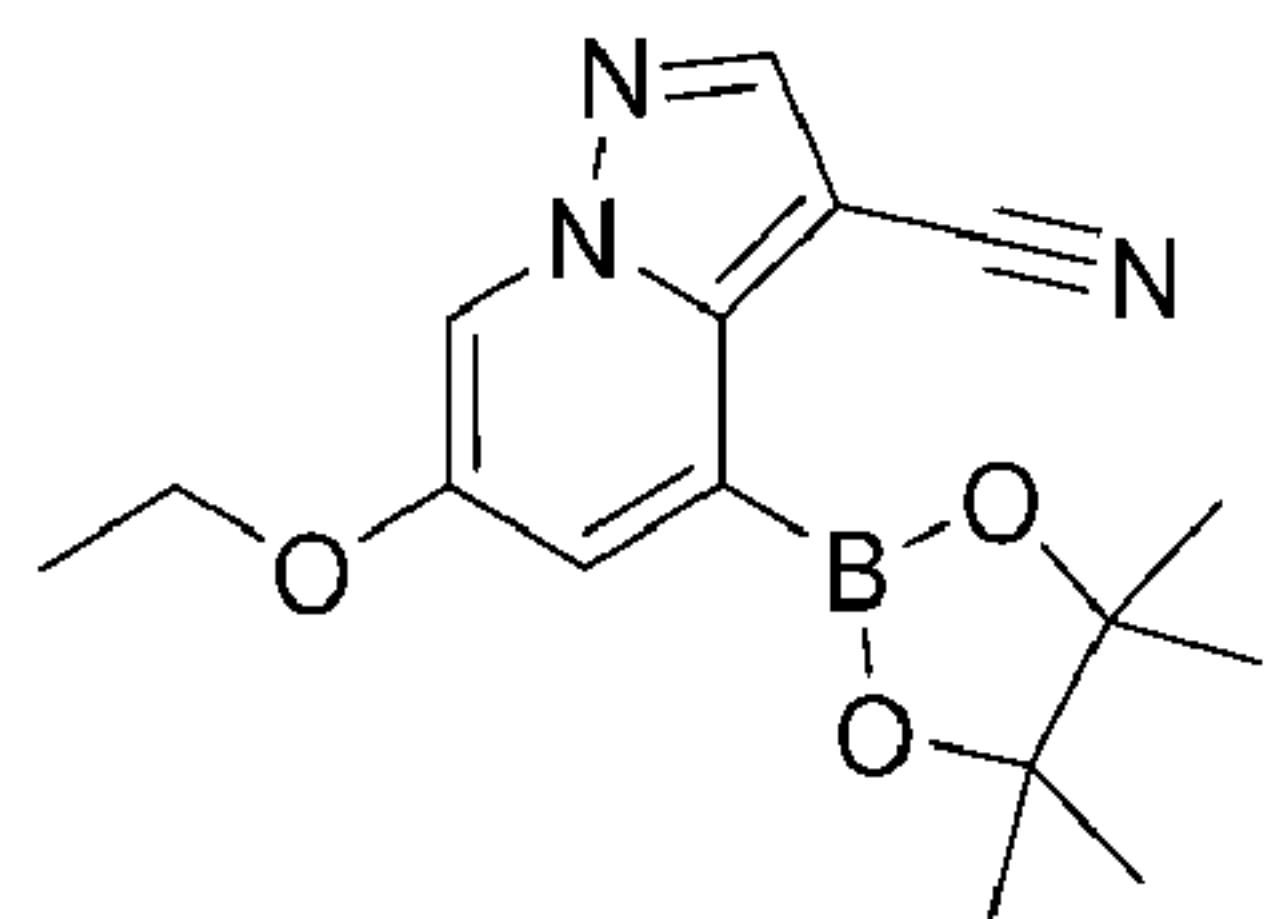
中間物P98



4-(6-(1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(中間物P97；400 mg，0.790 mmol)於DCM (2.0 mL)中的懸浮液用TFA (1.29 mL，15.8 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌4小時。將所得混合物真空濃縮，得到標題化合物(501 mg，100%產率)。MS (apci) $m/z = 407.2$ (M+H)。

中間物P99

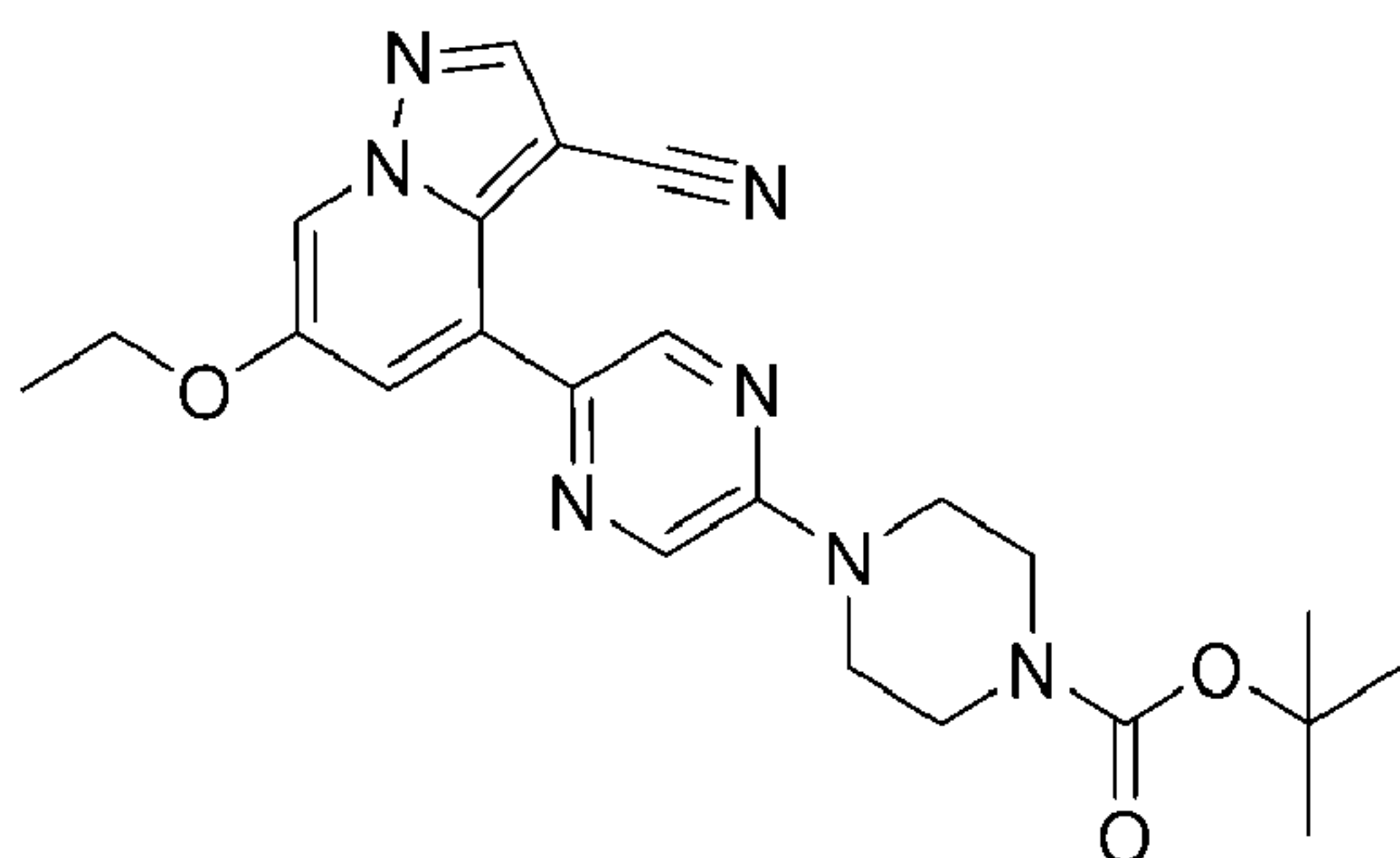


6-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在壓力容器中，4-溴-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物

P5；570 mg，2.14 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(5.44 g，21.4 mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (174 mg，0.214 mmol)及KOAc (1.05 g，10.7 mmol)於二噁烷(21.4 mL)中的混合物用 $Ar_{(g)}$ 鼓泡10分鐘。密封容器，且在90℃攪拌混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用DCM稀釋，且經由GF/F紙過濾。真空濃縮濾液。粗殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/EtOAc，接著使用0-100%己烷/EtOAc作為梯度溶離劑)純化兩次，得到標題化合物(772 mg，基於55%純度的產率為約63%)，其純度足以供進一步使用。MS (apci) $m/z = 314.1$ (M+H)。

中間物P100

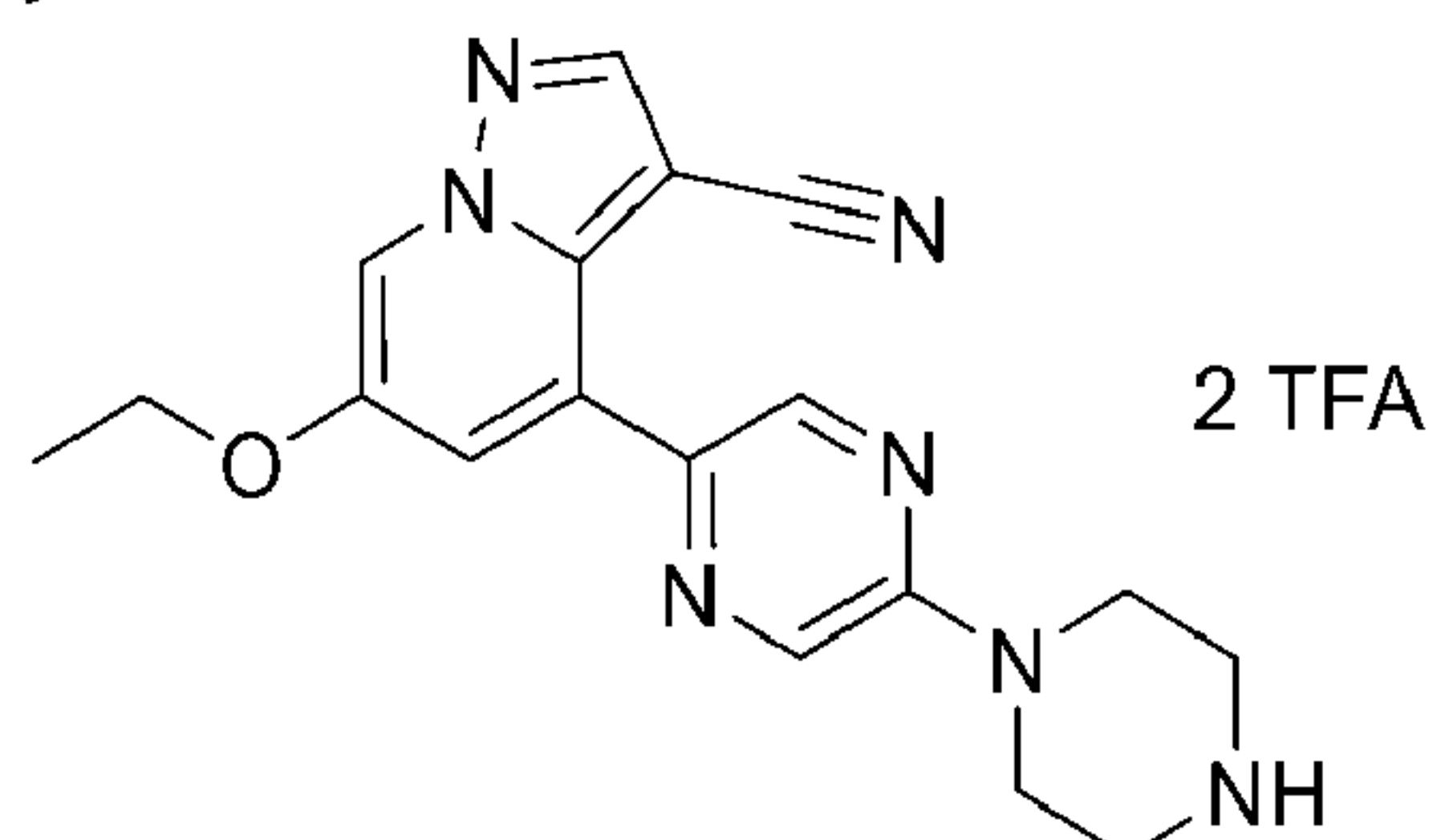


4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

6-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P99；40 mg，0.13)、4-(5-氯吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物R23；38 mg，0.13 mmol)、2 M $K_3PO_{4(aq)}$ (192 μ L，0.38 mmol)、X-phos (12 mg，0.026 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (5.8 mg，0.0064 mmol)於二噁烷(639 μ L)中的混合物用 $Ar_{(g)}$ 鼓泡3分鐘，且接著密封容器。在80℃攪拌反應混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用水稀釋且用DCM萃取。合併之有機萃取物依序用水(2次)及鹽水(1次)洗滌，且接著經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析

(使用10-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(49 mg，85%產率)。MS (apci) $m/z = 450.2$ (M+H)。

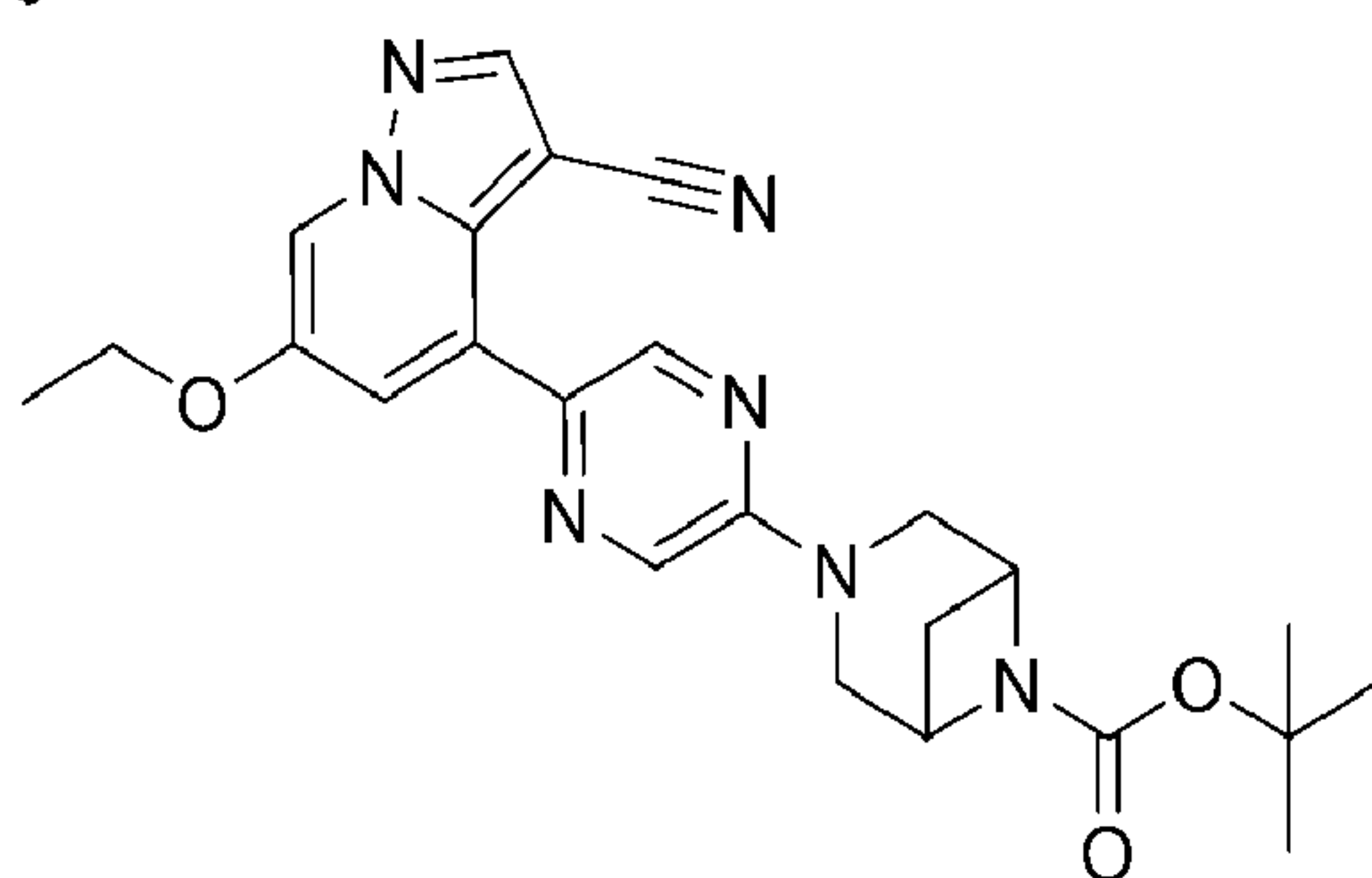
中間物P101



6-乙氧基-4-(5-(吡嗪-1-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)吡嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P100；27 mg，0.060 mmol)於DCM (2.0 mL)中的懸浮液用TFA (2 mL，26.1 mmol)處理且在環境溫度下攪拌隔夜。將所得混合物真空濃縮，得到標題化合物(35 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 350.2$ (M+H)。

中間物P102

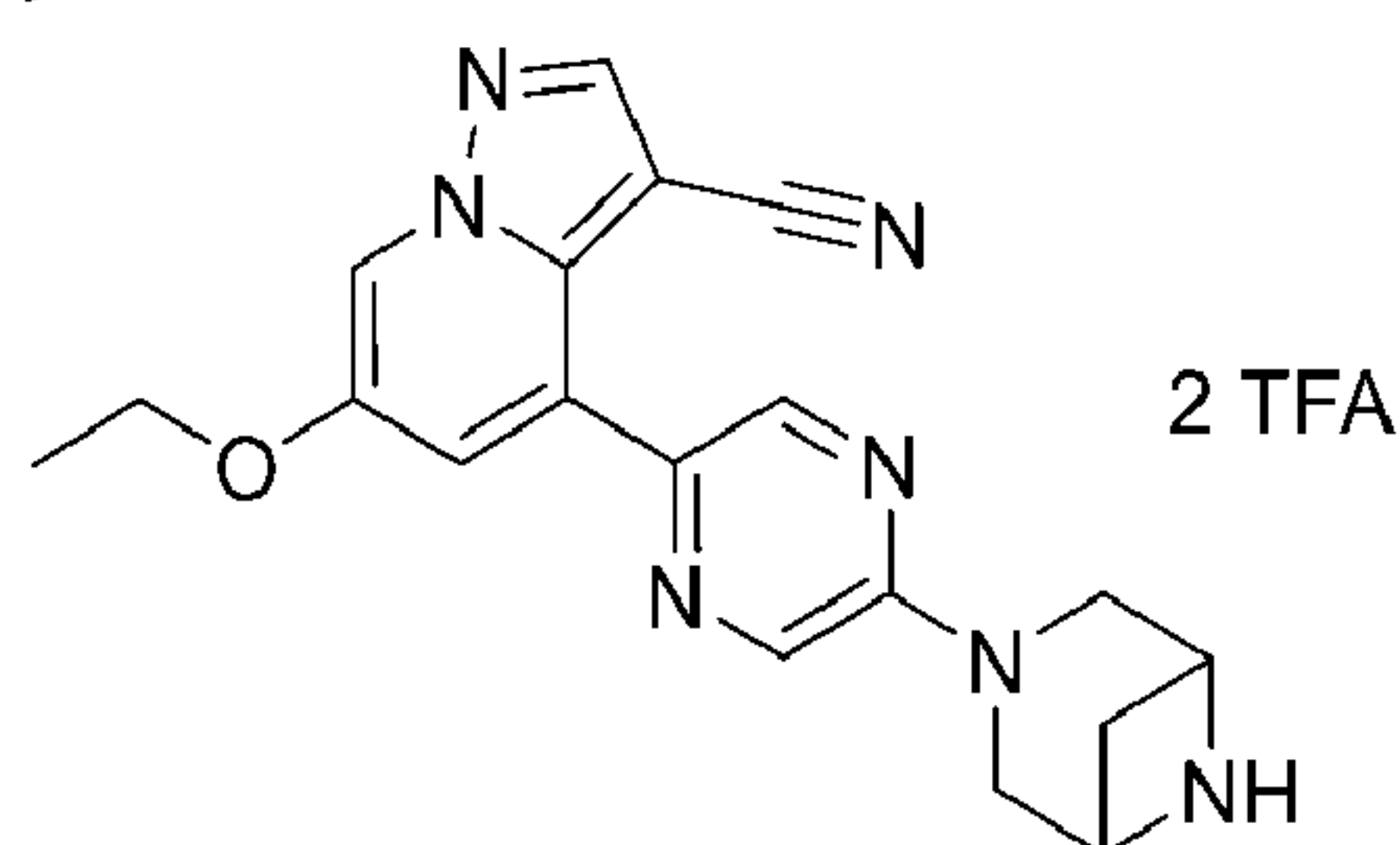


3-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯

6-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P99；150 mg，0.479 mmol)、3-(5-氯吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物R15；149 mg，

0.479 mmol)、2 M $\text{K}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ (718 μL , 1.44 mmol)、X-phos (45.7 mg, 0.0958 mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21.9 mg, 0.0239 mmol)於二噁烷(2.40 mL)中的混合物用 $\text{Ar}(\text{g})$ 鼓泡3分鐘，且接著密封容器。在80℃攪拌反應混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(95 mg, 43% 產率)。MS (apci) $m/z = 478.2$ (M+H)。

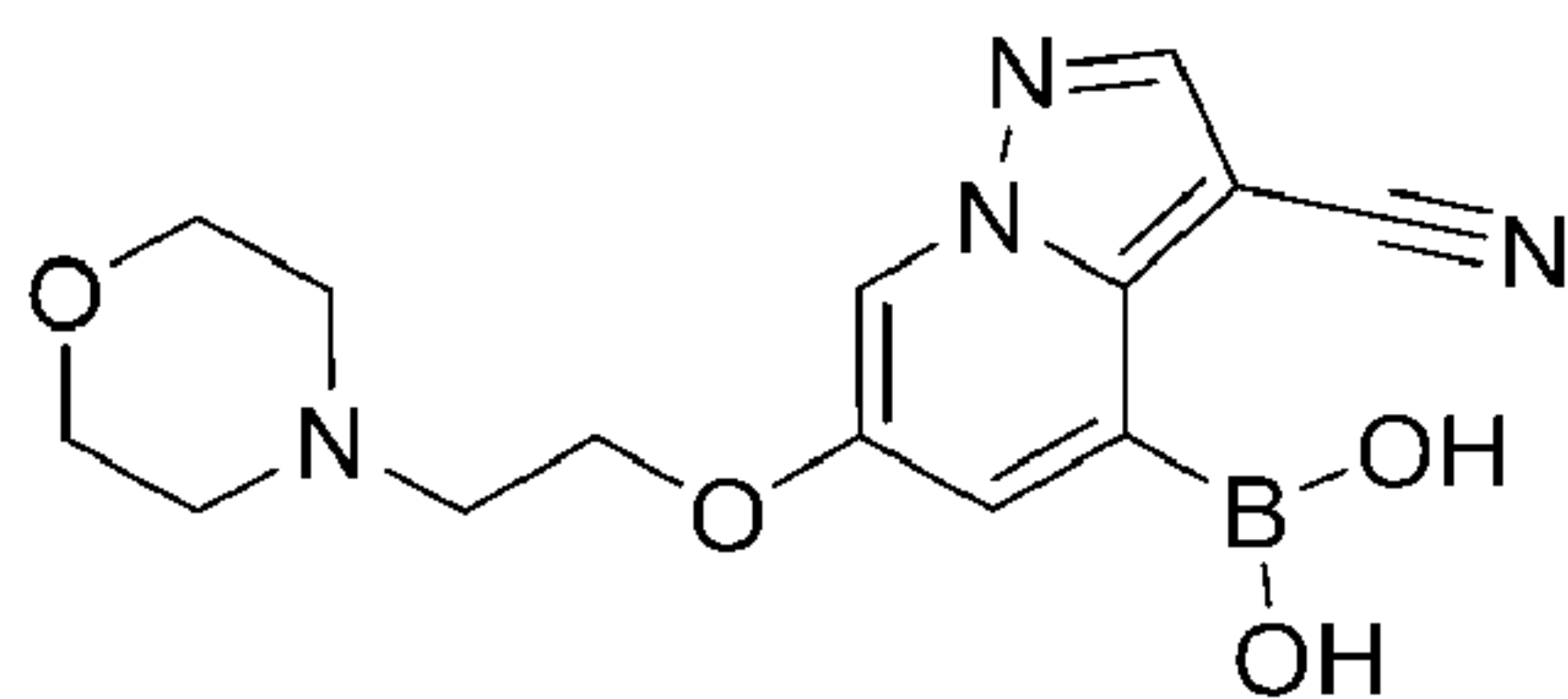
中間物P103



4-(5-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

3-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物P102; 95 mg, 0.206 mmol)於DCM (1.0 mL)中的懸浮液用TFA (1 mL, 13.1 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌1小時。用 Et_2O (20 mL)稀釋反應混合物。收集所得沈澱物，且真空乾燥，得到標題化合物(100 mg, 82.4%產率)。MS (apci) $m/z = 362.1$ (M+H)。

中間物P104

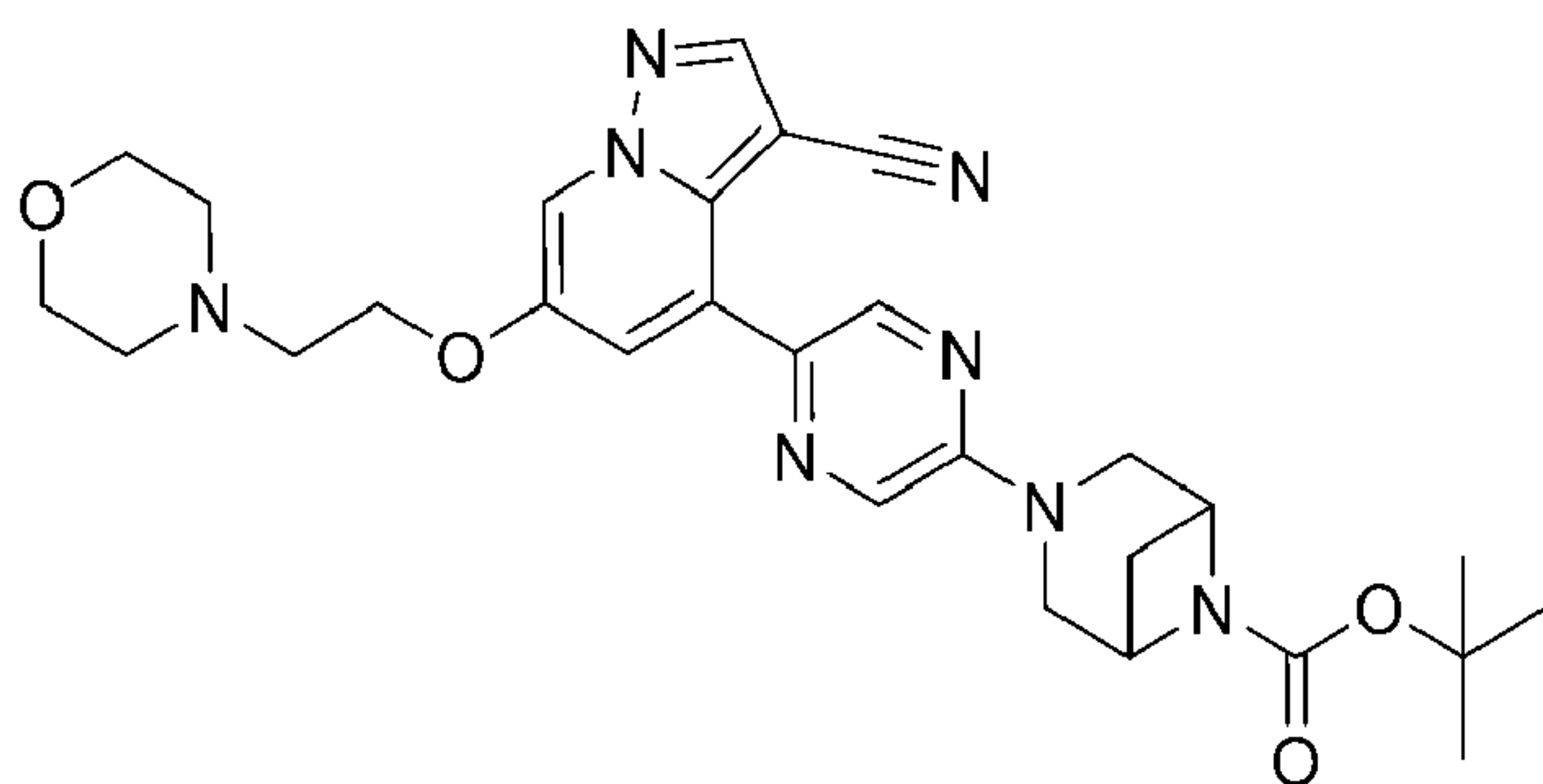


(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)硼酸

在壓力容器中，4-溴-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(中間物P95；方法A，步驟1；200 mg，0.336 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.446 g，5.694 mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (46.4 mg，0.0570 mmol)及KOAc (167.7 mg，1.709 mmol)於二噁烷(3.36 mL)中的混合物用 $Ar_{(g)}$ 鼓泡10分鐘。密封容器，且在90℃攪拌混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用DCM稀釋，且經由GF/F紙過濾。真空濃縮濾液，且殘餘物藉由二氧化矽層析(使用步進梯度0-20% MeOH/具有2% NH_4OH 之DCM，隨後具有2% NH_4OH 之98% MeOH作為梯度溶離劑系統)純化。將經純化之殘餘物溶解於DCM (2 mL)中且用 Et_2O (5 mL)濕磨。過濾所得懸浮液，且分離固體，純淨地得到標題化合物(60 mg，56%產率)。MS (apci) $m/z = 317.1$ (M+H)。

中間物P105



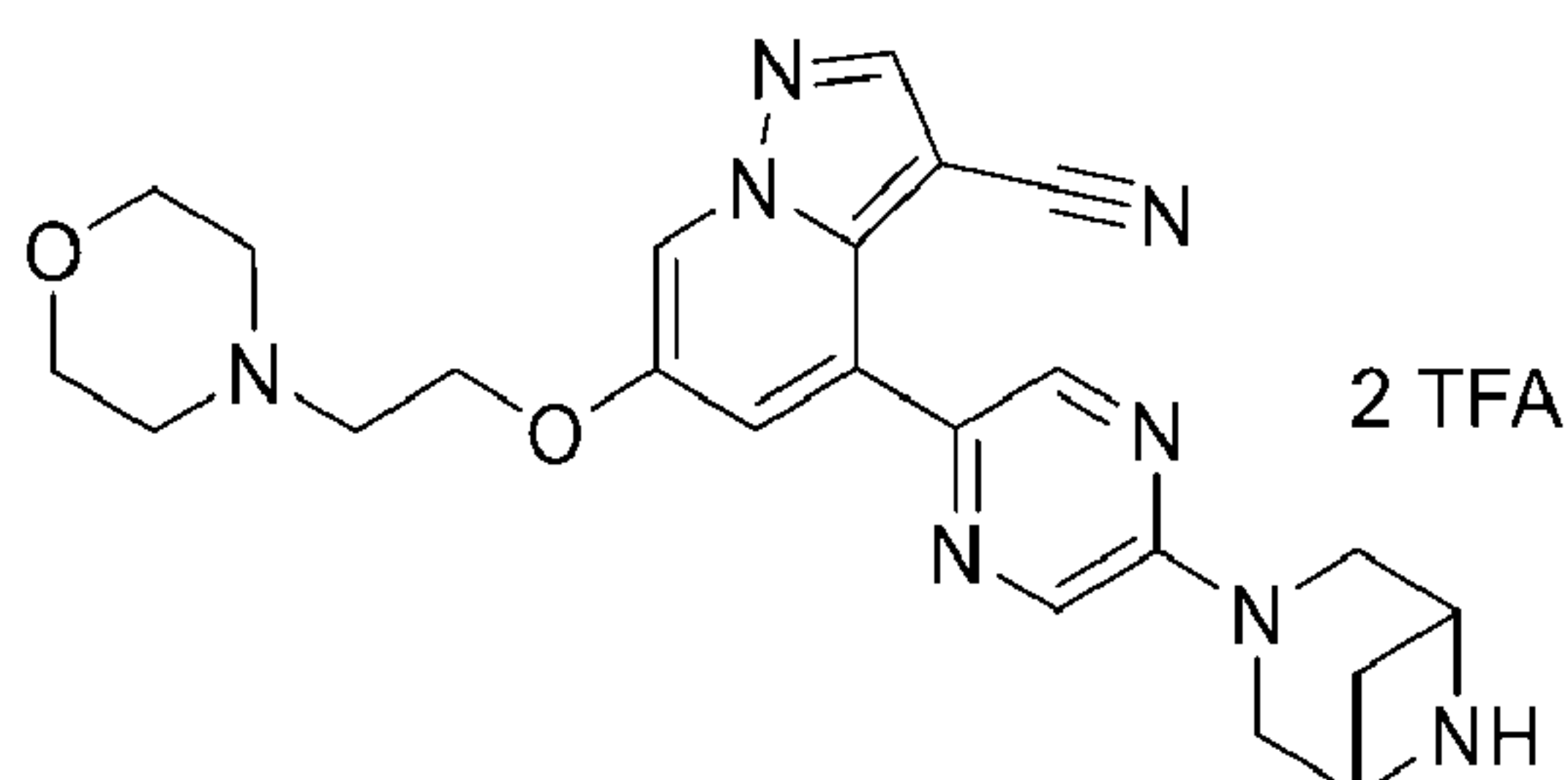
3-(5-(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯

(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)酰胺(中間物P104；60 mg，0.190 mmol)、3-(5-氯吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物R15；61.9 mg，0.199 mmol)、X-phos (18.1 mg，0.0380 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (8.69 mg，0.00949 mmol)於二噁烷(949 μ L)中的混合物用2 M $K_3PO_4(aq)$ (285 μ L，0.569 mmol)處理。所得混合物用 $Ar_{(g)}$ 鼓泡，且接著密封容器。在80℃攪拌反應混合物隔夜。冷卻至

環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋，且經由GF/F紙過濾。真空濃縮濾液，且藉由二氧化矽層析(使用10% MeOH/具有0.1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(18 mg，17%產率)。

MS (apci) m/z = 547.3 (M+H)。

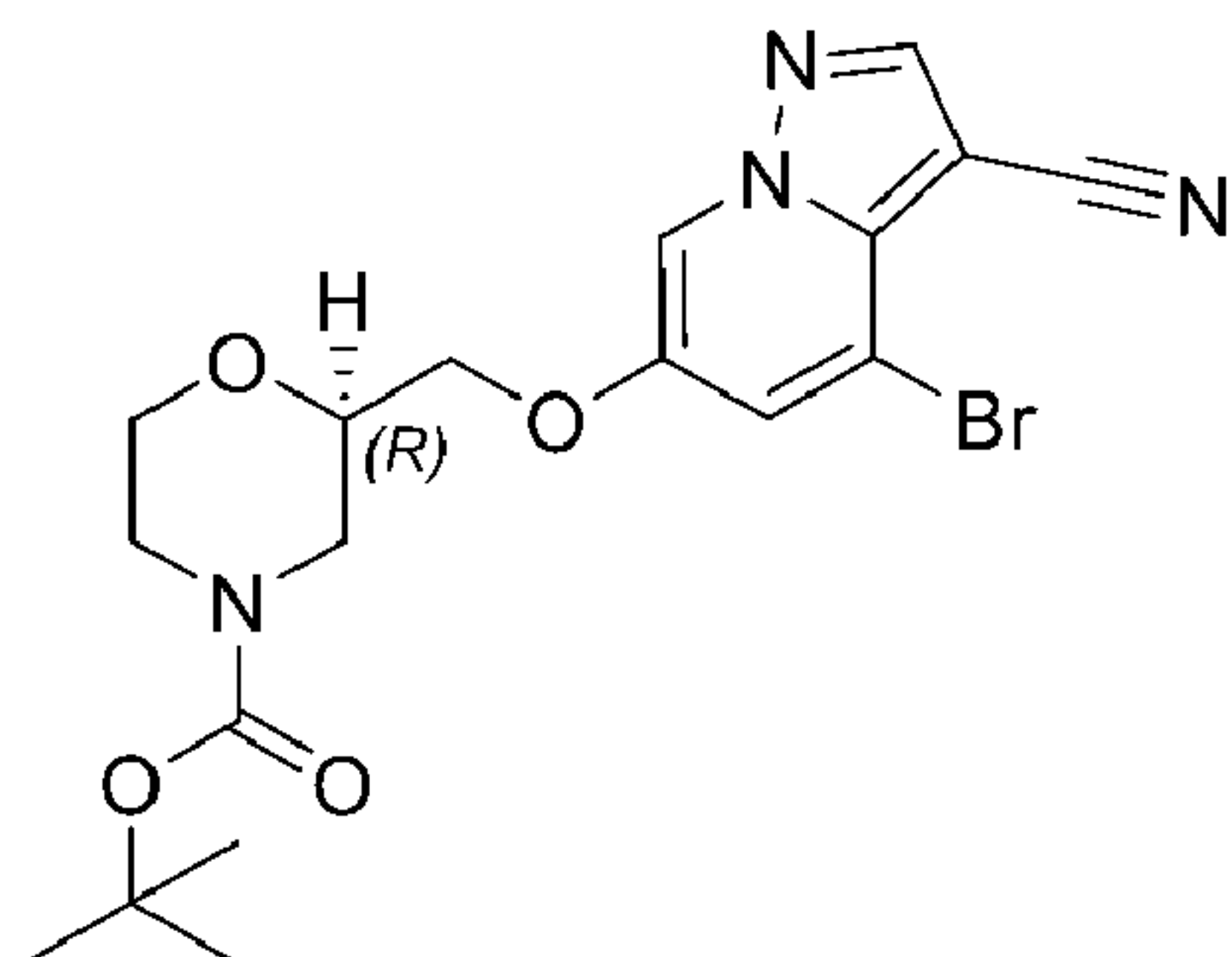
中間物P106



4-(5-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

3-(5-(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物P105；18 mg，0.0329 mmol)於DCM (1.0 mL)中的懸浮液用TFA (1 mL，13.1 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌30分鐘。真空濃縮所得混合物。所得殘餘物與Et₂O (3 x 5 mL)共沸，得到標題化合物(22.2 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 447.2 (M+H)。

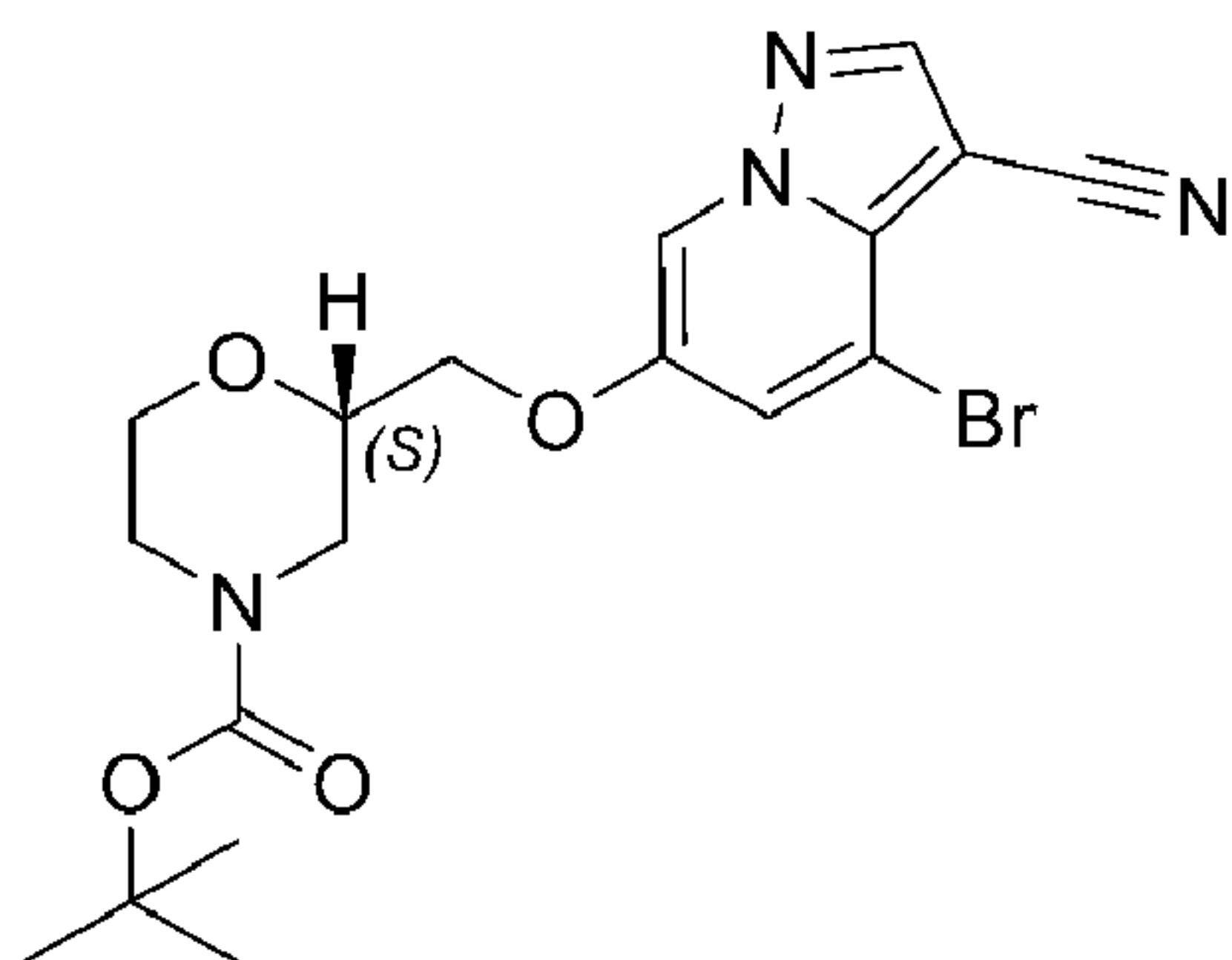
中間物P107



(R)-2-(((4-溴-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

(R)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(300 mg, 1.07 mmol)及4-溴-6-羧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P1**; 255 mg, 1.07 mmol)於DMA (2.14 mL)中之混合物用Cs₂CO_{3(s)} (1.05 g, 3.21 mmol)處理, 接著在60°C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後, 混合物用DCM稀釋, 且依序用水(3次)及鹽水(1次)洗滌。真空濃縮有機萃取物, 得到標題化合物(468 mg, 定量產量)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.24, 3.90-4.05 (m, 4H), 3.70-3.89 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 2H), 1.39 (s, 12H)。

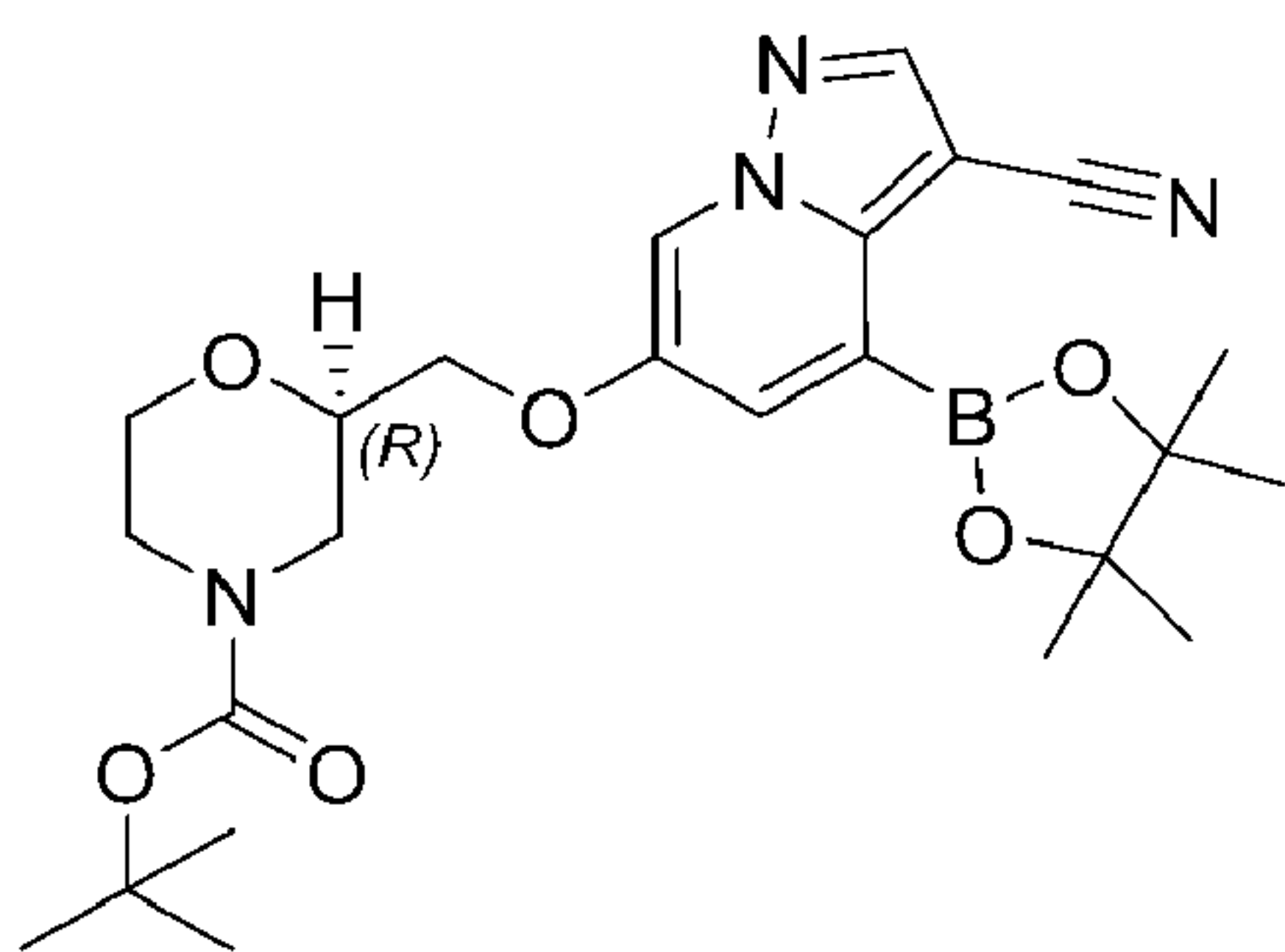
中間物P108



(S)-2-(((4-溴-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

使用與針對(R)-2-(((4-溴-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(**中間物P107**)之合成所述類似的程序、用(S)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯置換(R)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯來製備標題化合物(468 mg, 定量產量)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.24 (s, 1H) 3.90-4.05 (m, 4H), 3.70-3.89 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 2H), 1.39 (s, 12H)。

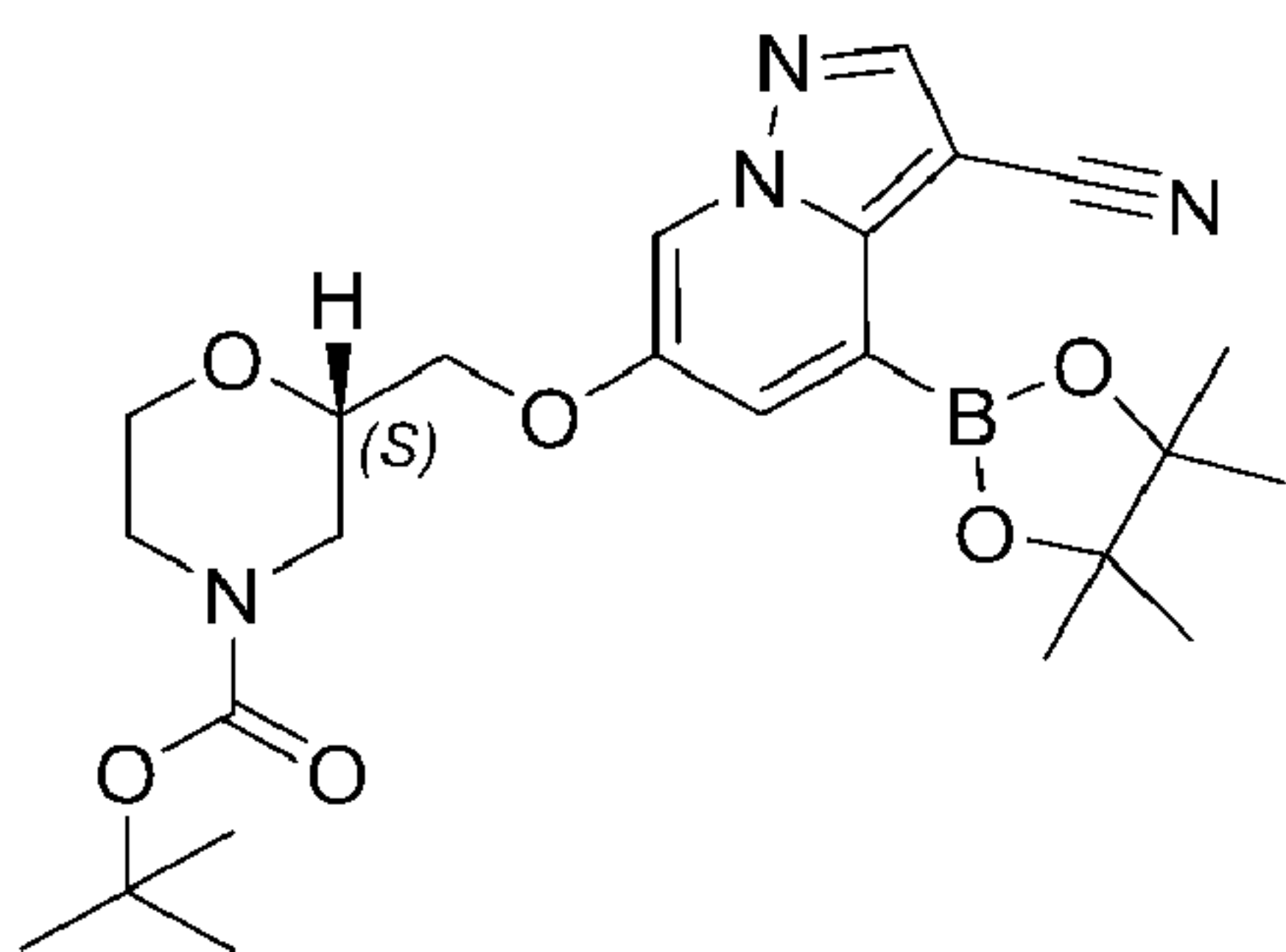
中間物P109



(R)-2-(((3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

在壓力容器中，(R)-2-(((4-溴-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物P107；468 mg，0.749 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.90 g，7.49 mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (61.0 mg，0.0749 mmol)及KOAc (368 mg，3.75 mmol)於二噁烷(7.49 mL)中的混合物用 $Ar_{(g)}$ 鼓泡10分鐘。密封容器，且在80℃攪拌混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用DCM稀釋，且經由GF/F紙過濾。真空濃縮濾液，且用戊烷濕磨殘餘物。過濾戊烷懸浮液，且分離固體，得到標題化合物(200 mg，80%產率)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 3.78-3.98 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (s, 12H)。

中間物P110

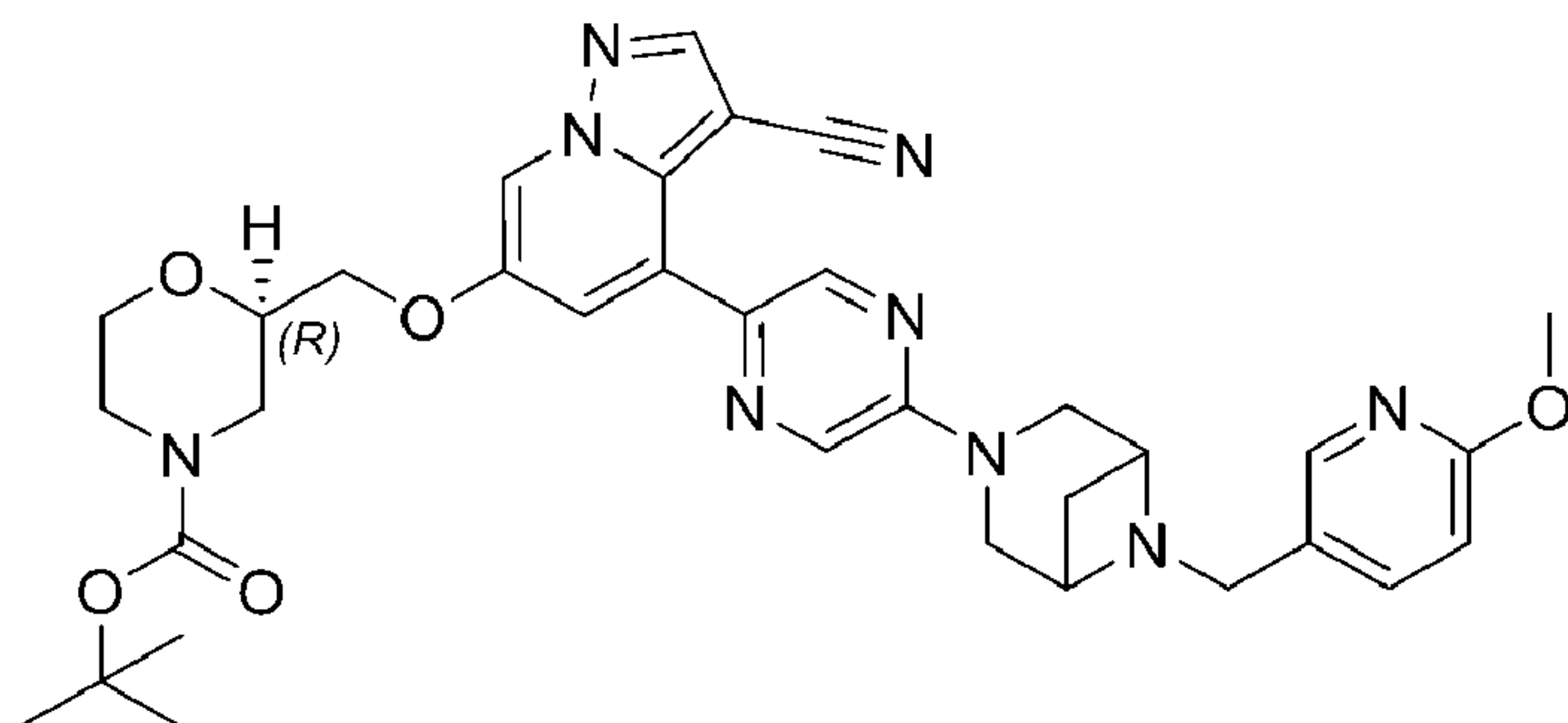


(S)-2-(((3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

使用與針對(R)-2-(((3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊

烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物P109)之合成所述類似的程序、用(S)-2-(((4-溴-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物P108)置換(R)-2-(((4-溴-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物P107)來製備標題化合物(191 mg, 40%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 3.78-3.98 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (s, 12H)。

中間物P111

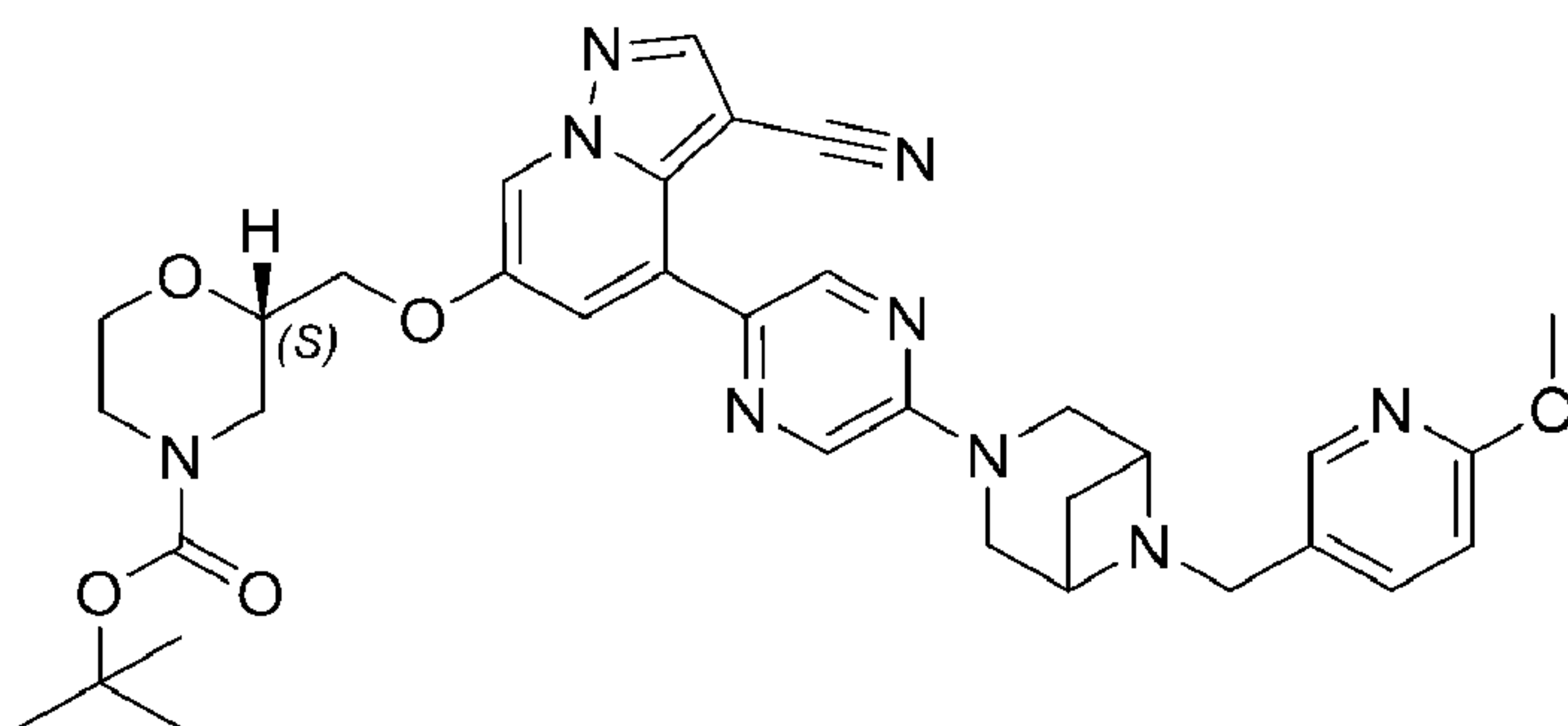


(2R)-2-(((3-氰基-4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

(R)-2-(((3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物P109; 117 mg, 0.169 mmol)、3-(5-氯吡啶-2-基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷(中間物R25; 56 mg, 0.17 mmol)於二噁烷(844 μL)中的混合物用2 M K₃PO_{4(aq)}(253 μL, 0.506 mmol)、X-phos (16 mg, 0.34 mmol)及Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0.084 mmol)處理。所得混合物用Ar_(g)鼓泡10分鐘，且接著密封容器。在80℃攪拌反應混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用DCM稀釋，且依序用水(3次)及鹽水(1次)洗

滌。真空濃縮有機萃取物，且殘餘物藉由二氧化矽層析(使用9:1 DCM:MeOH之0-100%混合溶劑，其摻有含1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(59.8 mg，54%產率)。MS (apci) $m/z = 654.3$ (M+H)

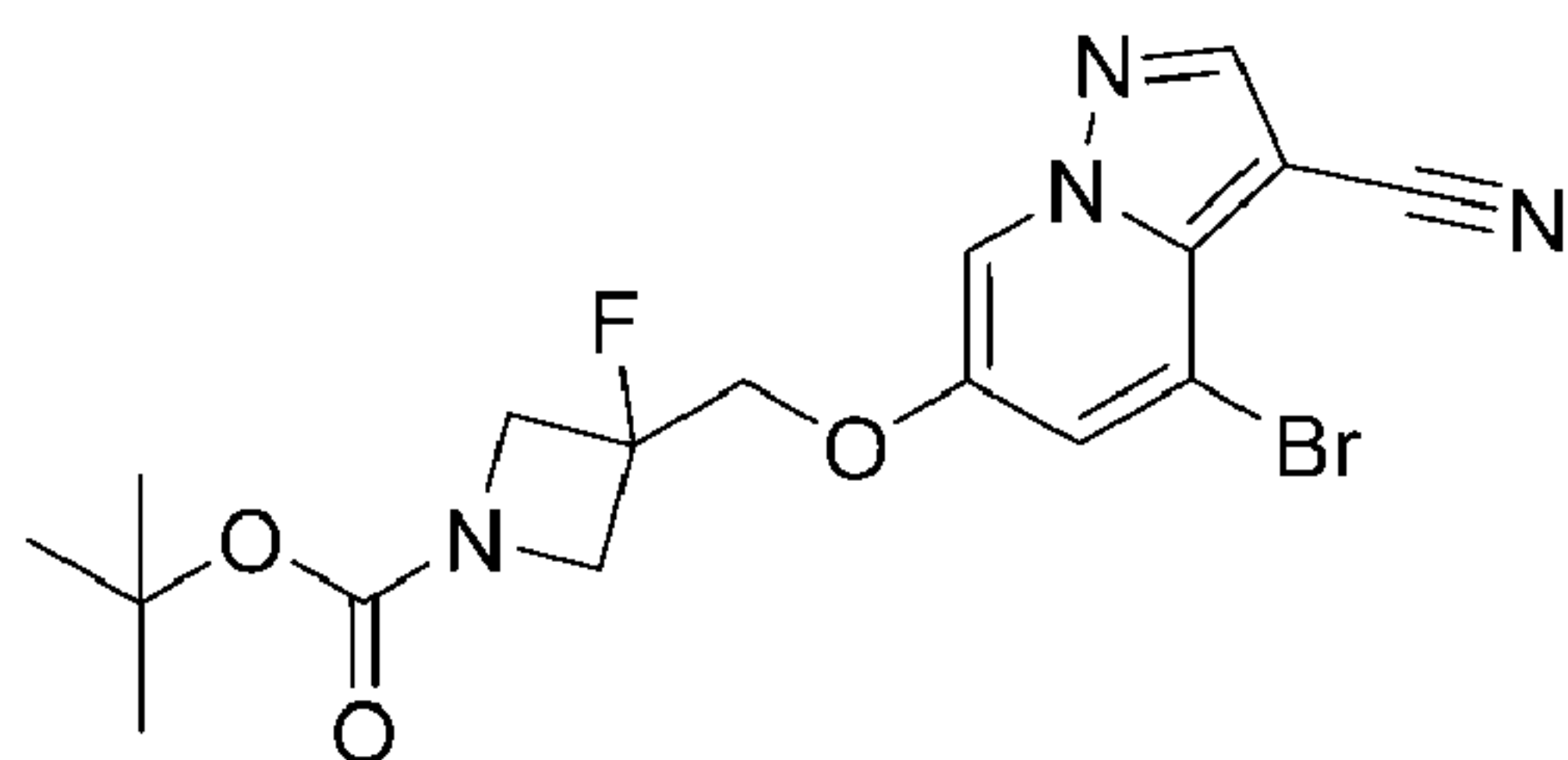
中間物P112



(2S)-2-(((3-氰基-4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

使用與針對(2R)-2-(((3-氰基-4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(**中間物P111**)之合成所述類似的程序、用(S)-2-(((3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(**中間物P110**)置換(R)-2-(((3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(**中間物P109**)來製備標題化合物(55.9 mg，51%產率)。¹HNMR (CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 3.78-3.98 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (s, 12H)。

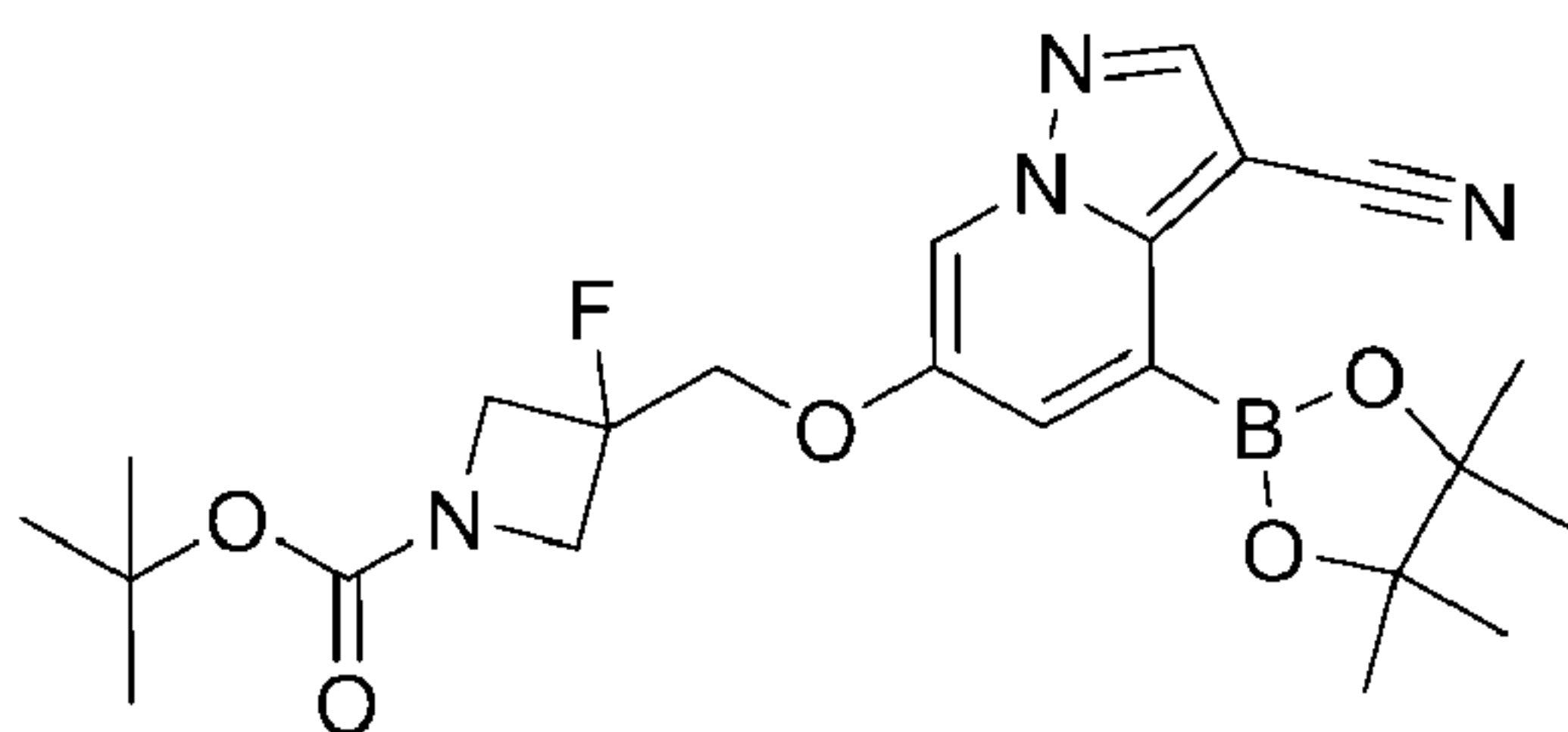
中間物P113



3-(((4-溴-3-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

4-溴-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1；591.9 mg，2.486 mmol)於DMA (12.43 mL)中的混合物用 $K_2CO_3(s)$ (1.031 g，7.459 mmol)及3-(溴甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，3.7 mmol)處理，接著在60℃攪拌3小時。冷卻至環境溫度後，用鹽水稀釋混合物，且過濾所得懸浮液。所分離之固體用水洗滌(5次)。濾液擱置一旁，且將所分離的固體溶解於DCM中。真空濃縮DCM溶液，得到標題化合物(553 mg)。濾液用4:1 DCM:iPrOH萃取(4次)。合併之有機萃取物用鹽水洗滌(2次)，接著經無水 $Na_2SO_4(s)$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到額外的標題化合物(500 mg)。將得自過濾及得自濾液處理的固體合併，且真空乾燥，純淨地得到標題化合物(1.033 g，98%產率)。MS (apci) m/z = 423 (M+H)。

中間物P114

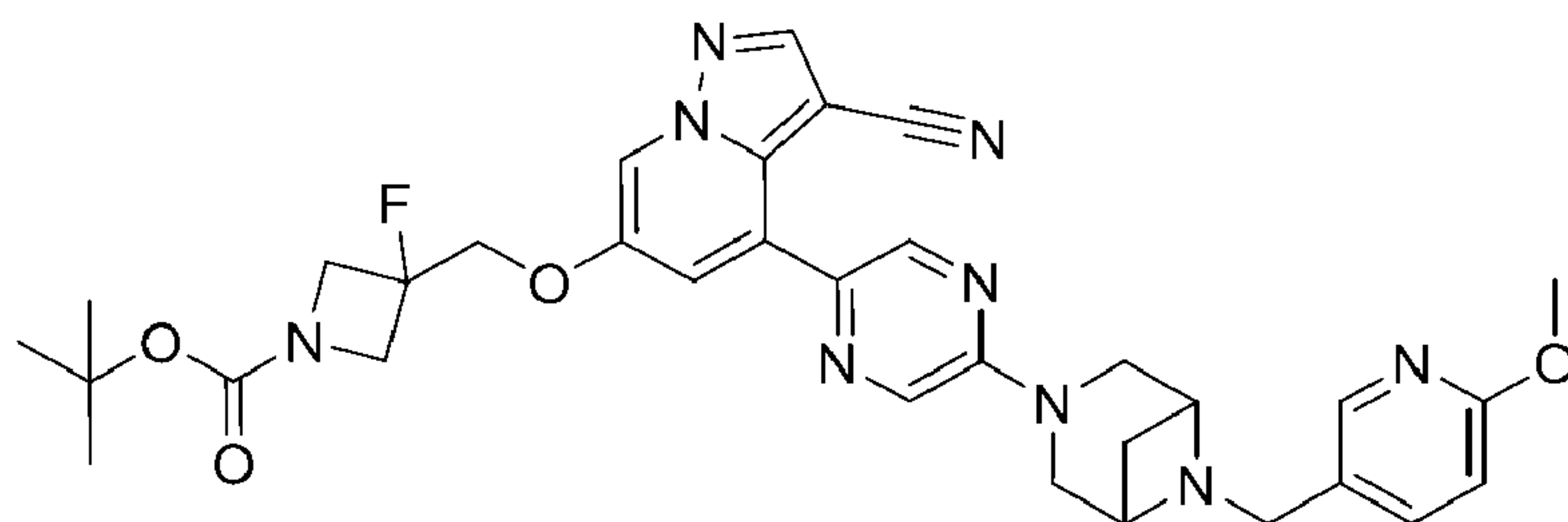


3-(((3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在壓力管中，3-(((4-溴-3-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(中間物P113；200 mg，0.470 mmol)於

二噁烷(3.14 mL)中的溶液用雙(頻哪醇根基)二硼(239 mg, 0.941 mmol)及KOAc (138 mg, 1.41 mmol)處理。所得混合物用Ar_(g)鼓泡5分鐘，接著引入PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (38.3 mg, 0.0470 mmol)。所得混合物用Ar_(g)鼓泡額外5分鐘，接著密封容器。反應混合物在80℃攪拌隔夜，接著冷卻至環境溫度，且用戊烷稀釋。戊烷混合物經由GF/F紙過濾，接著真空濃縮，得到與雙(頻哪醇根基)二硼比率為1:1的標題化合物(400 mg, 基於50%純度的產率為約90%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.20 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 4.15 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (s, 12H)。

中間物P115

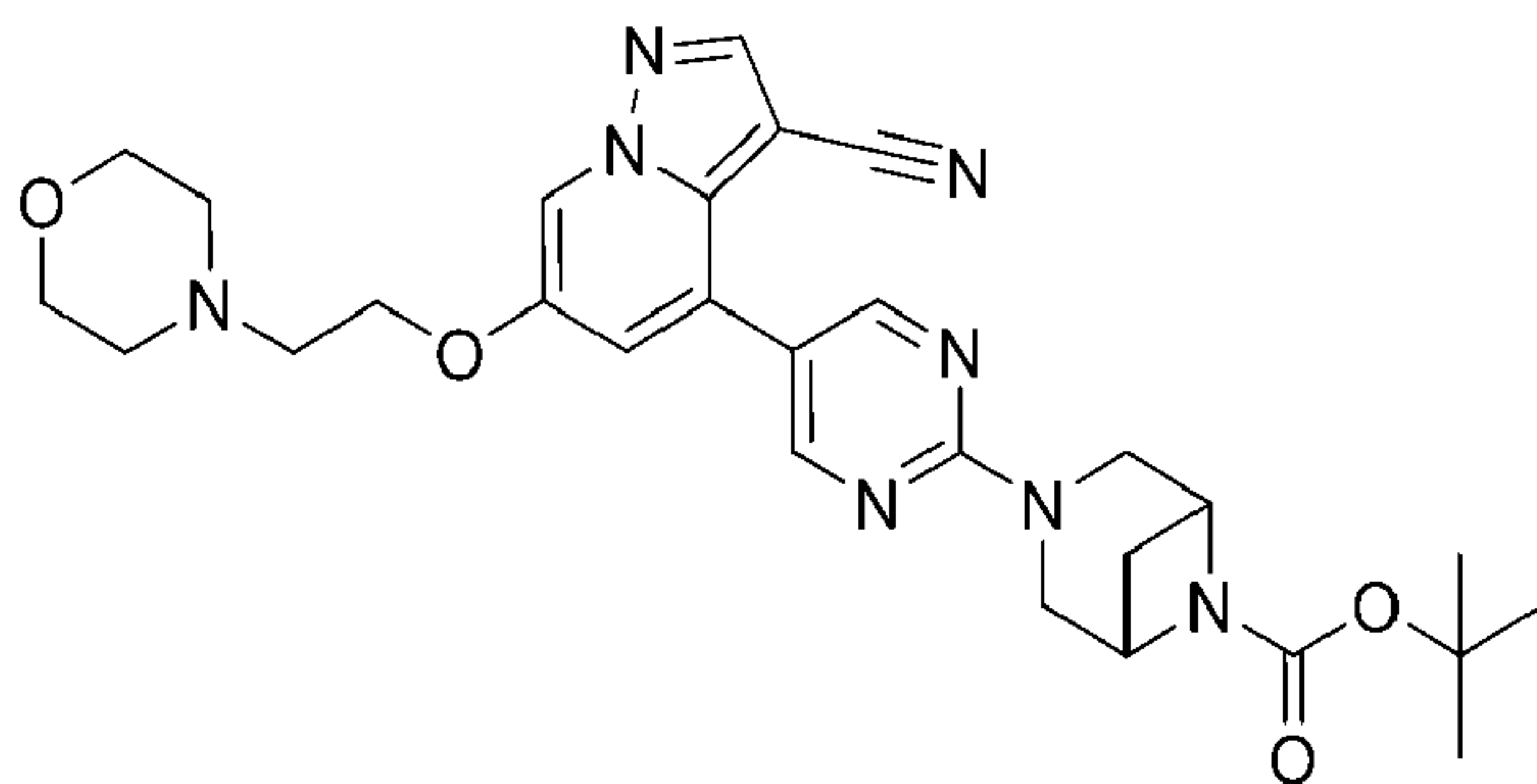


3-(((3-氟基-4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

3-(((3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(中間物P114; 75 mg, 0.16 mmol)、3-(5-氯吡嗪-2-基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷(中間物R25; 70 mg, 0.11 mmol)、X-phos (10 mg, 0.021 mmol)及Pd₂(dba)₃ (4.8 mg, 0.0053 mmol)於二噁烷(529 μL)中的混合物用2 M K₃PO_{4(aq)} (159 μL, 0.320 mmol)處理。所得混合物用Ar_(g)鼓泡10分鐘，且接著密封反應容器。在80℃攪拌混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用DCM稀釋，且依序用水及鹽水洗

滌。有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷，接著使用具有0.1% NH_4OH 之0-10% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(48 mg，71%產率)。MS (apci) $m/z = 642.3$ (M+H)。

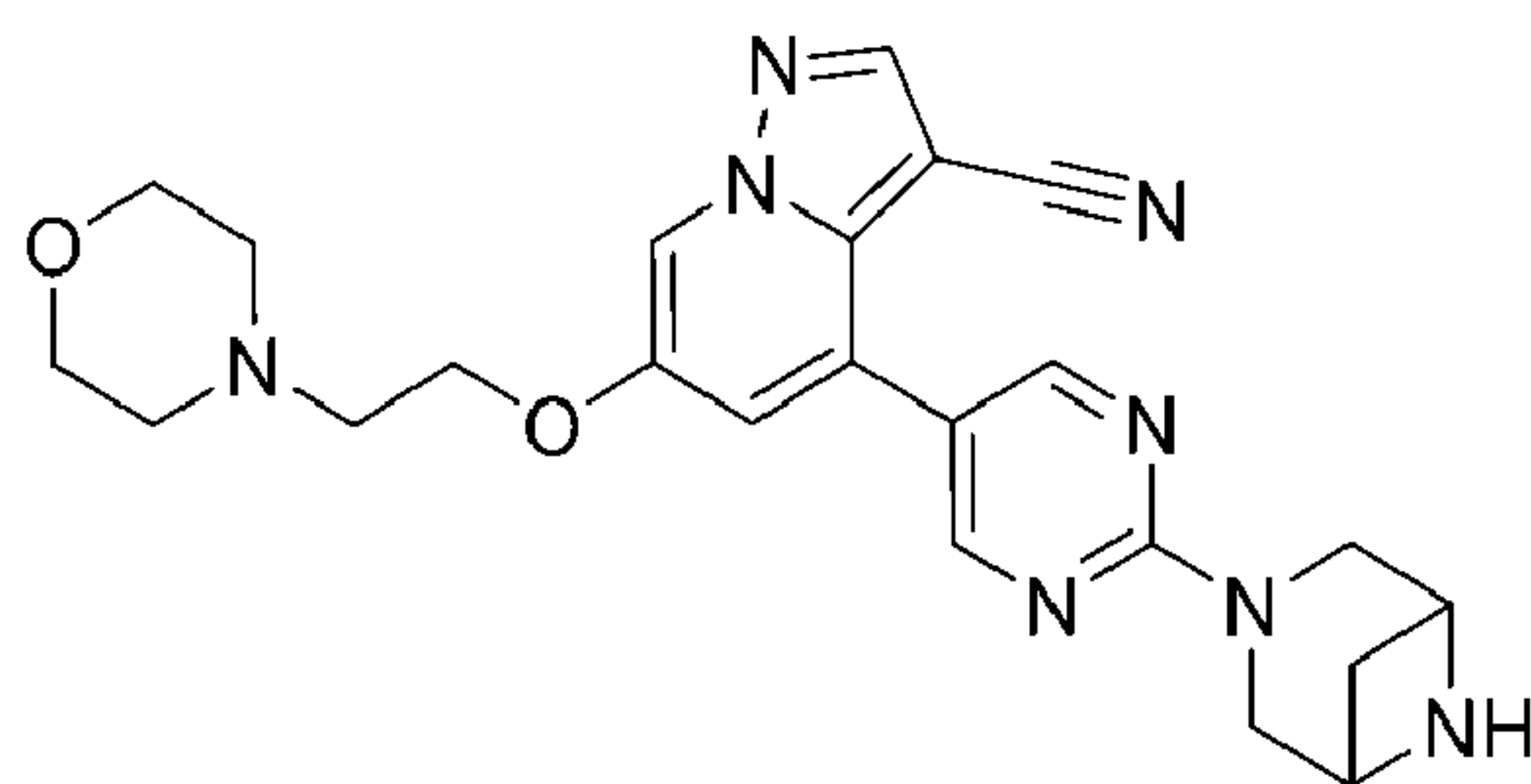
中間物P116



3-(5-(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)嘧啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯

3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)嘧啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物R21；360 mg，0.895 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (618 mg，4.47 mmol)於二噁烷(8.95 mL)及水(895 μL)中的混合物用4-溴-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P79，步驟1；314 mg，0.895 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (103 mg，0.0895 mmol)處理。所得混合物用 $\text{Ar}_{(g)}$ 鼓泡，隨後密封反應容器。在80℃攪拌混合物16小時。冷卻至環境溫度後，使反應混合物分配於4:1 DCM:iPrOH與鹽水之間。相分離之後，有機萃取物用額外的鹽水洗滌(2次)，且接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷，接著使用0-20% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(336 mg，69%產率)。MS (apci) $m/z = 491.2$ (M-tBu)。

中間物P117

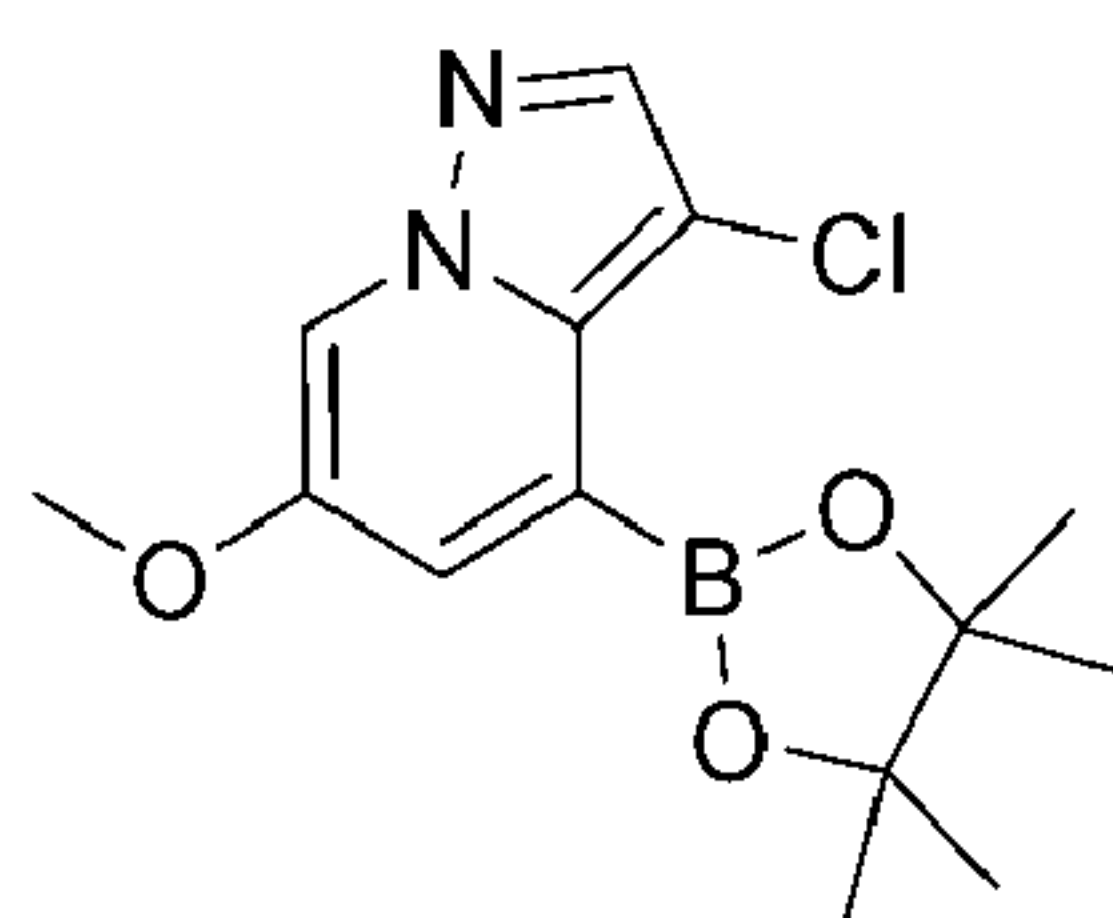


4-(2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)嘧啶-5-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)

吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

3-(5-(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)嘧啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物P116；336 mg，0.615 mmol)於DCM (2.05 mL)中的懸浮液用TFA (474 μ L，6.15 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌5小時。引入額外的TFA (2 mL，26.1 mmol)，且反應混合物在環境溫度下攪拌額外30分鐘。所得混合物用飽和NaHCO_{3(aq)}(30 mL)中和，且兩相混合物用4:1 DCM:iPrOH萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(236 mg，86%產率)。MS (apci) m/z = 447.3 (M+H)。

中間物P118



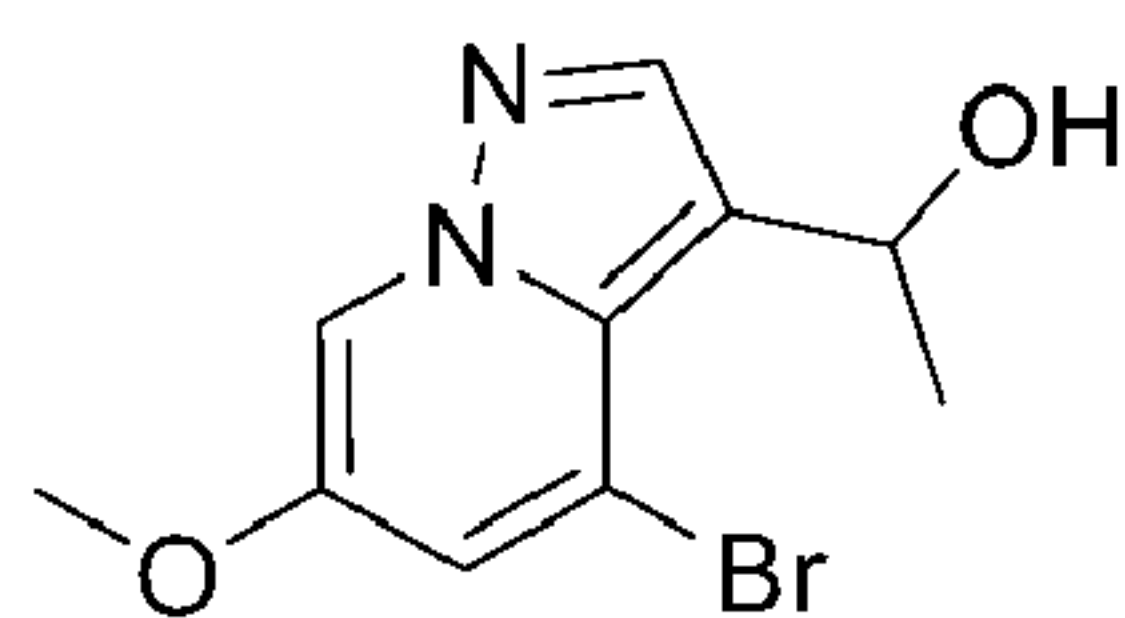
3-氯-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡

啶并[1,5-a]吡啶

4-溴-3-氯-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(中間物P62，步驟1；152 mg，0.581 mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (23.7 mg，0.029 mmol)、KOAc (285 mg，2.91 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(443 mg，1.74 mmol)

於二噁烷(5.8 mL)中的混合物用Ar_(g)鼓泡。密封反應容器，且在90℃攪拌混合物2小時15分鐘。冷卻至環境溫度後，反應混合物經由Celite®過濾。真空濃縮濾液，得到標題化合物(102 mg，57%)。MS (apci) m/z = 309.1 (M+H)。

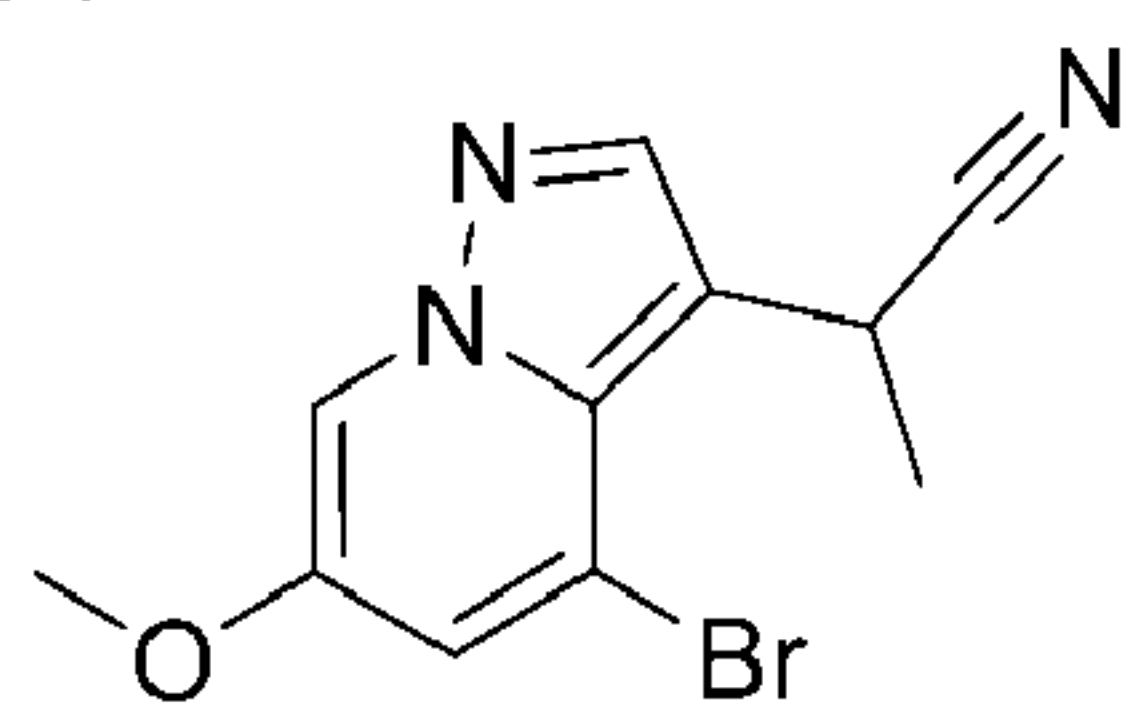
中間物P119



1-(4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)乙-1-醇

4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醛(中間物P1，部分B，步驟4；128 mg，0.502 mmol)於THF (5.02 mL)中的冷(0℃)懸浮液用CH₃MgBr於Et₂O (201 μL，0.602 mmol)中的3 M溶液逐滴處理。添加CH₃MgBr之後，使混合物溫熱至環境溫度。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時，隨後用飽和NH₄Cl_(aq)淬滅。真空濃縮兩相混合物，以移除有機溶劑。過濾殘餘水性懸浮液，用水沖洗。收集固體且真空乾燥，得到標題化合物(130 mg，96%產率)。MS (apci) m/z = 272.9 (M+H)。

中間物P120

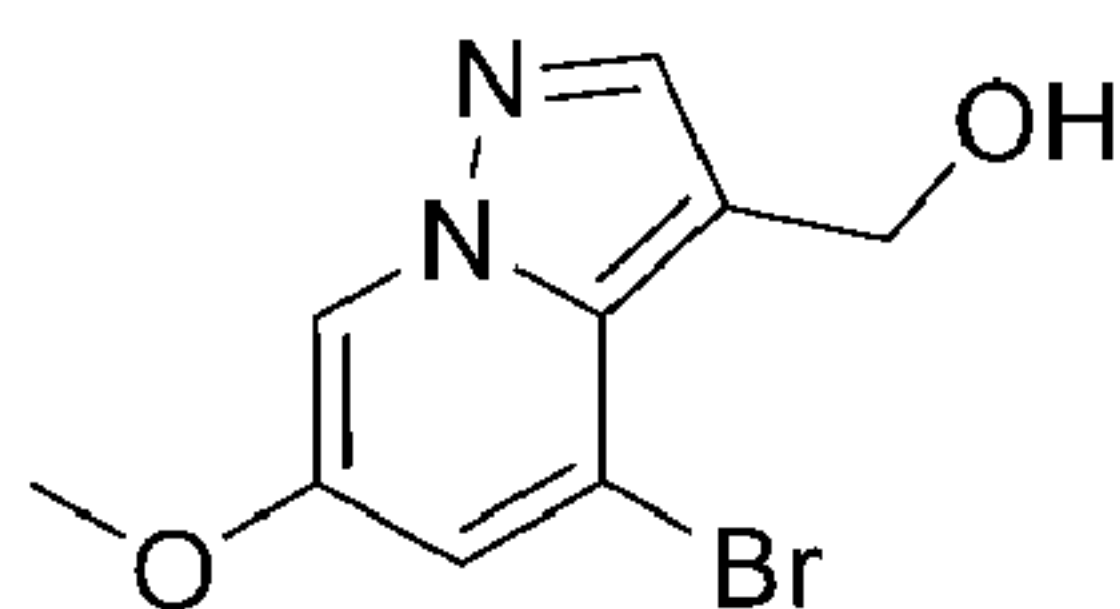


2-(4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)丙腈

TMSCN (243 μL，1.81 mmol)於DCM (2 mL)中的冷(0℃)溶液依序用BF₃·Et₂O (172 μL，1.36 mmol)及1-(4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)乙-1-醇(中間物P119；123 mg，0.454 mmol)於DCM (2 mL)中處理。使所得混合物緩慢溫熱至環境溫度。混合物在環境溫度下攪拌額外2

小時，隨後用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 淬滅。所得兩相混合物用DCM萃取，且真空濃縮有機萃取物。藉由二氧化矽層析(使用0-25% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(70 mg，55%產率)。MS (apci) $m/z = 282.0$ (M+H)。

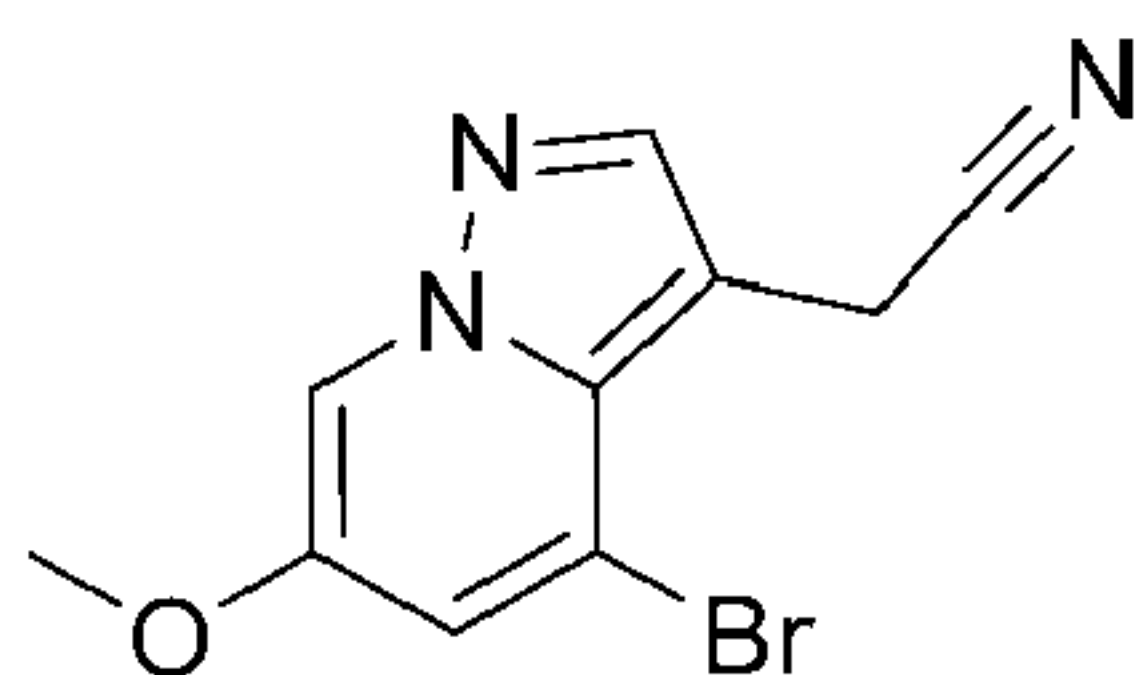
中間物P121



(4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)甲醇

4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醛(中間物P1，部分B，步驟4；1.10 g，4.31 mmol)於MeOH (21.6 mL)及THF (21.6 mL)中之懸浮液用 NaBH_4 (163 mg，4.31 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌20小時。引入額外 NaBH_4 (163 mg，4.31 mmol)，且混合物在環境溫度下攪拌額外2小時。真空濃縮所得混合物，且將殘餘物懸浮於水(50 mL)中。過濾所得水性懸浮液，用水沖洗。收集固體且真空乾燥，得到標題化合物(1.05 g，95%產率)。MS (apci) $m/z = 259.1$ (M+H)。

中間物P122

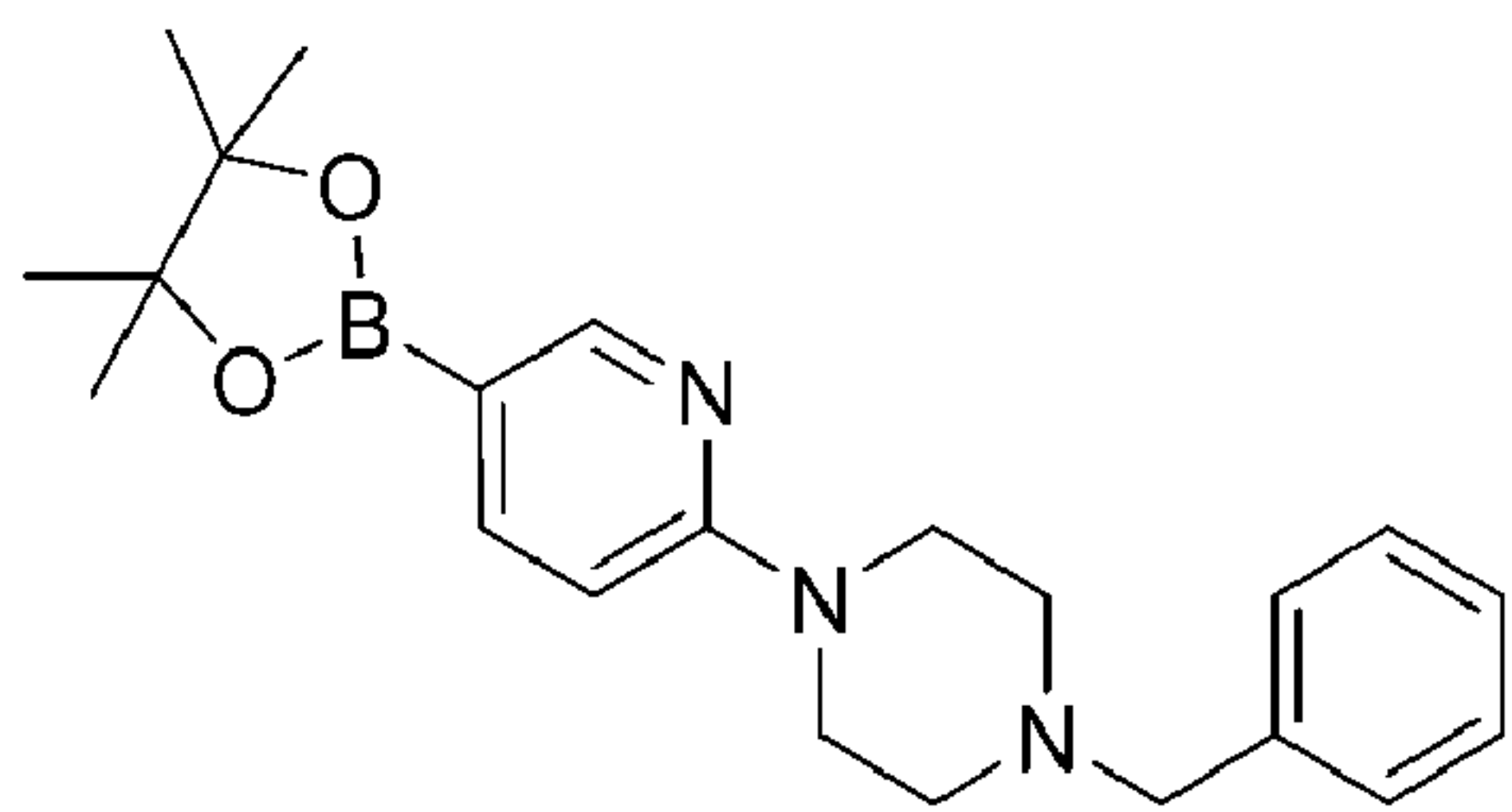


2-(4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)乙腈

TMSCN (323 μL ，2.41 mmol)於DCM (3 mL)中的冷(0°C)溶液依序用 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (229 μL ，1.81 mmol)及(4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)甲醇(中間物P121；155 mg，0.603 mmol)處理。使所得混合物緩慢溫熱至環境溫度。混合物在環境溫度下攪拌額外2小時，隨後用飽和

NaHCO_{3(aq)} 淬滅。所得兩相混合物用DCM萃取，且真空濃縮有機萃取物。藉由二氧化矽層析(使用0-30% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(43 mg，27%產率)。MS (apci) $m/z = 268.0$ (M+H)。

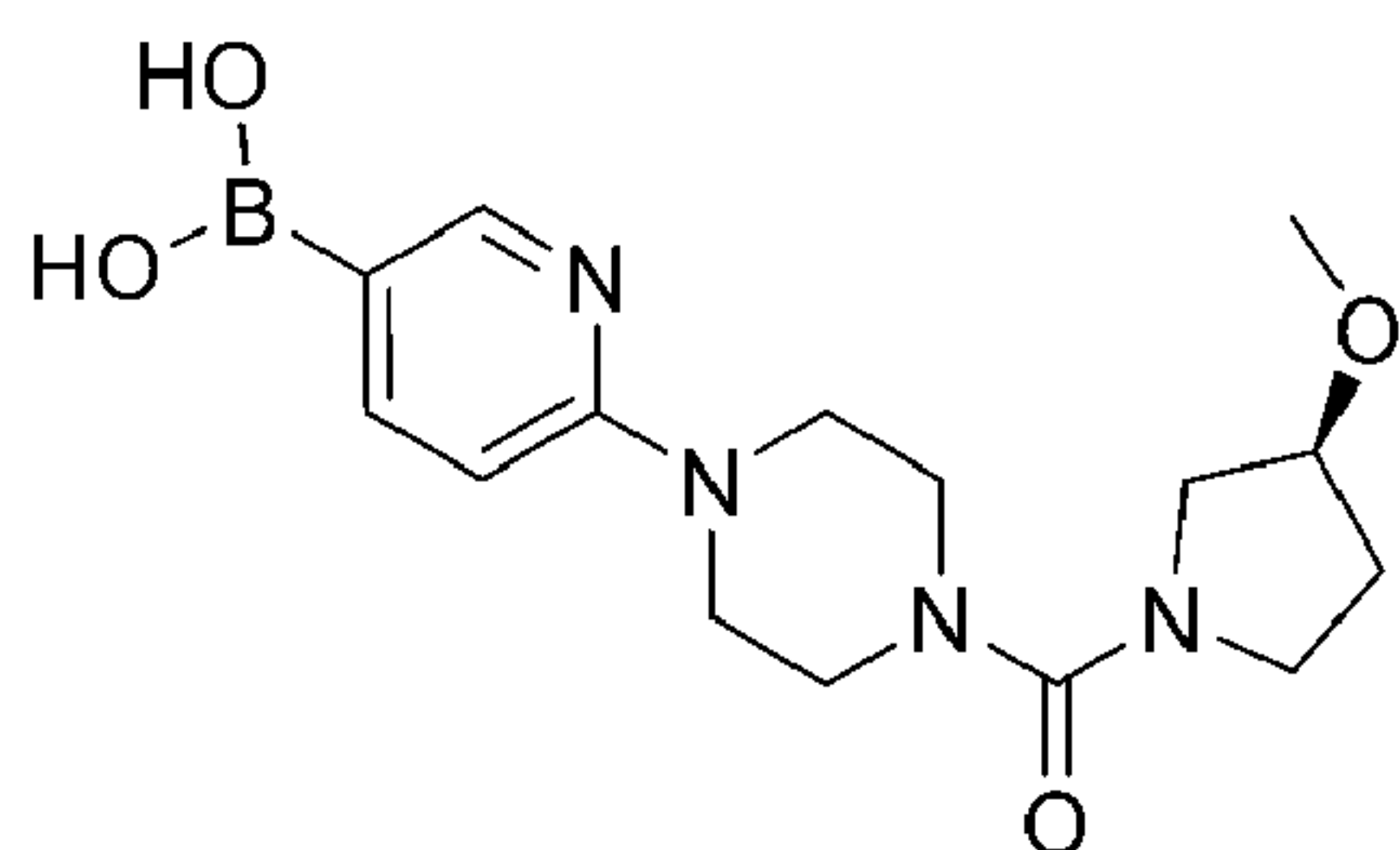
中間物R1



1-苯甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪

1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪鹽酸鹽(1.00 g，3.07 mmol)於DMF (5 mL)中的溶液用(溴甲基)苯(0.438 mL，3.69 mmol)及TEA (1.28 mL，9.21 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，混合物用水處理且音波處理10分鐘。過濾所得白色懸浮液，且固體用水及己烷洗滌，得到標題化合物(0.84 g，72%產率)。MS (apci) $m/z = 298.1$ (B(OH)₂ M+H)。

中間物R2

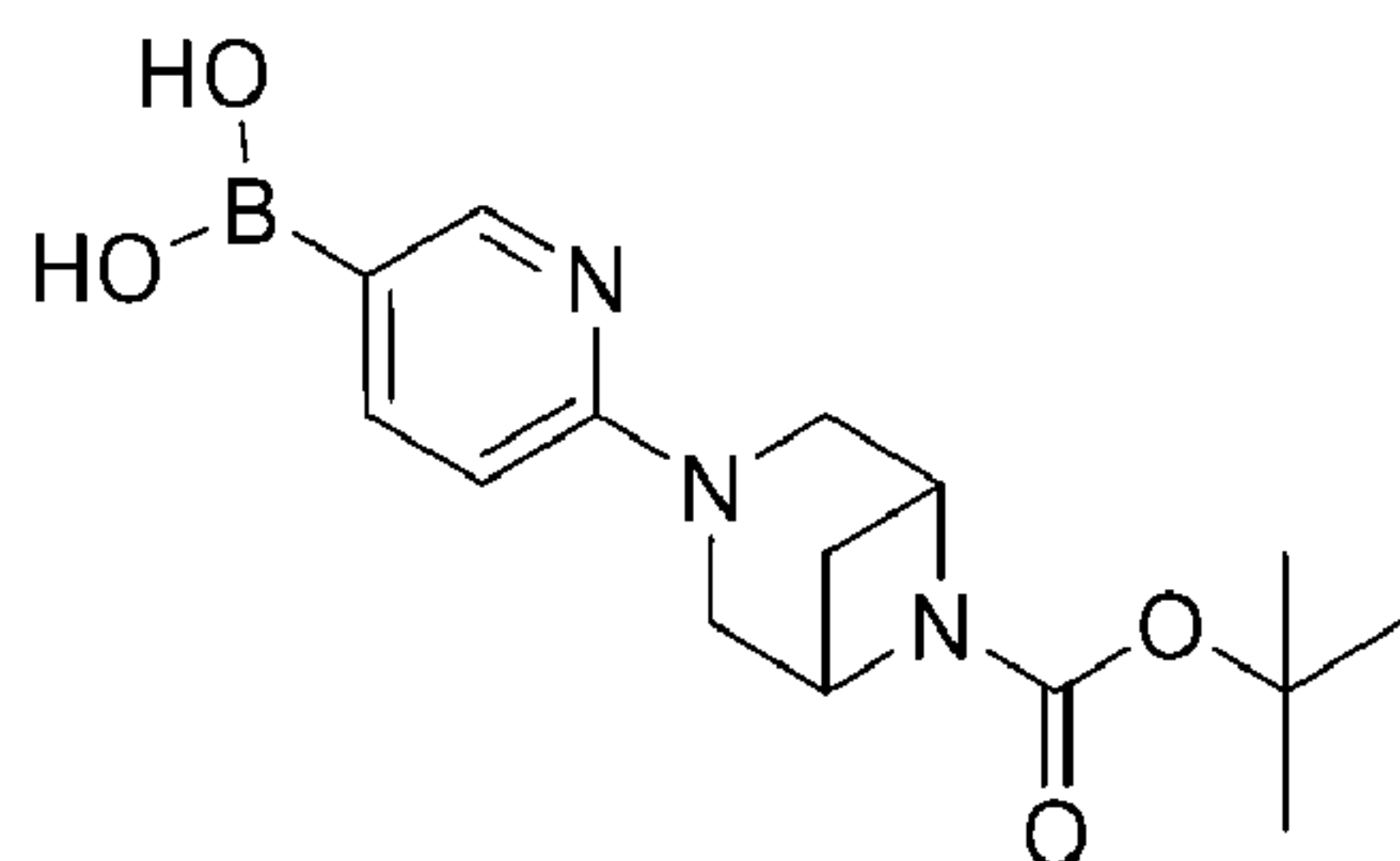


(S)-(6-(4-(3-甲氧基吡咯啶-1-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)酮酸

(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)酮酸(1.5 g，7.25 mmol)於DMA (36.2 mL，7.25 mmol)中的溶液用DIEA (5.05 mL，29.0 mmol)處理，且在環

環境溫度下攪拌20分鐘。混合物用氯甲酸4-硝基苯酯(2.92 g, 14.5 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌隔夜。混合物接著用DIEA (5 mL, 29.0 mmol)及(S)-3-甲氧基吡咯啉(3.66 g, 36.2 mmol)處理且在環境溫度下攪拌3天。反應混合物用水稀釋且用20% MeOH/DCM萃取。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(0-40% ACN/H₂O)純化。所分離之產物接著溶解於MeOH中且裝載於Isolute® SCX管柱上。管柱用MeOH (2個管柱體積)沖洗且接著用4 N NH₄OH之MeOH溶液沖洗，純淨地得到標題化合物(1.0 g, 41%產率)。MS (apci) m/z = 335.1 (M+H)。

中間物R4



(6-(6-(第三丁氧基羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)硼酸

方法1：

步驟1：製備3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。 3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(1.046 g, 5.27 mmol)、5-溴-2-氟吡啶(919 mg, 5.22 mmol)及K₂CO_{3(s)}(3.61 g, 26.1 mmol)於DMSO (5.22 mL)中之懸浮液在90℃攪拌1天。冷卻至環境溫度後，使反應混合物分配於EtOAc與水之間。有機萃取物用額外的水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-50% 己烷/EtOAc作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(1.80 g，

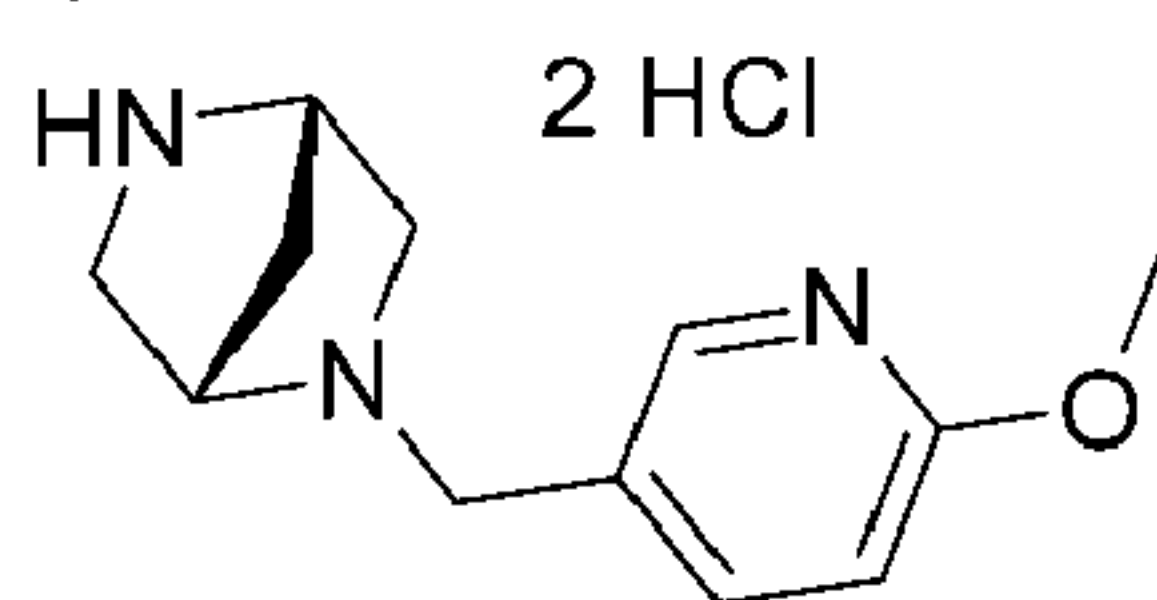
97%產率)。MS (apci) $m/z = 354.0$ (M+1), 356.1 (M+2)。

步驟2：製備(6-(6-(第三丁氧基羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)酮酸。3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(1.80 g, 5.08 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(3.87 g, 15.2 mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (414 mg, 0.508 mmol)及KOAc (1.50 g, 15.2 mmol)於二噁烷(5.75 mL)中的混合物用 $N_2(g)$ 鼓泡，接著在 $80^\circ C$ 攪拌3小時。冷卻至室溫後，反應混合物用DCM稀釋且用水洗滌。水性萃取物用DCM洗滌。合併所有DCM萃取物且經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物使用己烷(200 mL)及乙醚(50 mL)音波處理5分鐘，且過濾所得灰色懸浮液。所收集之固體用MeOH濕磨，且過濾所得懸浮液，得到呈白色固體狀之標題化合物(840 mg, 52%產率)。MS (apci) $m/z = 320.2$ (M+H)。

方法2：

製備(6-(6-(第三丁氧基羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)酮酸。3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(182 mg, 0.918 mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(819 mg, 3.67 mmol)及 $K_2CO_{3(s)}$ (634 mg, 4.59 mmol)於DMSO (918 μL)中之懸浮液加熱至 $90^\circ C$ ，接著用水(5 mL)處理。所得混合物在 $90^\circ C$ 攪拌1小時，接著冷卻至環境溫度且過濾，純淨地得到標題化合物(1.0 g, 41%產率)。MS (apci) $m/z = 320.1$ (M+H)。

中間物R5



(1S,4S)-2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷二

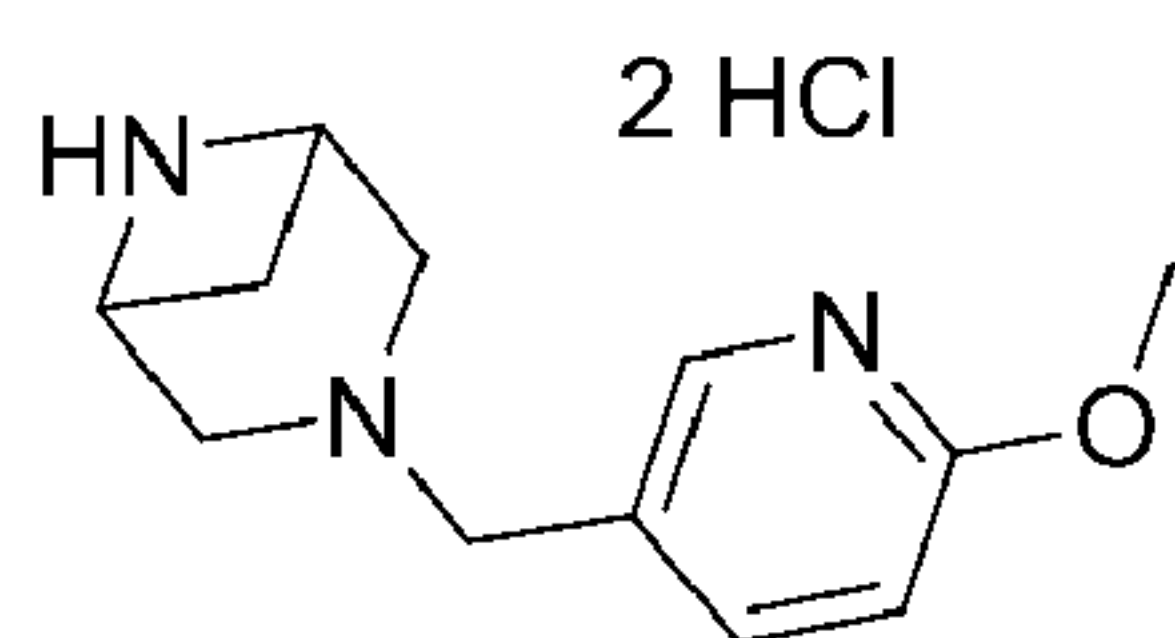
第 375 頁(發明說明書)

鹽酸鹽

步驟1：製備(1S,4S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯。(1S,4S)-(-)-2,5-二氮雜雙環(2.2.1)庚烷-2-甲酸第三丁酯(500 mg, 2.52 mmol)於DCE (12.6 mL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(691.7 mg, 5.044 mmol)及NaBH(AcO)₃ (1.60 g, 7.57 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜後，真空濃縮反應混合物。藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(725.4 mg, 90%產率)。MS (apci) m/z = 320.2 (M+H)。

步驟2：製備(1S,4S)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷二鹽酸鹽。(1S,4S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(725.4 mg, 2.271 mmol)於DCM (5 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(5 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著真空濃縮，與甲苯(3 x 3 mL)共沸，得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(663.6 mg, 90%產率)。MS (apci) m/z = 220.2 (M+H)。

中間物R6



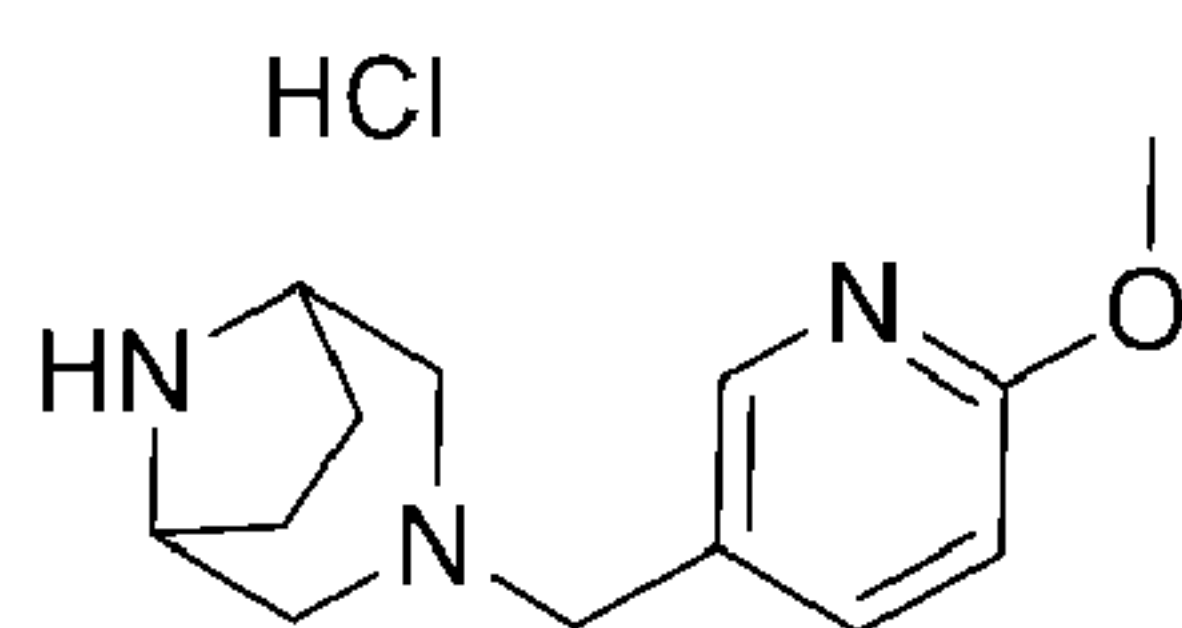
3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷二鹽酸鹽

步驟1：製備3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(250 mg, 1.26 mmol)於DCE (6.31 mL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(346 mg, 2.52 mmol)及NaBH(AcO)₃ (802 mg, 3.78 mmol)處理。在環境溫度下攪拌混合物5小時。真空濃縮所得混合物，且殘餘物藉由二氧化矽層析

(0-100% [4:1 DCM:MeOH + 2% NH₄OH]/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(420 mg，定量產量)，其純度足以供隨後使用。MS (apci) $m/z = 320.2$ (M+H)。

步驟2：製備3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷二鹽酸鹽。 3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(步驟1；420 mg，1.31 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(4 mL)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。過濾所得沈澱物，純淨地得到呈二鹽酸鹽形式之標題物(341 mg，93%產率)。MS (apci) $m/z = 220.2$ (M+H)。

中間物R7



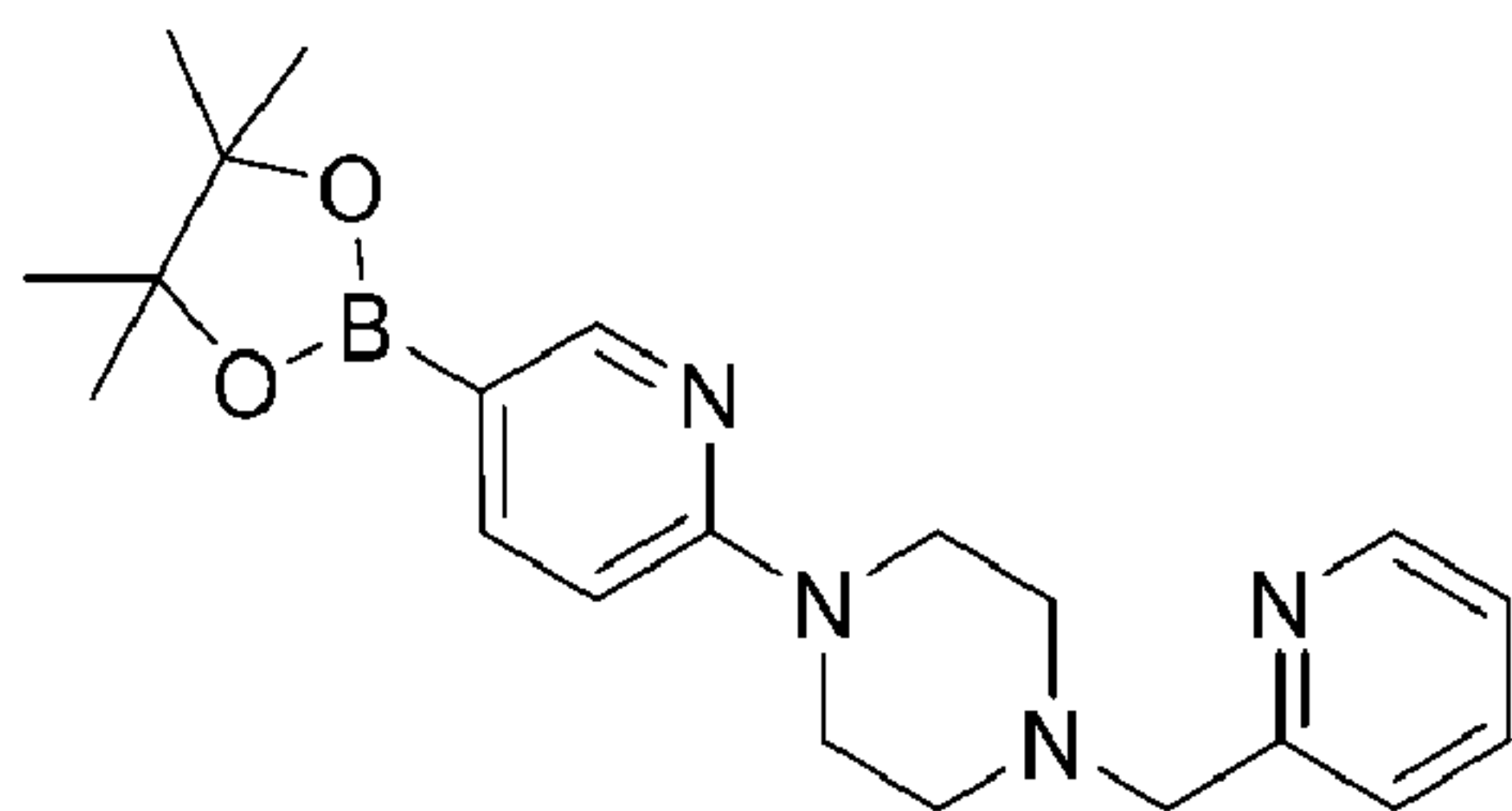
3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽

步驟1：製備3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。 3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(1.0 g，4.71 mmol)於DCE (23.6 mL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(711 mg，5.18 mmol)及NaBH(AcO)₃ (1.50 g，7.07 mmol)處理。在環境溫度下攪拌混合物1天，接著添加額外的6-甲氧基菸鹼醛(711 mg，5.18 mmol)及NaBH(AcO)₃ (1.50 g，7.07 mmol)。在環境溫度下攪拌1天後，真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，得到純度足以供隨後使用的標題化合物(1.50 g，96%產率)。MS (apci) $m/z = 334.2$ (M+H)。

步驟2：製備3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛

烷鹽酸鹽。3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(1.5 g, 4.50 mmol)於含6 N HCl之iPrOH (15 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物，純淨地得到呈鹽酸鹽形式之標題物(1.15 g, 95%產率)。MS (apci) $m/z = 234.1$ (M+H)。

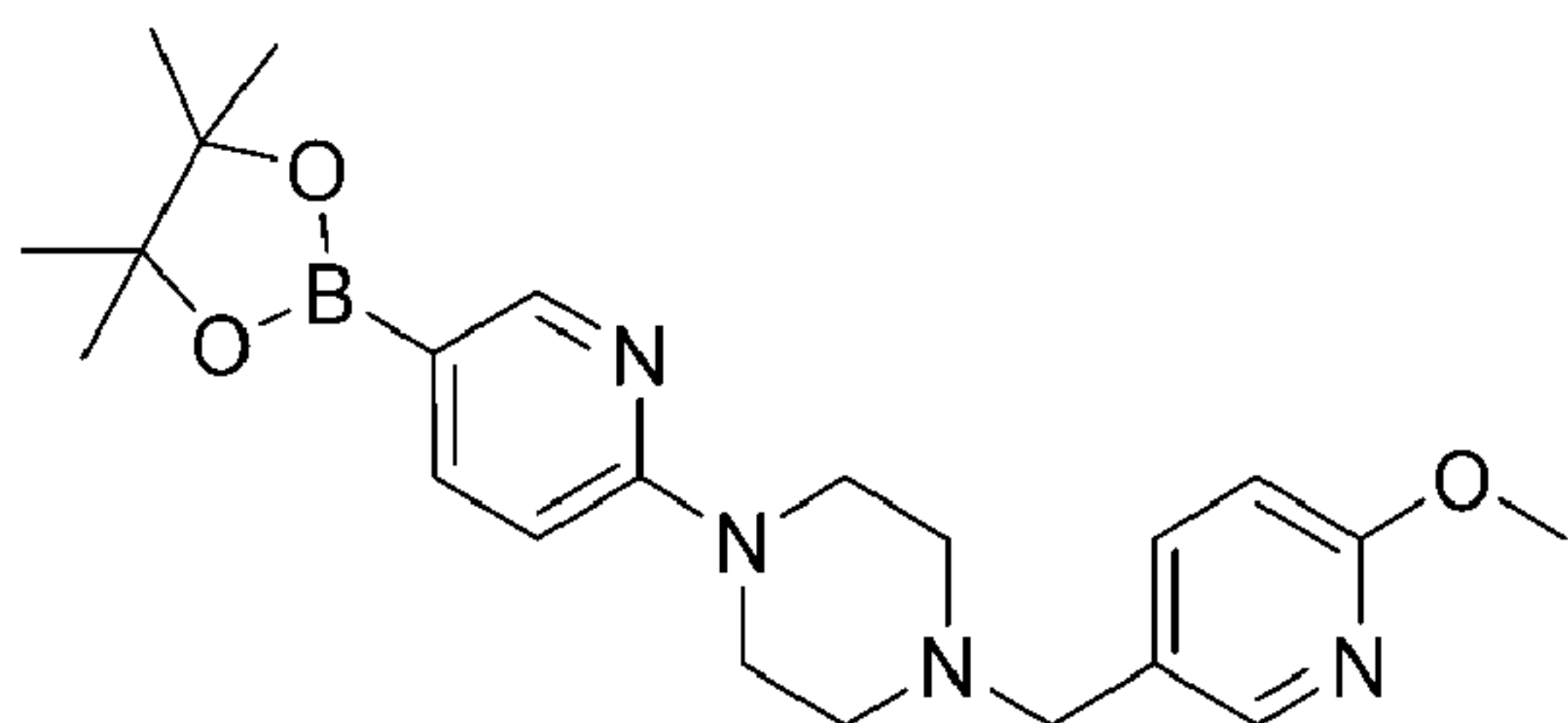
中間物R9



1-(吡啶-2-基甲基)-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪

1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪(1.00 g, 3.46 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液用吡啶甲醛(0.556 g, 5.19 mmol)、 $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (1.82 g, 6.92 mmol)及TEA (1.45 mL, 10.4 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，隨後用水淬滅。過濾被淬滅的懸浮液，且所收集的固體用水及己烷洗滌，得到標題化合物(500 mg, 38%產率)。MS (apci) $m/z = 299.1$ ($\text{B}(\text{OH})_2\text{M}+\text{H}$)。

中間物R10



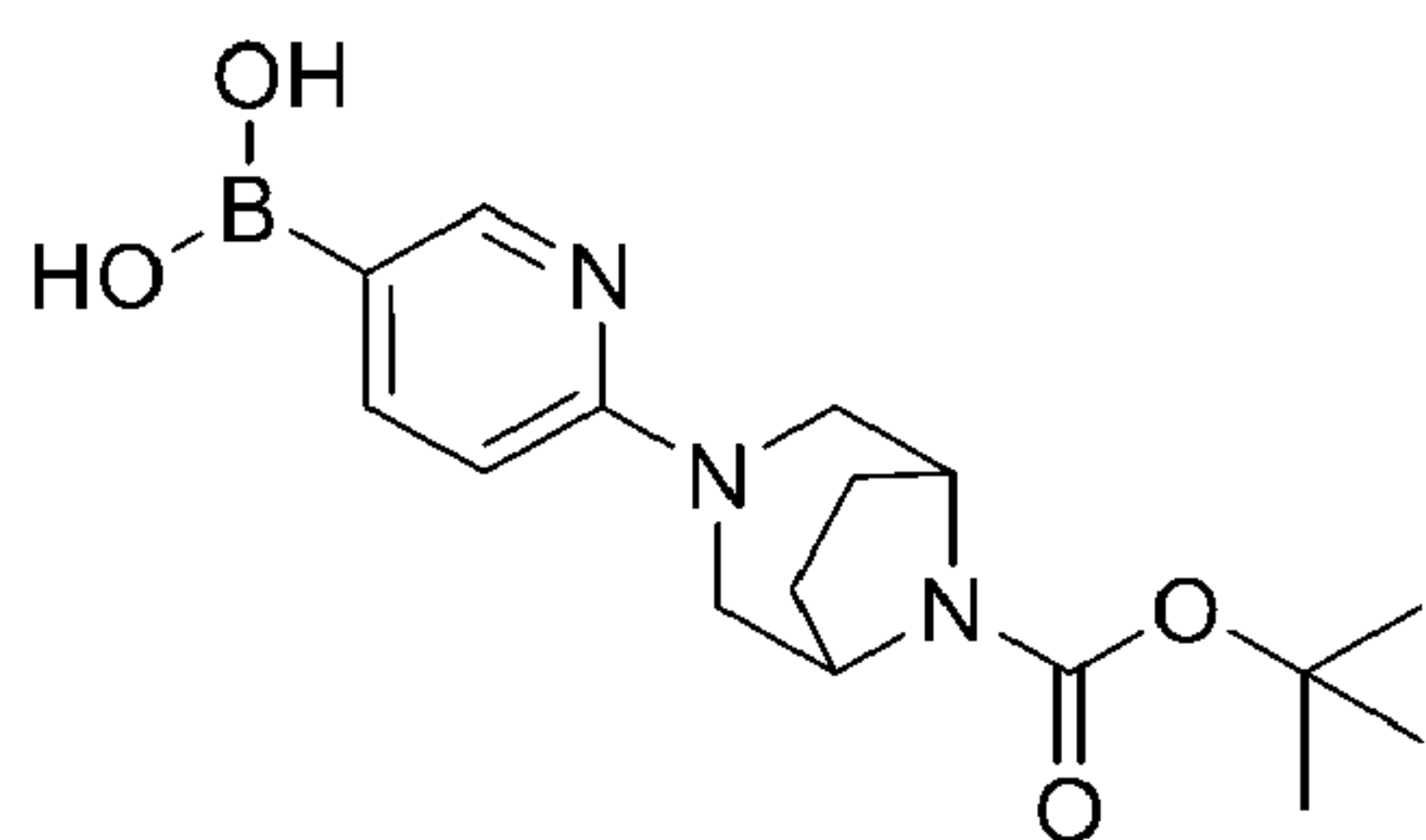
1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪

步驟1：97%純度商業6-甲氧基菸鹼醛之純化。97%商業6-甲氧基菸

鹼醛(200 g, 1458.4 mmol)/己烷(750 mL)之懸浮液用加熱槍加熱以溶解大部分固體。含有橙色固體的所得熱溶液經由預熱的過濾漏斗過濾至預熱的燒瓶中。攪拌熱濾液且使其緩慢冷卻至環境溫度。使室溫溶液在室溫下靜置2天。過濾所得懸浮液且所收集的固體用己烷洗滌，純淨地得到標題化合物(163.93 g, 82%回收率)。

步驟2：製備1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪。 1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪(5 g, 17.3 mmol)及6-甲氧基菸鹼醛(2.85 g, 20.7 mmol)於DCE (85 mL)中的混合物用 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (7.3 g, 35 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌2.5小時，接著真空濃縮至初始體積的一半(約40 mL)。所得混合物用EtOAc稀釋，接著用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 及鹽水洗滌。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(4.86 mg, 69%產率)。MS (apci) m/z = 411.2 (M+H)。

中間物R11

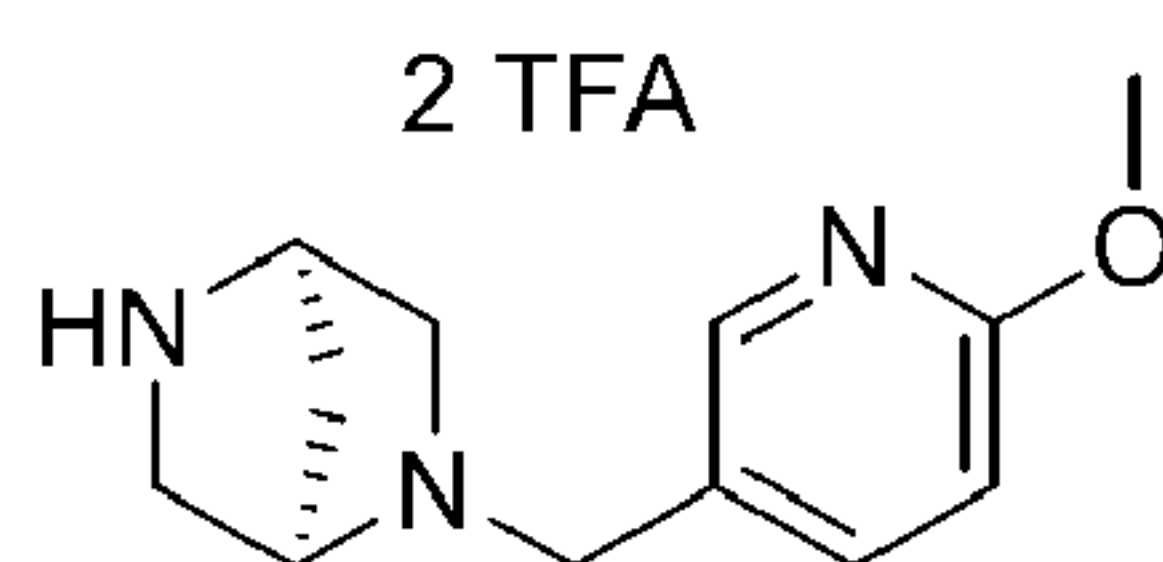


(6-(8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)硼酸

3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯鹽酸鹽(153 mg, 0.616 mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(125 mg, 0.560 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ (387 mg, 2.80 mmol)於DMSO (5 mL)中的

懸浮液在90℃攪拌1天，接著冷卻至環境溫度。過濾所得懸浮液，且收集固體，純淨地得到標題化合物(55 mg，30%產率)。MS (apci) m/z = 334.2 (M+H)。

中間物R12

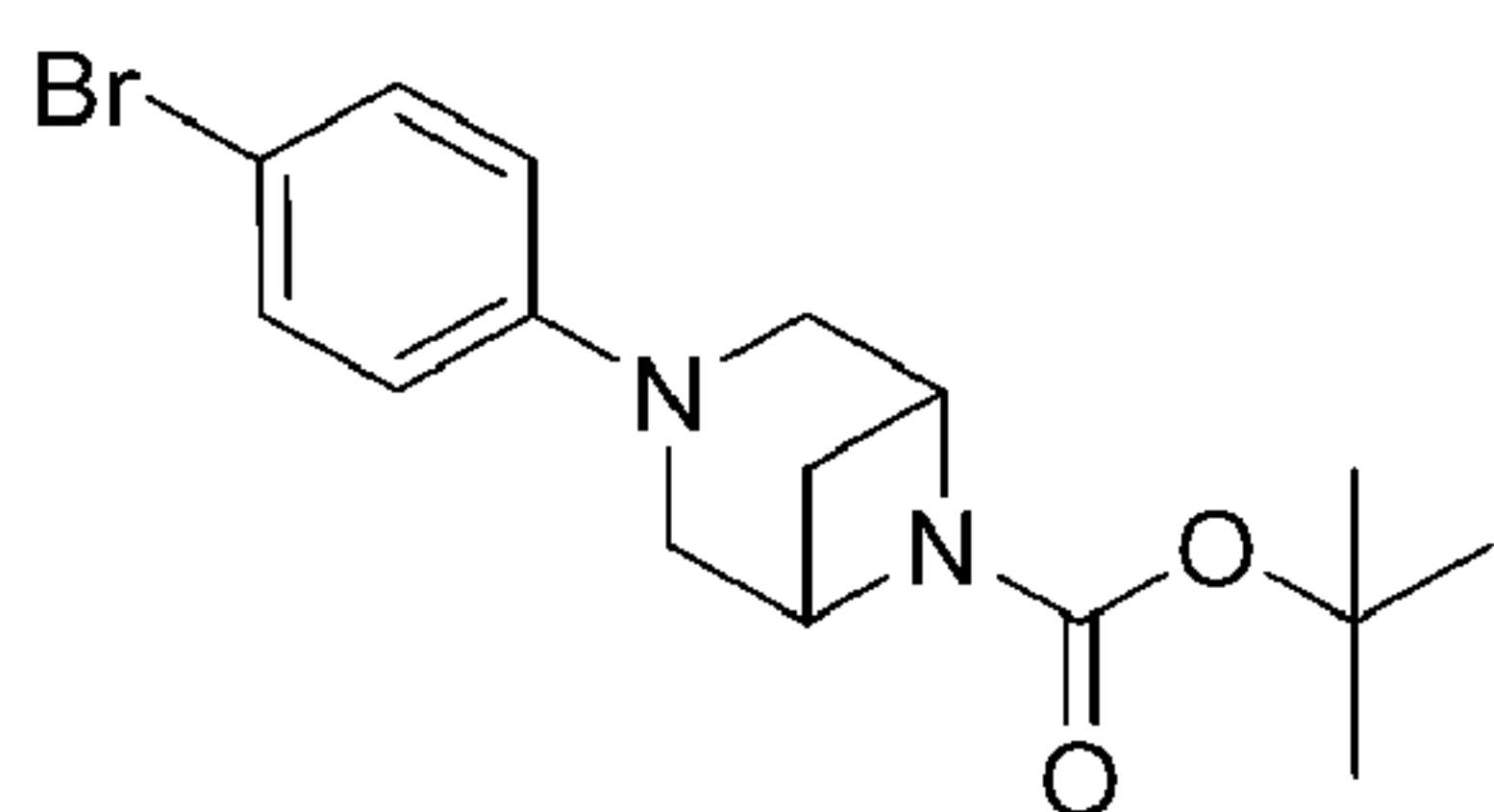


(1R,4R)-2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

步驟1：製備(1R,4R)-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯。(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(250 mg，1.26 mmol)於DCE (6.31 mL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(346 mg，2.52 mmol)及NaBH(AcO)₃ (802 mg，3.78 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物，且殘餘物藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(20 mg，5%產率)。MS (apci) m/z = 320.2 (M+H)。

步驟2：製備(1R,4R)-2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。(1R,4R)-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(20 mg，0.063 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用TFA (0.5 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著真空濃縮，得到呈雙-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(28 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 220.2 (M+H)。

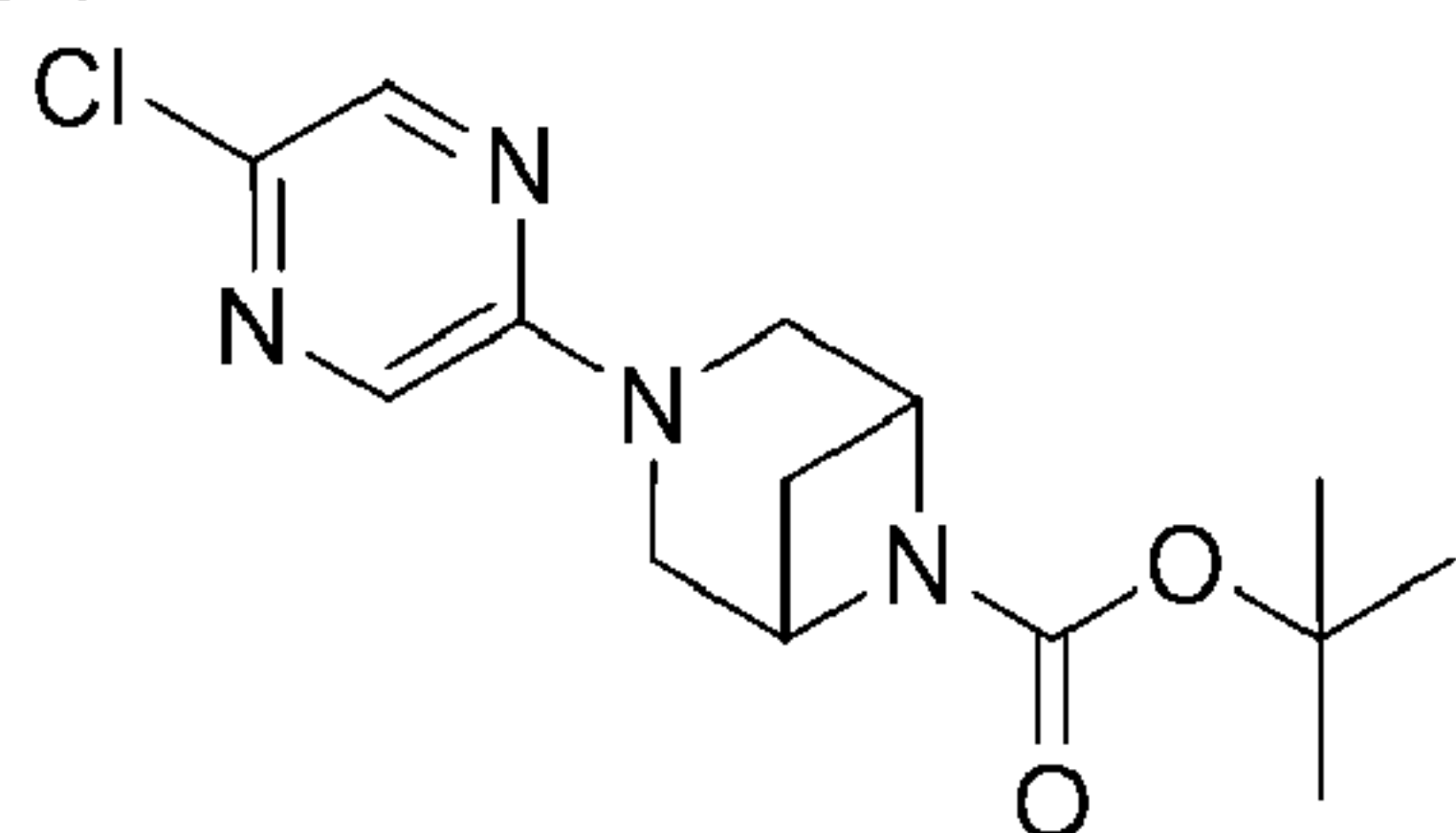
中間物R14



3-(4-溴苯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯

1-溴-4-碘苯(0.500 g, 1.77 mmol)、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(0.491 g, 2.47 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (1.15 g, 3.53 mmol)、 CuI (16.8 mg, 0.0884 mmol)及2-異丁醯基環己-1-酮(59.5 mg, 0.353 mmol)於DMF (1.5 mL)中的混合物用 $\text{Ar}_{(\text{g})}$ 鼓泡5分鐘，接著在環境溫度下攪拌4天。反應混合物用額外的 CuI (16.8 mg, 0.0884 mmol)處理，接著用 $\text{Ar}_{(\text{g})}$ 鼓泡5分鐘且在35°C攪拌1小時。將混合物分配於鹽水與MTBE之間。分離有機層且用額外的鹽水及飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ 洗滌。合併水性萃取物且用MTBE反萃取。合併MTBE萃取物，接著經無水 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由二氧化矽層析(DCM作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(190 mg, 30%產率)。MS (apci) m/z = 353.0 (M+1); 355.1 (M+2)，具有Br圖案。

中間物R15

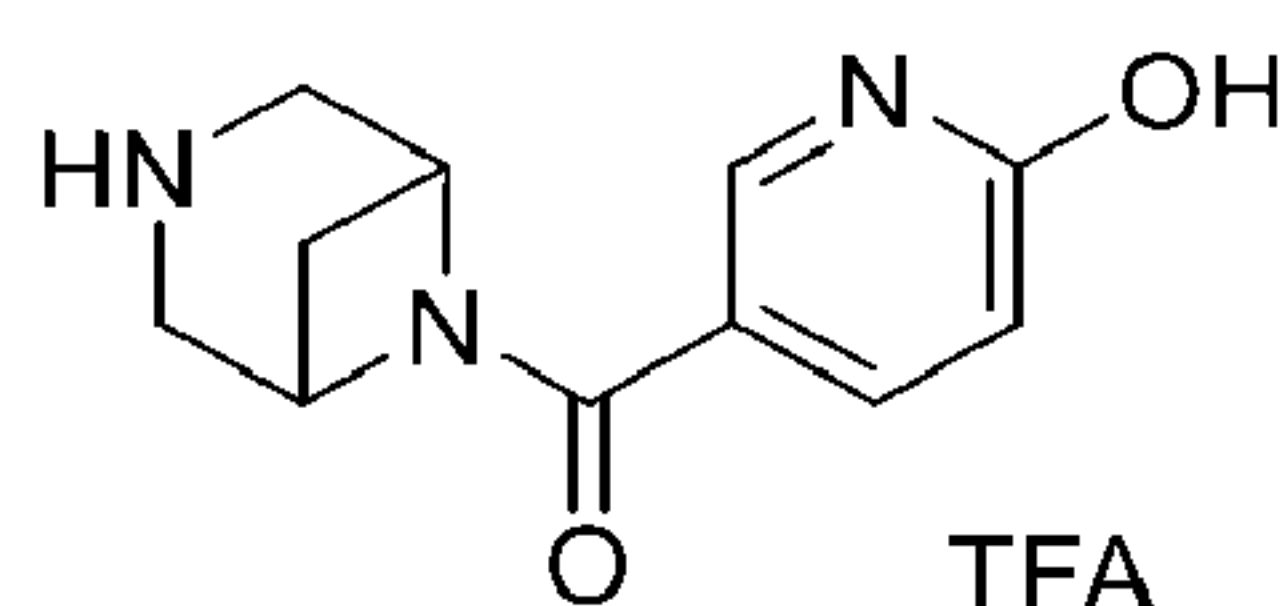


3-(5-氯吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯

3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(266 mg, 1.34 mmol)、2,5-二氯吡嗪(260 mg, 1.74 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (927 mg, 6.71 mmol)於DMSO (1.5 mL)中的混合物在80°C攪拌2小時，接著在85°C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，混合物用水稀釋且劇烈攪拌直至隨之而來的放熱耗散。

水性混合物用Et₂O萃取，且過濾兩相混合物且分離。水相用DCM萃取，且合併Et₂O及DCM萃取物。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(10% EtOAc/具有0.05% NH₄OH之DCM作為溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(286 mg，69%產率)。MS (apci) m/z = 311.0 (M+1); 313.2 (M+2)，具有C1圖案。

中間物R16

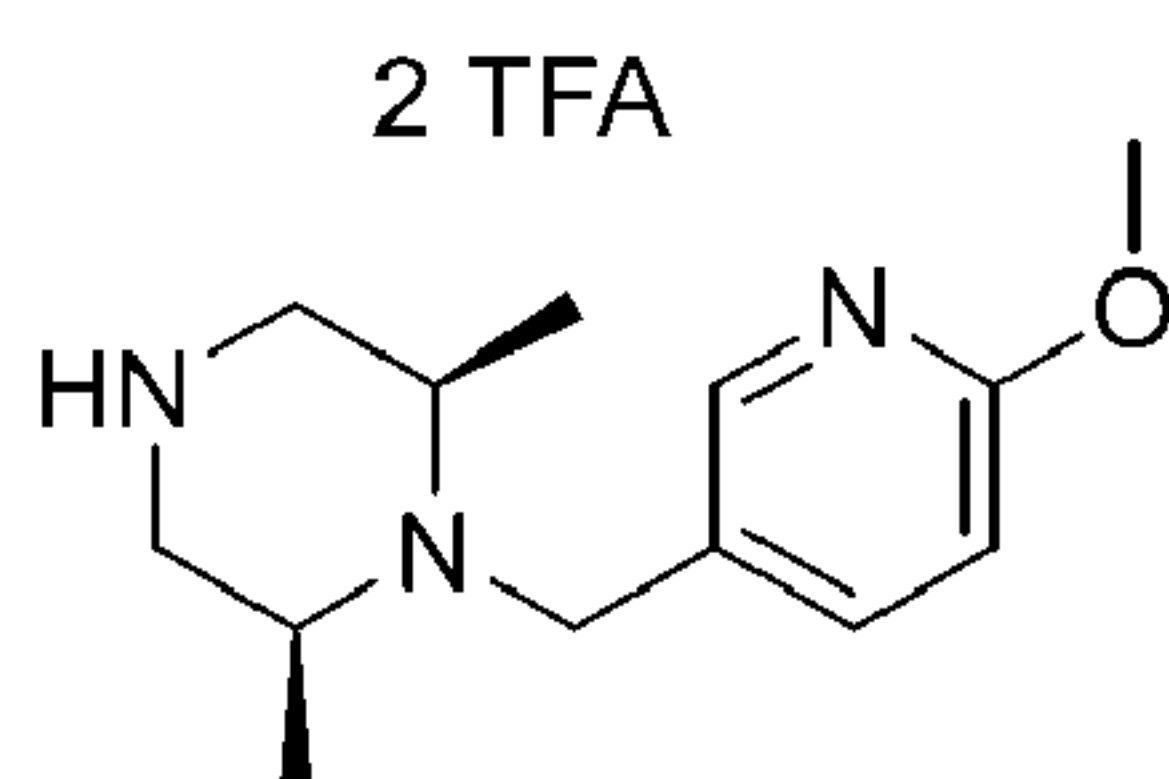


(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)(6-羥基吡啶-3-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽

步驟1：製備6-(6-羥基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸第三丁酯。 3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸第三丁酯(0.363 g，1.83 mmol)、6-羥基菸鹼酸(0.382 g，2.75 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.59 ml，9.15 mmol)及HATU (0.766 g，2.01 mmol)於DMF (2 mL)中的懸浮液在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物用DCM及水稀釋。過濾所得懸浮液，產生呈固體狀之標題化合物(250 mg，43%產率)。

步驟2：製備(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)(6-羥基吡啶-3-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽。 6-(6-羥基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸第三丁酯(步驟1；250 mg，0.783 mmol)於DCM (7.83 mL)中的溶液用TFA (1.20 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著真空濃縮，得到標題化合物(假設定量產量)。

中間物R17

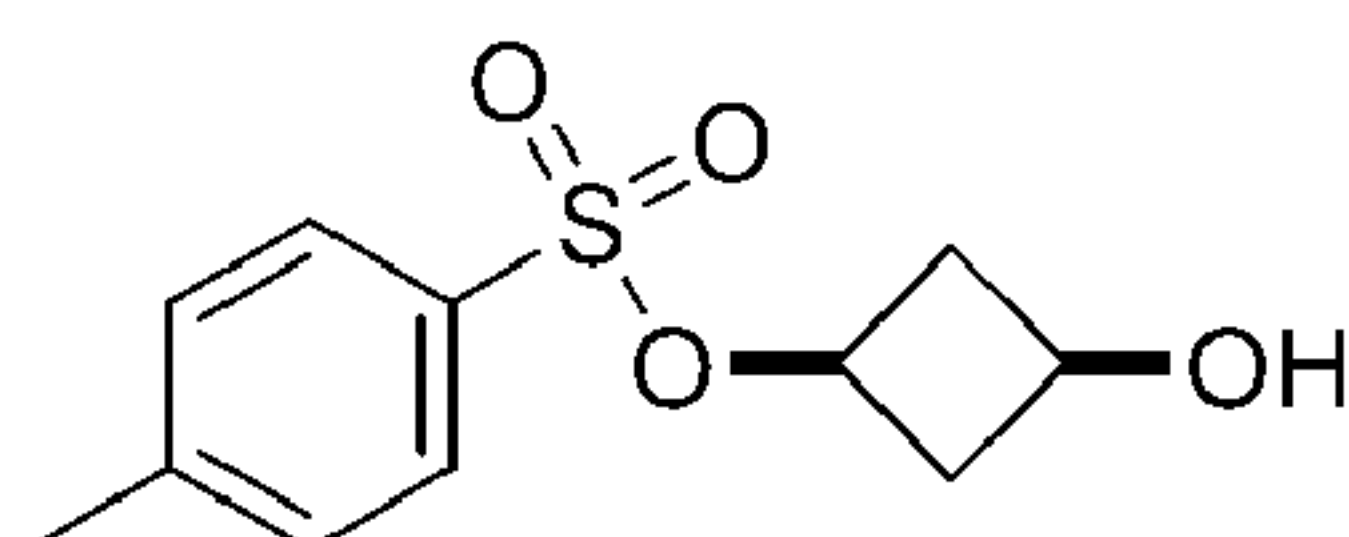


(2R,6S)-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二甲基哌嗪雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

步驟1：製備(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯。(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(50 mg, 0.23 mmol)於DCE (1.17 mL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(64 mg, 0.47 mmol)及NaBH(AcO)₃ (148 mg, 0.70 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌1小時。真空濃縮所得混合物，且殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷之梯度、接著0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(26 mg, 33%產率)。MS (apci) m/z = 336.2 (M+H)。

步驟2：製備(2S,6R)-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二甲基哌嗪雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。(3S,5R)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(26 mg, 0.078 mmol)溶解於1 mL DCM中之溶液用TFA (1 mL)處理，接著在環境溫度下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物，純淨地得到標題化合物(36 mg, 33%產率)。MS (apci) m/z = 336.2 (M+H)。

中間物R18

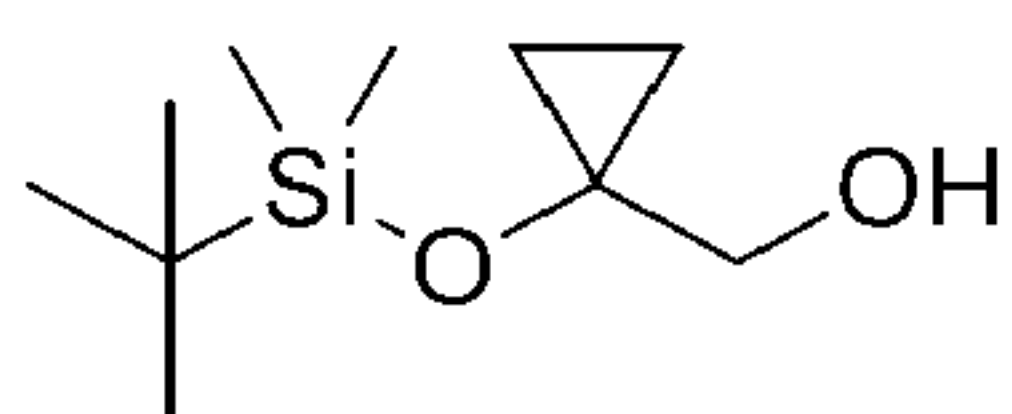


4-甲基苯磺酸(1s,3s)-3-羥基環丁酯

特戊酸(1s,3s)-3-(甲苯磺醯基氧基)環丁酯(3.5 g, 10.7 mmol)於

DCM (20 mL)中的溶液冷卻至 -78°C ，接著緩慢地用DIBAL-H (25 wt%於甲苯中，12.6 mL，18.8 mmol)處理。所得混合物在 -78°C 攪拌1小時。藉由在 -78°C 緩慢添加 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 淬滅混合物，且接著溫熱至環境溫度。真空過濾所得懸浮液且用最少的MTBE洗滌固體。真空濃縮所得濾液，且藉由二氧化矽層析(30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(1.54 g，59%產率)。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 4.37-4.44 (m, 1 H), 3.86-3.94 (m, 1 H), 2.66-2.73 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.08-2.15 (m, 2 H), 1.78 (d, 1 H)。

中間物R19



(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)甲醇

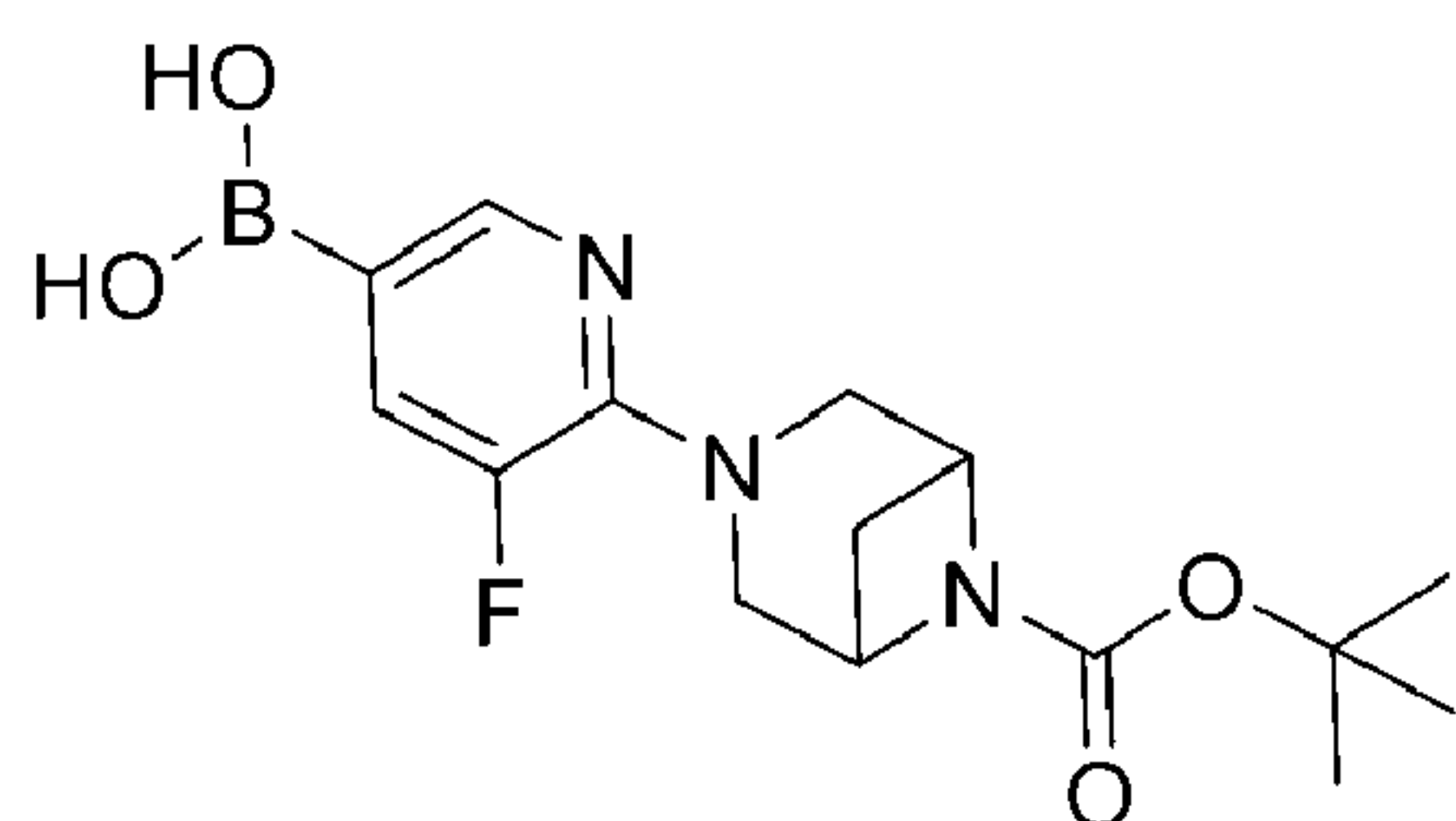
步驟1：製備1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯。

1-羥基-1-環丙烷甲酸甲酯(2.03 g，17.5 mmol)於DMF (35 mL)中的溶液依序用咪唑(1.19 g，17.5 mmol)及氯化第三丁基二甲基矽烷(2.77 g，18.4 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌60小時。反應混合物用水稀釋，且用 Et_2O 萃取(2次)。有機萃取物用水(3次)及鹽水(1次)洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(3.45 mg，86%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (s, 3H), 1.33-1.30 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

步驟2：製備((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)甲醇。將1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯(步驟1；3.45 g，15.0 mmol)於THF (150 mL)中的溶液冷卻至 0°C ，接著緩慢地用含有25 wt% DIBAL-H的甲苯(25.2 mL，37.4 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下

攪拌1小時。將混合物冷卻至0℃，且藉由緩慢添加0.5 M L(+)-酒石酸鈉鉀四水合物水溶液(羅謝爾鹽(Rochelle Salt)；50 mL)來淬滅。所淬滅的混合物用Et₂O稀釋，且在環境溫度下攪拌15分鐘。真空過濾所得懸浮液且用最少的Et₂O洗滌固體。濾液用水(1次)及鹽水(1次)洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(1.71 mg，56%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.55-3.54 (d, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.79-0.76 (m, 2H), 0.60-0.57 (m, 2H), 0.12 (s, 6H)。

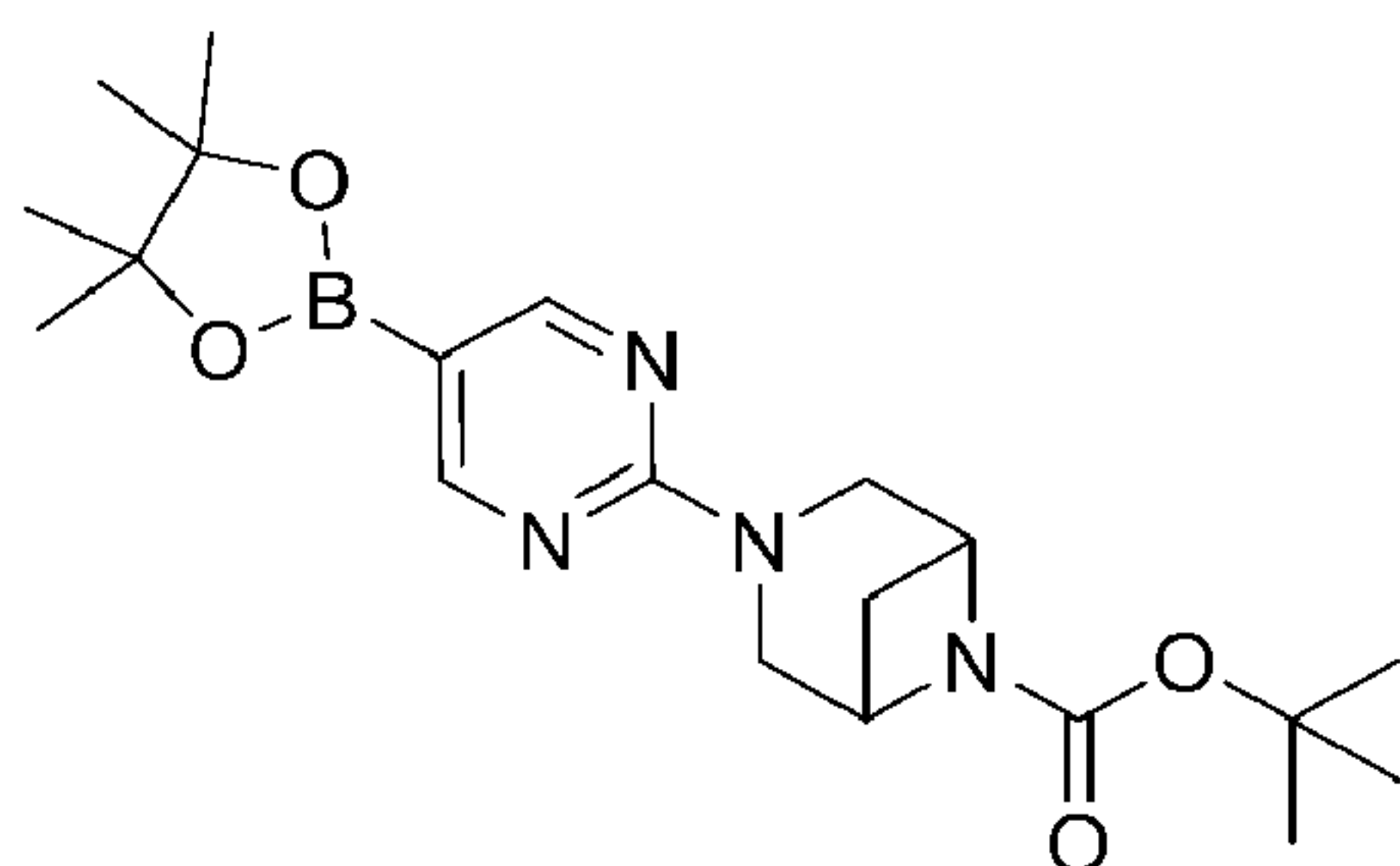
中間物R20



(6-(6-(第三丁氧基羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-5-氟吡啶-3-基)硼酸

(5,6-二氟吡啶-3-基)硼酸(20 mg，0.13 mmol)、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(50 mg，0.25 mmol)及K₂CO_{3(s)}(174 mg，1.3 mmol)於二噁烷(629 μL)中的溶液在80℃攪拌3天。真空濃縮反應混合物，得到標題化合物(20 mg，定量產量)，其純度足夠使用而無需進一步純化。MS (apci) m/z =338.1 (M+H)。

中間物R21

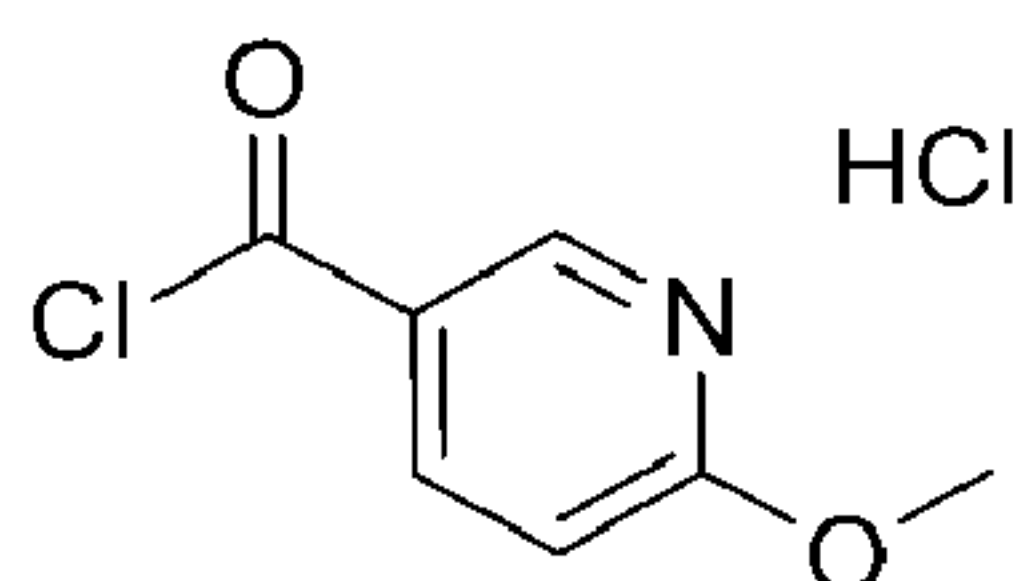


3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)嘧啶-2-基)-3,6-

二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯

2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)嘧啶(0.311 g, 1.39 mmol)、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(0.303 g, 1.53 mmol)及DIEA (0.484 mL, 2.78 mmol)於DMF (9.25 mL)中的混合物在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物用EtOAc及水處理。有機層用水及鹽水洗滌，接著乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。殘餘物藉由二氧化矽層析(10-90% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(68 mg, 12%產率)。

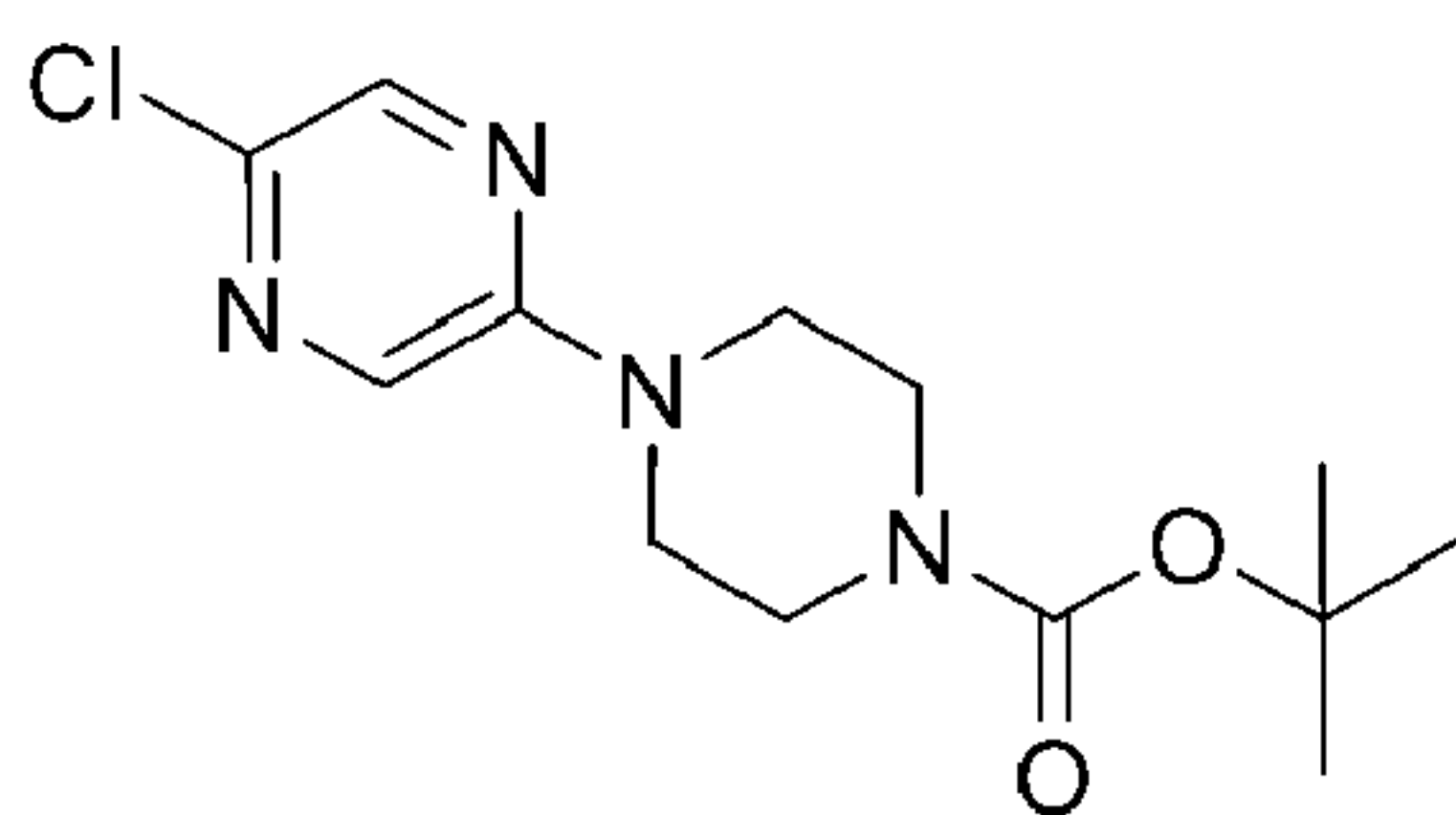
中間物R22



6-甲氧基菸鹼醯氯鹽酸鹽

6-甲氧基菸鹼酸(18 mg, 0.12 mmol)於 SOCl_2 (1 mL, 0.12 mmol)中之懸浮液在 80°C 攪拌30分鐘。冷卻至環境溫度後，真空濃縮溶液，得到粗標題化合物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

中間物R23

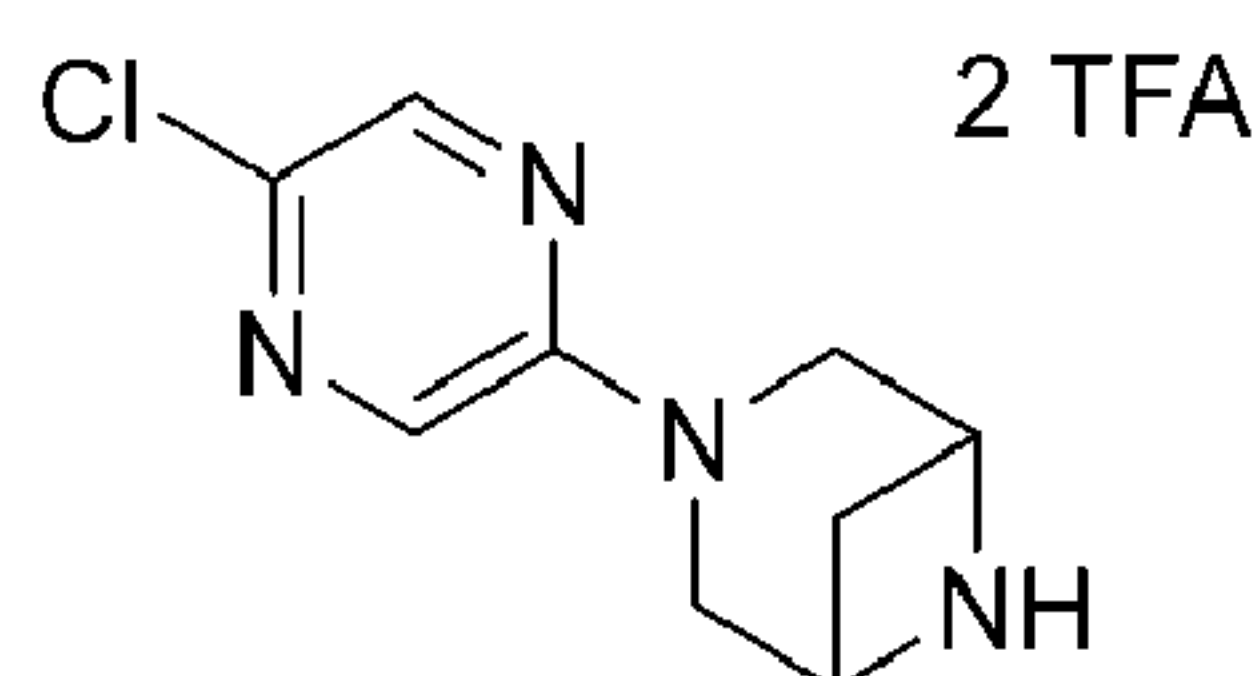


4-(5-氯吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

2,5-二氯吡嗪(1.03 g, 6.91 mmol)於DMSO (10 mL)中的溶液依序用 $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (2.867 g, 20.74 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.288 g, 6.914 mmol)處理，接著在 75°C 攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，將混合物分配於EtOAc (10 mL)及水(20 mL)與之間。相分離之後，真空濃縮有機萃取物，得到標題化合物(1.928 g, 93%產率)。MS (apci) m/z = 199.1 (M-

Boc)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.07 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 3.56 (s, 8H), 1.48 (s, 9H)。

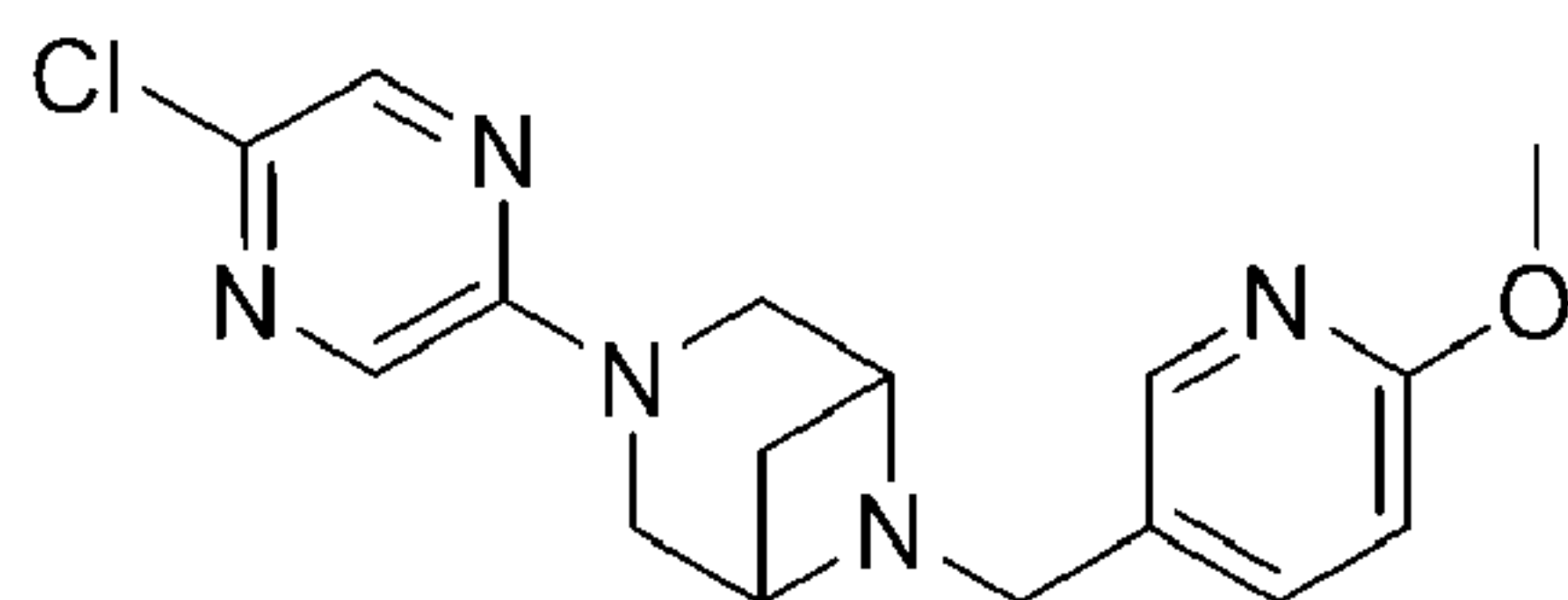
中間物R24



3-(5-氯吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

3-(5-氯吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物R15；300 mg，0.965 mmol)於DCM (3.0 mL)中的混合物用TFA (3.0 mL，39 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌1小時。所得混合物用Et₂O (20 mL)稀釋。過濾所得懸浮液，且所分離的固體在高真空下乾燥，得到標題化合物(284 mg，67%產率)。MS (apci) m/z = 211.1 (M+H)。

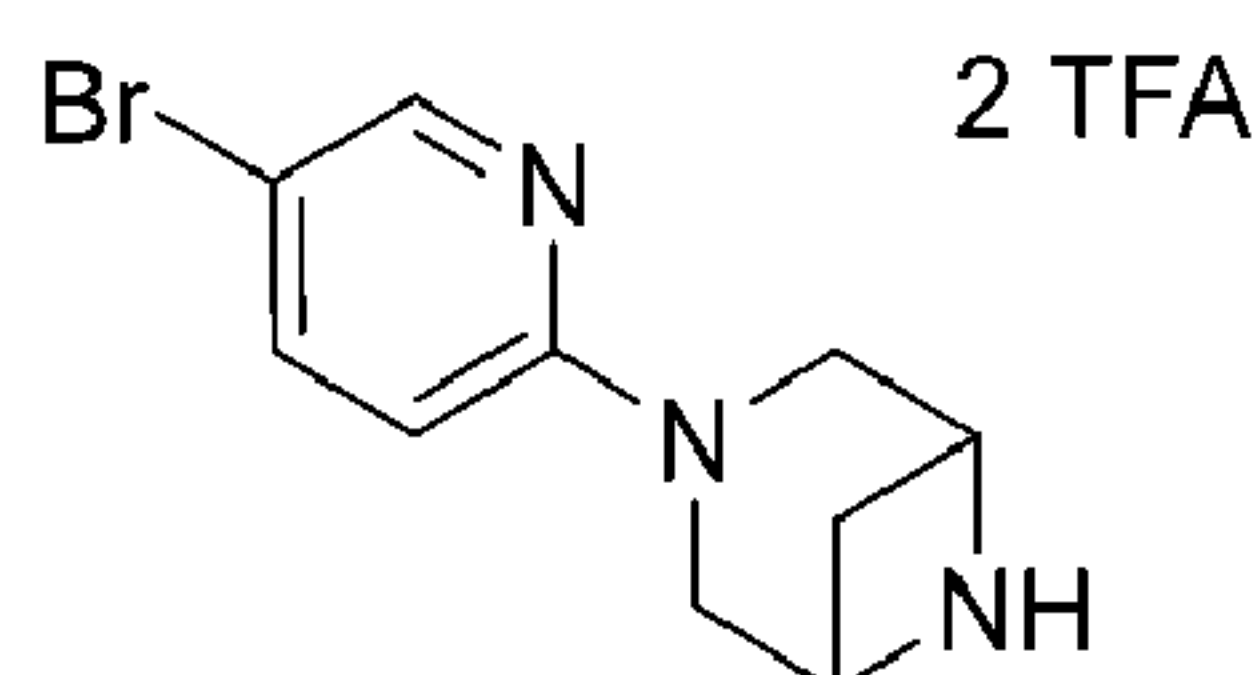
中間物R25



3-(5-氯吡嗪-2-基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷

3-(5-氯吡嗪-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物R24；284 mg，0.647 mmol)於DCM (6.47 mL)中的溶液用6-甲氧基菸鹼醛(266 mg，1.94 mmol)及NaBH(AcO)₃ (686 mg，3.24 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌1小時。反應混合物用DCM稀釋，且用飽和NH₄Cl_(aq)淬滅。在具有DCM之PS玻璃料中相分離之後，真空濃縮有機萃取物，得到粗標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟中(假設定量產量)。MS (apci) m/z = 298.1 (M-Cl)。

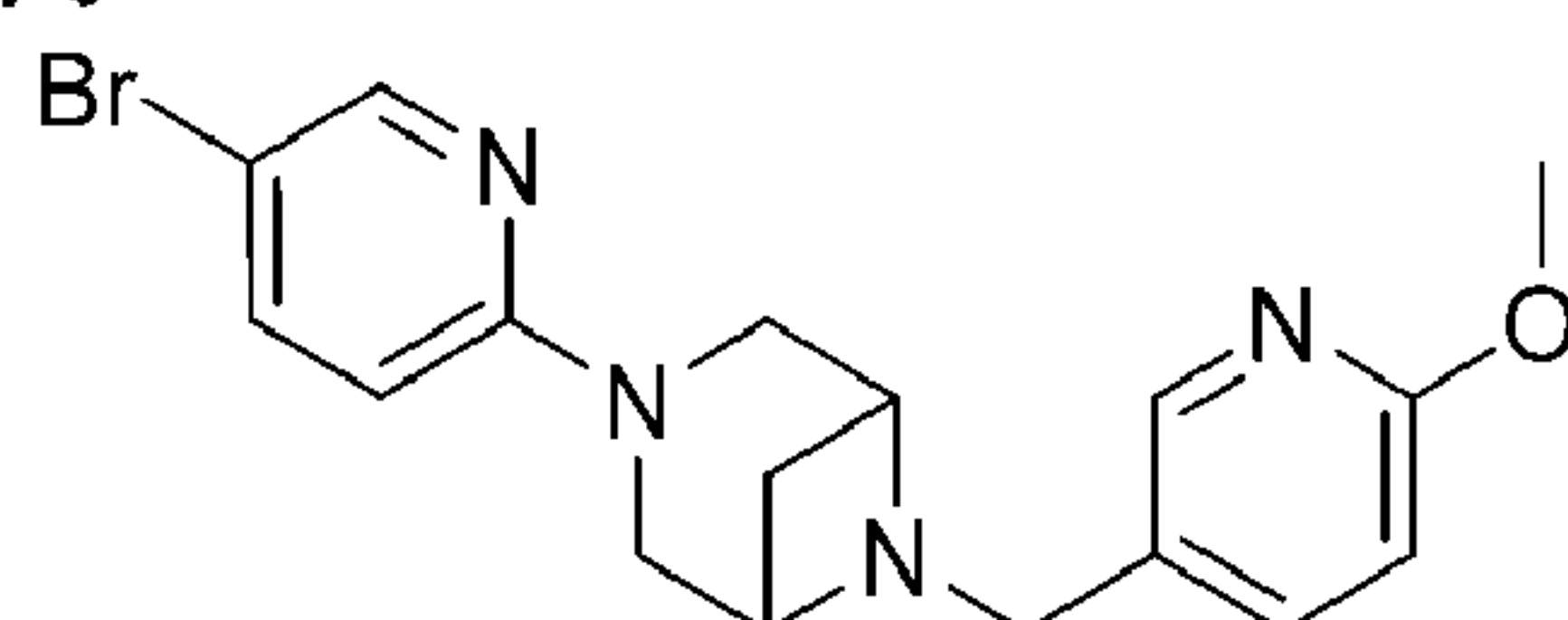
中間物R26



3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(中間物R4，步驟1，方法1；470 mg，1.3 mmol)於DCM (2.0 mL)中的混合物用TFA (2.0 mL，26.1 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌1小時。將所得混合物真空濃縮，得到標題化合物(478 mg，75%產率)。MS (apci) m/z = 256.0 (M+H)。

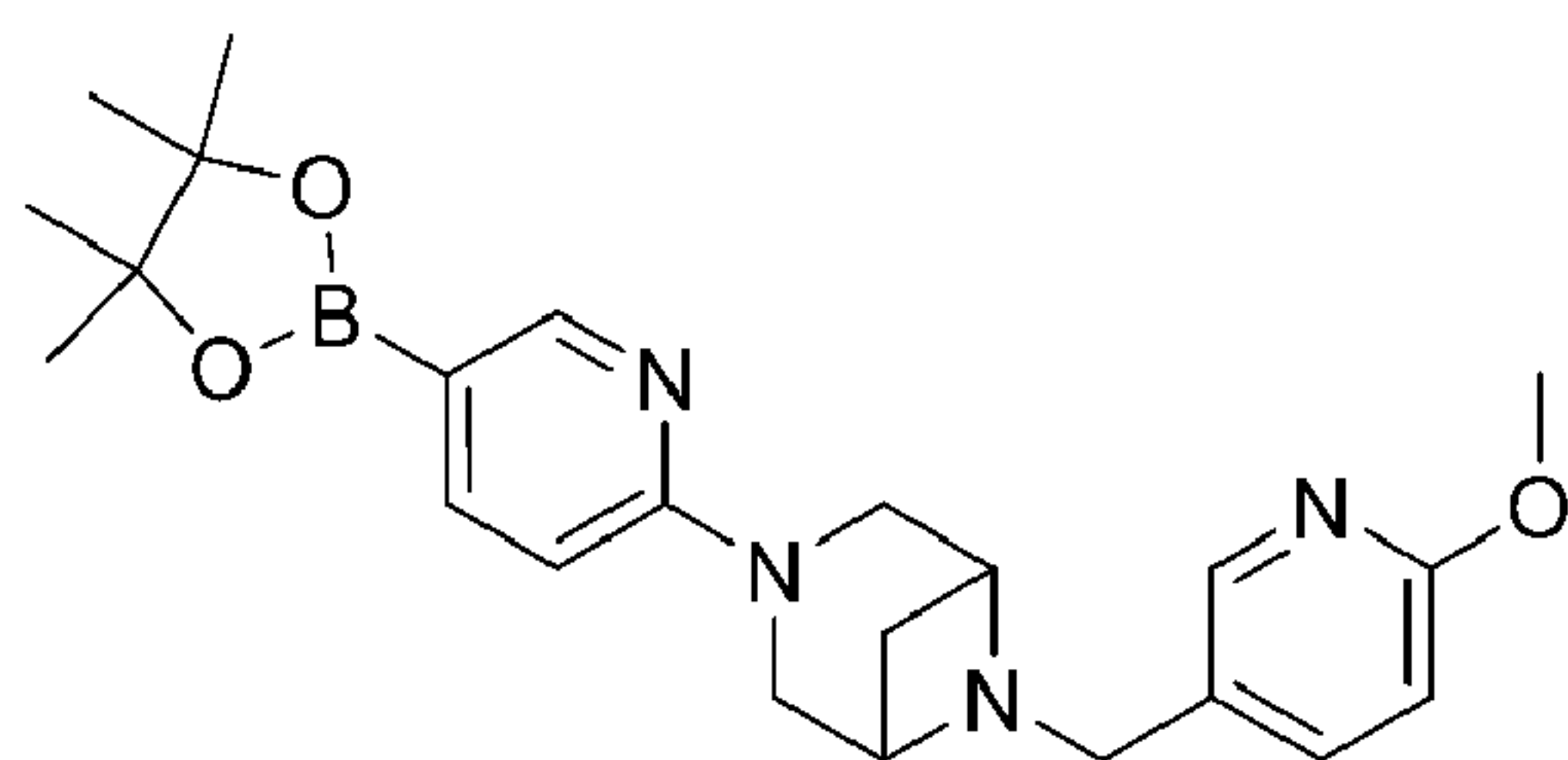
中間物R27



3-(5-溴吡啶-2-基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷

3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物R26；478 mg，1.3 mmol)及6-甲氧基菸鹼醛(267 mg，1.95 mmol)於DCM (10 mL)中的混合物用NaBH(AcO)₃ (551 mg，2.60 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，隨後引入TEA (544 μ L，3.90 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。所得混合物用飽和NaHCO_{3(aq)}淬滅，且接著用DCM萃取兩相混合物。真空濃縮有機萃取物，且藉由二氧化矽層析(使用0-5% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(163 mg，33%產率)。MS (apci) m/z = 377.1 (M+H)。

中間物R28

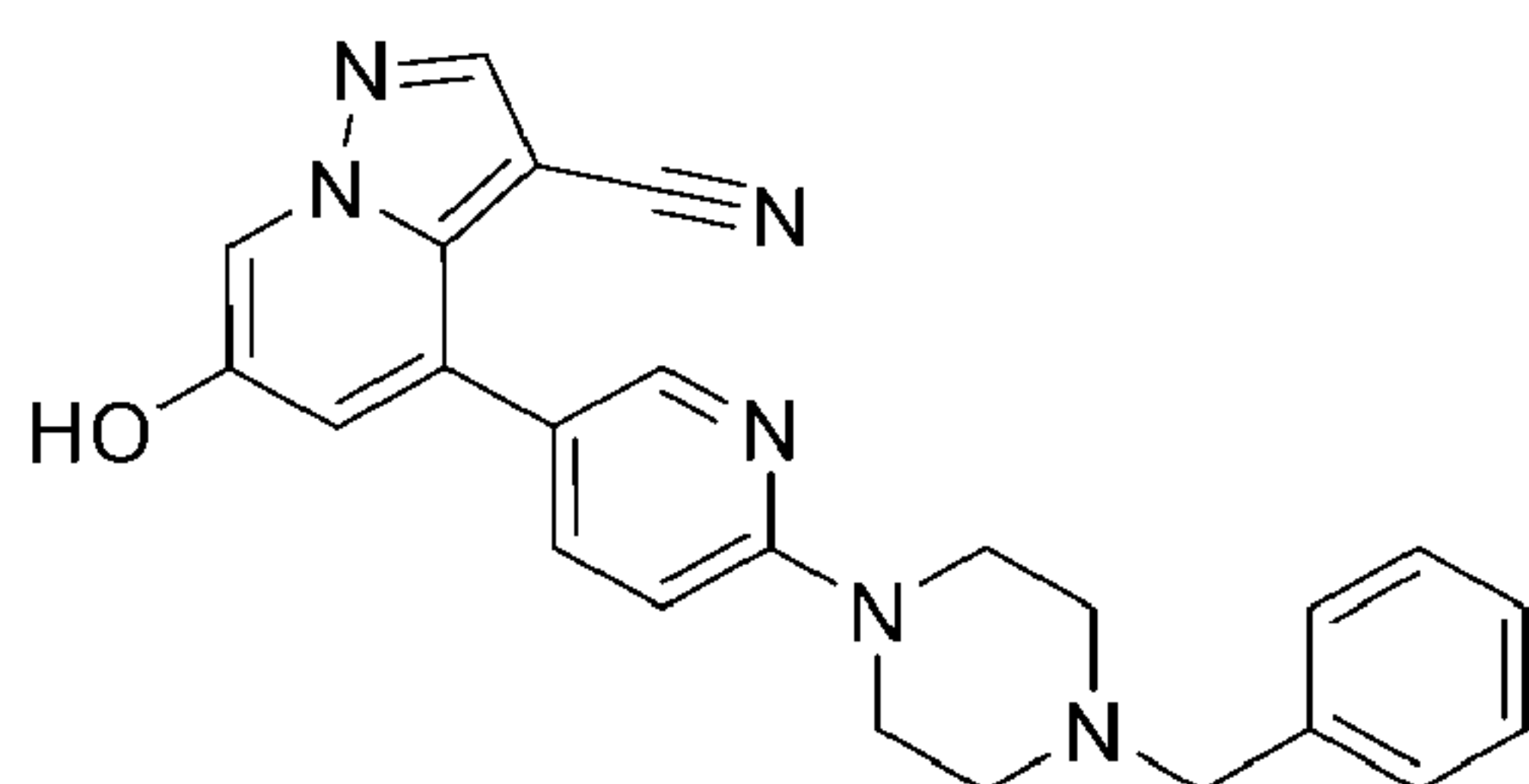


6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷

3-(5-溴吡啶-2-基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷(中間物R27；150 mg，0.400)、雙(頻哪醇根基)二硼(305 mg，1.20 mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (32.6 mg，0.0400 mmol)及KOAc (118 mg，1.20 mmol)於二噁烷(4.00 mL)中的混合物用 $Ar_{(g)}$ 鼓泡，接著在80℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋，接著過濾。真空濃縮濾液，且殘餘物藉由二氧化矽層析(使用50-100%己烷:EtOAc作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(118 mg，70%產率)。MS (apci) $m/z = 341.2$ (相應酮酸M+H)。

製備合成實例

實例1

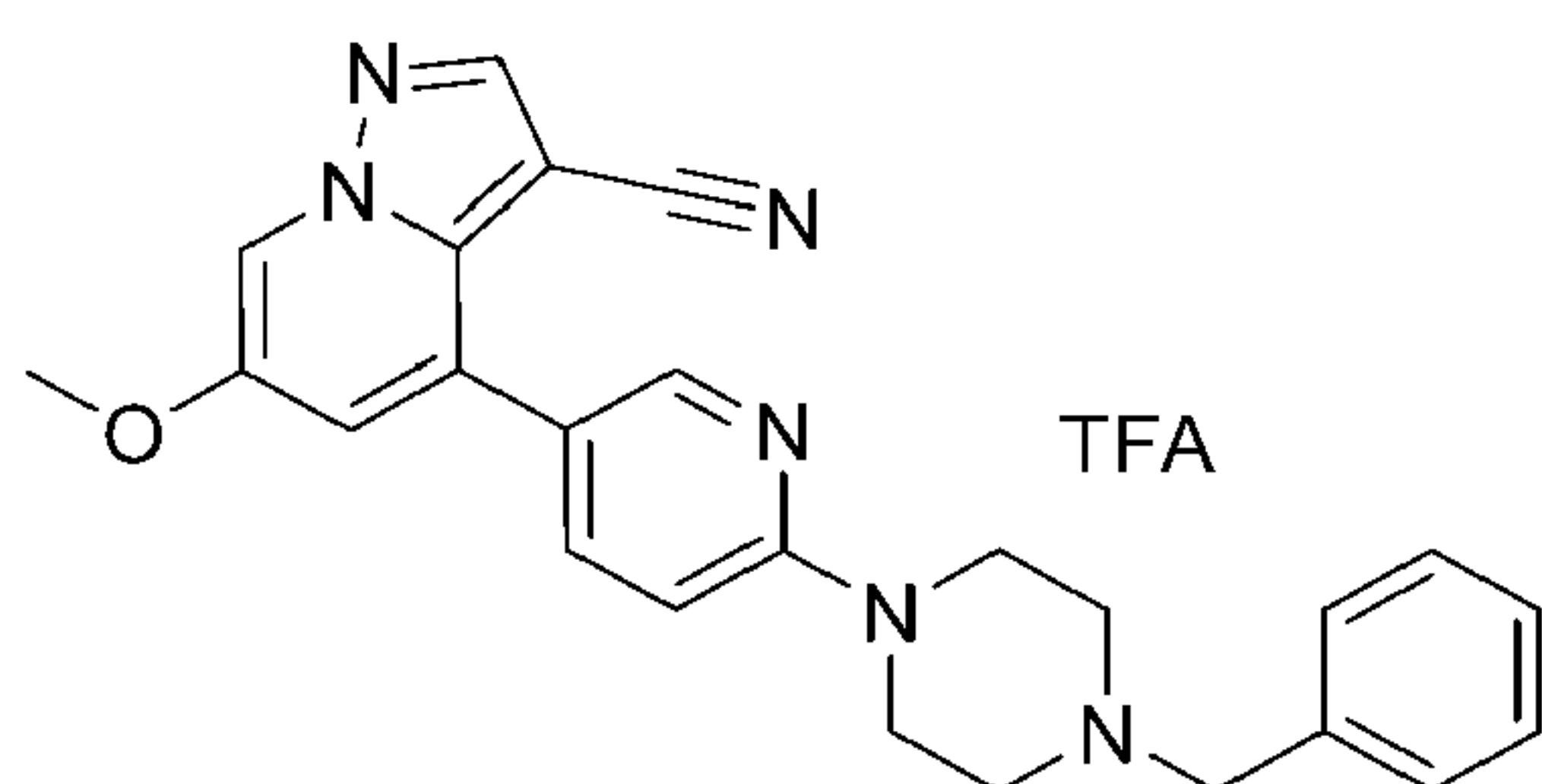


4-(6-(苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在壓力容器中，將4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P1；0.25 g，1.05 mmol)、1-苯甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪(中間物R1；0.478 g，1.26 mmol)及

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.121 g, 0.105 mmol)懸浮於2 M $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$ (2.63 mL, 5.25 mmol)及1,4-二噁烷(2 mL)中。所得混合物用 $\text{N}_{2(\text{g})}$ 鼓泡。密封容器，且在 100°C 攪拌混合物5小時。將反應混合物冷卻至室溫，且接著用水(10 mL)處理。所得兩相混合物用DCM於PS玻璃料中之若干部分萃取。將合併之有機萃取物真空濃縮，且接著藉由C18逆相層析(5-95%水 - 具有0.1%TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 之間。所得有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(262.5 mg, 61%產率)。MS (apci) $m/z = 411.2$ (M+H)。

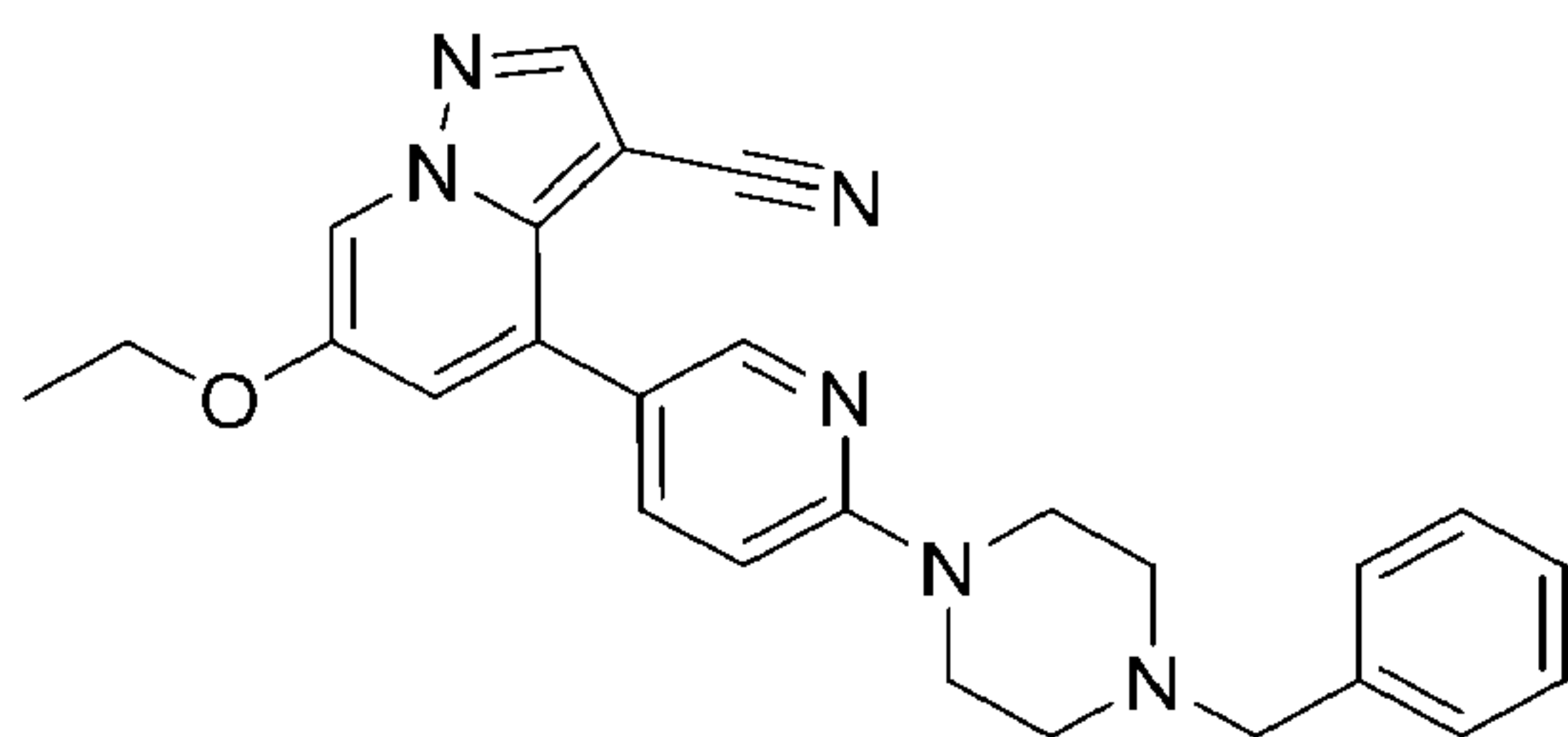
實例2



4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

6-甲氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P2; 25 mg, 0.075 mmol)於DMA (750 μL)中的溶液用TEA (78 μL , 0.45 mmol)及(溴甲基)苯(18 μL , 0.15 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌隔夜。混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(5-95% ACN - 具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(11.9 mg, 37%產率)。MS (apci) $m/z = 425.2$ (M+H)。

實例3

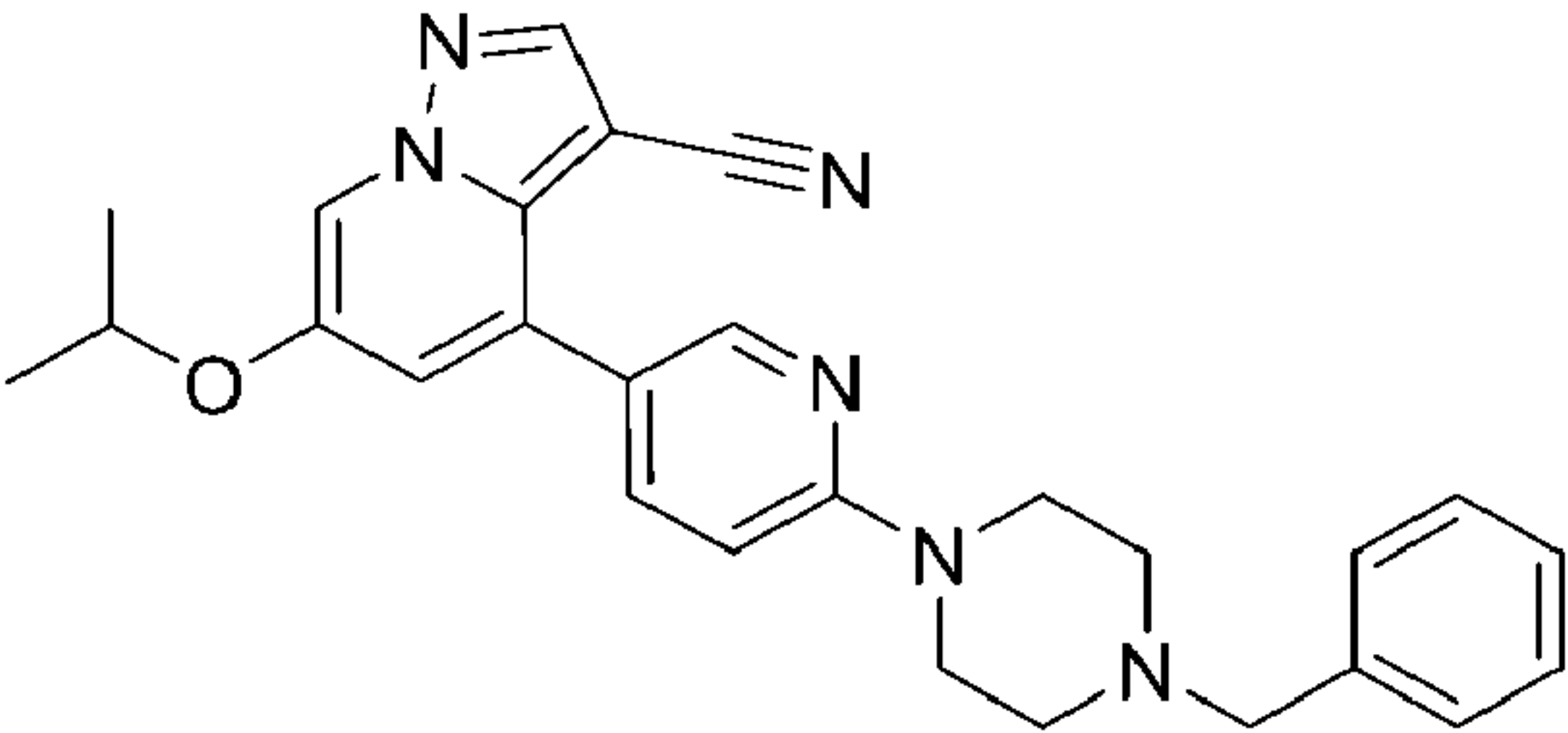
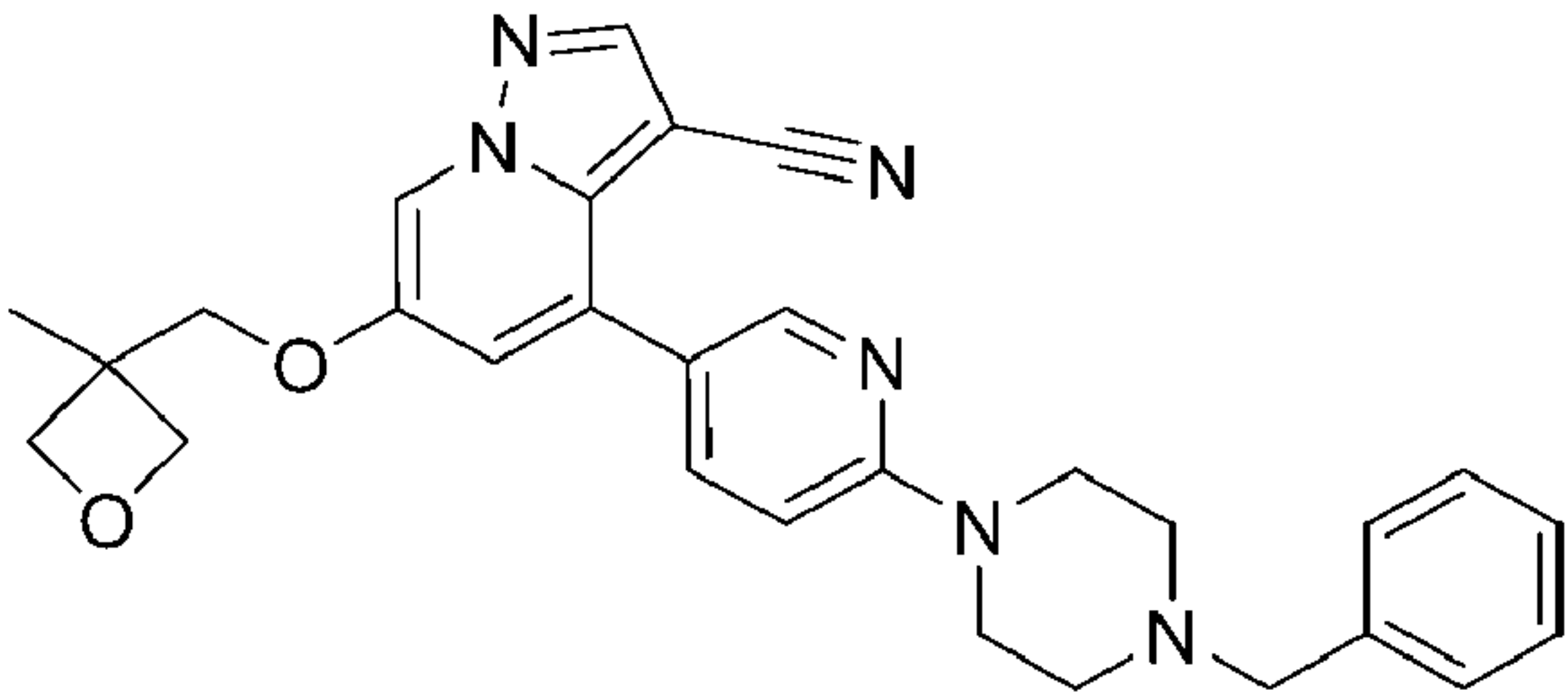
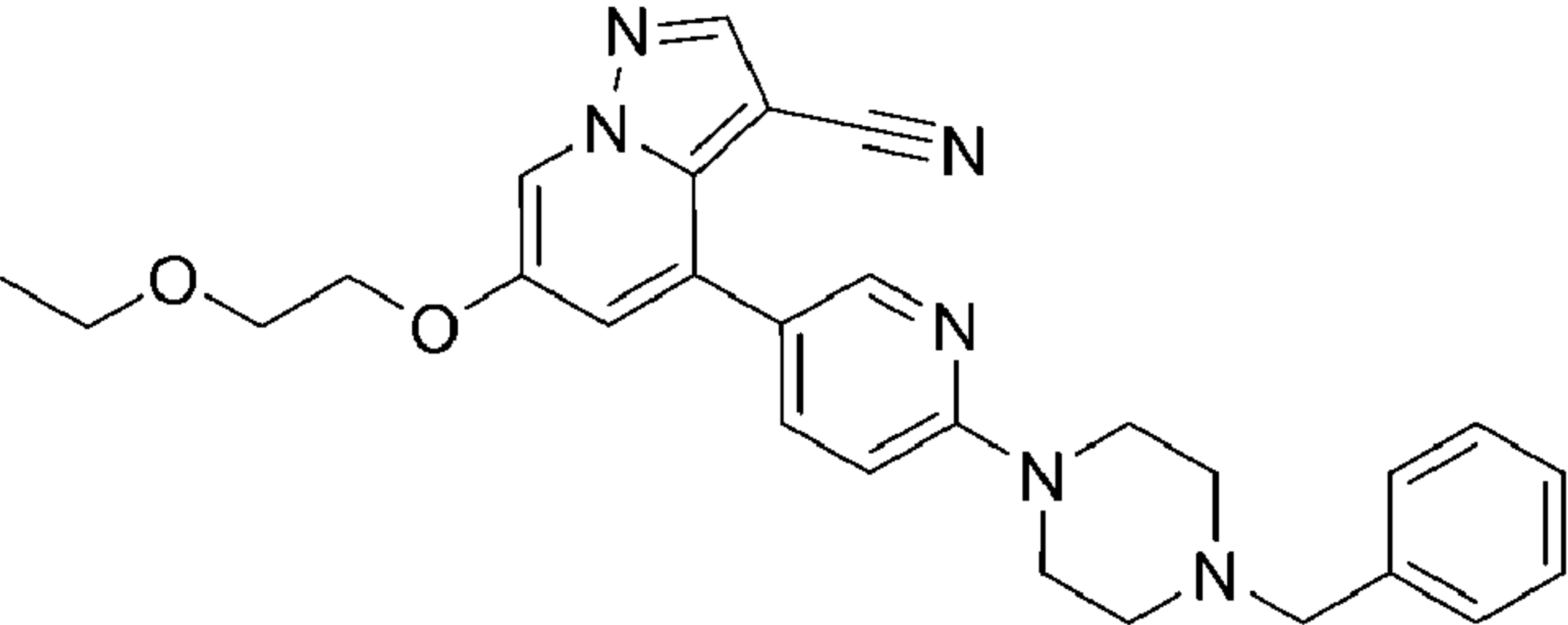
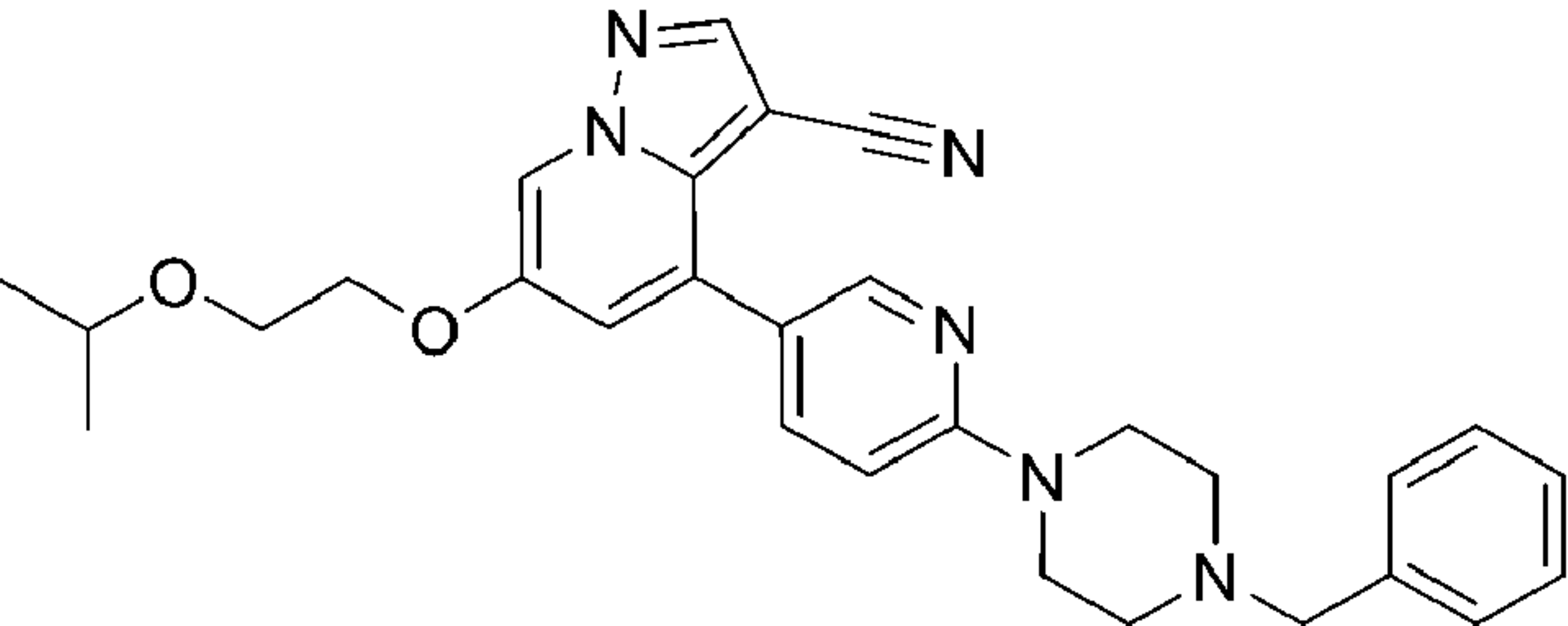
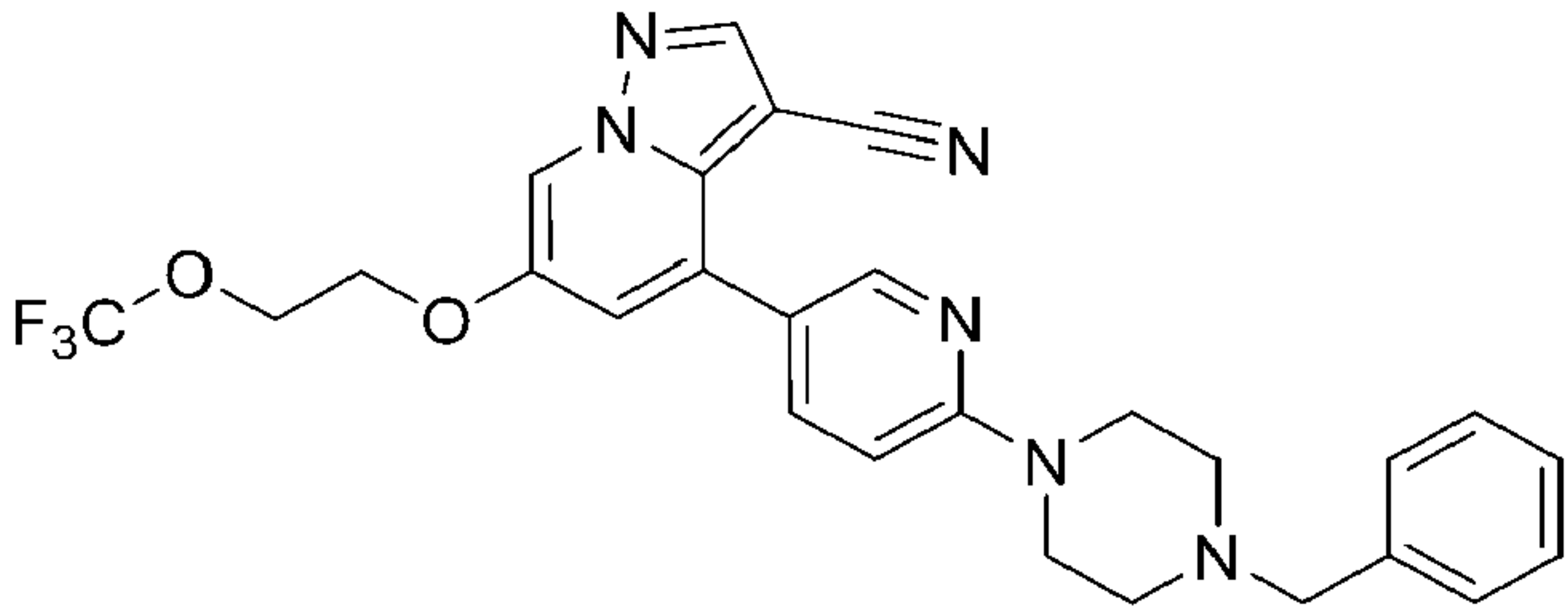
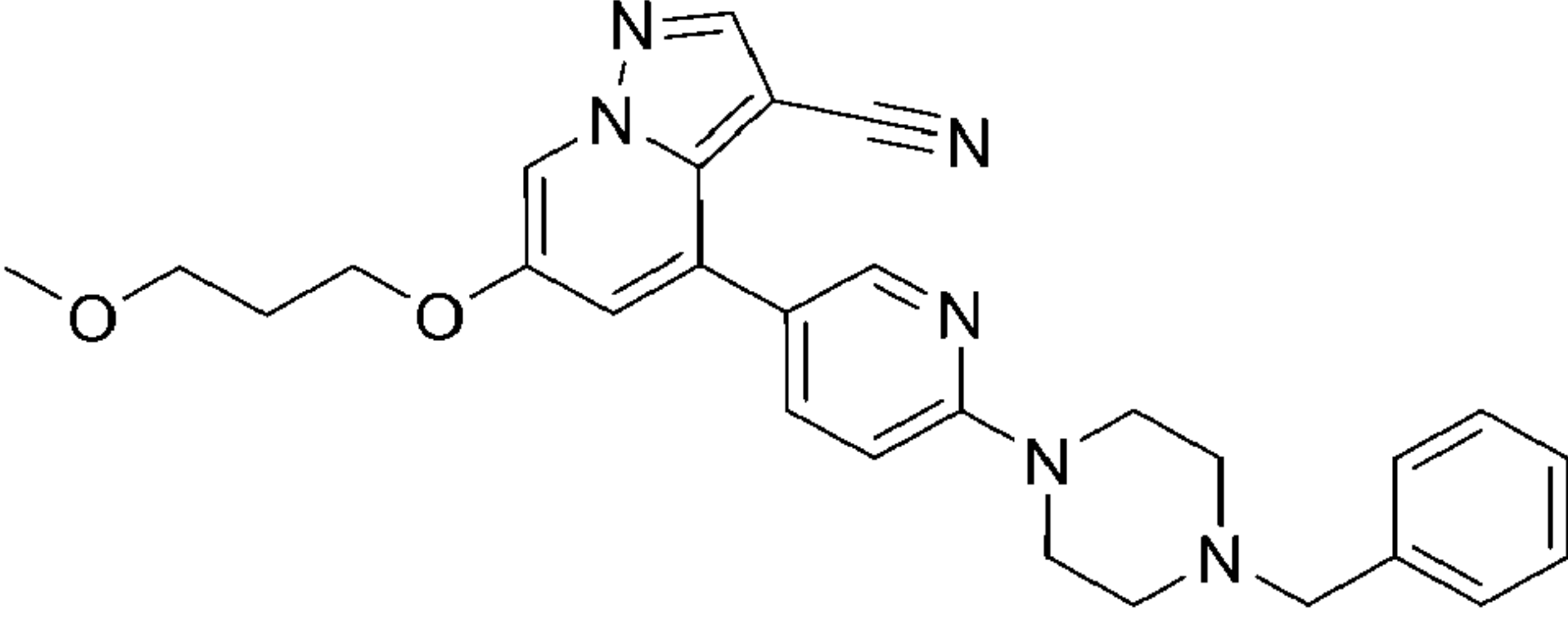


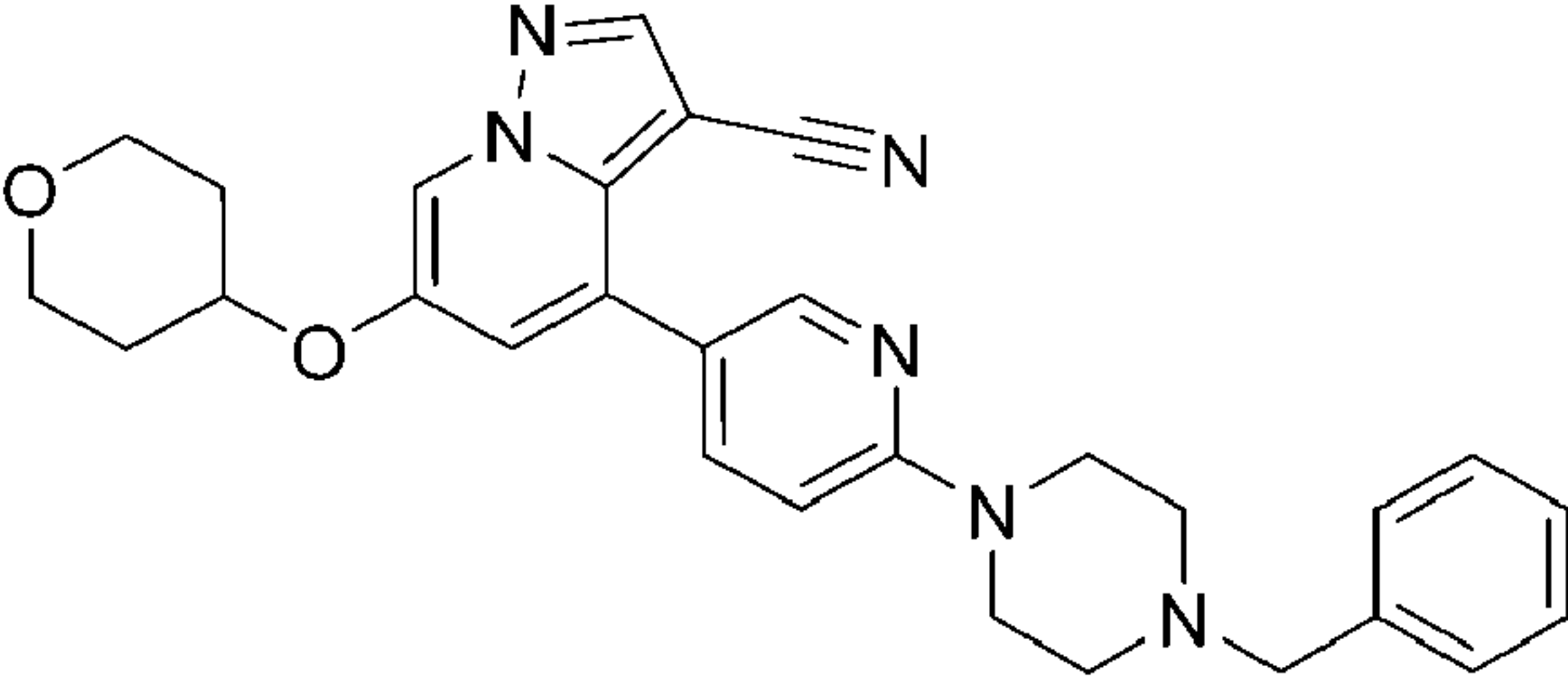
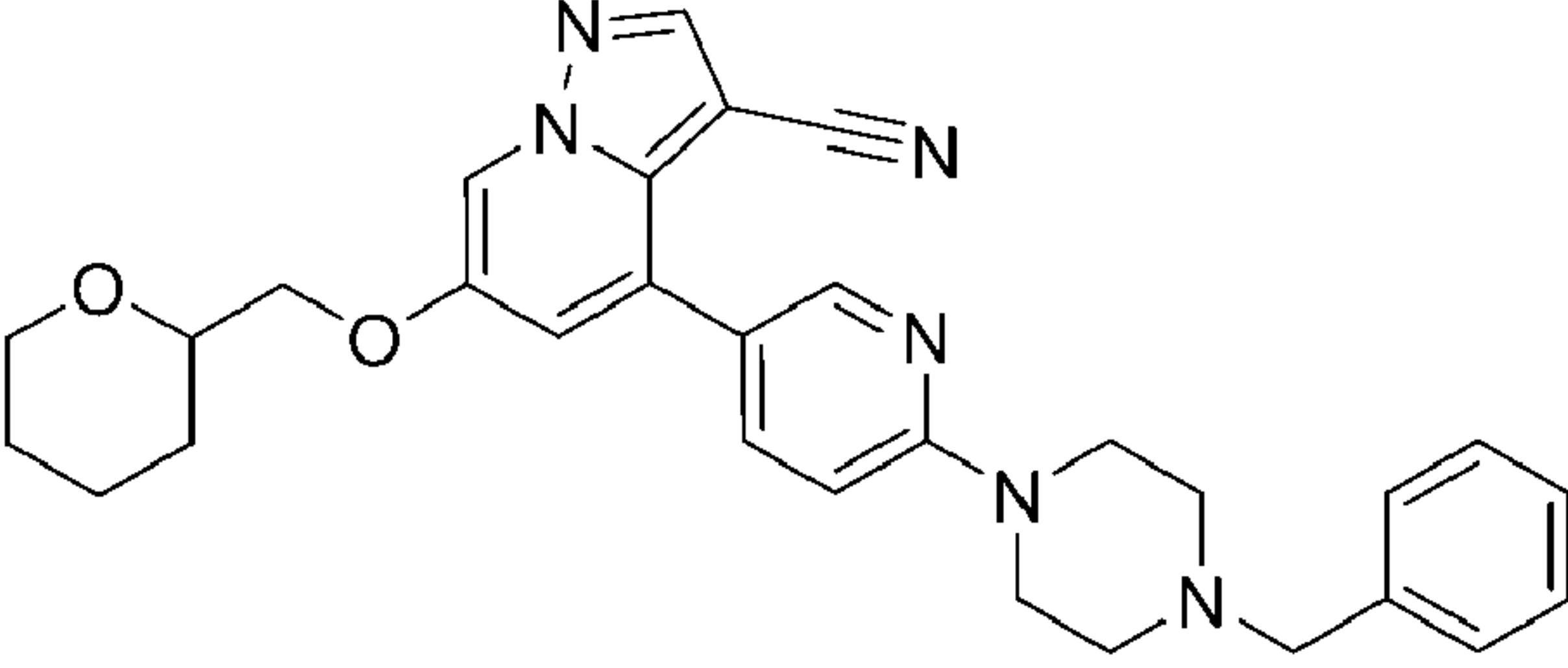
4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例1**；30 mg，0.0731 mmol)於DMF (500 μ L)中的溶液依序用 $K_2CO_{3(s)}$ (20.2 mg，0.146 mmol)及溴乙烷(10.9 μ L，0.146 mmol)處理，且接著在50 $^{\circ}$ C攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由C18逆相層析(10-100% ACN/ H_2O 作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(11.0 mg，34%產率)。MS (apci) m/z = 439.2 (M+H)。

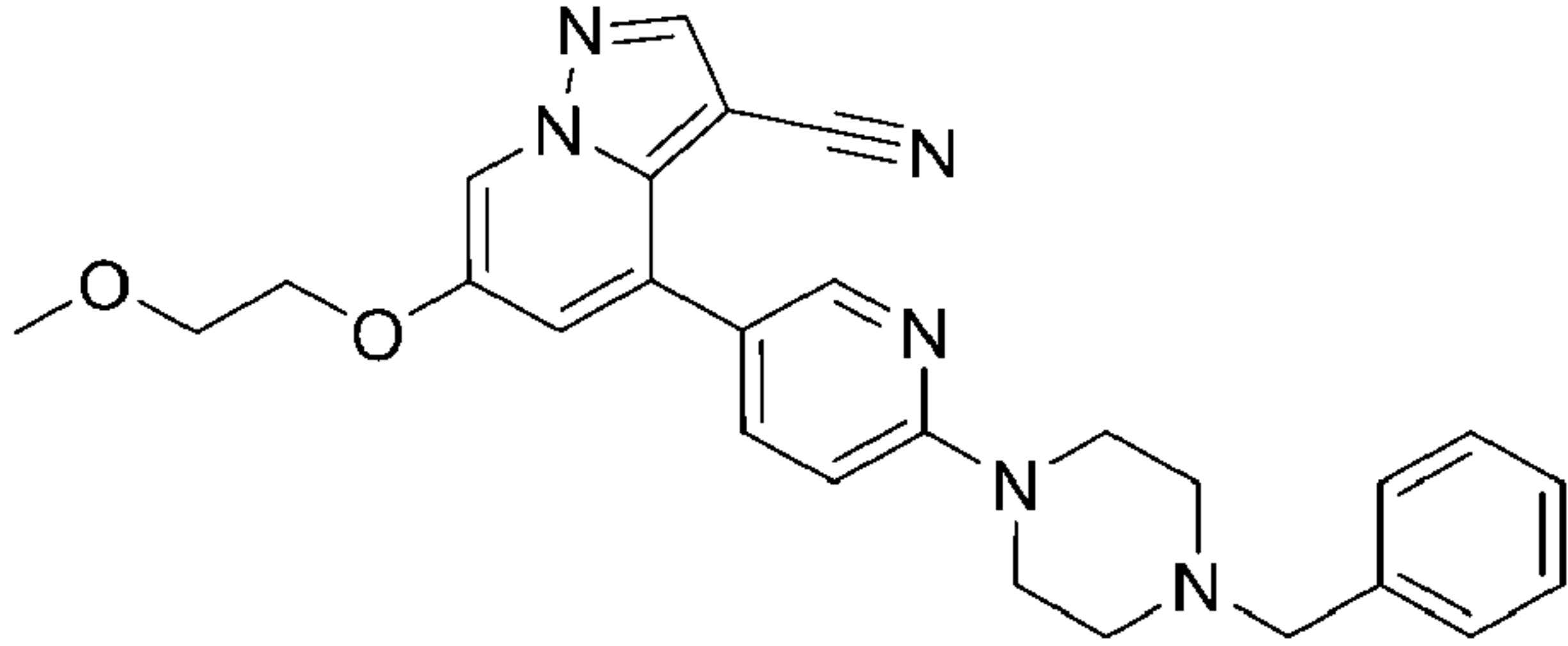
表A中之化合物係使用與針對**實例3**之合成所述類似的方法、用適當烷基鹵化物置換溴乙烷來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。各種標題化合物利用C18逆相層析法、使用適當梯度純淨地分離。在標記(*)的情況下，持久性著色雜質係藉由依序溶解於DCM中、用活性炭處理、經由Celite®過濾及真空濃縮來移除。

表A

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
4		4-(6-(4- 苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-異丙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	453.2 (M+H)
5		4-(6-(4- 苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	495.2 (M+H)
6		4-(6-(4- 苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-乙氧基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	483.2 (M+H)
7		4-(6-(4- 苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-異丙氧基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	497.2 (M+H)
8		4-(6-(4- 苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	523.2 (M+H)
9		4-(6-(4- 苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(3-甲氧基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	483.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
10		4-(6-(4- 苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	495.2 (M+H)
11		4-(6-(4- 苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	509.2 (M+H)

實例12

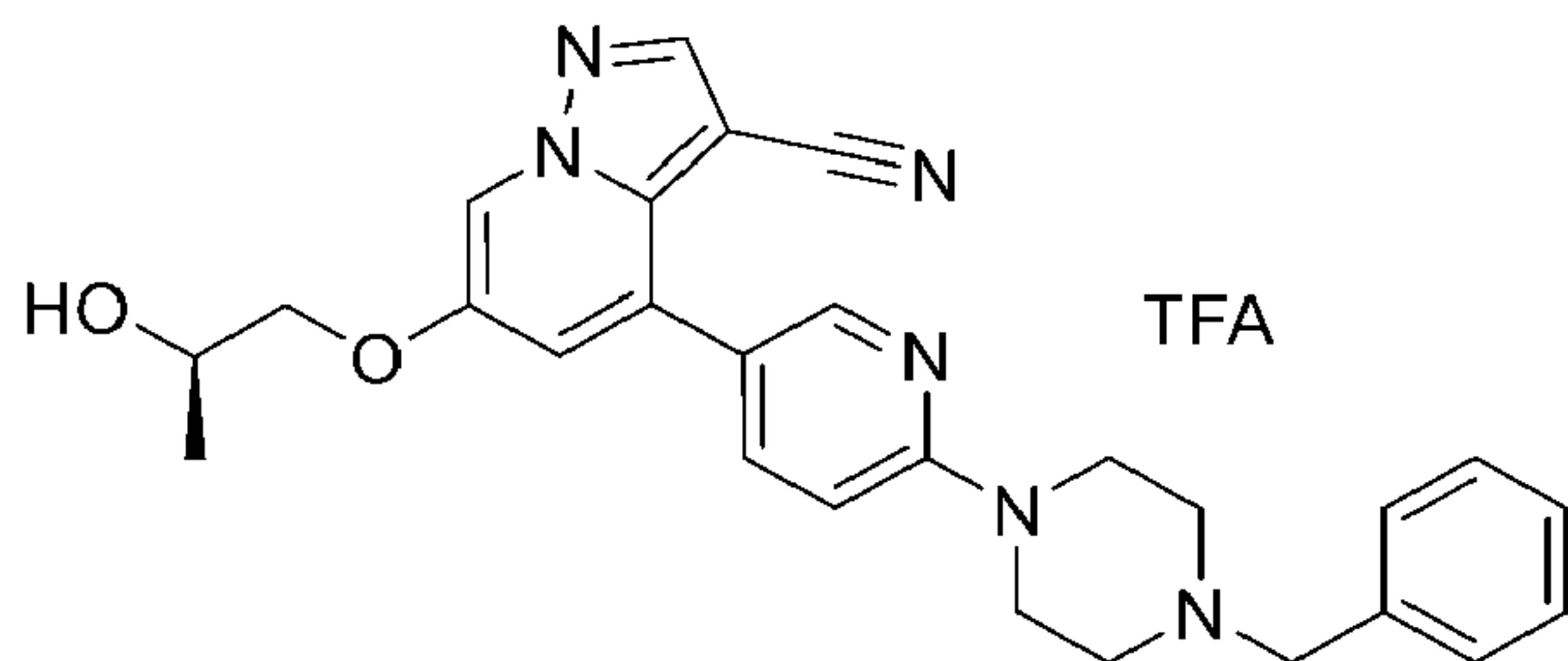


4-(6-(4- 苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2- 甲氧基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(4- 苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例1；32.3 mg，0.0787 mmol)於DMF (800 μL)中的溶液依序用K₂CO_{3(s)} (21.8 mg，0.157 mmol)及2-溴乙基甲醚(14.8 μL，0.157 mmol)處理，且接著在50℃攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋，且用水及鹽水洗滌。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(5-95% 水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。所得有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(19.3 mg，

52%產率)。MS (apci) $m/z = 469.2$ (M+H)。

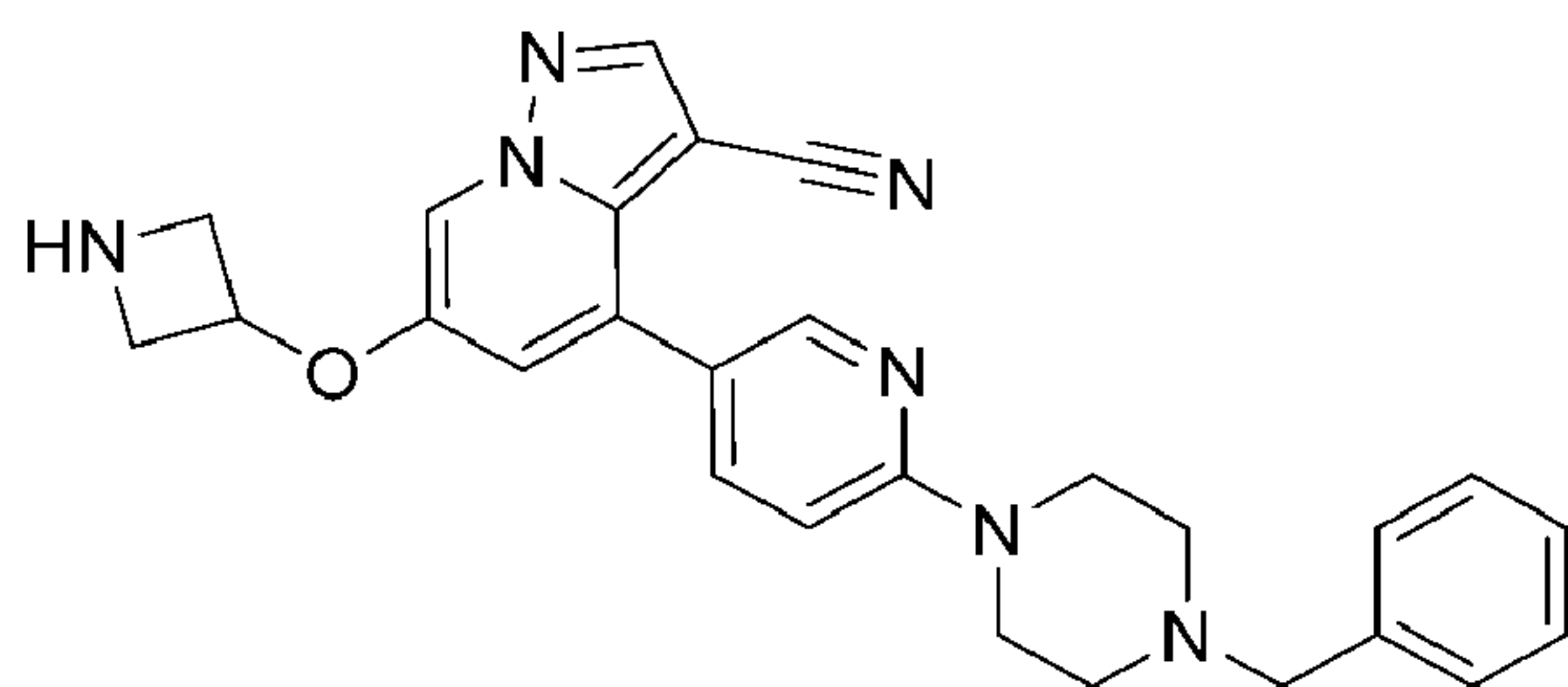
實例13



(R)-4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

(R)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物**P28**；6 mg，0.0145 mmol)於DCE (145 μ L)/MeOH (5滴)中的溶液依序用苯甲醛(3.07 mg，0.0289 mmol)及NaBH(AcO)₃ (12.3 mg，0.0578 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著直接藉由C18逆相層析(5-95%水 - 具有0.1%TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物(7.5 mg，89%產率)。MS (apci) $m/z = 468.9$ (M+H)。

實例14



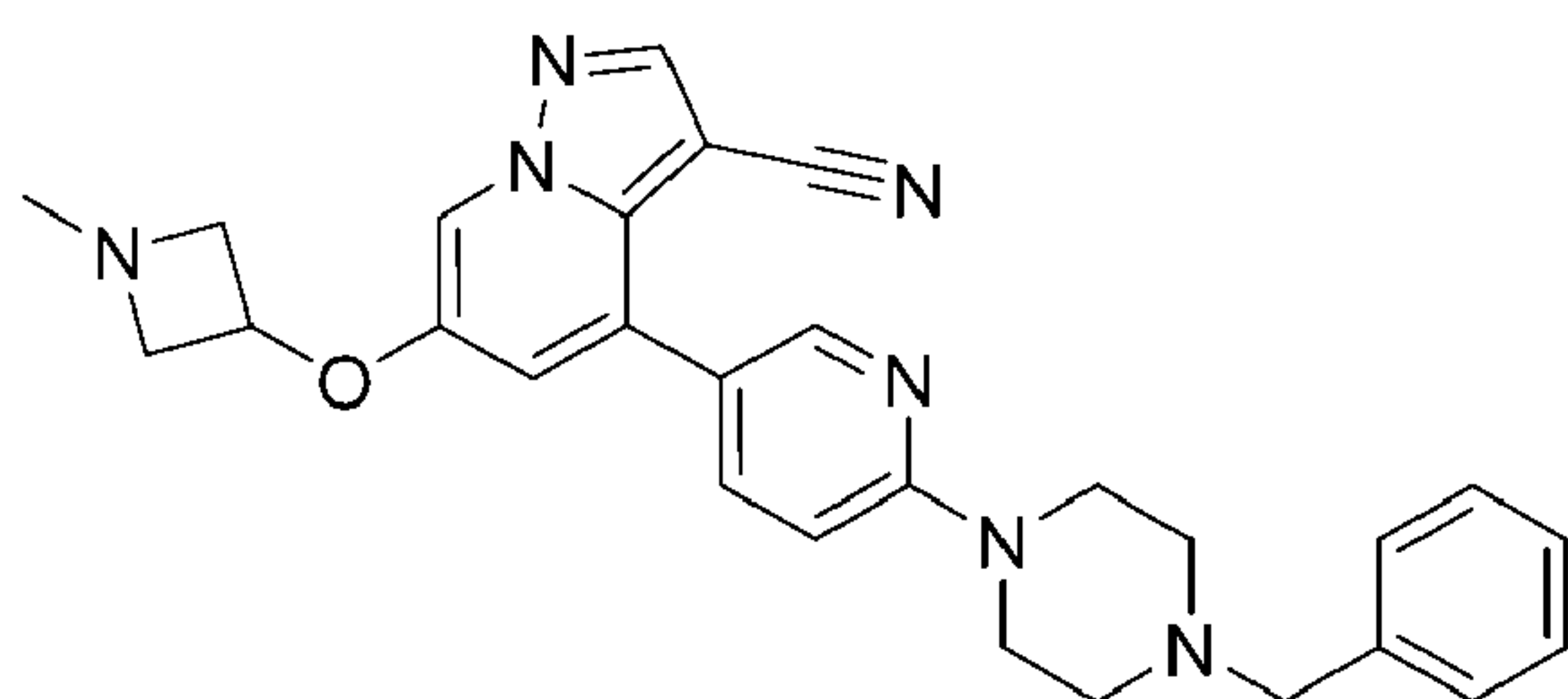
6-(氮雜環丁-3-基氧基)-4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備3-((4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例1；27.8 mg，

0.0678 mmol)於DMF (1.4 mL)中的溶液用 $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (468 mg, 0.339 mmol)及1-Boc-3-碘氮雜環丁烷(38.3 mg, 0.135 mmol)處理且接著在80 °C攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-30% DCM - 具有2% NH_4OH 之MeOH作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物，其直接轉至步驟2。MS (apci) m/z = 566.2 (M+H)。

步驟2：製備6-(氮雜環丁-3-基氧基)-4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。3-((4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯於1:1 DCM:TFA (2 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌30分鐘。真空濃縮混合物，且藉由C18逆相層析(5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ 之間。所得有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(16.9 mg, 54%產率)。MS (apci) m/z = 466.2 (M+H)。

實例15

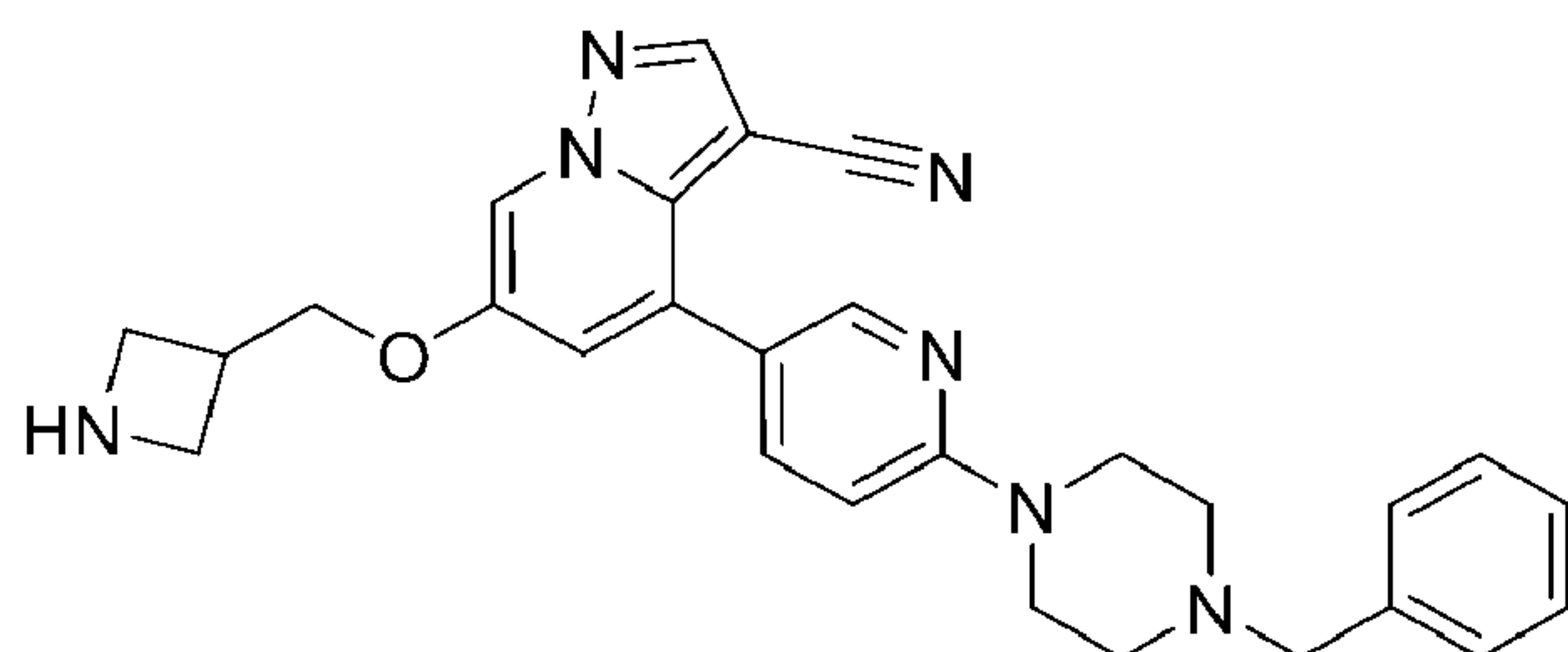


4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基氮雜環丁-3-基)氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(氮雜環丁-3-基氧基)-4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并

[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例14**；12.4 mg，0.0266 mmol)於甲酸(401.9 μ L)中的溶液用甲醛(200.1 μ L，2.664 mmol)處理。所得混合物在80℃攪拌16小時，隨後引入額外的甲醛(200.1 μ L，2.664 mmol)及甲酸(200 μ L)。混合物在80℃攪拌60小時。冷卻至室溫後，真空濃縮混合物，且接著藉由C18逆相層析(5-95%ACN - 具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。分離所得有機萃取物，經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(6.7 mg，47%產率)。MS (apci) m/z = 480.2 (M+H)。

實例16



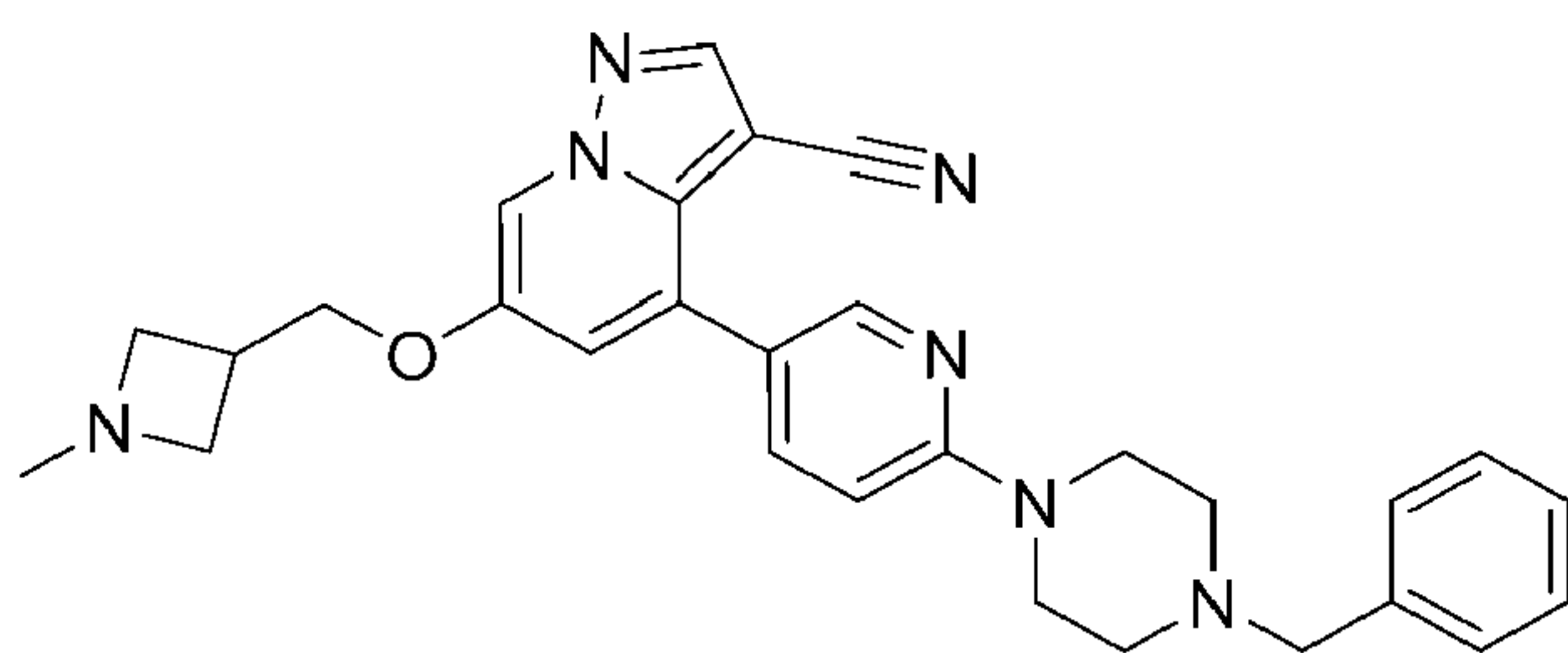
6-(氮雜環丁-3-基甲氧基)-4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備3-(((4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。PPh₃ (77 mg，0.29 mmol)於1:1 DCM:THF (2.0 mL)中的冷(0℃)溶液用DIAD (58 μ L，0.29 mmol)處理，且在0℃攪拌15分鐘。所得0℃混合物用(4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例1**；60 mg，0.15 mmol)及1-Boc-氮雜環丁烷-3-基甲醇(55 mg，0.29 mmol)於1:1 DCM:THF (4.0 mL)中的溶液處理。在室溫下攪拌隔夜後，真空濃縮反應混合物，且藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶

離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 之間。分離所得有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(28 mg，33%產率)。MS (apci) $m/z = 580.2$ (M+H)。

步驟2：製備6-(氮雜環丁-3-基甲氧基)-4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。3-(((4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯於DCM (4 mL)中的溶液用TFA (2.0 mL)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，且接著直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 之間。分離所得有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(43 mg，62%產率)。MS (apci) $m/z = 480.2$ (M+H)。

實例17

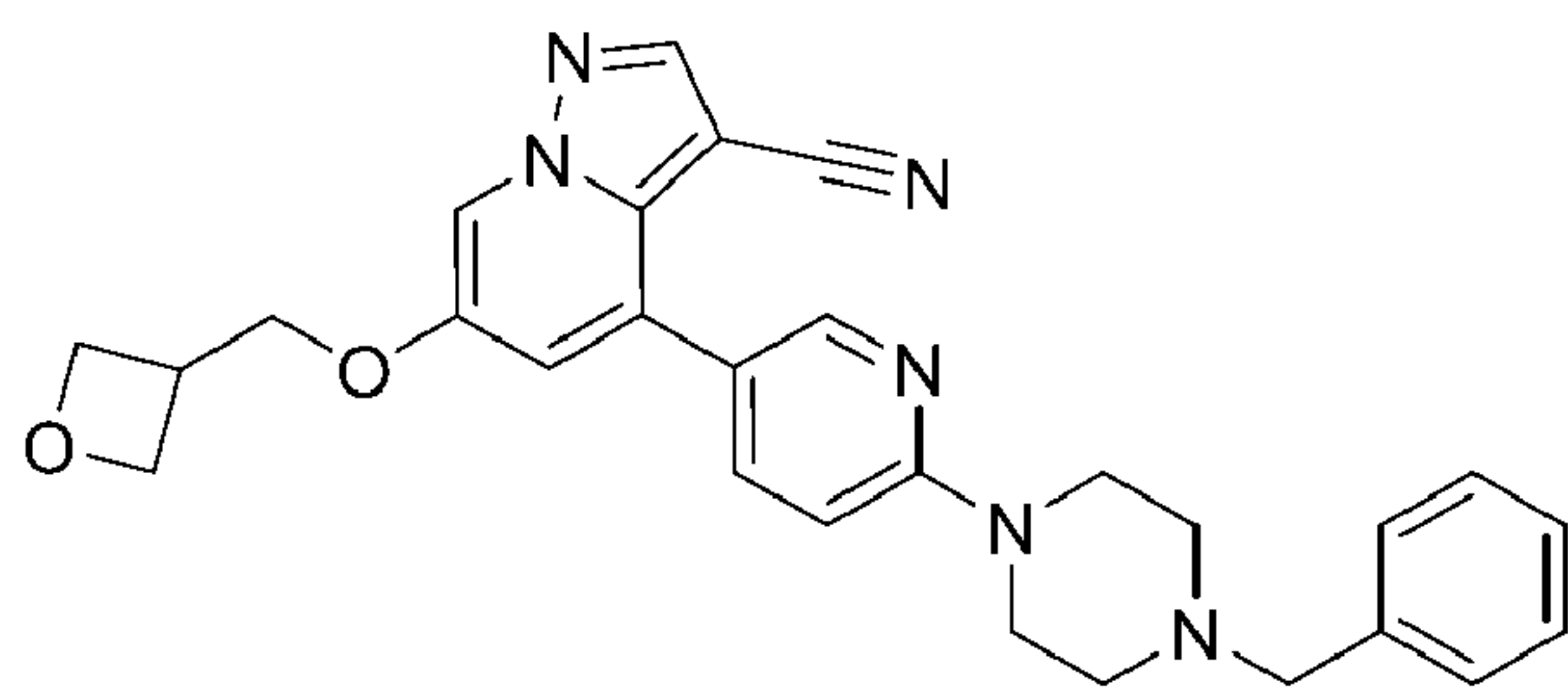


4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(氮雜環丁-3-基甲氧基)-4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例16；22 mg，0.046 mmol)於甲酸(3.46 μL)中的溶液用甲醛(1.28 μL ，45.9 mmol)處理。所得反應混合物在80°C攪拌5天。冷卻至室溫後，真空濃縮混合物。將殘餘物分配於4:1 DCM:iPrOH與

飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 之間。合併所得有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)、隨後藉由矽膠層析(10-40% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(3 mg，13%產率)。MS (apci) m/z = 494.2 (M+H)。

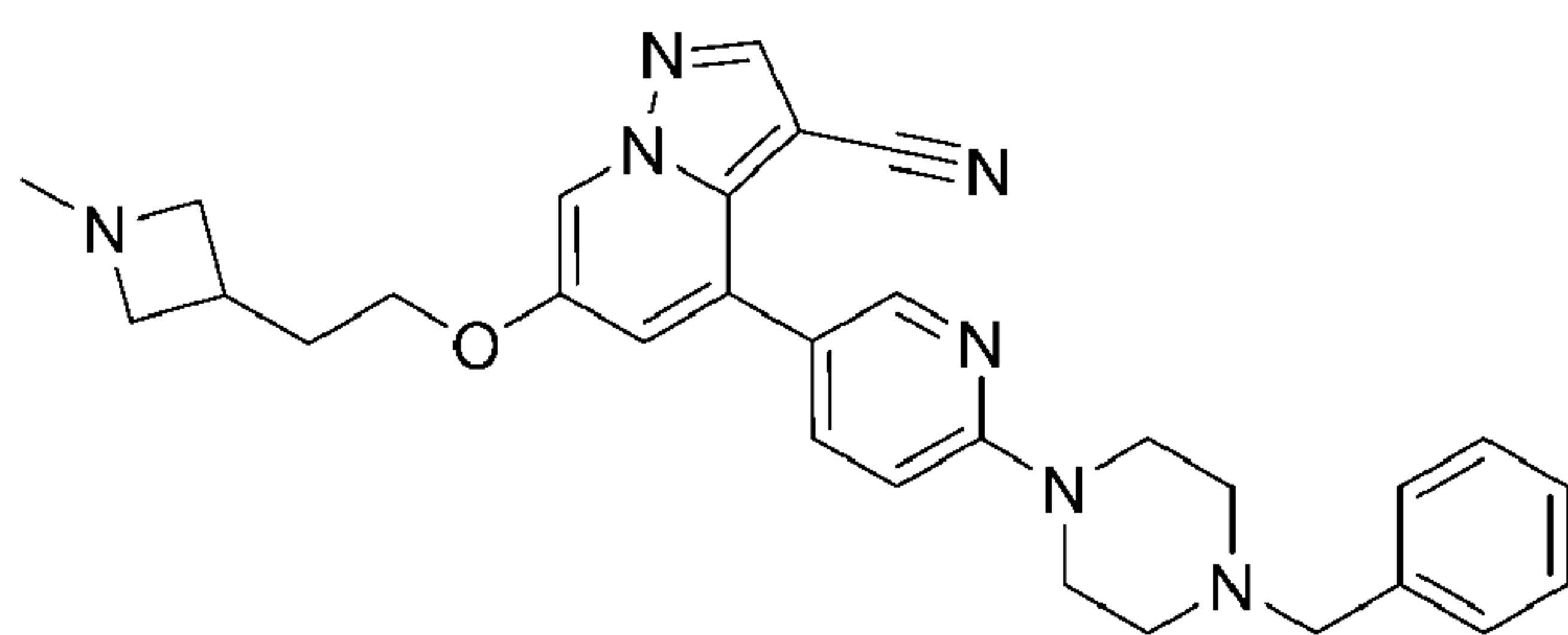
實例18



4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(氧雜環丁-3-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

PPh_3 (51 mg，0.19 mmol)於1:1 DCM:THF (2.0 mL)中的冷(0°C)溶液用DIAD (38 μL ，0.19 mmol)處理，且在0°C攪拌15分鐘。所得0°C混合物用(4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例1；40 mg，0.097 mmol)及氧雜環丁-3-基甲醇(17 mg，0.19 mmol)於1:1 DCM:THF (3.0 mL)中的溶液處理。反應混合物在0°C攪拌1小時，接著在室溫下攪拌1小時。混合物直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN - 具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 之間。合併所得有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(28 mg，60%產率)。MS (apci) m/z = 481.2 (M+H)。

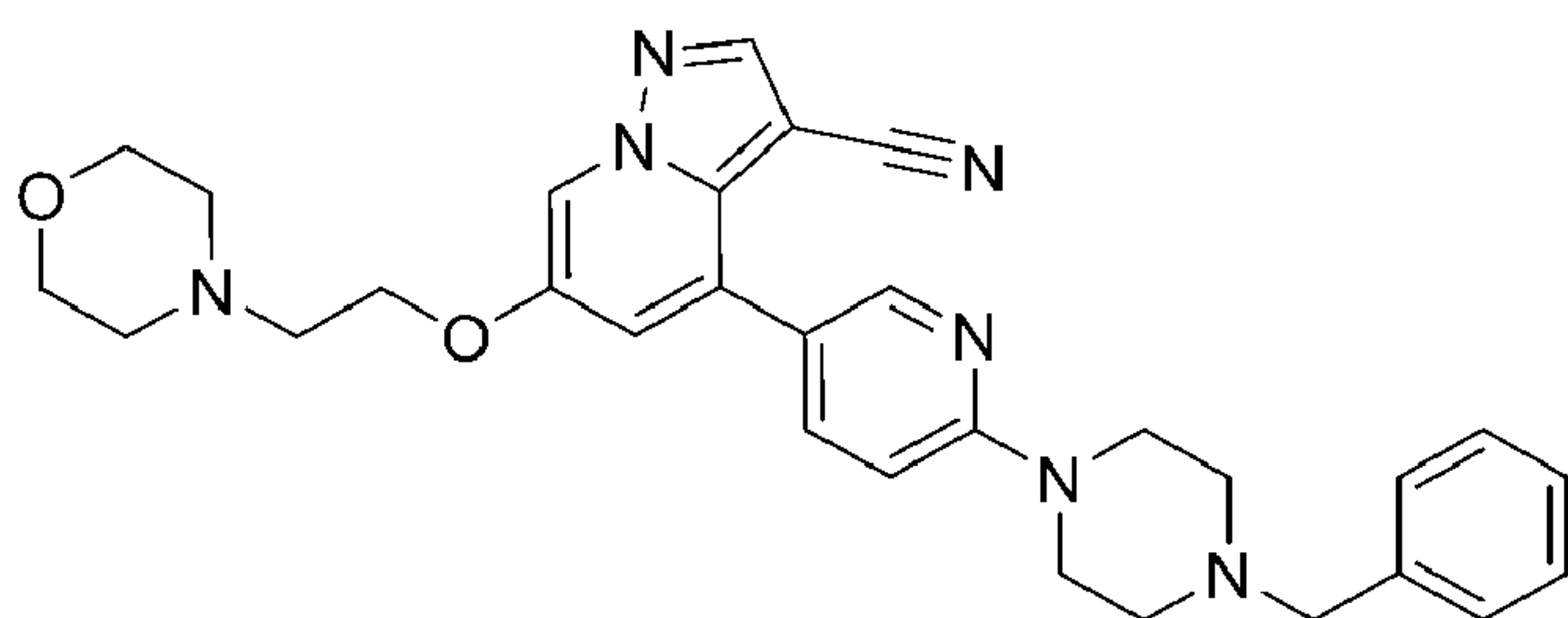
實例19



4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物係使用與針對**實例18**所述類似之程序、用2-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙醇置換氧雜環丁-3-基甲醇來製備。層析純化(10-30% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)之後，純淨地分離出標題化合物(16 mg，32%產率)。MS (apci) $m/z = 508.3$ (M+H)。

實例20

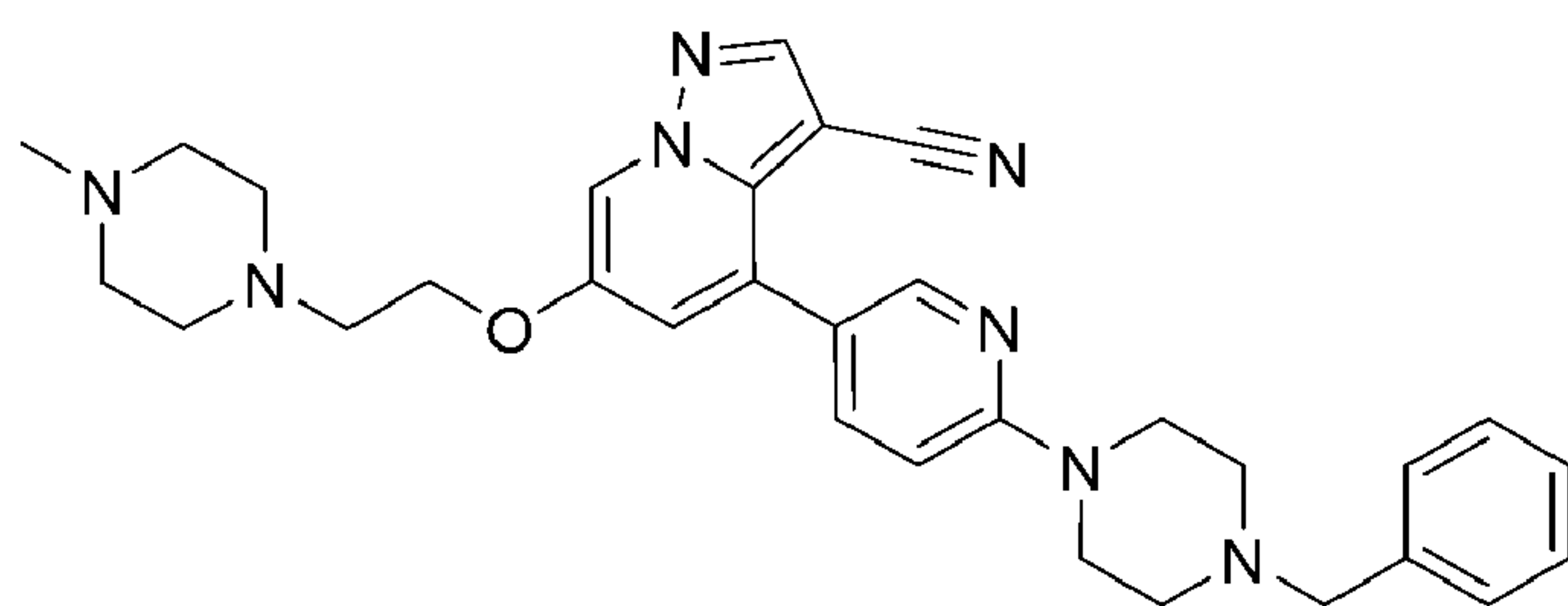


4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例1；28.2 mg，0.0687 mmol)於DMF (0.8 mL)中的溶液用4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽(25.6 mg，0.137 mmol)及 $K_2CO_{3(s)}$ (47.5 mg，0.344 mmol)處理，接著在50℃攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，接著經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。所得粗產物藉由C18逆相層析(5-95%水-具有0.1%TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $NaHCO_{3(aq)}$ 之間。合

併所得有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(19.9 mg，55%產率)。MS (apci) $m/z = 524.2$ (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ : 8.70-8.69 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, 1H), 7.78-7.75 (dd, 1H), 7.35-7.25 (m, 6H), 6.93-6.91 (d, 1H), 4.23-4.20 (t, 2H), 3.60-3.56 (m, 8H), 3.53 (s, 2H), 2.74-2.71 (t, 2H), 2.50-2.47 (m, 8H)。

實例21



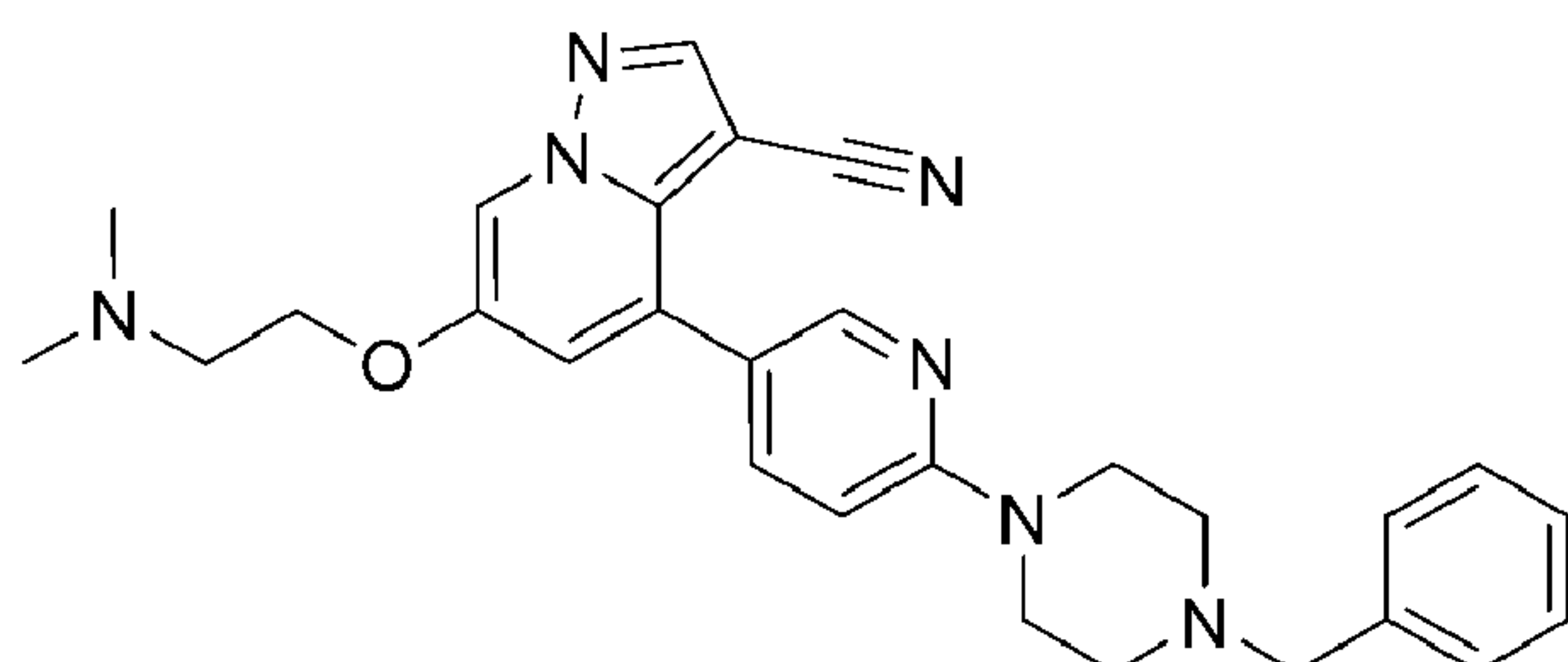
4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)

吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

PPh_3 (32.6 mg，0.124 mmol)於1:1 DCM:THF (1.0 mL)中的冷(0°C)溶液用DIAD (24.5 μL ，0.124 mmol)處理，且在0°C攪拌15分鐘。所得0°C混合物用(4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例1；34.0 mg，0.0828 mmol)及1-(N-羥乙基)-4-甲基哌嗪(14.3 mg，0.0994 mmol)於1:1 DCM:THF (2.0 mL)中的溶液處理。反應混合物在室溫下攪拌16小時且接著真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物。該鹽藉由分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ 之間而轉化成游離鹼。合併所得有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(20.1 mg，45%產率)。MS (apci) $m/z = 537.2$ (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ : 8.70-8.69

(d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, 1H), 7.78-7.75 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 6.93-6.91 (d, 1H), 4.21-4.18 (t, 2H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.18-3.13 (q, 2H), 2.73-2.70 (t, 2H), 2.50-2.47 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 1.32-1.28 (t, 2H)。

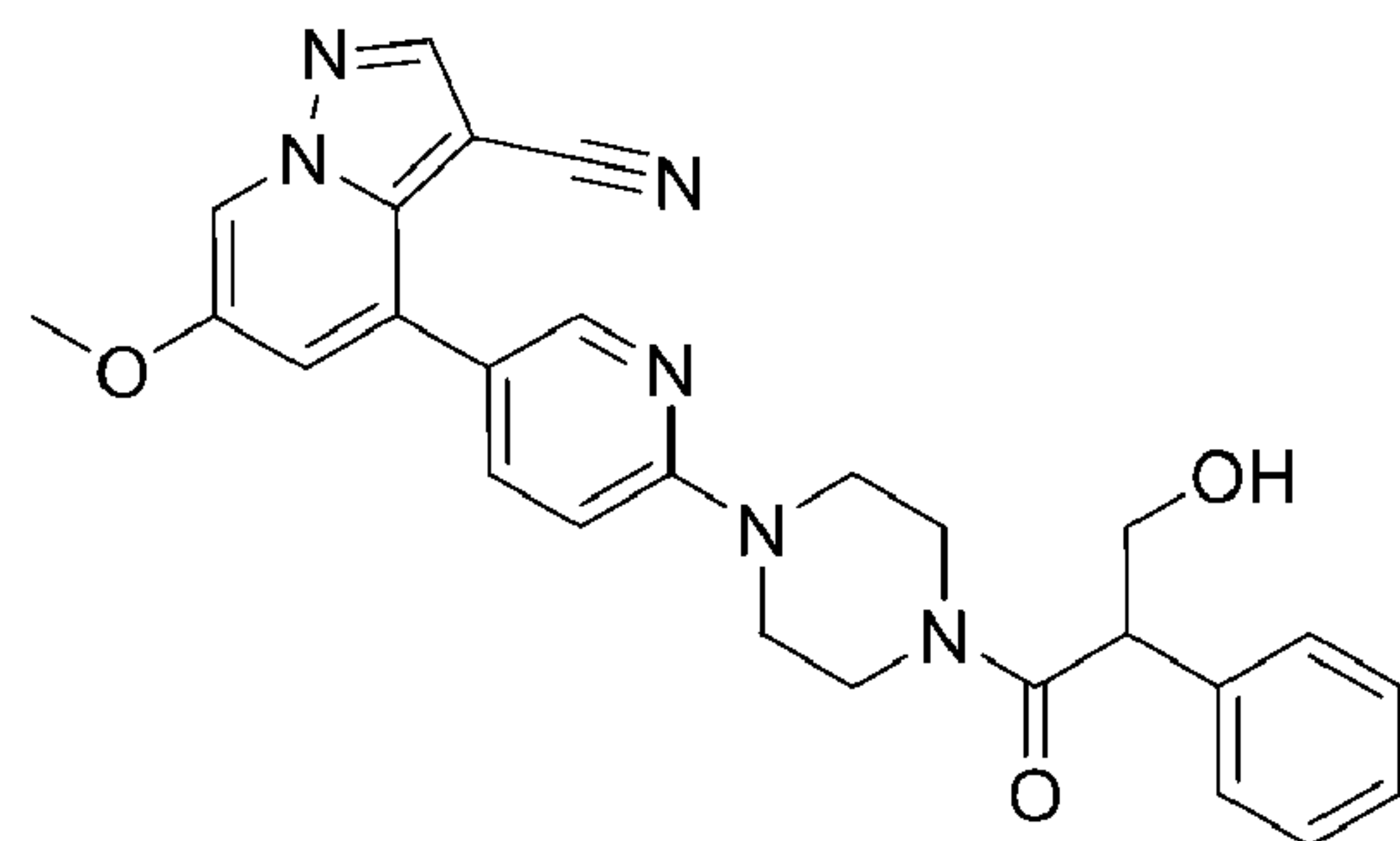
實例22



4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物係使用與針對**實例21**所述類似的程序、用N,N-二甲基乙醇胺置換1-(N-羥基乙基)-4-甲基哌嗪來製備。該鹽轉化成游離鹼之後，藉由二氧化矽層析(1-30% DCM - 具有2% NH₄OH之MeOH作為梯度溶離劑)再進行純化，純淨地分離出標題化合物(12.2 mg，37%產率)。MS (apci) m/z = 482.2 (M+H)。

實例23

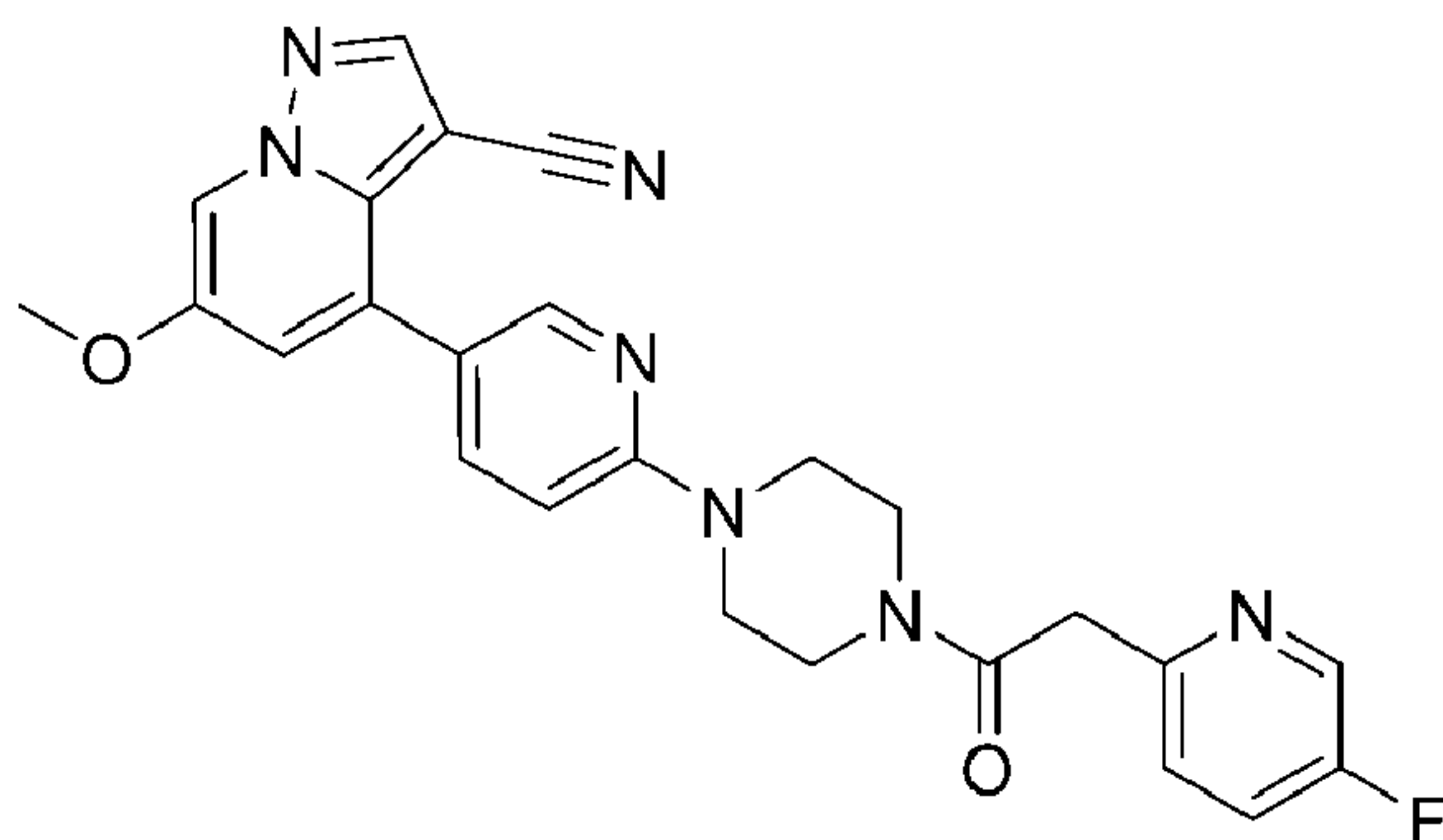


4-(6-(4-(3-羥基-2-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-甲氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸

鹽(中間物P2；25 mg，0.0748 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用DIEA (78.1 μ L，0.449 mmol)、3-羥基-2-苯基丙酸(24.8 mg，0.150 mmol)及HATU (33 mg，0.086 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。所得混合物用EtOAc萃取，且合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾，且真空濃縮。藉由C18逆相層析(0-75% ACN/水作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(15.7 mg，41%產率)。MS (apci) m/z = 483.2 (M+H)。

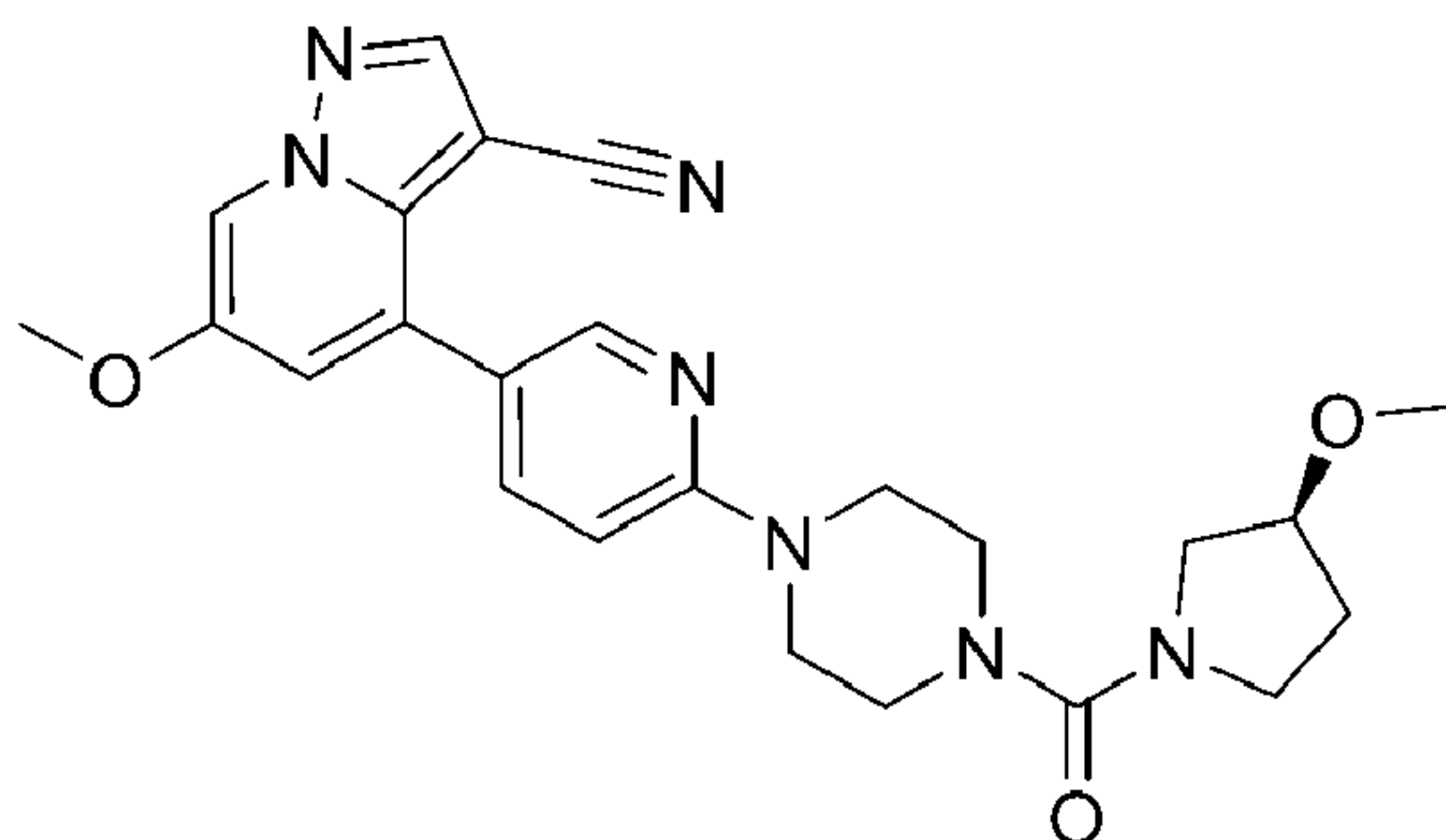
實例24



4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(17 mg，45%產率)係使用與針對**實例23**所述類似的程序、用2-(5-氟吡啶-2-基)乙酸置換3-羥基-2-苯基丙酸且使用6當量之DIEA而非5當量來製備及純化。MS (apci) m/z = 472.2 (M+H)。

實例25

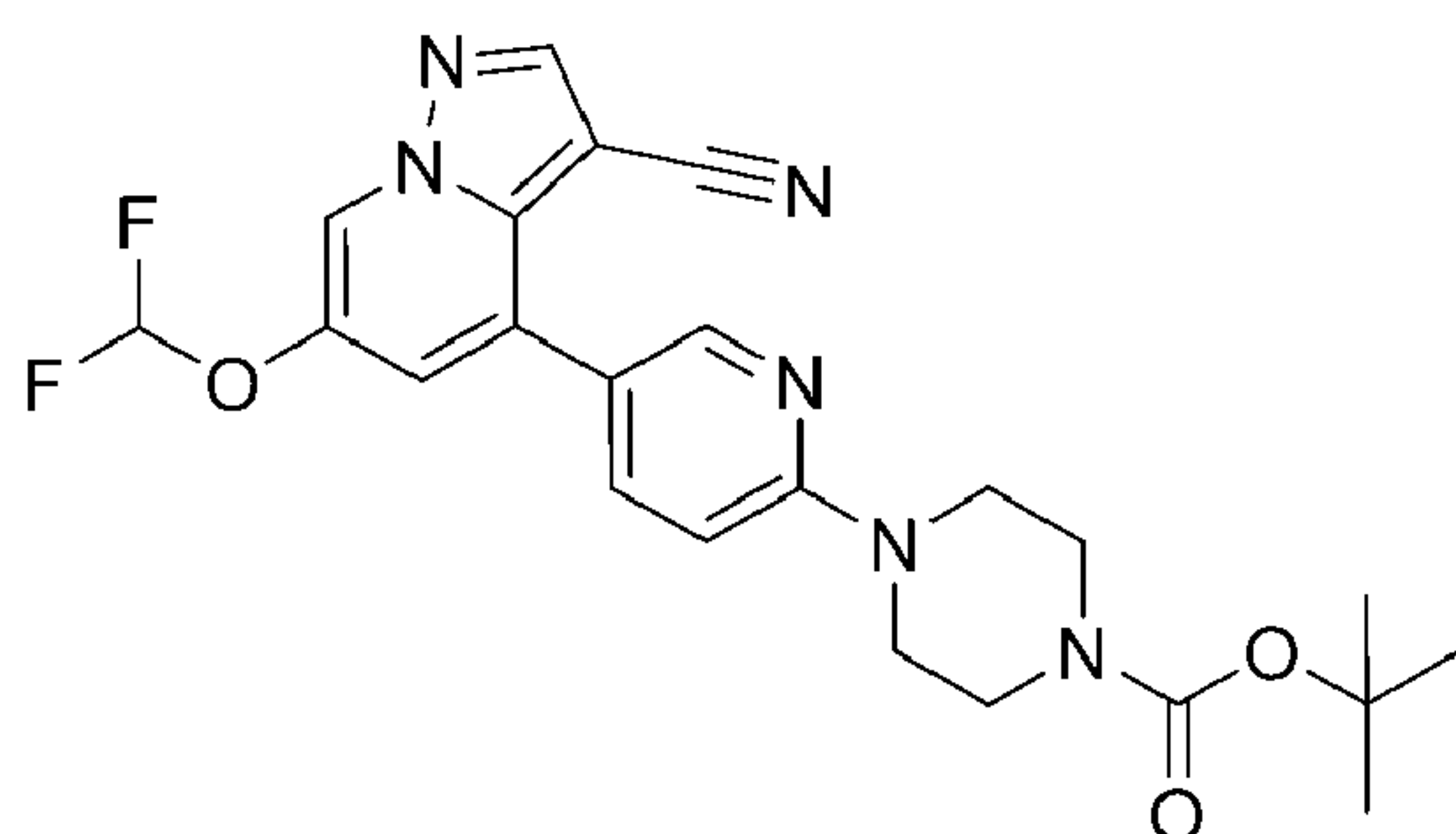


(S)-6-甲氧基-4-(6-(4-(3-甲氧基吡咯啉-1-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)

吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P1**，部分B之步驟6；20 mg，0.079 mmol)於二噁烷(2.0 mL)中之攪拌溶液用(S)-(6-(4-(3-甲氧基吡咯啶-1-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)酰胺(**中間物R2**；40 mg，0.12 mmol)及2 M $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (79 μL ，0.16 mmol)處理，且接著用 $\text{N}_2(\text{g})$ 淨化5分鐘。混合物用X-Phos (7.6 mg，0.016 mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.6 mg，0.0040 mmol)處理，接著再次用 $\text{N}_2(\text{g})$ 沖洗5分鐘。所得脫氣混合物在80℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-50%、20% MeOH/含DCM之EtOAc作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(22 mg，58%產率)。MS (apci) m/z = 462.2 (M+H)。

實例26



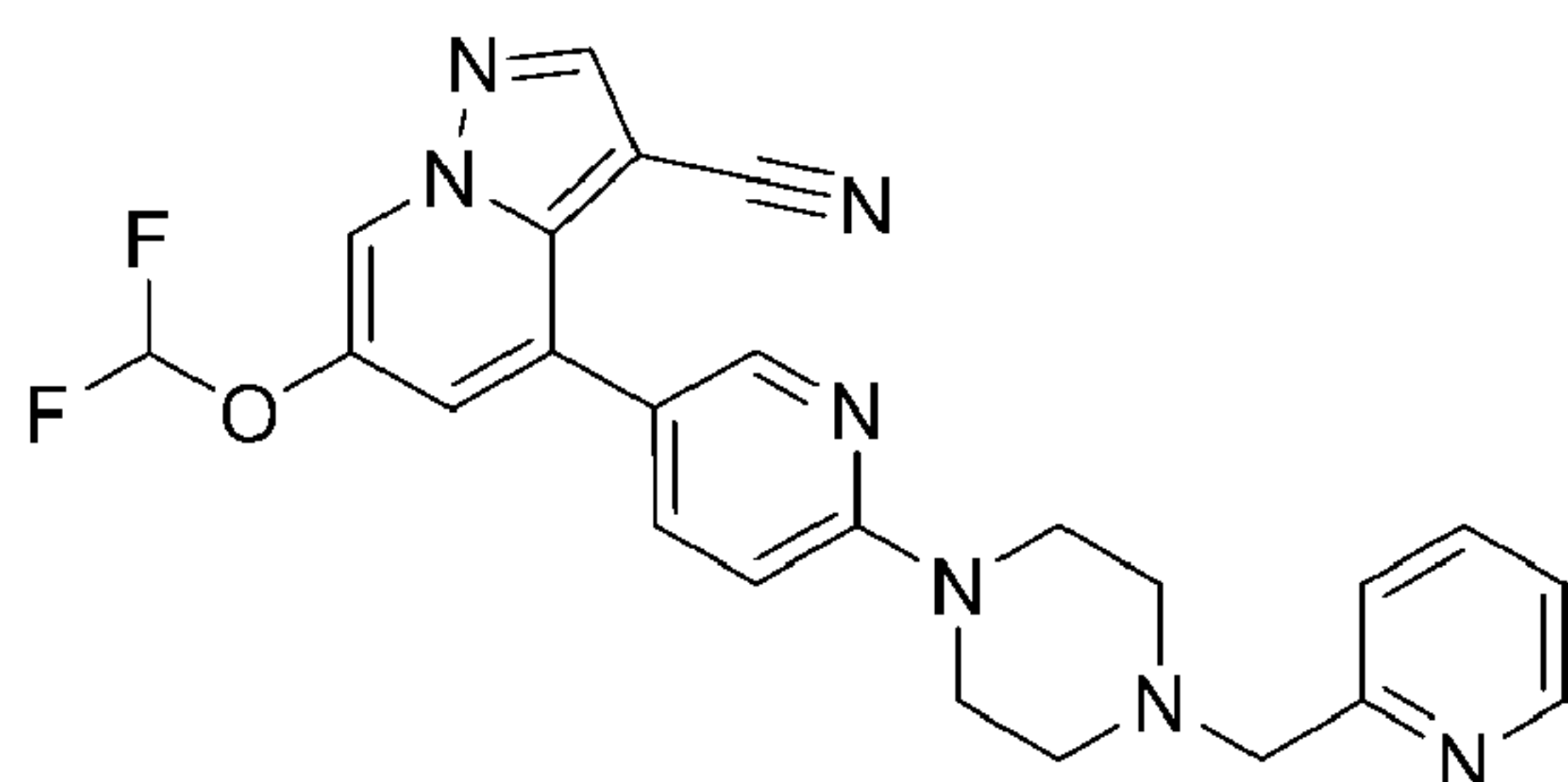
4-(5-(3-氰基-6-(二氟甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在壓力容器中，將4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物P3**；150 mg，0.357 mmol)於ACN (2 mL)及30 wt% $\text{KOH}(\text{aq})$ (1.78 mL，0.357 mmol)中的溶液冷卻至-78℃，接著用2-氯-2,2-二氟-1-苯基乙酮(262.9 μL ，1.784 mmol)處理，隨後密封容器。歷時1小時使反應混合物溫熱至環境溫度，且隨後在80℃攪拌4小

第 403 頁(發明說明書)

時。冷卻至室溫後，所得混合物用水稀釋且用DCM萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，且所得乳液經由玻璃料過濾。自乳液分離之後，有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-75% 丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化粗物質，純淨地得到標題化合物(58 mg，35%產率)。MS (apci) m/z = 471.1 (M+H)。

實例27



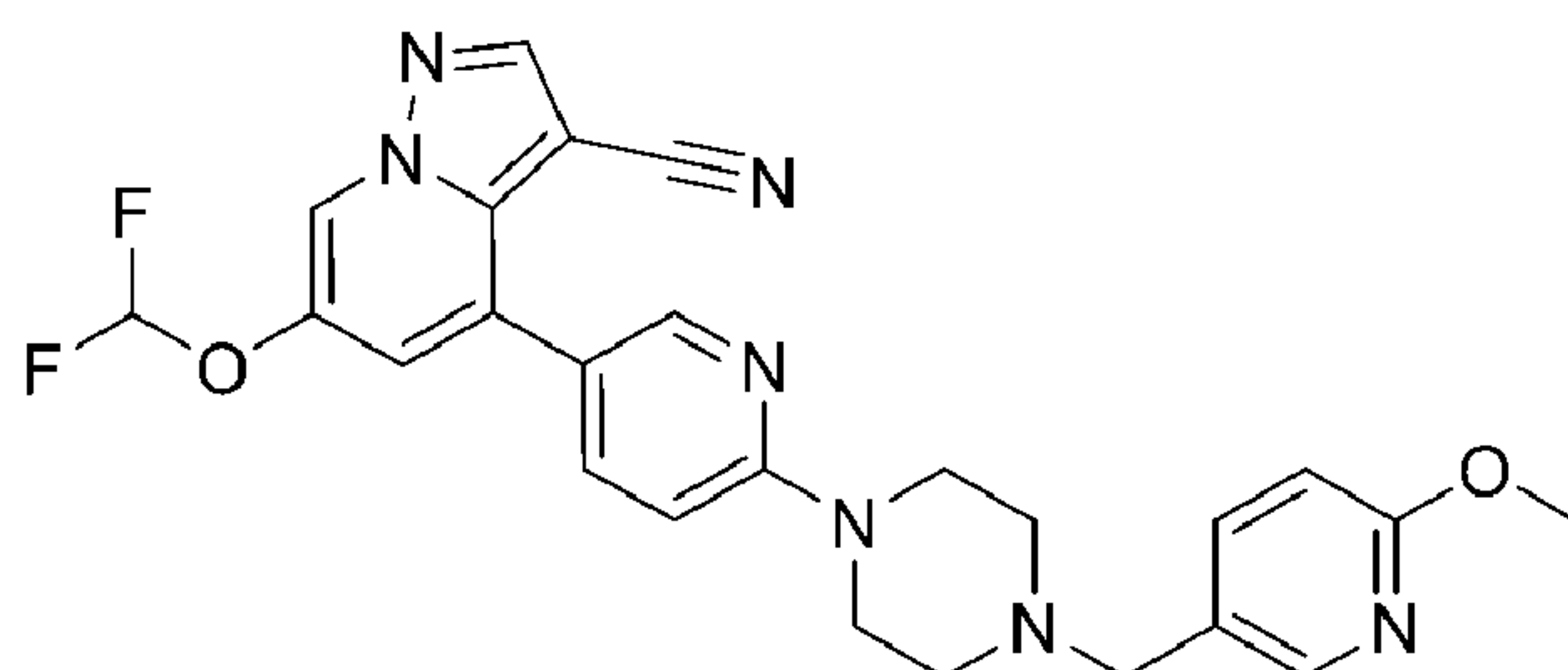
6-(二氟甲氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備6-(二氟甲氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。4-(5-(3-氰基-6-(二氟甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(實例27，57 mg，0.121 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用5-6 M HCl之iPrOH溶液(4 mL，20.0 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌2小時。真空濃縮反應混合物，純淨地得到標題化合物(51.2 mg，95%產率)。MS (apci) m/z = 371.1 (M+H)。

步驟2：製備6-(二氟甲氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。得自前一步驟之6-(二氟甲氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(15 mg，0.034 mmol)於DCE (1.3 mL)中的溶液依序用吡啶甲醛(6.5 μL，0.068 mmol)及NaBH(AcO)₃ (22 mg，0.10 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌17小時且接著用MeOH (0.5 mL)淬滅。被淬滅的混合物直接藉由二氧化矽層

析(使用0-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(14.0 mg，90%產率)。MS (apci) m/z = 462.1 (M+H)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -81.9 (1F), -82.1 (1F)。

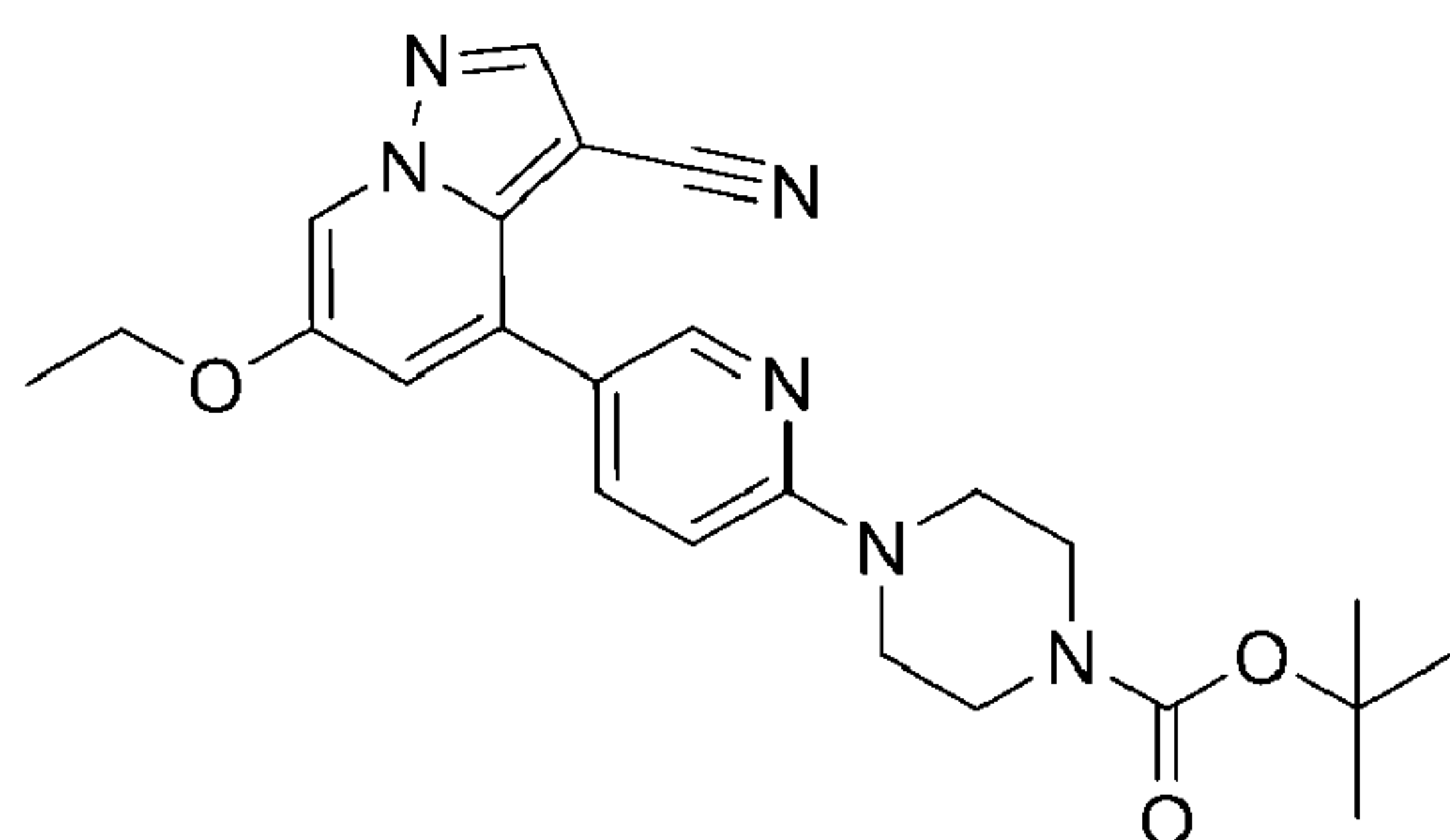
實例28



6-(二氟甲氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(12.5 mg，75%產率)係使用與針對**實例27**所述類似的程序、用6-甲氧基菸鹼醛置換吡啶甲醛來製備及純化。MS (apci) m/z = 492.2 (M+H)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -81.9 (1F), -82.1 (1F)。

實例29

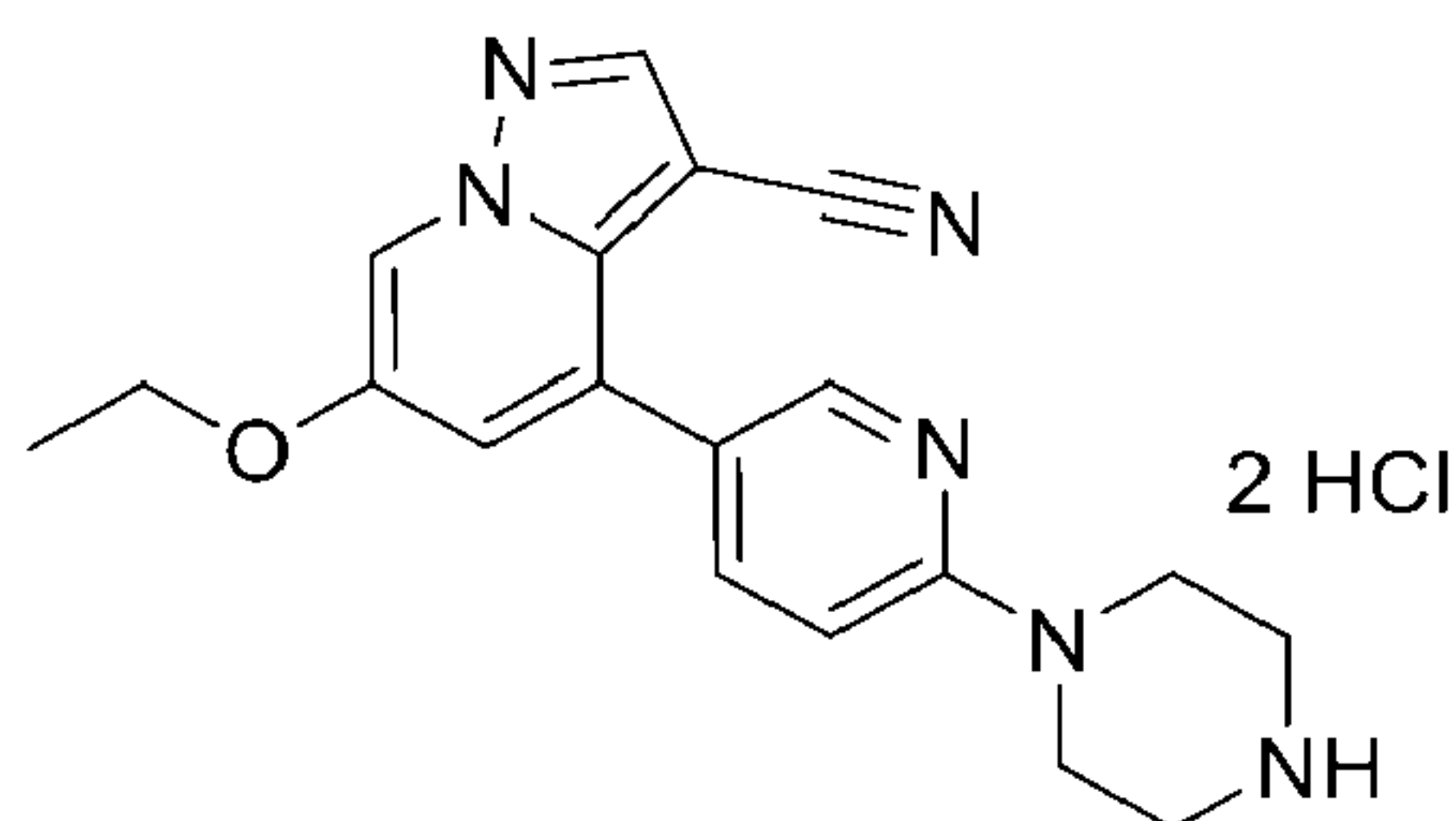


4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物P3**；400 mg，0.951 mmol)於DMF (10 mL)中的混合物依序用 $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (263 mg，1.90 mmol)及溴乙烷(142 μL ，1.90 mmol)處理，接著在50°C攪拌19小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由

C18逆相層析(5-90% ACN:水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(289 mg，68%產率)。MS (apci) $m/z = 449.2$ (M+H)。

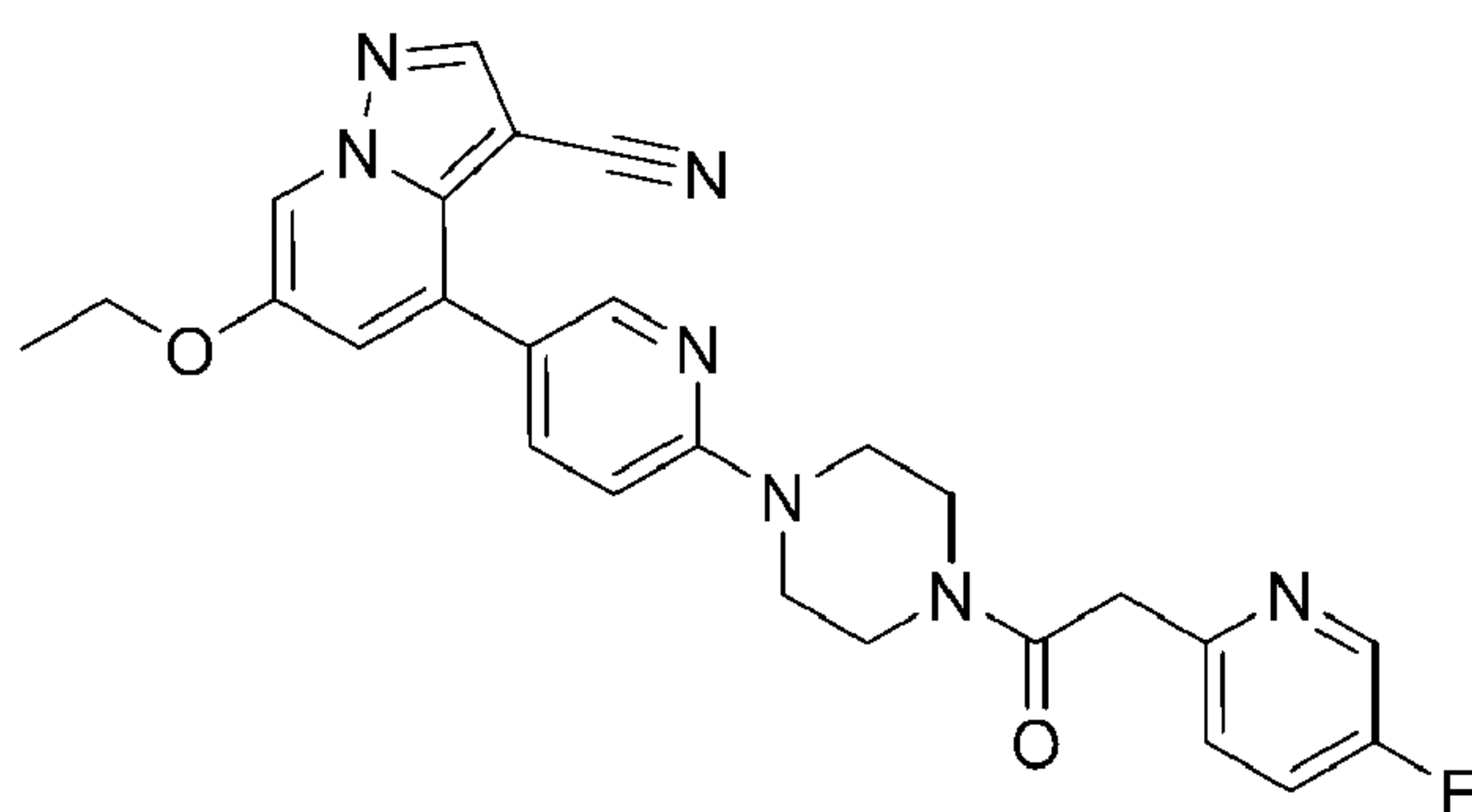
實例30



6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**實例29**；148 mg，0.330 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用5-6 M HCl之iPrOH溶液(4 mL，20.0 mmol)逐滴處理且接著在環境溫度下攪拌5小時。真空濃縮反應混合物，與Et₂O (3 x 10 mL)共沸，純淨地得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(116 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 349.1$ (M+H)。

實例31

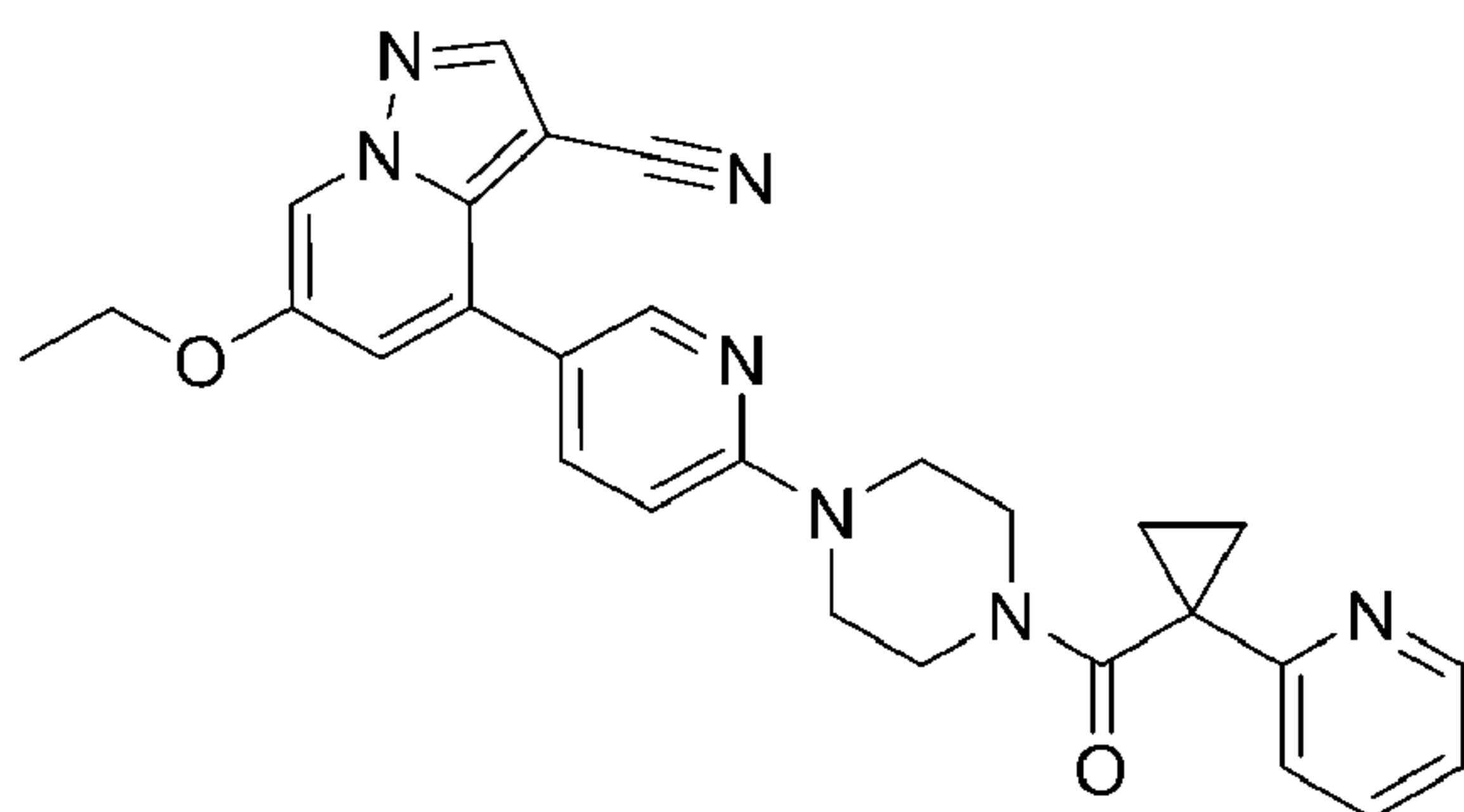


6-乙氧基-4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例30**；30 mg，0.086 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用DIEA

(0.030 mL, 0.17 mmol)、2-(5-氟吡啶-2-基)乙酸(16 mg, 0.10 mmol)及 HATU (33 mg, 0.086 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜且接著真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-100%之20% MeOH/DCM + 2% NH₄OH/DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物。合併含有標題化合物之溶離份，真空濃縮，且接著用EtOH (1.5 mL)及水(1.5 mL)濕磨。所得白色沈澱物藉由過濾收集，純淨地得到標題化合物(3.2 mg, 8%產率)。MS (apci) m/z = 486.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.38 (t, 1H, J =1.6 Hz), 8.31 (d, 1H, J =2.0), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.71 (dd, 1H, J =6.3, 2.7 Hz), 7.37 (dd, 2H, J = 4.3, 1.6 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 2.0), 6.73 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.07 (q, 2H, J =7.0 Hz), 3.95 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 4H), 1.48 (t, 3H, J =6.7 Hz)。

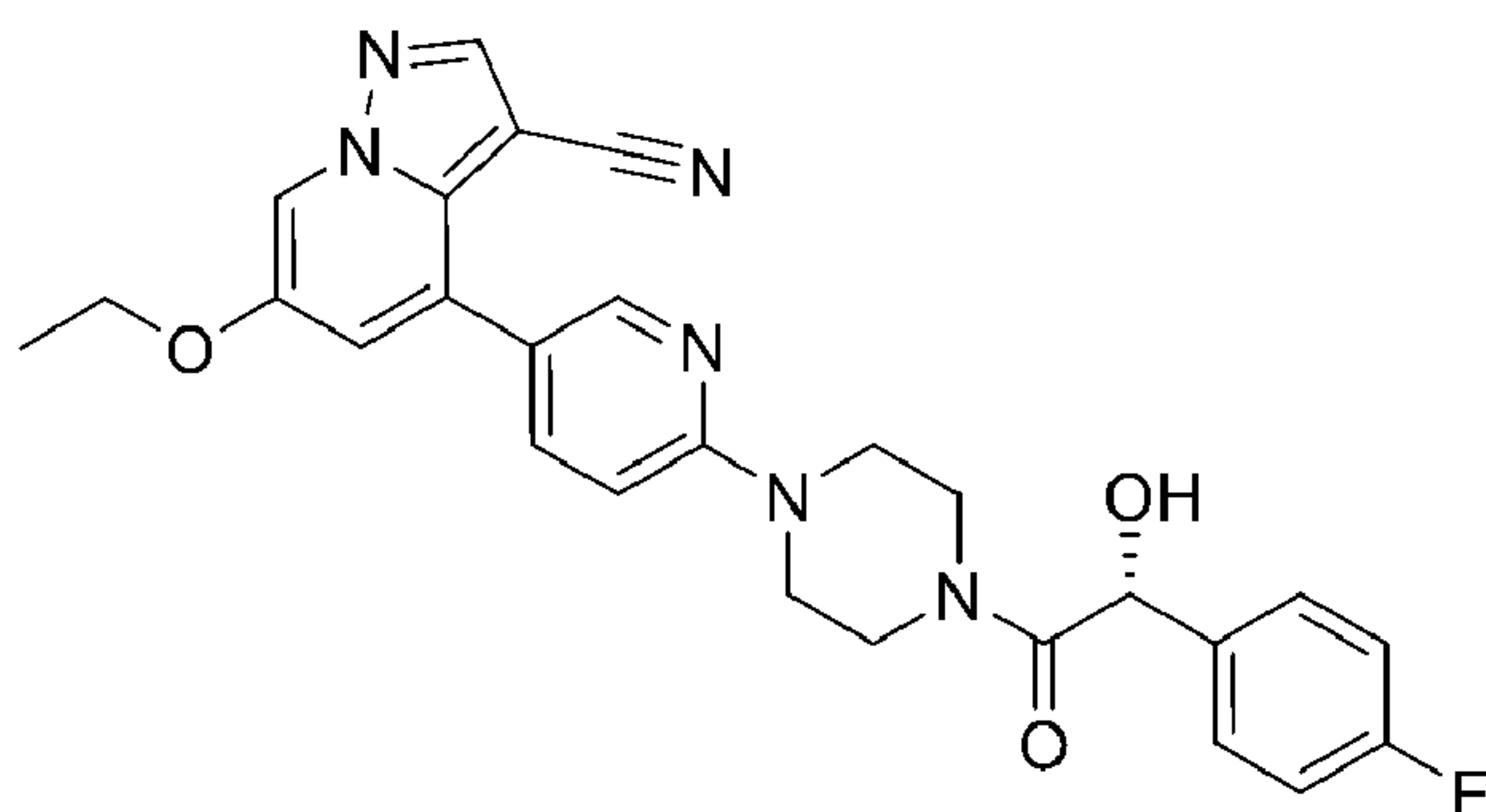
實例32



6-乙氧基-4-(6-(4-(1-(吡啶-2-基)環丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(14.9 mg, 35%產率)係使用與針對**實例31**所述類似的程序、用1-(吡啶-2-基)環丙烷甲酸置換2-(5-氟吡啶-2-基)乙酸來製備及純化。MS (apci) m/z = 494.2 (M+H)。

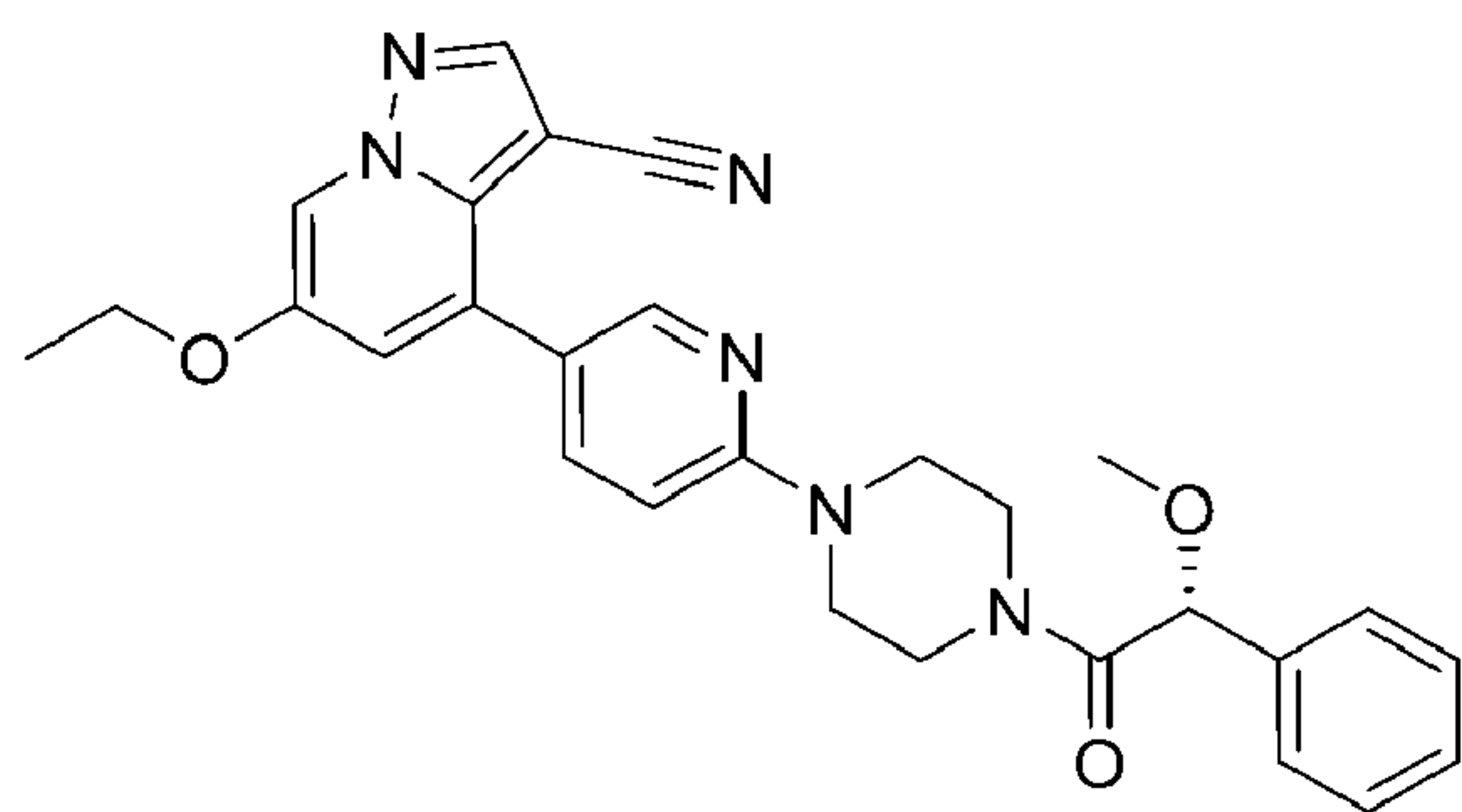
實例33



(R)-6-乙氧基-4-(6-(4-(2-(4-氟苯基)-2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物係使用與針對**實例31**所述類似的程序、用(R)-2-(4-氟苯基)-2-羥基乙酸置換2-(5-氟吡啶-2-基)乙酸來製備。程序的其他變化包括增加DIEA使用量(5當量)及將反應持續時間縮減為1小時。二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷之逐步梯度、接著具有10% MeOH之EtOAc作為溶離劑)之後，純淨地分離出標題化合物(17 mg，62%產率)。MS (apci) $m/z = 501.2$ (M+H)。

實例34

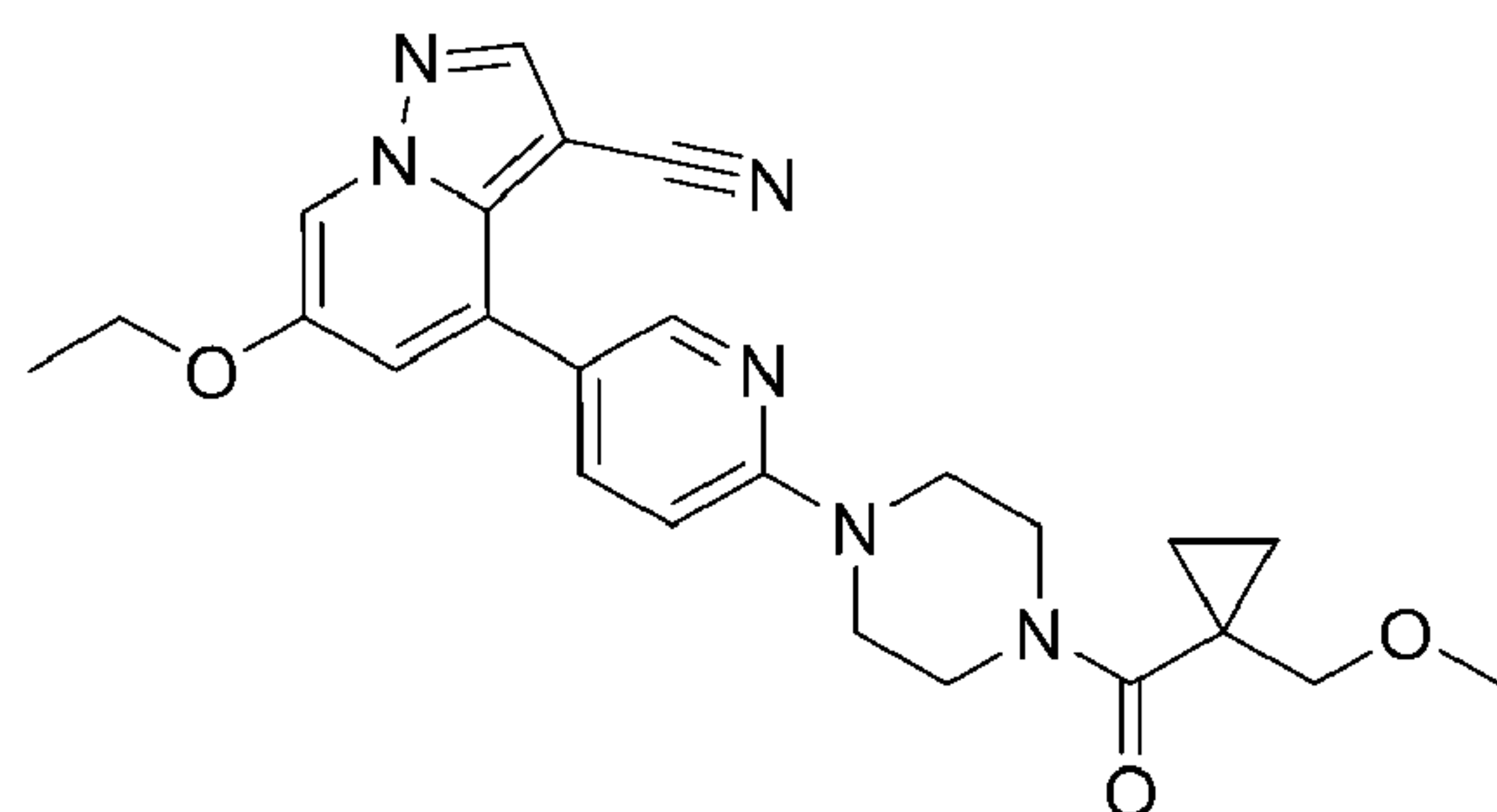


(R)-6-乙氧基-4-(6-(4-(2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例30**；30 mg，0.086 mmol)於DCM (1.72 mL)中的溶液用DIEA (60 μ L，0.344 mmol)、(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸(17.2 mg，0.103 mmol)及HATU (39.3 mg，0.103 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌16小

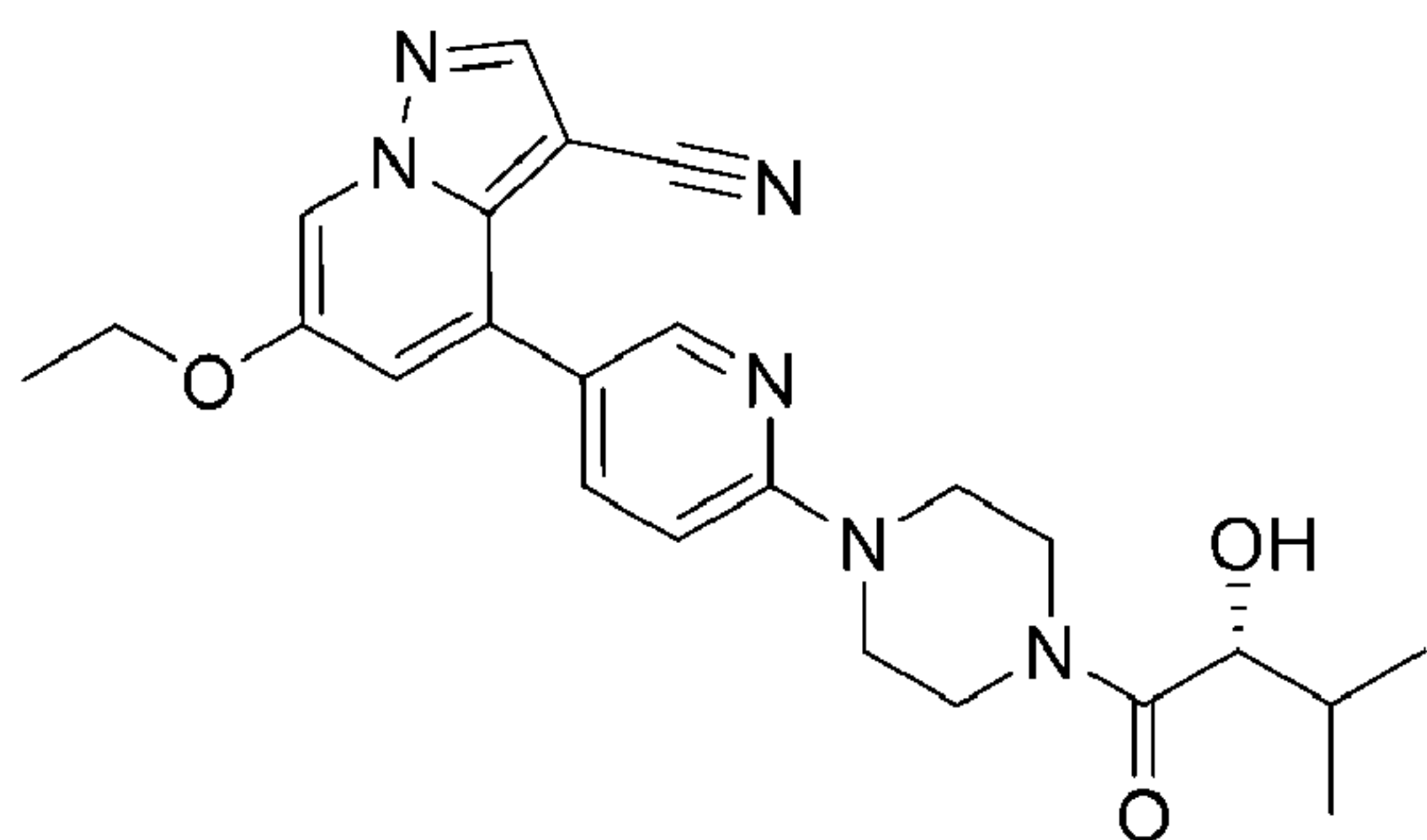
時且接著真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(19.9 mg，47%產率)。MS (apci) $m/z = 497.2$ (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.23 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J=9.0, 2.7$ Hz), 7.46-7.34 (m, 5H), 7.14 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J=9.0$), 5.12 (s, 1H), 4.10 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.88-3.52 (m, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 1.50 (t, 3H, $J=6.65$ Hz)。

實例35



6-乙氧基-4-(6-(4-(1-(甲氧基甲基)環丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

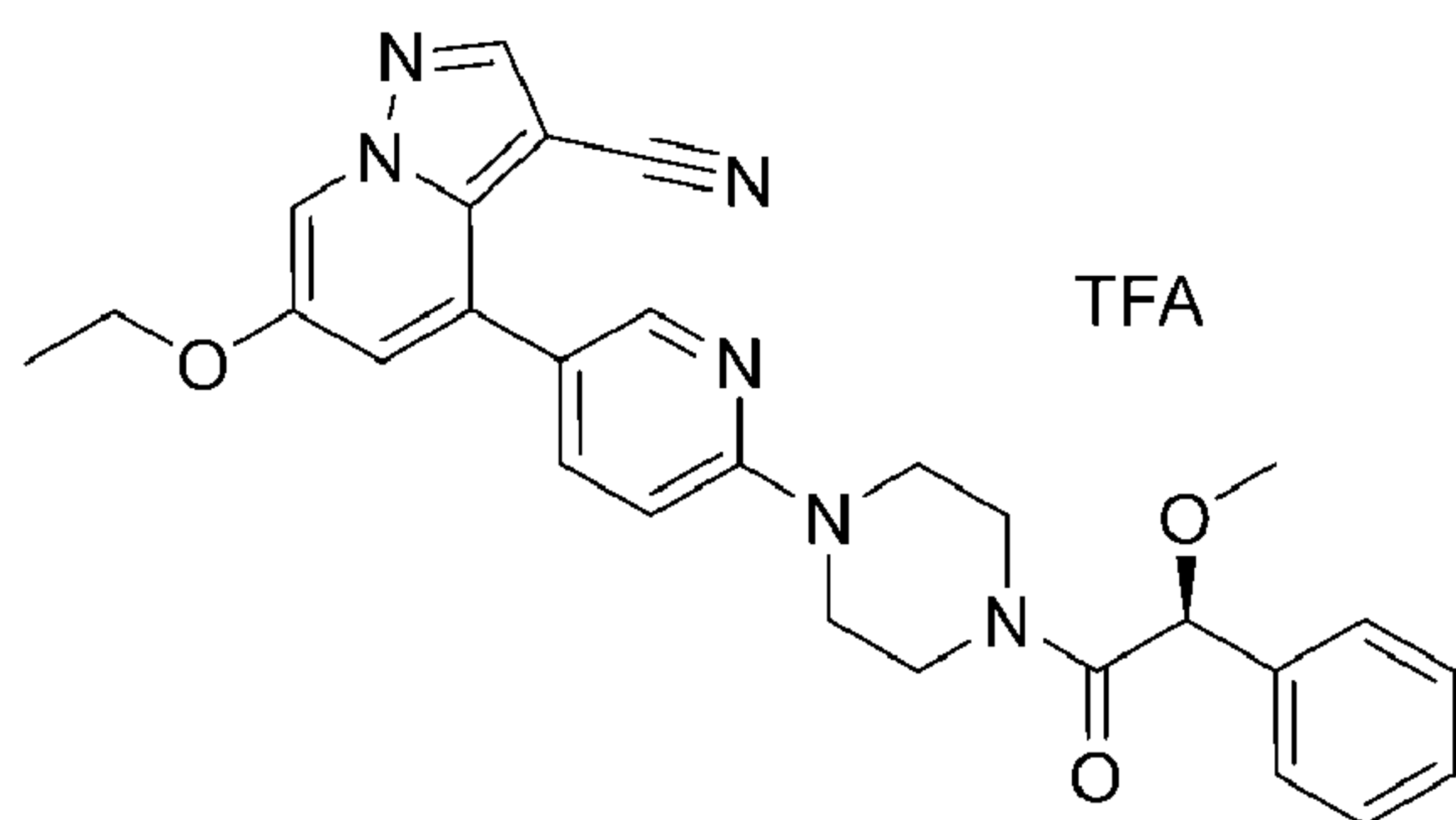
6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例30；10.8 mg，0.0827 mmol)、1-(甲氧基甲基)環丙烷甲酸(10.8 mg，0.0827 mmol)、DIEA (24.0 μL ，0.138 mmol)及HATU (26.2 mg，0.0689 mmol)於DCM (1 mL)中的混合物在環境溫度下攪拌隔夜且接著真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽分配於飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ (2 mL)與EtOAc (3 mL)之間。水性萃取物用額外EtOAc洗滌。合併EtOAc萃取物且真空濃縮。所得粗產物藉由二氧化矽層析(0-100%丙酮/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(6.1 mg，19%產率)。MS (apci) $m/z = 461.2$ (M+H)。

實例36

(R)-6-乙氧基-4-(6-(4-(2-羥基-3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)

吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

使用與針對**實例35**所述類似的程序，用(R)-2-羥基-3-甲基丁酸置換1-(甲氧基甲基)環丙烷甲酸且使用4當量之DIEA，分離出標題化合物(10.8 mg，28%產率)。MS (apci) m/z = 448.9 (M+H)。

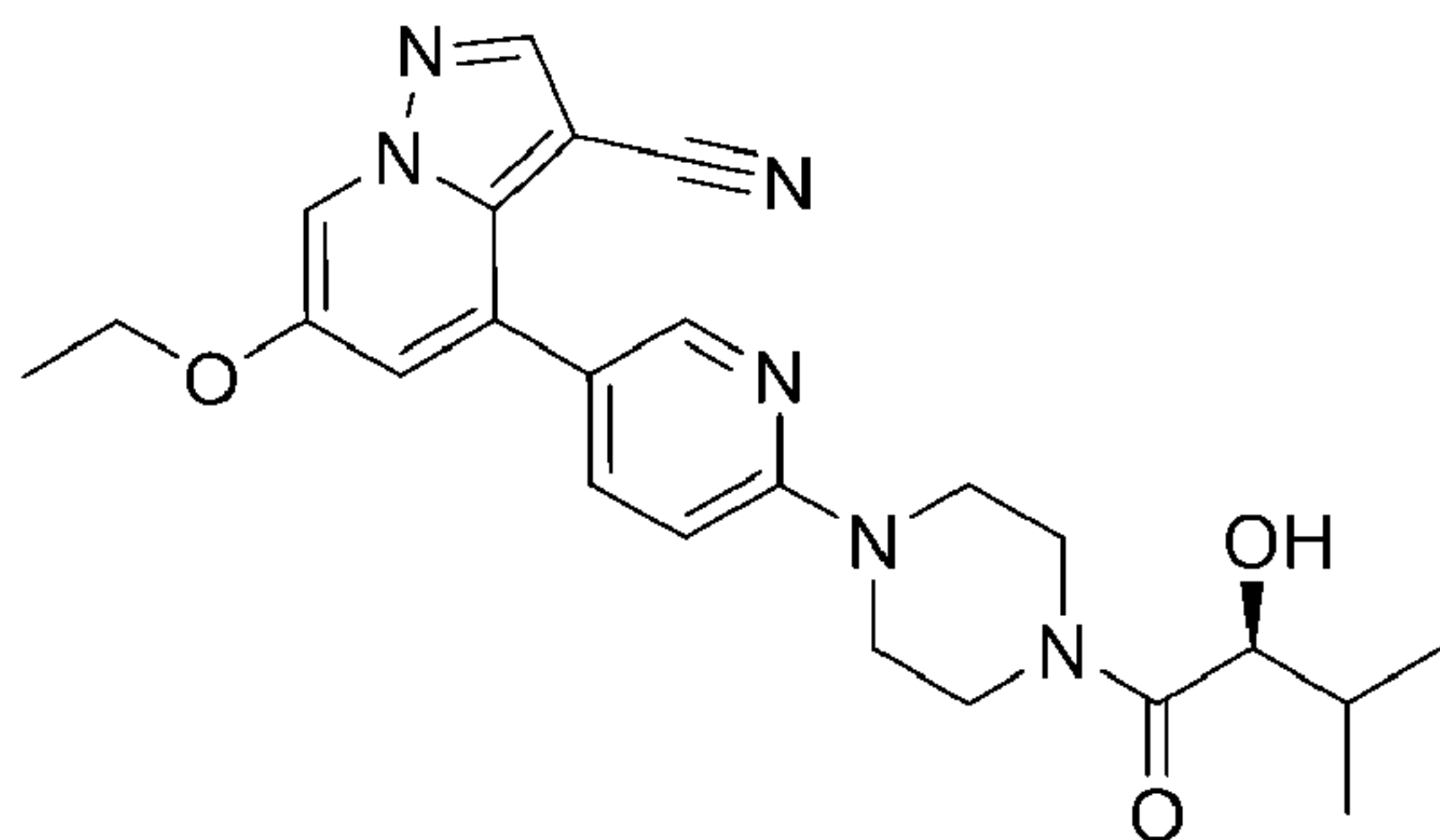
實例37

(S)-6-乙氧基-4-(6-(4-(2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑

并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例30**；30 mg，0.0861 mmol)於DCM (1.72 mL)中的溶液用(S)-2-甲氧基-2-苯乙酸(17.2 mg，0.103 mmol)、HATU (39.3 mg，0.103 mmol)及DIEA (60.0 μ L，0.344 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌16小時且接著真空濃縮。藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1%TFA之水作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(13.9 mg，32.5%產率)。MS (apci) m/z = 497.2 (M+H)。

實例38

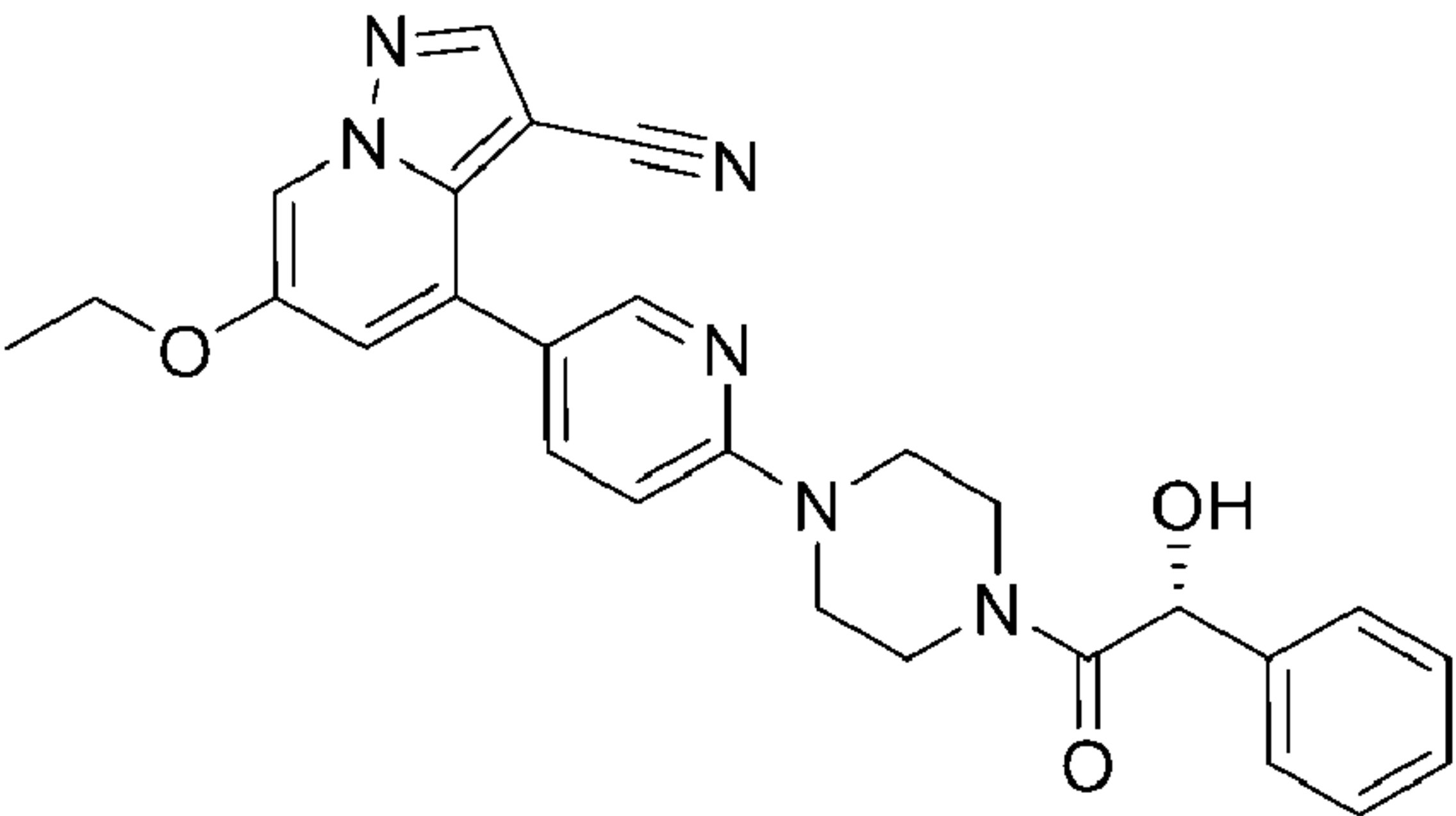
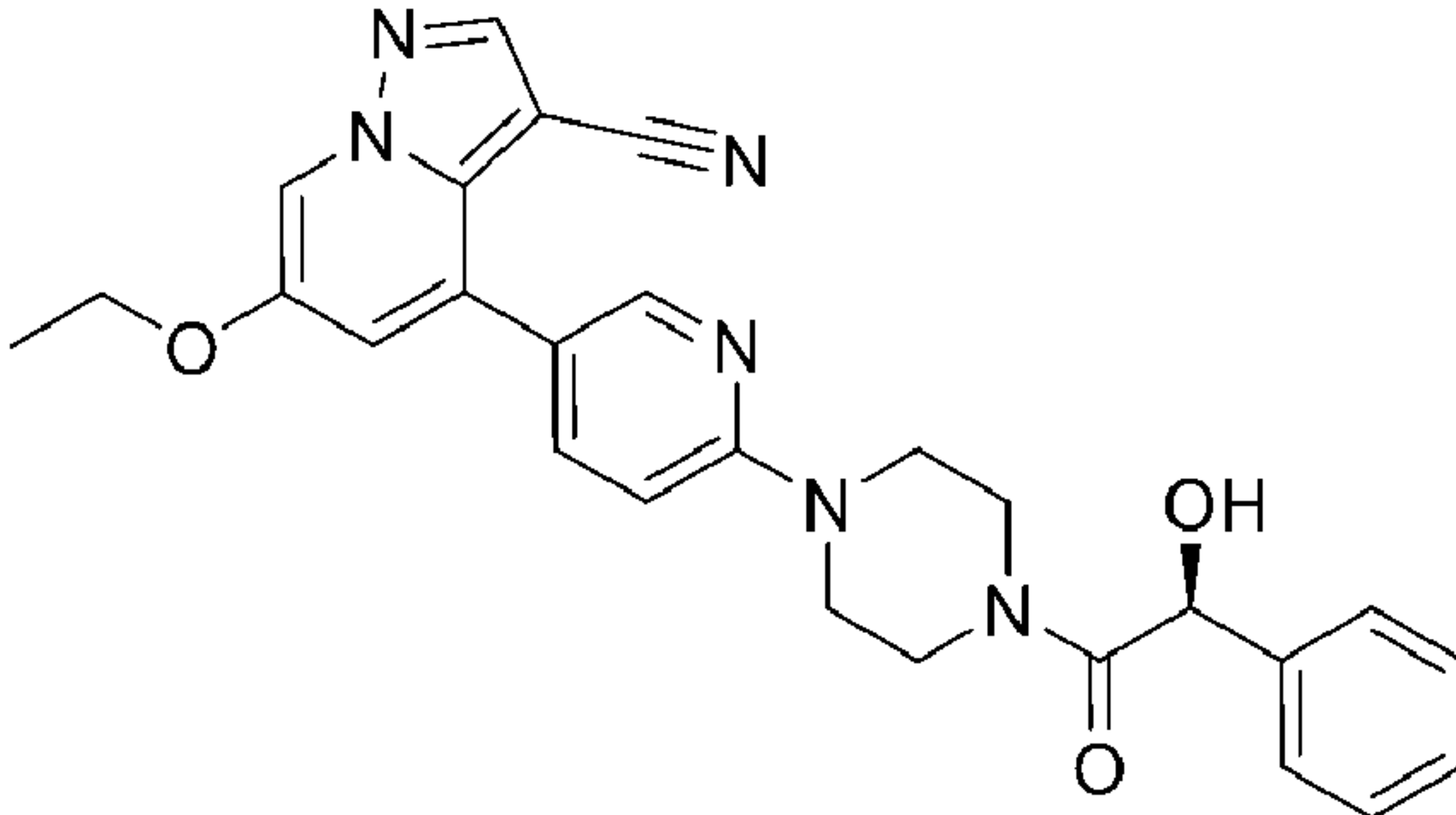


(S)-6-乙氧基-4-(6-(4-(2-羥基-3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例30**；10.8 mg，0.0827 mmol)於DCM (1.72 mL)中的溶液用(S)-2-羥基-3-甲基丁酸(12.2 mg，0.103 mmol)、HATU (39.3 mg，0.103 mmol)及DIEA (60.0 μ L，0.344 mmol)處理，在環境溫度下攪拌16小時且接著真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物。該鹽用飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 中和，且用EtOAc (3 mL)萃取。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(13.6 mg，35%產率)。MS (apci) m/z = 448.9 (M+H)。

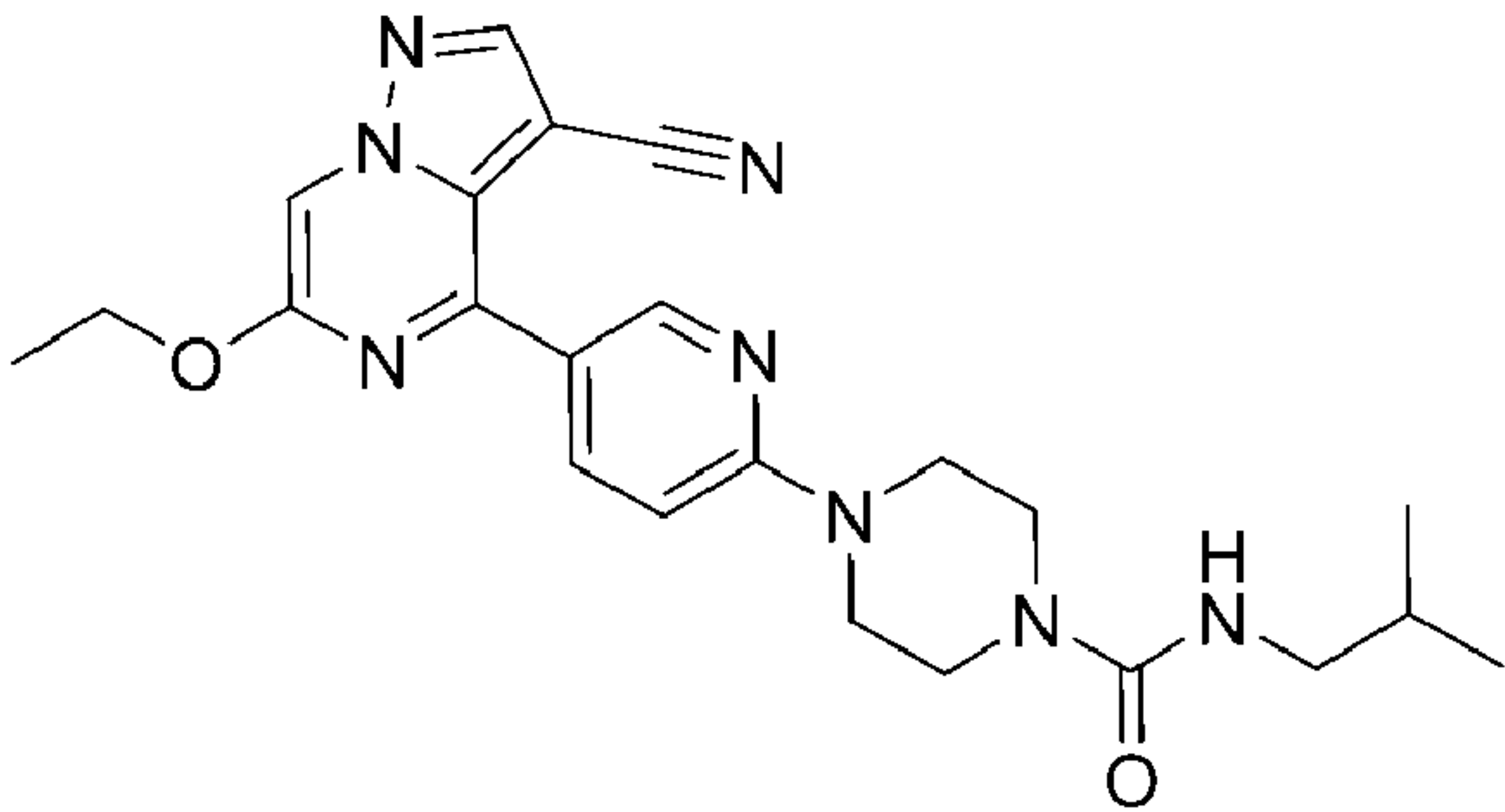
使用與針對**實例38**之合成所述類似的方法、用適當羧酸置換(S)-2-羥基-3-甲基丁酸來製備且純化表**B**中之化合物且將鹽轉化成游離鹼(除標記*之外)。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。

表B

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
39		(R)-6- 乙氧基 -4-(6-(4-(2- 羥基 -2- 苯乙基)哌嗪 -1- 基)吡啶 -3- 基)吡唑并 [1,5-a]吡啶 -3- 甲腈	482.8 (M+H)
40		(S)-6- 乙氧基 -4-(6-(4-(2- 羥基 -2- 苯乙基)哌嗪 -1- 基)吡啶 -3- 基)吡唑并 [1,5-a]吡啶 -3- 甲腈	482.8 (M+H)

*游離鹼係藉由將TFA鹽溶解於MeOH中且經由Agilent PL-HCO₃ PM SPE過濾器過濾來獲得

實例41

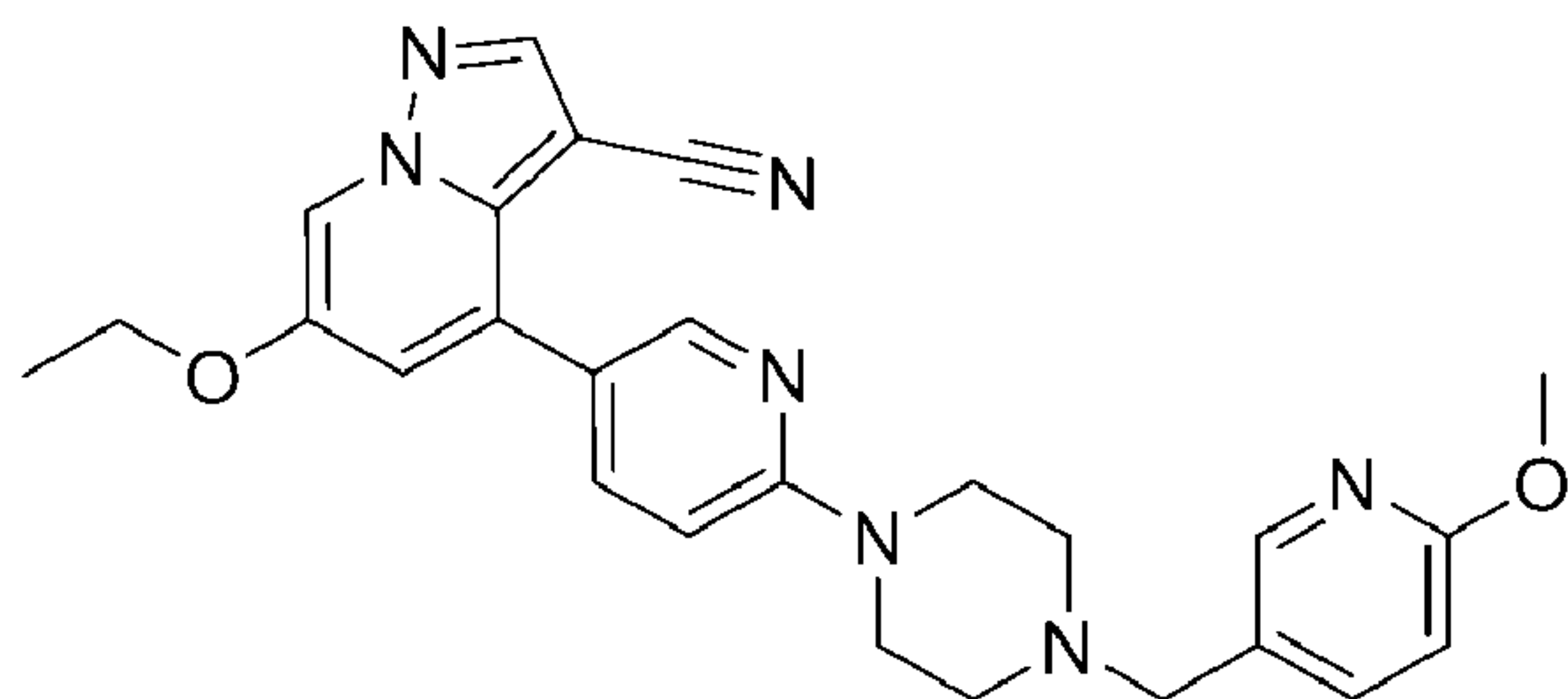


4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)吡啶-2-基)-N-異丁基
哌嗪-1-甲醯胺

6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽
酸鹽(實例30； 10.8 mg， 0.0827 mmol)於無水DMA (1 mL)中的溶液用
DIEA (45.1 μL， 0.258 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌0.5小時。混合
物用1-異氰酸酯基-2-甲基丙烷(8.54 mg， 0.0861 mmol)逐滴處理且在室

溫下攪拌1小時，隨後用水淬滅。所得白色沈澱物藉由過濾收集，接著藉由二氧化矽層析(0-100%丙酮/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(14.8 mg，38%產率)。MS (apci) $m/z = 447.9$ (M+H)。

實例42



6-乙氧基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

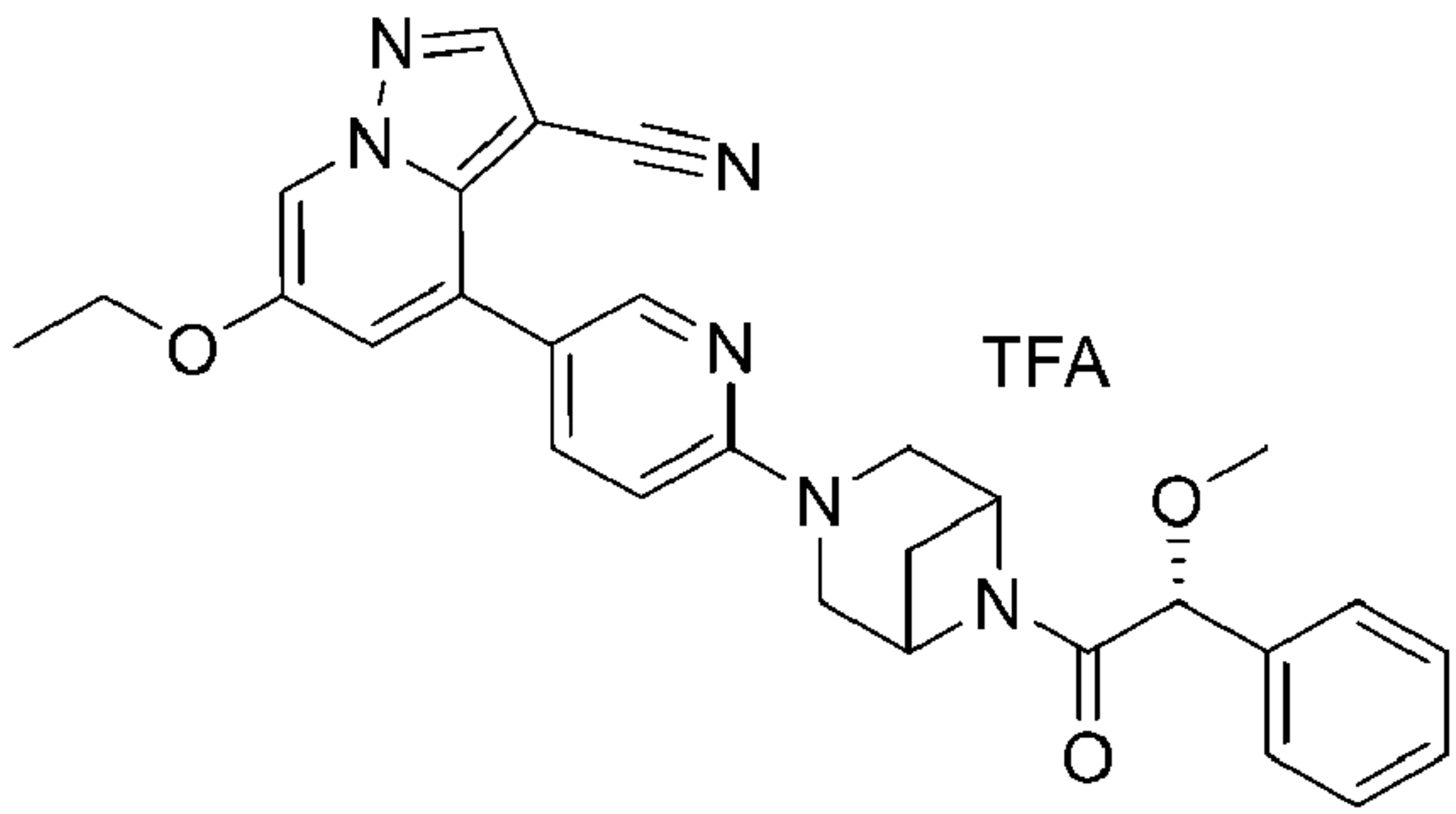
6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例30；30 mg，0.086 mmol)於DCE (861 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(24 mg，0.17 mmol)及NaBH(AcO)₃ (55 mg，0.26 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌2小時且接著真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-100% 丙酮/DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題物(23 mg，57%產率)。MS (apci) $m/z = 469.8$ (M+H)。

表C中之化合物係使用與針對實例42之合成所述類似的方法、用適當醛置換6-甲氧基菸鹼醛來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出各種化合物。一些層析條件引起標題化合物之TFA鹽之分離。在標記(*)的情況下，需要使用Agilent PL-HCO₃ MP SPE過濾器進行額外的中和，以分離出非鹽標題化合物。

表C

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
43		6-乙氧基-4-(6-(4-(((四氫-2H- 嘔喃-4-基)甲基)嘔喃-1-基) 吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶 -3-甲脒2,2,2-三氟乙酸鹽	447.2 (M+H)
44		6-乙氧基-4-(6-(4-(吡啶-2-基 甲基)嘔喃-1-基)吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲脒	440.2 (M+H)
45		6-乙氧基-4-(6-(4-(嘓啶-2-基 甲基)嘔喃-1-基)吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲脒	441.2 (M+H)

實例46

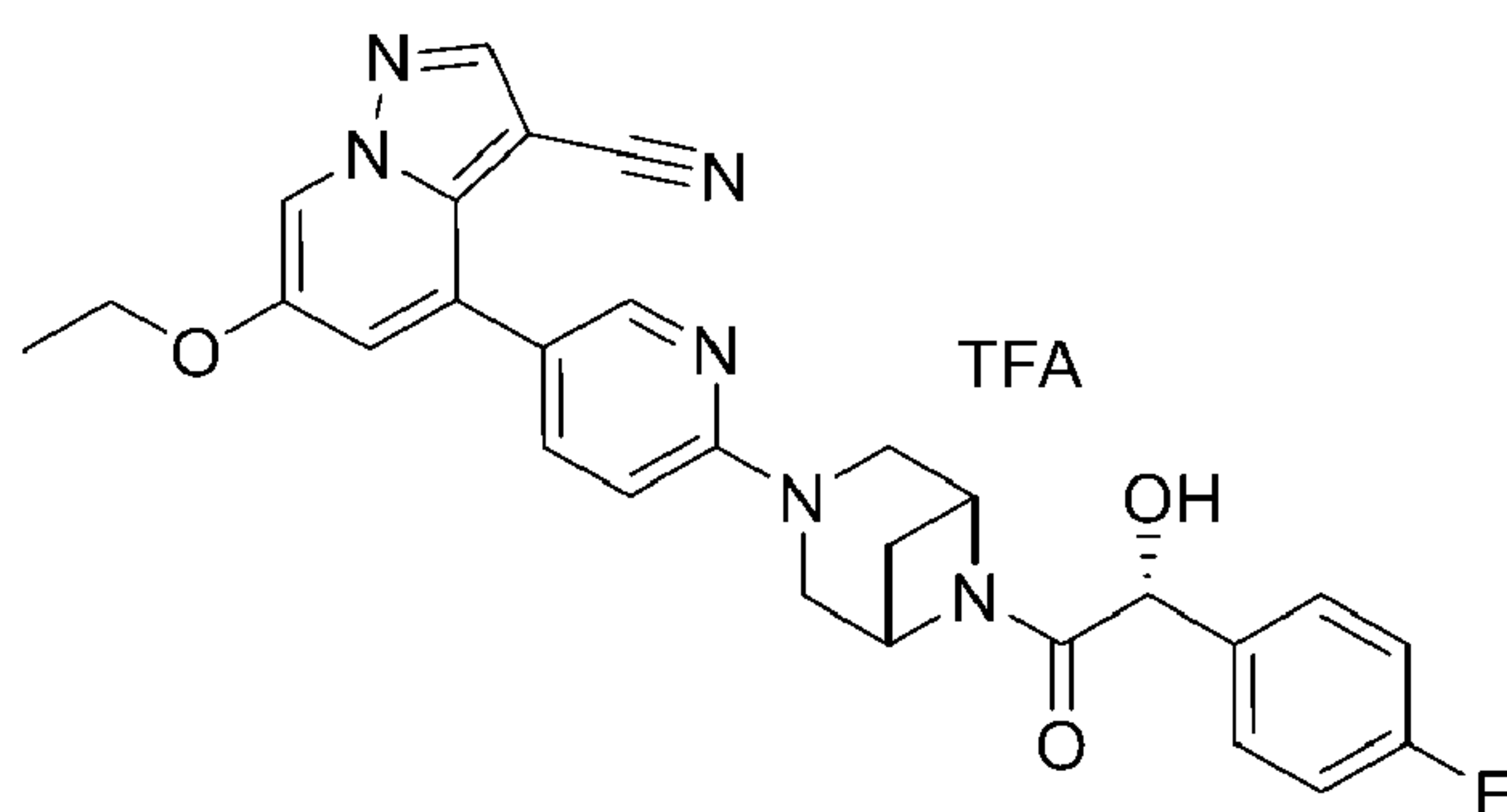


6-乙氧基-4-(6-(6-((R)-2-甲氧基-2-苯乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚
-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲脒2,2,2-三氟乙酸鹽

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并
[1,5-a]吡啶-3-甲脒二鹽酸鹽(中間物P7；17.2 mg，0.0477 mmol)於DCM
(954 μL)中的溶液用(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸(9.52 mg，0.0573 mmol)、

HATU (21.8 mg, 0.0573 mmol)及DIEA (33.3 μ L, 0.191 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜後，真空濃縮反應混合物。殘餘物藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)且接著藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽凍乾隔夜，得到標題化合物(16.1 mg, 66%產率)。MS (apci) m/z = 509.2 (M+H)。

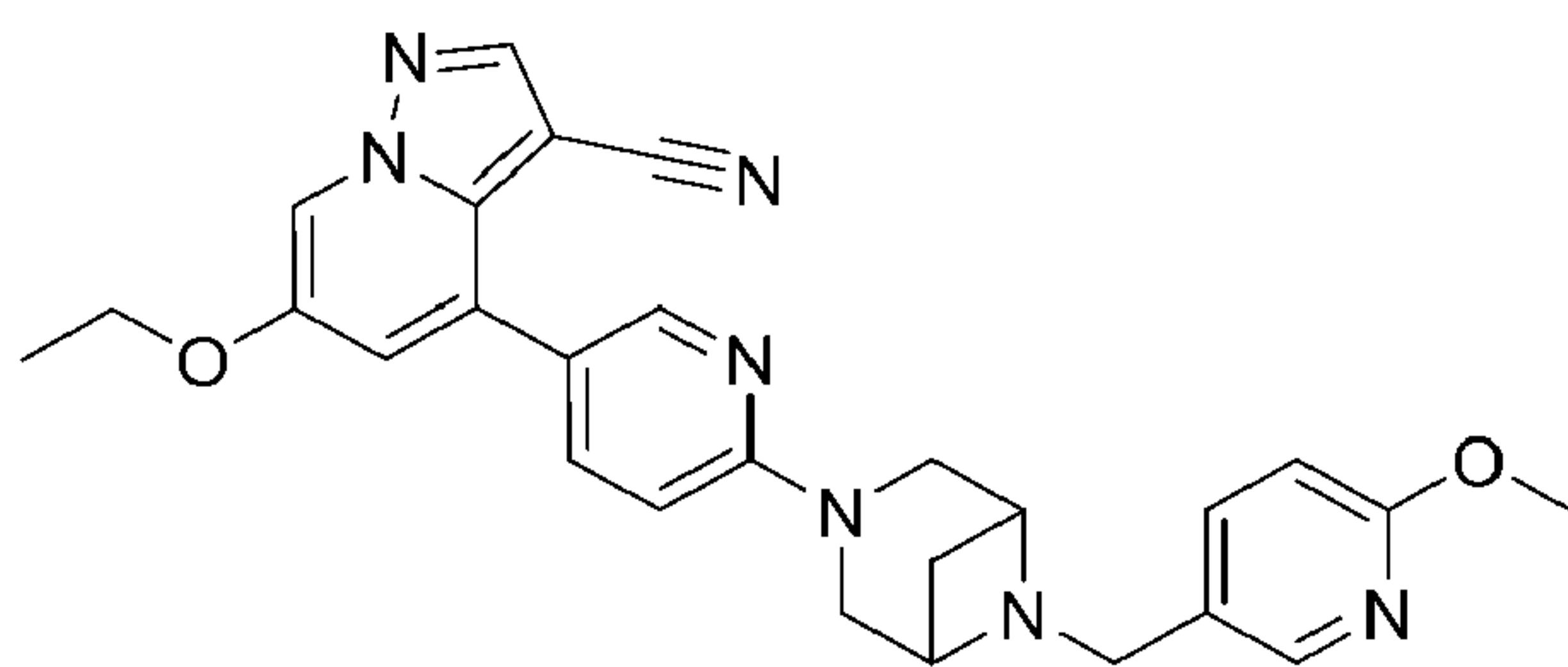
實例47



6-乙氧基-4-(6-(6-((R)-2-(4-氟苯基)-2-羥基乙醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P7; 17.2 mg, 0.0477 mmol)於DCM (954 μ L)中的溶液用(R)-2-(4-氟苯基)-2-羥基乙酸(9.74 mg, 0.0573 mmol)、HATU (21.8 mg, 0.0573 mmol)及DIEA (33.3 μ L, 0.191 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜且接著真空濃縮。殘餘物藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)且接著藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽凍乾隔夜，得到標題化合物(8.8 mg, 36%產率)。MS (apci) m/z = 513.2 (M+H)。

實例48



6-乙氧基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]

庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

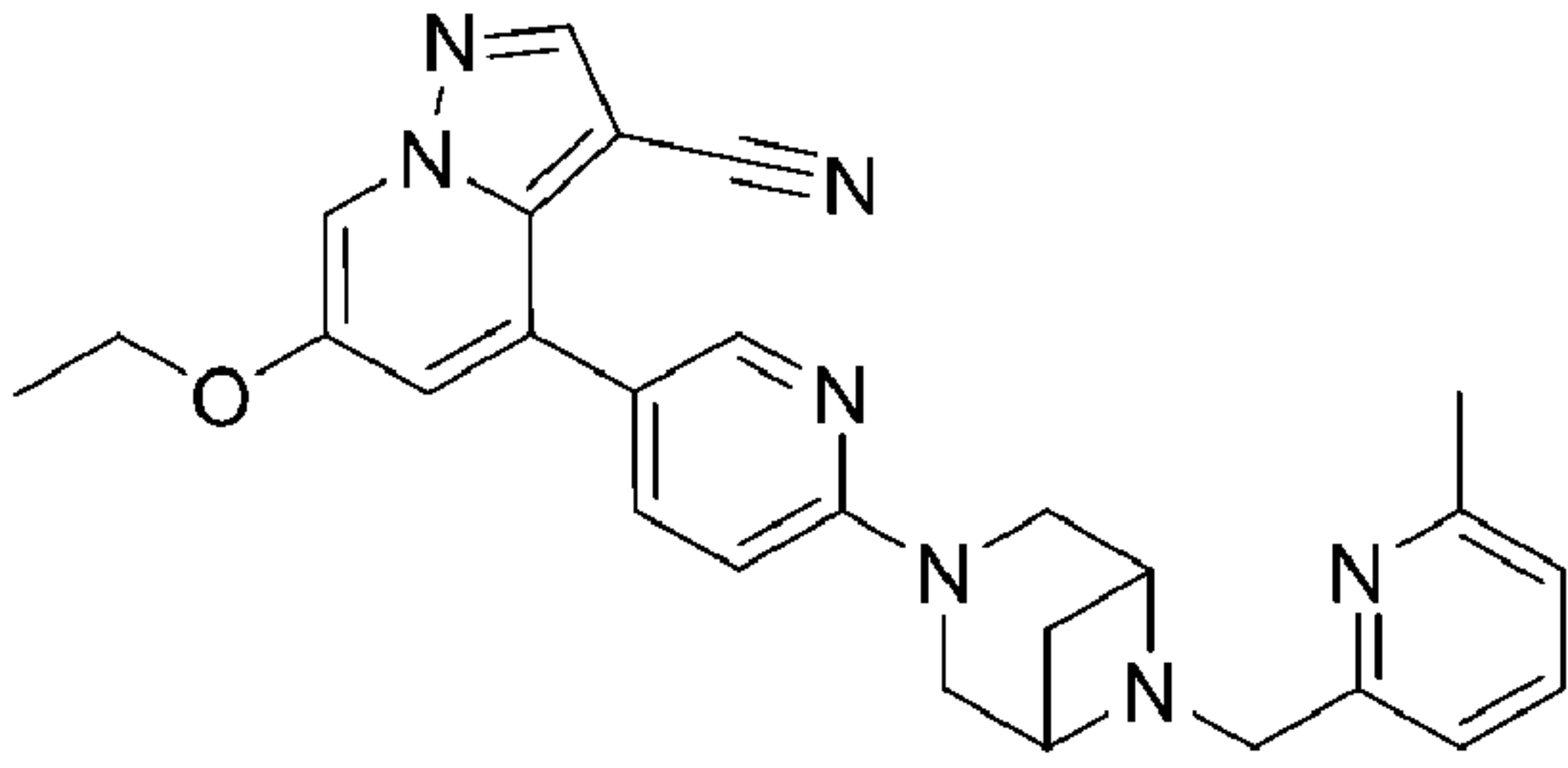
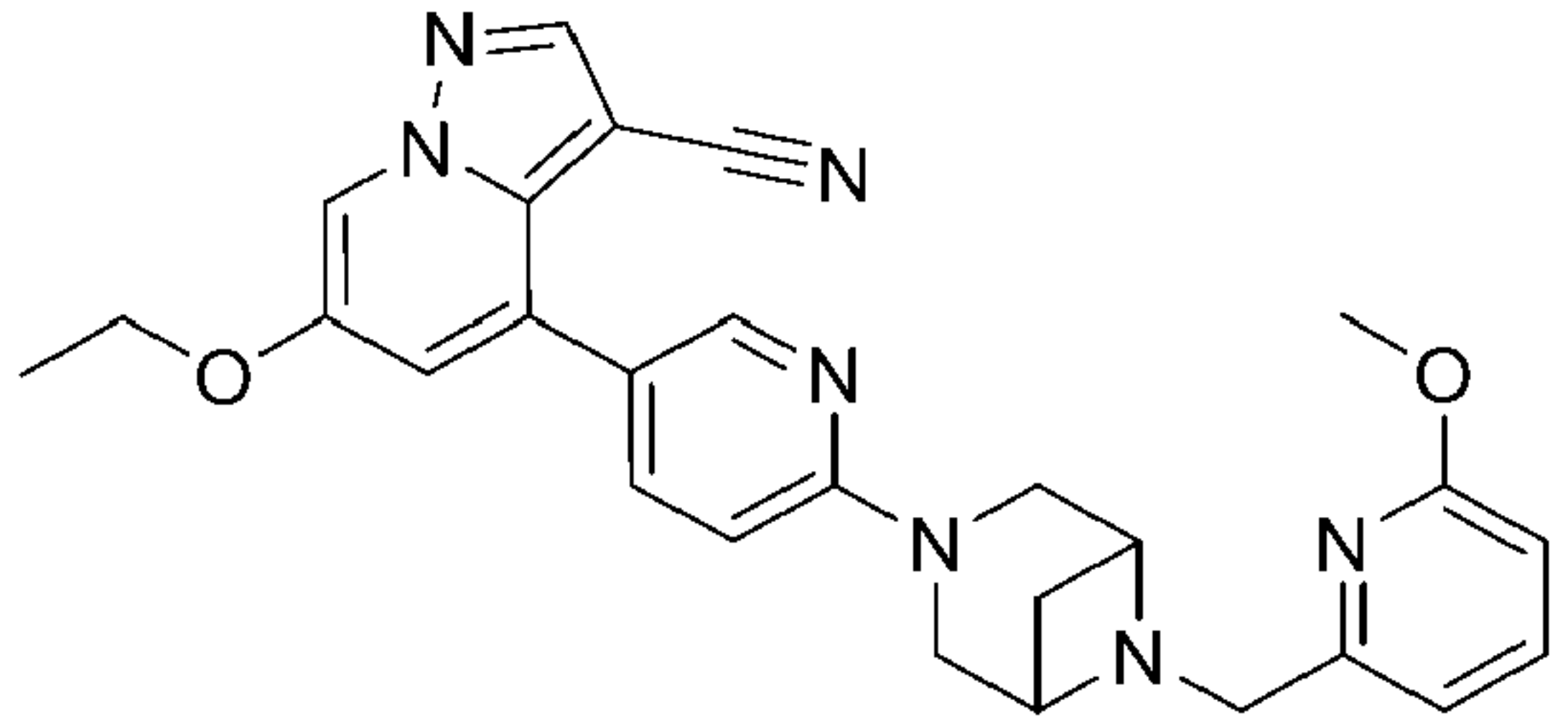
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P7；34 mg，0.094 mmol)於DCE (472 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(26 mg，0.19 mmol)及NaBH(AcO)₃ (60 mg，0.28 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，混合物直接藉由二氧化矽層析(0-10% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(10 mg，22%產率)。MS (apci) m/z = 482.2 (M+H)。

表D中之化合物係使用與針對**實例48**之合成所述類似的方法、用適當醛置換6-甲氧基菸鹼醛來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出各種化合物。一些層析條件引起標題化合物之TFA鹽之分離。在標記(*)的情況下，需要使用Agilent PL-HCO₃ MP SPE過濾器進行額外的中和，以分離出非鹽標題化合物。

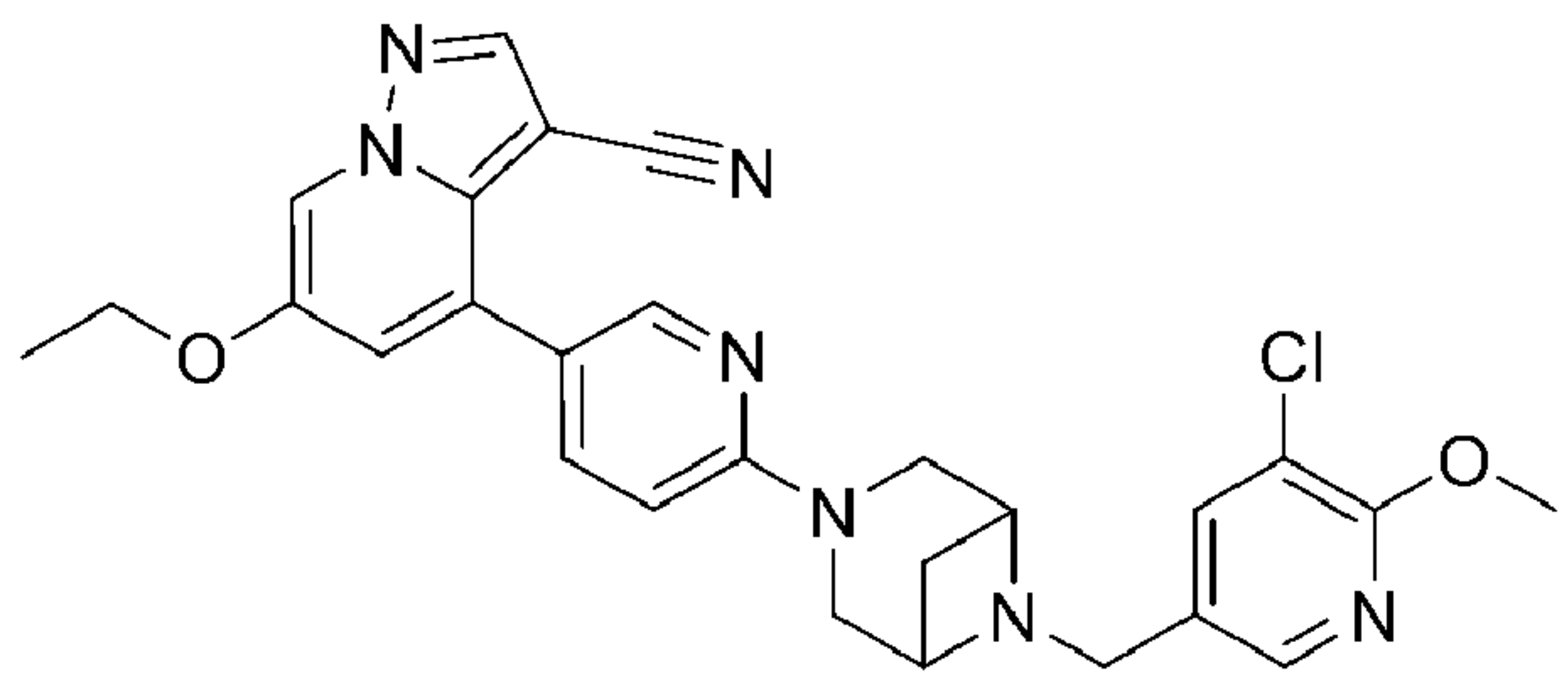
表D

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
49		4-(6-(6-((5-氯吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	486.2 (M+H)
50		6-乙氧基-4-(6-(6-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	470.2 (M+H)
51		6-乙氧基-4-(6-(6-(吡啶-3-基甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	452.2 (M+H)
52		6-乙氧基-4-(6-(6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	466.2 (M+H)
53		6-乙氧基-4-(6-(6-((5-甲基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	466.2 (M+H)
54		6-乙氧基-4-(6-(6-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	466.2 (M+H)

55		4-(6-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	486.2 (M+H)
56		6-乙氧基-4-(6-(6-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	482.2 (M+H)
57		6-乙氧基-4-(6-(6-(吡啶-2-基甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	452.2 (M+H)
58		4-(6-(6-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	480.2 (M+H)
59		6-乙氧基-4-(6-(6-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	470.2 (M+H)
60		6-乙氧基-4-(6-(6-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	482.2 (M+H)

61		6-乙氧基-4-(6-(6-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	466.2 (M+H)
62		6-乙氧基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	482.2 (M+H)

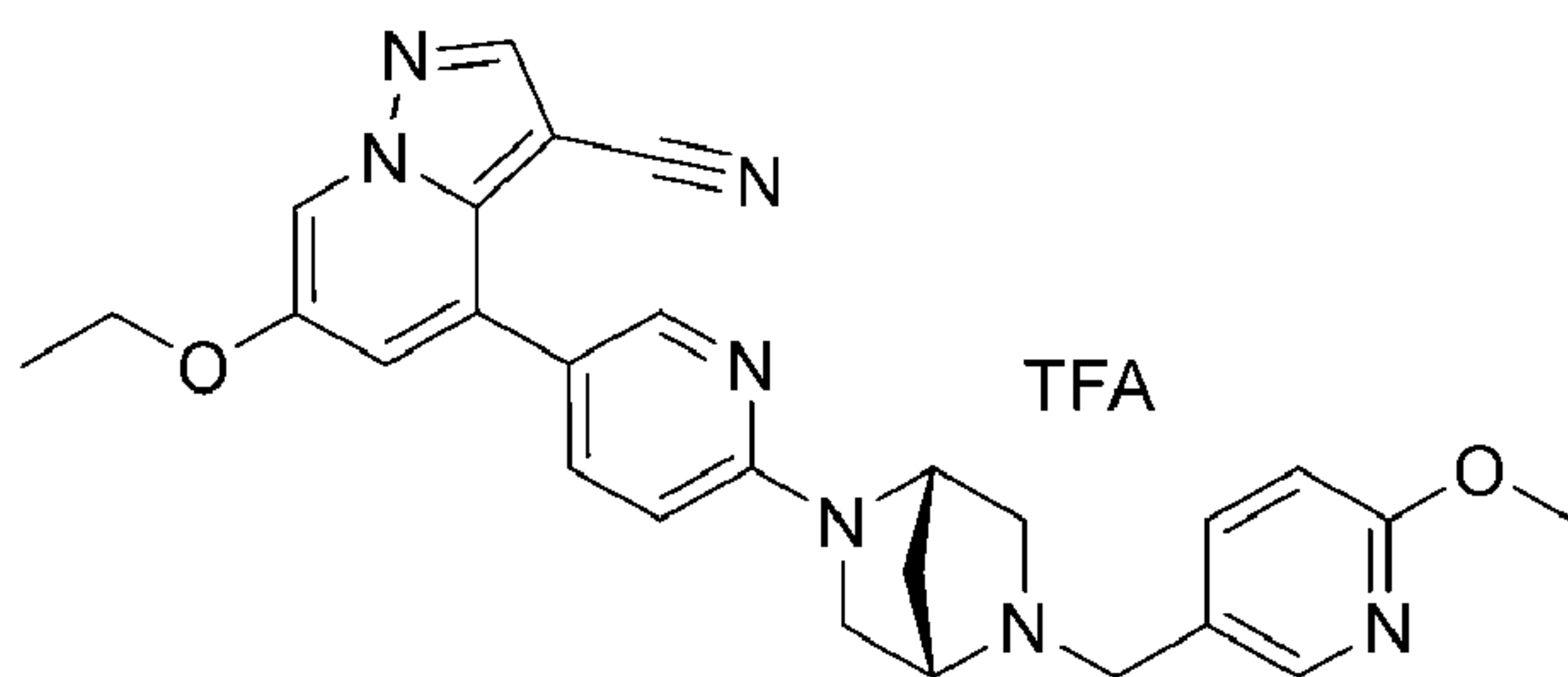
實例63



4-(6-(6-((5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P7；30 mg，0.0692 mmol)於DCM (692 μL)中的溶液用DIEA (30.1 μL，0.173 mmol)處理。在室溫下攪拌5分鐘之後，反應混合物依序用5-氯-6-甲氧基菸鹼醛(13.1 mg，0.0762 mmol)及NaBH(AcO)₃ (29.3 mg，0.138 mmol)處理。在環境溫度下攪拌混合物隔夜。所得懸浮液用DCM稀釋，且接著用MeOH逐滴處理直至已形成均勻溶液。真空濃縮被淬滅的混合物之後，藉由二氧化矽層析(首先己烷，隨後0-10% MeOH/具有2% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(19.8 mg，55%產率)。MS (apci) m/z = 516.2 (M+H)。

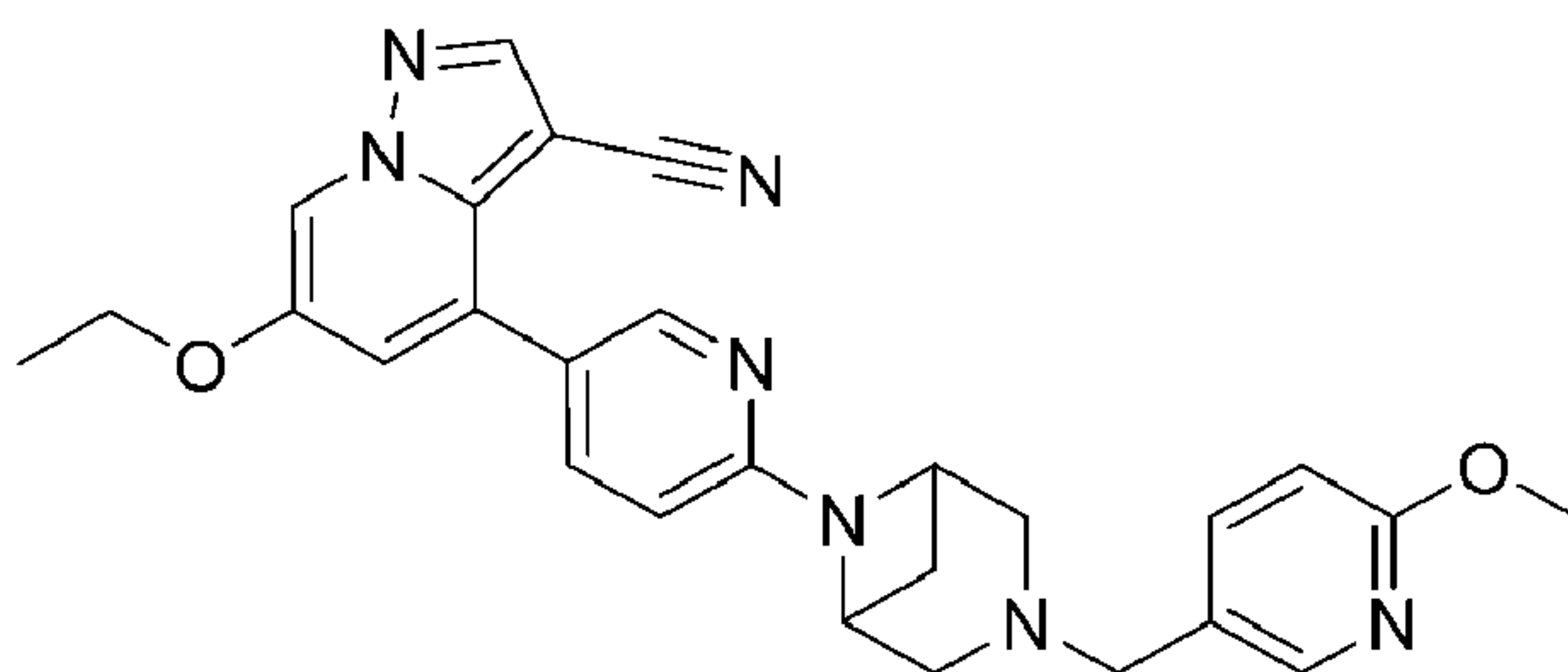
實例64



6-乙氧基-4-(6-((1S,4S)-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6；20 mg，0.071 mmol)、(1S,4S)-2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷二鹽酸鹽(中間物R5；62 mg，0.21 mmol)及K₂CO_{3(s)} (49 mg，0.35 mmol)於DMSO (709 μL)中的混合物在80℃攪拌3天。冷卻至環境溫度後，反應混合物用MeOH稀釋，過濾且藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物(32 mg，76%產率)。MS (apci) m/z = 482.2 (M+H)。

實例65

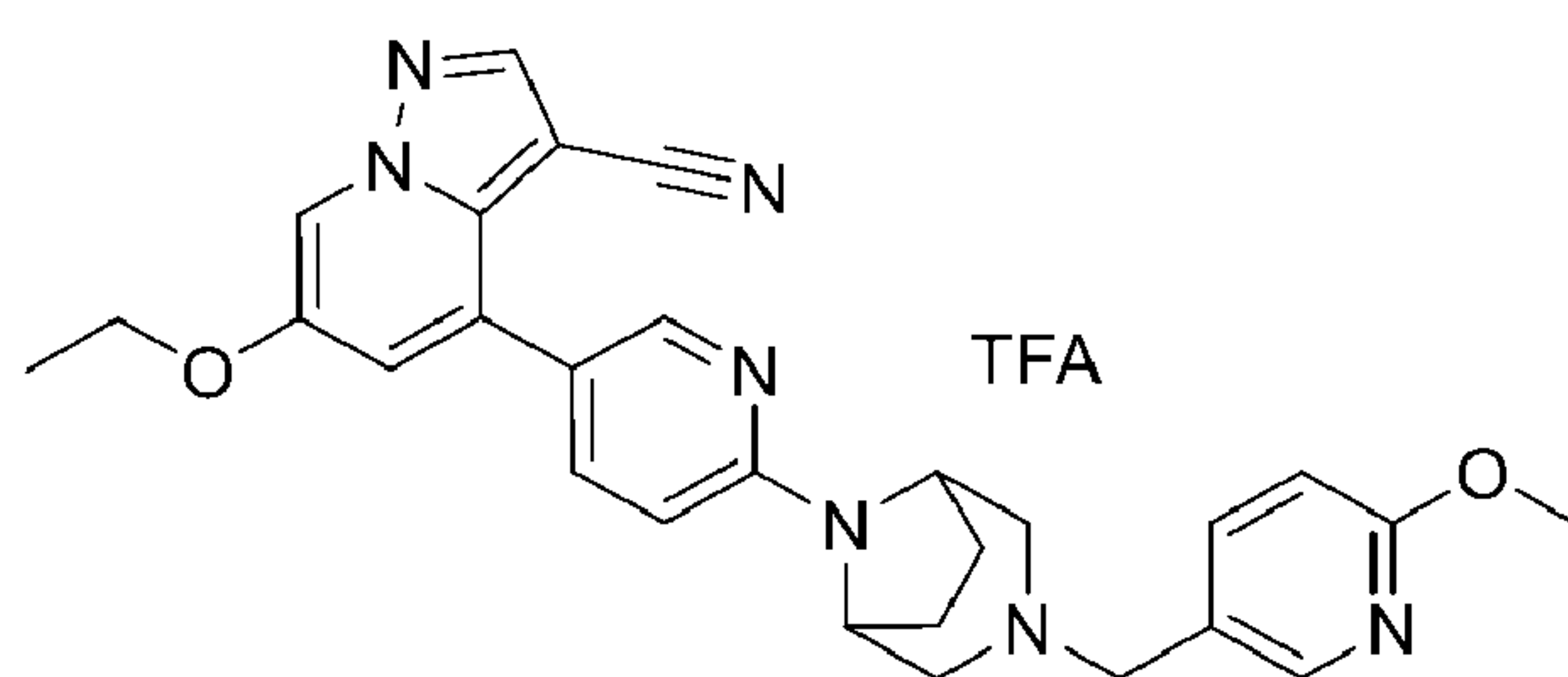


6-乙氧基-4-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6；20 mg，0.071 mmol)、3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷二鹽酸鹽(中間物R6；23 mg，0.078 mmol)及K₂CO_{3(s)} (49 mg，0.35 mmol)於DMSO (709 μL)中的混合物在110℃攪拌3小時。引入額外的3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷二鹽酸鹽

(37 mg, 0.127 mmol), 且反應混合物在110°C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後, 過濾反應混合物且藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化, 得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該TFA鹽溶解於MeOH中且經由Agilent PL-HCO3 MP SPE管過濾以中和, 且真空濃縮濾液, 純淨地得到標題化合物(10 mg, 29%產率)。MS (apci) m/z = 482.2 (M+H)。

實例66

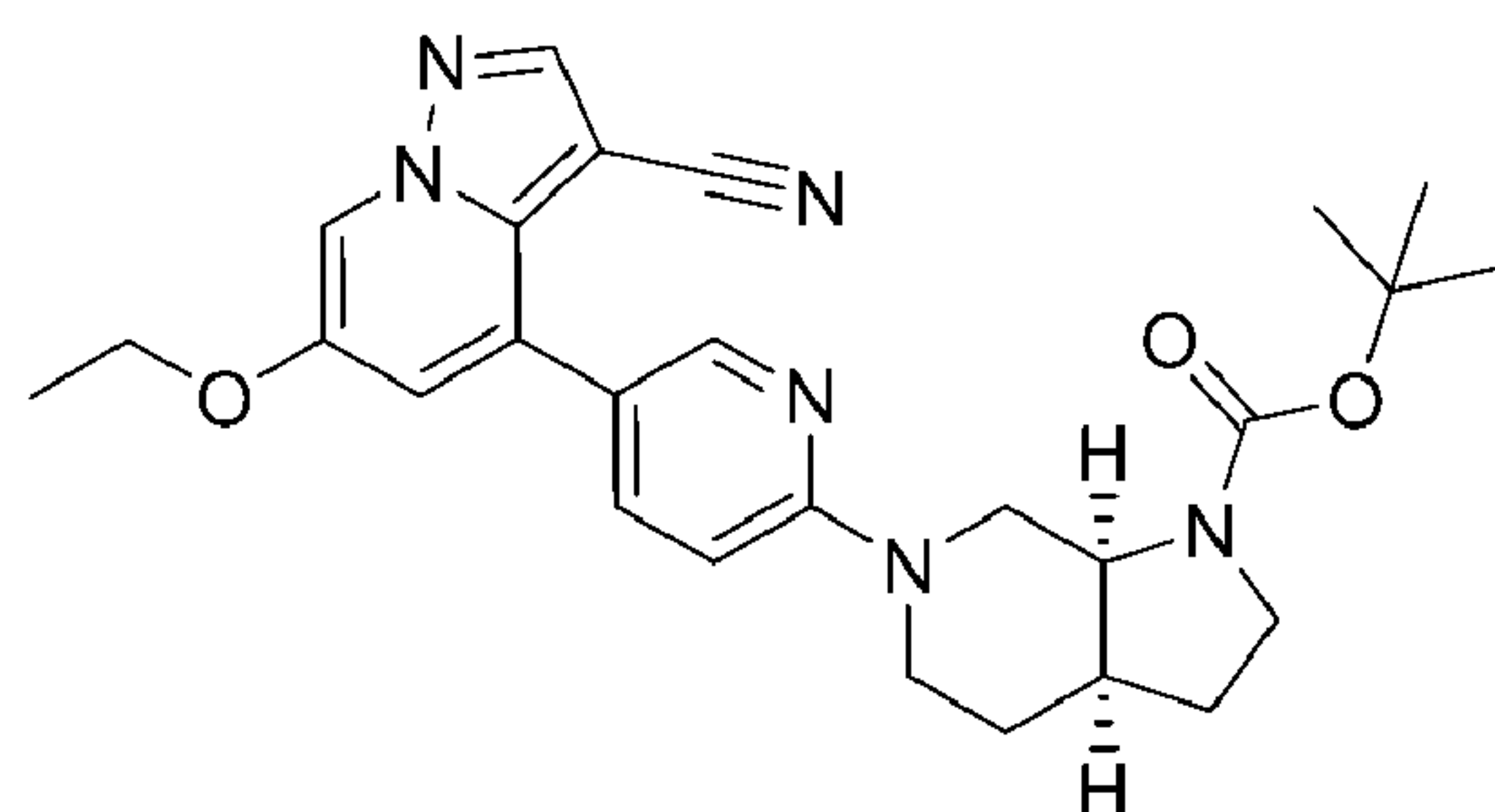


6-乙氧基-4-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]

辛-8-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

在80°C攪拌6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6; 20 mg, 0.071 mmol)、3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(中間物R7; 57 mg, 0.21 mmol)及K₂CO_{3(s)}(49 mg, 0.35 mmol)於DMSO (709 μL)中的混合物, 且藉由LCMS監測完成情況。將反應混合物冷卻至環境溫度, 接著過濾且藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化, 得到標題化合物(1.0 mg, 3%產率)。MS (apci) m/z = 496.3 (M+H)。

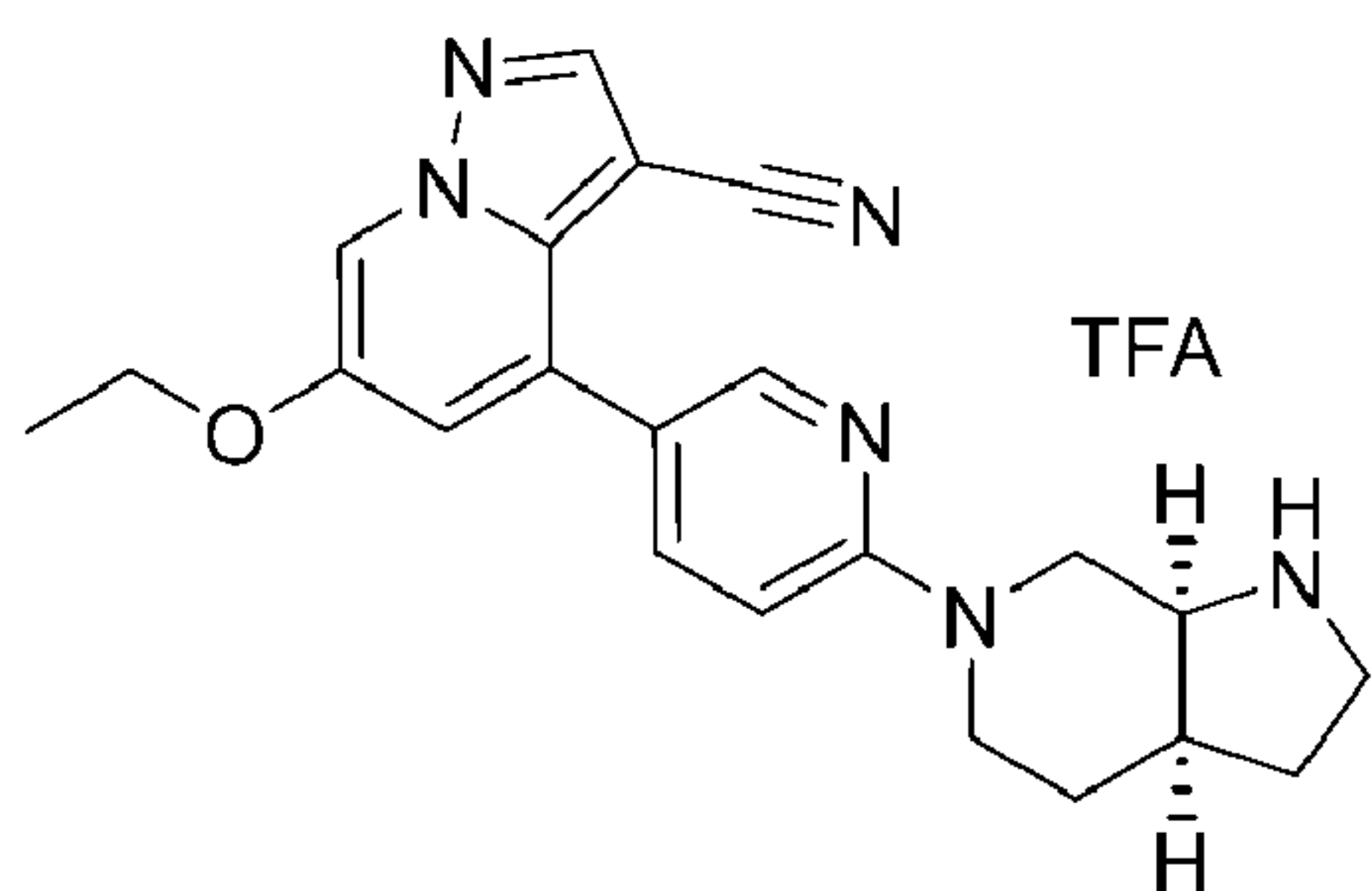
實例67



(3aR,7aS)-6-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)八氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯

6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6；60 mg，0.213 mmol)於DMSO (500 μ L)中的懸浮液用(3aR,7aS)-八氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(96.2 mg，0.425 mmol)及K₂CO_{3(s)}(120 mg，0.85 mmol)處理且在90°C攪拌10小時。將所得混合物冷卻至環境溫度且用1:1 NH₄OH/水淬滅。被淬滅的混合物用DCM萃取。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由C18逆相層析(20-90% ACN/水作為梯度溶離劑)純化殘餘物，得到標題化合物(77.1 mg，74%產率)。MS (apci) m/z = 489.2 (M+H)。

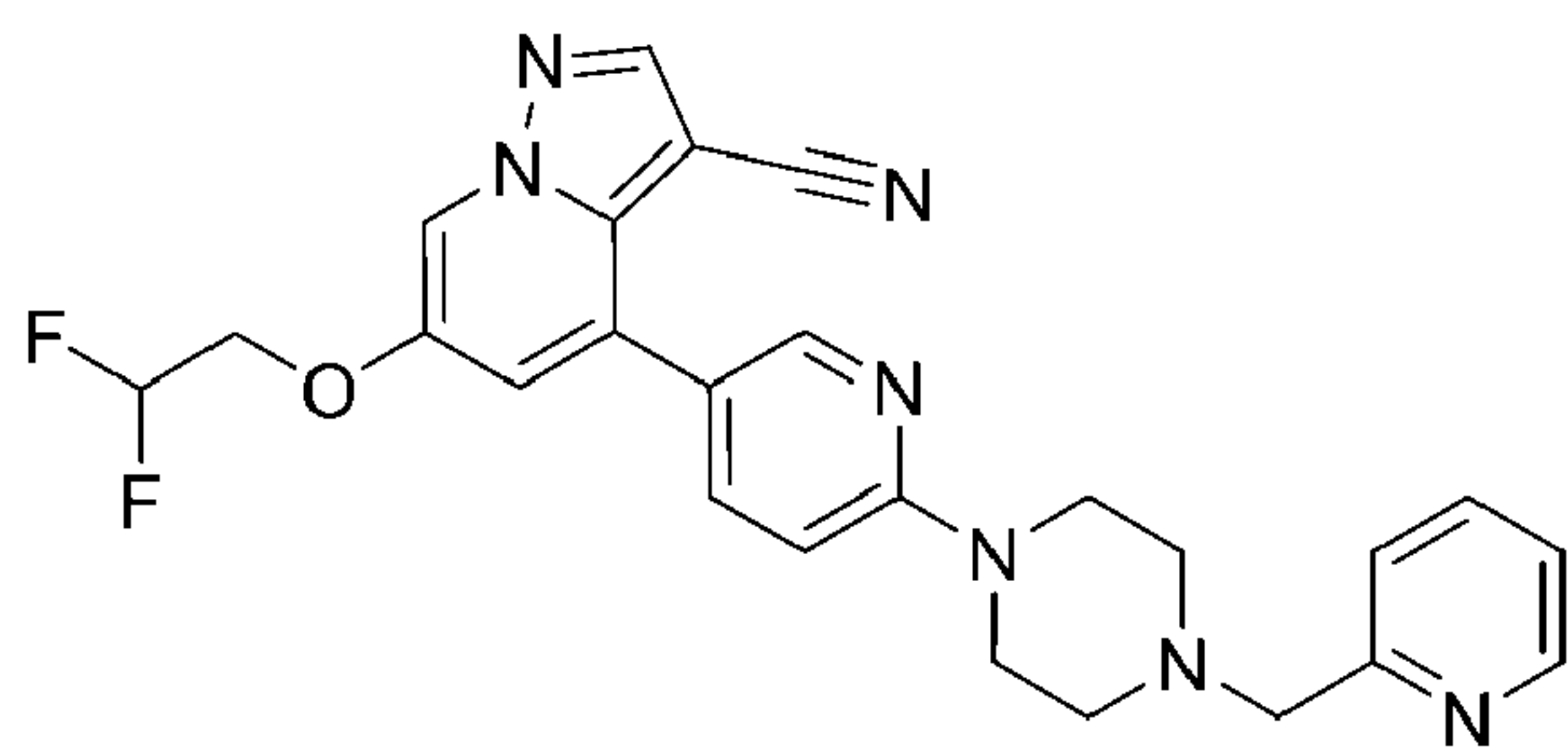
實例68



6-乙氧基-4-(6-((3aS,7aS)-八氫-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(TFA鹽)

(3aR,7aS)-6-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)八氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(實例67；77.1 mg，0.158 mmol)於DCM (500 μ L)中的溶液用TFA (120.8 μ L，1.58 mmol)處理，在環境溫度下攪拌5小時。反應混合物用MeOH (1 mL)稀釋且藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.01% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(51.4 mg，84%產率)。MS (apci) m/z = 389.2 (M+H)。

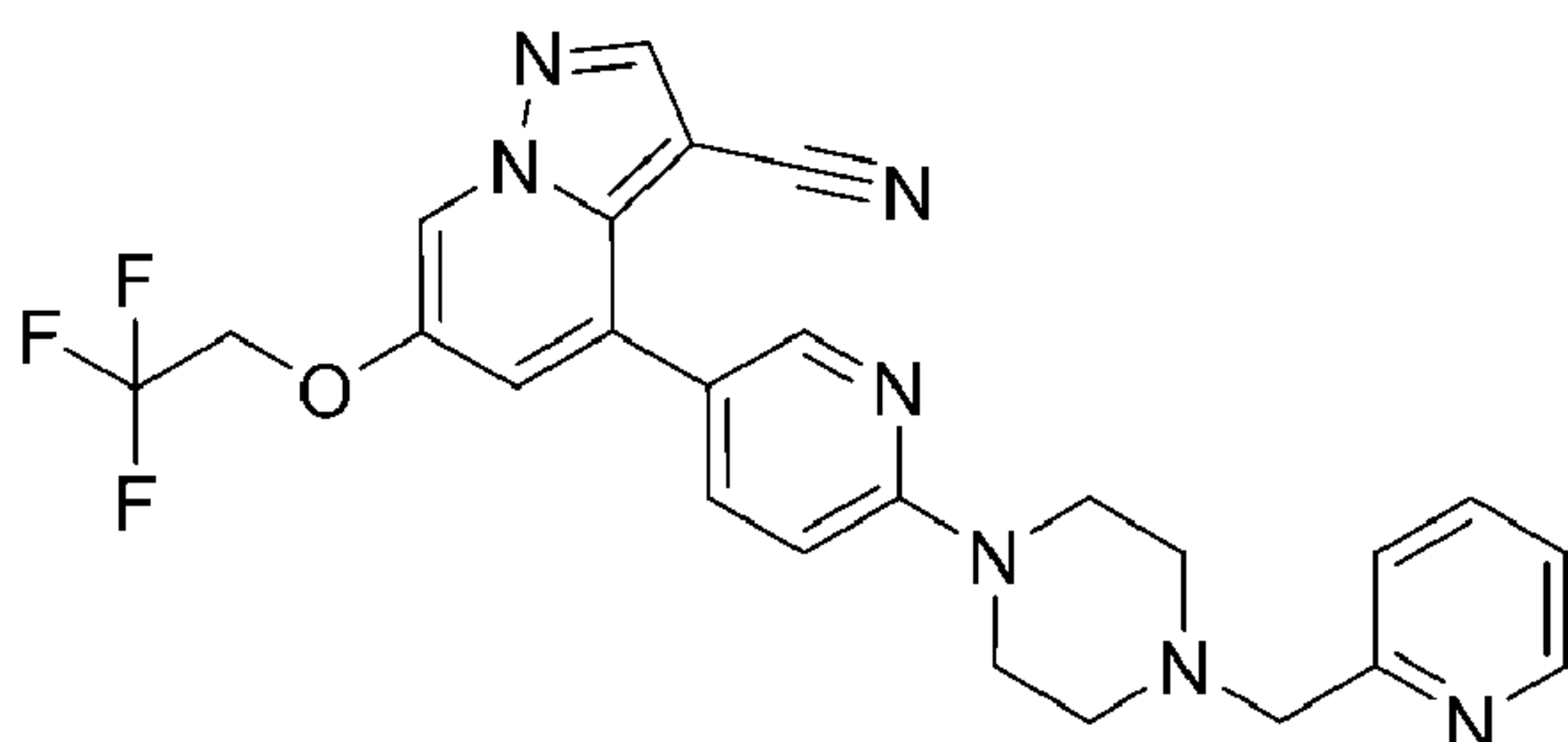
實例69



6-(2,2-二氟乙氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2,2-二氟乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P8**；23.8 mg，0.0619 mmol)於DCE (619 μ L)中的溶液依序用吡啶甲醛(11.7 μ L，0.124 mmol)及NaBH(AcO)₃ (39.4 mg，0.186 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時，且接著真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-100%丙酮/DCM作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(15.0 mg，51%產率)。MS (apci) m/z = 476.2 (M+H)。

實例70

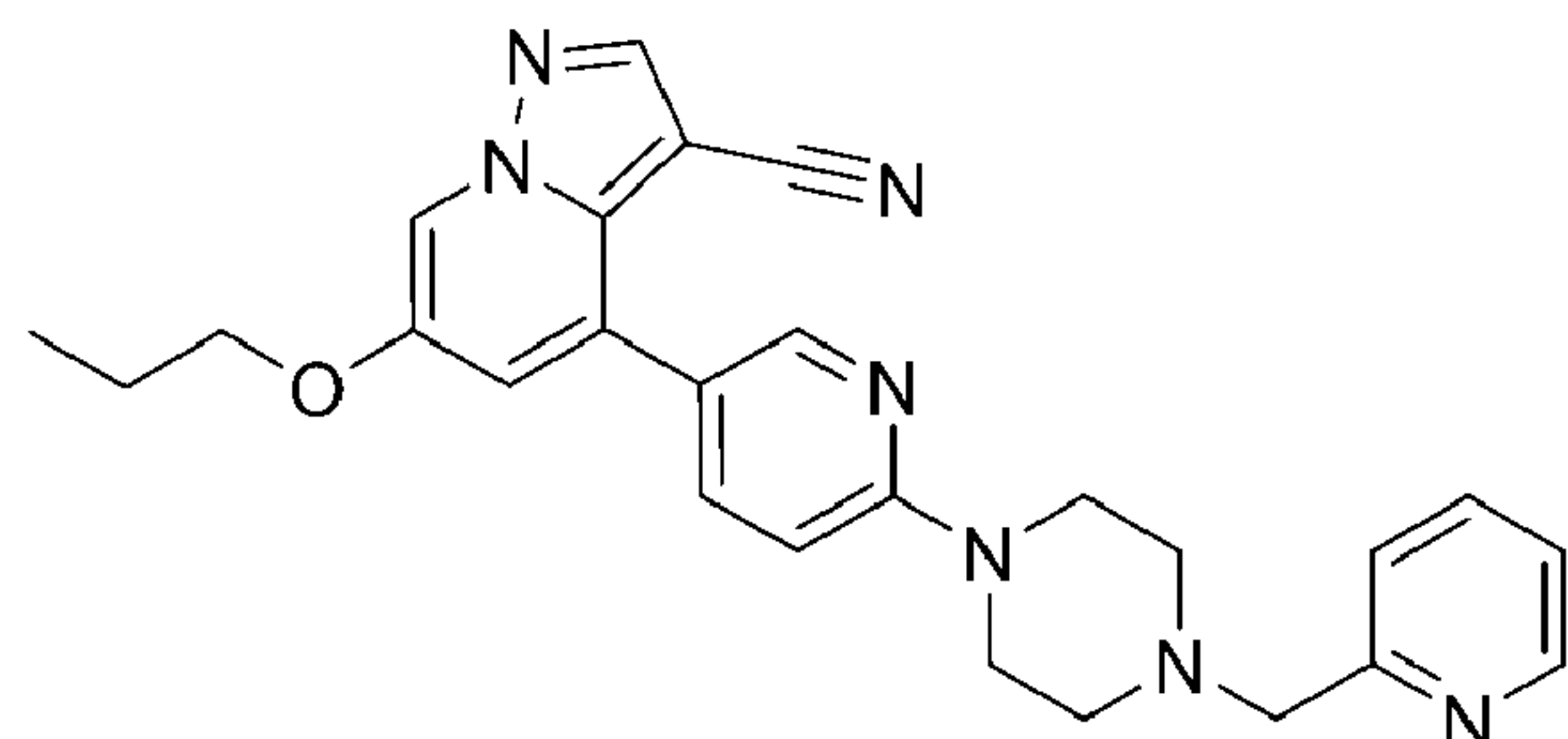


4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P9**；24 mg，0.060 mmol)於DCE (619 μ L)中的溶液依序用吡啶甲醛(11.4 μ L，0.119 mmol)及NaBH(AcO)₃ (37.494 mg，0.1789 mmol)處理。在環境溫度下攪拌1小時後，真空濃縮反應混合物。藉由二氧化矽層析(0-100%丙酮/DCM作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物。

物，純淨地得到標題化合物(14.6 mg，50%產率)。MS (apci) $m/z = 494.2$ (M+H)。

實例71



6-丙氧基-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

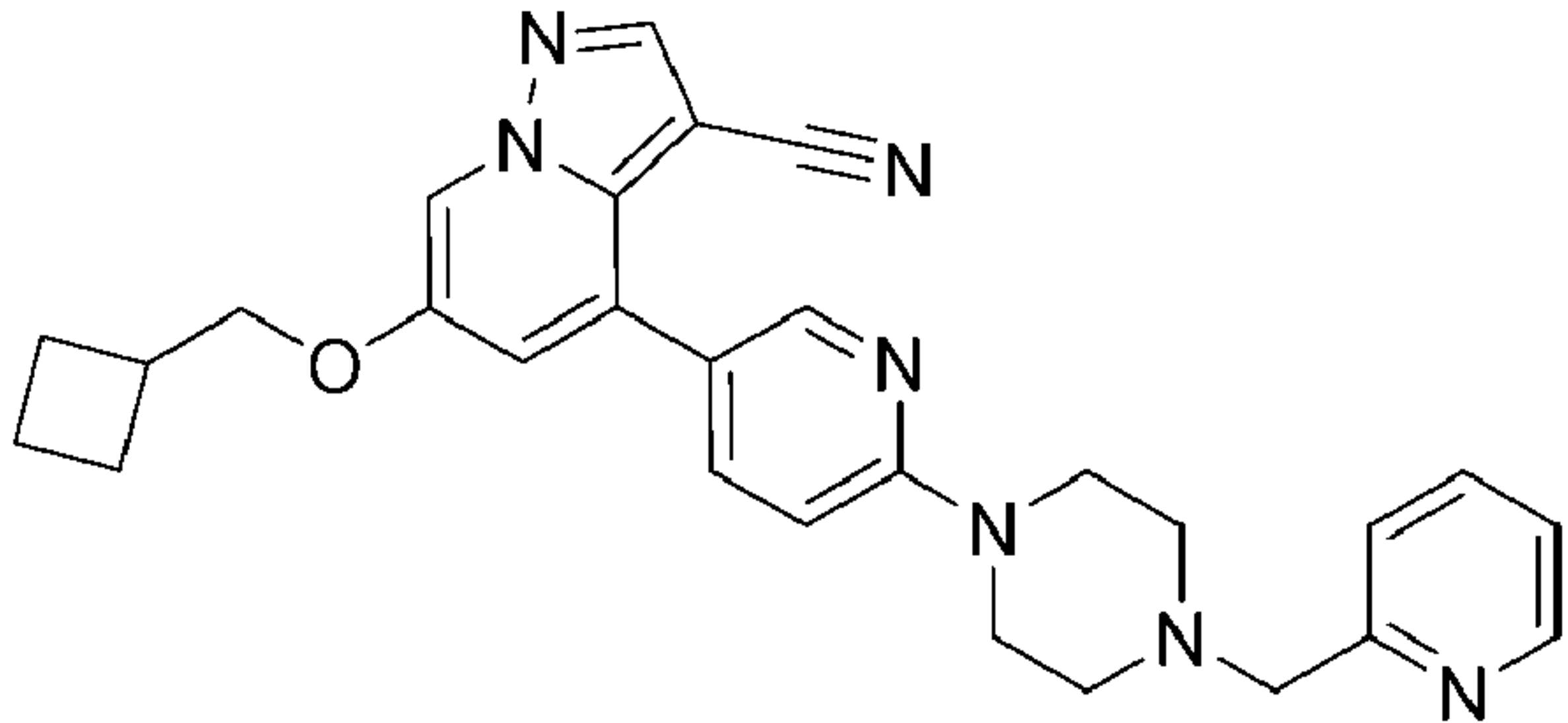
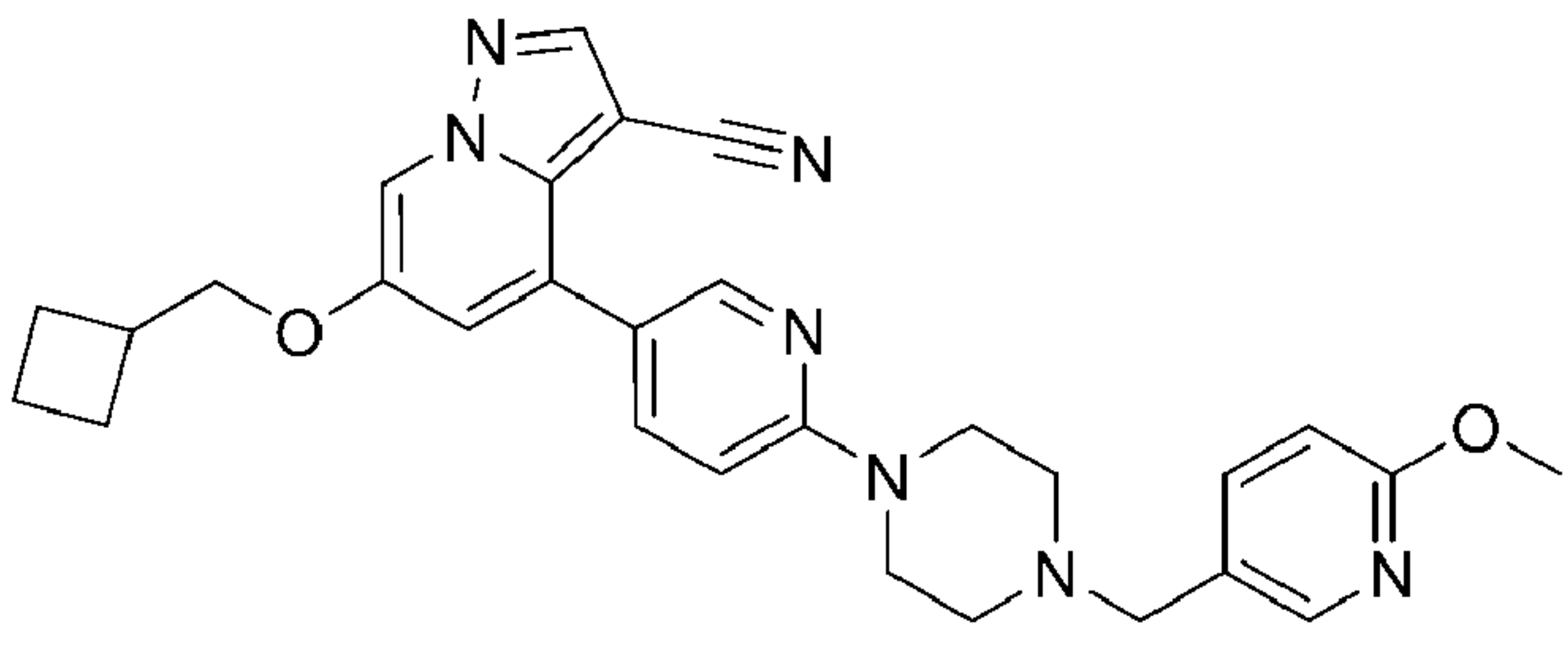
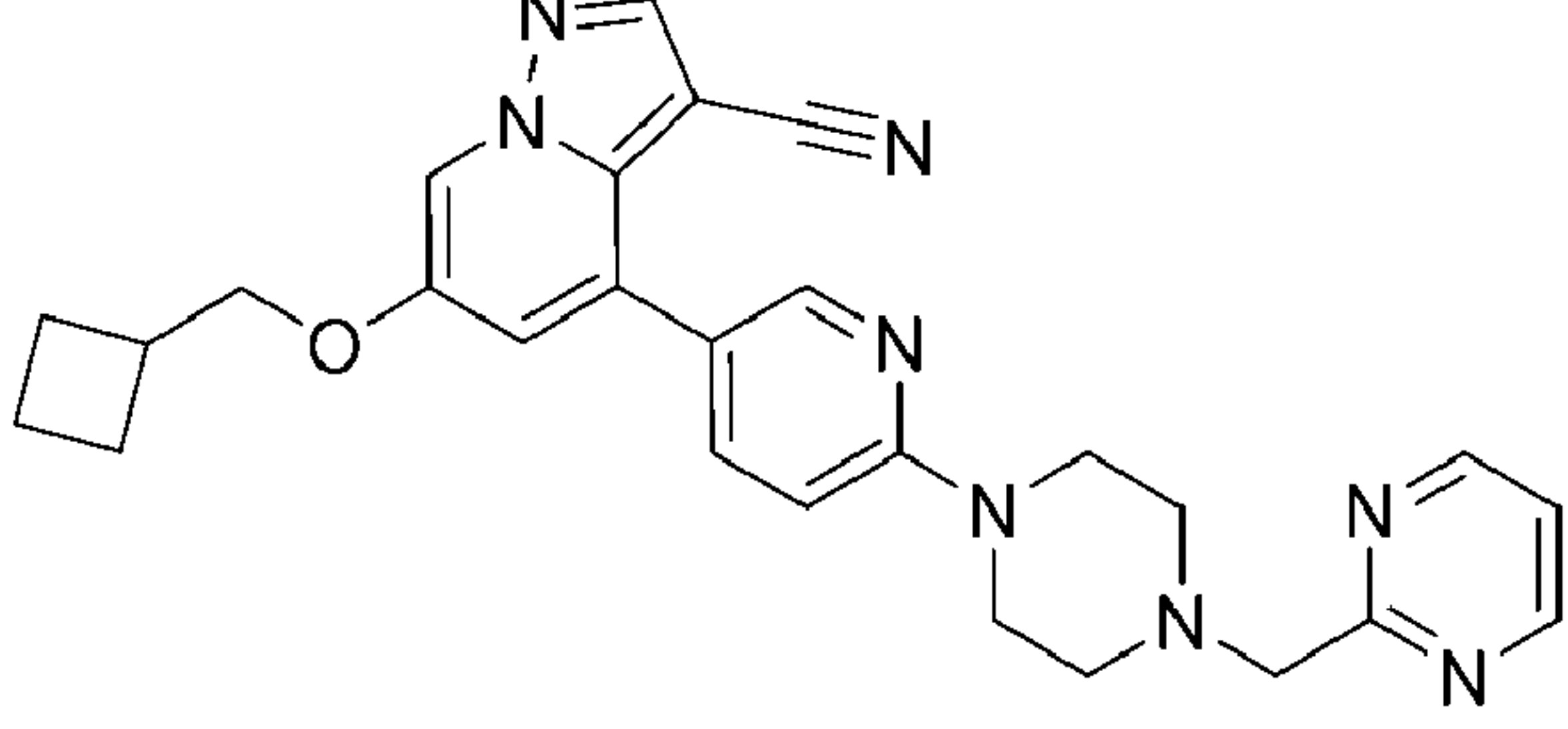
4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-丙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P10；26 mg，0.072 mmol)於DCE (717 μL)中的溶液依序用吡啶甲醛(6.9 μL ，0.072 mmol)及 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (45.6 mg，0.215 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(0-5% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(23.5 mg，72%產率)。MS (apci) $m/z = 454.2$ (M+H)。

表E中之化合物係使用與針對實例71之合成所述類似的方法、用適當醛置換吡啶甲醛及/或用表AA中之適當中間物處理中間物P10來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出各種化合物。一些層析條件引起標題化合物之TFA鹽之分離。在標記(*)的情況下，藉由將該鹽溶解於DCM中、隨後依序用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 及鹽水萃取溶液、將合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥、過濾及真空濃縮來完成TFA鹽之額外中和，以分離出標題化合物之游離鹼。

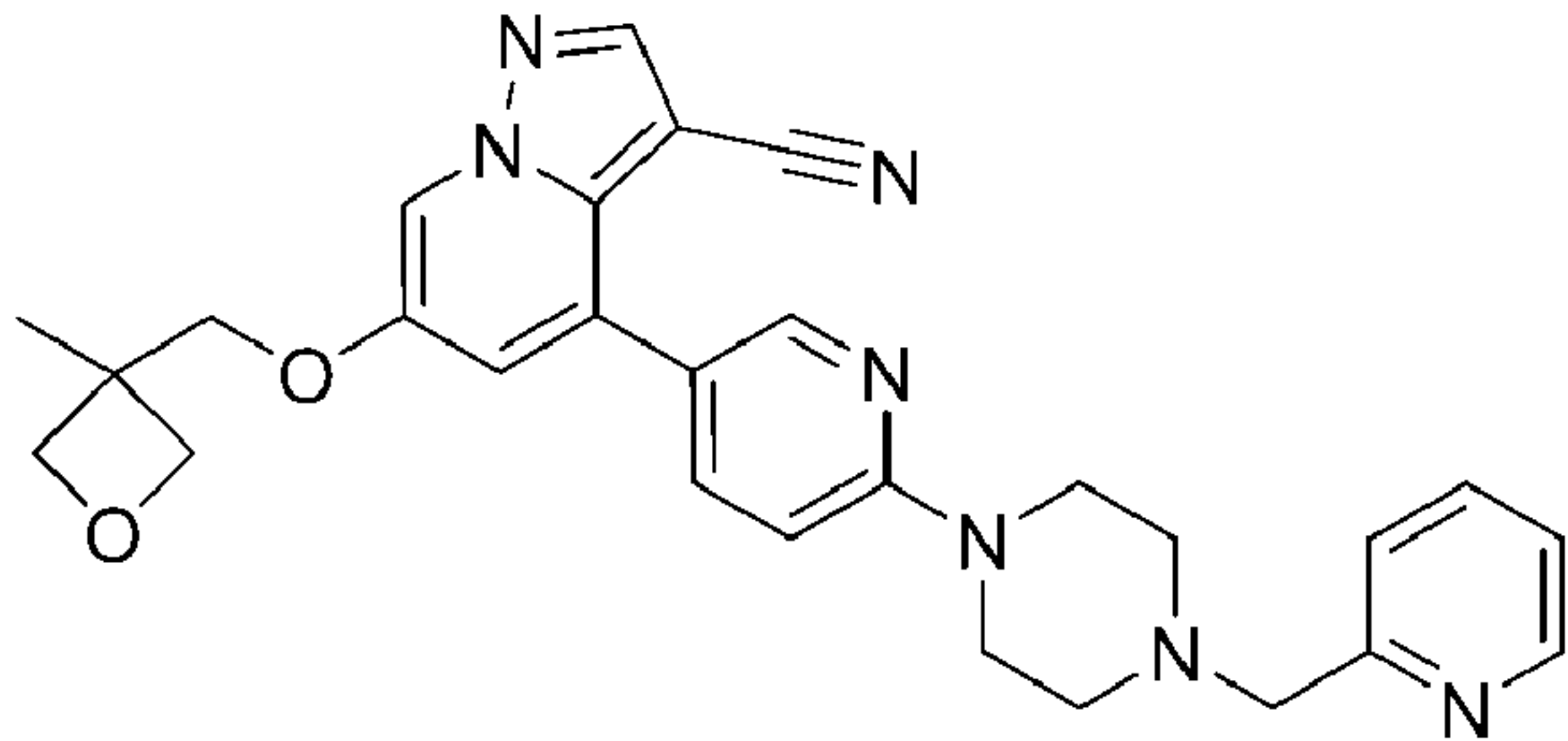
表E

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
72		4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-丙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	484.2 (M+H)
73		6-丙氧基-4-(6-(4-(嘧啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	455.2 (M+H)
74		6-異丁氧基-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	468.2 (M+H)
75		6-異丁氧基-4-(6-(4-(嘧啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	469.2 (M+H)
76		6-異丁氧基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	498.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
77		4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(新戊氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	512.3 (M+H)
78		6-(2-甲基丁氧基)-4-(6-(4-(嘧啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	483.3 (M+H)
79		6-(2-甲基丁氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	482.3 (M+H)
80		4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲基丁氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	512.3 (M+H)
81		6-(2-乙基丁氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	496.3 (M+H)
82		6-(2-乙基丁氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	526.3 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
83		6-(環丁基甲氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	480.2 (M+H)
84		6-(環丁基甲氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	510.2 (M+H)
85		6-(環丁基甲氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	481.2 (M+H)

實例86

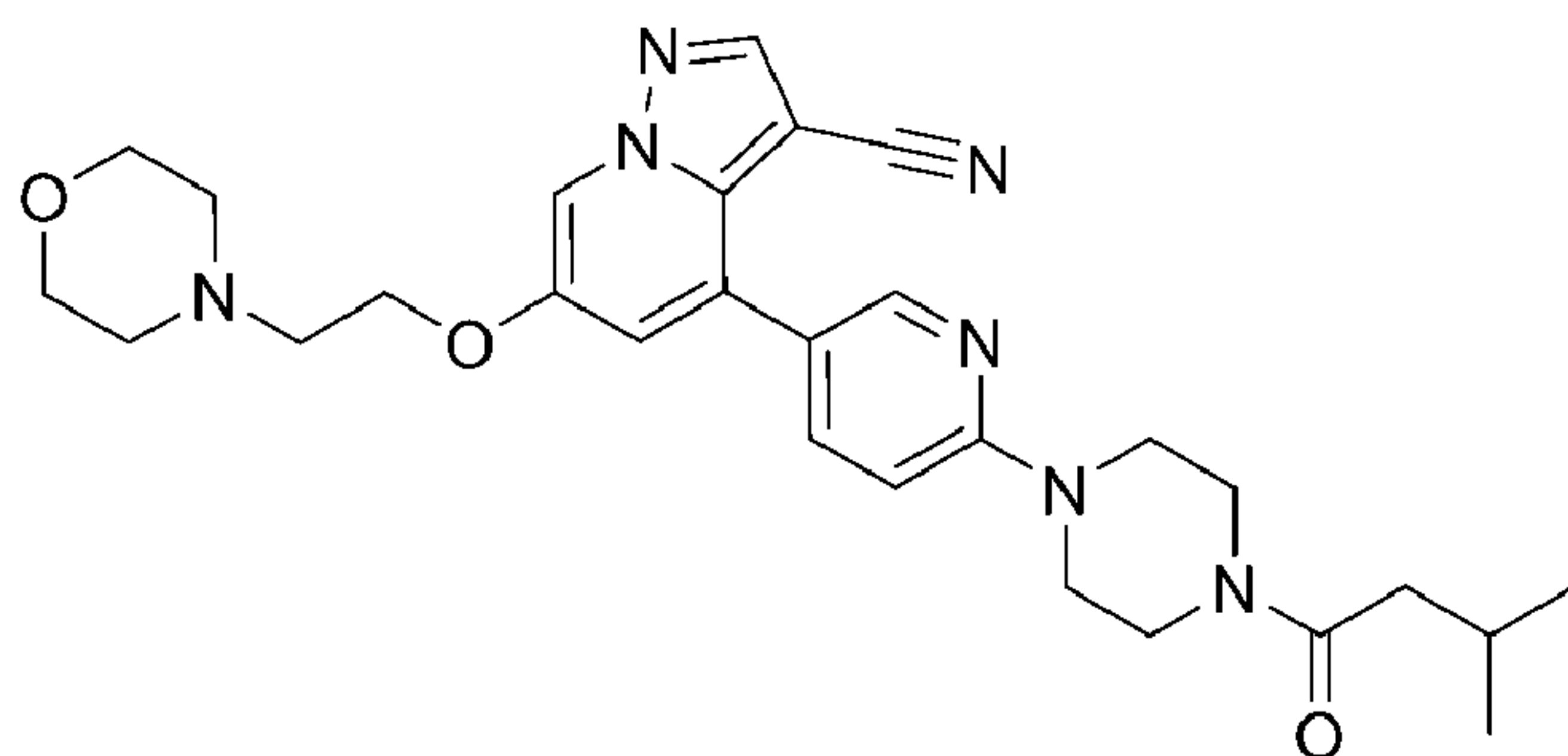


6-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-羥基-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P16；17.3 mg，0.0420 mmol)於DMF (500 μL)中的懸浮液依序用K₂CO_{3(s)} (11.6 mg，0.0841 mmol)及3-(溴甲基)-3-甲基氧雜環丁烷(12 μL，0.0841 mmol)處理。所得混合物在50℃攪拌16小時。將混合物冷卻至環境溫度，接著用ACN (0.3 mL)稀釋，過濾且用ACN沖

洗。濾液直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(2.1 mg，10%產率)。MS (apci) $m/z = 496.2$ (M+H).

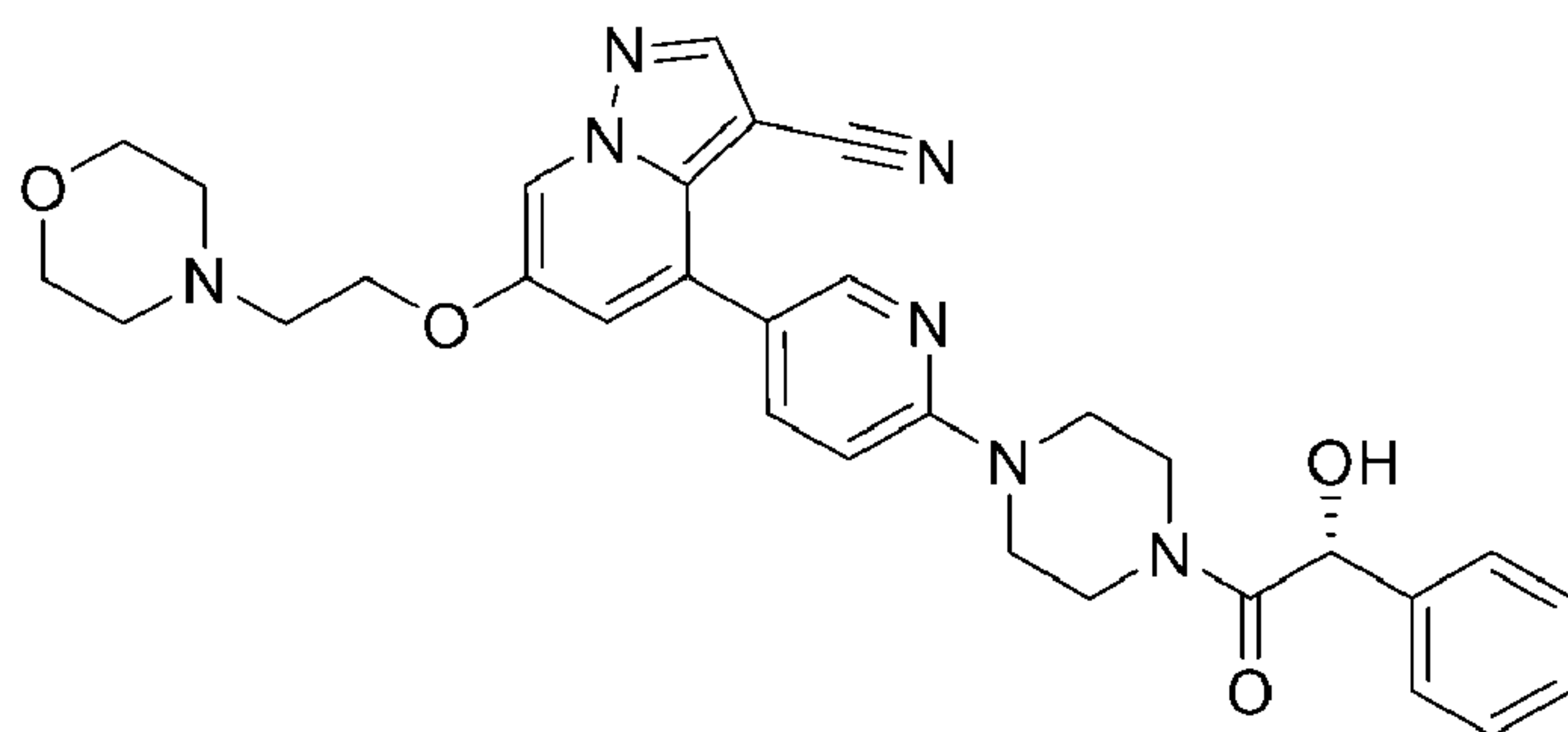
實例87



4-(6-(4-(3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-嗎啉基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P17；21.7 mg，0.0501 mmol)於DCM (1.1 mL)中的溶液依序用DIEA (34.9 μ L，0.200 mmol)及異戊醯氯(7.32 μ L，0.0601 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌16小時。真空濃縮混合物，且藉由二氧化矽層析(20:1 DCM/MeOH作為溶離劑)純化殘餘物，得到標題化合物(18 mg，70%產率)。MS (apci) $m/z = 518.2$ (M+H)。

實例88

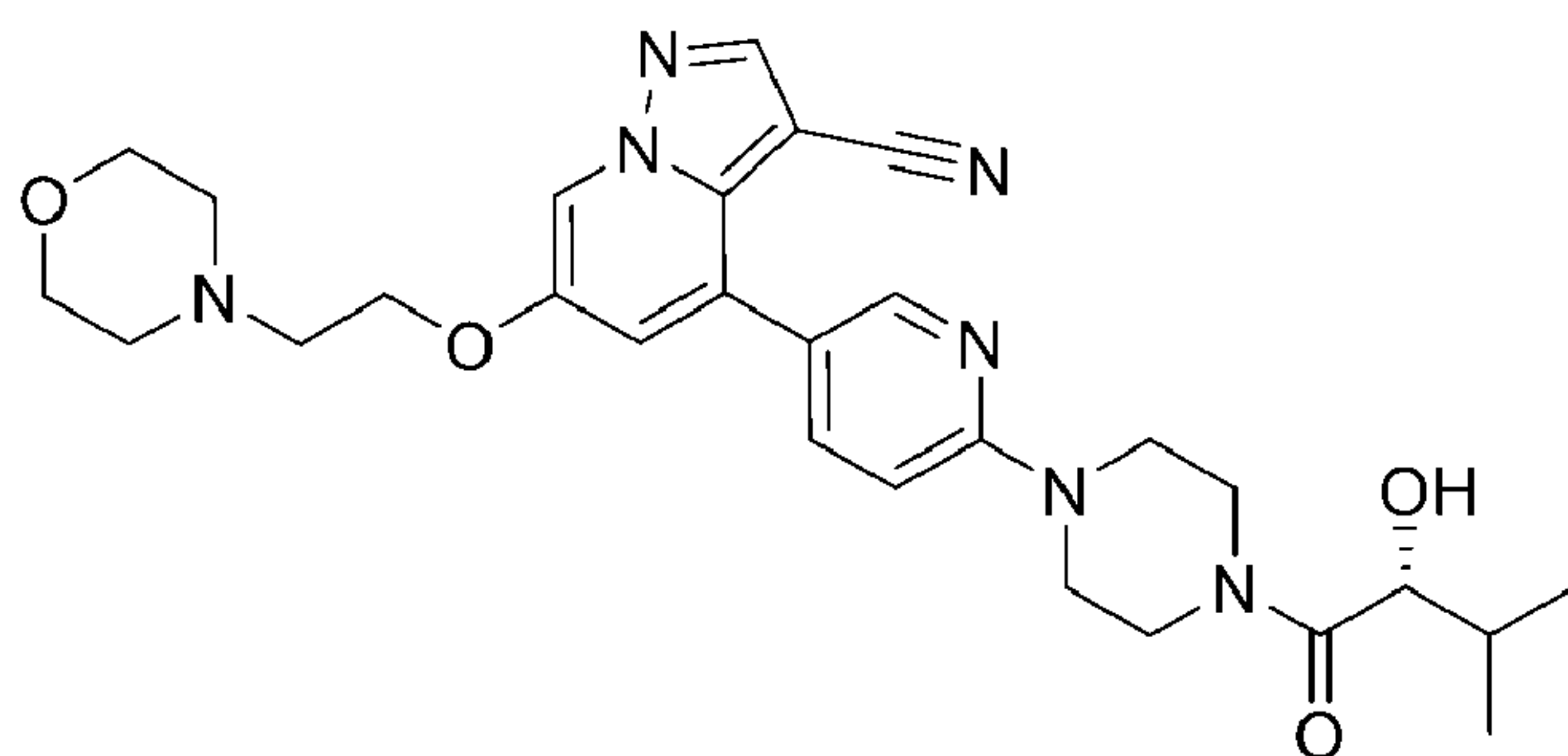


(R)-4-(6-(4-(2-羥基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-嗎啉基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P17；22 mg，0.051 mmol)於DMF (4 mL)中的溶液用D-(-

-杏仁酸(11.6 mg, 0.0761 mmol)、HATU (33 mg, 0.086 mmol)及DIEA (88.4 μ L, 0.507 mmol)處理。在環境溫度下攪拌16小時之後，混合物用EtOAc稀釋且用水萃取。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ 之間。合併所得有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮(作為梯度溶離劑)，得到標題化合物(25 mg, 87%產率)。MS (apci) $m/z = 568.2$ (M+H)。

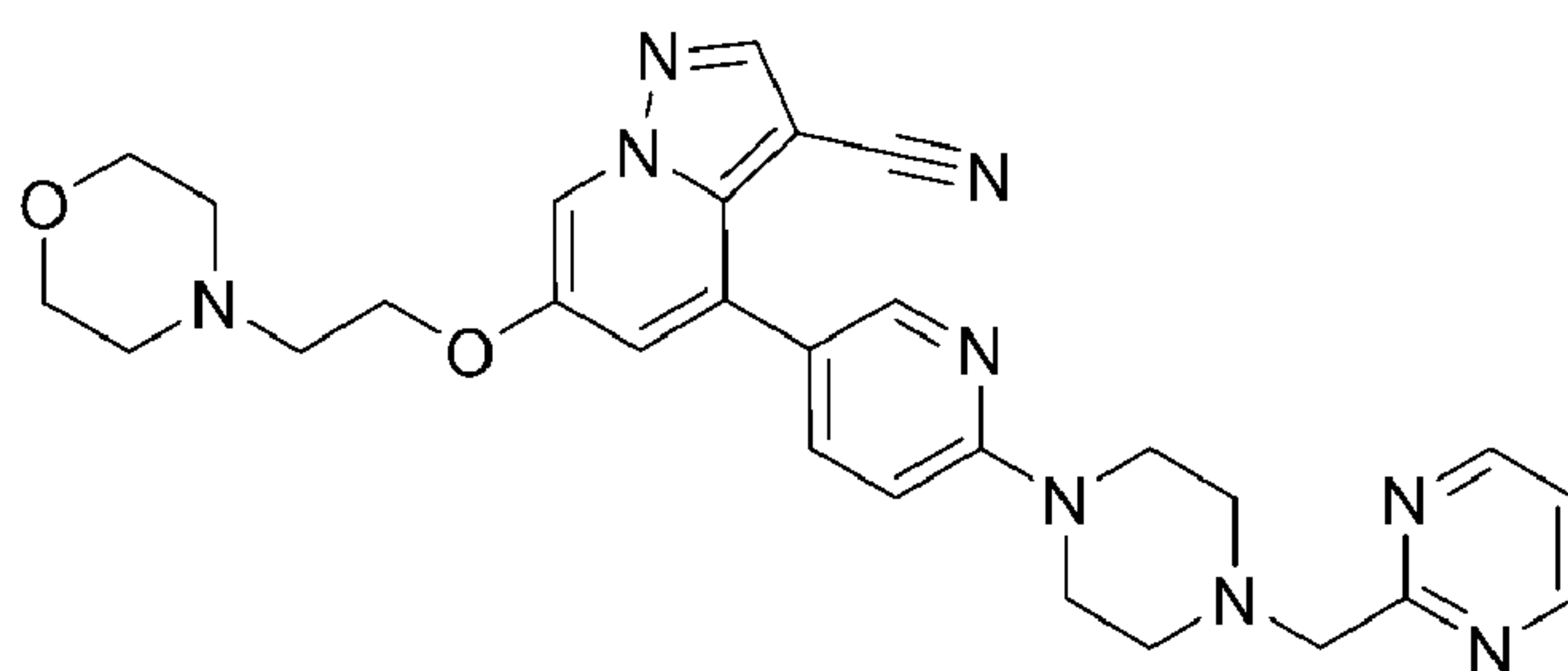
實例89



(R)-4-(6-(4-(2-羥基-3-甲基丁醯基)吡咯-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(21 mg, 83%產率)係使用與針對**實例88**所述類似的程序、用(R)-2-羥基-3-甲基丁酸(1.2當量)置換D-(-)-杏仁酸且增加HATU (1.2當量)及DIEA (10當量)之量來製備及純化。MS (apci) $m/z = 534.2$ (M+H)。

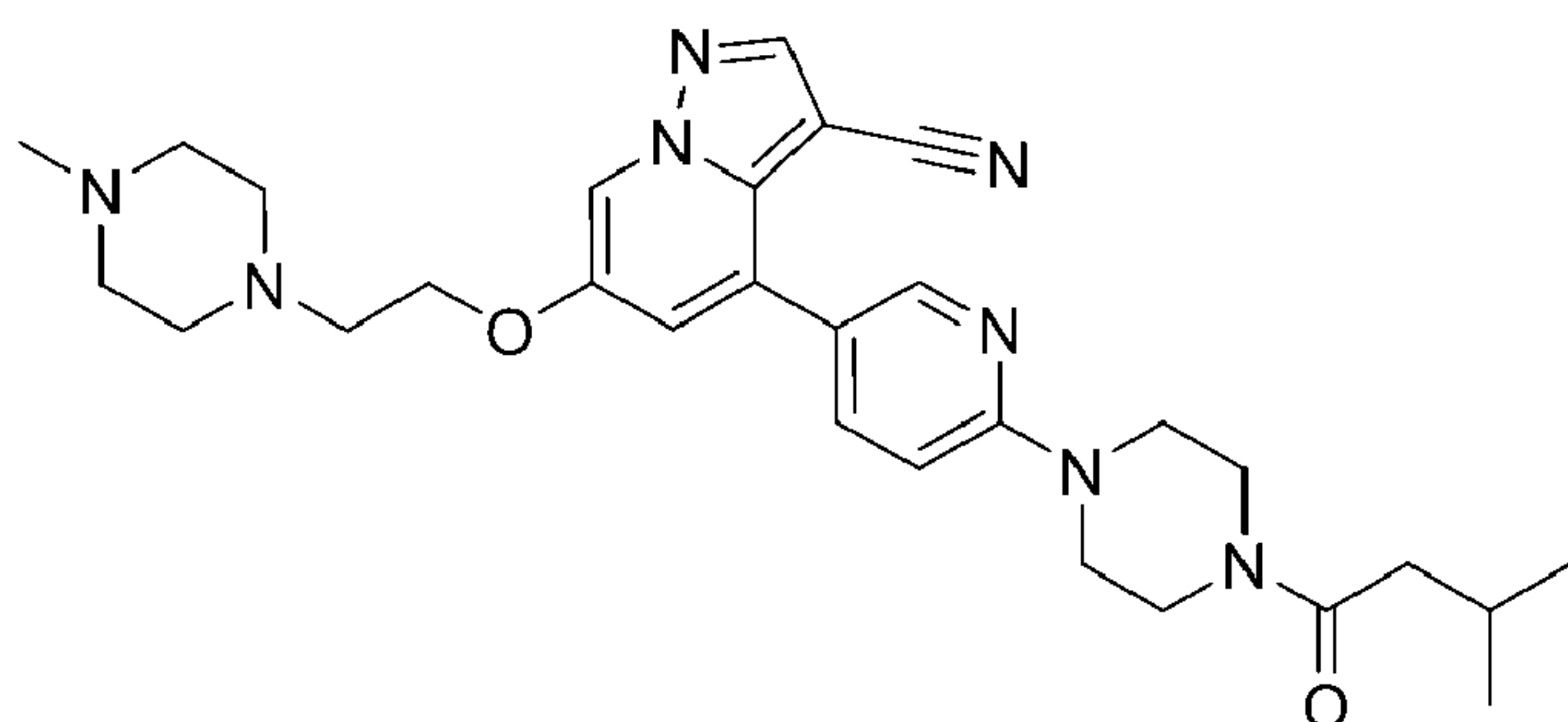
實例90



6-(2-嗎啉基乙氧基)-4-(6-(4-(嘓啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-嗎啉基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P17；16 mg，0.037 mmol)於DMF (2 mL)中的溶液依序用嘓啶-2-甲醛(14.0 mg，0.129 mmol)、NaBH(AcO)₃ (15.6 mg，0.0738 mmol)及乙酸(22.2 mg，0.369 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌3天。反應混合物用EtOAc及水萃取。合併之有機萃取物接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)且接著藉由二氧化矽層析(使用20:1 DCM/MeOH之逐步梯度，隨後使用10:1 DCM/MeOH作為溶離劑)純化，得到標題化合物(9 mg，46%產率)。MS (apci) m/z = 526.2 (M+H)。

實例91



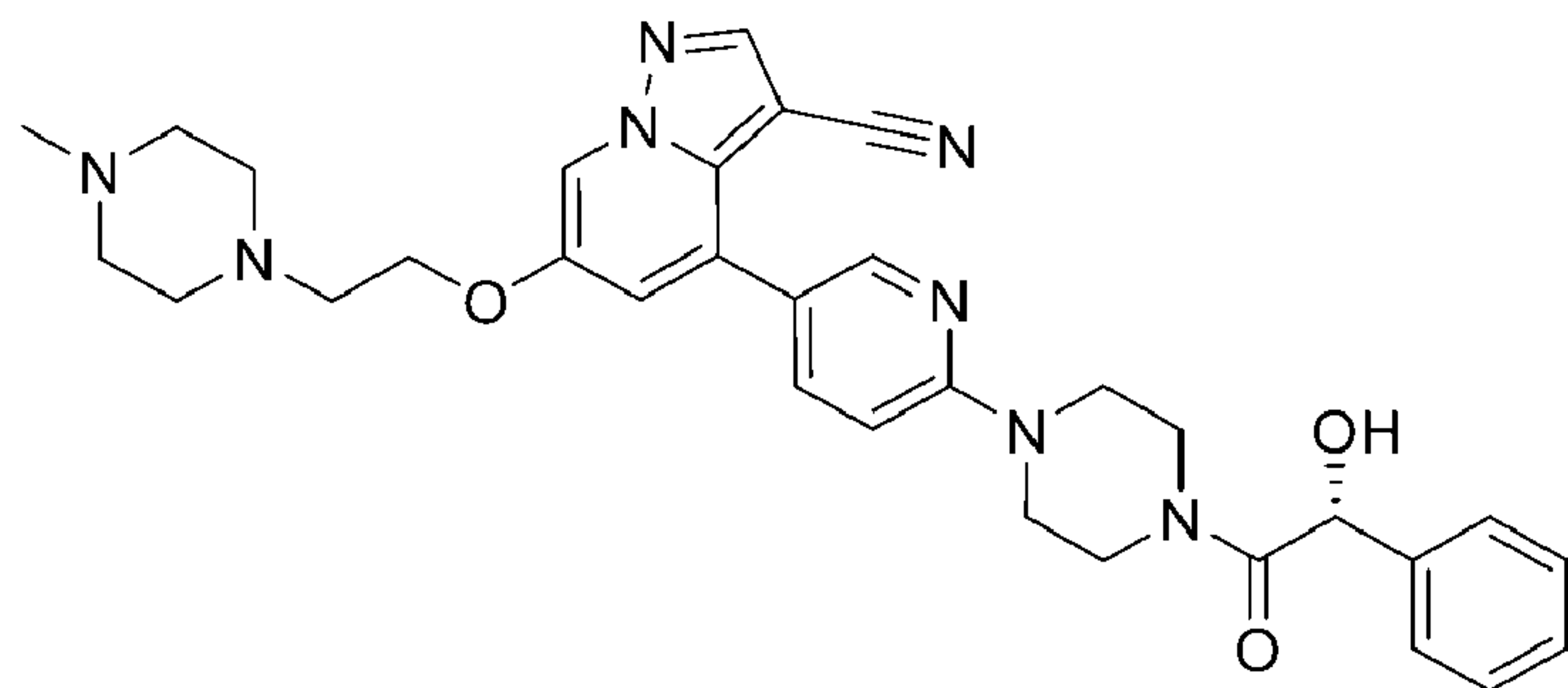
4-(6-(4-(3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P18；24.5 mg，0.0549 mmol)於DCM (1.1 mL)中的溶液依序用DIEA (38.2 μL，0.219 mmol)及異戊醯氯(8.03 μL，0.0658 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌16小時。真空濃縮殘餘物，接著藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將TFA鹽分配於4:1

第 430 頁(發明說明書)

DCM:iPrOH與飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 之間。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(18.9 mg，65%產率)。MS (apci) $m/z = 531.2$ (M+H)。

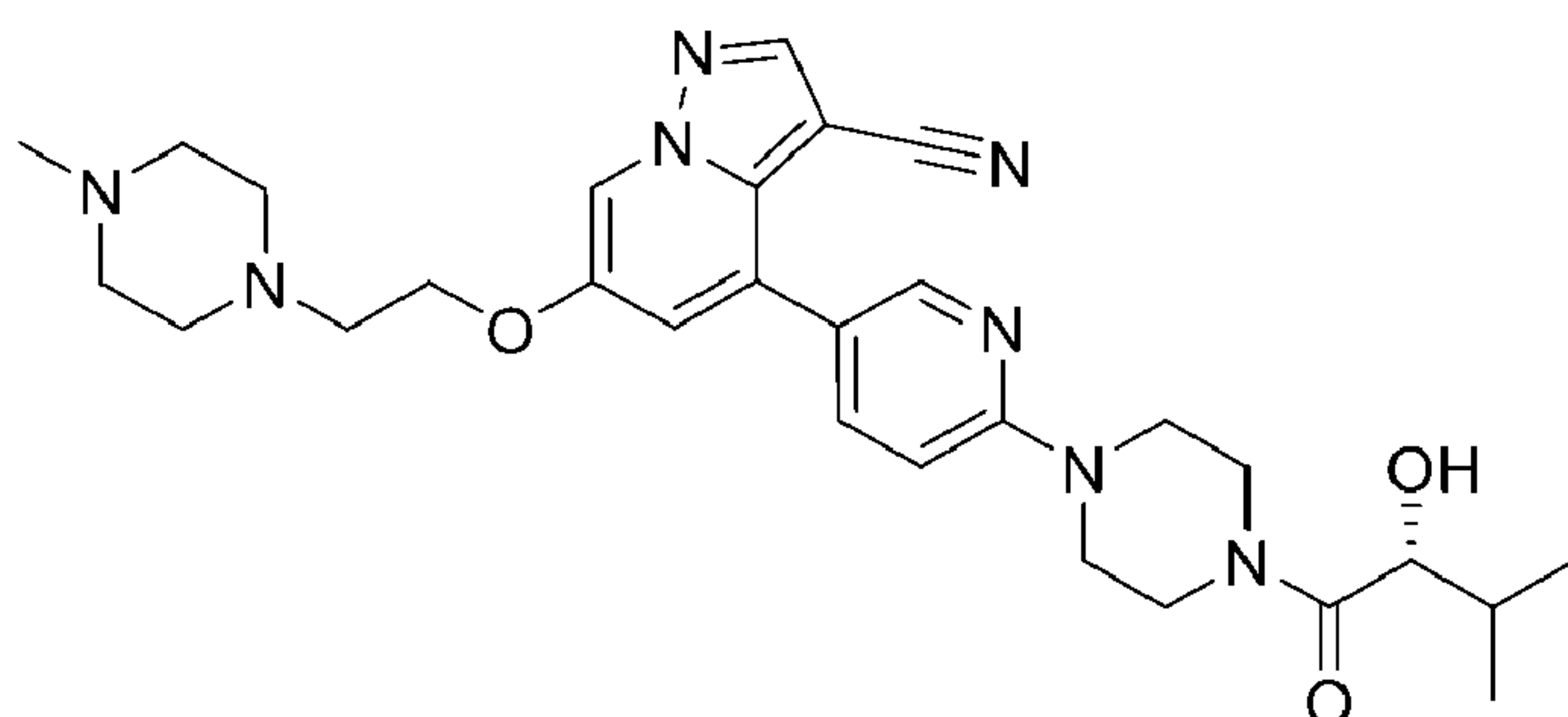
實例92



(R)-4-(6-(4-(2-羥基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P18；20.2 mg，0.0452 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用D-(-)-杏仁酸(8.26 mg，0.0543 mmol)、HATU (20.6 mg，0.0543 mmol)及DIEA (23.6 μL ，0.136 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌16小時。真空濃縮混合物，且接著藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將TFA鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 之間。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(19.1 mg，73%產率)。MS (apci) $m/z = 581.2$ (M+H)。

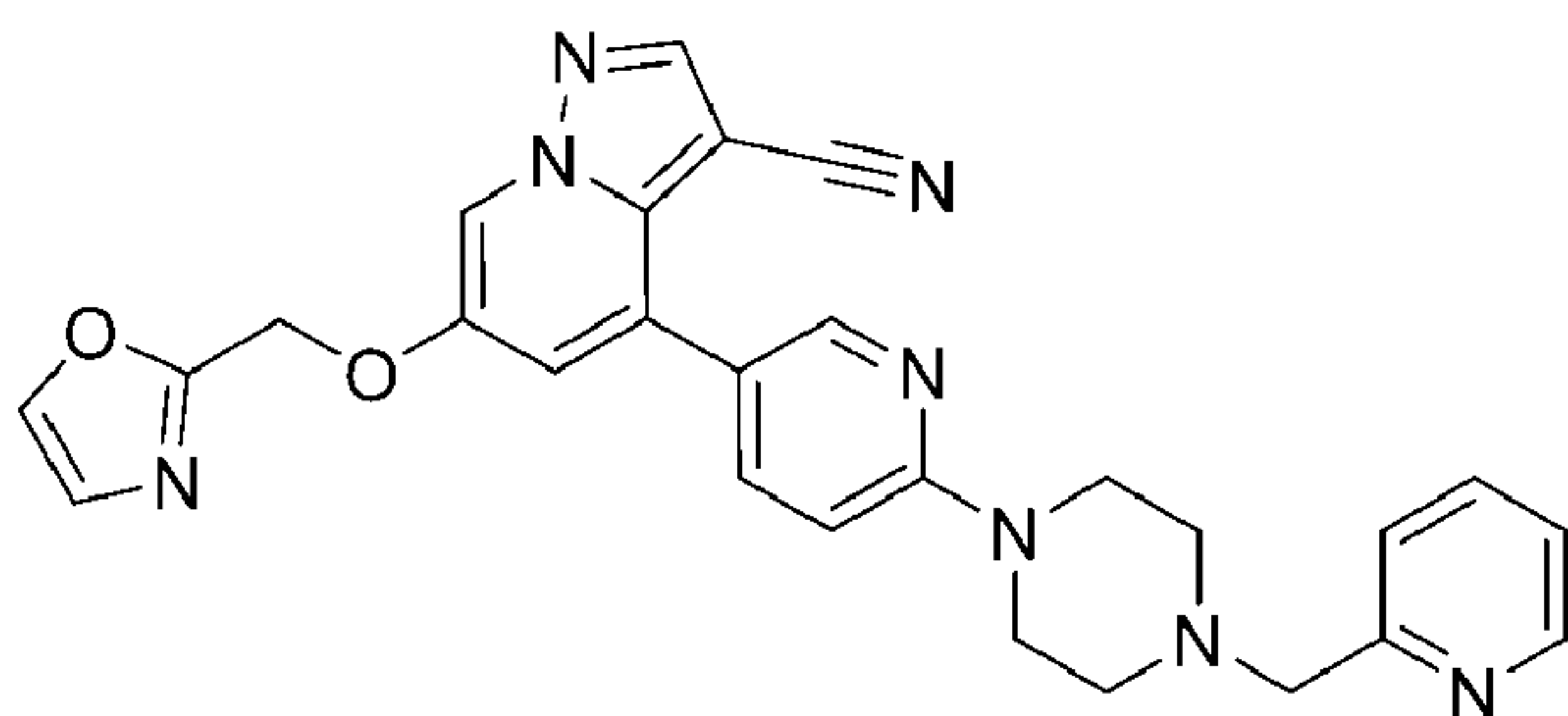
實例93



(R)-4-(6-(4-(2-羥基-3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(17.9 mg, 74%產率)係使用與針對**實例92**所述類似的程序、用(R)-2-羥基-3-甲基丁酸置換D-(-)-杏仁酸來製備。MS (apci) m/z = 547.2 (M+H)。

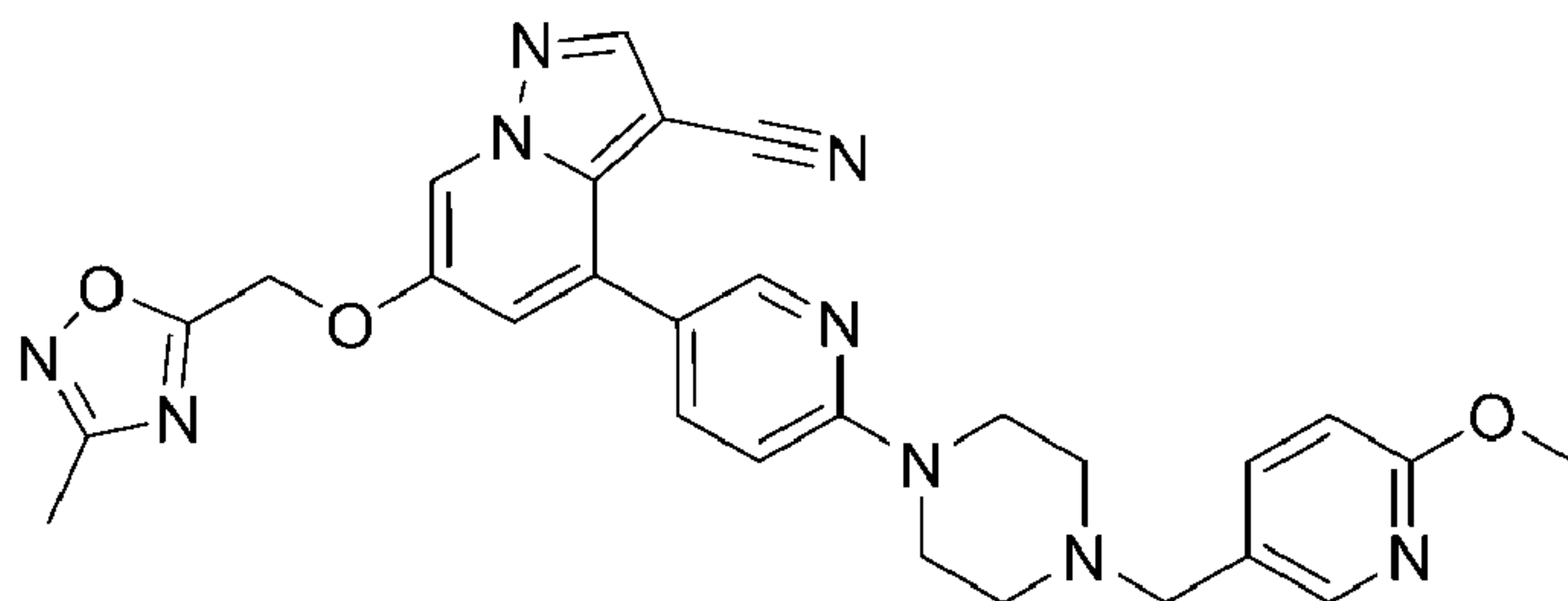
實例94



6-(噁唑-2-基甲氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(噁唑-2-基甲氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P19**; 15 mg, 0.037 mmol)於DCE (74.7 μ L)中的溶液依序用吡啶甲醛(4.29 μ L, 0.0448 mmol)及NaBH(AcO)₃ (23.8 mg, 0.112 mmol)處理。混合物在環境溫度下攪拌隔夜，接著直接藉由二氧化矽層析(0-5% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(10 mg, 54%產率)。MS (apci) m/z = 492.8 (M+H)。

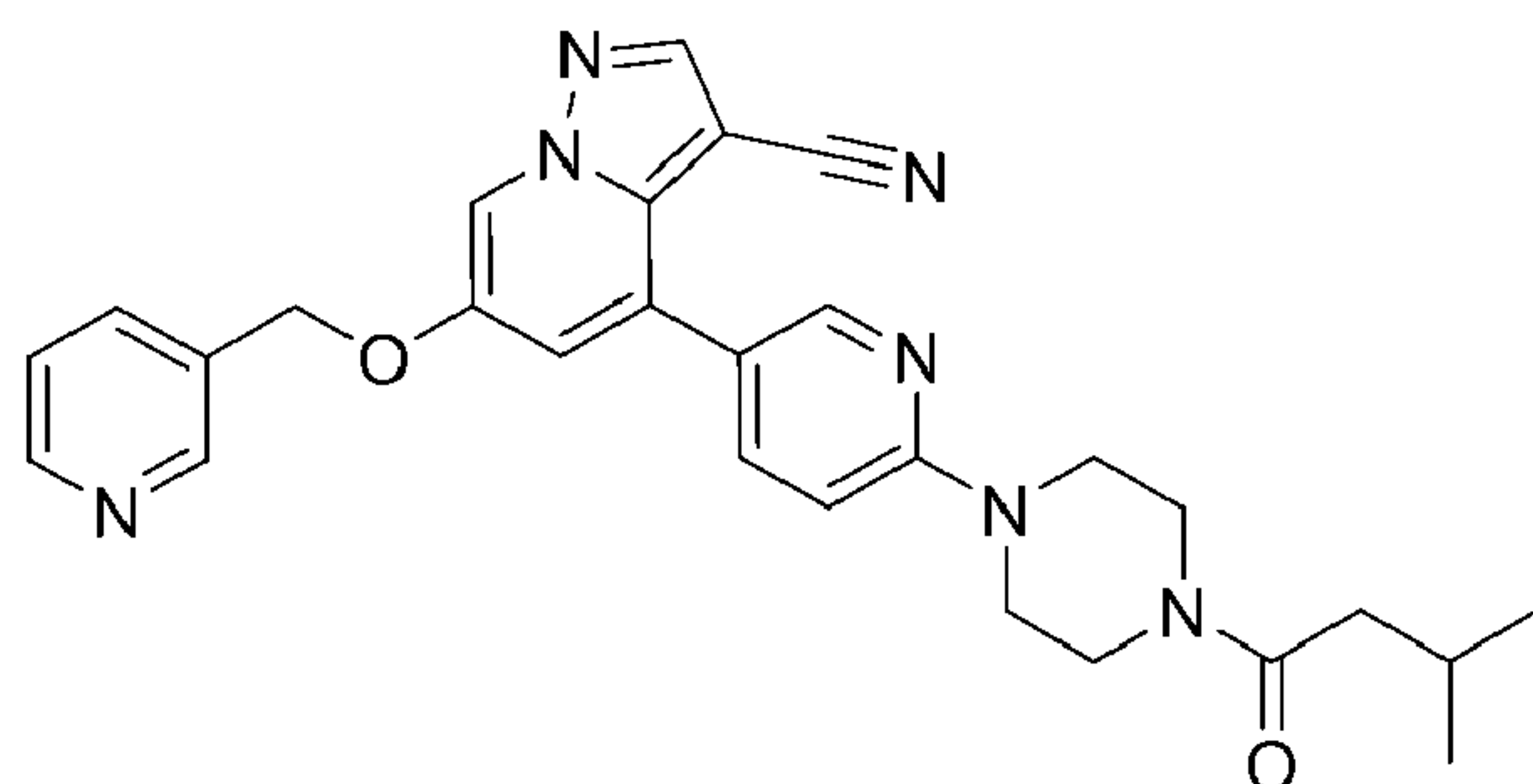
實例95



4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P20** ; 20 mg , 0.048 mmol)於DCE (961 μ L) 中的溶液依序用 6- 甲氧基菸鹼醛 (7.9 mg , 0.058 mmol) 及 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (30.5 mg , 0.144 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，接著直接藉由二氧化矽層析(0-5% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(16.8 mg , 65%產率)。MS (apci) m/z = 537.8 (M+H)。

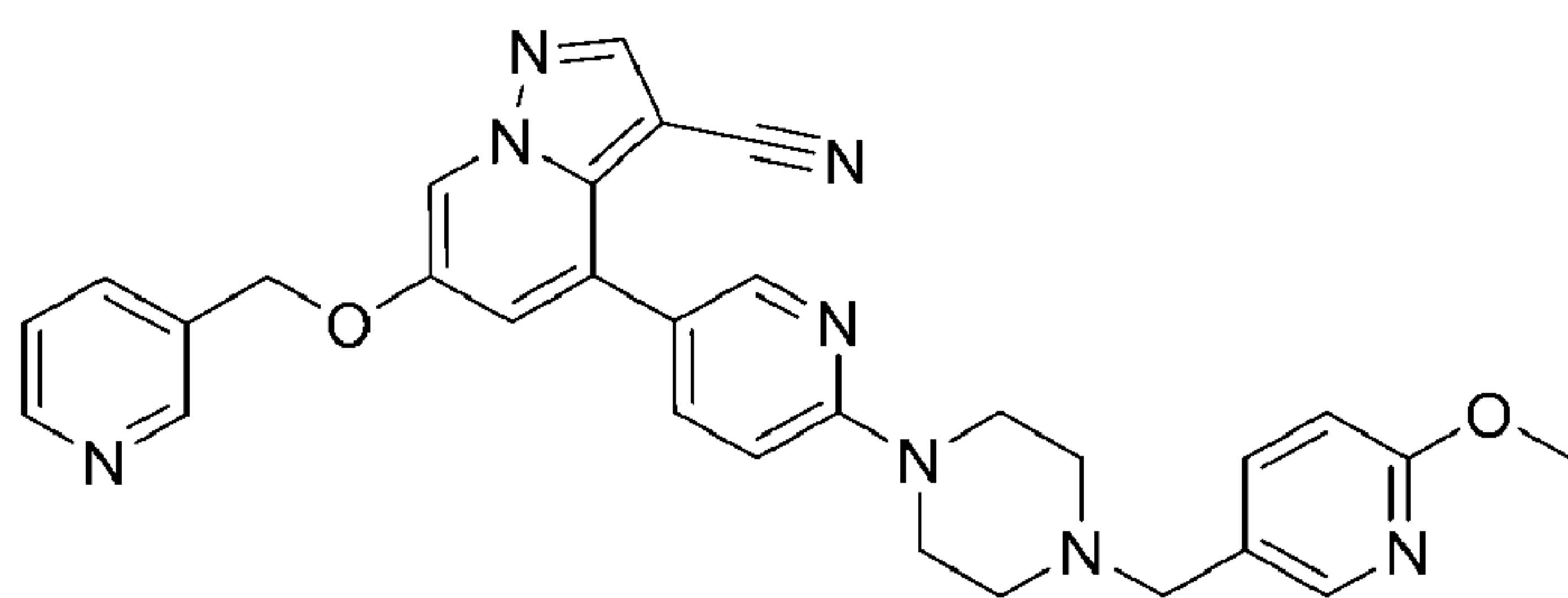
實例96



4-(6-(4-(3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P21** ; 43 mg , 0.105 mmol)及3-甲基丁醯氯(15.4 μ L , 0.125 mmol)於DCM (1.05 mL)中的溶液用TEA (14.6 μ L , 0.105 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌2小時。所得混合物直接藉由二氧化矽層析(1-5% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)且再次藉由C18逆相層析(60:40 ACN:具有2% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該TFA鹽分配於DCM與飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 之間。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(5 mg , 10%產率)。MS (apci) m/z = 496.2 (M+H)。

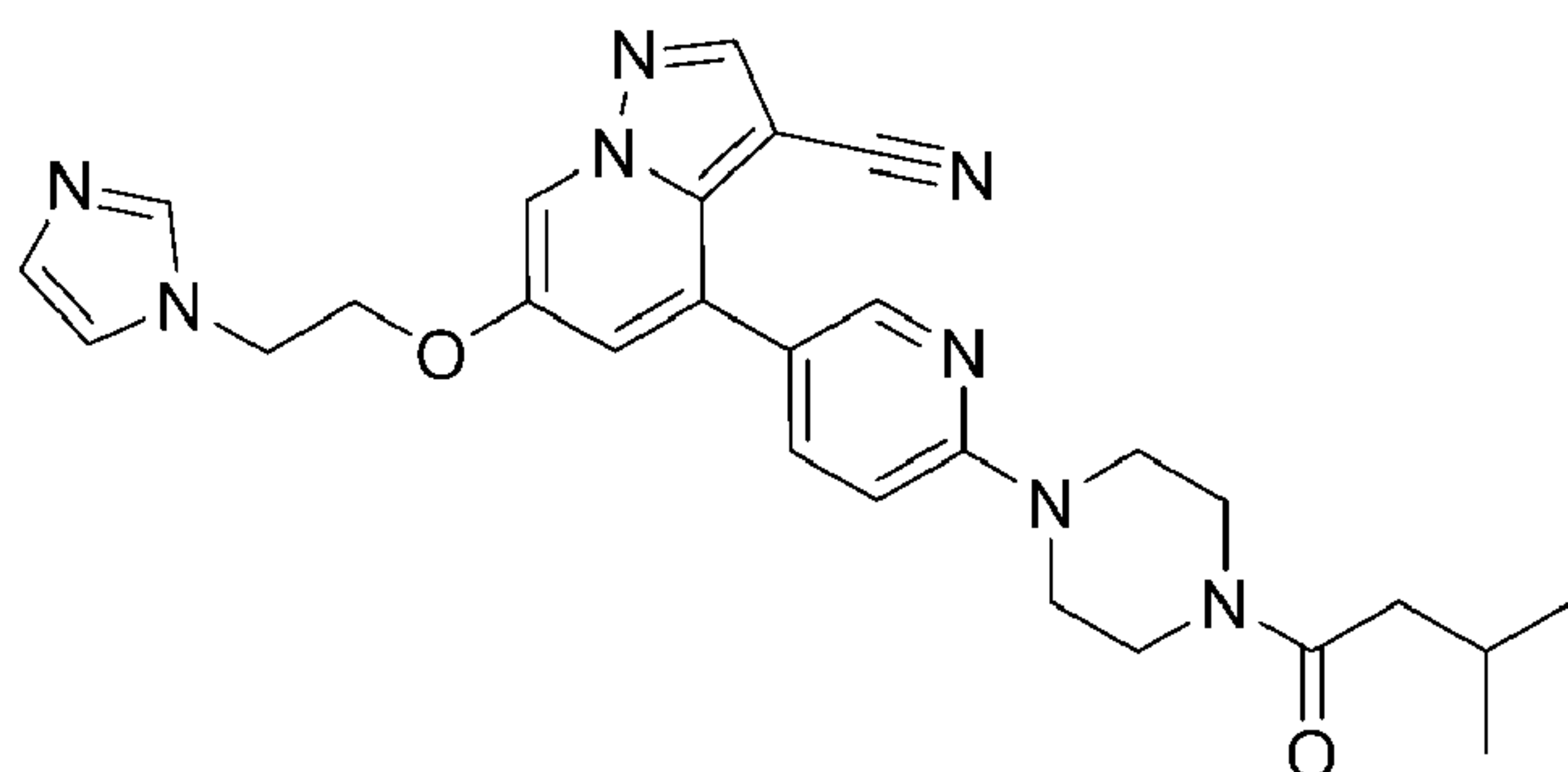
實例97



4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P21；43 mg，0.105 mmol)於DCE (1.05 mL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(17.2 mg，0.125 mmol)及NaBH(AcO)₃ (66.5 mg，0.314 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時。所得混合物直接藉由二氧化矽層析(1-5% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)且接著藉由C18逆相層析(60:40 ACN/具有2% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該TFA鹽分配於DCM與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。所得有機萃取物用水及鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(10.4 mg，19%產率)。MS (apci) m/z = 533.2 (M+H)。

實例98

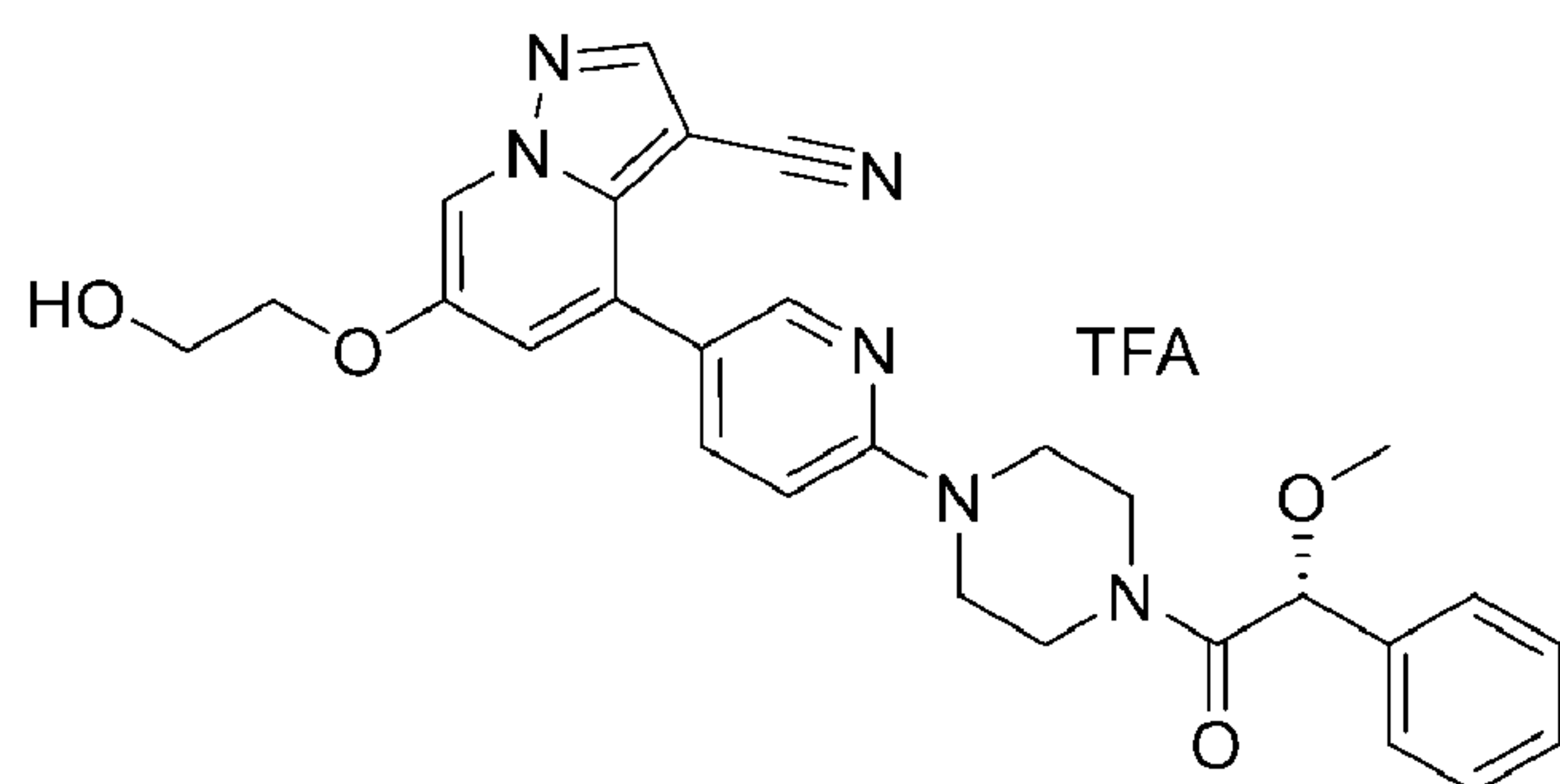


6-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-4-(6-(4-(3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-

a]吡啶-3-甲腈(中間物P22；20 mg，0.048 mmol)及3-甲基丁醯氯(5.9 μ L，0.048 mmol)於DCM (483 μ L)中的溶液用TEA (6.7 μ L，0.048 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1.5小時。真空濃縮混合物，且藉由C18逆相層析(60:40 ACN:具有2% TFA之水作為梯度溶離劑)純化殘餘物，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該TFA鹽分配於DCM與飽和NaHCO_{3(aq)}之間且兩相混合物用DCM萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(10.4 mg，43%產率)。MS (apci) m/z = 499.3 (M+H)。

實例99



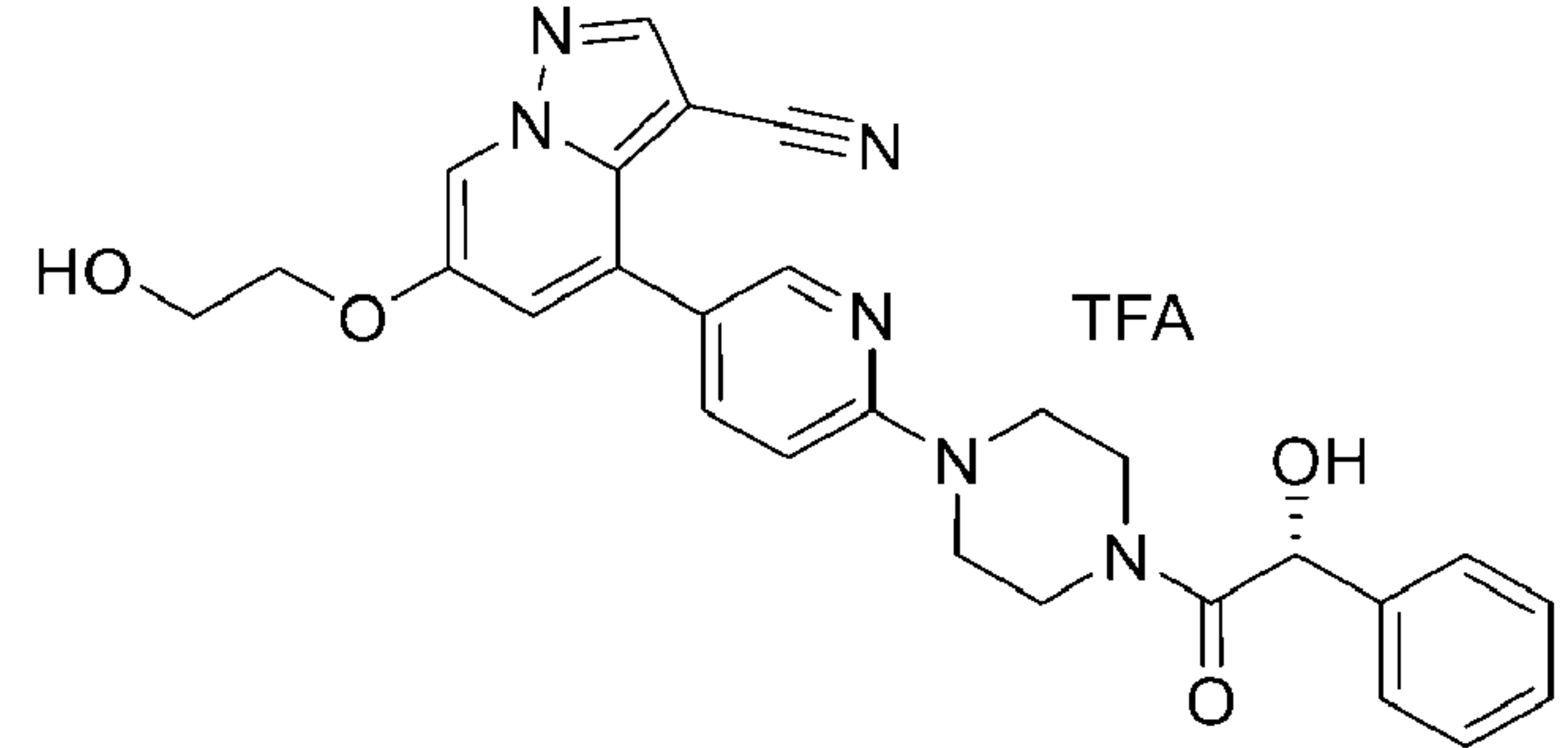
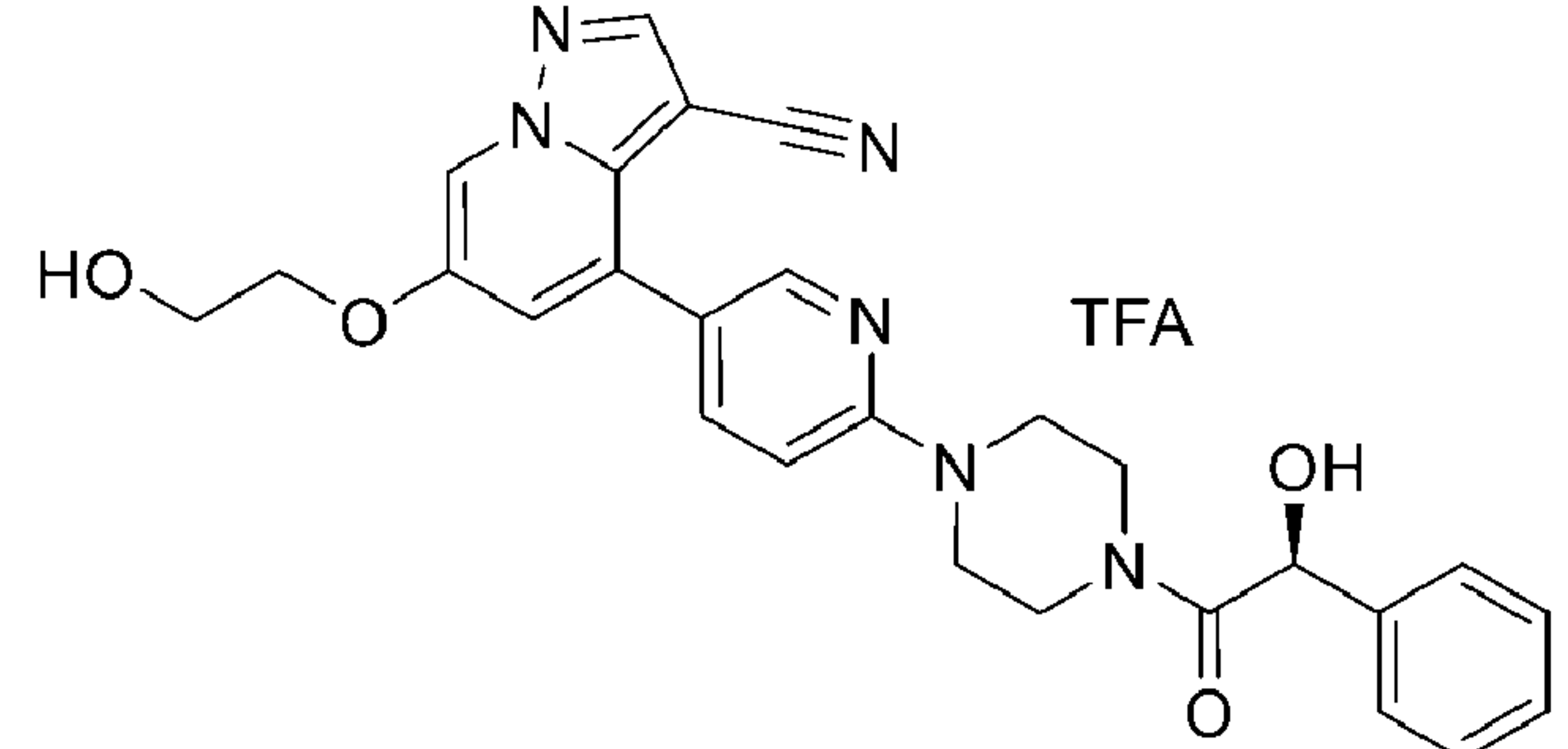
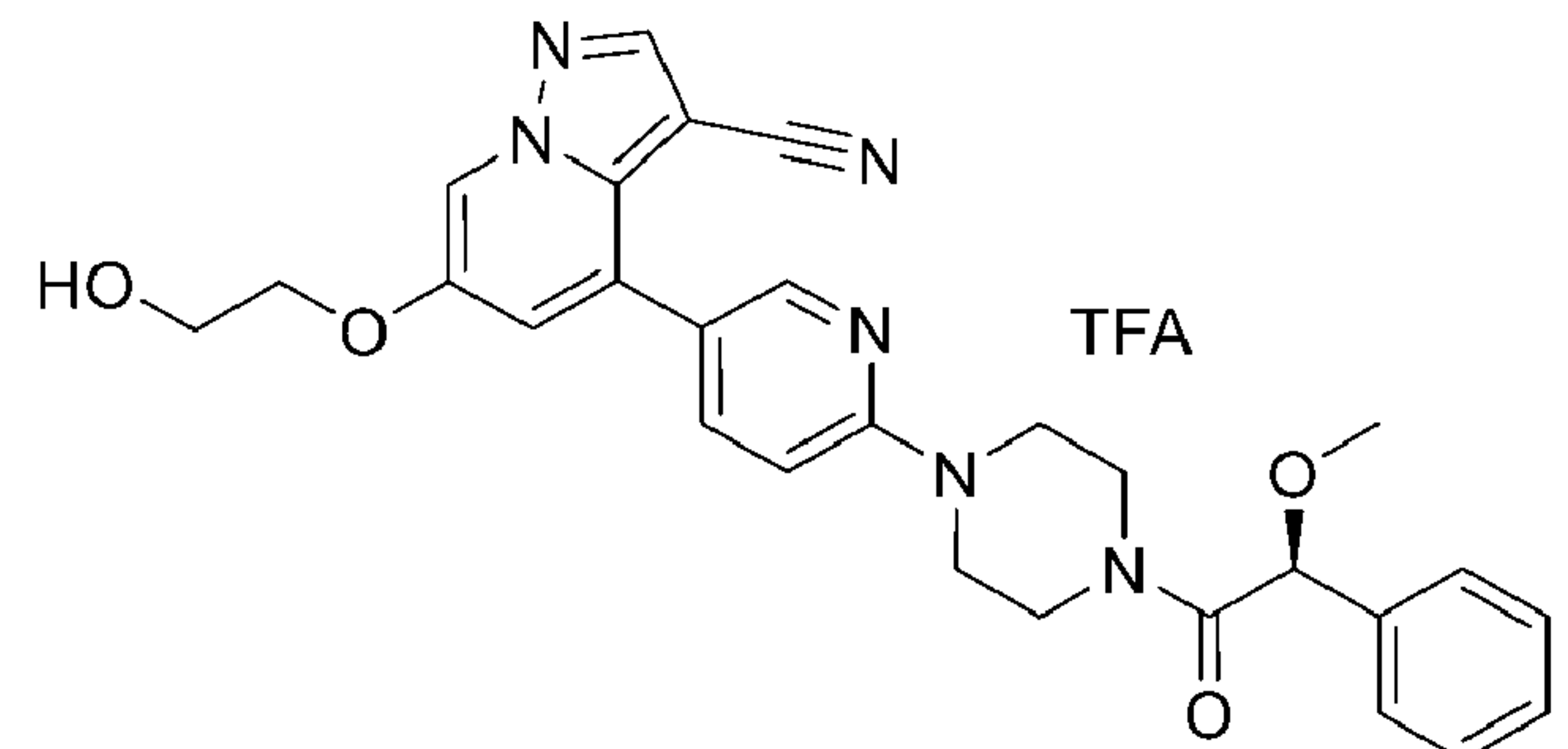
(R)-6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(4-(2-甲氧基-2-苯乙基)吡咯-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(吡咯-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P23；20 mg，0.050 mmol)、(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸(9.12 mg，0.0549 mmol)、HATU (20.9 mg，0.0549 mmol)及DIEA (34.9 μ L，0.200 mmol)於DCM (249 μ L)中的溶液在環境溫度下攪拌1小時。真空濃縮混合物，且接著藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物(18 mg，58%產率)。MS (apci) m/z = 513.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ : 8.38 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.68 (dd,

1H, J=8.6, 2.3 Hz), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.20 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.82 (d, 1H, J=9.0 Hz), 5.20 (s, 1H), 4.12 (t, 2H, J=4.3 Hz), 3.89 (t, 2H, J=4.3 Hz), 3.75-3.46 (m, 7H), 3.41 (s, 5H), 3.21-3.16 (m, 1H)。

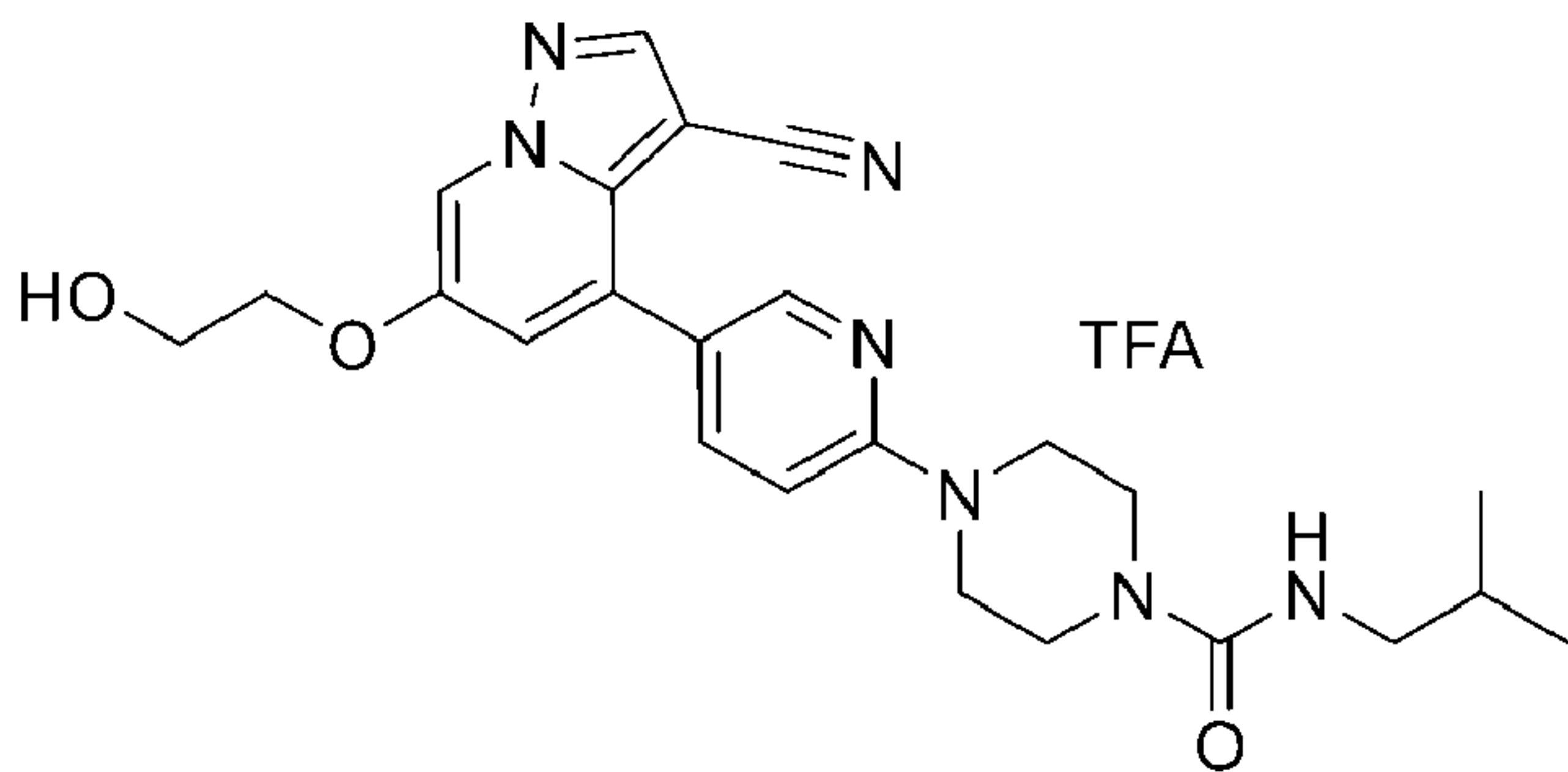
表F中之化合物係使用與針對**實例99**之合成所述類似的方法、用適當羧酸置換(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出各種化合物。大部分層析條件引起標題化合物之2,2,2-三氟乙酸鹽之分離。

表F

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
100		(R)-4-(6-(4-(2- 羟基 -2- 苯 乙基)吡嗪-1-基)吡啶-3- 基)-6-(2-羟基乙氧基)吡 啶并[1,5-a]吡啶-3- 甲腈 2,2,2-三氟乙酸鹽	498.8 (M+H)
101		(S)-4-(6-(4-(2- 羟基 -2- 苯 乙基)吡嗪-1-基)吡啶-3- 基)-6-(2-羟基乙氧基)吡 啶并[1,5-a]吡啶-3- 甲腈 2,2,2-三氟乙酸鹽	498.8 (M+H)
102		(S)-6-(2-羟基乙氧基)-4- (6-(4-(2- 甲氧基 -2- 苯乙 基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基) 吡啶并[1,5-a]吡啶 -3- 甲 腈2,2,2-三氟乙酸鹽	512.8 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
103		(R)-4-(6-(4-(2- 羥基 -3- 甲基丁醯基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽	464.8 (M+H)
104		(S)-4-(6-(4-(2- 羥基 -3- 甲基丁醯基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽	464.9 (M+H)

實例105

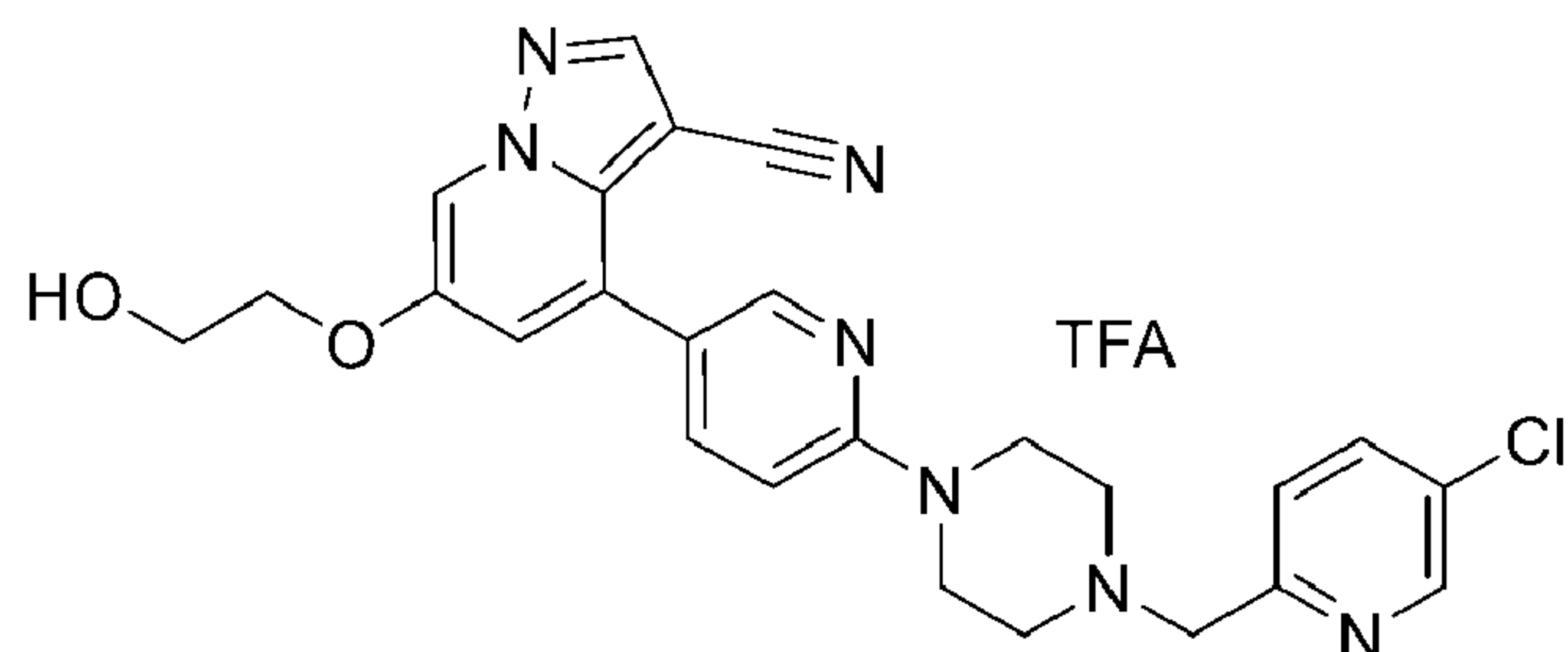


4-(5-(3- 氰基-6-(2-羥基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-異丁基吡嗪-1-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽

6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(吡嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P23；11 mg，0.027 mmol)及DIEA (24.0 μL，0.137 mmol)於DMA (549 μL)中的冷(0℃)溶液用氯甲酸4-硝基苯酯(5.81 mg，0.0288 mmol)處理。在0℃攪拌混合物1小時之後，添加異丁胺(10.0 mg，0.137 mmol)。在80℃攪拌混合物1天，隨後引入額外的異丁胺(10 mg，0.137 mmol)。混合物在80℃攪拌額外4小時，冷卻至環境溫度，用MeOH稀釋且直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶

離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物(10 mg，63%產率)。MS (apci) $m/z = 463.9$ (M+H)。

實例106

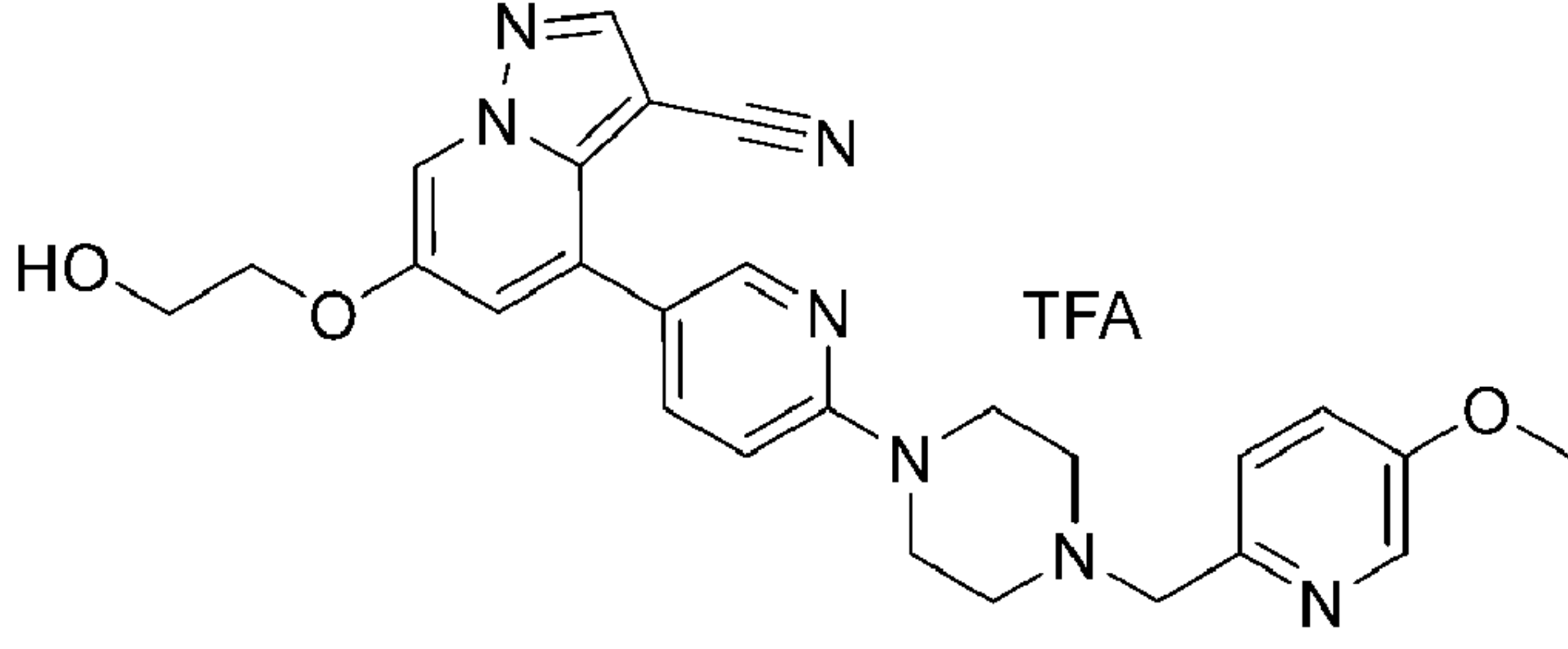
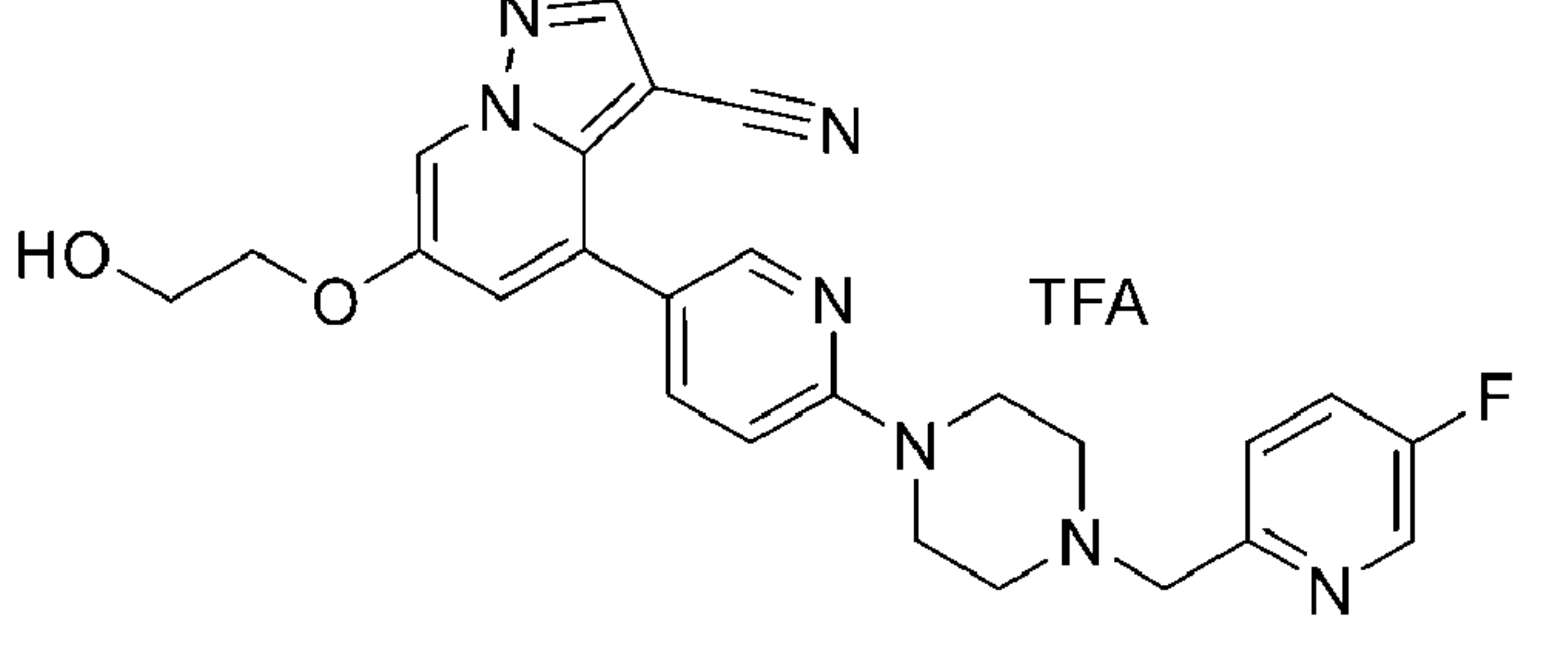


4-(6-(4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

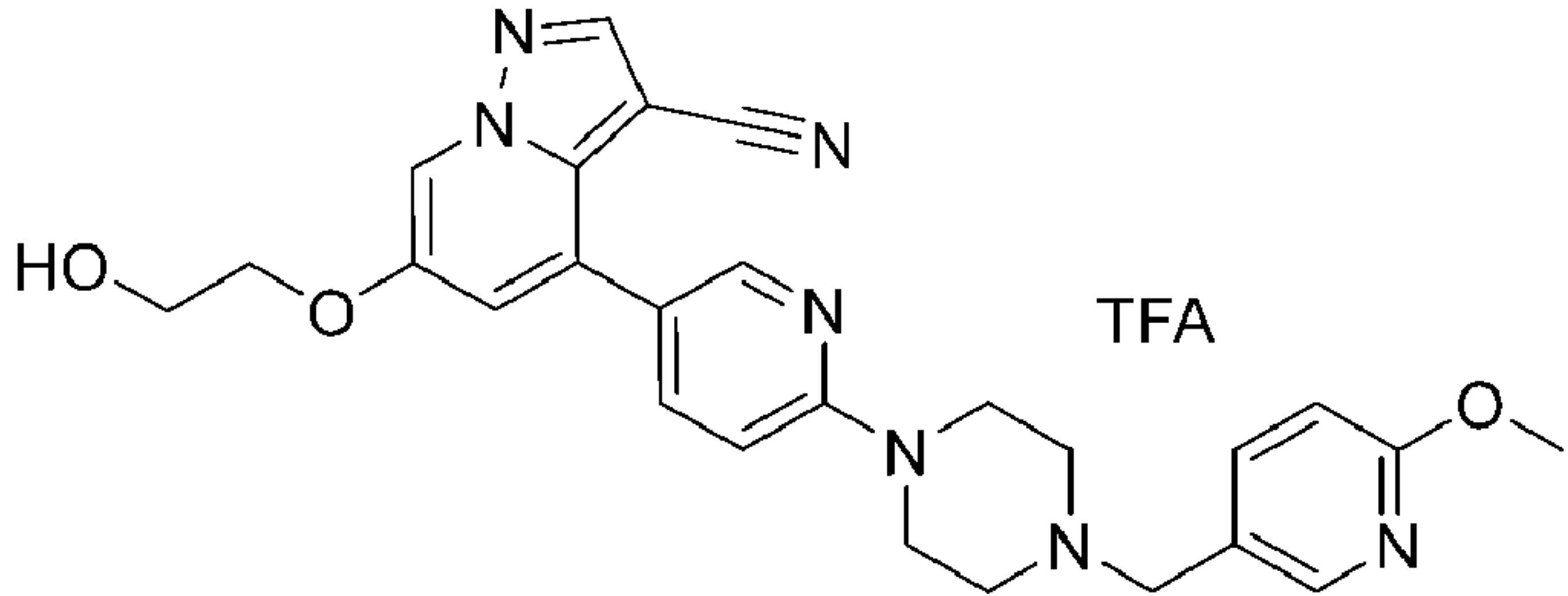
6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P23；11.6 mg，0.0289 mmol)、5-氯吡啶甲醛(8.19 mg，0.0579 mmol)及NaBH(AcO)₃ (18.4 mg，0.0868 mmol)於DCE (579 μ L)中的溶液在環境溫度下攪拌1天。所得反應混合物用MeOH稀釋，經由微米過濾器過濾且藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈2,2,2-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(16.9 mg，97%產率)。MS (apci) $m/z = 490.1$ (M+H)。

表G中之化合物係使用與針對**實例106**之合成所述類似的方法、用適當醛置換5-氯吡啶甲醛來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出各種化合物。大部分層析條件引起標題化合物之2,2,2-三氟乙酸鹽之分離。

表G

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
107		6-(2-羟基乙氧基)- 4-(6-(4-((5-甲氧基 吡啶-2-基)甲基)哌 嗪-1-基)吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶- 3-甲腈2,2,2-三氟乙 酸鹽	486.2 (M+H)
108		4-(6-(4-((5-氟吡啶- 2-基)甲基)哌嗪-1- 基)吡啶-3-基)-6-(2- 羟基乙氧基)吡唑并 [1,5-a]吡啶-3-甲腈 2,2,2-三氟乙酸鹽	474.2 (M+H)

實例109



6-(2-羟基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

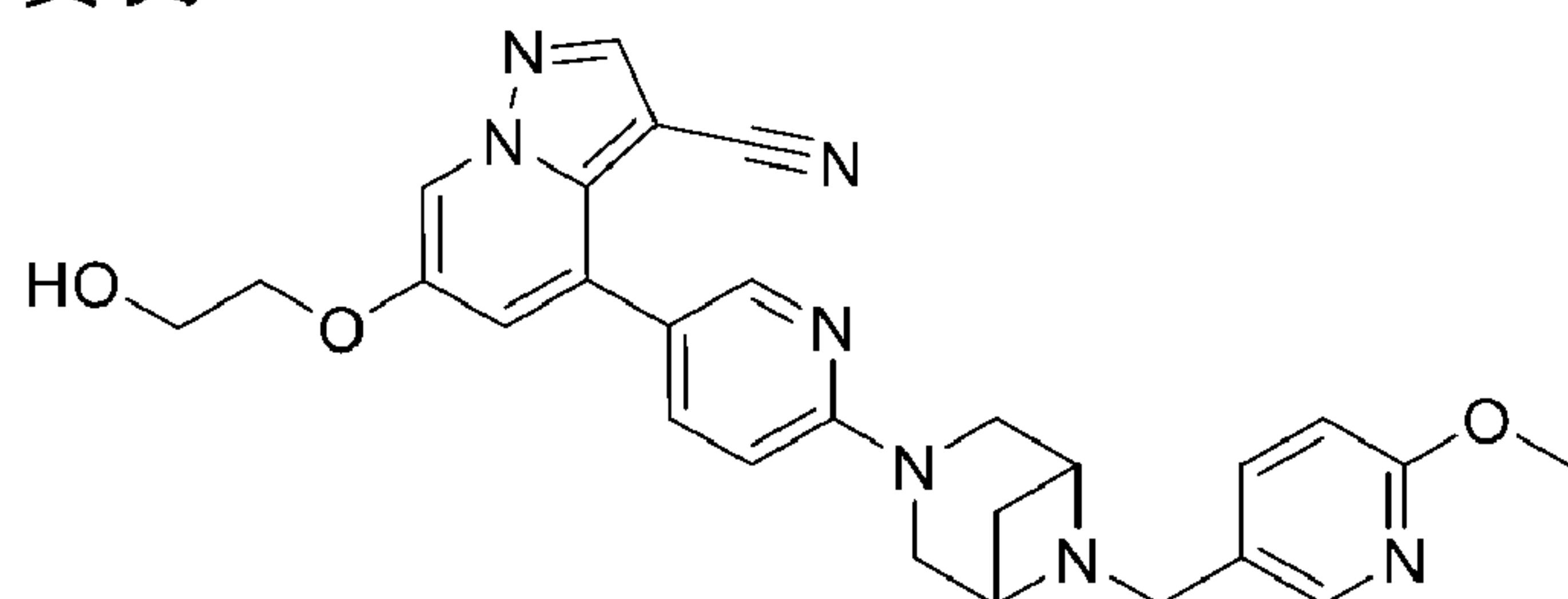
步驟1：製備6-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。6-羟基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物P24；9.5 mg，0.017 mmol)、(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(5.1 mg，0.022 mmol)及K₂CO_{3(s)}(8.9 mg，0.065 mmol)於DMF (108 μL)中的混合物在50℃攪拌1天。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(0-100%

EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(12 mg，93%產率)。

MS (apci) m/z = 600.8 (M+H)。

步驟2：製備6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽。6-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(12 mg，0.020 mmol)於THF (2 mL)中的溶液用TBAF (100 μ L，0.10 mmol)處理，在環境溫度下攪拌3天。過濾所得懸浮液且用MeOH洗滌固體。濃縮濾液且藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈2,2,2-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(6.8 mg，57%產率)。MS (apci) m/z = 485.8 (M+H)。

實例110



6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

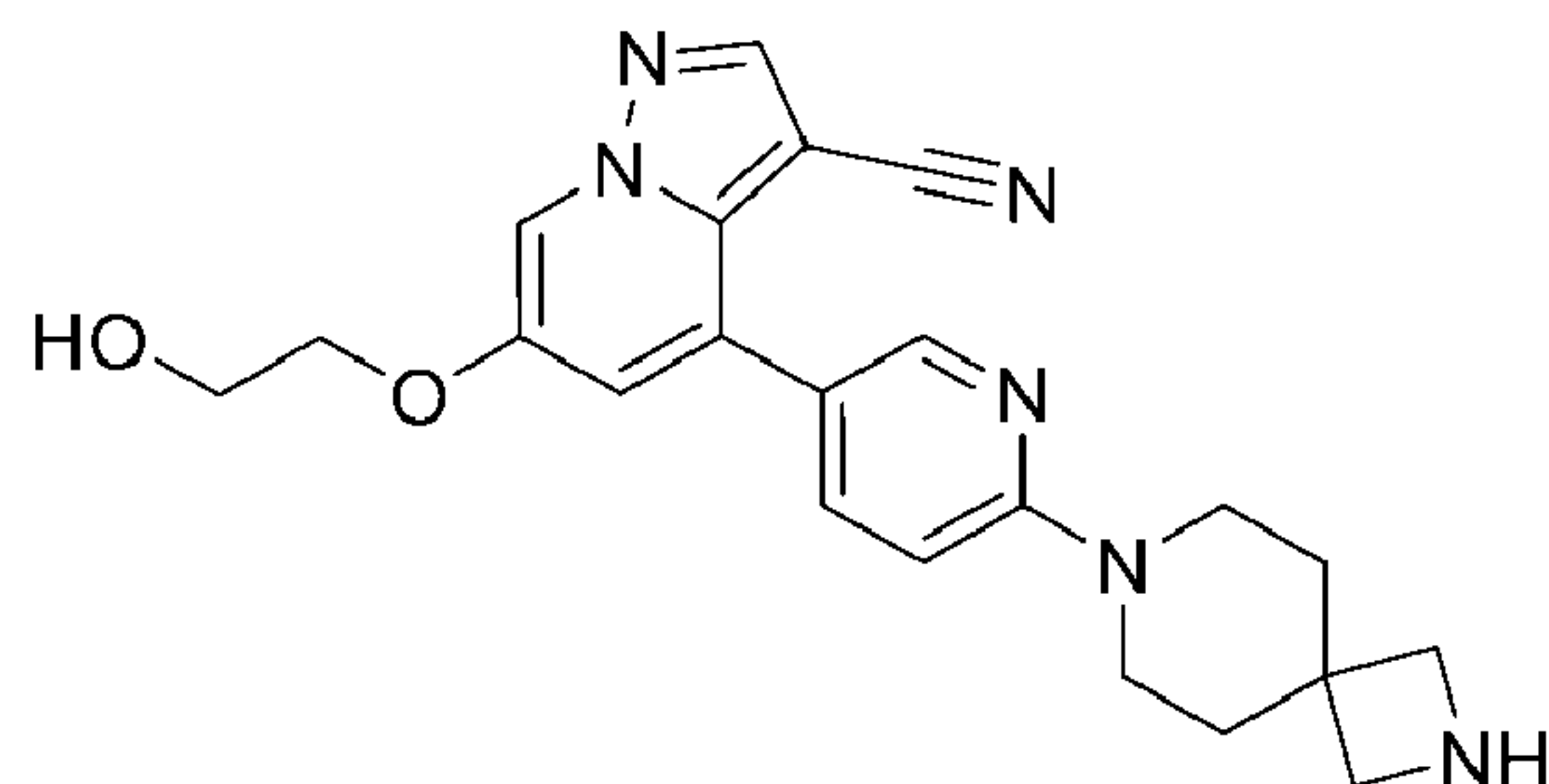
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P27；17 mg，0.045 mmol)於DCE (226 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(12 mg，0.090 mmol)及NaBH(AcO)₃ (29 mg，0.14 mmol)處理。在環境溫度下攪拌3小時之後，真空濃縮反應混合物且藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(2.7 mg，12%產率)。MS (apci) m/z

= 498.2 (M+H) 。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.66 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, J=2.7 Hz), 8.04 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.81 (dd, 1H, J=9.0, 2.7 Hz), 7.65 (dd, 1H, J=8.6, 2.3 Hz), 7.26 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.76 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.73 (d, 1H, J=8.6 Hz), 4.93 (t, 1H, J=5.5 Hz), 4.11 (t, 2H, J=4.7 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.73 (m, 3H), 3.69 (br s, 1H), 3.64 (d, 2H, J=5.9 Hz), 3.51 (br d, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.55 (d, 1H, J=8.6 Hz) 。

表H中之化合物係使用與針對**實例110**之合成所述類似的方法、用適當醛置換6-甲氧基菸鹼醛來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出各種化合物。

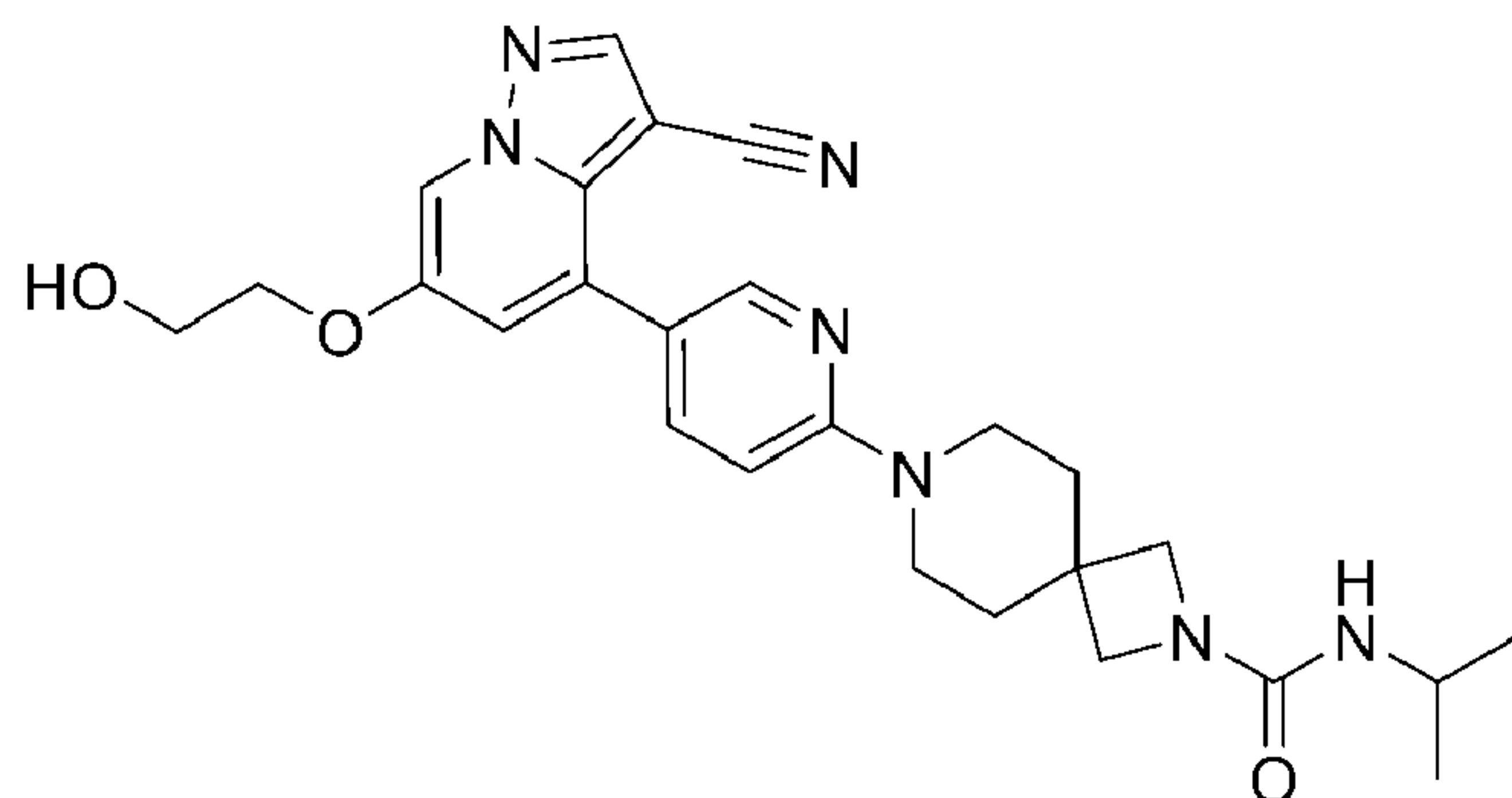
表H

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
111		4-(6-(6-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	502.2 (M+H)
112		6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-(吡啶-2-基甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	468.2 (M+H)

實例113

4-(6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

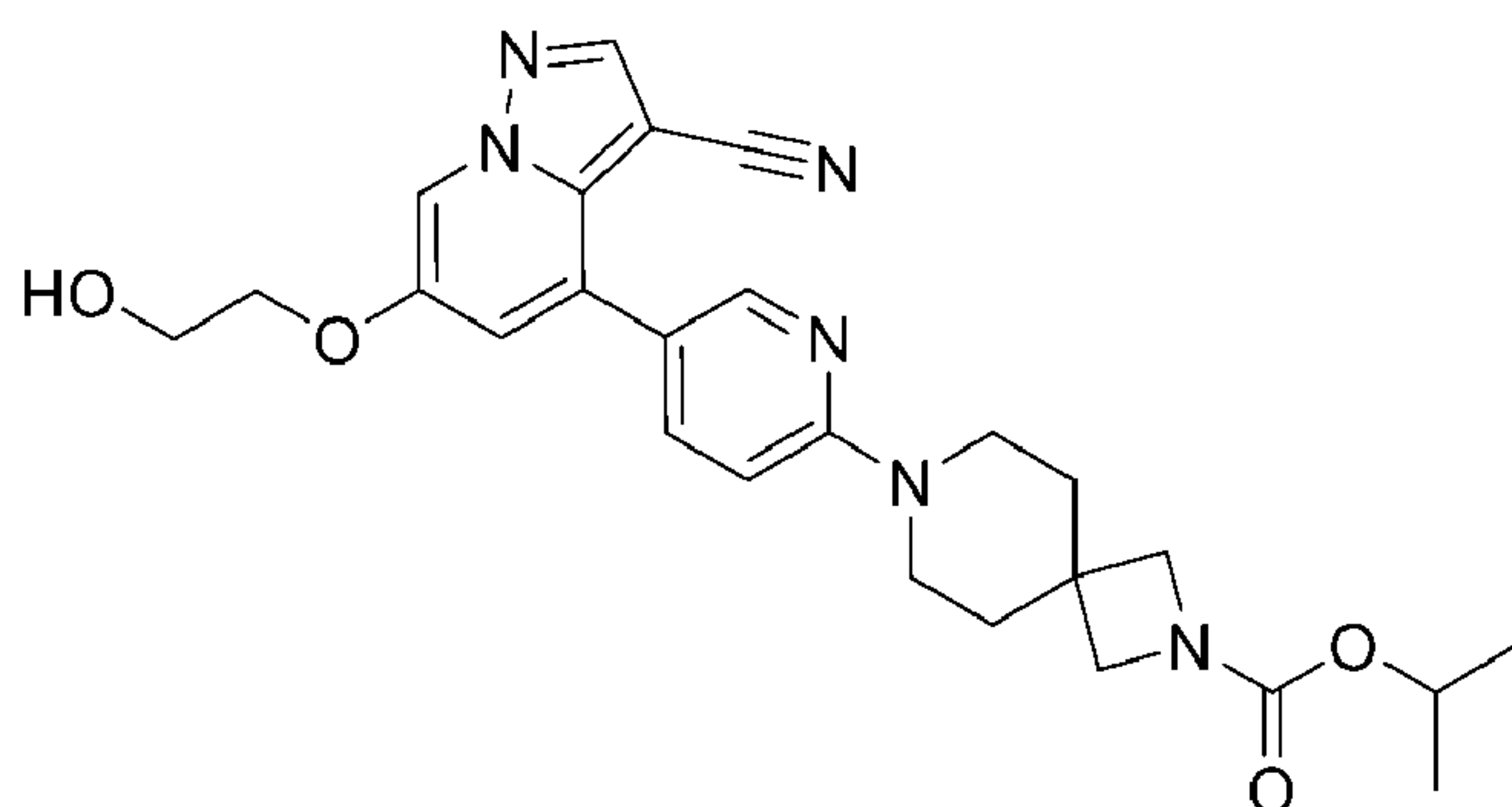
在微波容器中，6-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P26；150 mg，0.364 mmol)及2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(247 mg，1.09 mmol)於DMSO (2.5 mL)中的懸浮液在125℃經受微波照射1小時。使反應混合物分配於水與DCM之間且用DCM萃取。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。將殘餘物溶解於DCM (2 mL)中且用4 N HCl之二噁烷(2 mL)處理。在環境溫度下攪拌隔夜後，真空濃縮混合物。藉由二氧化矽層析(0-100% [20% MeOH + 2% NH₄OH]/DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(115 mg，78%產率)。MS (apci) m/z = 405.2 (M+H)。

實例114

7-(5-(3-氰基-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-異丙基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲醯胺

4-(6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例113** ; 20 mg , 0.049 mmol)於無水DMSO (246 μ L)中的溶液依序用DIEA (26 μ L , 0.15 mmol)及2-異氰酸酯基丙烷(4.2 mg , 0.049 mmol)處理且在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)且接著藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物之TFA鹽。將該鹽溶解於MeOH中且經由Agilent PL-HCO3 MP SPE管過濾以中和，且真空濃縮濾液，純淨地得到標題化合物(9.1 mg , 38%產率)。MS (apci) m/z = 490.2 (M+H)。

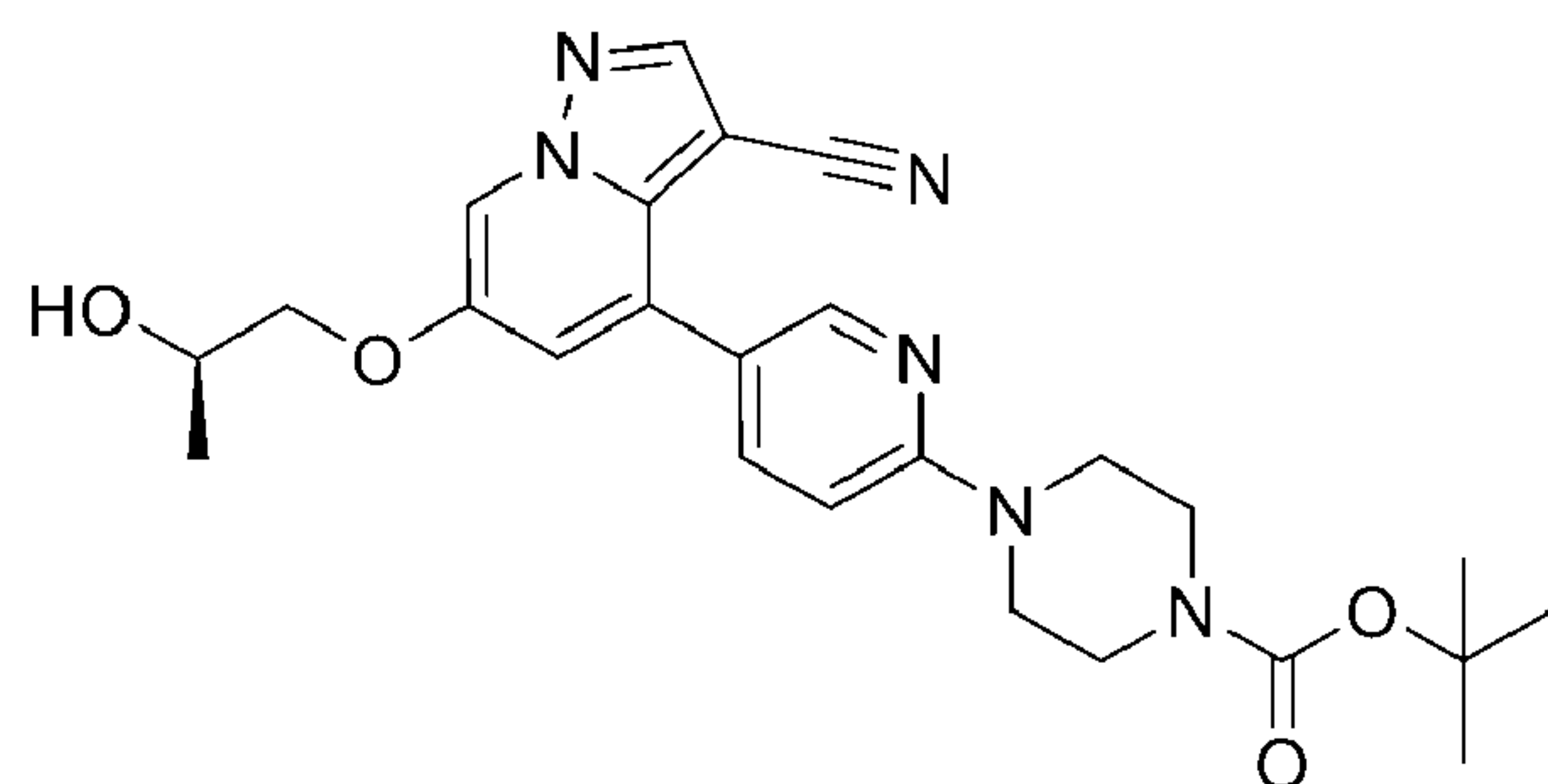
實例115



7-(5-(3-氰基-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸異丙酯

4-(6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例113** ; 20 mg , 0.049 mmol)於DCM (247 μ L)中的溶液依序用DIEA (43.2 μ L , 0.247 mmol)及氯甲酸異丙酯(7.70 μ L , 0.0544 mmol)處理且在環境溫度下攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物，且殘餘物藉由二氧化矽層析(0-15% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(6.7 mg , 28%產率)。MS (apci) m/z = 491.2 (M+H)。

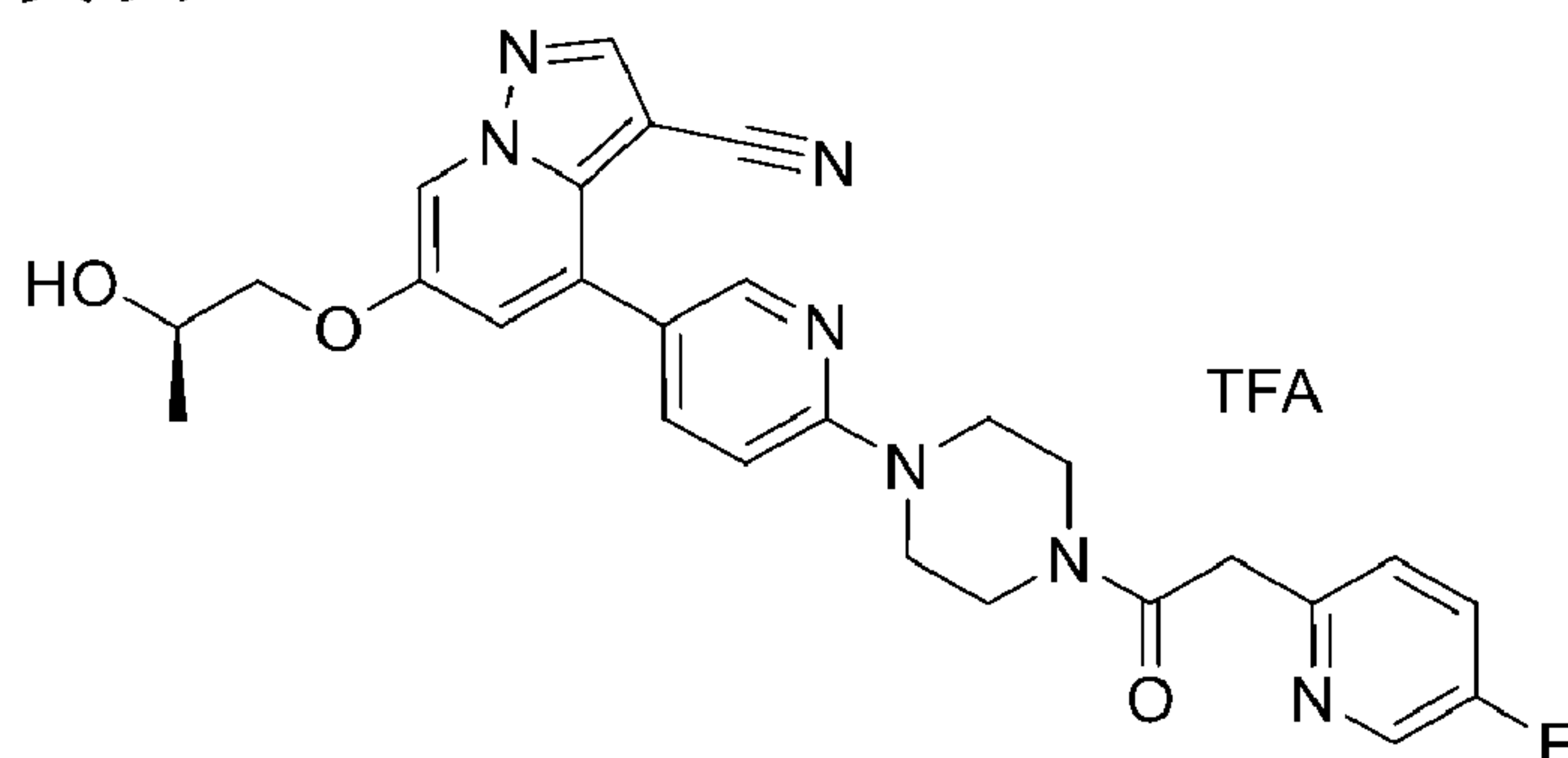
實例116



(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；200 mg，0.476 mmol)於DMF (5 mL)中的溶液依序用 $K_2CO_{3(s)}$ (328.7 mg，2.378 mmol)及(R)-2-甲基環氧乙烷(166.6 μ L，2.378 mmol)處理。在40℃攪拌22小時之後，用額外的(R)-2-甲基環氧乙烷(166.6 μ L，2.378 mmol)處理反應混合物且將反應溫度提高至50℃。添加(R)-2-甲基環氧乙烷之另一等分試樣(166.6 μ L，2.378 mmol)，且在50℃攪拌混合物3天。將所得混合物冷卻至環境溫度，接著直接藉由C18逆相層析(5-90% ACN:水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(121.5 mg，53%產率)。MS (apci) m/z = 479.2 (M+H)。

實例117

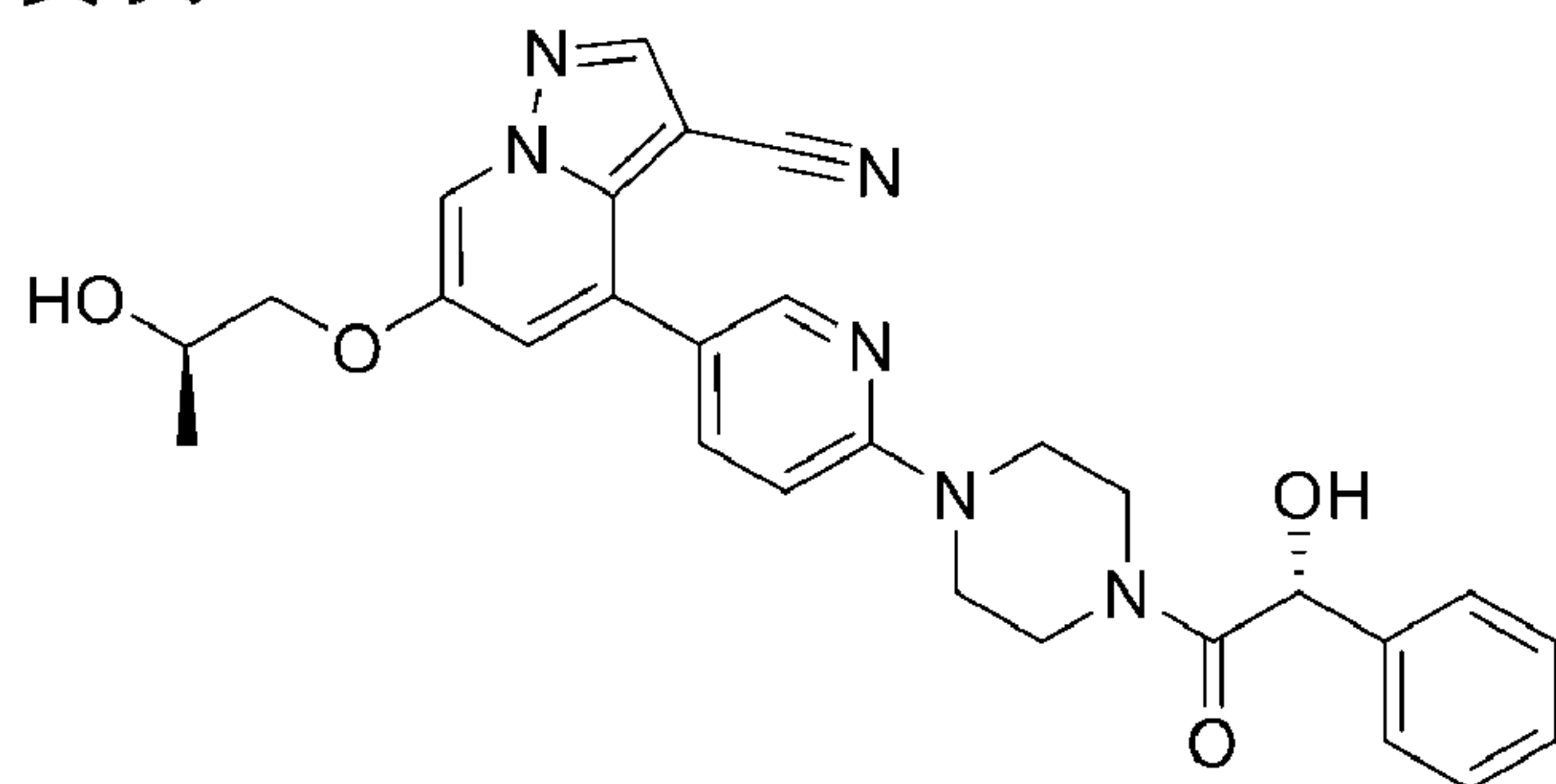


(R)-4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

(R)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P28；7.2 mg，0.017 mmol)、2-(5-氟吡啶-2-基)乙

酸(4.04 mg, 0.0260 mmol)及DIEA (15.2 μ L, 0.0868 mmol)於DCM (347 μ L)中的溶液用HATU (7.26 mg, 0.0191 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。二醯化產物(MS (apci) m/z =652)之形成需要在MeOH中用 $K_2CO_{3(s)}$ (328.7 mg, 2.378 mmol)處理混合物。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，接著藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)過濾及純化，純淨地得到呈2,2,2-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(10 mg, 92%產率)。MS (apci) m/z = 516.8 (M+2)。

實例118



4-(6-(4-((R)-2-羥基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

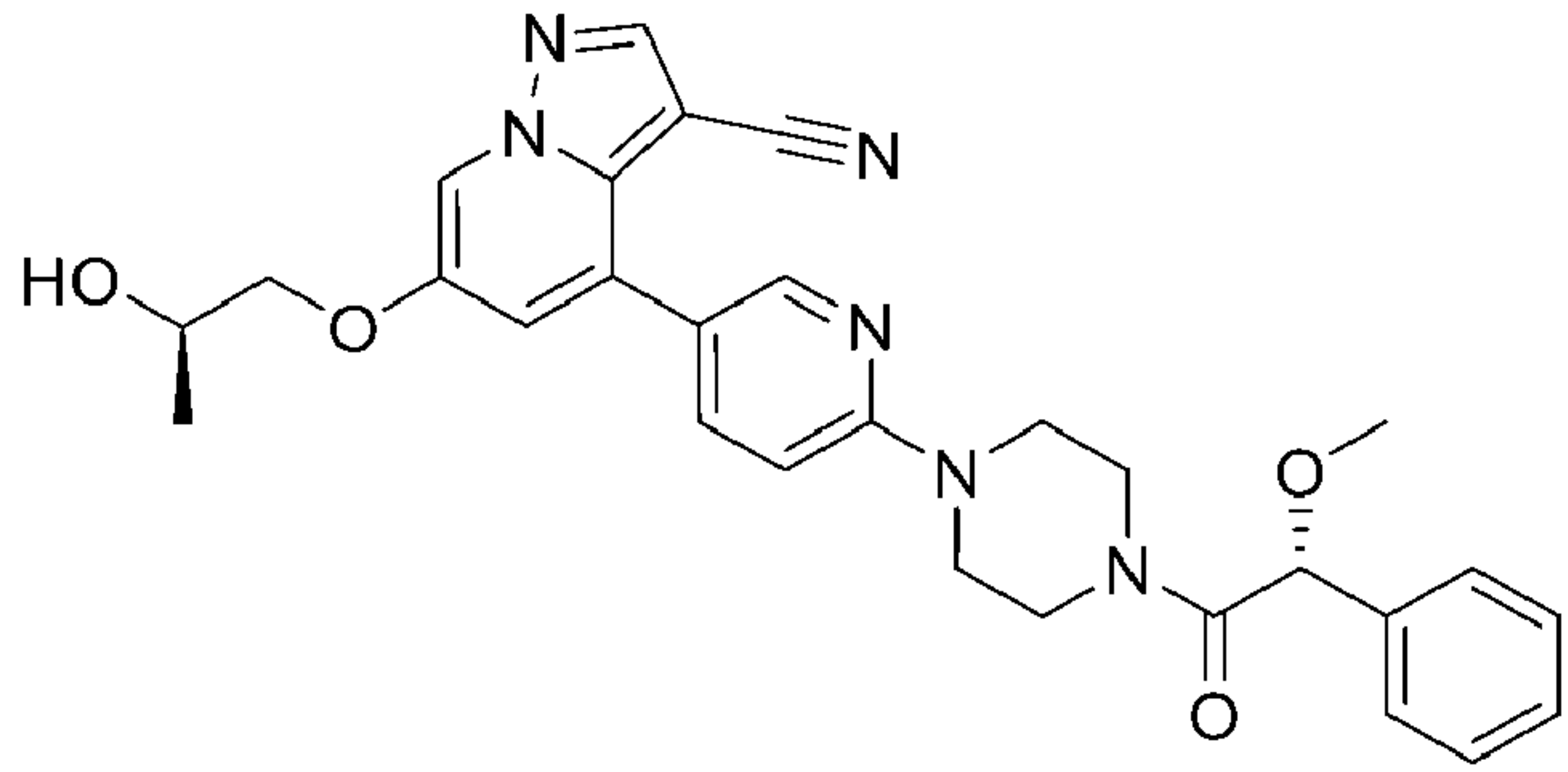
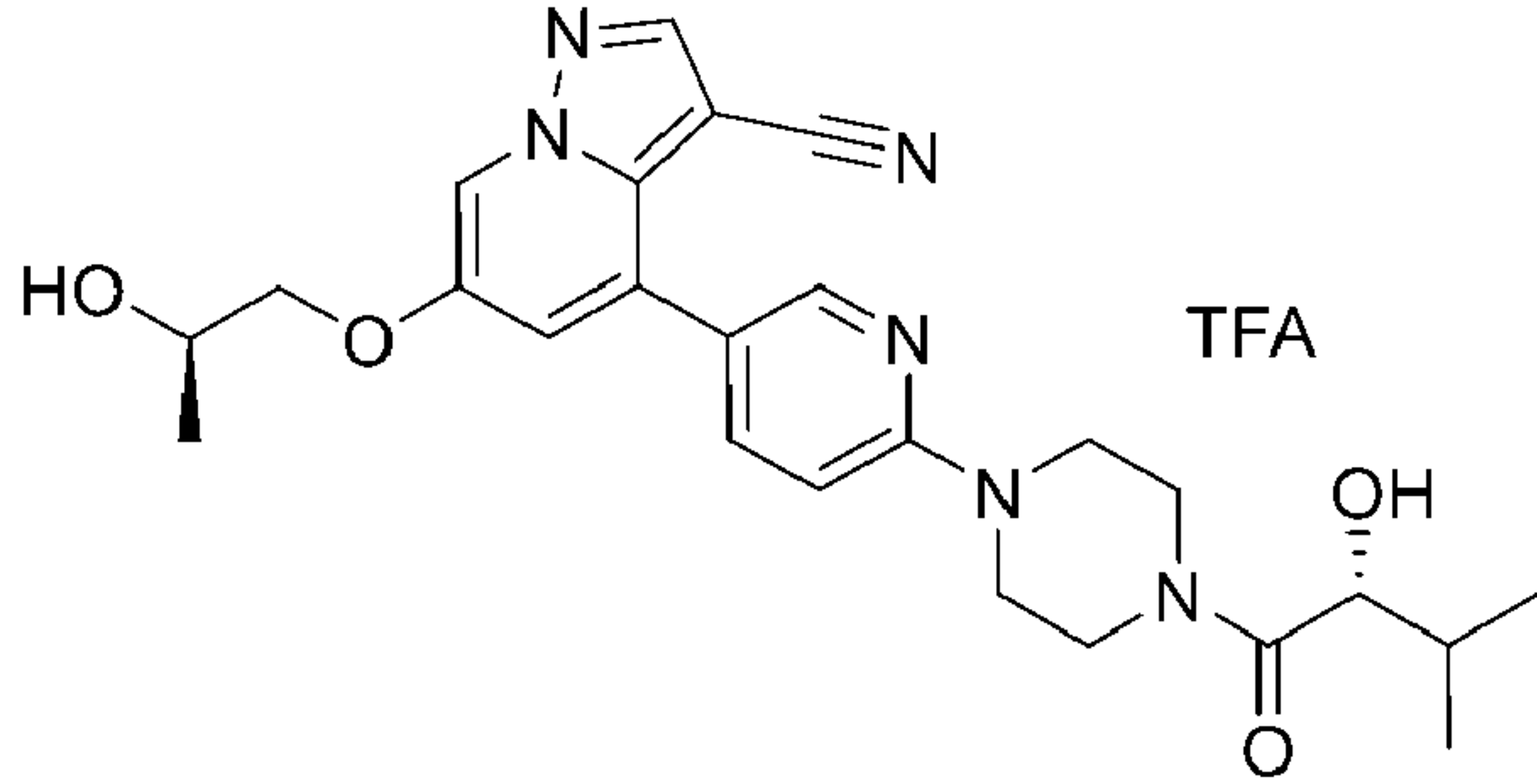
(R)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P28; 100 mg, 0.241 mmol)、D-(-)-杏仁酸(45.8 mg, 0.301 mmol)及DIEA (210 μ L, 1.21 mmol)於DCM (1.21 mL)中的溶液用HATU (110 mg, 0.289 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。過濾反應混合物，且濾液藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該鹽溶解於DCM及MeOH中且藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(68 mg, 45%產率)。MS (apci) m/z = 512.8 (M+H)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -) δ : 8.31 (s, 1H), 8.17 (s,

1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, J= 9.0 Hz), 5.25 (s, 1H), 4.38 (br m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 1.31 (d, 3H, J=6.2 Hz)。

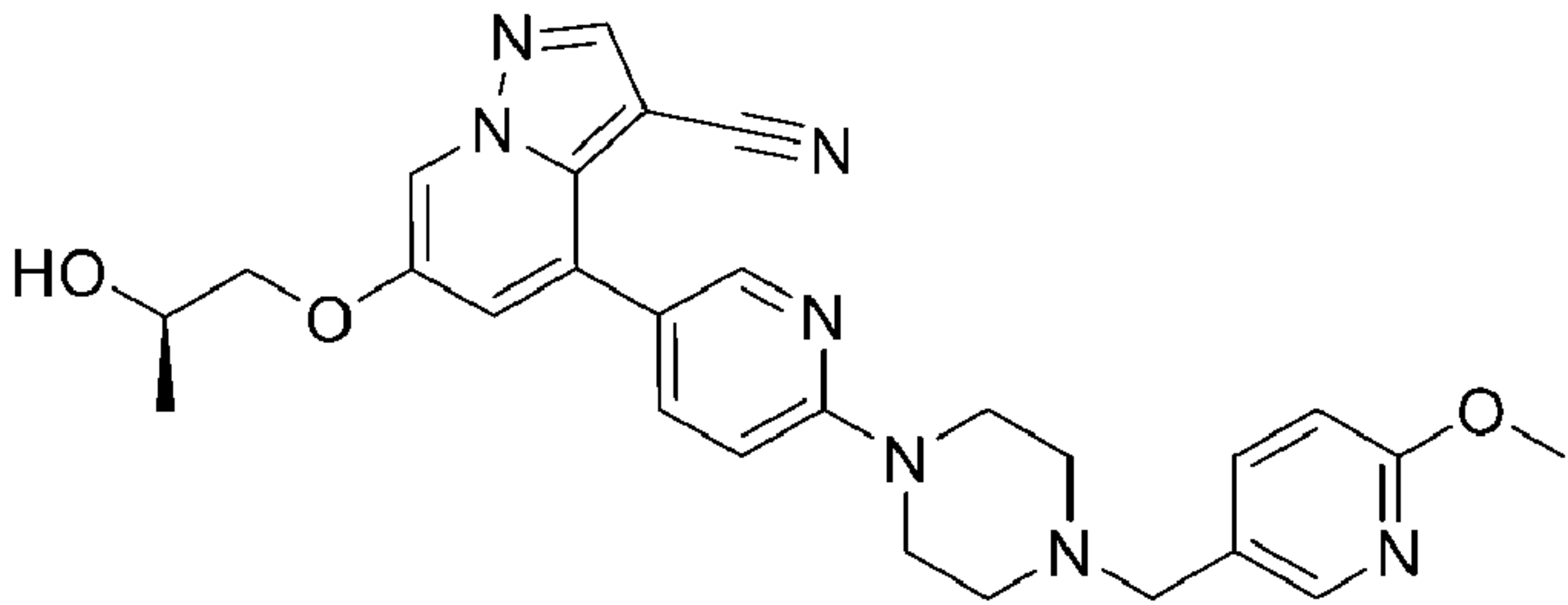
表I中之化合物係使用與針對**實例118**之合成所述類似的方法、用適當醛置換D-(-)-杏仁酸且使用變化量的HATU (1.1-1.25當量)及DIEA (3.5-5當量)來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑進行單一層析純化之後，純淨地分離出各種化合物。一些層析條件引起標題化合物之2,2,2-三氟乙酸鹽之分離。

表I

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
119		4-(6-(4-((R)-2-(4-氟 苯基)-2-羟基乙酯 基)吡啶-1-基)吡啶- 3-基)-6-((R)-2-羟基 丙氧基)吡啶并 [1,5-a]吡啶-3-甲腈	531.2 (M+H)
120		4-(6-(4-((R)-2-(4-氯 苯基)-2-羟基乙酯 基)吡啶-1-基)吡啶- 3-基)-6-((R)-2-羟基 丙氧基)吡啶并 [1,5-a]吡啶-3-甲腈	547.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
121		6-((R)-2-羟基丙氧基)-4-(6-(4-((R)-2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	527.2 (M+H)
122		4-(6-(4-((R)-2-羟基-3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羟基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 2,2,2-三氟乙酸鹽	478.9 (M+H)

實例123

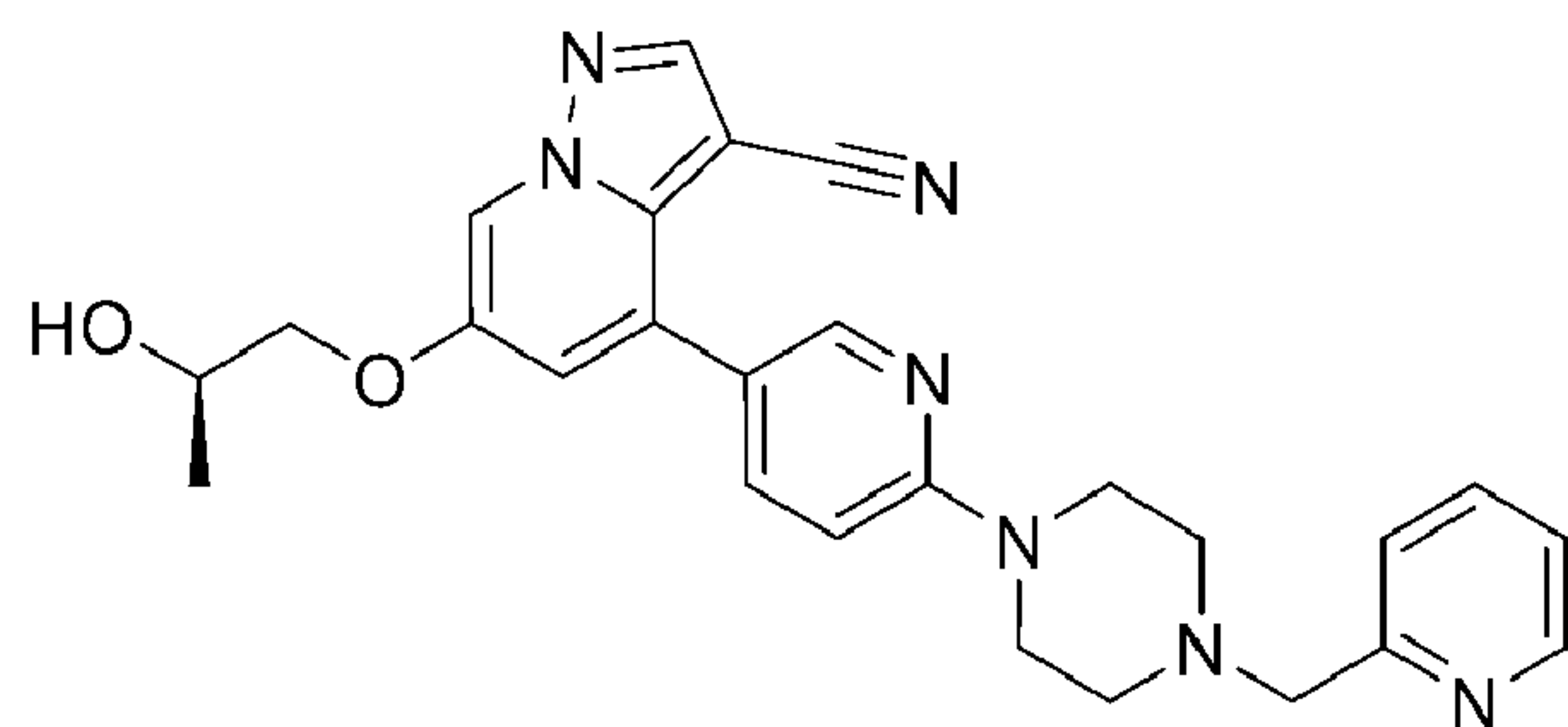


(R)-6-(2-羟基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-6-(2-羟基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P29；15 mg，0.040 mmol)及6-甲氧基菸鹼醛(10.9 mg，0.0793 mmol)於DCE (396 µL)中的溶液用NaBH(AcO)₃ (33.6 mg，0.159 mmol)處理，且在50℃攪拌1天。所得混合物冷卻至環境溫度且直接藉由二氧化矽層析(0-20% DCM/MeOH作為梯度溶離劑)純化。經分離的產物進一步藉由C18逆相層析(5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將TFA鹽溶解於MeOH

中且用 $K_2CO_{3(s)}$ 音波處理。過濾所得懸浮液，且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(6.5 mg，33%產率)。MS (apci) $m/z = 500.2$ (M+H)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d^6$) δ : 8.42 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J=8.3, 2.3$ Hz), 7.71 (dd, 1H, $J=8.2, 2.0$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H, $J = 9.0, 5.4$ Hz), 3.92 (dd, 1H, $J = 9.4, 7.4$ Hz), 3.89 (s, 3H), 3.64-3.62 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.58-2.56 (m, 4H), 1.28 (d, 2H, $J=6.3$ Hz)。

實例124

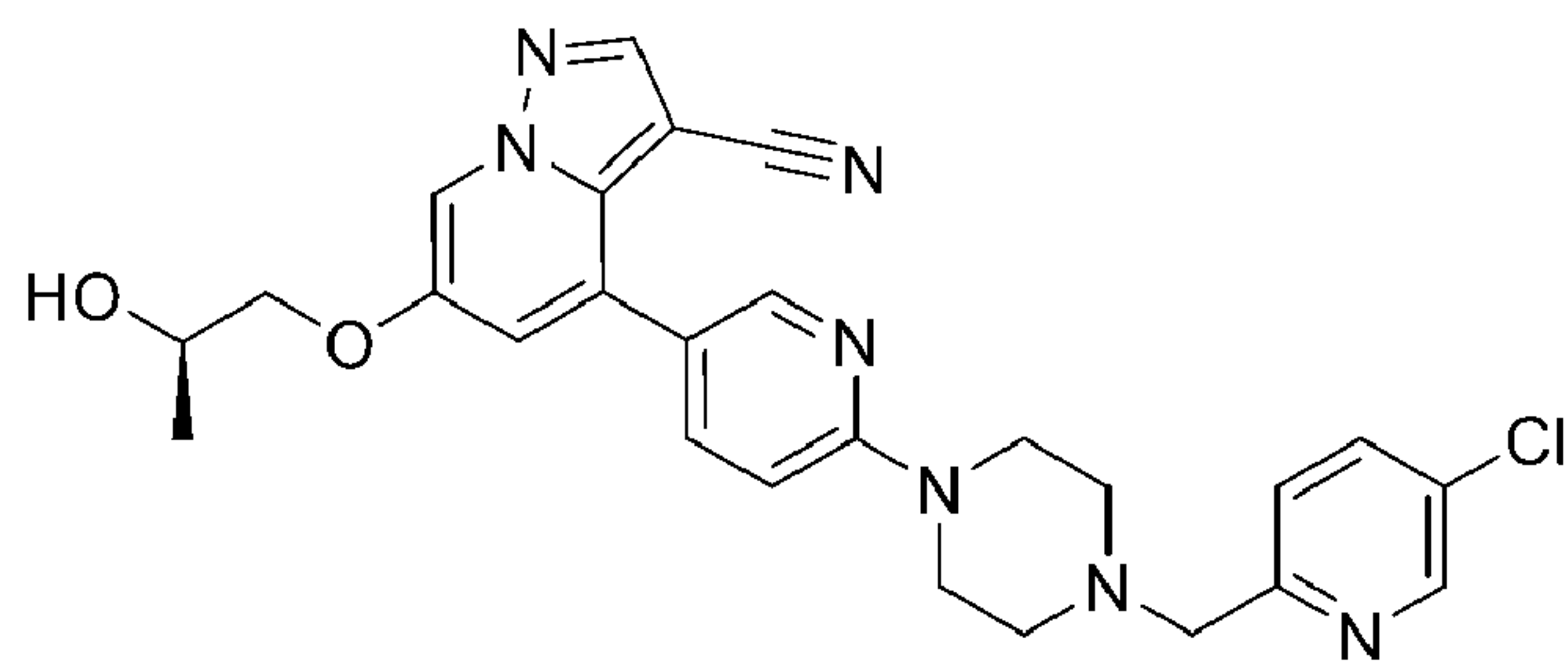


(R)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)

吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P29；15 mg，0.040 mmol)於DCE (396 μ L)及MeOH (5滴)中的溶液用吡啶甲醛(7.6 μ L，0.079 mmol)及 $NaBH(AcO)_3$ (33.6 mg，0.159 mmol)處理。所得混合物在50℃攪拌隔夜，隨後引入額外的 $NaBH(AcO)_3$ (33.6 mg，0.159 mmol)。所得混合物在50℃攪拌額外的2小時，接著冷卻至環境溫度。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(0-20% DCM/MeOH作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(12 mg，64%產率)。MS (apci) $m/z = 470.2$ (M+H)。

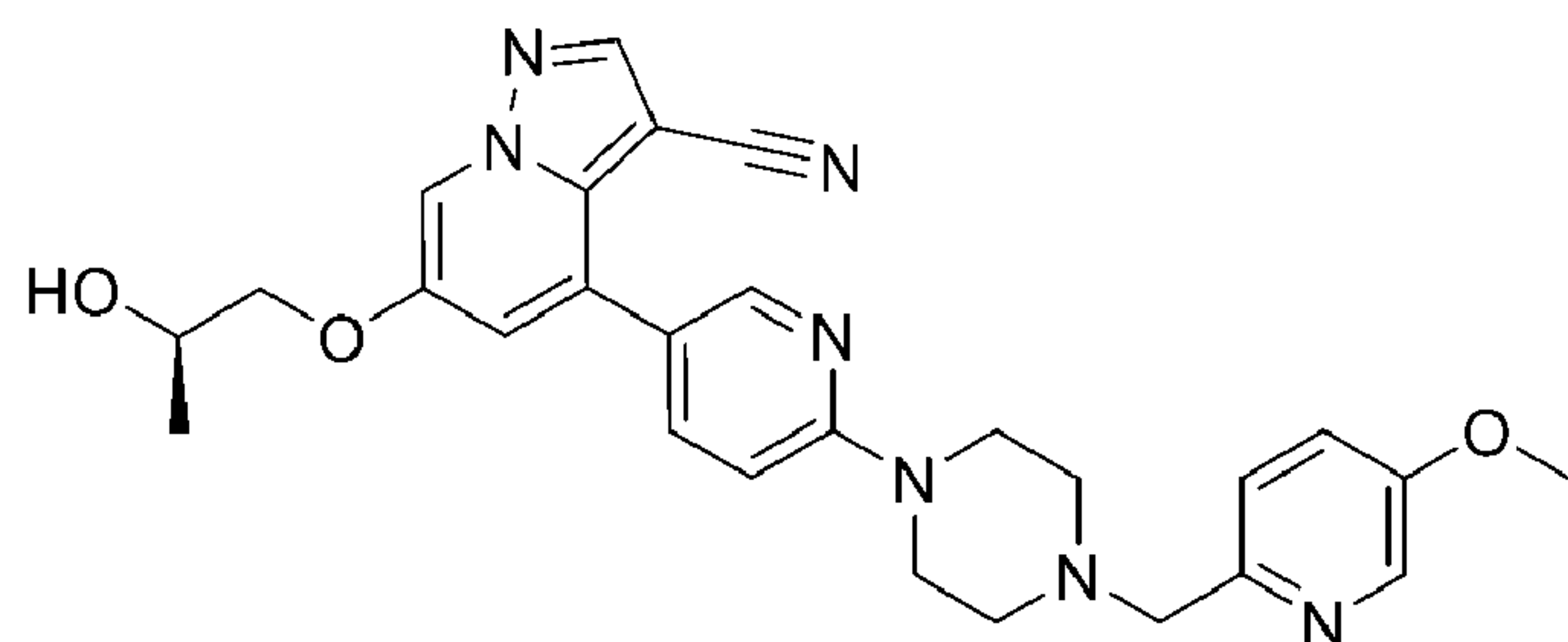
實例125



(R)-4-(6-(4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(**中間物P28** ; 11 mg , 0.027 mmol)、5-氯吡啶甲醛(7.5 mg , 0.053 mmol)及NaBH(AcO)₃ (17 mg , 0.080 mmol)於DCE (530 μL)中的溶液在環境溫度下攪拌1天。所得混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷之逐步梯度、隨後10% MeOH/EtOAc作為溶離劑)純化, 純淨地得到標題化合物(7 mg , 52%產率)。MS (apci) m/z = 504.2 (M+H)。

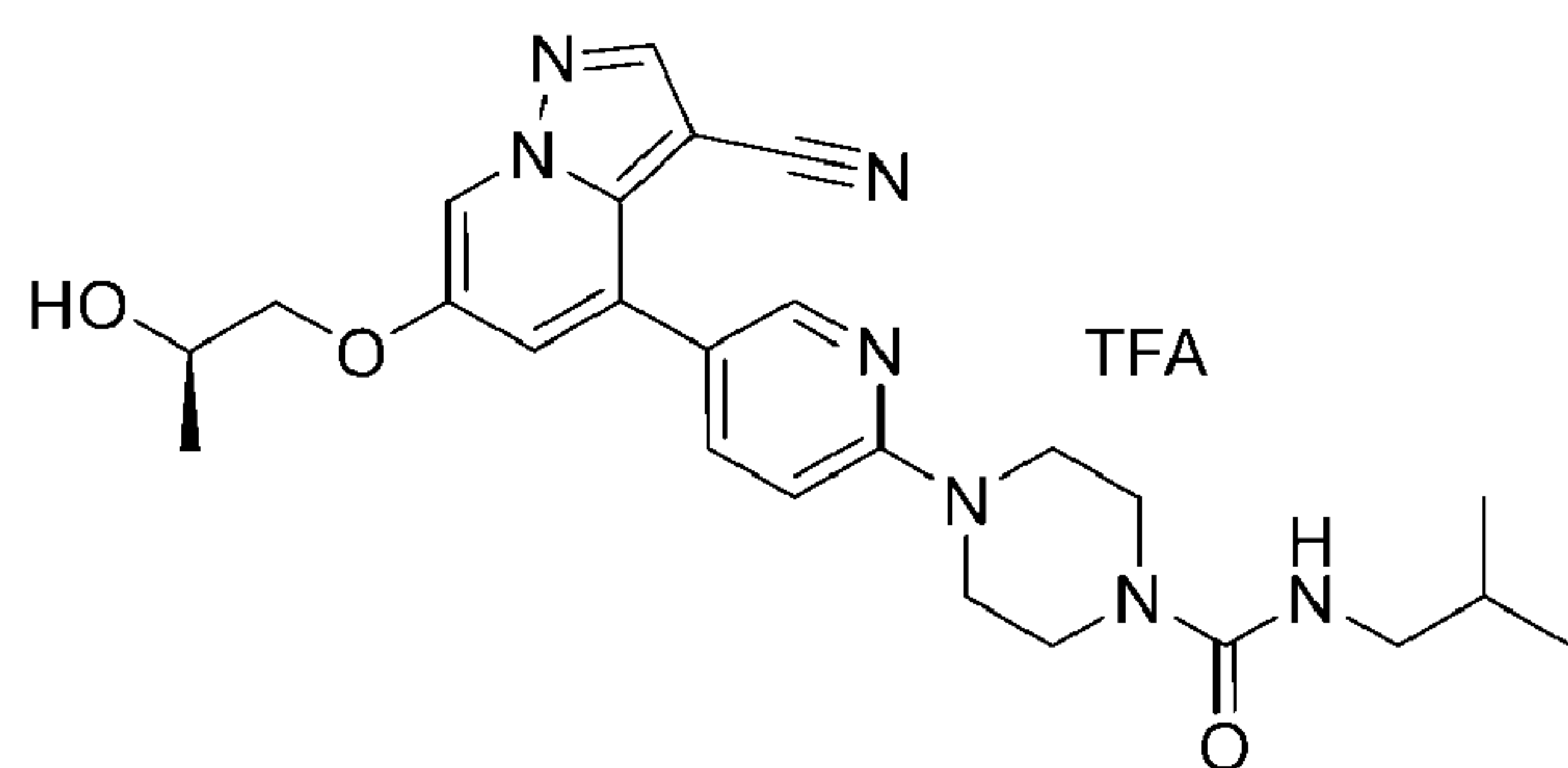
實例126



(R)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(13 mg , 98%產率)係使用與針對**實例125**所述類似的程序、用5-甲氧基吡啶甲醛置換5-氯吡啶甲醛來製備及純化。MS (apci) m/z = 500.2 (M+H)。

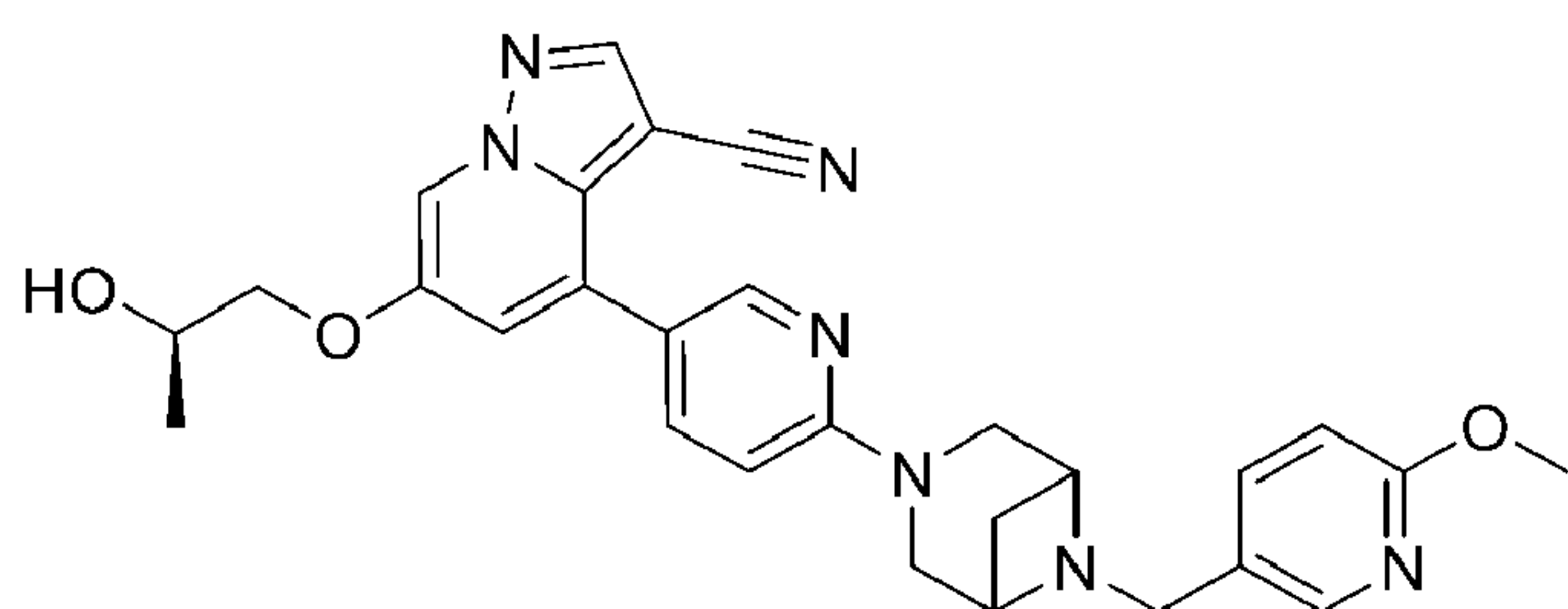
實例127



(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-異丁基哌嗪-1-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽

(R)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P28；15 mg，0.0362 mmol)及DIEA (31.6 μ L，0.181 mmol)於DMA (723 μ L)中的冷(0 $^{\circ}$ C)溶液用氯甲酸4-硝基苯酯(8.74 mg，0.0434 mmol)處理。在0 $^{\circ}$ C攪拌混合物1小時之後，添加異丁胺(13.2 mg，0.181 mmol)。所得混合物在80 $^{\circ}$ C攪拌1天，隨後添加額外的異丁胺(13 mg，0.181 mmol)。在80 $^{\circ}$ C攪拌混合物4小時。所得混合物用MeOH稀釋且直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈2,2,2-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(15.6 mg，73%產率)。MS (apci) m/z = 477.9 (M+H)。

實例128

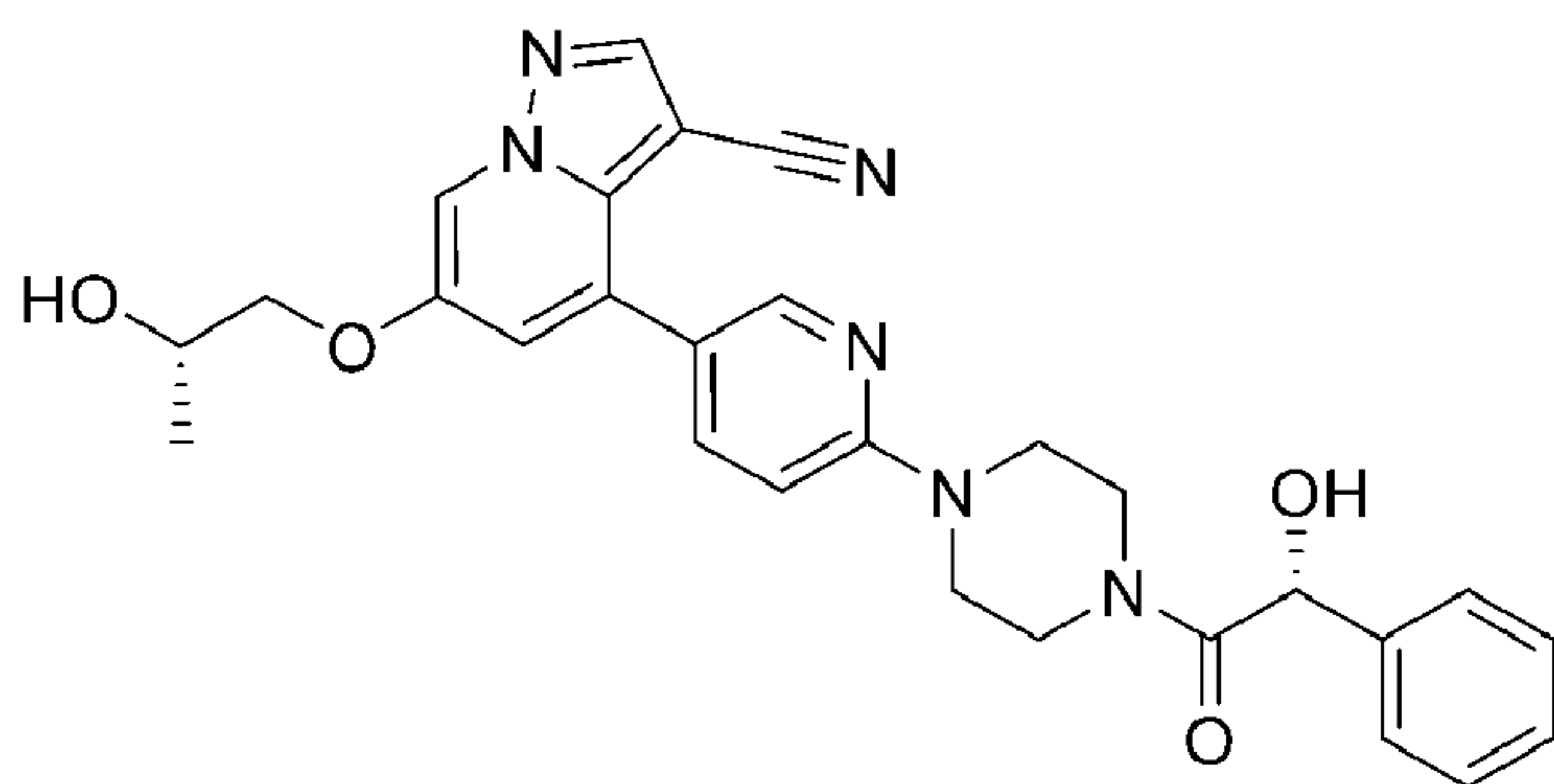


6-((R)-2-羥基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P30；11.8 mg，0.0276

mmol)於DCE (396 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(7.58 mg, 0.0553 mmol)及NaBH(AcO)₃(17.6 mg, 0.0829 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜且接著真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(7 mg, 50%產率)。MS (apci) m/z = 512.2 (M+H)。

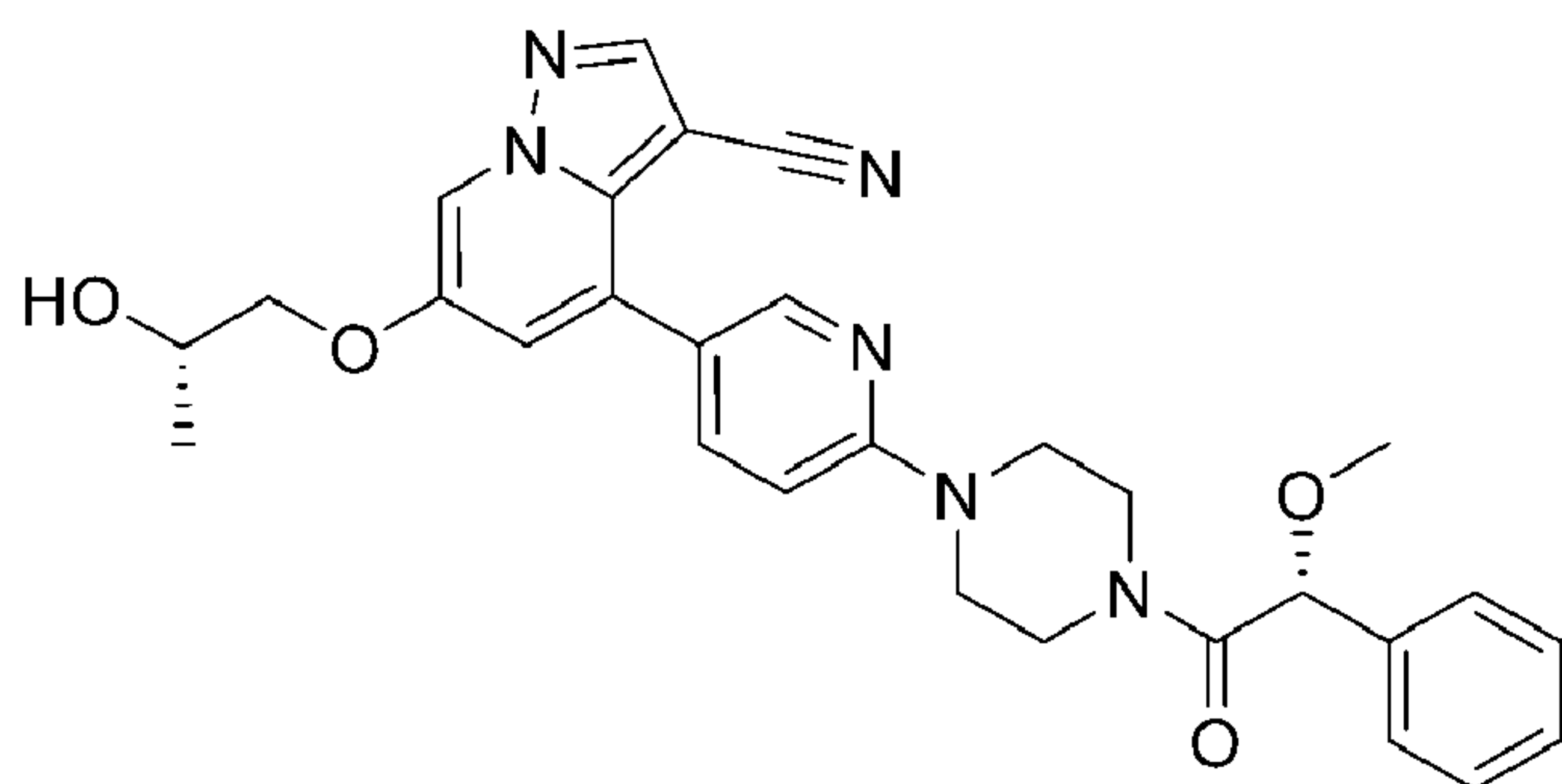
實例129



4-(6-(4-((R)-2-羟基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羟基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-6-(2-羟基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P31; 13.8 mg, 0.0333 mmol)、(R)-2-羟基-2-苯乙酸(5.31 mg, 0.0349 mmol)、DIEA (20.3 μ L, 0.116 mmol)於DCM (333 μ L)中的溶液用HATU (13.9 mg, 0.0366 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物直接裝載至經己烷平衡的急驟管柱上且用0-100% DCM/己烷至0-20% MeOH/DCM梯度溶離，純淨地得到標題化合物(8 mg, 47%產率)。MS (apci) m/z = 513.2 (M+H)。

實例130

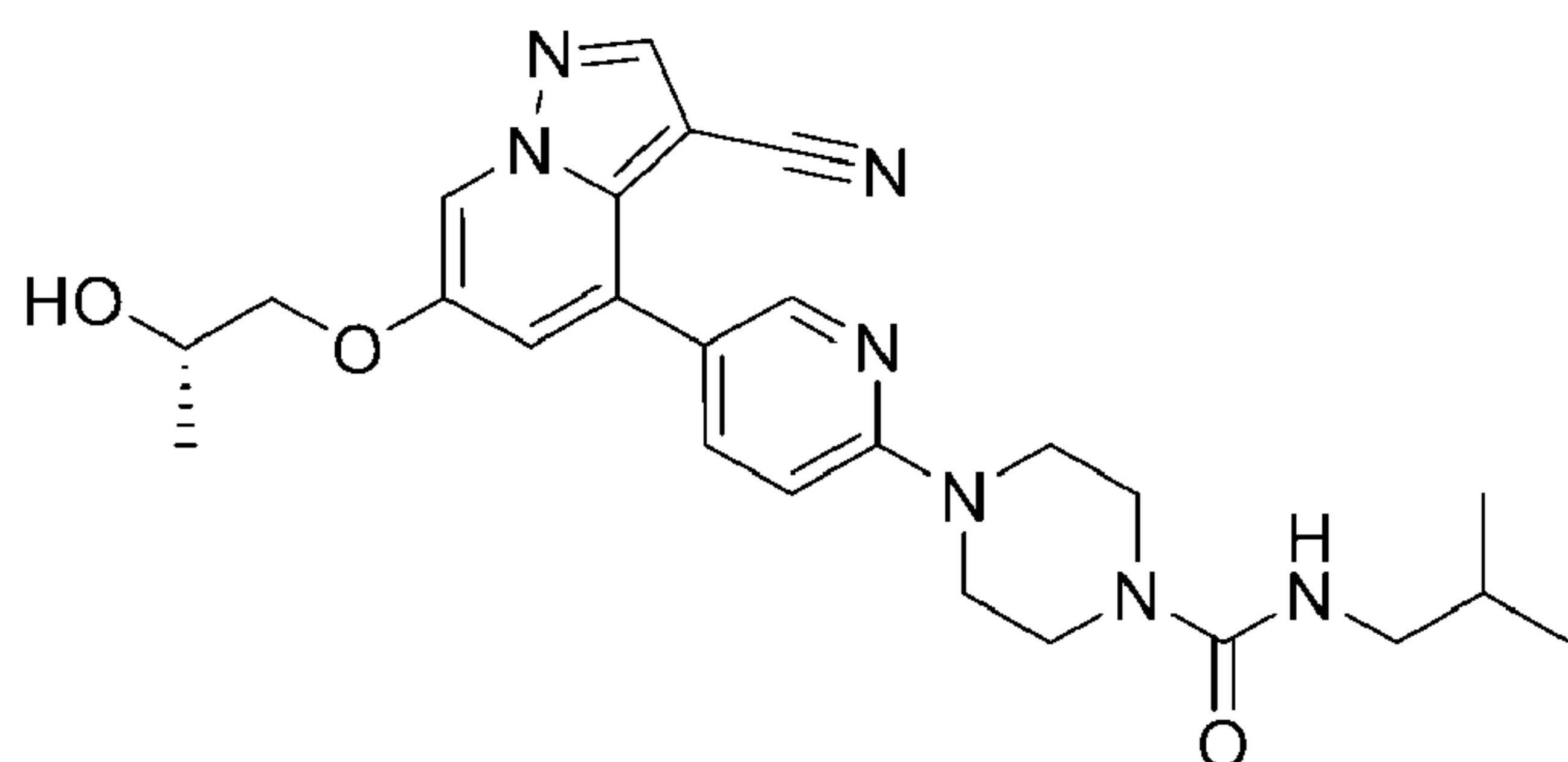


6-((S)-2-羥基丙氧基)-4-(6-(4-((R)-2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(8 mg, 49%產率)係使用與針對**實例129**所述類似的程序、用(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸置換(R)-2-羥基-2-苯乙酸來製備及純化。

MS (apci) $m/z = 527.2$ (M+H)。

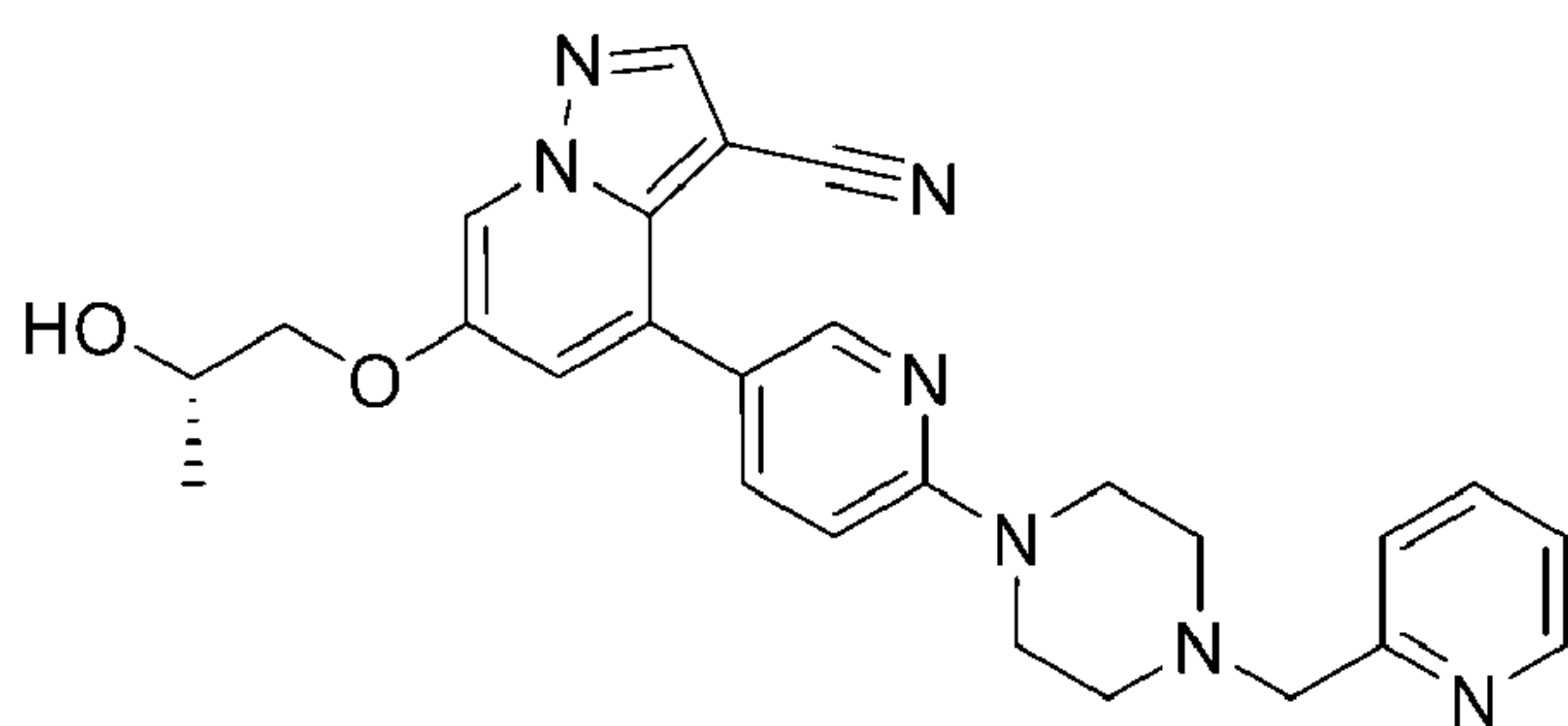
實例131



(S)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-異丁基哌嗪-1-甲醯胺

(S)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(**中間物P31**; 15.6 mg, 0.0376 mmol)及DIEA (32.8 μ L, 0.188 mmol)於DMA (752 μ L)中的冷(0°C)溶液用氯甲酸4-硝基苯酯(7.96 mg, 0.0395 mmol)處理。在0°C攪拌混合物1小時之後, 添加異丁胺(13.7 mg, 0.188 mmol)。所得混合物在80°C攪拌1天, 且接著添加額外的異丁胺(13.7 mg, 0.188 mmol)。在80°C攪拌混合物4小時。所得混合物用MeOH稀釋且直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。經分離的產物進一步藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/具有1% NH_4OH 的DCM作為梯度溶離劑)純化, 得到標題化合物(4 mg, 22%產率)。MS (apci) $m/z = 478.2$ (M+H)。

實例132

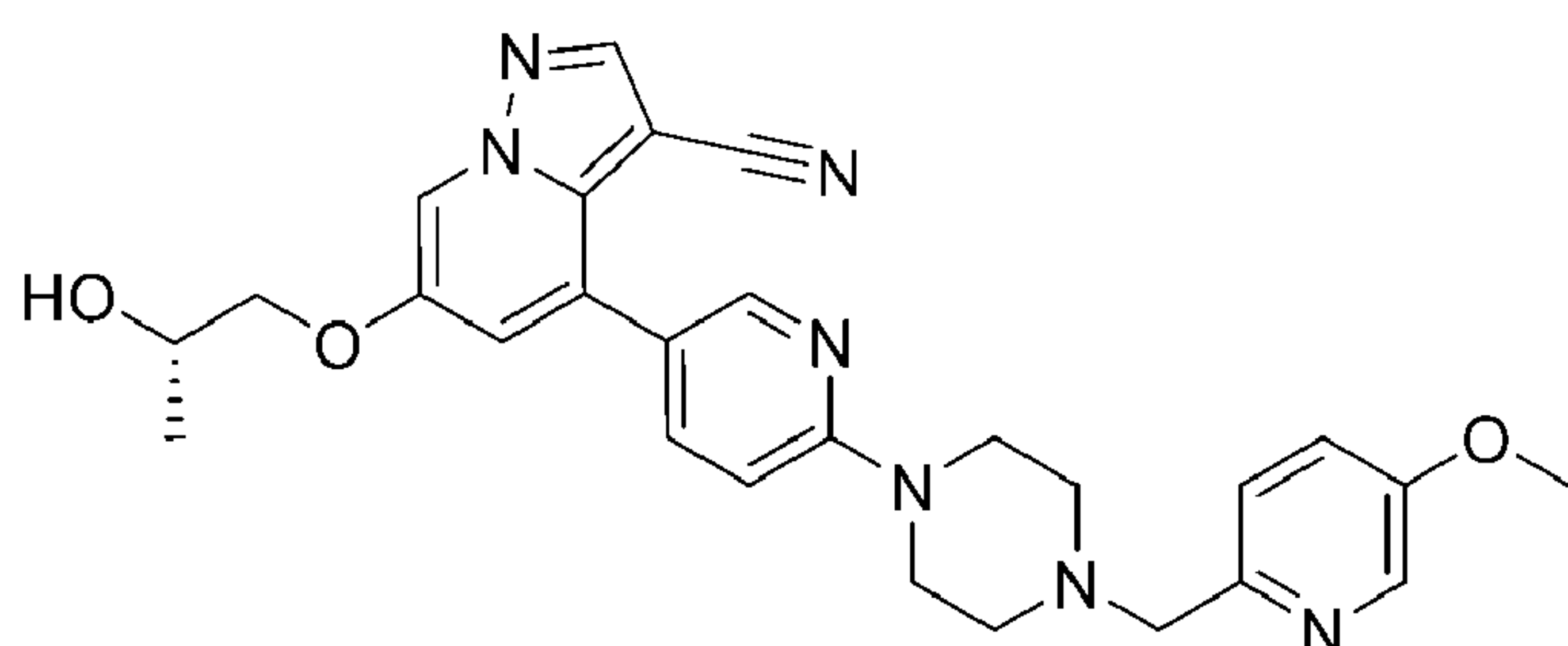


(S)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)

吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P32；20 mg，0.053 mmol)及吡啶甲醛(6.3 μ L，0.066 mmol)於DMF (528.5 μ L)中的溶液用NaBH(AcO)₃ (22.4 mg，0.106 mmol)處理。在環境溫度下攪拌1天之後，混合物經由針筒過濾器過濾且接著真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(5-95% 水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該TFA鹽溶解於4:1 DCM/MeOH (20 mL)中且用K₂CO_{3(s)} (10 mL)處理，純淨地得到標題化合物(17 mg，69%產率)。MS (apci) m/z = 470.2 (M+H)。

實例133



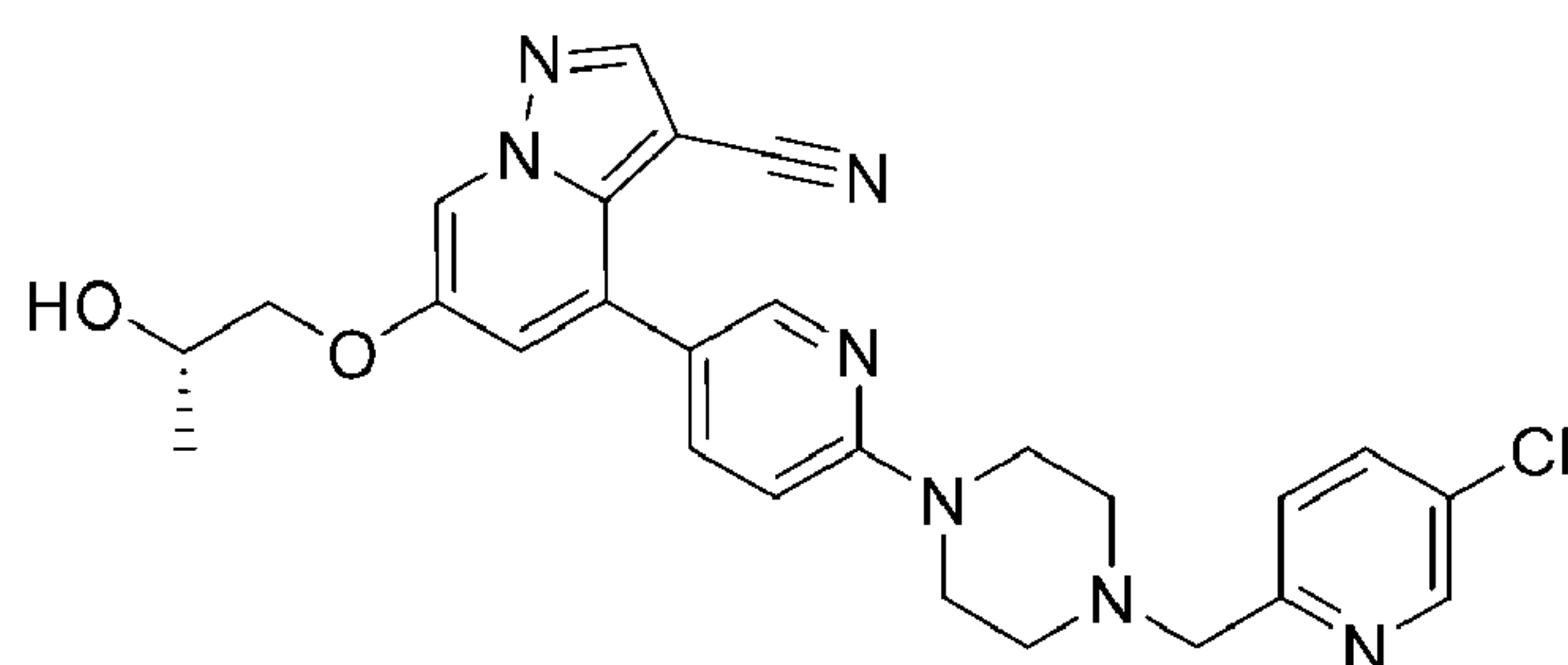
(S)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)

吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P31；11 mg，0.027 mmol)、5-甲氧基吡啶甲醛(7.3 mg，0.053 mmol)及NaBH(AcO)₃ (17 mg，0.080 mmol)於DMF (530

μL)中的溶液在環境溫度下攪拌1天。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷之逐步梯度、隨後10% MeOH/EtOAc作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(13 mg，98%產率)。MS (apci) m/z = 500.2 (M+H)。

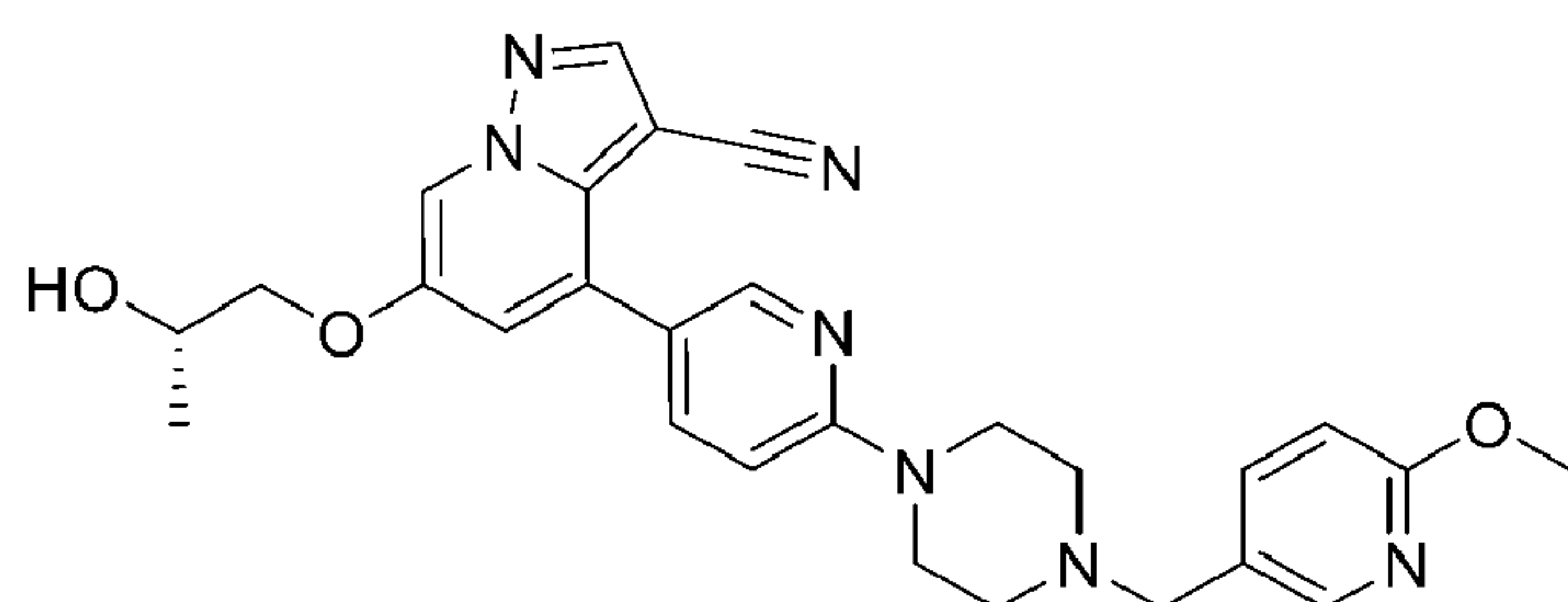
實例134



(S)-4-(6-(4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(8 mg，60%產率)係使用與針對**實例133**所述類似的程序、用5-氯吡啶甲醛置換5-甲氧基吡啶甲醛來製備及純化。MS (apci) m/z = 504.2 (M+H)。

實例135

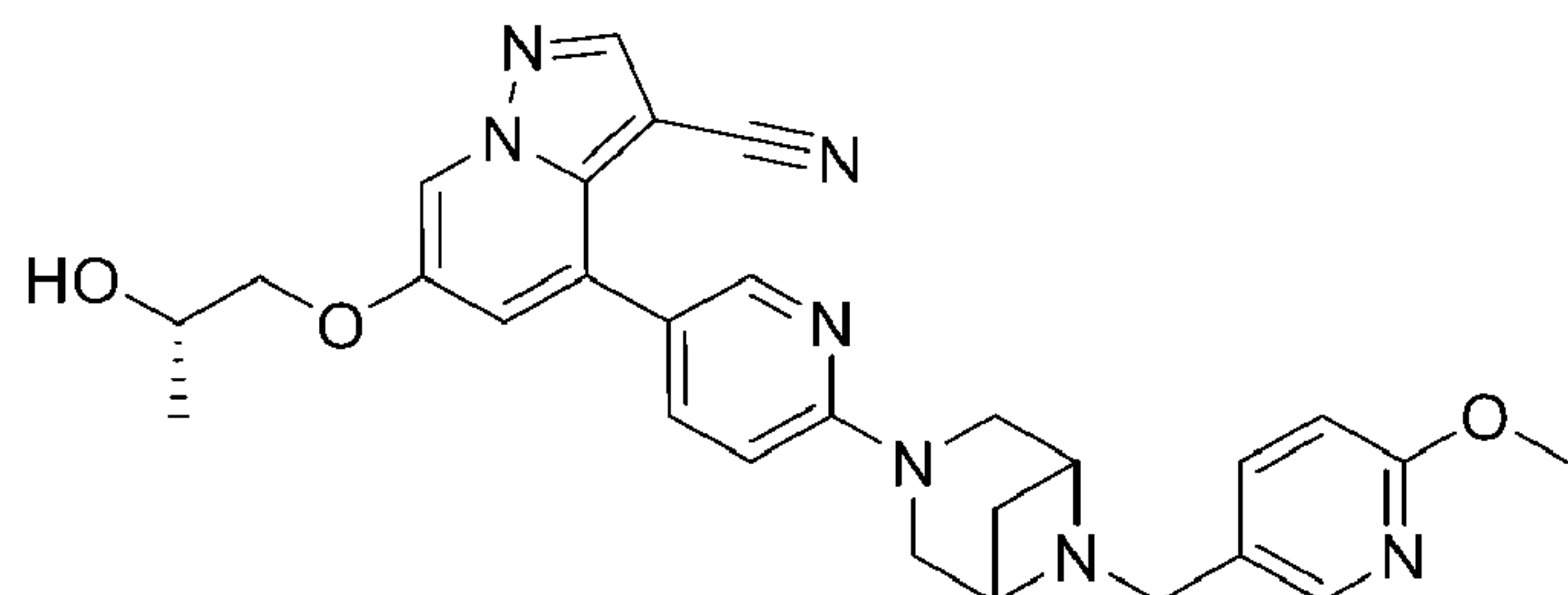


(S)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-羥基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物P24；10 mg，0.018 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (16 mg，0.11 mmol)於DMF (227 μL)中的溶液，用(S)-2-甲基環氧乙烷(13 mg，0.23 mmol)處理。所得混合物在50°C攪拌1天。

將反應混合物直接裝載至經己烷平衡的急驟管柱上且用0-100% DCM/己烷、接著0-20% MeOH/DCM溶離，純淨地得到標題化合物(5.5 mg，49%產率)。MS (apci) $m/z = 499.8$ (M+H)。

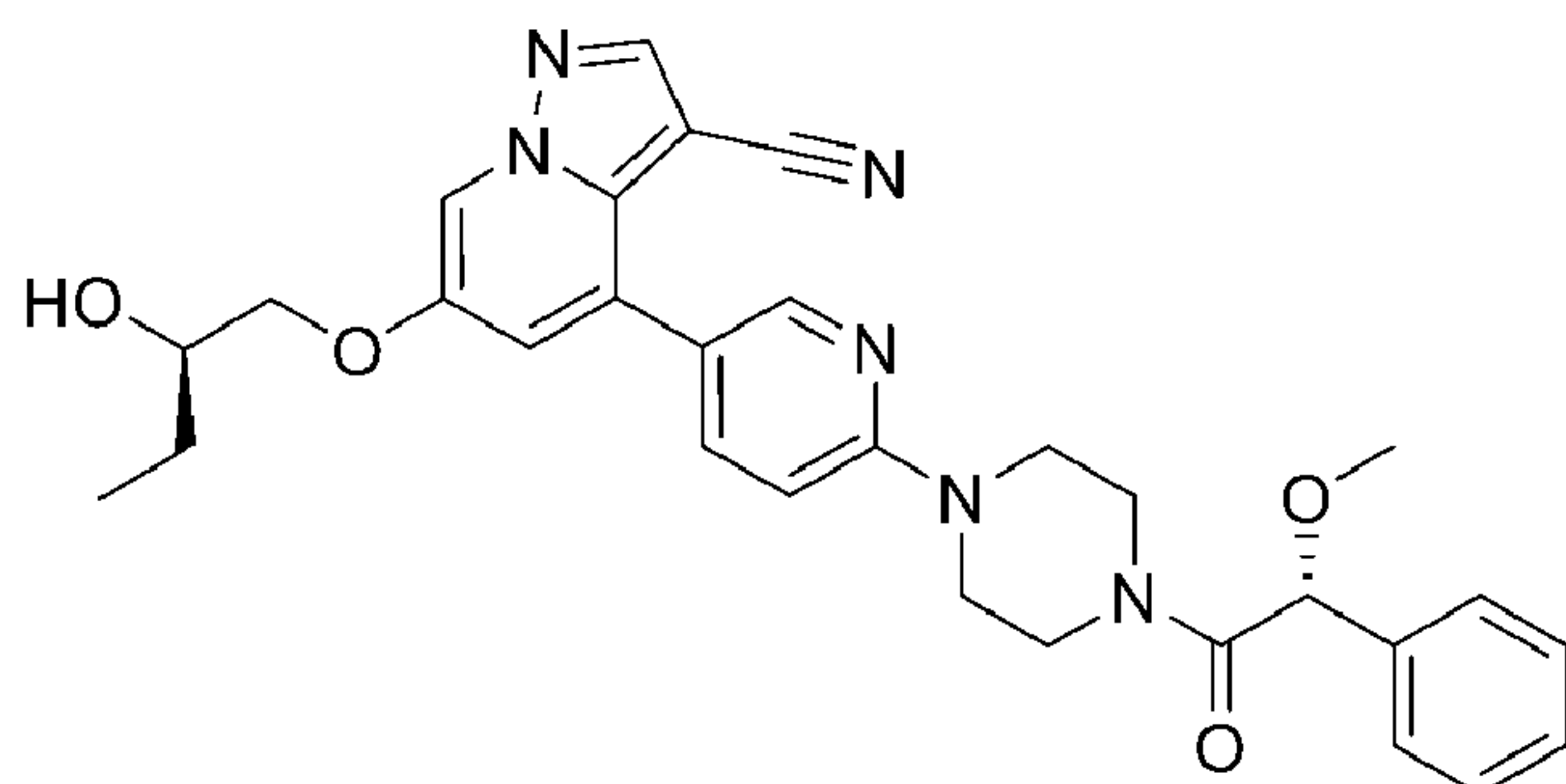
實例136



6-((S)-2-羥基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P33；13.1 mg，0.0261 mmol)於DCE (130 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(7.15 mg，0.0522 mmol)及NaBH(AcO)₃ (16.6 mg，0.0782 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(7 mg，53%產率)。MS (apci) $m/z = 512.2$ (M+H)。

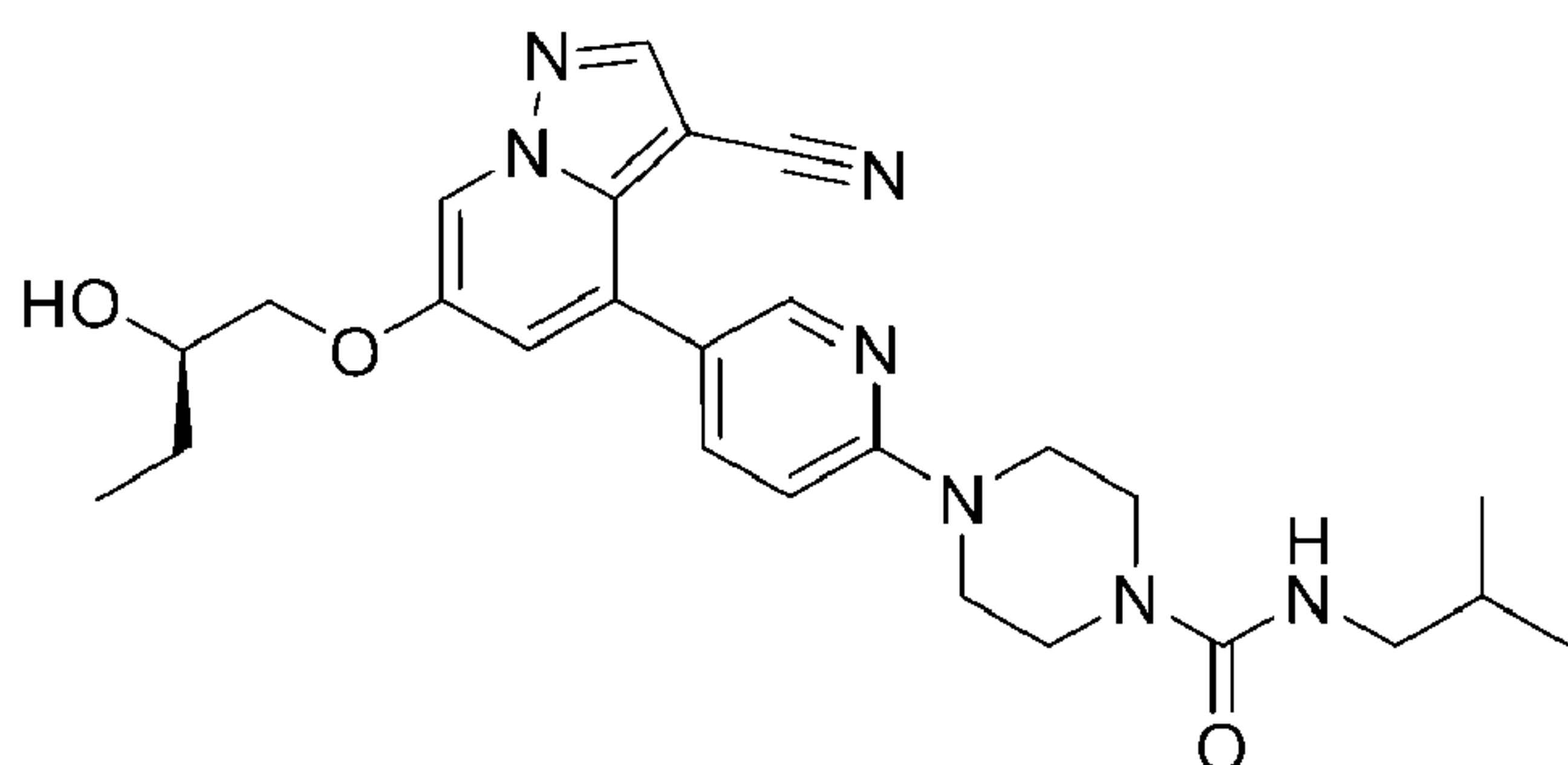
實例137



6-((R)-2-羥基丁氧基)-4-(6-(4-((R)-2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈

(R)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P34; 11.4 mg, 0.0266 mmol)、(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸(4.64 mg, 0.0279 mmol)及DIEA (16.2 μ L, 0.0930 mmol)於DCM (266 μ L, 0.0266 mmol)中的溶液用HATU (11.1 mg, 0.0292 mmol)處理且在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物直接裝載至經己烷平衡的急驟管柱上且用0-100% DCM/己烷及接著0-20% MeOH/DCM溶離, 純淨地得到標題化合物(5.6 mg, 39%產率)。MS (apci) m/z = 541.2 (M+H)。

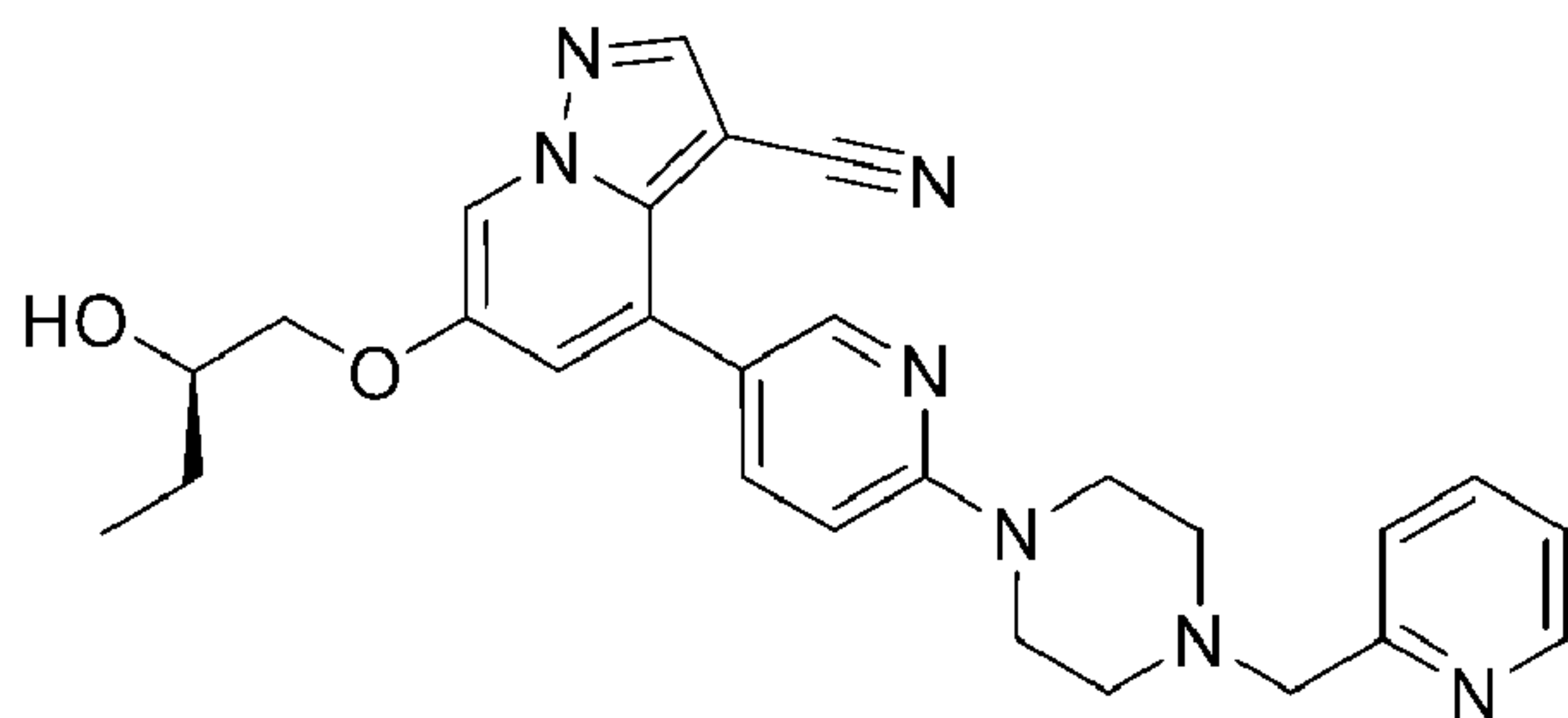
實例138



(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丁氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-異丁基哌嗪-1-甲醯胺

(R)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P34; 15.3 mg, 0.0357 mmol)及DIEA (31.2 μ L, 0.178 mmol)於DMA (713 μ L)中的冷(0°C)溶液用氯甲酸4-硝基苯酯(7.55 mg, 0.0375 mmol)處理。在0°C攪拌混合物1小時之後, 添加異丁胺(13.0 mg, 0.178 mmol)。所得混合物在80°C攪拌1天, 且接著添加額外的異丁胺(13 mg, 0.178 mmol)。在80°C攪拌混合物4小時, 接著用MeOH稀釋且直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。經分離的產物進一步藉由二氧化矽層析(0-20% DCM/MeOH/1% NH₄OH作為梯度溶離劑)純化, 得到標題化合物(2.02 mg, 11%產率)。MS (apci) m/z = 492.2 (M+H)。

實例139

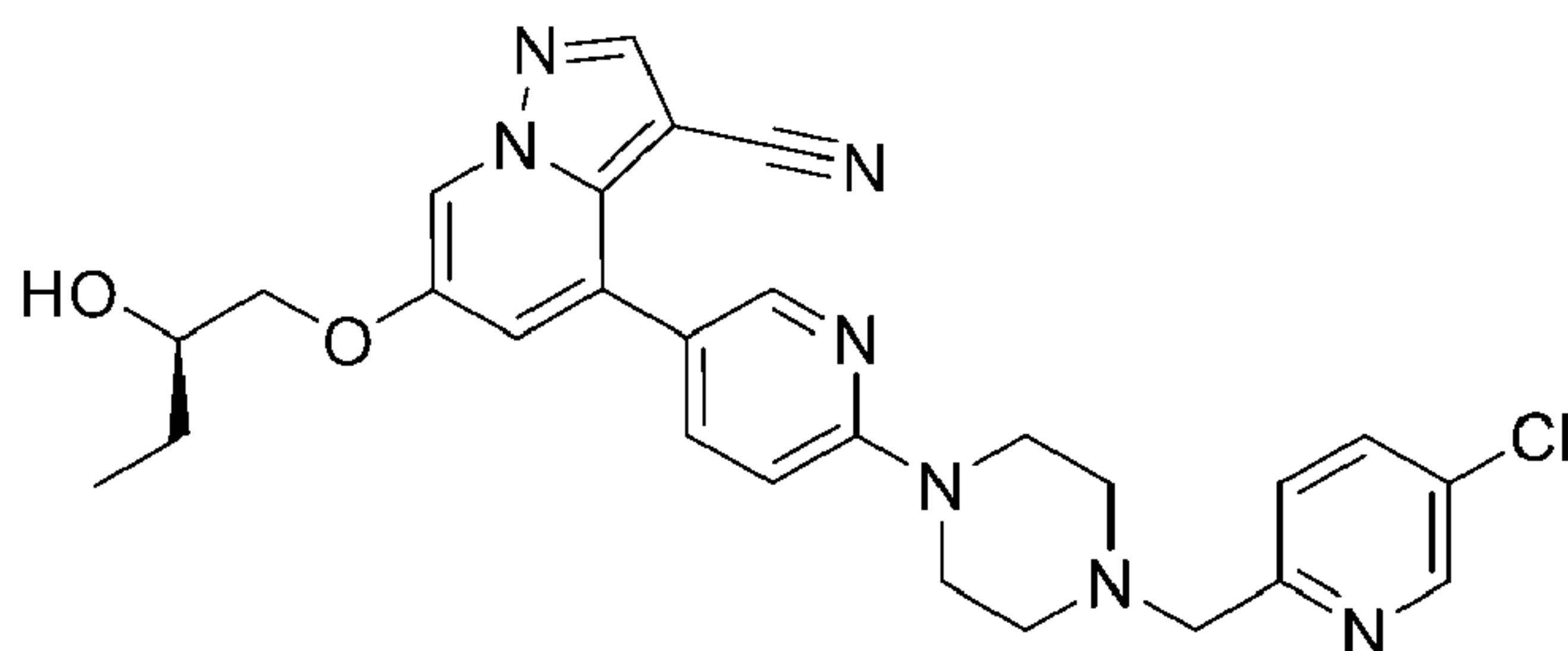


(R)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)

吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P35；15.3 mg，0.0357 mmol)及吡啶甲醛(3.38 μ L，0.0382 mmol)於DCE (764 μ L)中的溶液用NaBH(AcO)₃ (8.1 mg，0.0382 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著直接藉由二氧化矽層析(0-5% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(4 mg，22%產率)。MS (apci) m/z = 483.9 (M+H)。

實例140



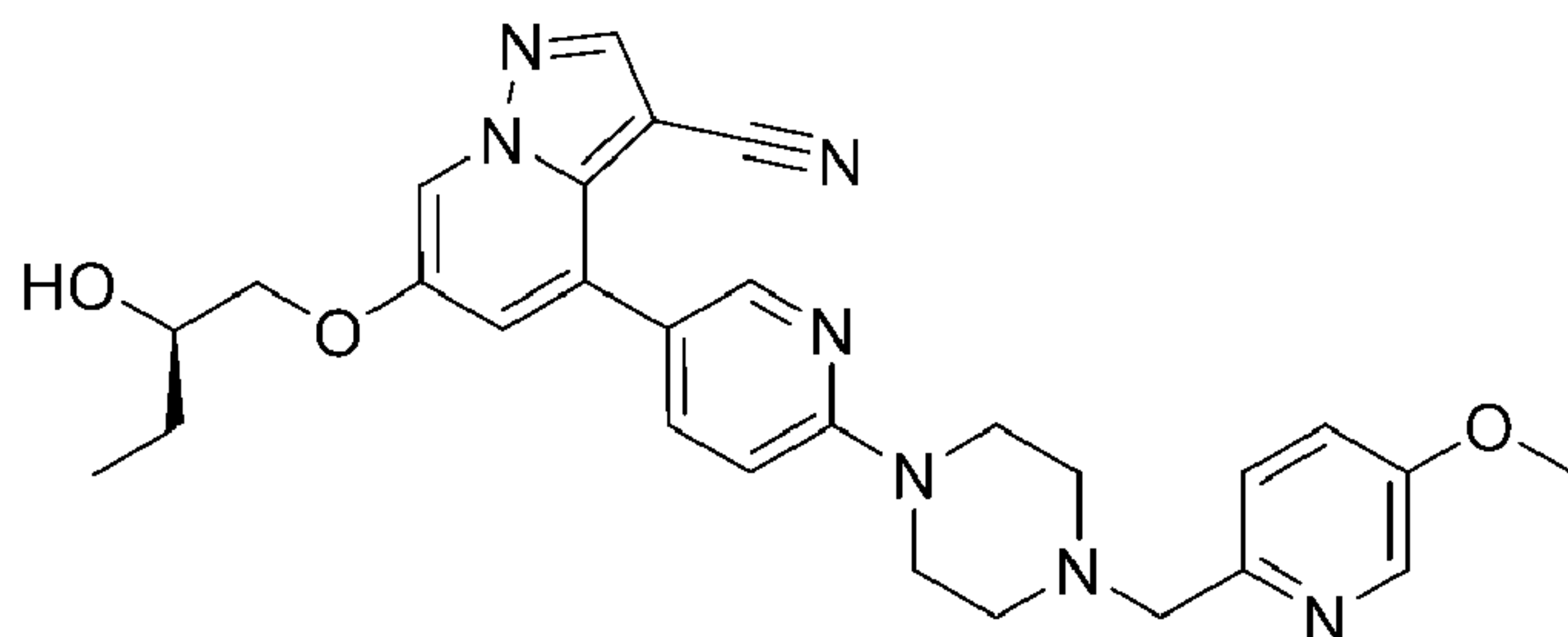
(R)-4-(6-(4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基

丁氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P34；11 mg，0.026 mmol)、5-氯吡啶甲醛(7.3 mg，0.051 mmol)及NaBH(AcO)₃ (16 mg，0.077 mmol)於DCE (513 μ L)中的溶液在環境溫度下攪拌1天。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷之逐步梯度、隨後10% MeOH/EtOAc作為溶離劑)純

化，純淨地得到標題化合物(7 mg，53%產率)。MS (apci) m/z = 518.2 (M+H)。

實例141

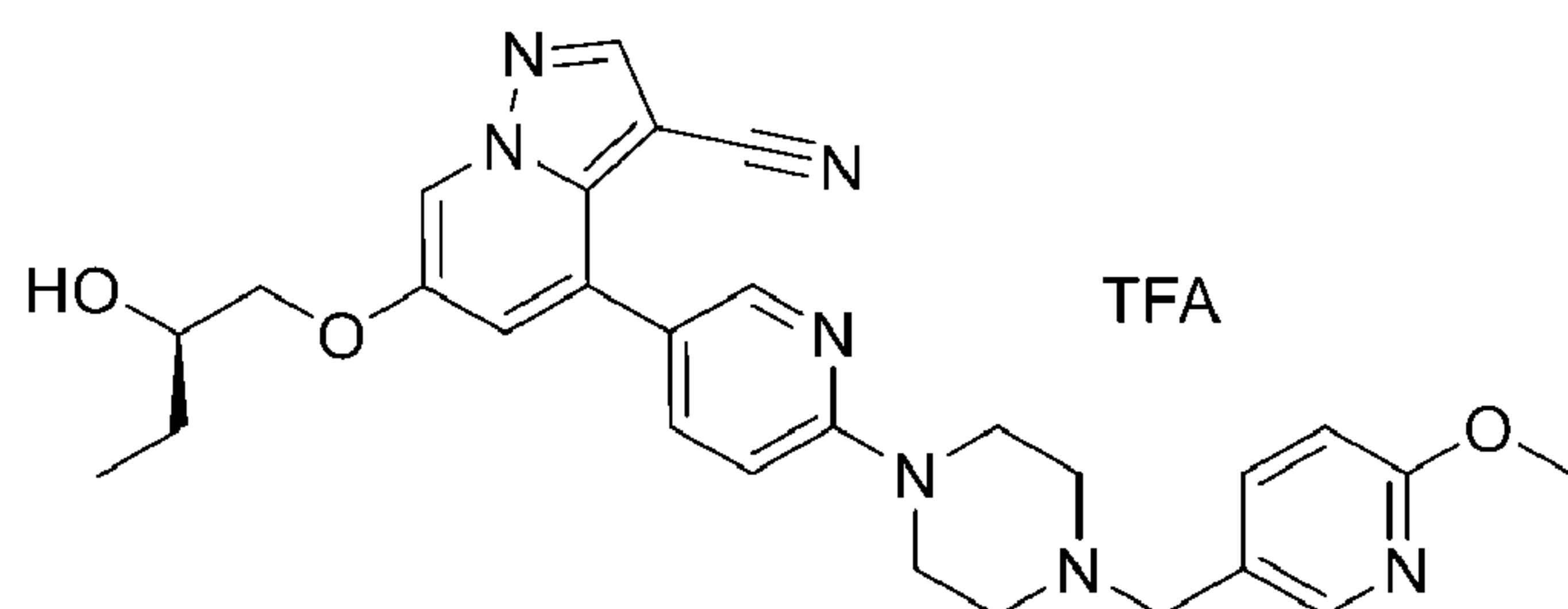


(R)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)

吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(8 mg，61%產率)係使用與針對**實例140**所述類似的程序、用5-甲氧基吡啶甲醛置換5-氯吡啶甲醛來製備及純化。MS (apci) m/z = 514.2 (M+H)。

實例142



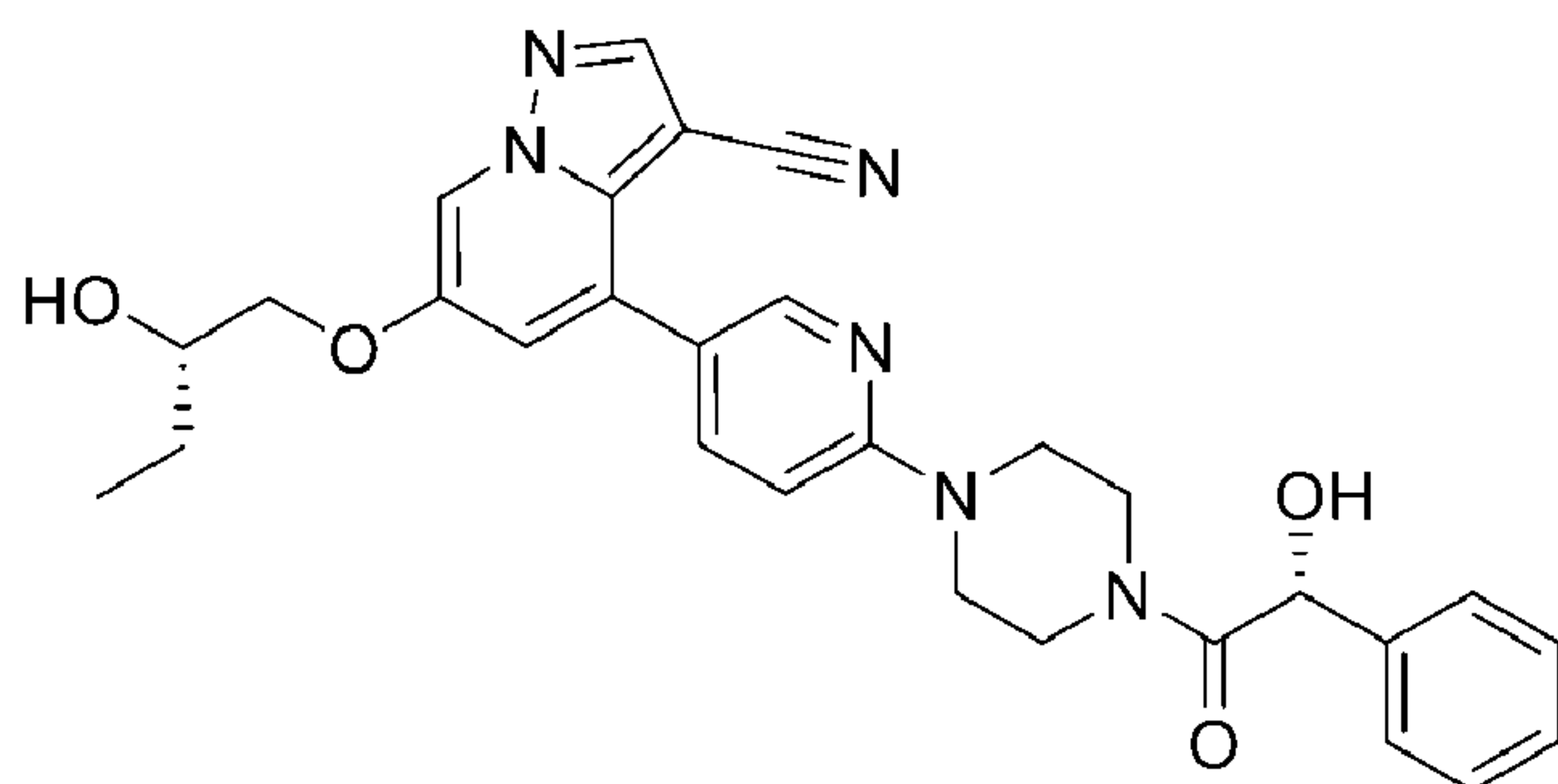
(R)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)

吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

6-羥基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物P24；10 mg，0.018 mmol)、(R)-(+)-1,2-環氧丁烷(1.63 mg，0.0227 mmol)及 $K_2CO_3(s)$ (9.39 mg，0.0680 mmol)於DMF (113 μ L)中的混合物在50℃攪拌1天。過濾反應混合物且直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈2,2,2-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(14

mg，99%產率)。MS (apci) $m/z = 513.8$ (M+H)。

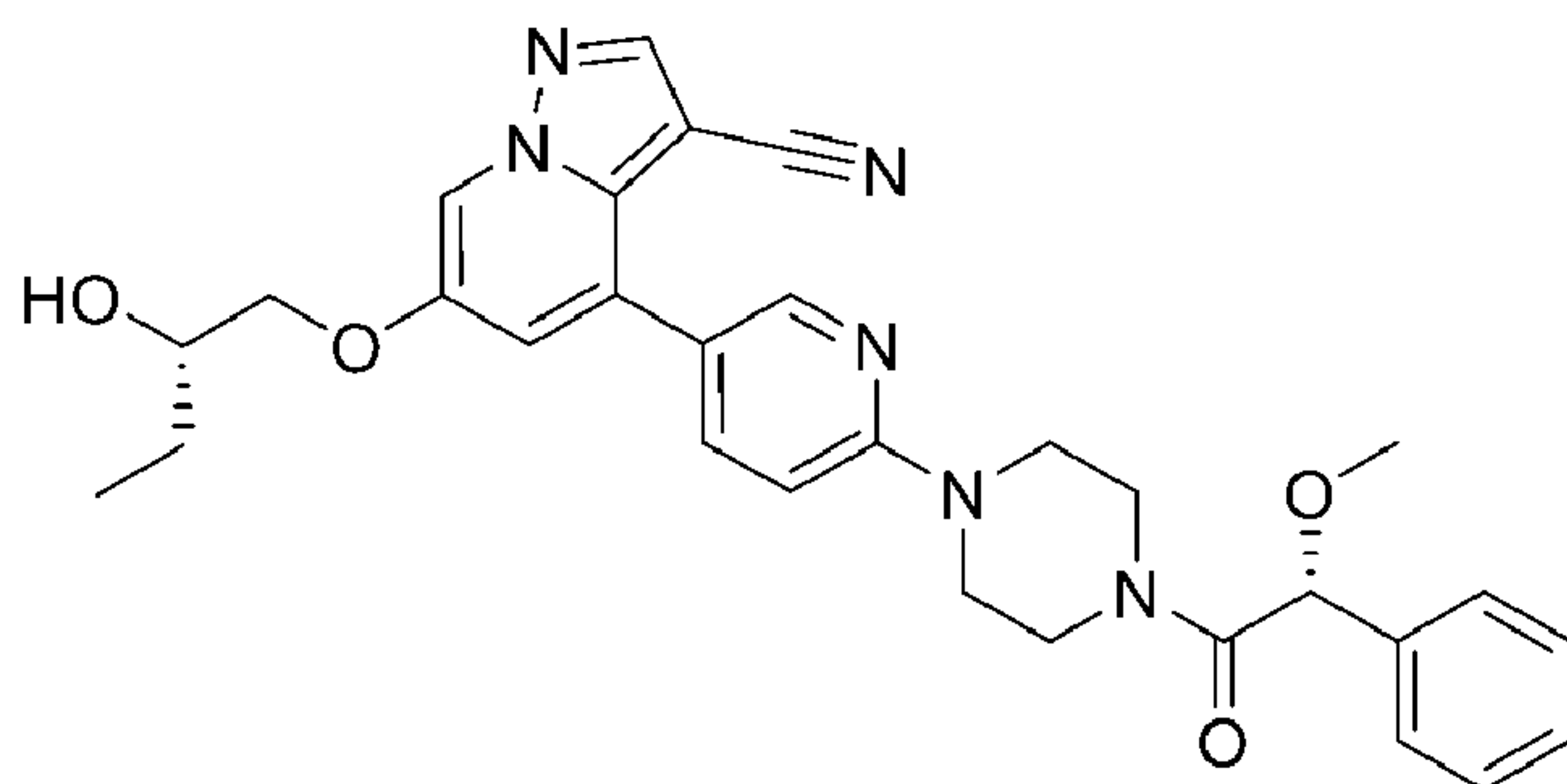
實例143



4-(6-(4-((R)-2-羥基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丁氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P36；17.2 mg，0.0401 mmol)、(R)-2-羥基-2-苯乙酸(6.41 mg，0.0421 mmol)、DIEA (24.5 μ L，0.140 mmol)於DCM (401 μ L)中的溶液用HATU (16.8 mg，0.0441 mmol)處理，且接著在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物直接裝載至經己烷平衡的急驟管柱上且用0-100% DCM/己烷及接著0-20% MeOH/DCM溶離，純淨地得到標題化合物(7.5 mg，3369%產率)。MS (apci) $m/z = 527.2$ (M+H)。

實例144

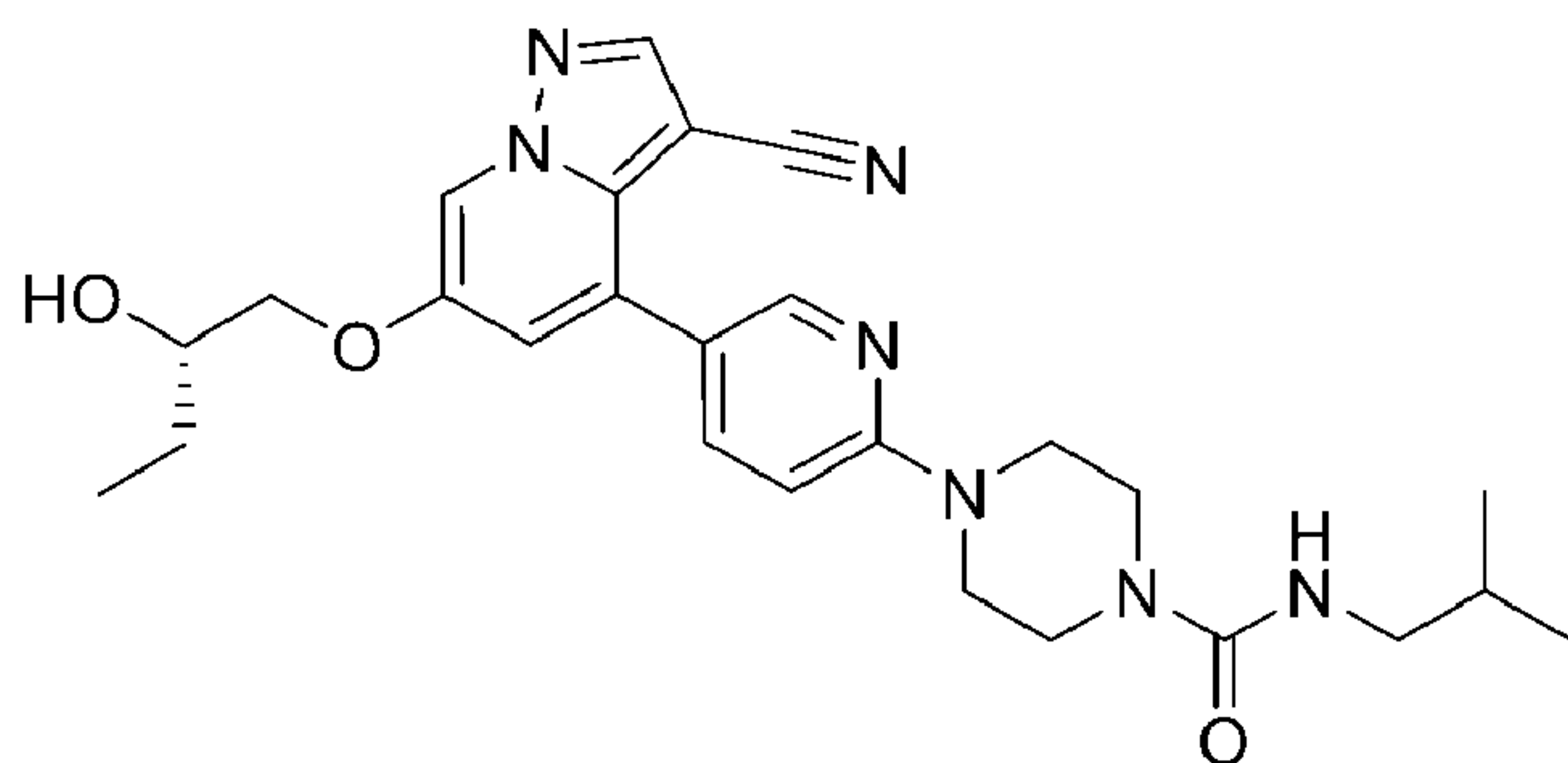


6-((S)-2-羥基丁氧基)-4-(6-(4-((R)-2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(8 mg，30%產率)係使用與針對實例143所述類似的程序、用(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸置換(R)-2-羥基-2-苯乙酸來製備及純化。

MS (apci) $m/z = 541.2$ (M+H)。

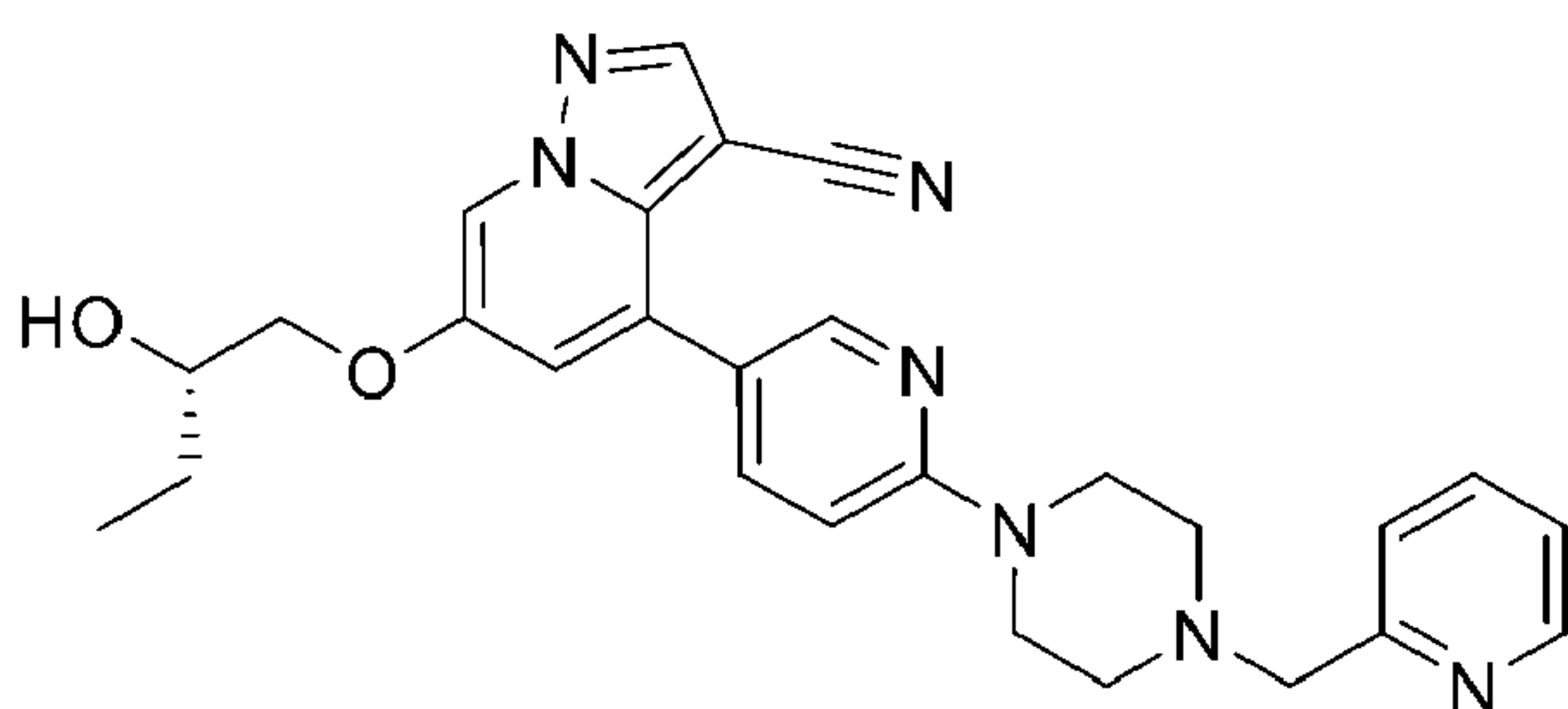
實例145



(S)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羟基丁氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-异丁基哌嗪-1-甲酰胺

(S)-6-(2-羟基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P36；23 mg，0.0536 mmol)及DIEA (46.8 μ L，0.127 mmol)於DMA (1.072 mL)中的冷(0℃)溶液用氯甲酸4-硝基苯酯(11.3 mg，0.0563 mmol)處理。在0℃攪拌混合物1小時之後，添加異丁胺(19.6 mg，0.268 mmol)。所得混合物在80℃攪拌1天，且接著添加額外的異丁胺(11 mg，0.06 mmol)。混合物在80℃攪拌額外4小時，接著冷卻至環境溫度，用MeOH稀釋且直接藉由C18逆相(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。經分離的產物進一步藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/具有0.1% NH_4OH 的DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(3 mg，11%產率)。MS (apci) $m/z = 492.3$ (M+H)。

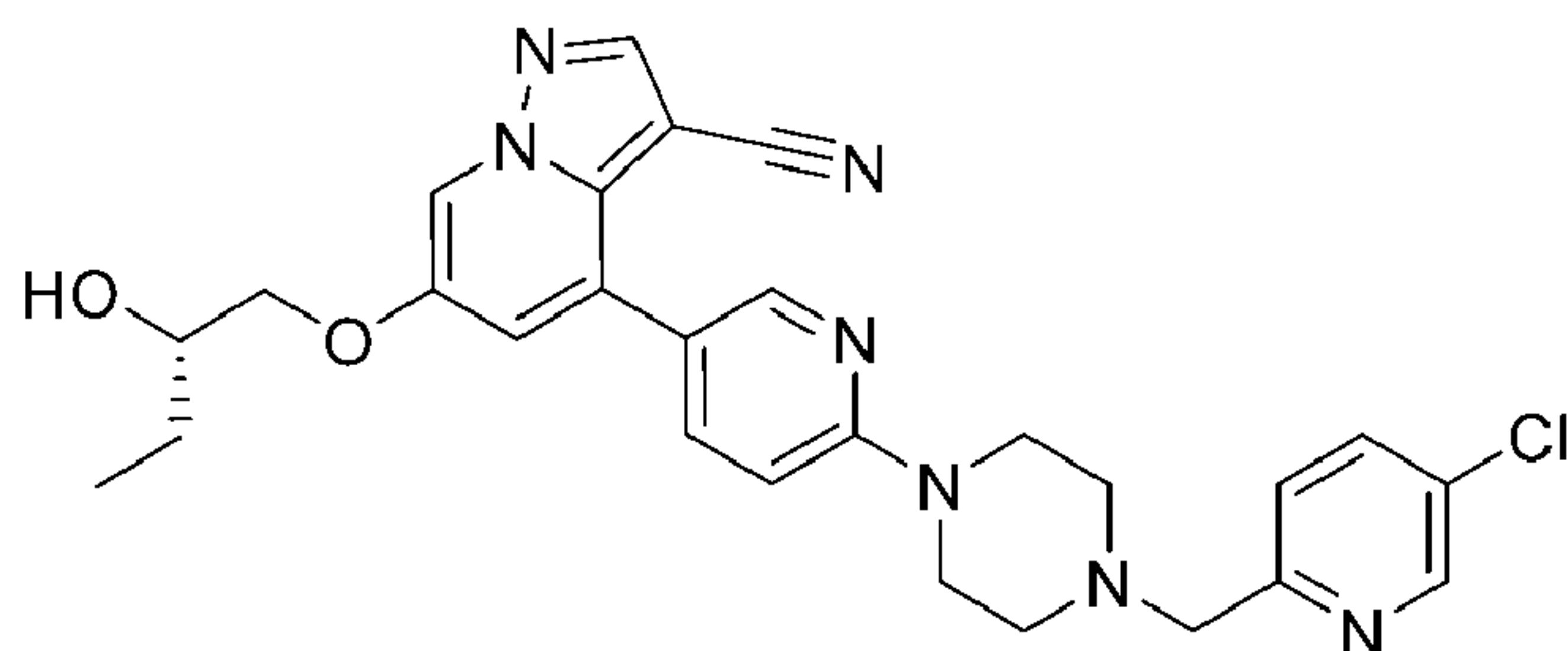
實例146



(S)-6-(2-羟基丁氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)

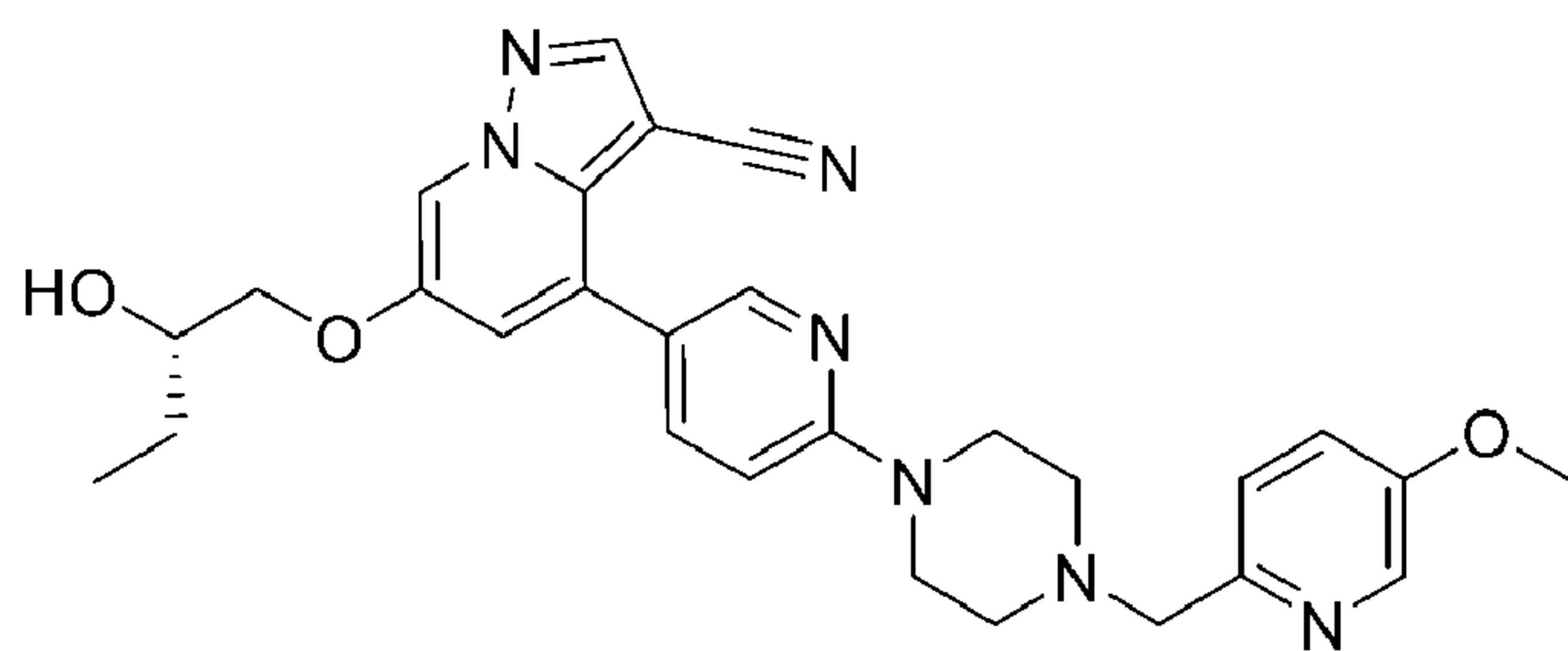
吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P37**; 14 mg, 0.0357 mmol)及吡啶甲醛(3.79 μ L, 0.0428 mmol)於DCE (713.5 μ L)中的經攪拌溶液用NaBH(AcO)₃ (22.7 mg, 0.107 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜且接著直接藉由二氧化矽層析(0-5% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化, 純淨地得到標題化合物(5.4 mg, 31%產率)。MS (apci) m/z = 483.8 (M+H)。

實例147**(S)-4-(6-(4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基丁氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈**

(S)-6-(2-羥基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(**中間物P36**; 11 mg, 0.026 mmol)、5-氯吡啶甲醛(7.3 mg, 0.051 mmol)及NaBH(AcO)₃ (16 mg, 0.077 mmol)於DCE (513 μ L)中的溶液在環境溫度下攪拌1天。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷之逐步梯度、隨後10% MeOH/EtOAc作為溶離劑)純化, 純淨地得到標題化合物(9 mg, 68%產率)。MS (apci) m/z = 518.2 (M+H)。

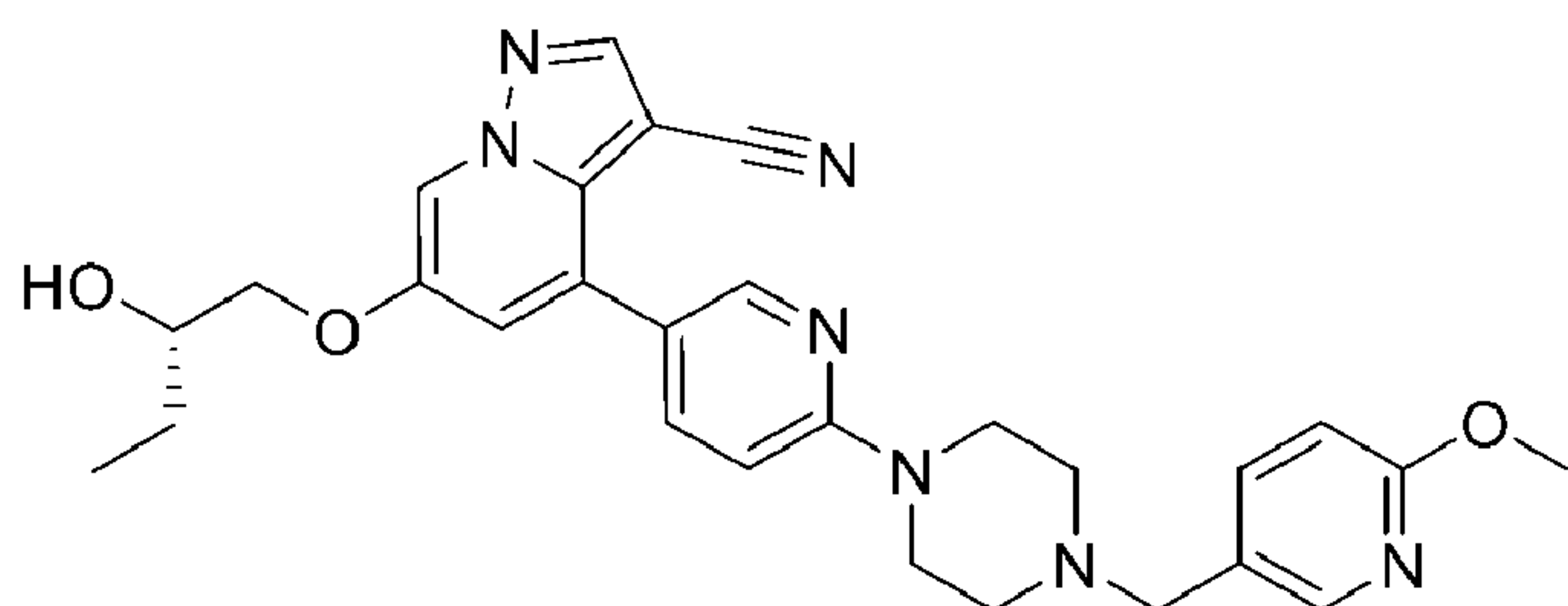
實例148



(S)-6-(2-羟基丁氧基)-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈

標題化合物(6.5 mg, 49%產率)係使用與針對**實例147**所述類似的程序、用5-甲氧基吡啶甲醛置換5-氯吡啶甲醛來製備及純化。MS (apci) m/z = 514.2 (M+H)。

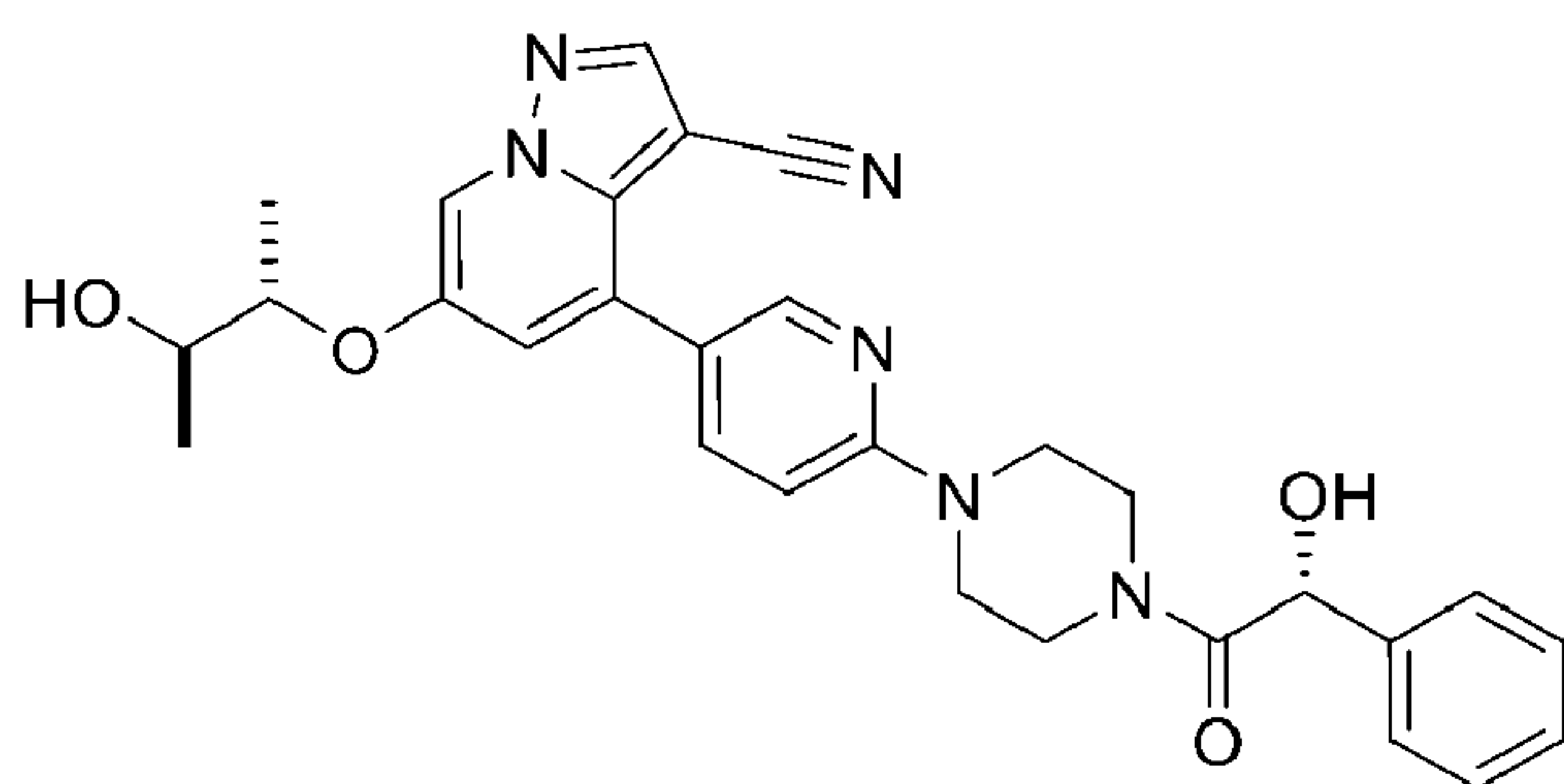
實例149



(S)-6-(2-羟基丁氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈

(S)-6-(2-羟基丁氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈(**中間物P37**; 11 mg, 0.026 mmol)於DCE (513 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(5.87 mg, 0.0428 mmol)及 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (22.7 mg, 0.107 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜且接著直接藉由二氧化矽層析(0-5% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(8.3 mg, 45%產率)。MS (apci) m/z = 513.8 (M+H)。

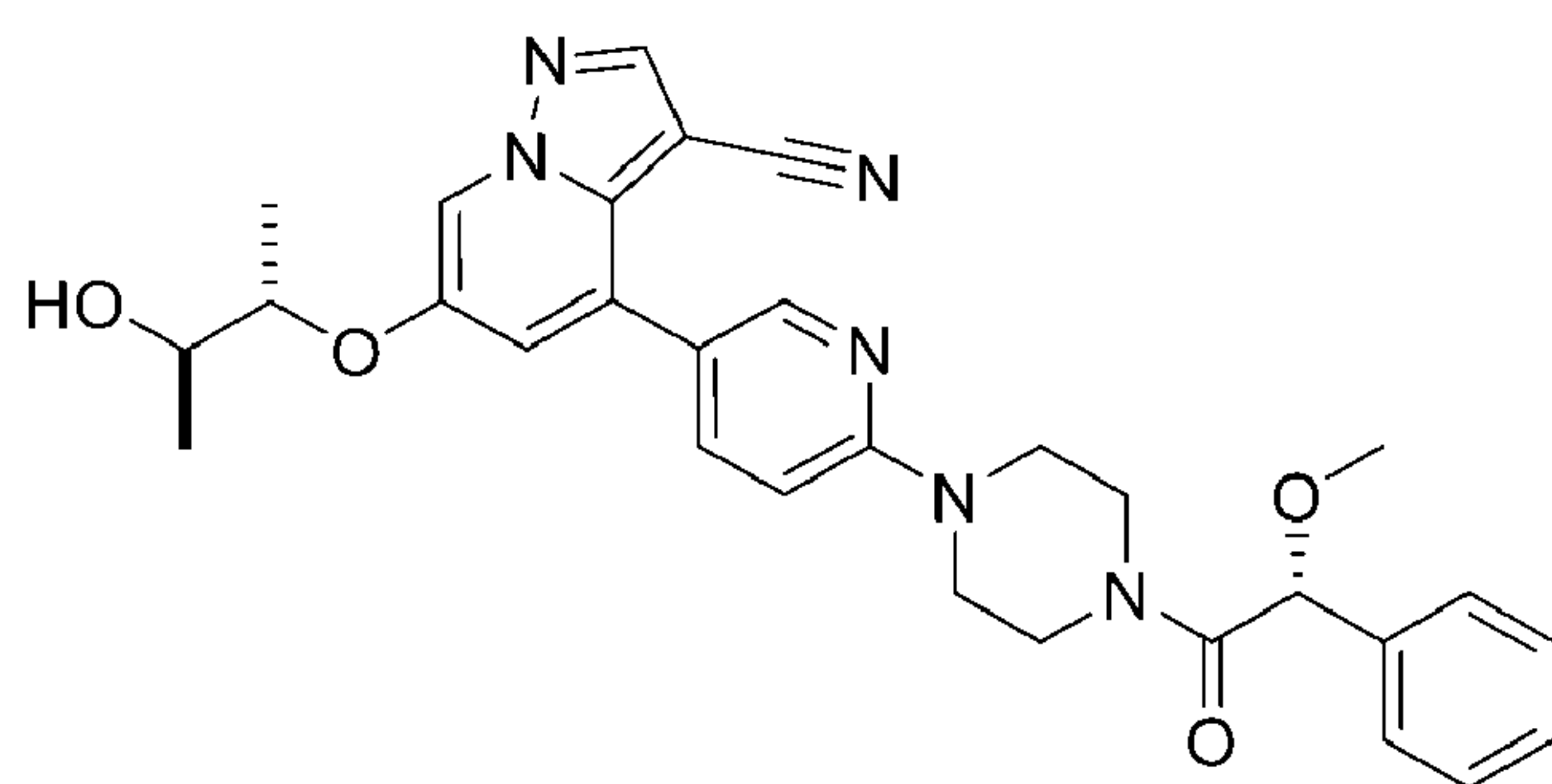
實例150



4-(6-(4-((R)-2-羟基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(((2S*,3R*)-3-羟基丁-2-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(((2S*,3R*)-3-羟基丁-2-基)氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P38；25 mg，0.0583 mmol)、(R)-2-羟基-2-苯乙酸(9.31 mg，0.0612 mmol)及DIEA (35.6 μ L，0.204 mmol)於DCM (583 μ L)中的溶液用HATU (24.4 mg，0.0641 mmol)處理，且接著在環境溫度下攪拌1小時。反應混合物直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。經分離的產物進一步藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/具有0.1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(2 mg，7%產率)。MS (apci) m/z = 527.2 (M+H)。

實例151

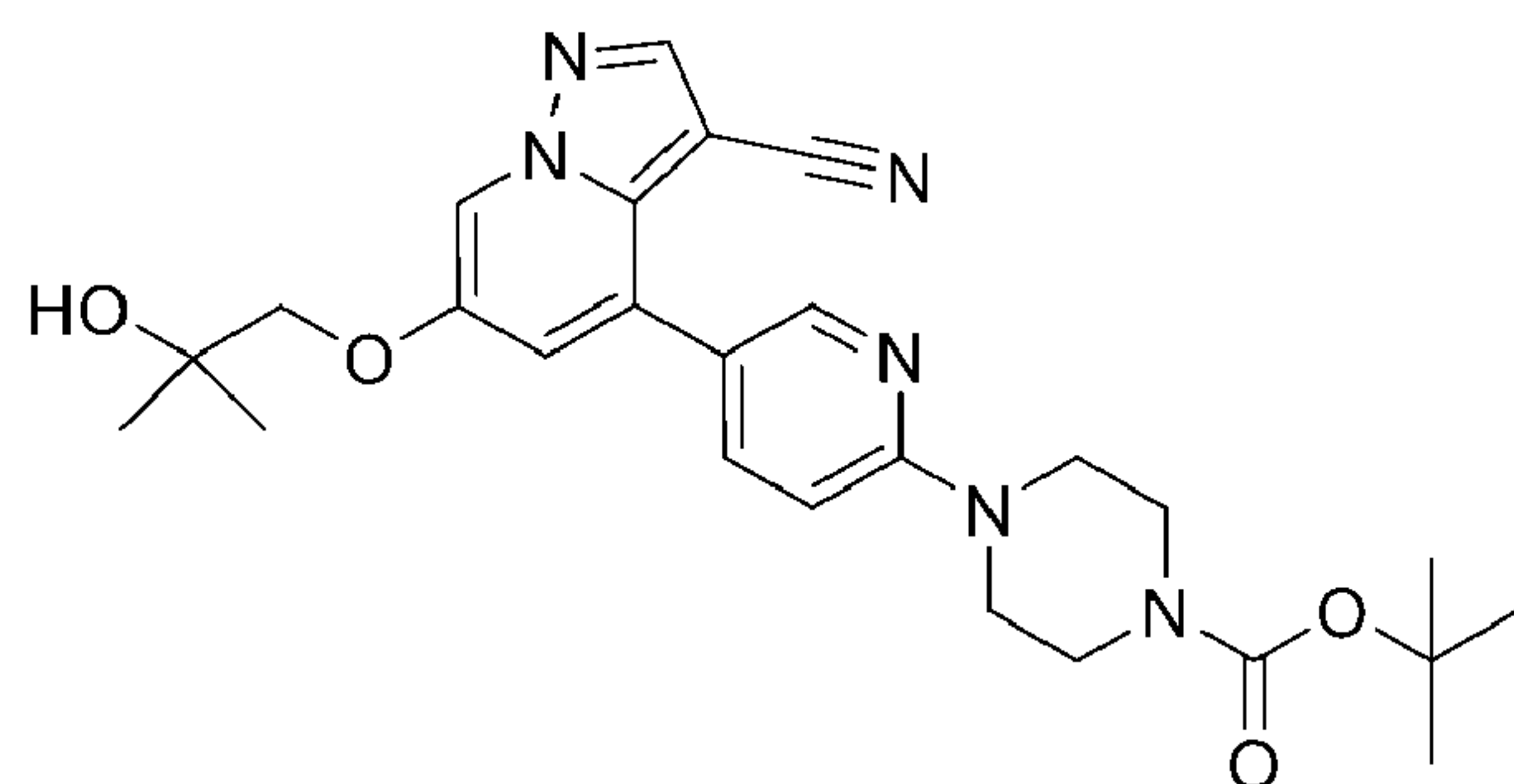


6-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-4-(6-(4-((R)-2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(3 mg，10%產率)係使用與針對實例150所述類似的程序、用(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸置換(R)-2-羟基-2-苯乙酸來製備及純化。

MS (apci) $m/z = 541.2$ (M+H)。

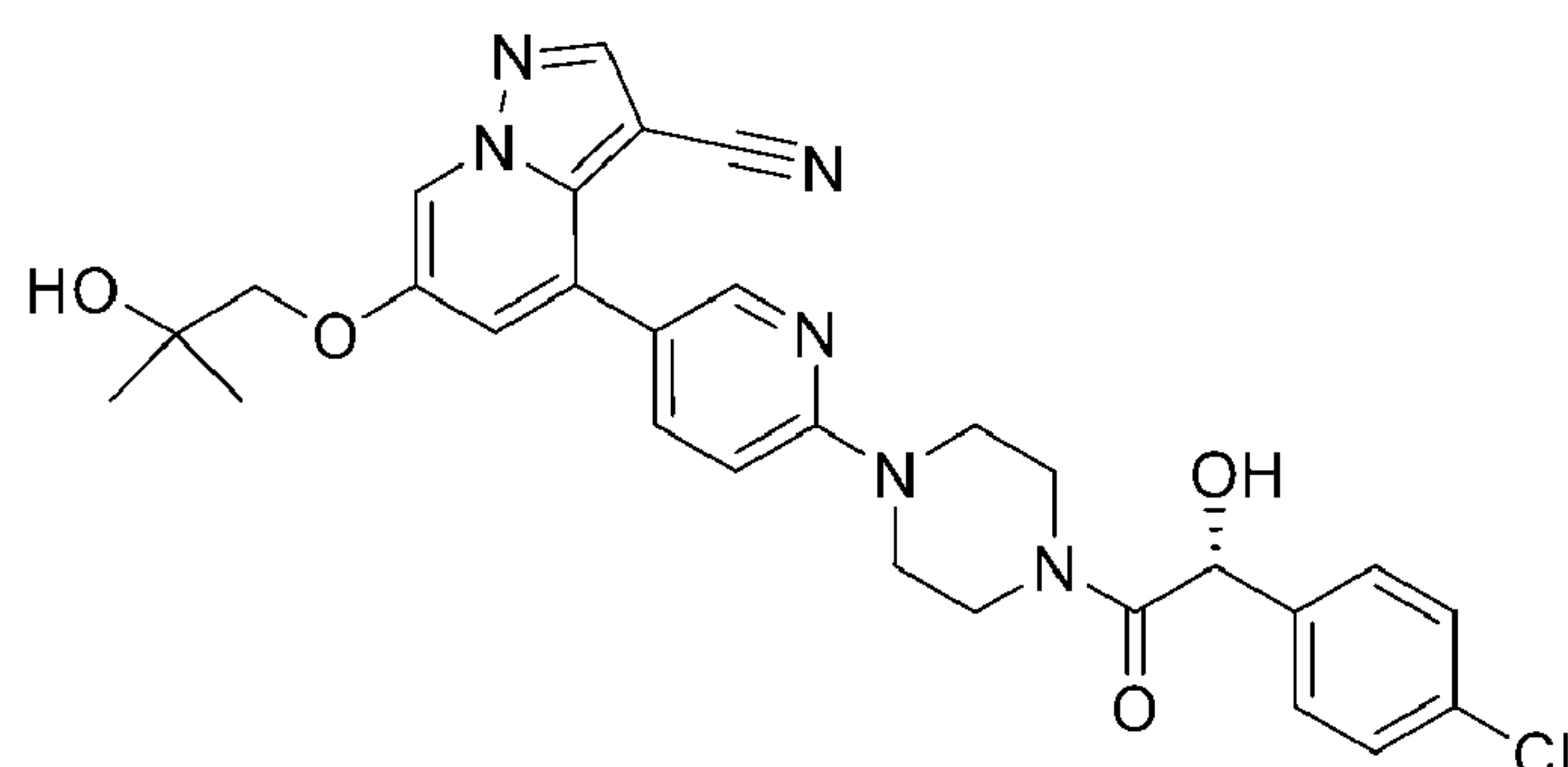
實例152



4-(5-(3-氰基-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(5-(3-氰基-6-羟基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；200 mg，0.476 mmol)於DMF (5 mL)中的溶液依序用 $K_2CO_{3(s)}$ (329 mg，2.38 mmol)及2,2-二甲基環氧乙烷(171 mg，2.38 mmol)處理。在40℃攪拌隔夜之後，用額外的2,2-二甲基環氧乙烷(171 mg，2.38 mmol)處理反應混合物，且反應溫度為提高至50℃之溫度。混合物在50℃攪拌24小時，且接著添加2,2-二甲基環氧乙烷之另一等分試樣(171 mg，2.38 mmol)。所得混合物在50℃攪拌3天。將反應混合物冷卻至環境溫度且直接藉由C18逆相層析(5-90% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(89.6 mg，38%產率)。MS (apci) $m/z = 493.3$ (M+H)。

實例153



(R)-4-(6-(4-(2-(4-氯苯基)-2-羟基乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-

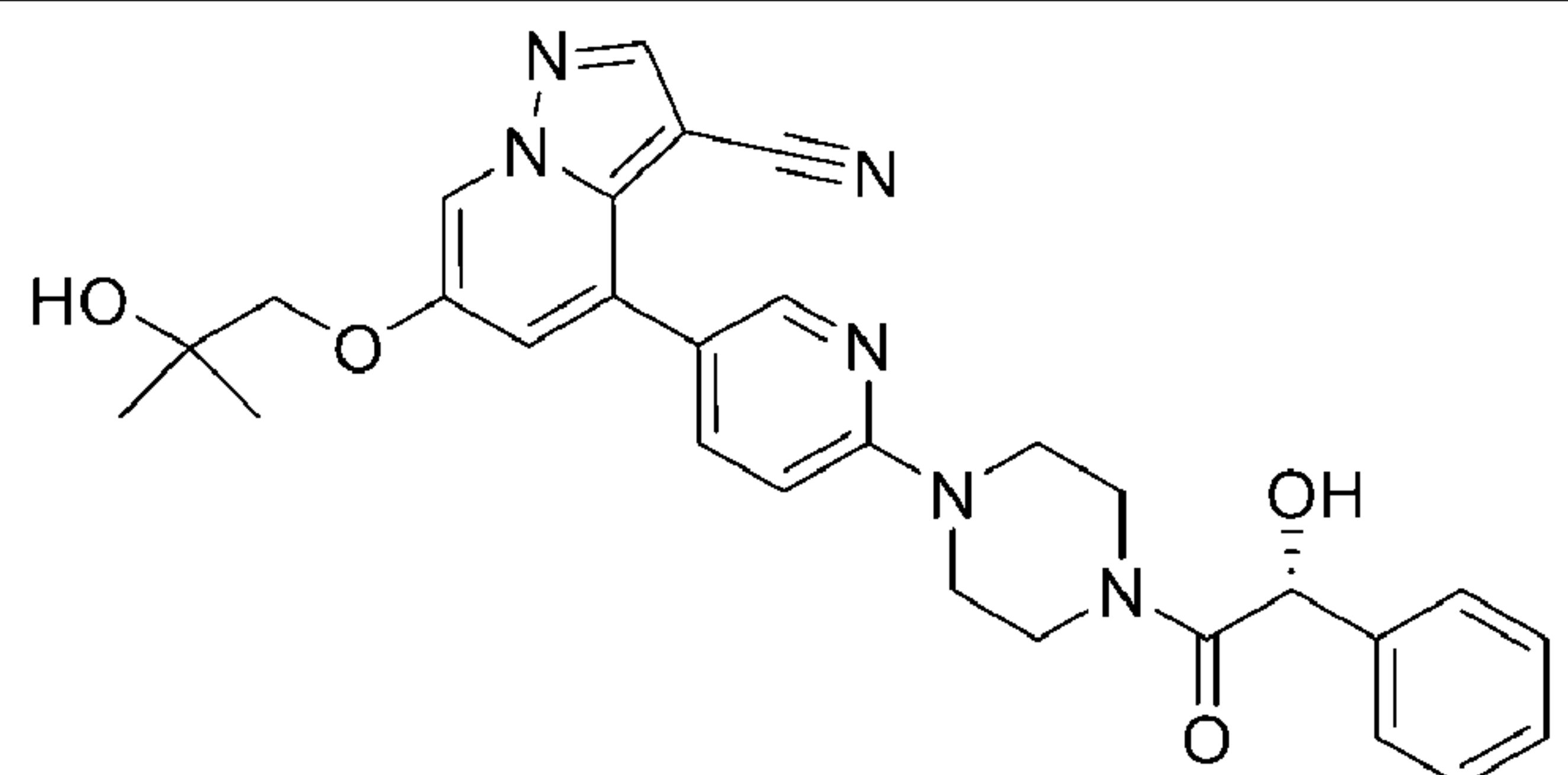
第 464 頁(發明說明書)

(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P39；30 mg，0.0699 mmol)、(R)-2-(4-氯苯基)-2-羥基乙酸(13.1 mg，0.0699 mmol)、DIEA (61.1 μL，0.350 mmol)及HATU (33.2 mg，0.0874 mmol)依序添加至DCM (0.7 mL)中。所得懸浮液在環境溫度下攪拌1小時。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷之逐步梯度、隨後10% MeOH/EtOAc作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(28 mg，71%產率)。MS (apci) m/z = 561.2 (M+H)。

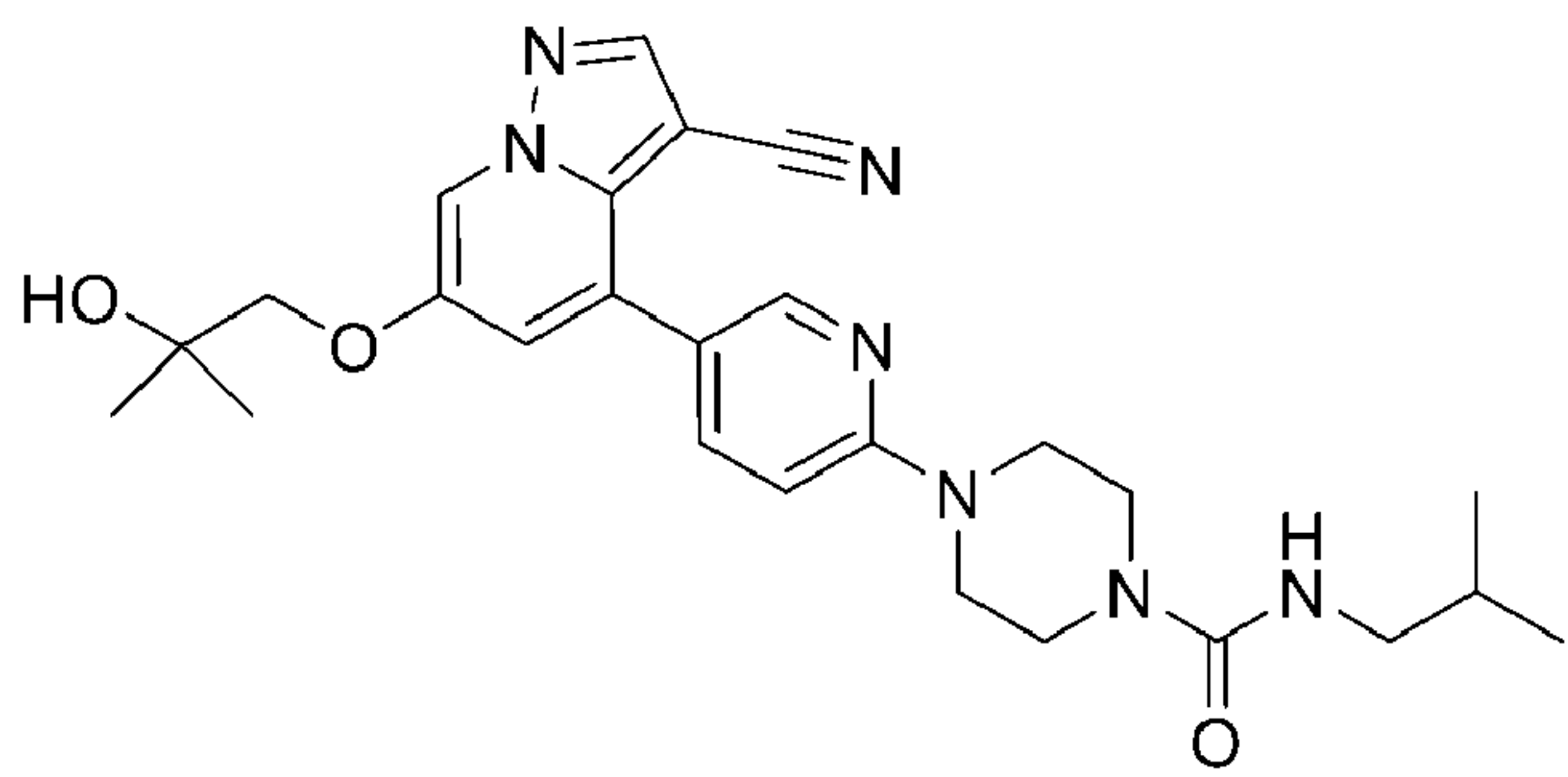
表J中之化合物係使用與針對**實例153**之合成所述類似的方法、用適當羧酸置換(R)-2-(4-氯苯基)-2-羥基乙酸及使用變化量之HATU (1.1-1.25當量)及DIEA (1-3.5當量)來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出標題化合物。

表J

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
154		(R)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-(2-羥基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	527.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
155		(R)-4-(6-(4-(2-(4-氟苯基)-2-羟基乙醚基)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	545.3 (M+H)
156		(R)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-(2-甲氧基-2-苯乙基)吡啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	541.2 (M+H)

實例157

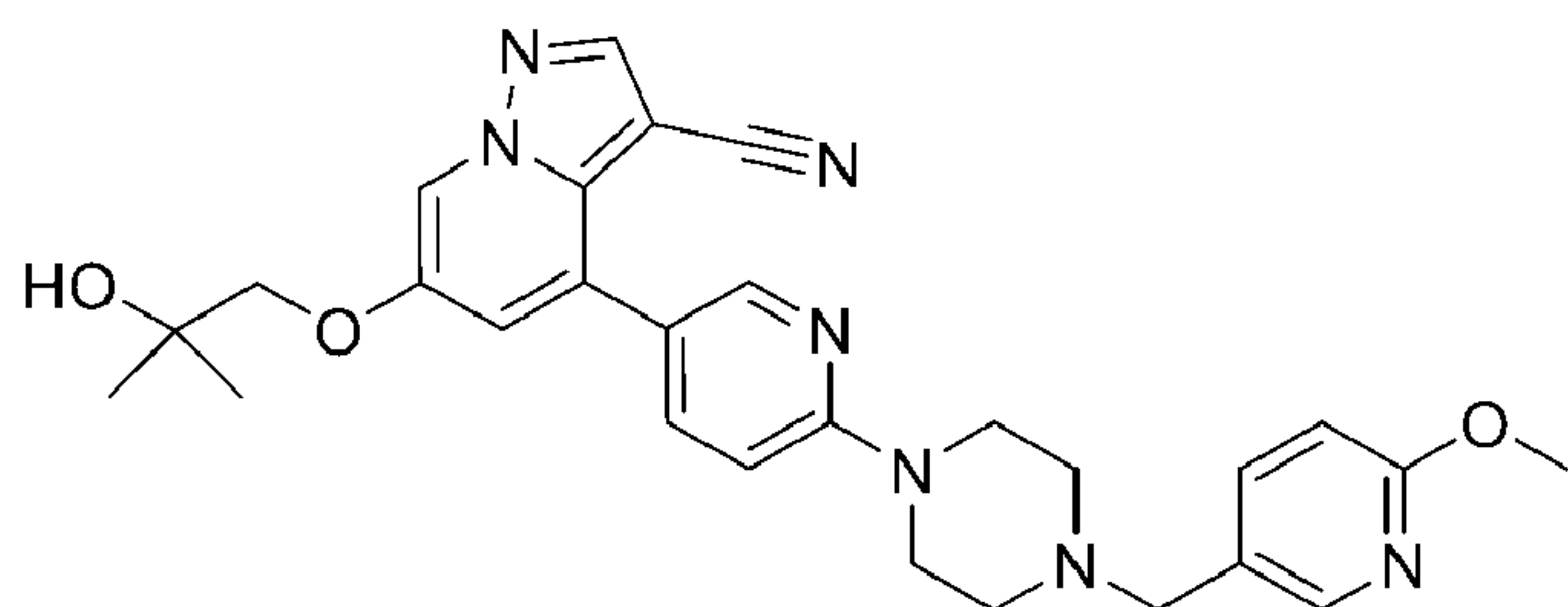


4-(5-(3-氰基-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-异丁基吡啶-1-甲腈

6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P39；15 mg，0.035 mmol)及DIEA (30.5 μL，0.175 mmol)於DMA (699 μL)中的冷(0℃)溶液用氯甲酸4-硝基苯酯(7.40 mg，0.0367 mmol)處理。在0℃攪拌混合物1小時之後，添加異丁胺(7.40 mg，0.0367 mmol)。所得混合物在80℃攪拌1天，且接著添加額外的異丁胺(8 mg，0.04 mmol)。在80℃攪拌混合物4小時。混合物用MeOH

稀釋且直接藉由C18逆相(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)且接著藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/具有1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(5.6 mg，33%產率)。MS (apci) m/z = 492.3 (M+H)。

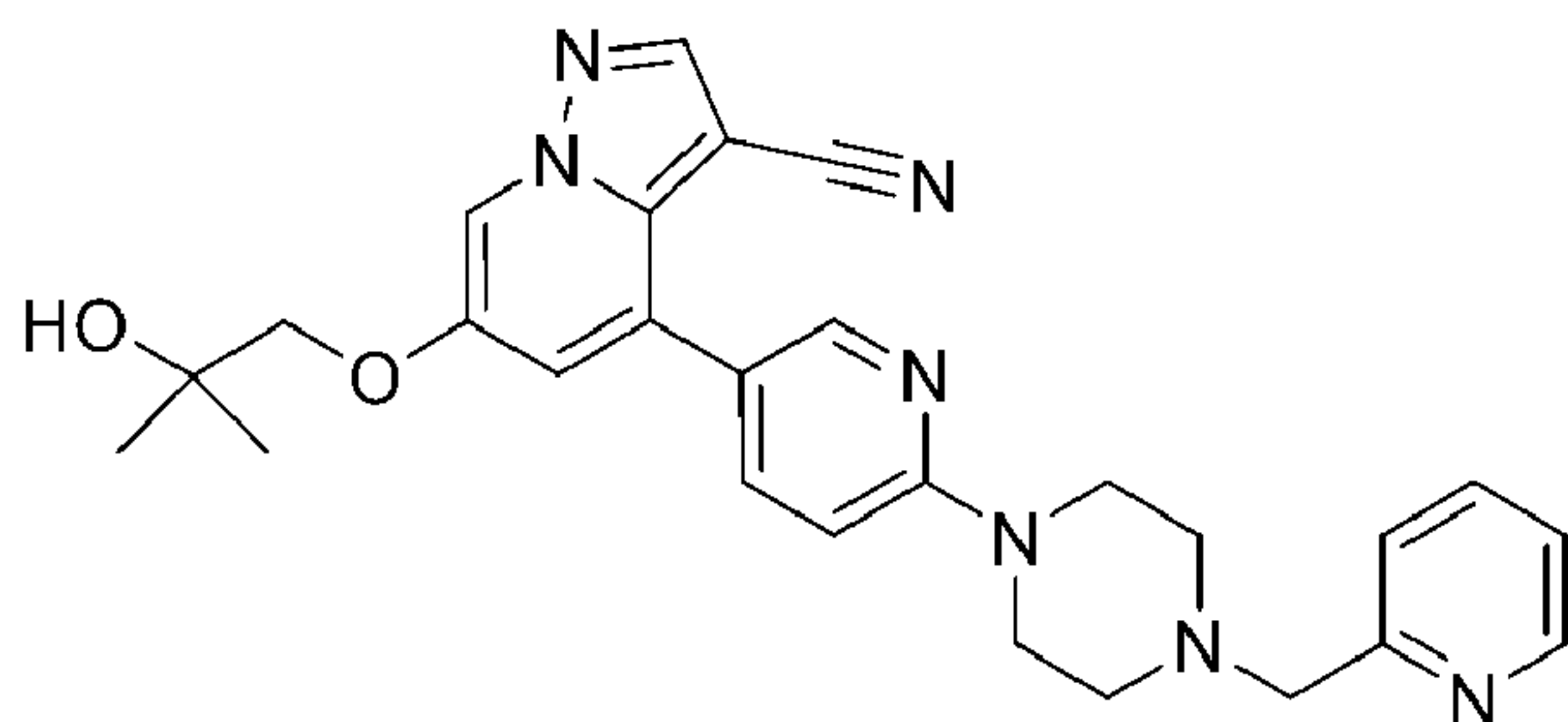
實例158



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P40**；15 mg，0.038 mmol)及6-甲氧基菸鹼醛(10.5 mg，0.0764 mmol)於DCE (382 μ L)中的溶液用NaBH(AcO)₃ (32.4 mg，0.153 mmol)處理且在50℃攪拌1天。將混合物冷卻至環境溫度且接著直接藉由二氧化矽層析(0-20% DCM/MeOH作為梯度溶離劑)純化。分離物進一步藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將TFA鹽溶解於MeOH中且用K₂CO_{3(s)}音波處理。過濾所得懸浮液，且真空濃縮濾液，純淨地得到標題化合物(6.9 mg，35%產率)。MS (apci) m/z = 514.3 (M+H)。

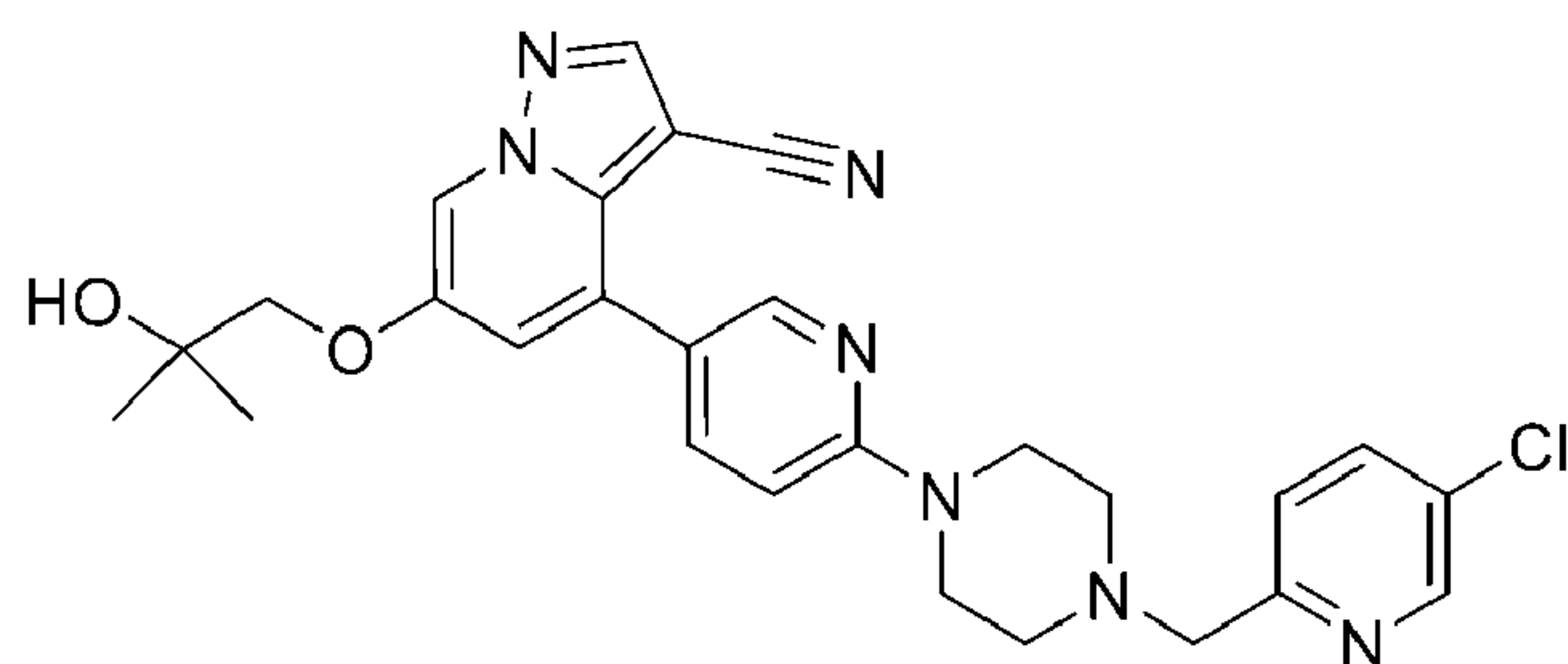
實例159



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P40；20 mg，0.051 mmol)及吡啶甲醛(6.1 μ L，0.064 mmol)於DMF (510 μ L)中的溶液用NaBH(AcO)₃ (21.6 mg，0.102 mmol)處理且在環境溫度下攪拌1天。混合物經由針筒過濾器過濾且接著真空濃縮。粗殘餘物直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將該TFA鹽溶解於4:1 DCM/MeOH (10 mL)中，在超音波浴中用K₂CO_{3(s)}處理。過濾所得懸浮液，且真空濃縮濾液，純淨地得到標題化合物(11 mg，45%產率)。MS (apci) m/z = 484.2 (M+H)。

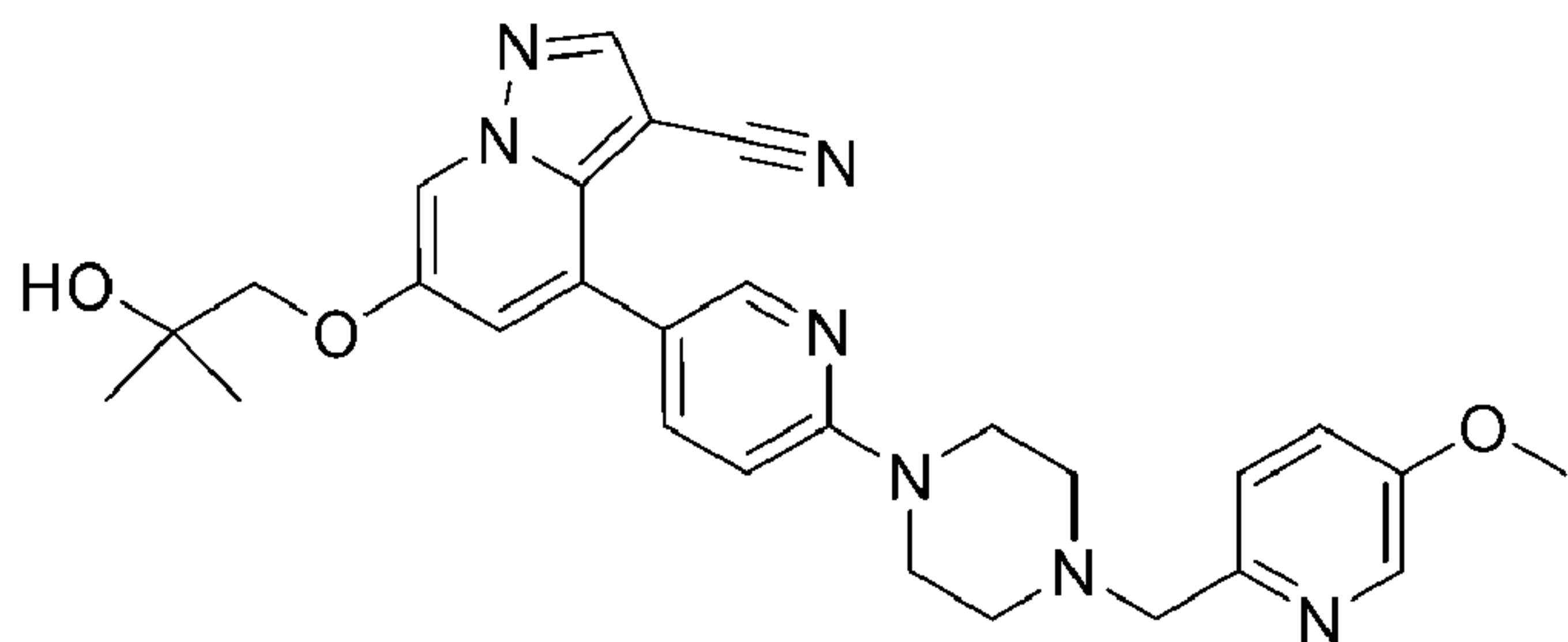
實例160



4-(6-(4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P39；11 mg，0.026 mmol)、5-氯吡啶甲醛(7.3 mg，0.051 mmol)、NaBH(AcO)₃ (16 mg，0.077 mmol)於DCE (513 μ L)中的溶液在環境溫度下攪拌1天。混合物直接藉由二氧化矽層析(用0-100% EtOAc/己烷之逐步梯度、隨後10% MeOH/EtOAc溶離)純化，純淨地得到標題化合物(7 mg，53%產率)。MS (apci) m/z = 518.2 (M+H)。

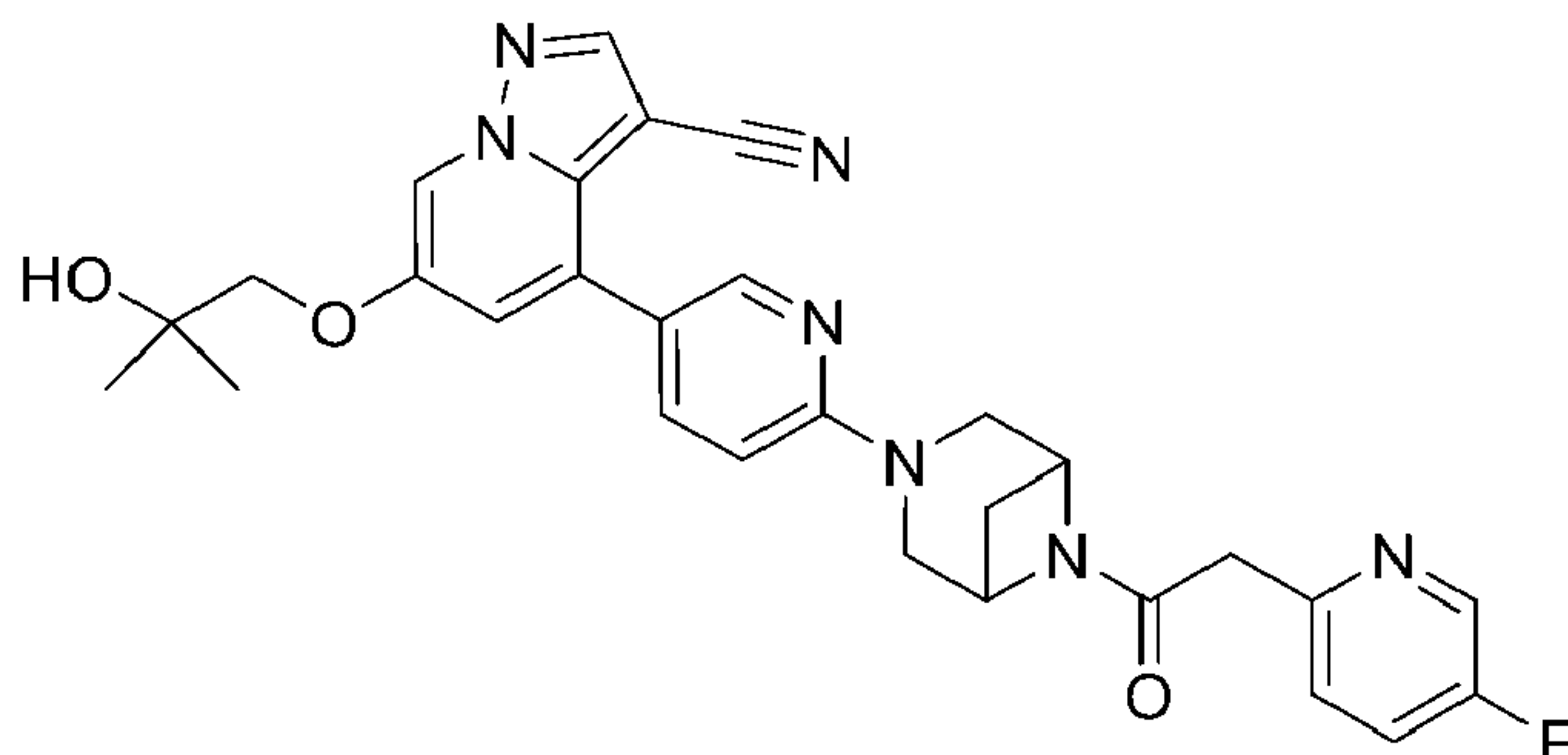
實例161



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(8.89 mg, 68%產率)係使用與針對**實例160**所述類似的程序、用5-甲氧基吡啶甲醛置換5-氯吡啶甲醛來製備及純化。MS (apci) m/z = 514.2 (M+H)。

實例162

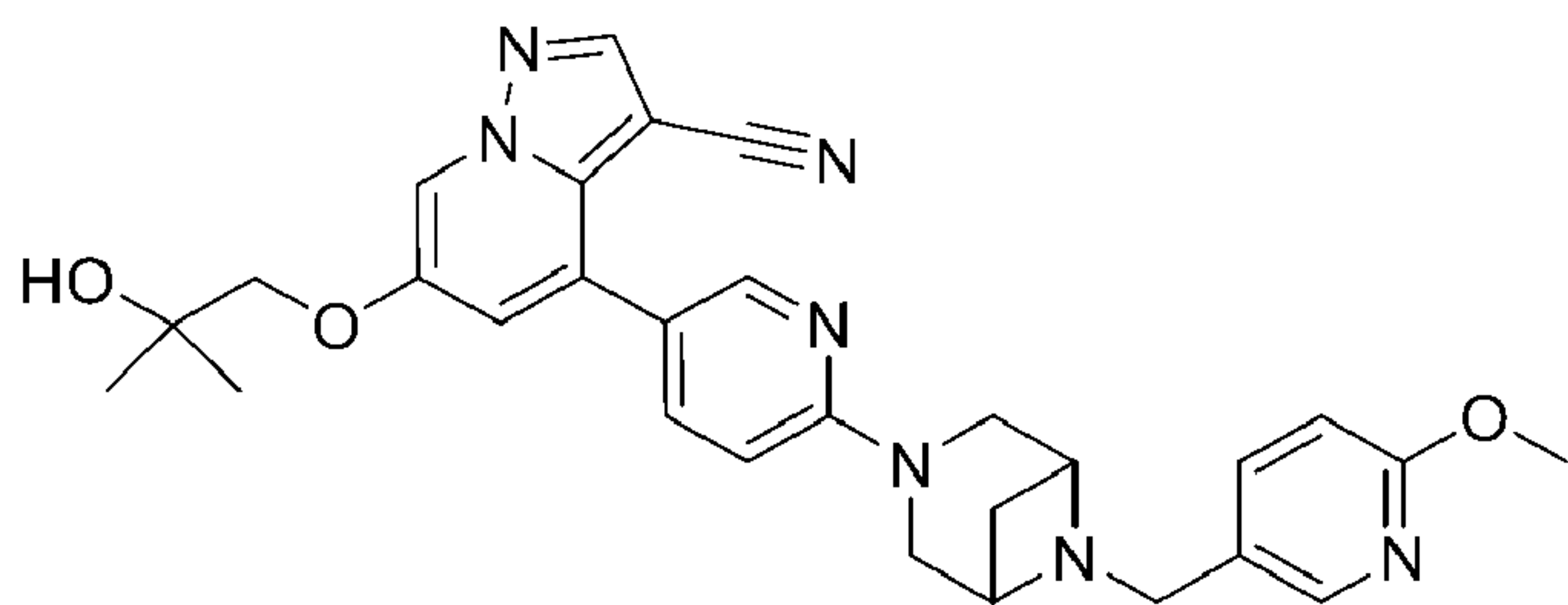


4-(6-(6-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P44**; 25 mg, 0.0618 mmol)於DCM (1.24 mL)中的溶液依序用2-(5-氟吡啶-2-基)乙酸(11.5 mg, 0.0742 mmol)、HATU (28.2 mg, 0.0742 mmol)及DIEA (43.1 μ L, 0.247 mmol)處理, 接著在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷之逐步梯度、隨後0-60% [78% DCM/20% MeOH/2% NH_4OH]/DCM作為溶離劑)純化, 純淨地得到標題化合物(2.94

mg，9%產率)。MS (apci) $m/z = 542.2$ (M+H)。

實例163



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

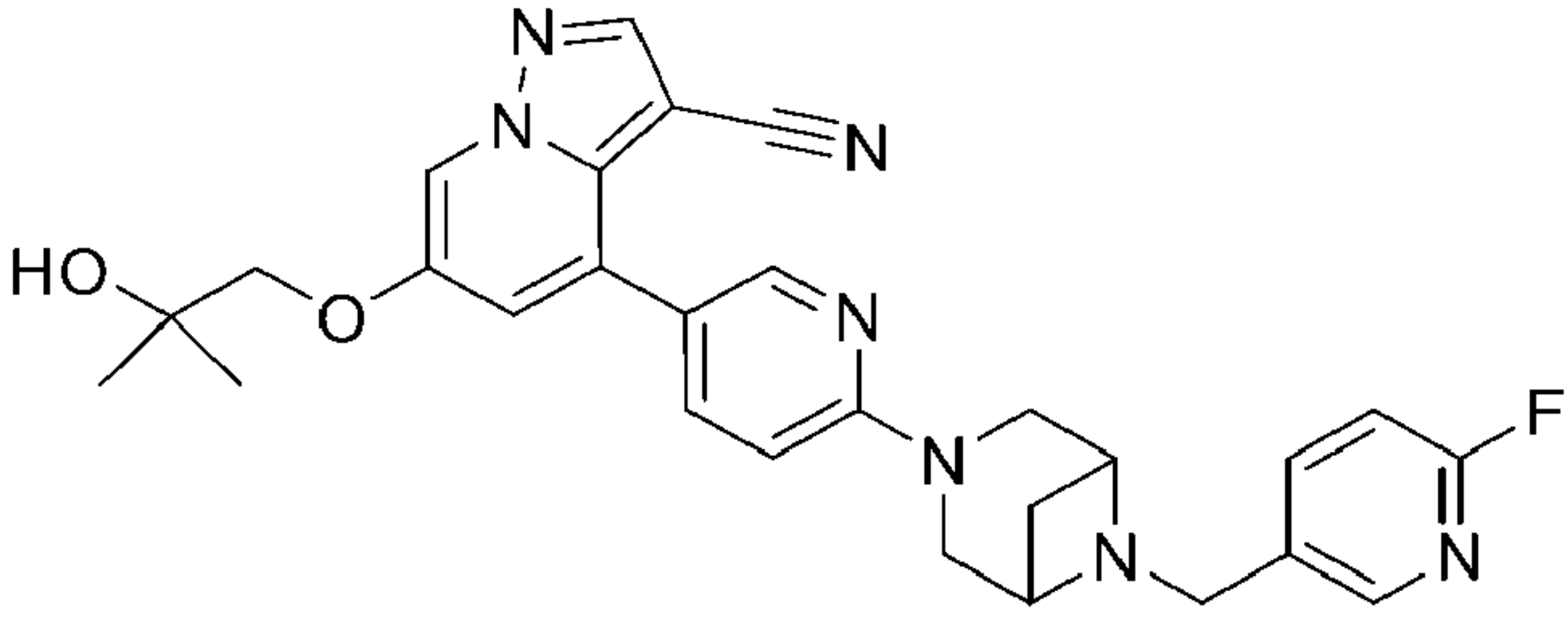
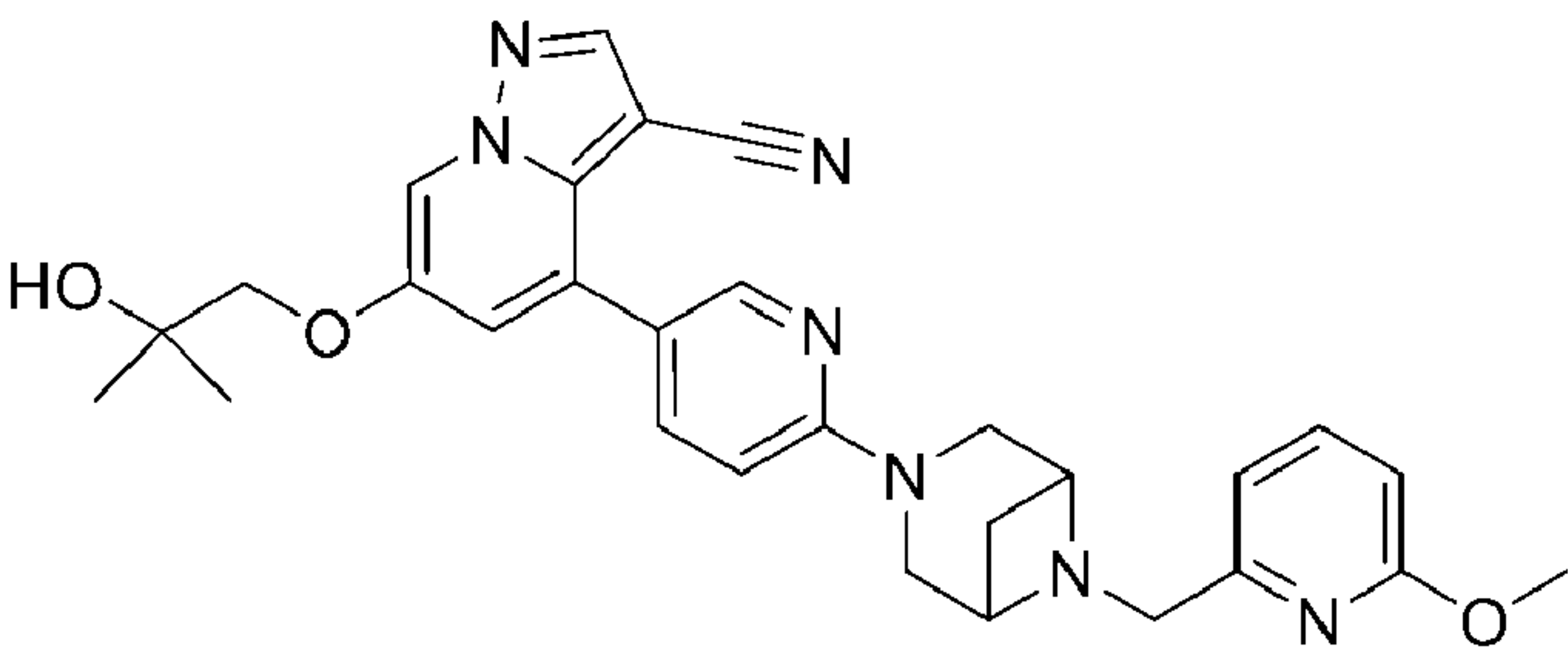
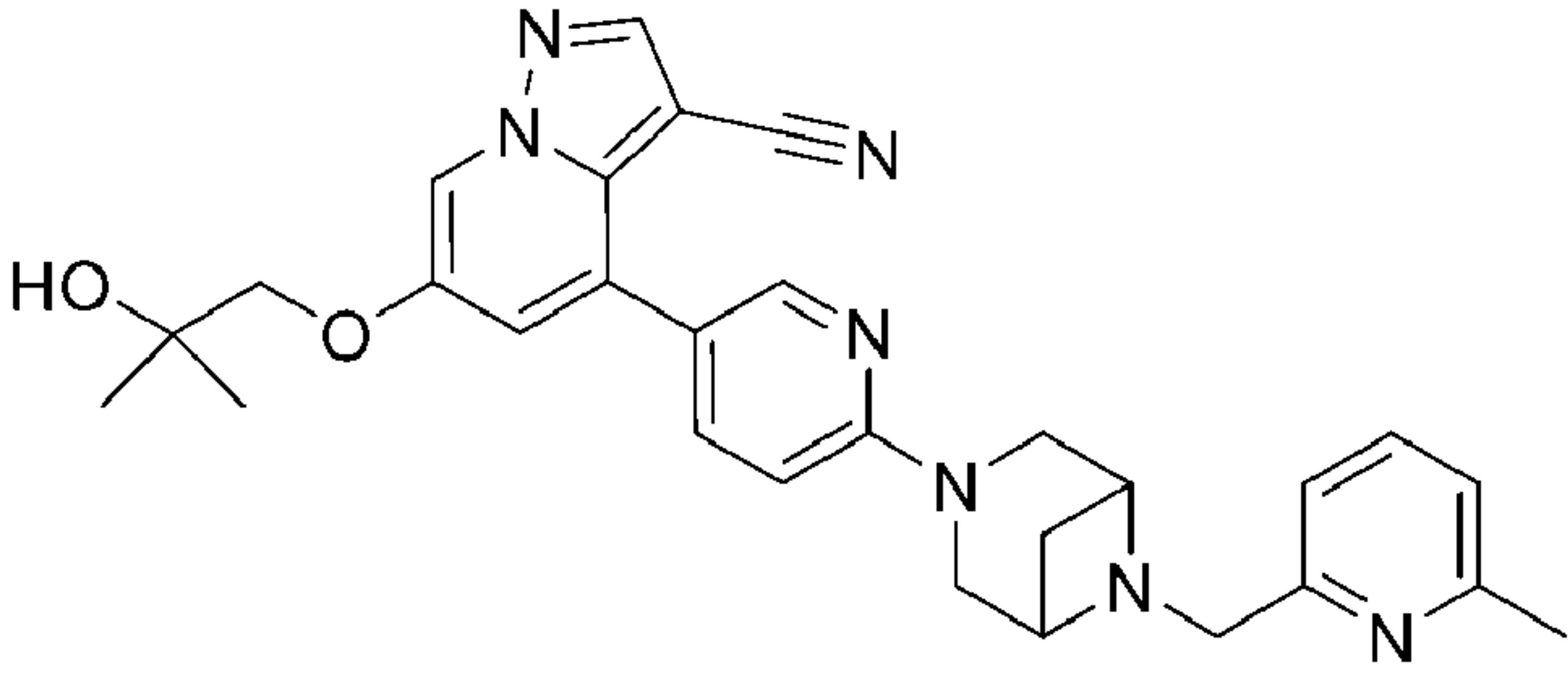
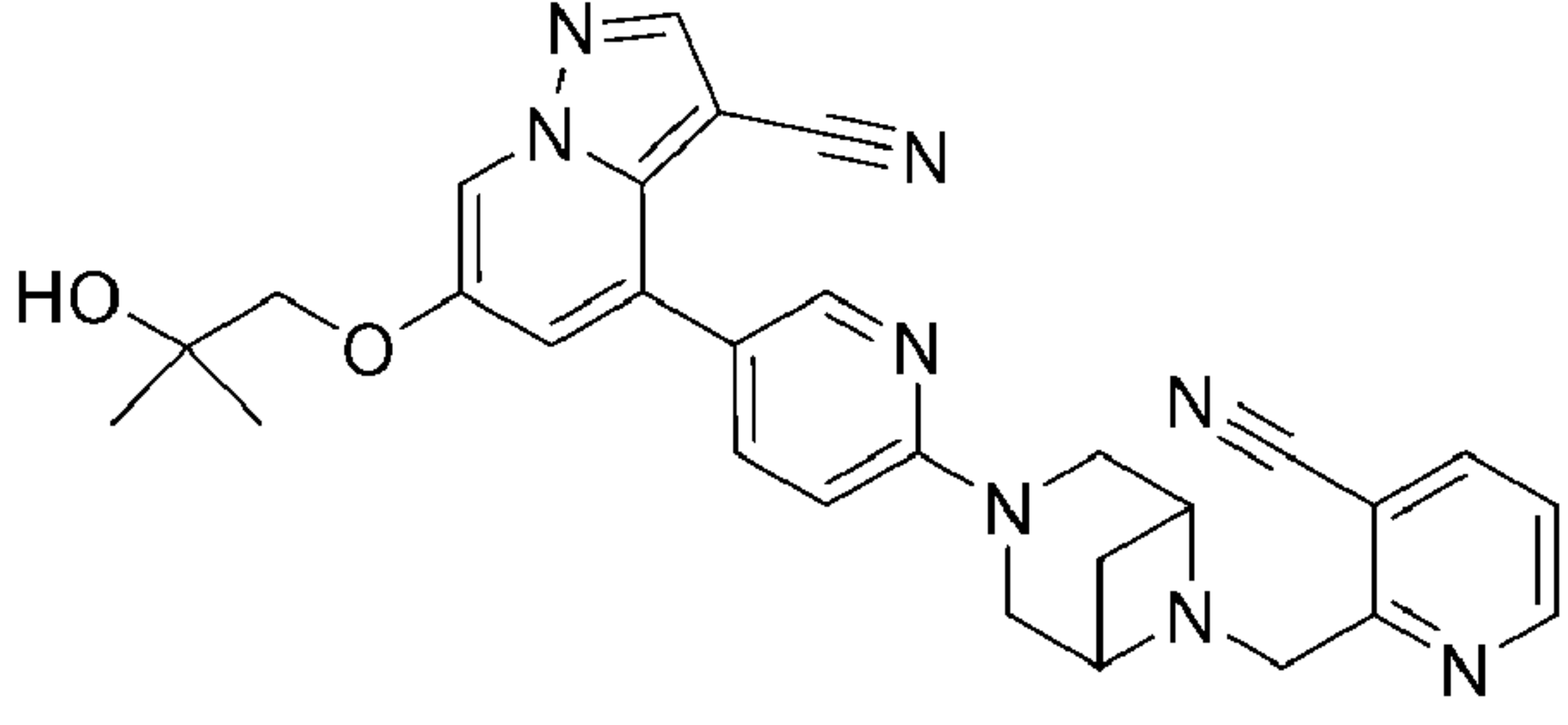
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；12.2 mg，0.0277 mmol)於DCE (513 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(7.59 mg，0.0553 mmol)及NaBH(AcO)₃ (17.6 mg，0.0830 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。真空濃縮混合物，且殘餘物藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(13.59 mg，93%產率)。MS (apci) $m/z = 526.2$ (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.64 (d, 1H, *J*=2.3 Hz), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, *J*=2.3 Hz), 8.04 (d, 1H, *J*=2.3 Hz), 7.80 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.3 Hz), 7.64 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.3 Hz), 7.27 (d, 1H, *J*=2.0 Hz), 6.76 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 6.73 (d, 1H, *J*=8.2 Hz), 4.67 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (d, 2H, *J*=12.5 Hz), 3.64 (d, 2H, *J*=5.9 Hz), 3.51 (br d, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.55 (d, 1H), 1.20 (s, 6H)。

表K中之化合物係使用與針對實例163之合成所述類似的方法、用適當醛(1或2當量)置換6-甲氧基菸鹼醛來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地

分離出標題化合物。

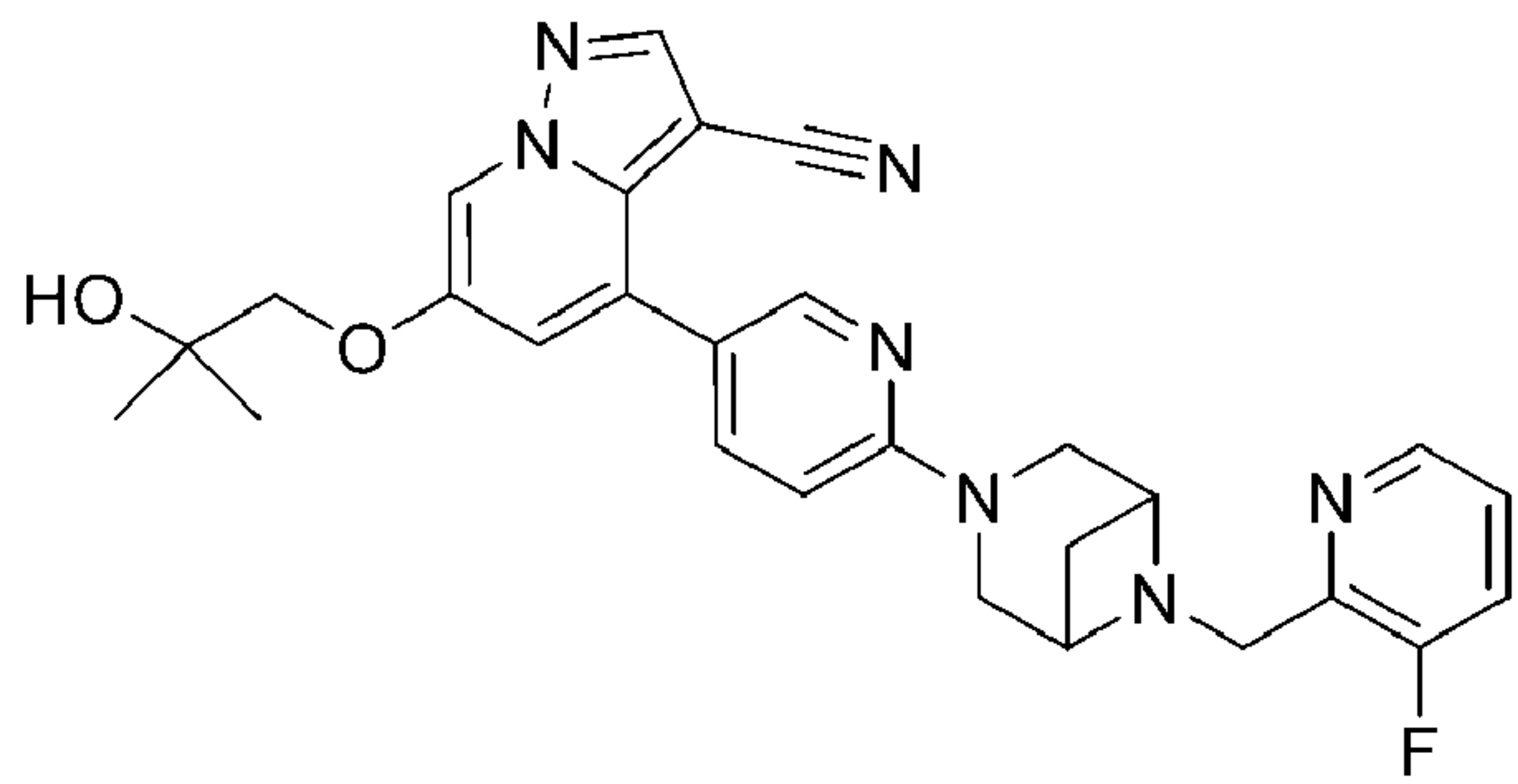
表K

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
164		4-(6-(6-((5- 氯吡啶 - 3-基)甲基)-3,6-二氮 雜雙環[3.1.1]庚-3- 基)吡啶-3-基)-6-(2- 羥基-2-甲基丙氧基) 吡唑并[1,5-a]吡啶- 3-甲腈	530.2 (M+H)
165		4-(6-(6-((5- 氟吡啶 - 3-基)甲基)-3,6-二氮 雜雙環[3.1.1]庚-3- 基)吡啶-3-基)-6-(2- 羥基-2-甲基丙氧基) 吡唑并[1,5-a]吡啶- 3-甲腈	514.2 (M+H)
166		6-(2-羥基-2-甲基丙 氧基)-4-(6-(6-((5-甲 氧基吡啶-2-基)甲 基)-3,6-二氮雜雙環 [3.1.1]庚-3-基)吡啶- 3-基)吡唑并[1,5-a] 吡啶-3-甲腈	526.2 (M+H)
167		6-(2-羥基-2-甲基丙 氧基)-4-(6-(6-((5-甲 氧基吡啶-3-基)甲 基)-3,6-二氮雜雙環 [3.1.1]庚-3-基)吡啶- 3-基)吡唑并[1,5-a] 吡啶-3-甲腈	526.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
168		4-(6-(6-((6- 氟吡 啶 - 3-基)甲基)-3,6-二氮 雜 雙 環 [3.1.1]庚 -3- 基)吡 啶 -3-基)-6-(2- 羥 基 -2-甲 基 丙 氧 基) 吡 啶 并 [1,5-a]吡 啶 - 3-甲 腈	514.25 (M+H)
169		6-(2-羥 基 -2-甲 基 丙 氧 基)-4-(6-(6-((6-甲 氧 基 吡 啶 -2-基)甲 基)-3,6-二氮雜雙環 [3.1.1]庚 -3-基)吡 啶 - 3-基)吡 啶 并 [1,5-a] 吡 啶 -3-甲 腈	526.2 (M+H)
170		6-(2-羥 基 -2-甲 基 丙 氧 基)-4-(6-(6-((6-甲 基 吡 啶 -2-基)甲 基)- 3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1]庚 -3-基)吡 啶 - 3-基)吡 啶 并 [1,5-a] 吡 啶 -3-甲 腈	510.2 (M+H)
171		4-(6-(6-((3- 氰 基 吡 啶 -2-基)甲 基)-3,6- 二氮雜雙環 [3.1.1] 庚 -3-基)吡 啶 -3-基)- 6-(2-羥 基 -2-甲 基 丙 氧 基)吡 啶 并 [1,5-a] 吡 啶 -3-甲 腈	521.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
172		4-(6-(6-((4- 氟 -2- 甲 氧基吡啶 -3- 基) 甲 基)-3,6- 二氮雜雙環 [3.1.1]庚-3-基)吡啶- 3- 基)-6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)吡啶并 [1,5-a]吡啶-3-甲腈	544.2 (M+H)

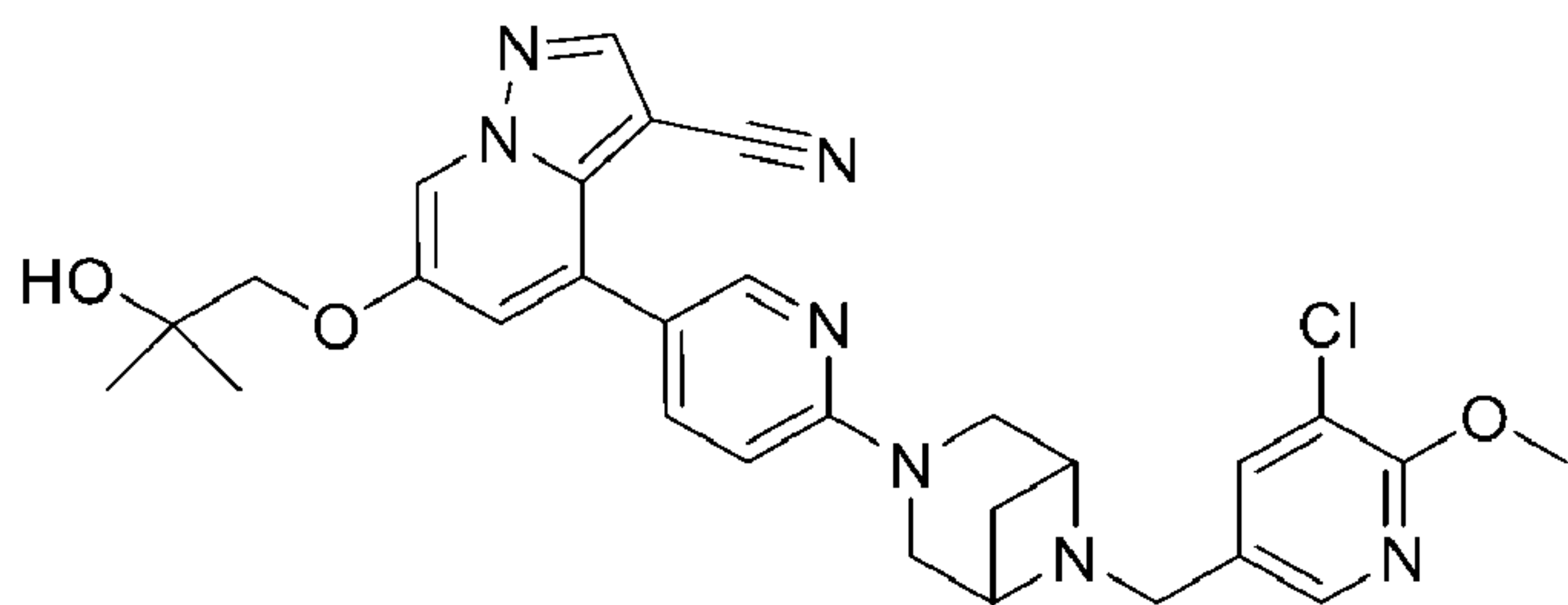
實例173



4-(6-(6-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；25.3 mg，0.0530 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液依序用3-氟-2-甲醯基吡啶(19.9 mg，0.159 mmol)、NaBH(AcO)₃ (33.7 mg，0.159 mmol)及AcOH (2滴)處理。在環境溫度下攪拌60小時後，真空濃縮所得混合物。粗殘餘物藉由C18逆相層析(5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將TFA鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(18.2 mg，67%產率)。MS (apci) m/z = 514.2 (M+H)。

實例174

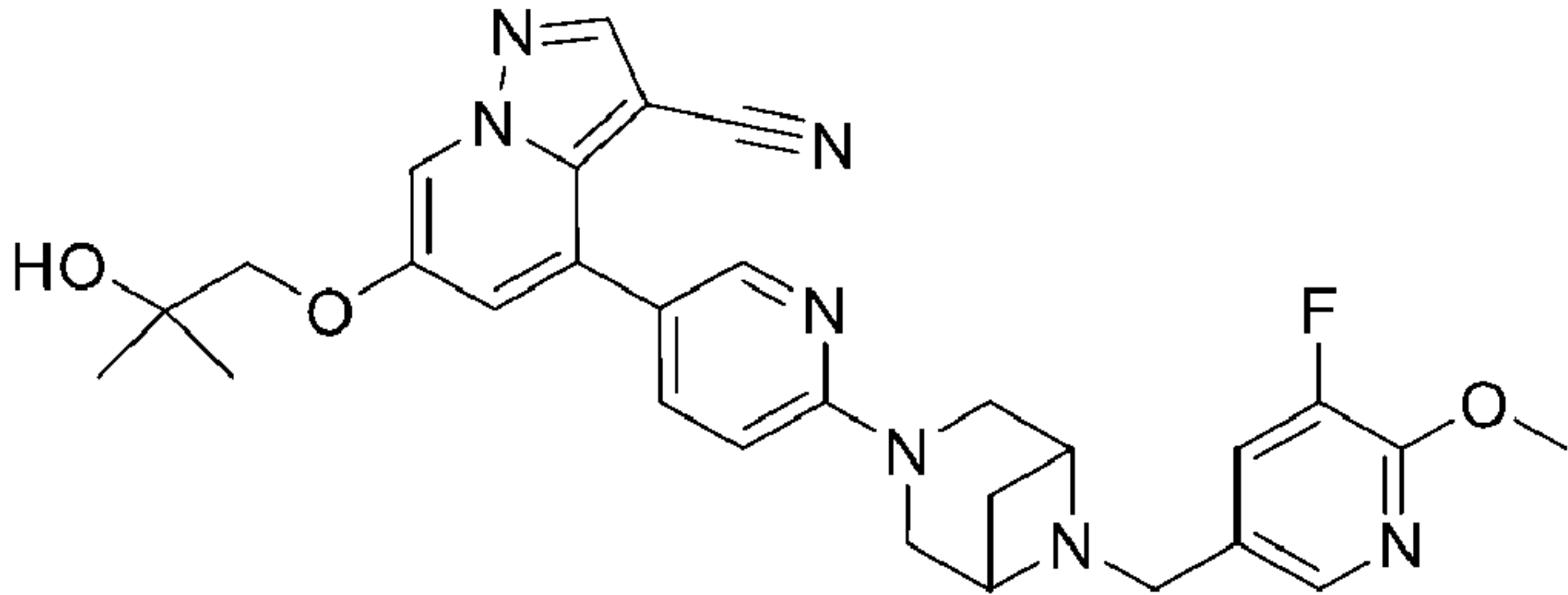
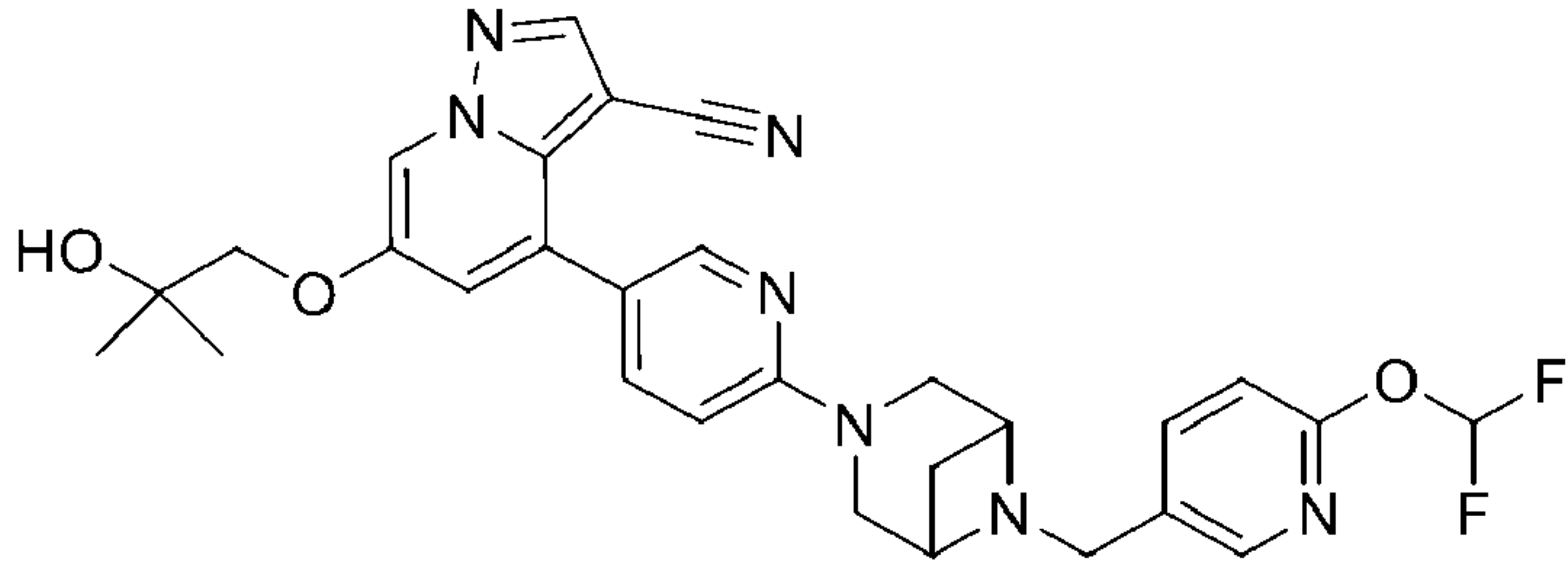
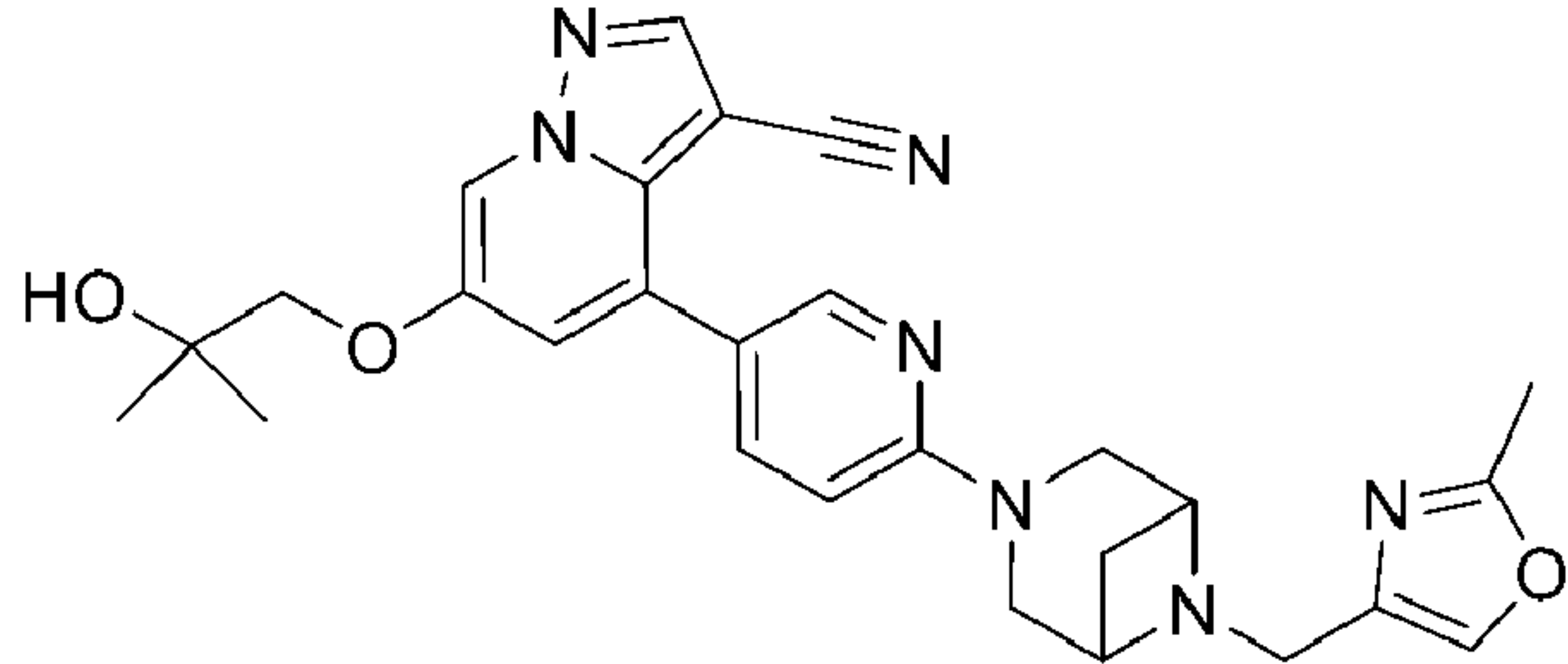


4-(6-(6-((5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

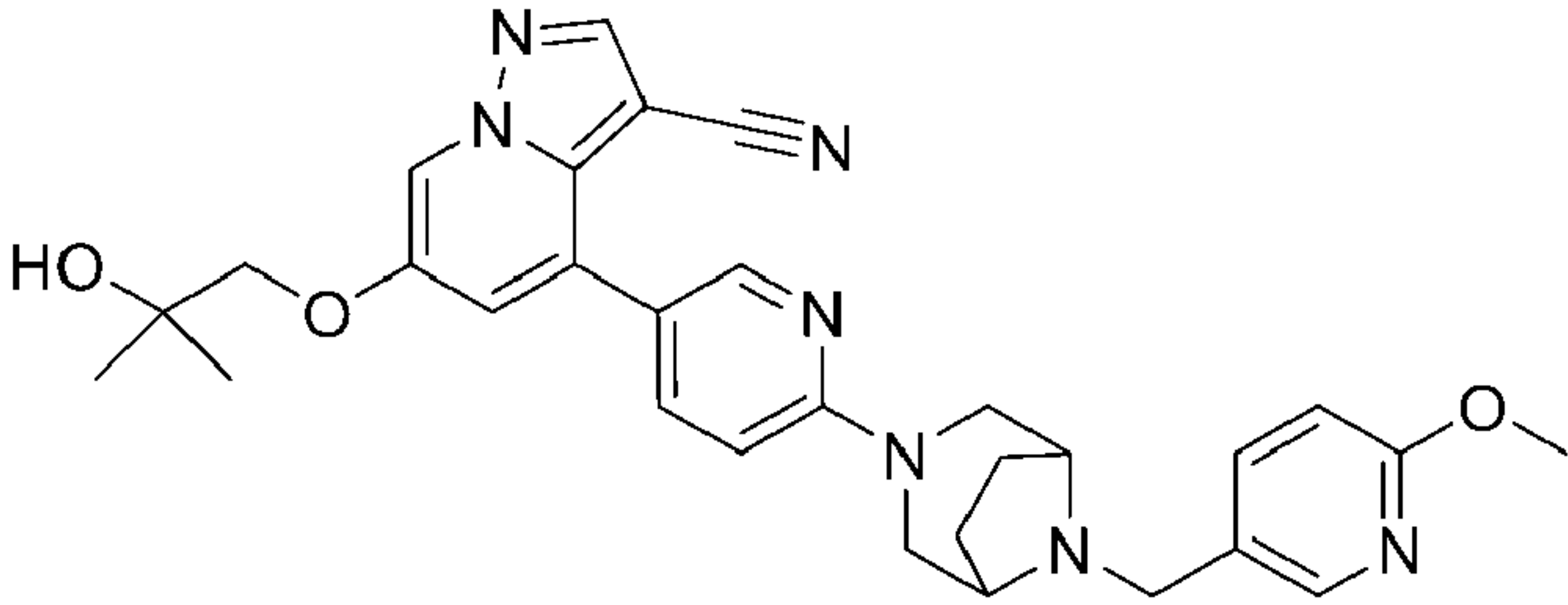
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；30 mg，0.063 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用DIEA (27 μ L，0.16 mmol)處理且在環境溫度下攪拌5分鐘。所得混合物依序用5-氯-6-甲氧基菸鹼醛(11 mg，0.063 mmol)及NaBH(AcO)₃ (27 mg，0.13 mmol)處理。在環境溫度下攪拌12小時之後，反應混合物用DCM稀釋且用10% Na₂CO_{3(aq)}洗滌。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(10% MeOH/具有1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(22 mg，63%產率)。MS (apci) m/z = 560.3 (M+H)。

表L中之化合物係使用與針對**實例174**之合成所述類似的方法、用適當醛置換5-氯-6-甲氧基菸鹼醛來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出標題化合物。在標記(*)的情況下，省去水處理，且對所溶解的反應混合物使用直接層析純化以分離出標題化合物。

表L

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
175		4-(6-(6-((5- 氟 -6- 甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-3,6- 二氮雜 雙環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡啶-3-基)-6- (2-羟基-2-甲基丙 氧基) 吡啶并[1,5- a]吡啶-3-甲腈	544.2 (M+H)
176		4-(6-(6-((6-(二 氟 甲氧基) 吡 啶 -3- 基) 甲 基) -3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基) -6-(2- 羟基 -2- 甲基丙氧基) 吡啶 并 [1,5-a] 吡 啶 -3- 甲 腈	562.2 (M+H)
177		6-(2-羟基-2-甲基 丙 氧 基) -4-(6-(6- ((2- 甲 基 噁 唑 -4- 基) 甲 基) -3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基) 吡 啶 并 [1,5-a] 吡 啶 -3- 甲 腈	500.2 (M+H)

實例178

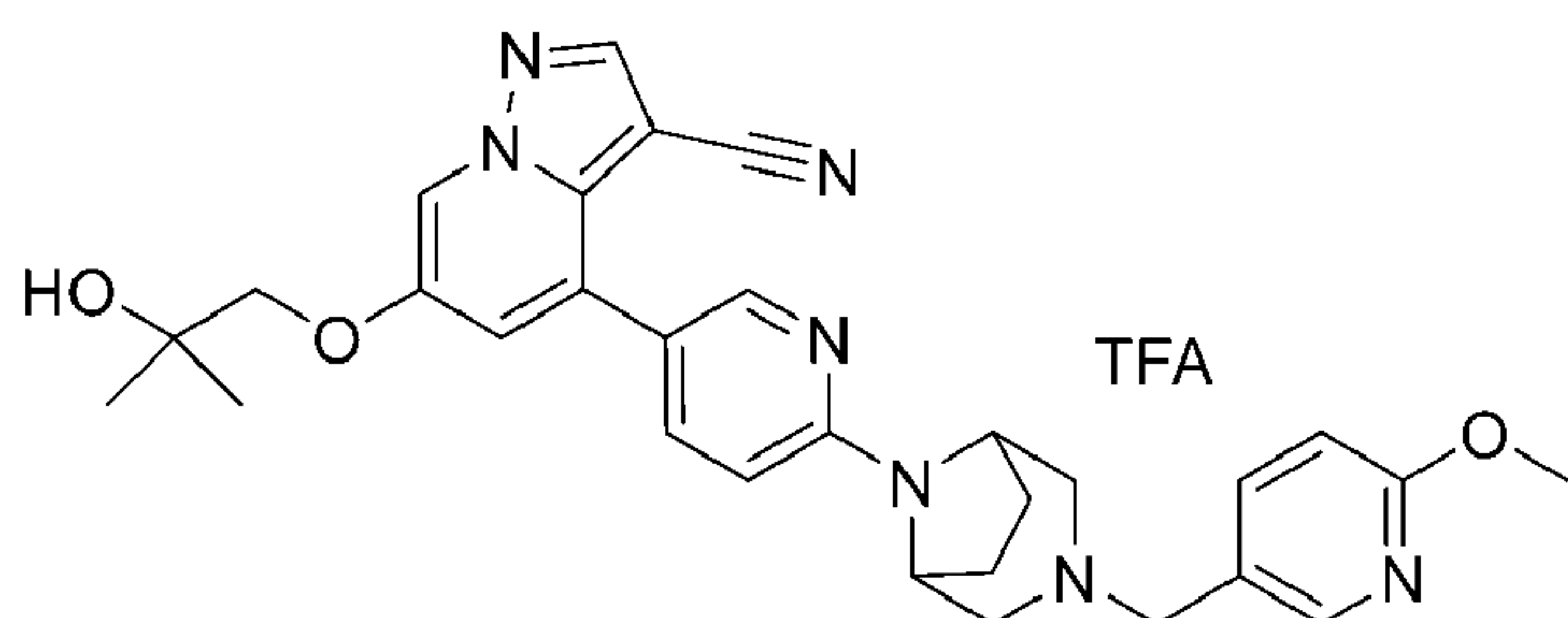


6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(8-((6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-3,8-二

氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P45；24 mg，0.053 mmol)、6-甲氧基菸鹼醛(36.17 mg，0.2638 mmol)及NaBH(AcO)₃ (55.9 mg，0.264 mmol)於DCE (264 μL)中的混合物在環境溫度下攪拌隔夜。使混合物分配於DCM與飽和NaHCO_{3(aq)}之間，且用DCM萃取。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(0-20% DCM/MeOH作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(19.76 mg，69%產率)。MS (apci) m/z = 540.3 (M+H)。

實例179



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

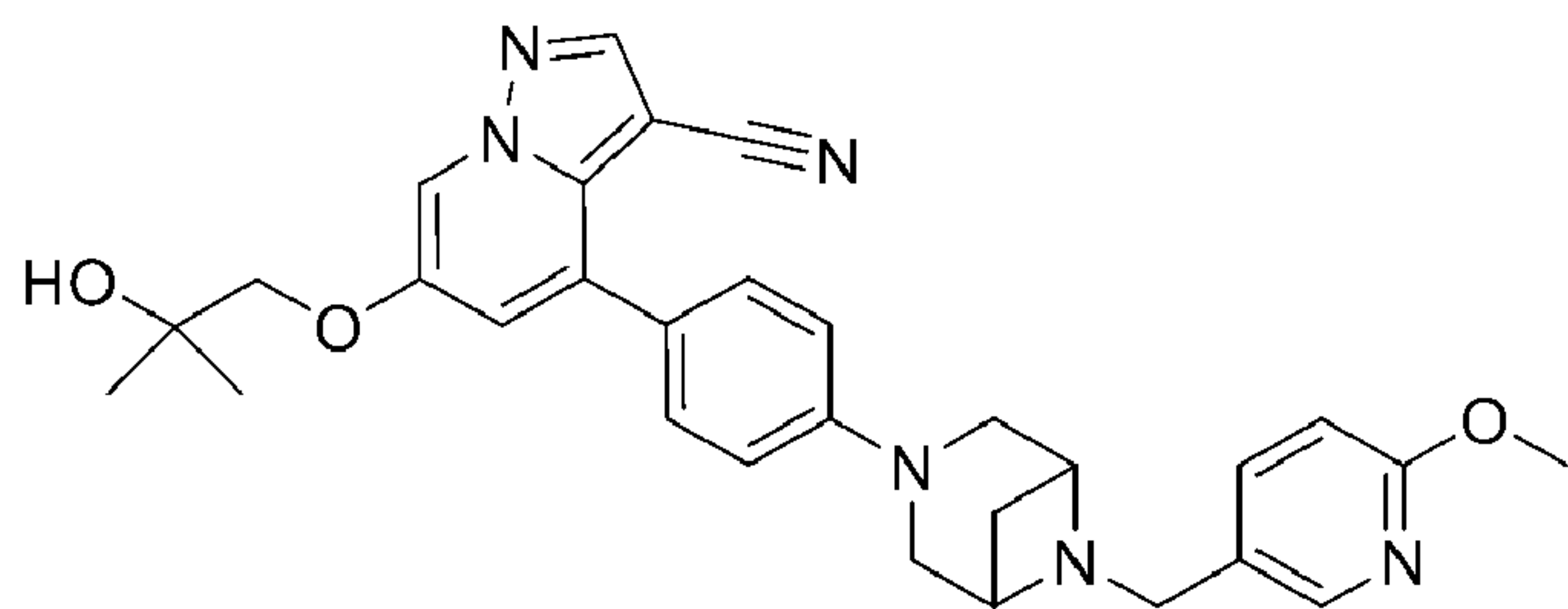
4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P42；20 mg，0.0613 mmol)、3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(中間物R7；49.6 mg，0.184 mmol)及K₂CO_{3(s)} (42.4 mg，0.306 mmol)於DMSO (613 μL)中的混合物在80℃攪拌直至完成(如藉由LCMS所測定)。將反應混合物冷卻至環境溫度且接著過濾。殘餘物直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈2,2,2-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(28.14

mg，85%產率)。MS (apci) m/z = 540.3 (M+H)。

表**M**中之化合物係使用與針對**實例179**之合成所述類似的方法、用適當的雙環-哌嗪中間物(**中間物R5**、**R6**或**R12**)置換3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(**中間物R7**)來製備，且在標記(*)的情況下，使用15當量之K₂CO_{3(s)}。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出標題化合物。一些層析條件引起標題化合物之2,2,2-三氟乙酸鹽之分離。

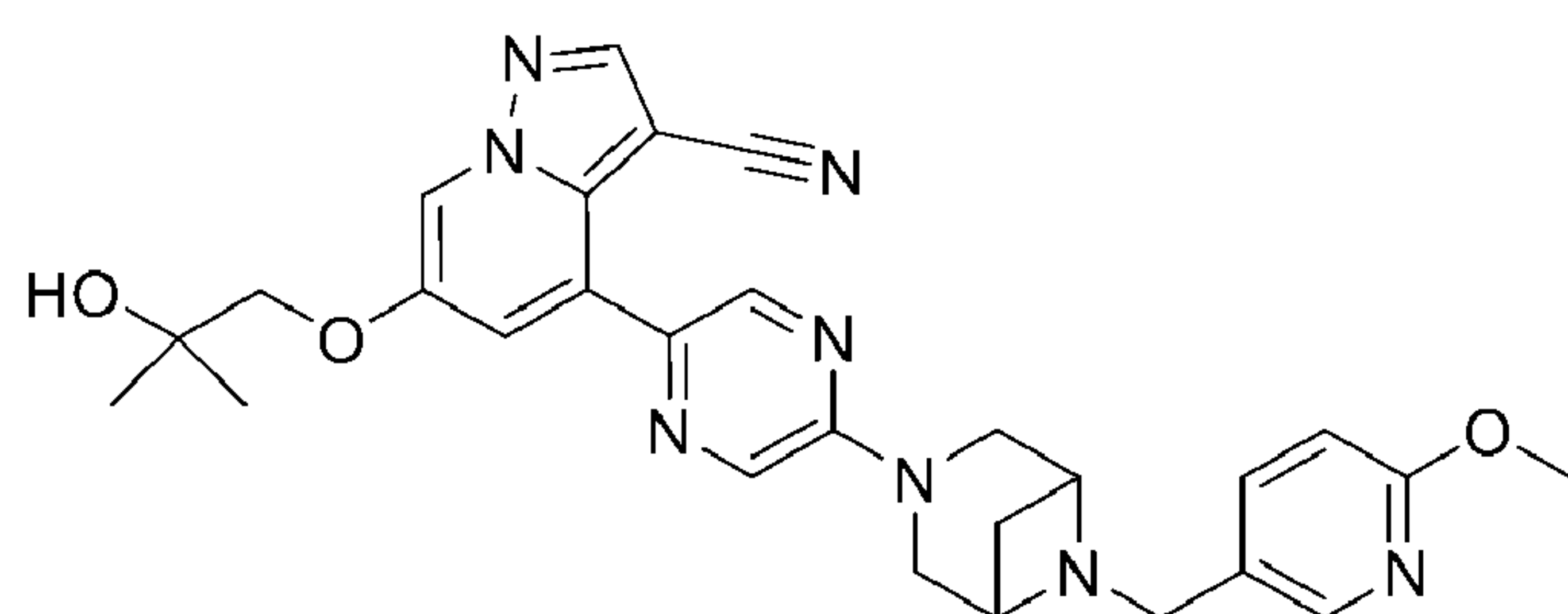
表**M**

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
180		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧 基)-4-(6-((1R，4R)-5-((6- 甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	526.3 (M+H)
181		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧 基)-4-(6-((1S,4S)-5-((6- 甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2- 基)吡 啶 -3- 基)吡 啶 并 [1,5-a] 吡 啶 -3- 甲 腈 2,2,2-三氟乙酸鹽	526.2 (M+H)
182		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧 基)-4-(6-(3-((6- 甲氧基吡 啶 -3- 基) 甲 基)-3,6- 二氮雜雙環 [3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	526.2 (M+H)

實例183

6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(4-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(5-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P49；63 mg，0.16 mmol)、6-甲氧基菸鹼醛(27.8 mg，0.20 mmol)及AcOH (1.8 μ L，0.031 mmol)於DCM (1 mL)中的混合物在環境溫度下攪拌10分鐘，隨後添加NaBH(AcO)₃ (49.6 mg，0.23 mmol)。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(20%丙酮/具有0.05% NH₄OH之DCM作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(27 mg，31%產率)。MS (apci) m/z = 525.3 (M+H)。

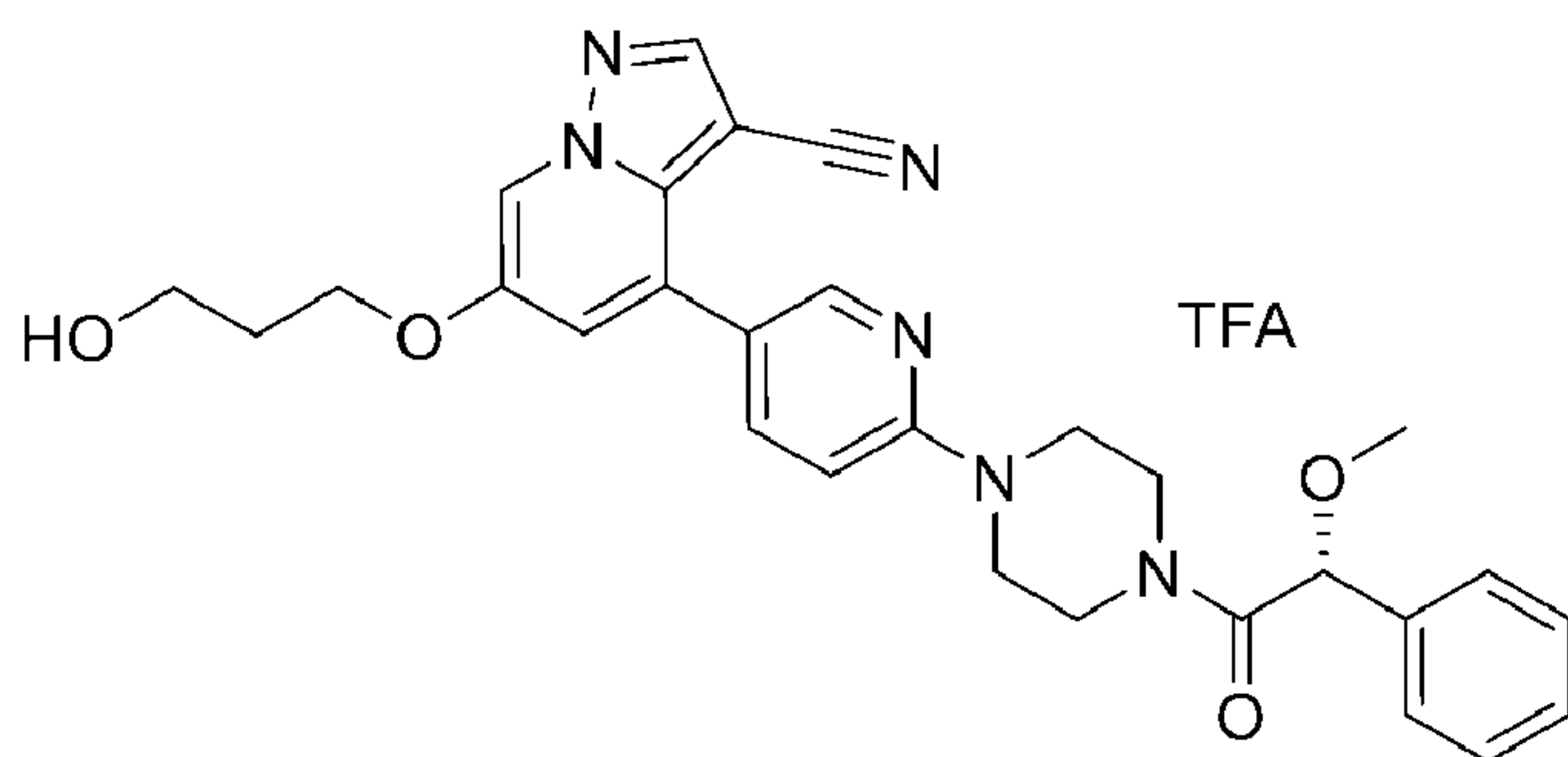
實例184

6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(24 mg，47%產率)係使用與針對**實例183**所述類似的程序、用4-(5-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P50)置換4-(5-(3,6-二氮雜雙環

[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P49**)來製備及純化。MS (apci) $m/z = 527.2$ (M+H)。

實例185



(R)-6-(3-羥基丙氧基)-4-(6-(4-(2-甲氧基-2-苯乙基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

將6-(3-羥基丙氧基)-4-(6-(吡嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(**中間物P51**；21 mg，0.051 mmol)、(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸(10.1 mg，0.061 mmol)、HATU (23.1 mg，0.061 mmol)及DIEA (26.2 μL ，0.20 mmol)之溶液懸浮於DCM (253 μL)中。所得懸浮液在環境溫度下攪拌1小時。反應混合物直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(22.2 mg，69%產率)。MS (apci) $m/z = 526.8$ (M+H)。

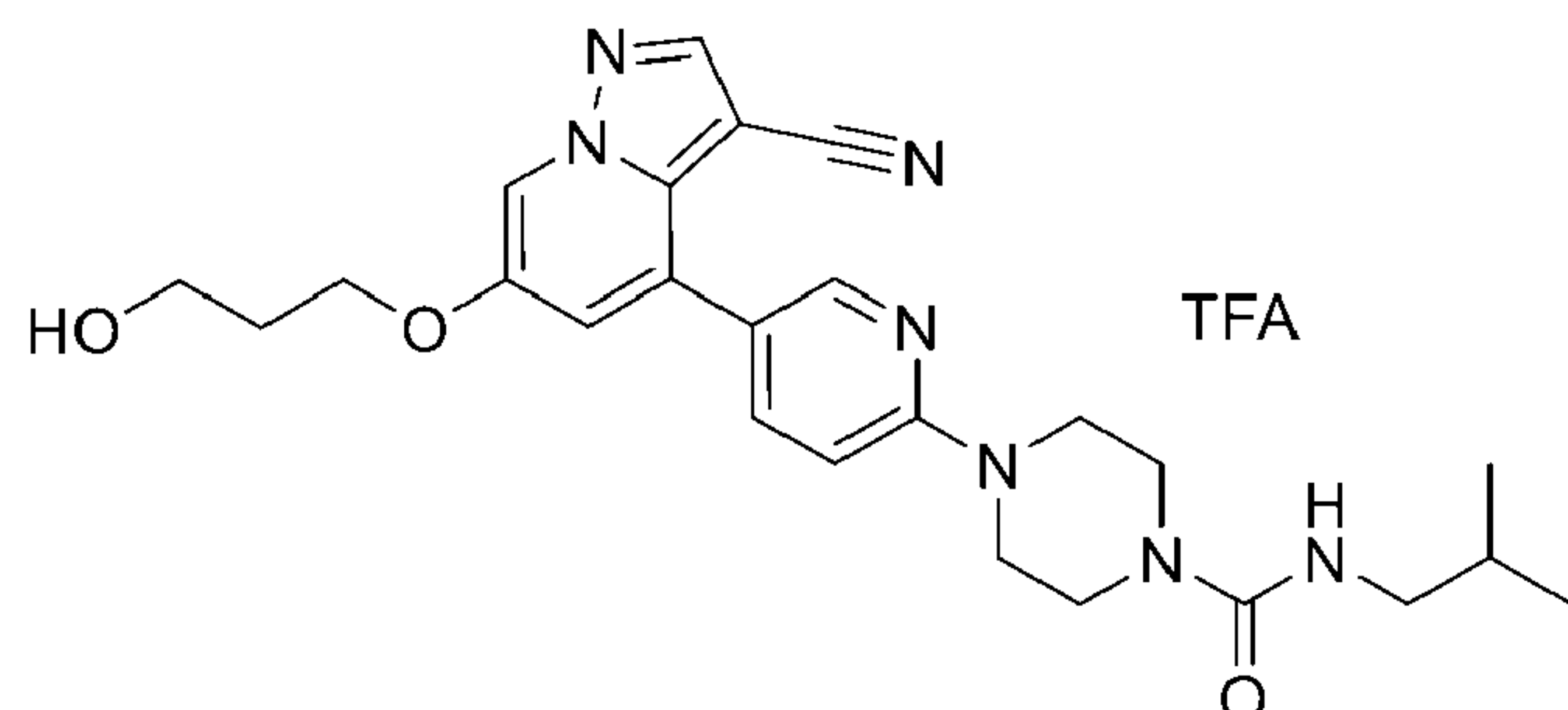
表Q中之化合物係使用與針對**實例185**之合成所述類似的方法、用適當羧酸置換(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出標題化合物。

表Q

實例編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
186		(R)-4-(6-(4-(2- 羥基 -2- 苯乙基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(3-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽	512.8 (M+H)
187		(S)-4-(6-(4-(2- 羥基 -2- 苯乙基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(3-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽	512.8 (M+H)
188		(S)-6-(3-羥基丙氧基)-4-(6-(4-(2-甲氧基-2-苯乙基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽	526.8 (M+H)
189		(R)-4-(6-(4-(2- 羥基 -3- 甲基丁醯基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(3-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽	478.9 (M+H)
190		(S)-4-(6-(4-(2- 羥基 -3- 甲基丁醯基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(3-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽	478.9 (M+H)

*此實例中使用1.1當量HATU及1.1當量D-(-)-杏仁酸

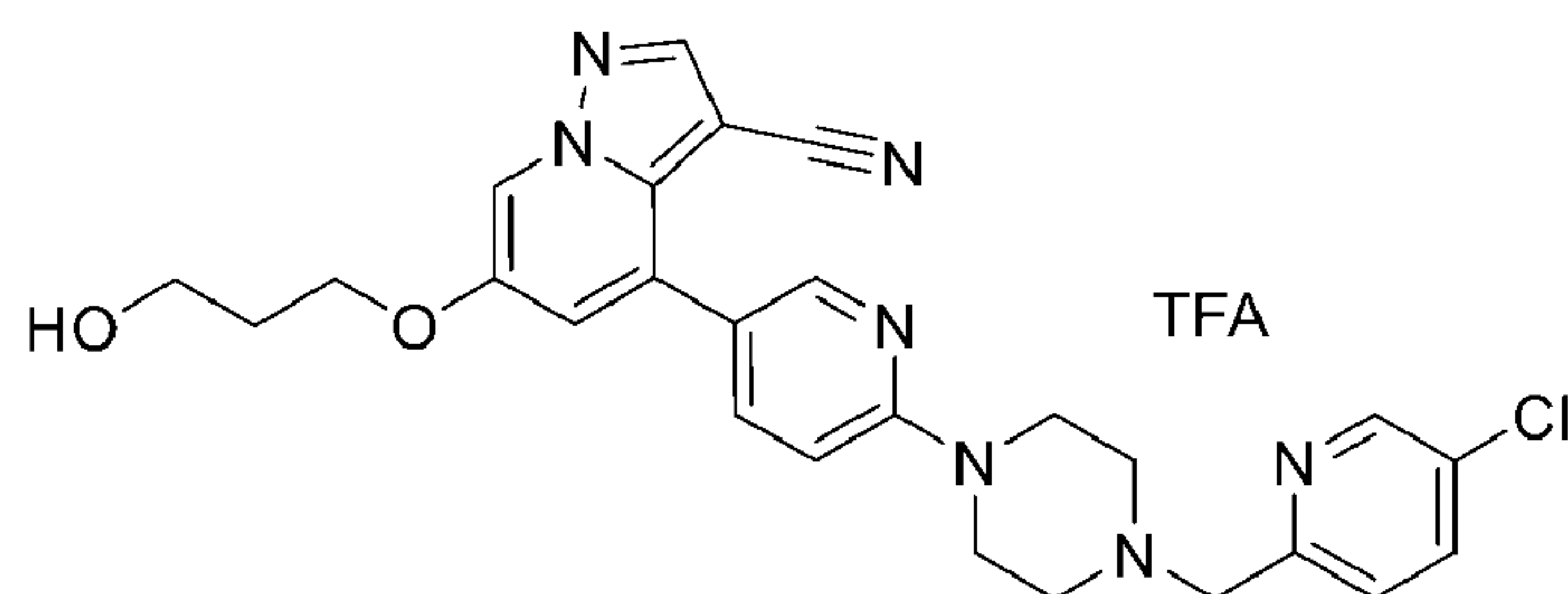
實例191



4-(5-(3-氰基-6-(3-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-異丁基哌嗪-1-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽

6-(3-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P51；14 mg，0.0337 mmol)及DIEA (29.5 μ L，0.169 mmol)於DMA (675 μ L)中的冷(0 $^{\circ}$ C)溶液用氯甲酸4-硝基苯酯(7.14 mg，0.0354 mmol)處理。在0 $^{\circ}$ C攪拌混合物1小時之後，添加異丁胺(12.3 mg，0.169 mmol)。所得混合物在80 $^{\circ}$ C攪拌1天，隨後添加額外的異丁胺(12 mg，0.17 mmol)。在80 $^{\circ}$ C攪拌混合物4小時。所得混合物用MeOH稀釋且直接藉由C18逆相(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(12.8 mg，64%產率)。MS (apci) m/z = 477.9 (M+H)。

實例192



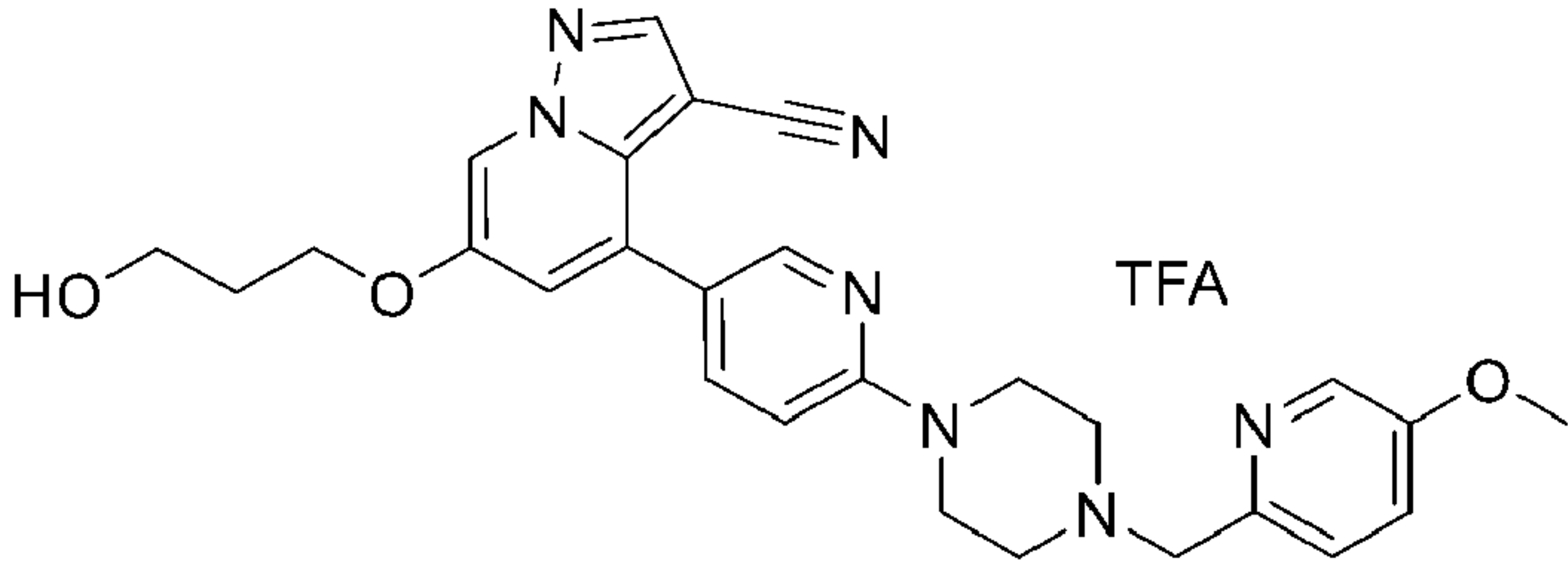
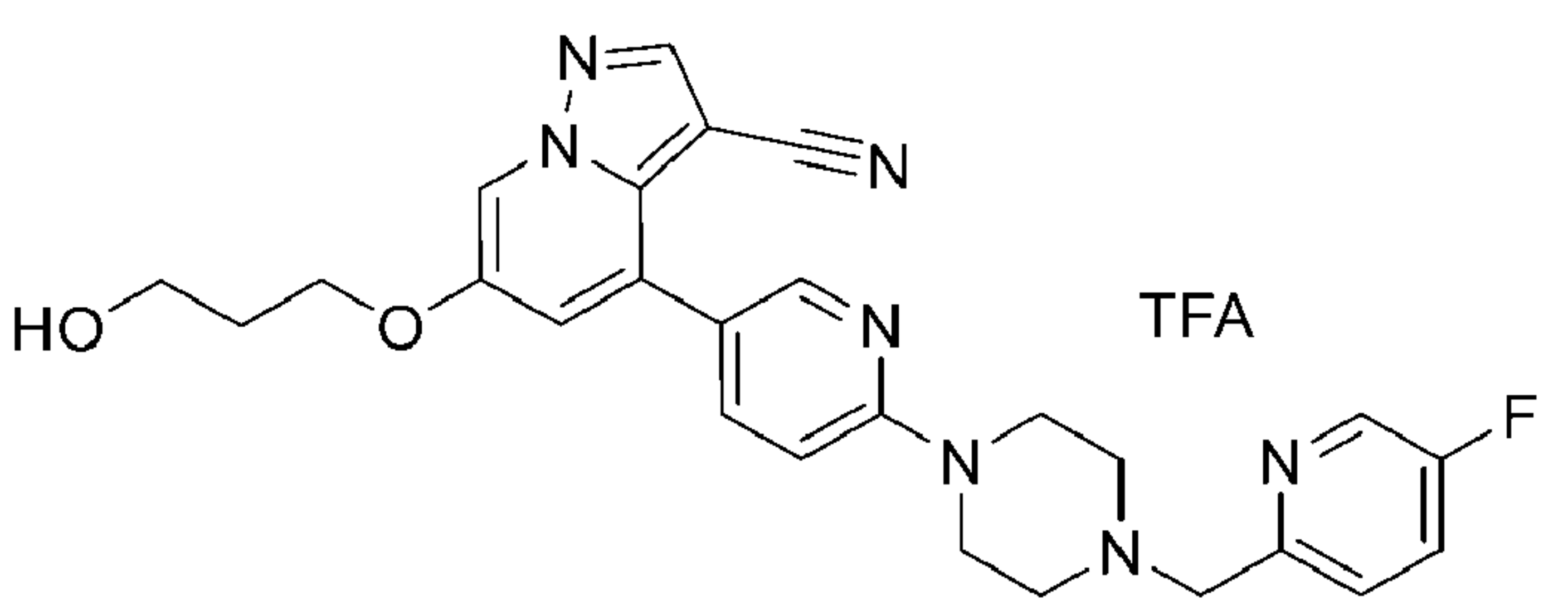
4-(6-(4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(3-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

6-(3-羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P51；12.1 mg，0.0292 mmol)、5-氯吡啶甲醛(8.26

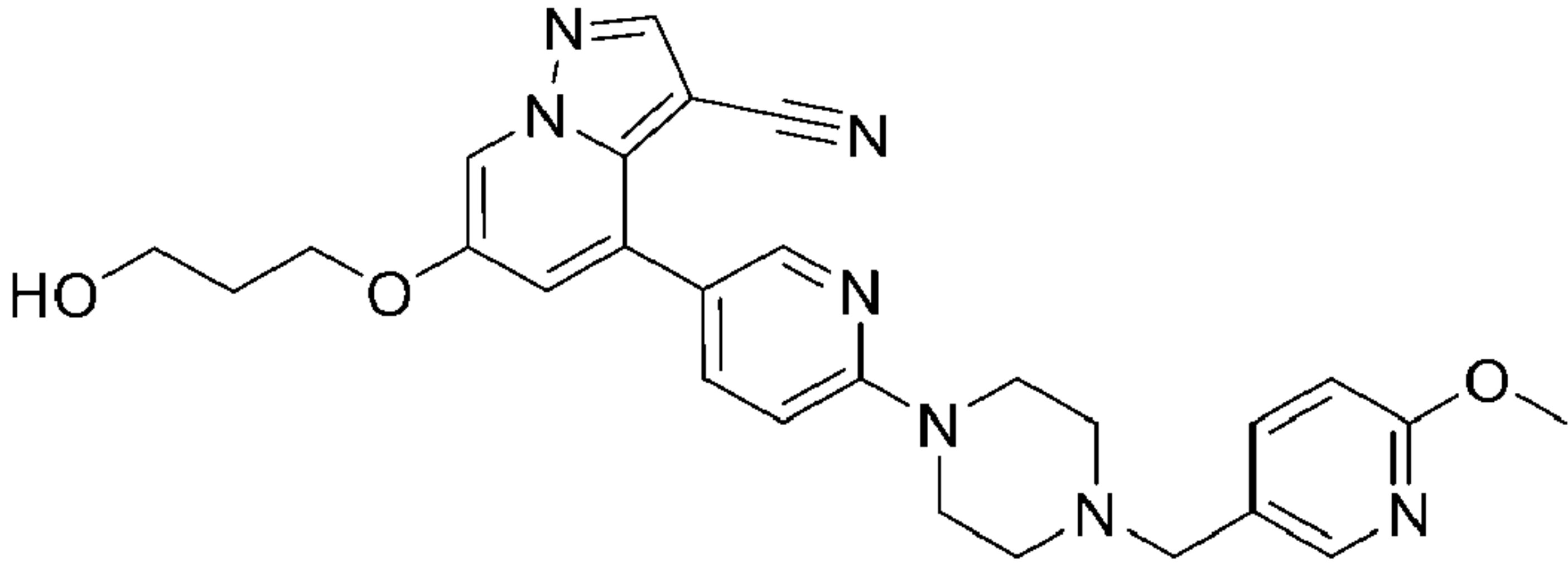
mg，0.0583 mmol)及NaBH(AcO)₃ (18.5 mg，0.0875 mmol)於DCE (583 μL)中的混合物在環境溫度下攪拌1天。混合物直接藉由C18逆相(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(17.1 mg，95%產率)。MS (apci) m/z = 504.2 (M+H)。

表R中之化合物係使用與針對**實例192**之合成所述類似的方法、用適當醛置換(5-氯吡啶甲醛來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出標題化合物。

表R

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
193		6-(3-羟基丙氧基)-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 2,2,2-三氟乙酸鹽	500.2 (M+H)
194		4-(6-(4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(3-羟基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 2,2,2-三氟乙酸鹽	488.2 (M+H)

實例195

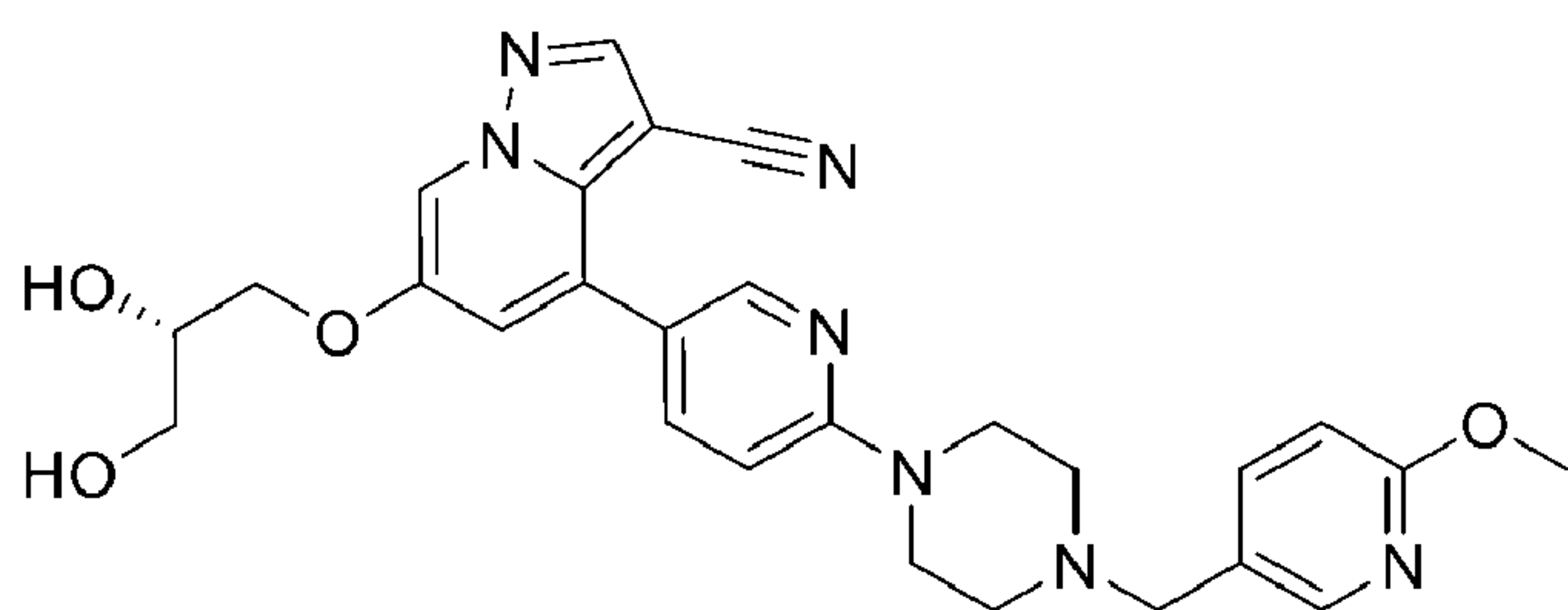


6-(3-羟基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶

-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備6-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。 6-羥基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物P24：28 mg，0.0634 mmol)、(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(14.5 μ L，0.0793 mmol)及 $K_2CO_{3(s)}$ (26.3 mg，0.190 mmol)於DMF (317 μ L)中的混合物在50 $^{\circ}$ C攪拌1天。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(420 mg，49%產率)。MS (apci) m/z = 614.9 (M+H)。

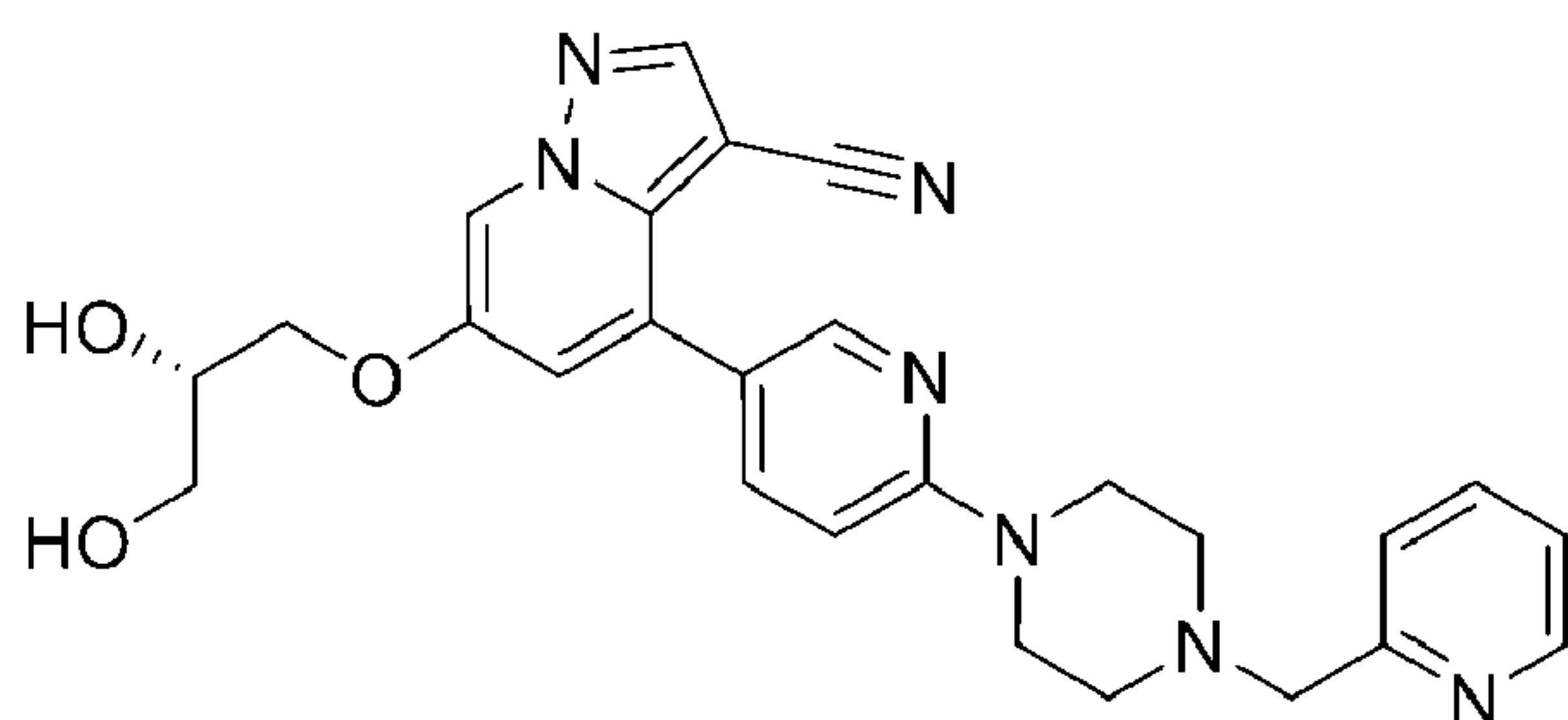
步驟2：製備6-(3-羥基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。 6-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(35 mg，0.0570 mmol)於THF (1.14 mL)中的溶液用TBAF (114 μ L，0.114 mmol)處理，在60 $^{\circ}$ C攪拌1天。所得混合物首先直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)、接著藉由二氧化矽層析(0-20% DCM/MeOH作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(8.8 mg，31%產率)。MS (apci) m/z = 499.8 (M+H)。

實例196

(S)-6-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-6-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P52；20 mg，0.0507 mmol)於DCE (507 μ L)中的混合物依序用6-甲氧基-3-吡啶甲醛(6.95 mg，0.0507 mmol)及NaBH(AcO)₃ (32.2 mg，0.152 mmol)處理且接著在環境溫度下攪拌隔夜。混合物直接藉由二氧化矽層析(0-20% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(11.4 mg，44%產率)。MS (apci) m/z = 516.2 (M+H)。

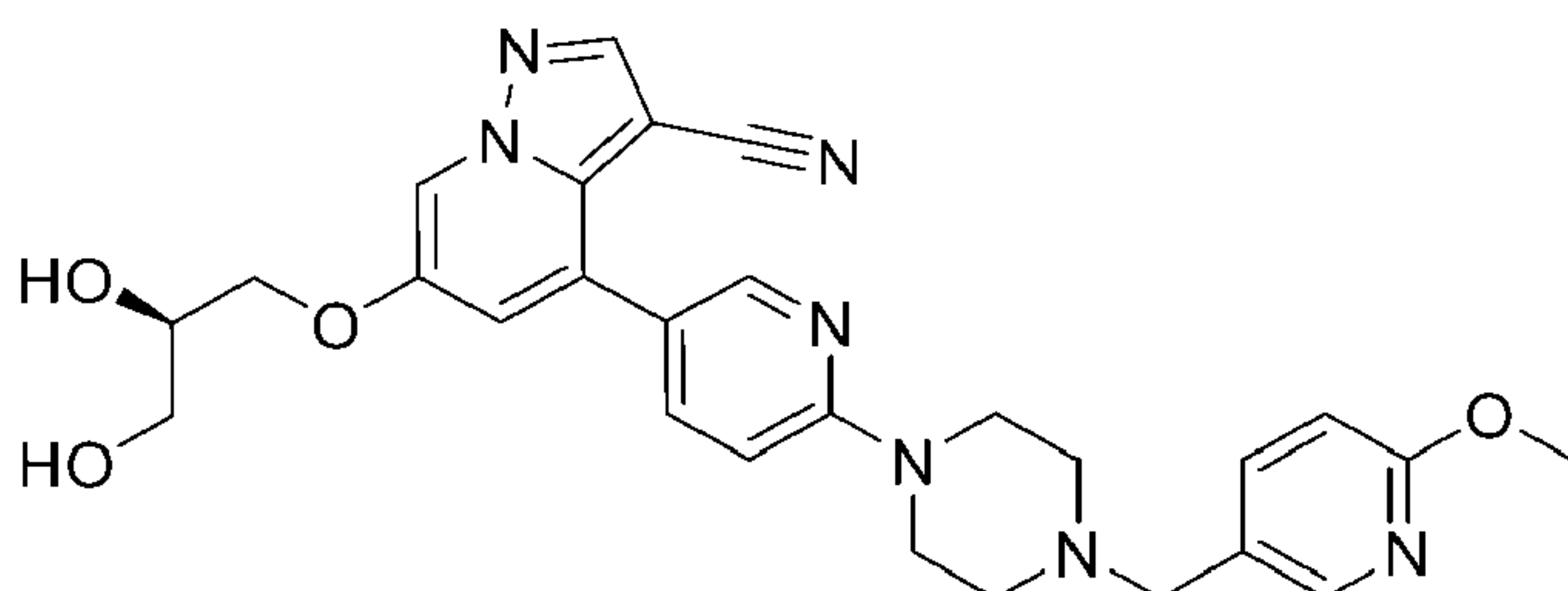
實例197



(S)-6-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(1.2 mg，5%產率)係使用與針對**實例196**所述類似的程序、用吡啶甲醛(2當量)置換6-甲氧基-3-吡啶甲醛來製備及純化。MS (apci) m/z = 486.2 (M+H)。

實例198

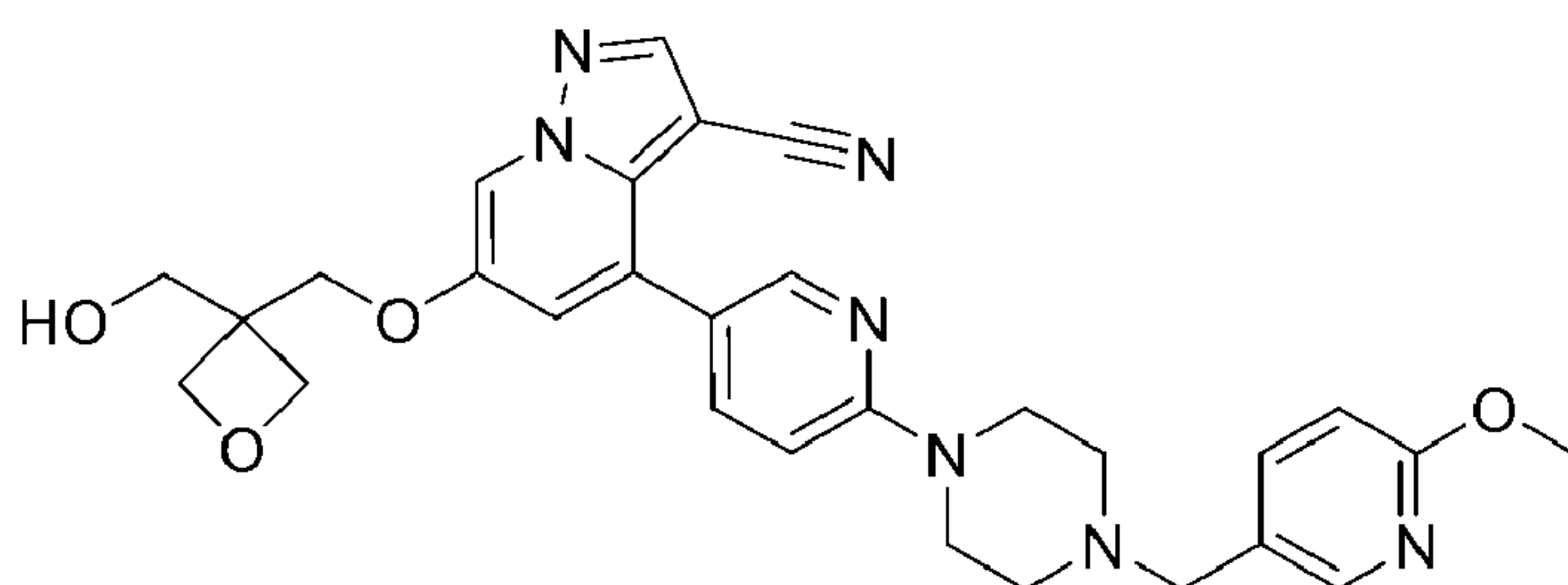


(R)-6-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(5.1 mg, 30%產率)係使用與針對**實例196**所述類似的程序、用(R)-6-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P53**)置換(S)-6-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P52**)及使用2當量之6-甲氧基-3-吡啶甲醛來製備及純化。MS (apci) m/z = 516.2 (M+H)。

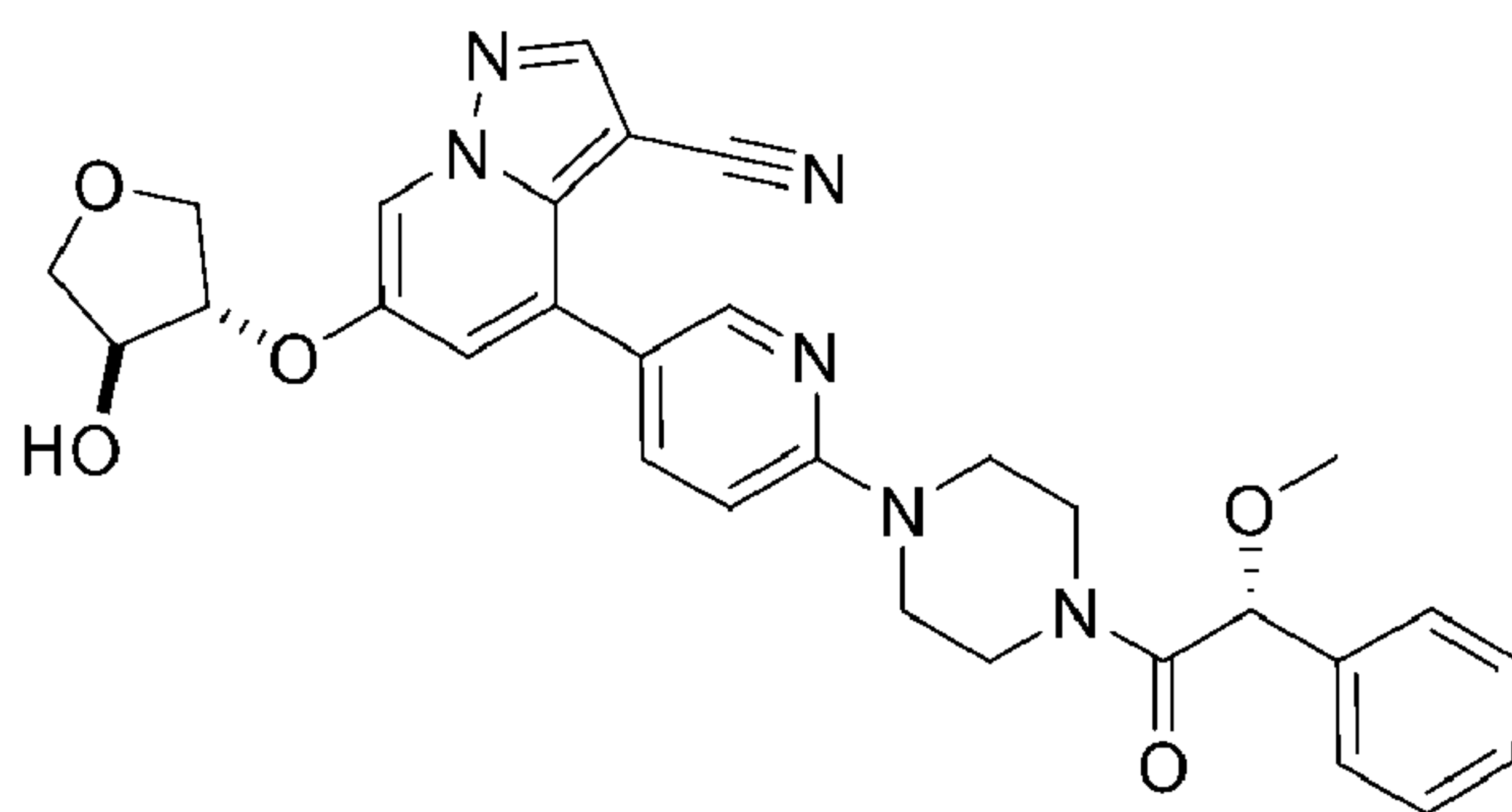
實例199



6-((3-(羥基甲基)氧雜環丁-3-基)甲氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-羥基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 2,2,2-三氟乙酸鹽(**中間物P24** : 39 mg, 0.088 mmol)、[3-(溴甲基)氧雜環丁-3-基]甲醇(48.0 mg, 0.265 mmol)及 $K_2CO_{3(s)}$ (61.0 mg, 0.442 mmol)於DMF (883 μ L)中的混合物在90°C攪拌1小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷之逐步梯度、隨後具有10% MeOH之EtOAc作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(21 mg, 44%產率)。MS (apci) m/z = 542.3 (M+H)。

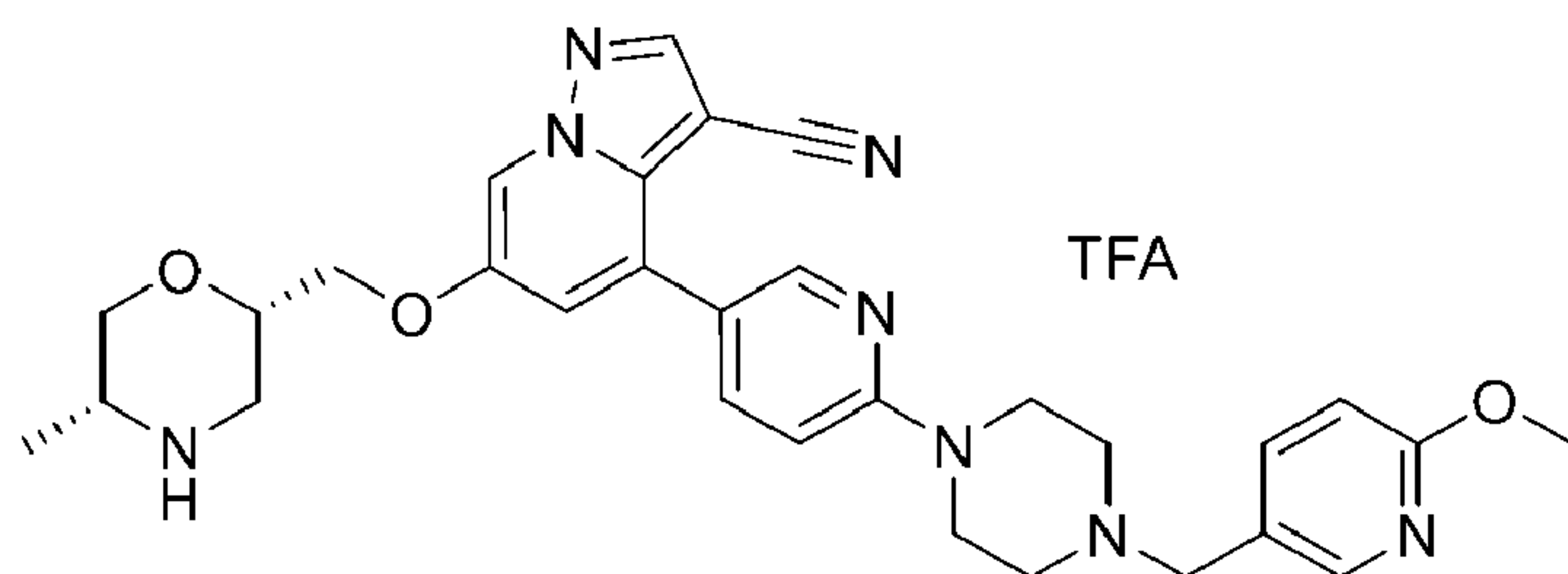
實例200



6-(((3S,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氧基)-4-(6-(4-((R)-2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(((3S,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P54; 19 mg, 0.043 mmol)、(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸(7.49 mg, 0.0450 mmol)及DIEA (26.2 μ L, 0.150 mmol)於DCM (429 μ L)中的溶液用HATU (17.9 mg, 0.0472 mmol)處理。在環境溫度下攪拌1小時之後，反應混合物直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)且接著藉由二氧化矽層析(0-20% DCM/MeOH/NH₄OH作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(3 mg, 13%產率)。MS (apci) m/z = 555.2 (M+H)。

實例201



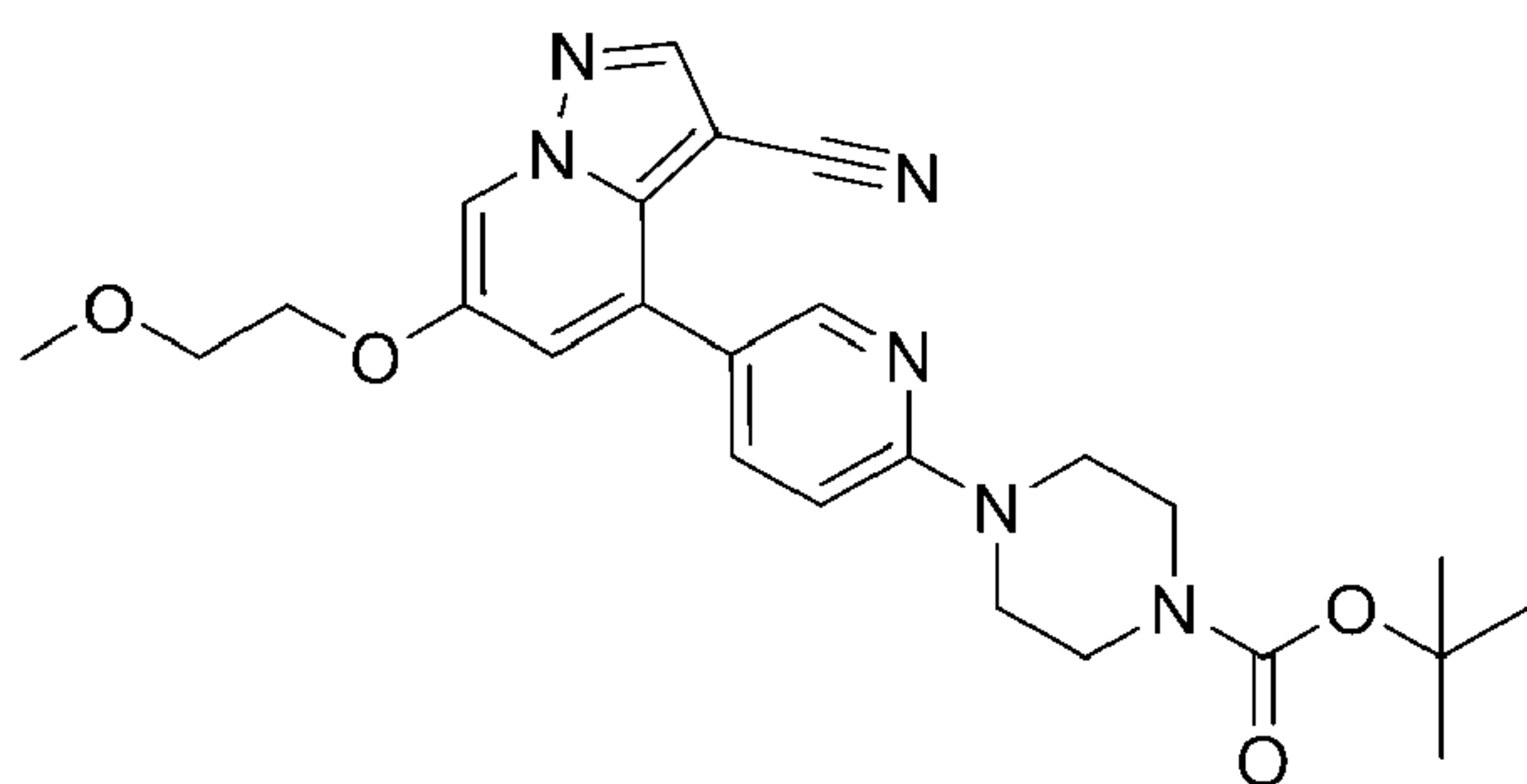
4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-
(((2S,5R)-5-甲基嗎啉-2-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟
乙酸鹽

步驟1：製備(2S,5R)-2-(((3-氟基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-5-甲基嗎啉-

4-甲酸第三丁酯。6-羥基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物P24；15 mg，0.0340 mmol)、(2S,5R)-2-(羥基甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸第三丁酯(12.6 mg，0.0408 mmol)及K₂CO_{3(s)}(4.70 mg，0.0340 mmol)於DMF (1 mL)中的混合物在50℃攪拌1天。冷卻環境溫度後，將反應混合物直接裝載至經己烷平衡的急驟管柱上且用0-100% DCM/己烷、接著0-20% MeOH/DCM溶離，得到標題化合物(8 mg，36%產率)。MS (apci) m/z = 656.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(((2S,5R)-5-甲基嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽。(2S,5R)-2-(((3-氰基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸第三丁酯(0.012 mmol)於DCM (611 μL)中的溶液用TFA (47 μL，0.61 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌10分鐘且接著真空濃縮。藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到呈2,2,2-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(3.3 mg，40%產率)。MS (apci) m/z = 554.8 (M+H)。

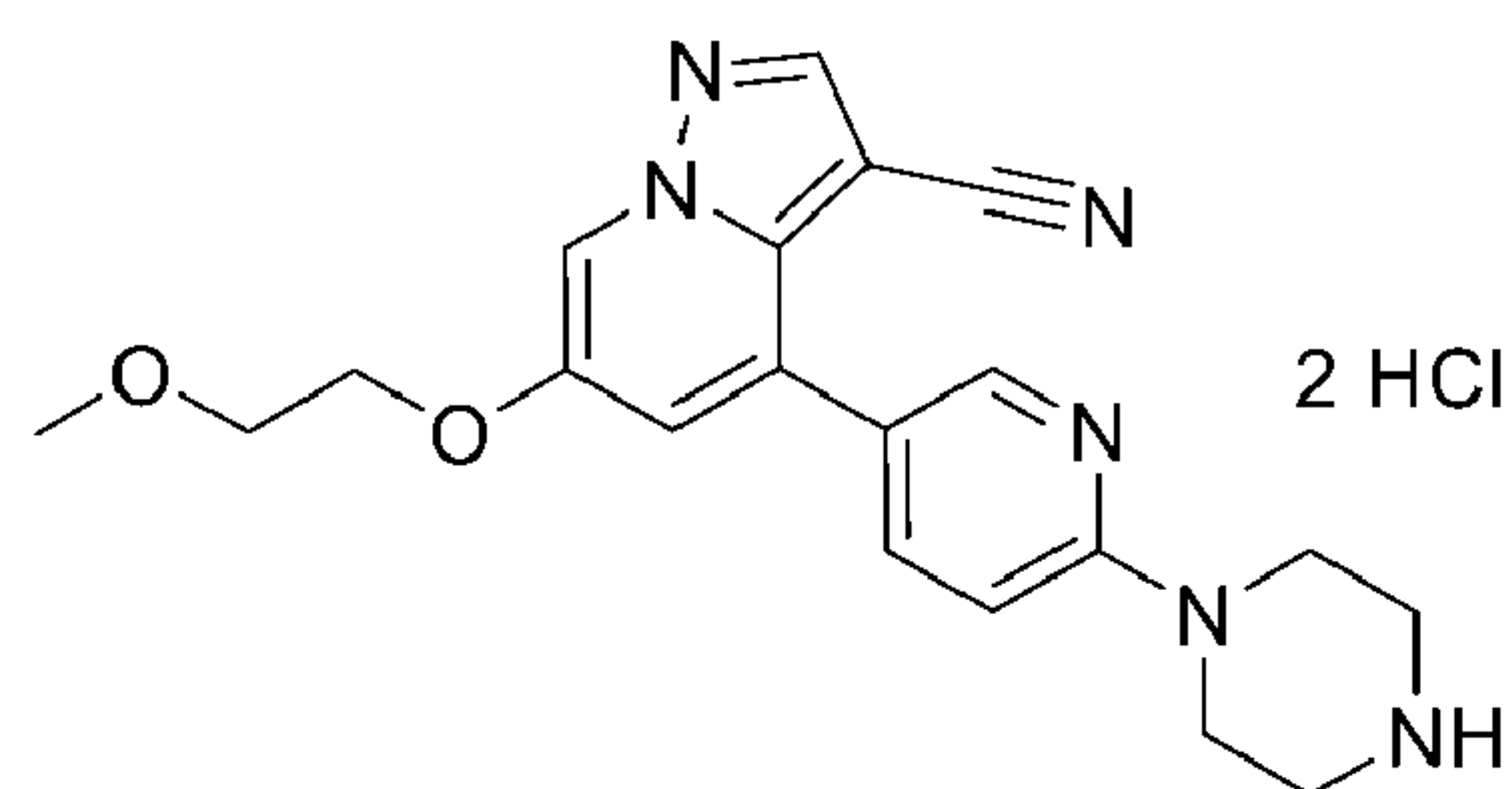
實例202



4-(5-(3-氰基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物P3** ; 400 mg , 0.951 mmol)於DMF (8 mL)中的溶液依序用 $K_2CO_{3(s)}$ (4.70 mg , 0.0340 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(264 mg , 1.90 mmol)於DMF (2 mL)中的溶液處理。所得混合物在50℃攪拌19小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由C18逆相層析(5-90% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(345 mg , 76%產率)。MS (apci) m/z = 479.2 (M+H)。

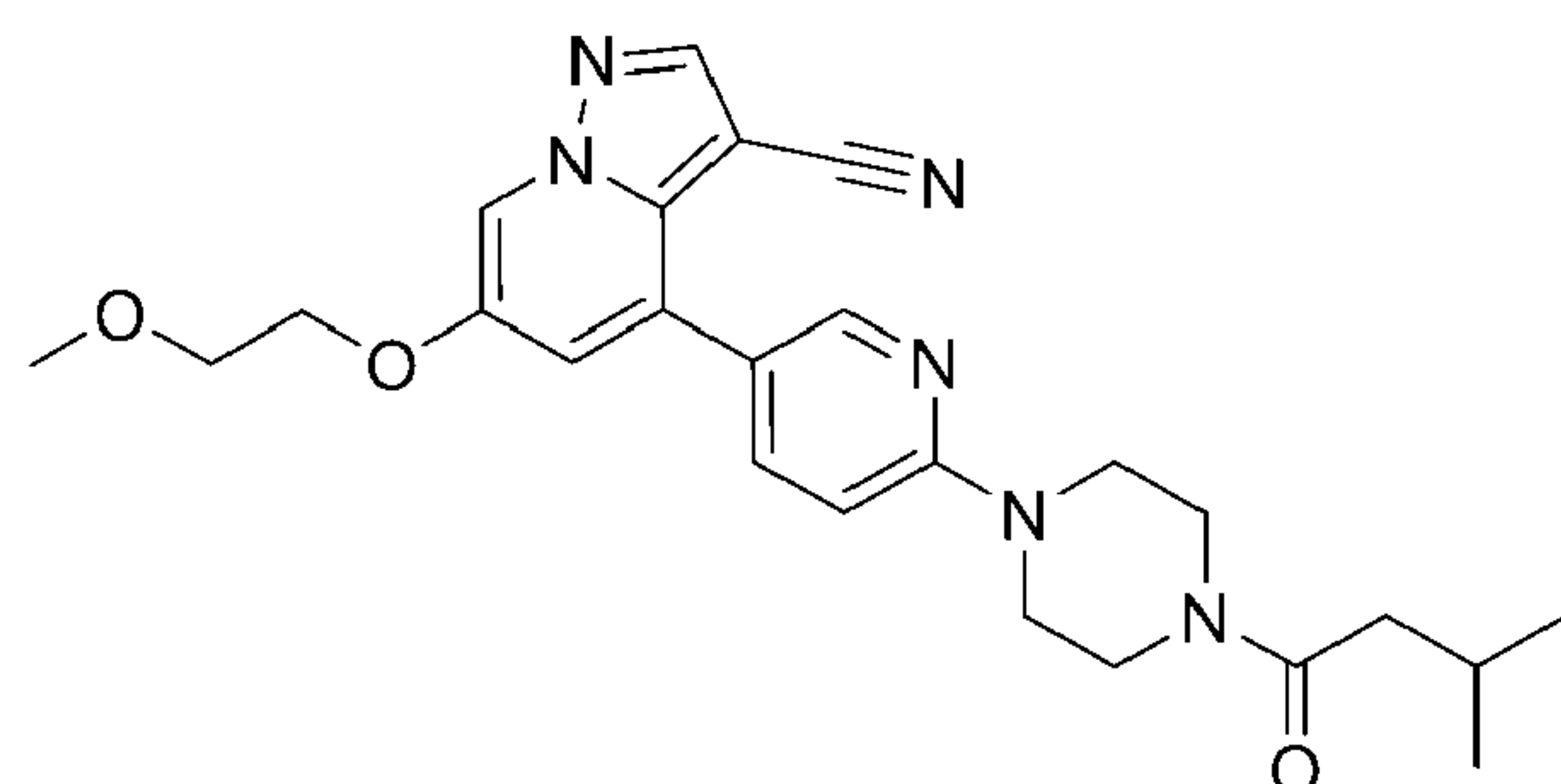
實例203



6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

4-(5-(3-氰基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**實例202** ; 343 mg , 0.717 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用5-6 M HCl之iPrOH溶液(4 mL , 20.0 mmol)處理且在環境溫度下攪拌1小時。混合物用DCM及MeOH稀釋且真空濃縮，得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(322 mg , 定量產量)。MS (apci) m/z = 379.2 (M+H)。

實例204

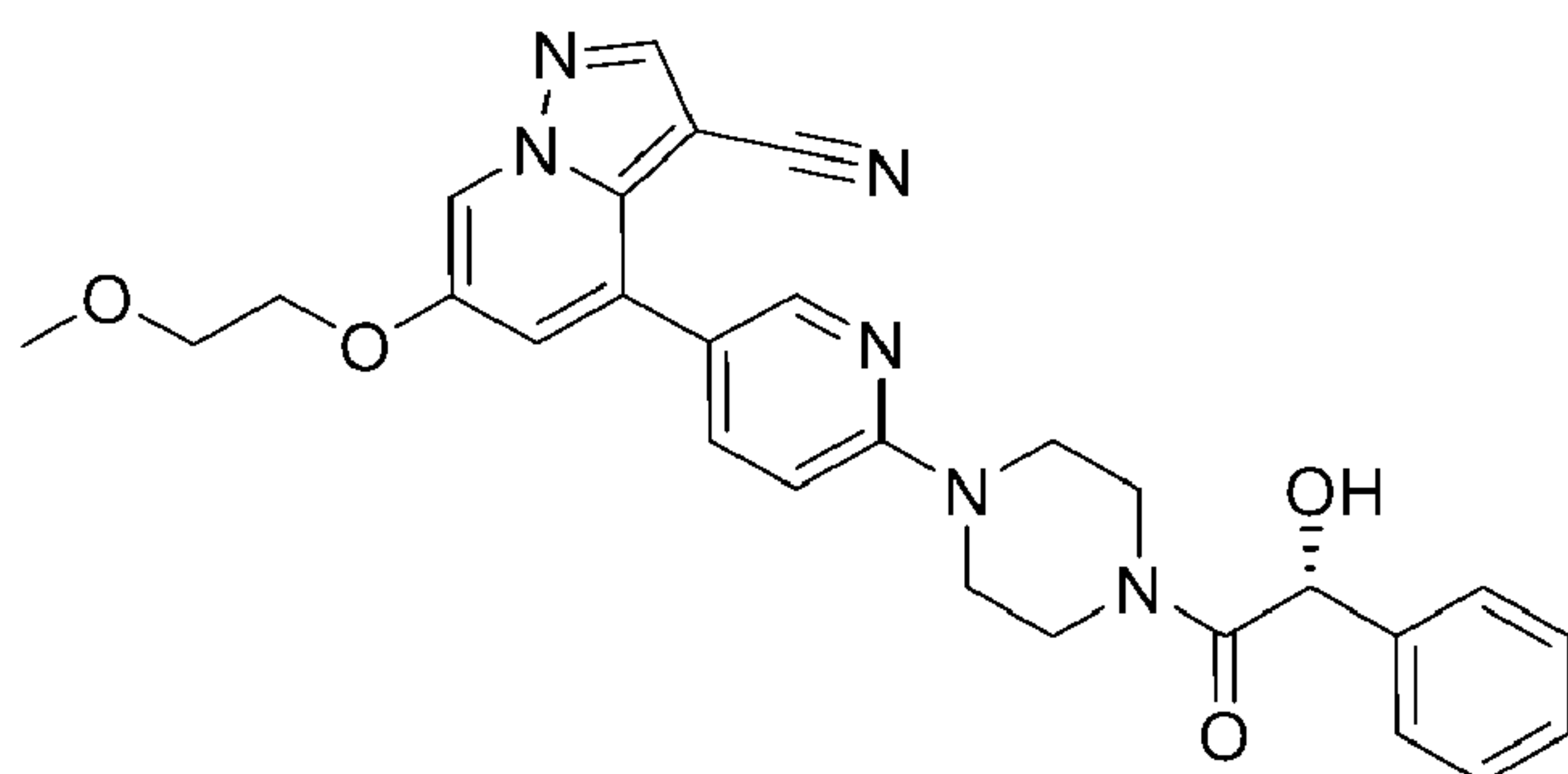


第 488 頁(發明說明書)

6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-(3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P55；20.1 mg，0.0531 mmol)於DCM (1.0 mL)中的溶液依序用DIEA (37.0 μ L，0.212 mmol)及異戊醯氯(7.77 μ L，0.0637 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌16小時。真空濃縮混合物，且藉由C18逆相層析(5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化殘餘物，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將TFA鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(22.0 mg，90%產率)。MS (apci) m/z = 463.2 (M+H)。

實例205

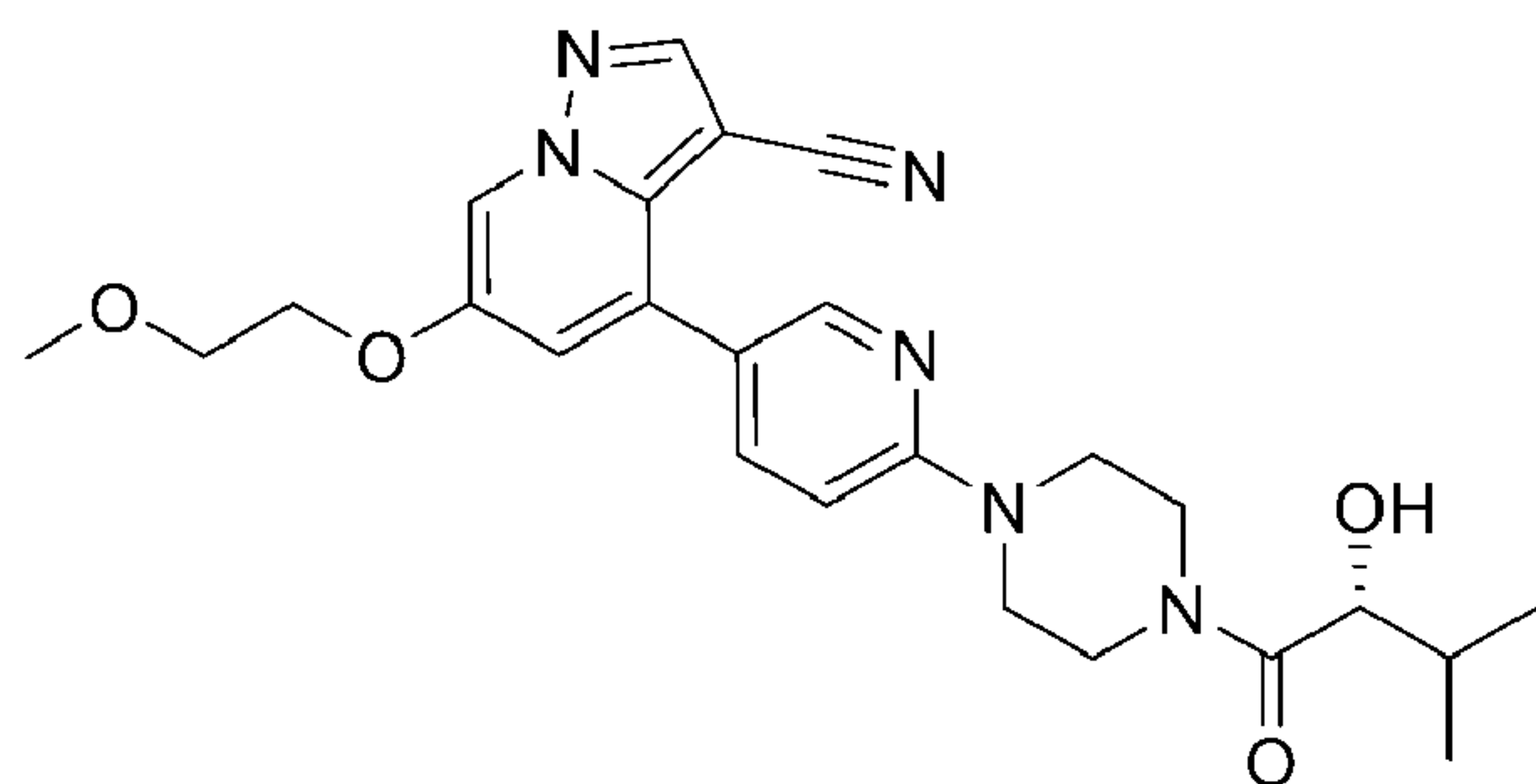


(R)-4-(6-(4-(2-羟基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P54；20.8 mg，0.0550 mmol)於DCM (429 μ L)中的溶液依序用D-(-)-杏仁酸(10 mg，0.0660 mmol)、HATU (25.1 mg，0.0660 mmol)及DIEA (38.3 μ L，0.220 mmol)處理。在環境溫度下攪拌16小時後，真空濃縮反應混合物。殘餘物藉由C18逆相層析(5-95%水 - 具有

0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。將TFA鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(18.6 mg，66%產率)。MS (apci) m/z = 513.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ: 8.69-8.68 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, 1H), 7.78-7.76 (dd, 1H), 7.41-7.27 (m, 6H), 6.92-6.90 (d, 1H), 5.74-5.72 (d, 1H), 5.48-5.46 (d, 1H), 4.42-4.22 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.65-3.20 (m, 11H)。

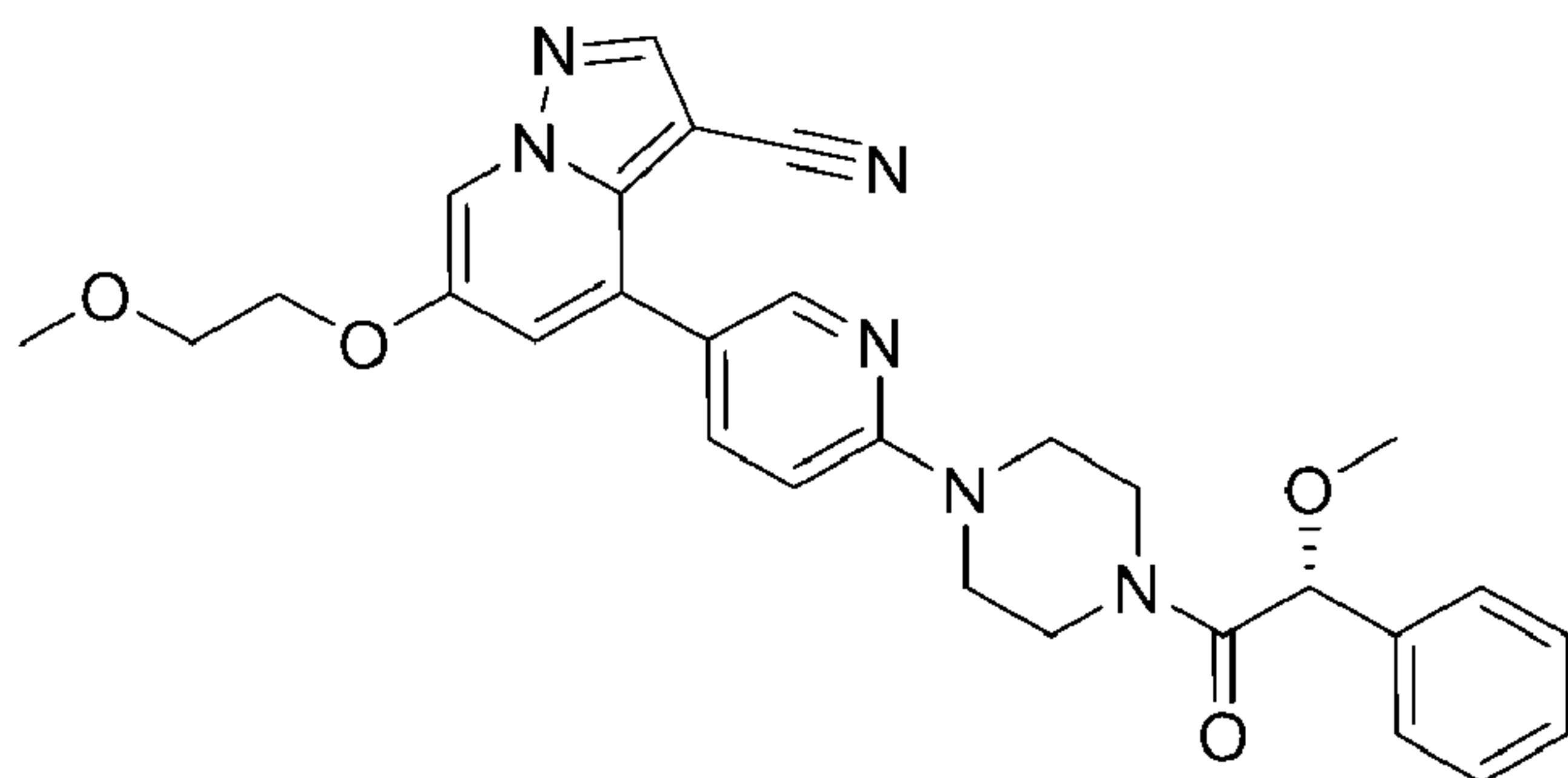
實例206



(R)-4-(6-(4-(2-羥基-3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(21.1 mg，81%產率)係使用與針對**實例205**所述類似的程序、用(R)-2-羥基-3-甲基丁酸置換D-(-)-杏仁酸來製備及純化。MS (apci) m/z = 479.2 (M+H)。

實例207

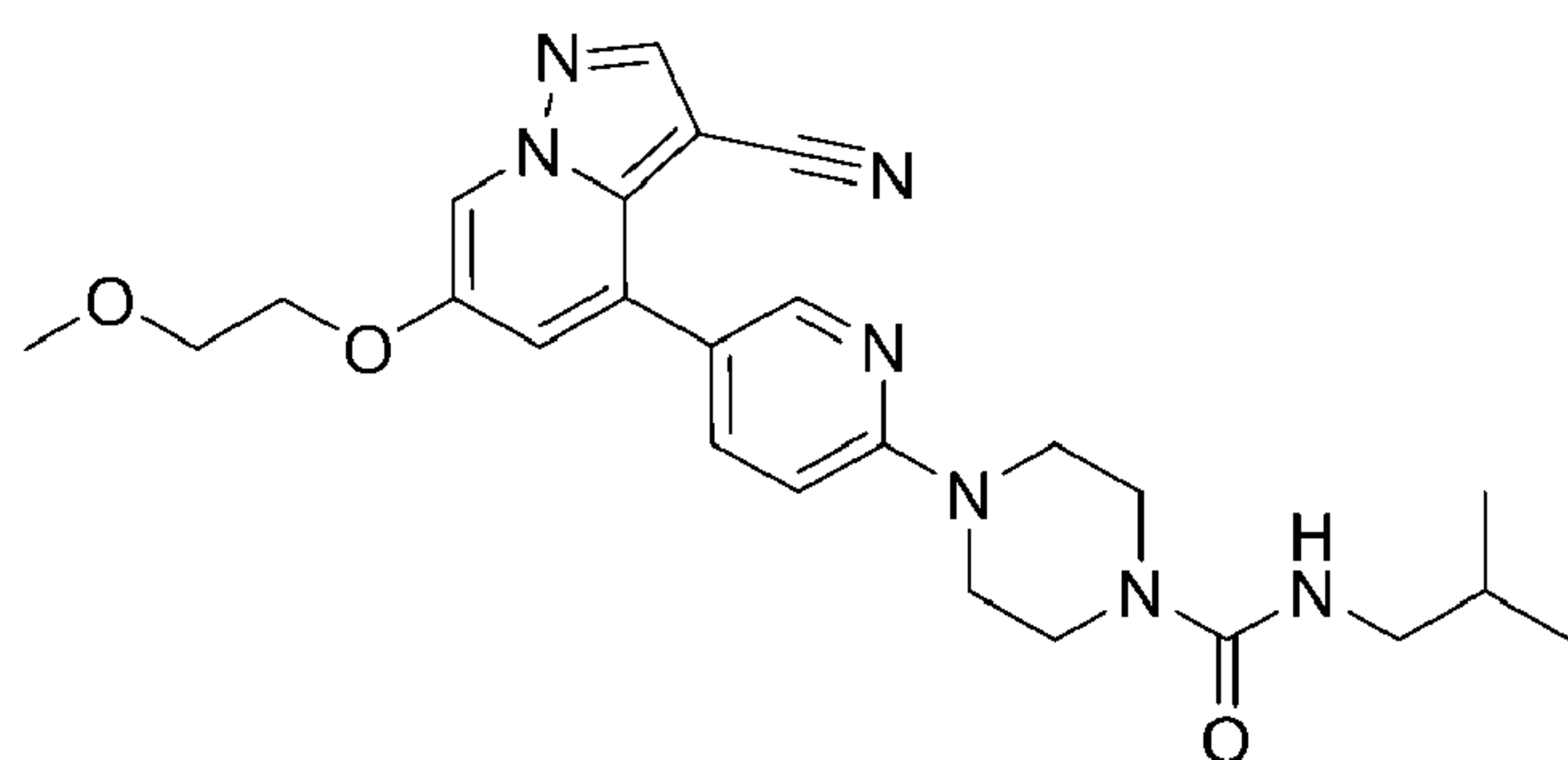


(R)-4-(6-(4-(2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基

乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例203**；9.7 mg，0.021 mmol)於DCM (300 μ L)中的溶液依序用(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸(5.4 mg，0.032 mmol)、DIEA (15 μ L，0.086 mmol)及HATU (12 mg，0.032 mmol)處理。在環境溫度下攪拌17小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(10-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化，得到不純標題化合物(15 mg)。此物質藉由C18逆相層析(5-95%水 - ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(7.0 mg，62%產率)。MS (apci) m/z = 527.2 (M+H)。

實例208

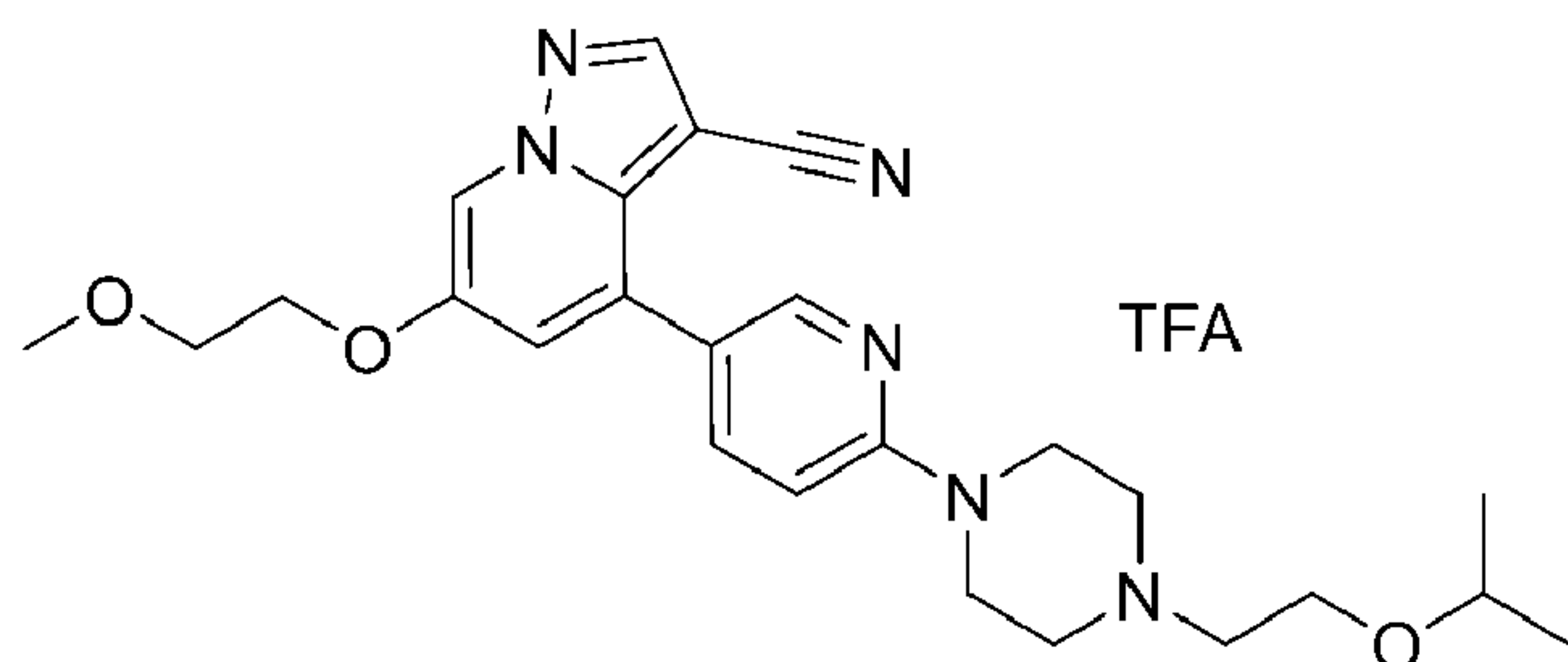


4-(5-(3-氰基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-異丁基哌嗪-1-甲醯胺

6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P54**；24.7 mg，0.0653 mmol)於DMA (1.3 mL)中的溶液依序用DIEA (114 μ L，0.653 mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(15.8 mg，0.0783 mmol)處理。在環境溫度下攪拌混合物1小時之後，添加異丁胺(32.4 μ L，0.326 mmol)。所得混合物在80 $^{\circ}$ C攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，所得混合物用EtOAc稀釋，且依次用水及鹽水洗滌。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題

化合物。將TFA鹽分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 之間。所得有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(10.2 mg，33%產率)。MS (apci) $m/z = 478.3$ (M+H)。

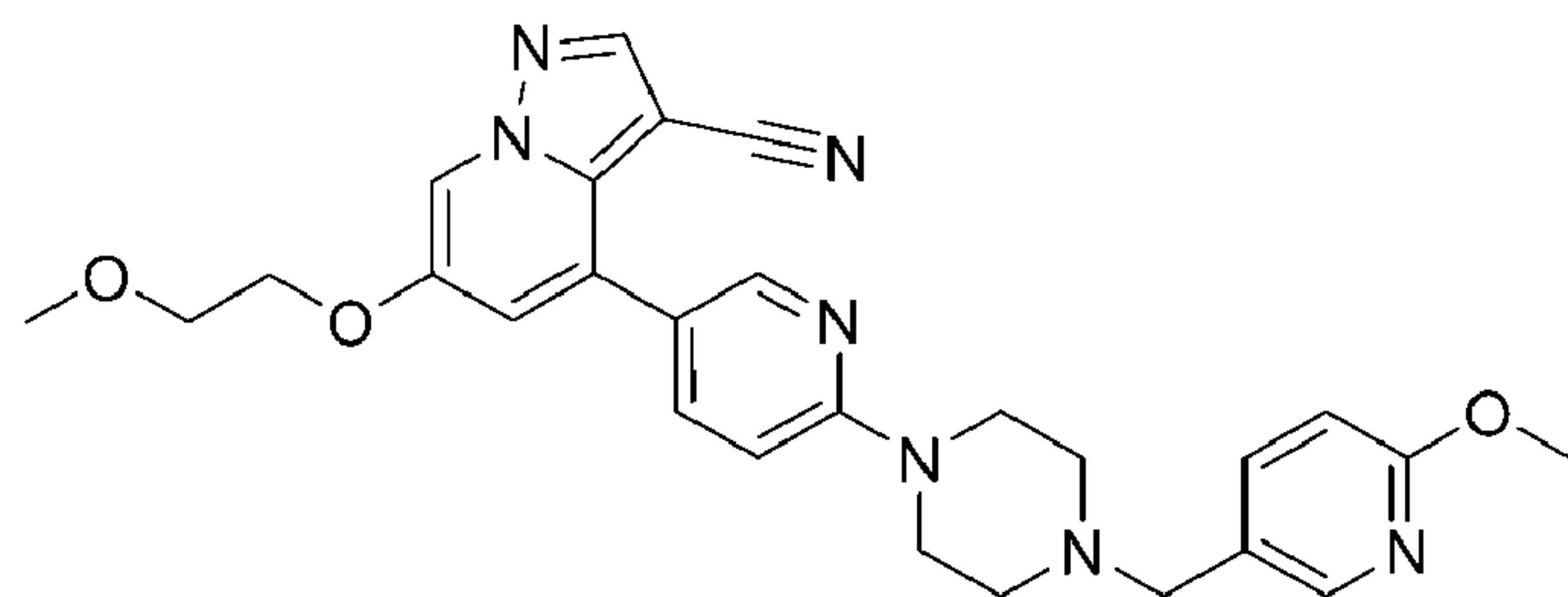
實例209



4-(6-(4-(2-異丙氧基乙基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(吡嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P54；15 mg，0.0396 mmol)於DMF (400 μL)中的溶液依序用DIEA (27.7 μL ，0.159 mmol)及2-(2-溴乙氧基)丙烷(20 μL ，0.119 mmol)處理且在50°C攪拌3天。冷卻至環境溫度後，過濾反應混合物，用ACN (0.6 mL)沖洗，隨後藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物(16.4 mg，89%產率)。MS (apci) $m/z = 465.2$ (M+H)。

實例210

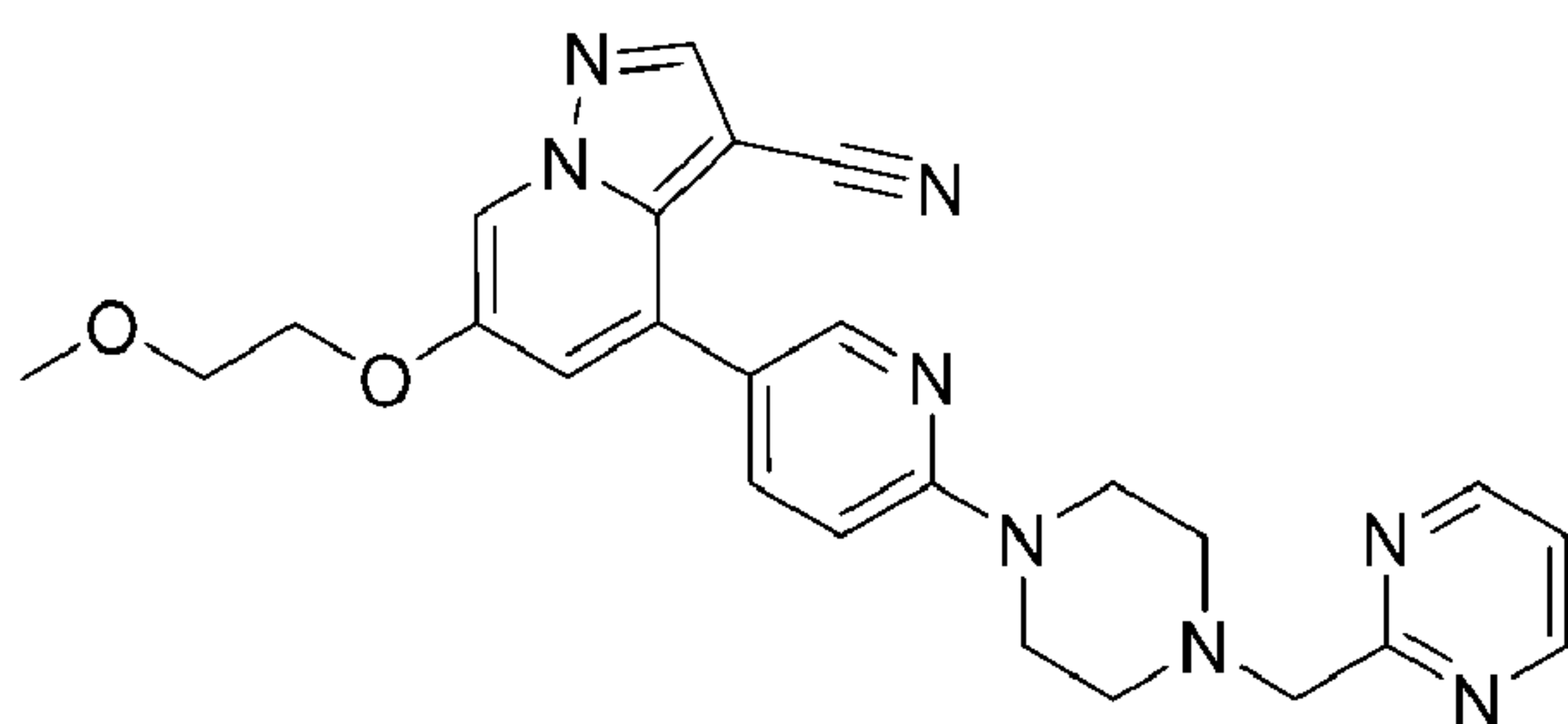


6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(吡嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-

3-甲腈(**中間物P54**；14.3 mg，0.0378 mmol)於DCE (400 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(10.4 mg，0.0756 mmol)及NaBH(AcO)₃ (24 mg，0.113 mmol)處理，且接著在環境溫度下攪拌隔夜。混合物用水(5 mL)稀釋且用DCM萃取。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物直接藉由二氧化矽層析(0-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(15.6 mg，83%產率)。MS (apci) m/z = 500.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.31 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.62 (br d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.50 (br s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.56 (m, 4H)。

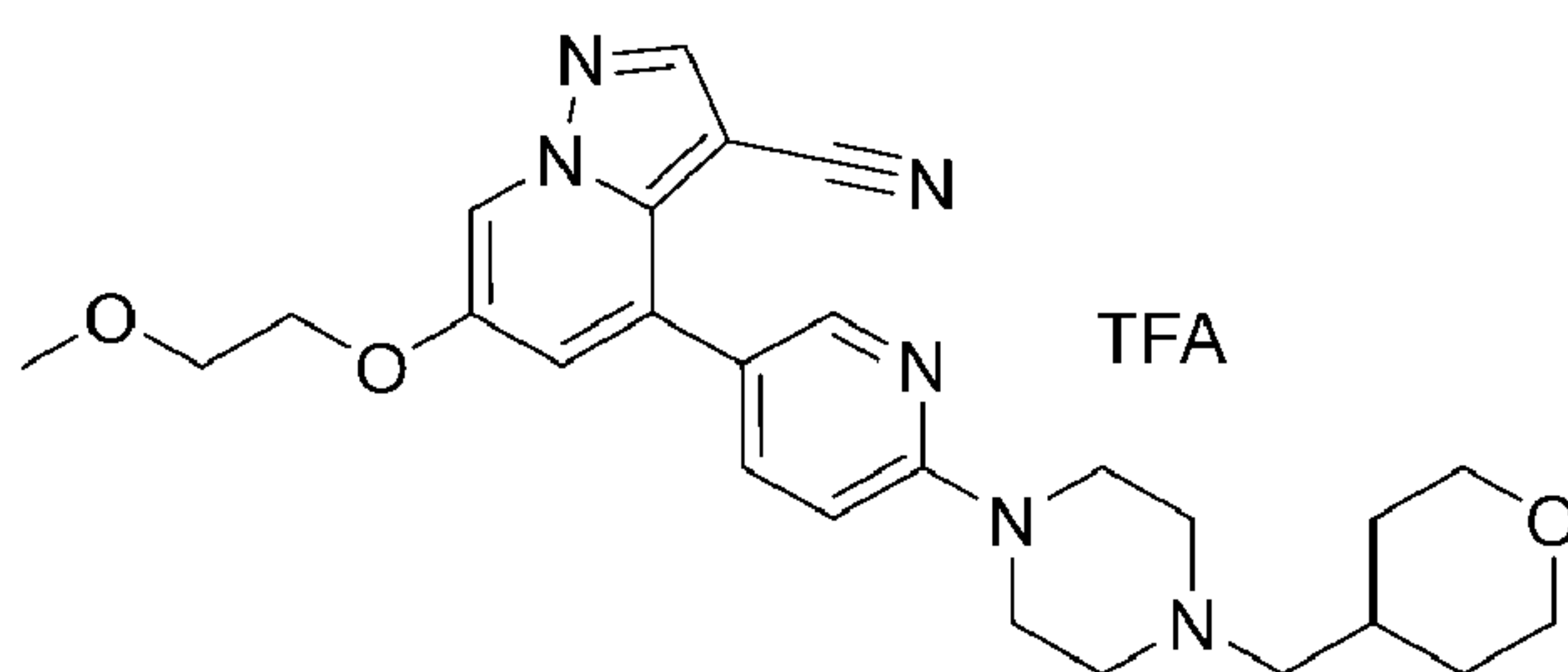
實例211



6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-(嘧啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物係使用與針對**實例210**所述類似的程序來製備及純化，其中用嘧啶-2-甲醛置換6-甲氧基菸鹼醛，處理時使用飽和NaHCO_{3(aq)}替代水且純化時用25-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑，純淨地得到標題化合物(16.6 mg，89%產率)。MS (apci) m/z = 471.2 (M+H).

實例212

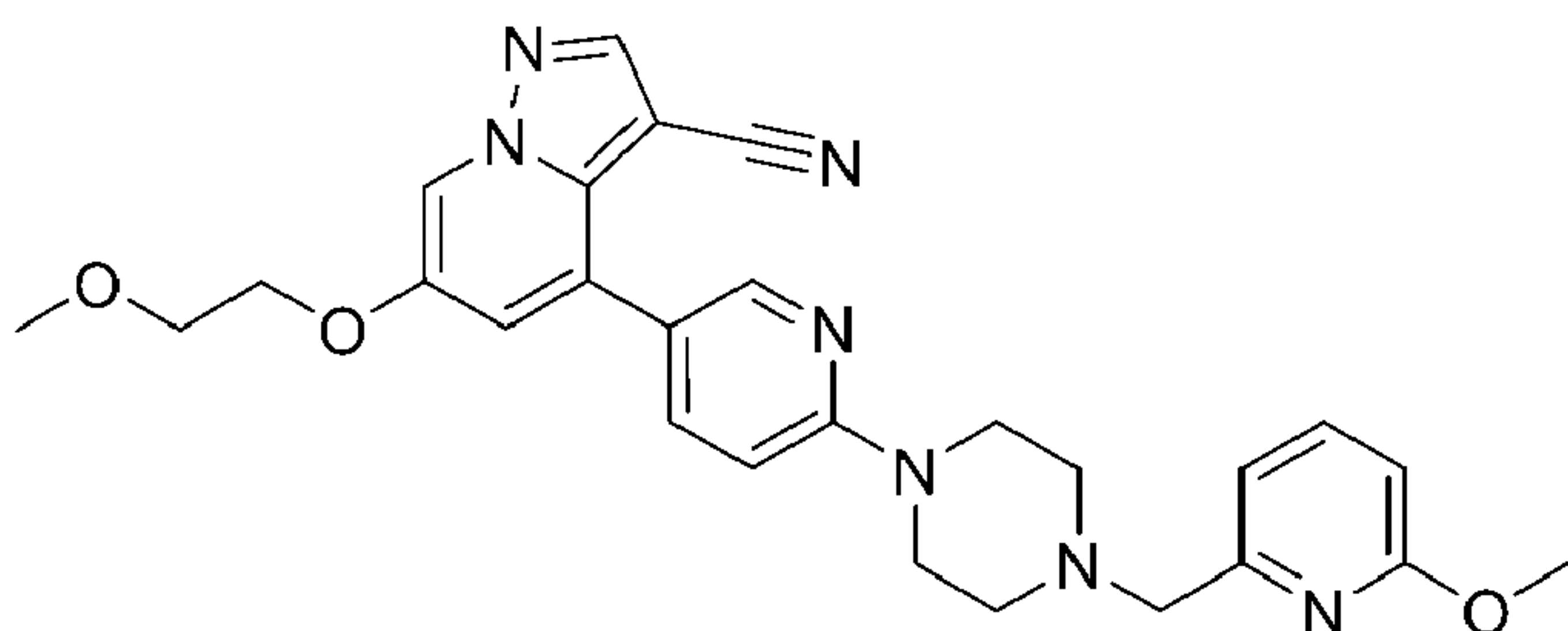


6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)

吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽

標題化合物係使用與針對**實例210**所述類似的程序製備及純化，其中用四氫-2H-哌喃-4-甲醛置換6-甲氧基菸鹼醛，處理時使用1 M $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ 替代水，且藉由用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑的C18 逆相層析加以純化，純淨地得到呈2,2,2-三氟乙酸鹽形式的標題化合物 (17.9 mg，89%產率)。MS (apci) $m/z = 477.2$ (M+H)。

實例213



6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡

啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例203**；9.8 mg，0.0217 mmol)於DCE (300 μL)中的溶液依序用6-甲氧基吡啶甲醛(5.22 μL ，0.434 mmol)及 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (13.8 mg，0.0651 mmol)處理，且接著在環境溫度下攪拌16小時。混合物用MeOH (0.5 mL)淬滅且直接藉由二氧化矽層析(10-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(10.2 mg，94%產率)。MS (apci) $m/z = 500.3$ (M+H)。

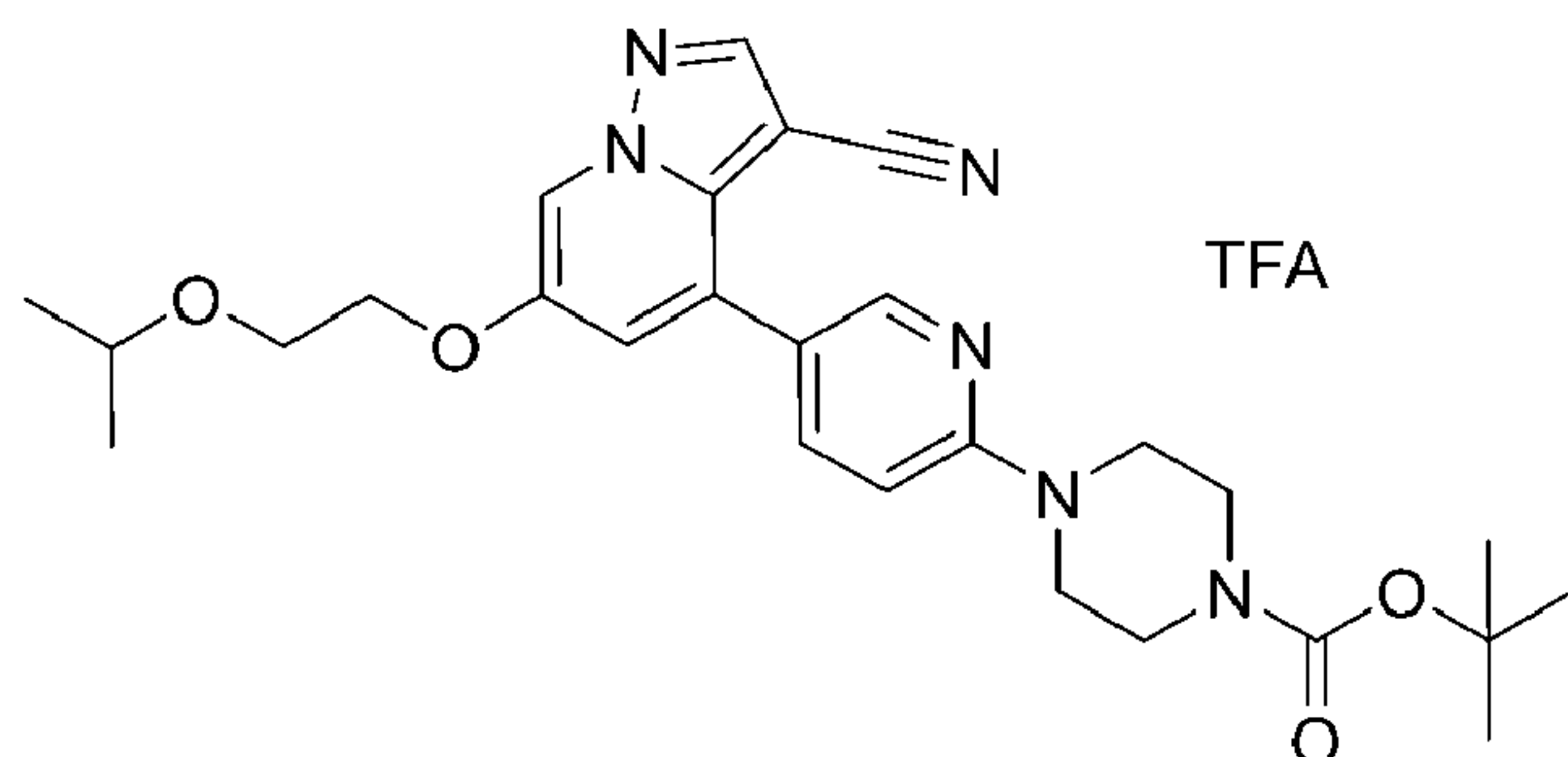
表S中之化合物係使用與針對**實例213**之合成所述類似的方法、用適當醛置換6-甲氧基吡啶甲醛來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出標題化合物。

表S

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
214		6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	470.2 (M+H)
215		6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	470.2 (M+H)
216		4-(6-(4-((5-氟吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	488.2 (M+H)
217		4-(6-(4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	504.2 (M+H)

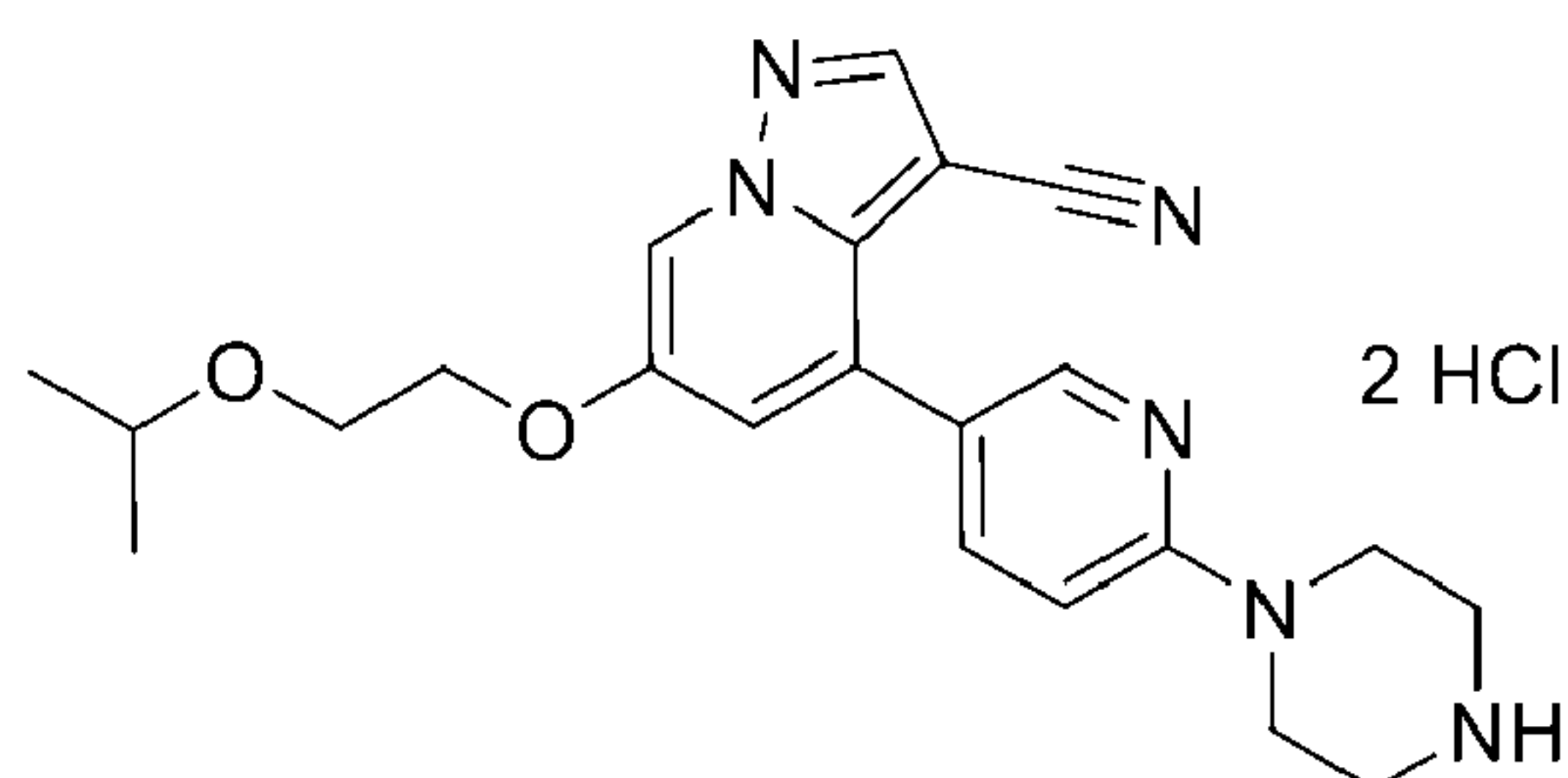
實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
218		4-(6-(4-((6- 氯 吡 啶 -3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2- 甲 氧 基 乙 氧 基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	504.2 (M+H)
219		6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6- 甲 基 吡 啶 -3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	484.2 (M+H)
220		6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((2- 甲 基 吡 啶 -4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	484.3 (M+H)
221		6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((5- 甲 氧 基 吡 啶 -2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	500.2 (M+H)
222		6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((5- 甲 基 吡 啶 -2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	484.3 (M+H)
223		6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((4- 甲 氧 基 吡 啶 -2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	500.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
224		6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	500.2 (M+H)
225		4-(6-(4-((5-氟吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	488.2 (M+H)
226		4-(6-(4-((5-氯吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	504.2 (M+H)
227		6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	484.3 (M+H)
228		6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	484.2 (M+H)
229		4-(6-(4-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	498.3 (M+H)

實例230

4-(5-(3-氰基-6-(2-異丙氧基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯2,2,2-三氟乙酸鹽

4-(5-(3-氰基-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(中間物P3；200 mg，0.476 mmol)於DMF (5 mL)中的溶液依序用 $K_2CO_{3(s)}$ (131 mg，0.951 mmol)及2-(2-溴乙氧基)丙烷(16 μ L，0.951 mmol)處理。所得混合物在50℃攪拌17小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物經由Acrodisc®針筒過濾器過濾，用ACN沖洗。濾液直接藉由C18逆相層析(5-95 ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈2,2,2-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(75.5 mg，26%產率)。MS (apci) m/z = 507.2 (M+H)。

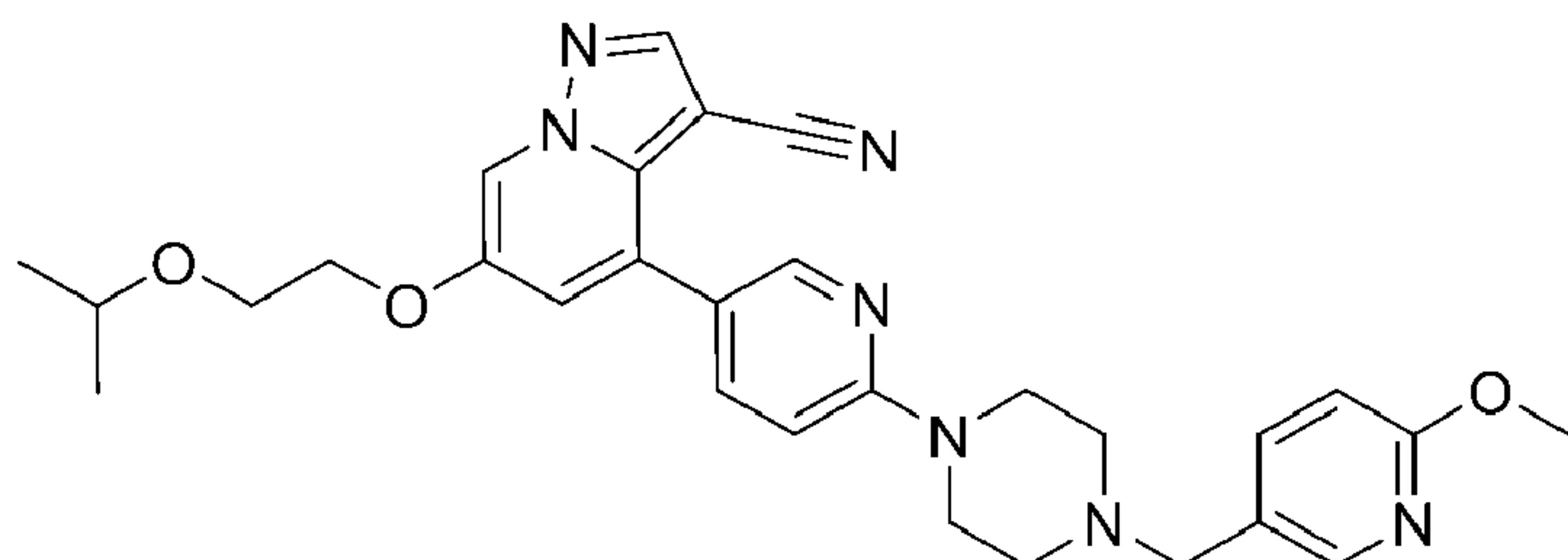
實例231

6-(2-異丙氧基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脞二鹽酸鹽

4-(5-(3-氰基-6-(2-異丙氧基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯2,2,2-三氟乙酸鹽(實例230；74 mg，0.119

mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用5-6 M HCl之iPrOH (4 mL, 20.0 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌1小時。真空濃縮混合物，與Et₂O (3 x 5 mL)共沸，純淨地得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(54.7 mg, 96%產率)。MS (apci) m/z = 407.2 (M+H)。

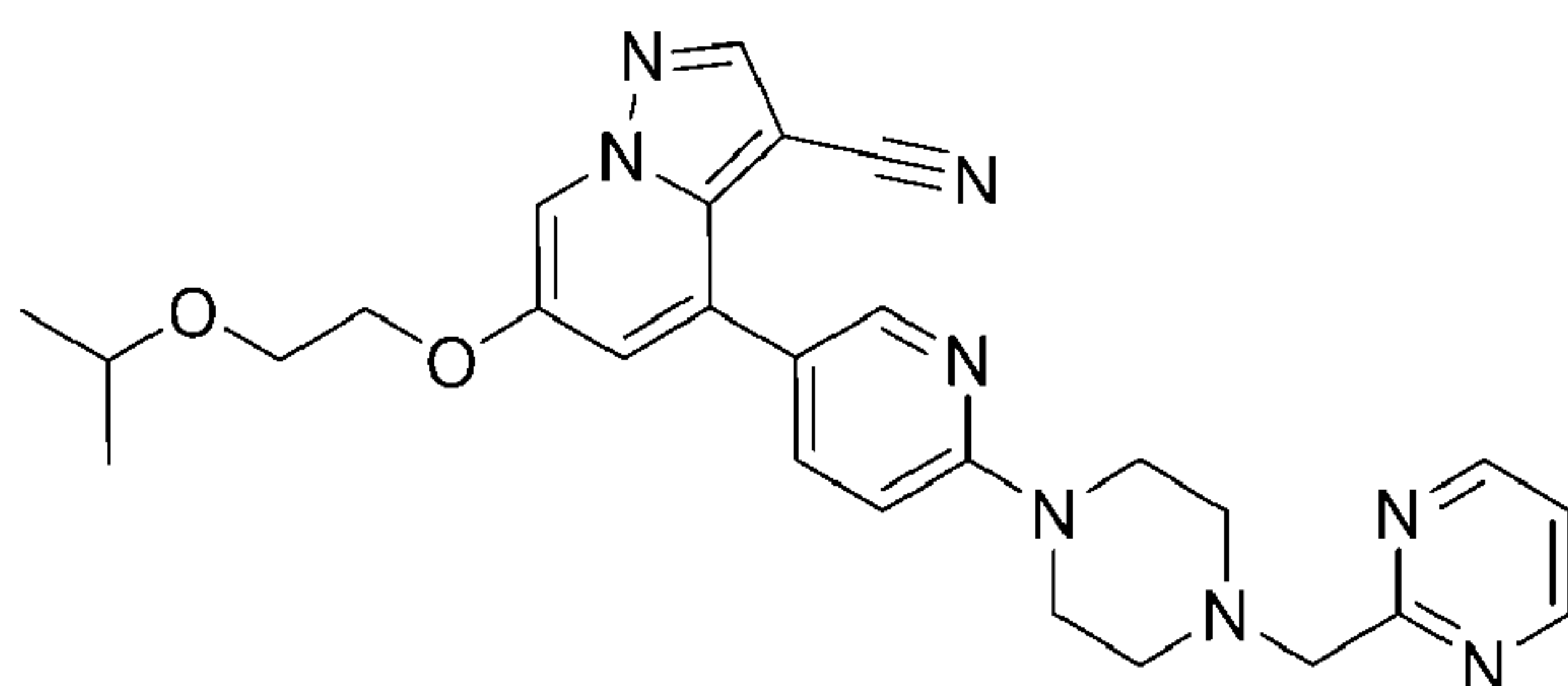
實例232



6-(2-異丙氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-異丙氧基乙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例231**; 11.5 mg, 0.0240 mmol)於DCE (400 μL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(6.58 mg, 0.0480 mmol)及NaBH(AcO)₃ (15.3 mg, 0.0720 mmol)處理。在環境溫度下攪拌24小時之後，引入額外的6-甲氧基菸鹼醛(5 mg)及NaBH(AcO)₃ (10 mg)。混合物在環境溫度下攪拌39小時且接著用水稀釋且用DCM萃取。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物直接藉由二氧化矽層析(25-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(9.6 mg, 76%產率)。MS (apci) m/z = 528.2 (M+H)。

實例233

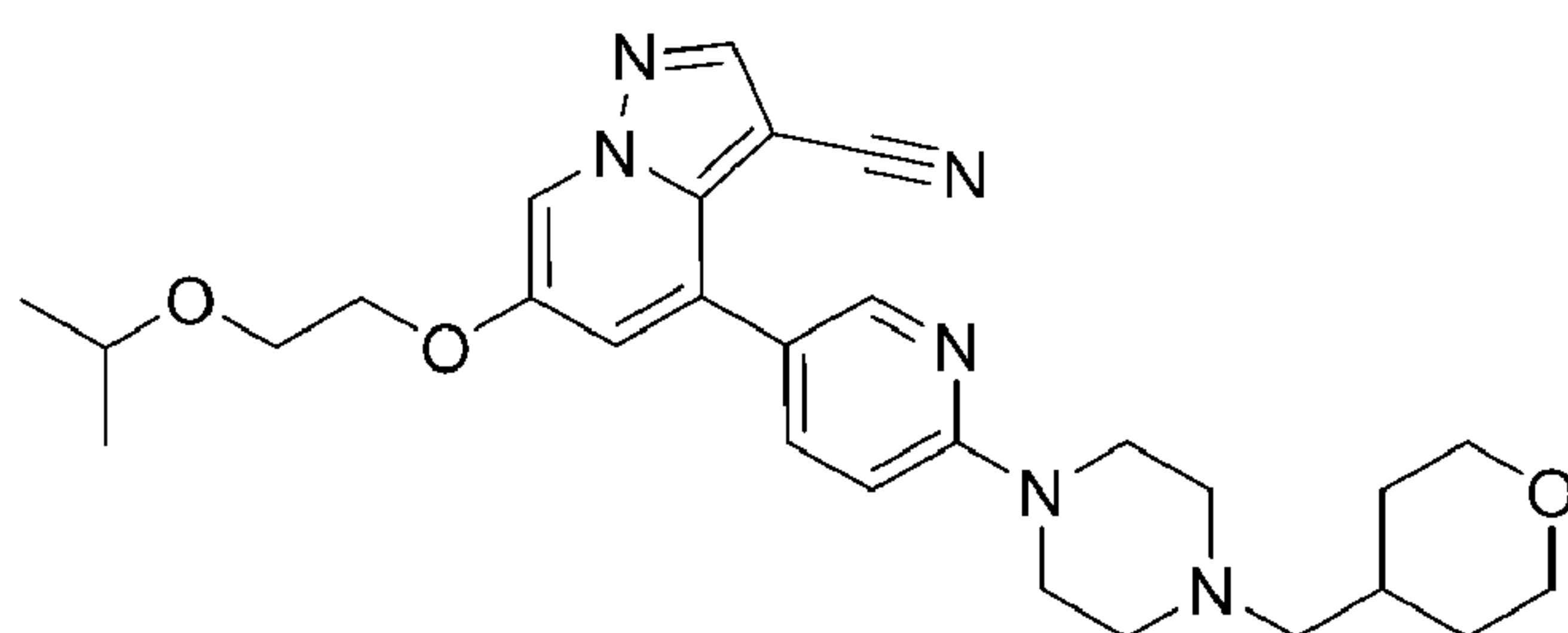


6-(2-異丙氧基乙氧基)-4-(6-(4-(嘧啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)

吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物係使用與針對**實例232**所述類似的程序來製備及純化，其中用嘧啶-2-甲醛置換6-甲氧基菸鹼醛，處理時使用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 替代水且純化時用25-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑，純淨地得到標題化合物(11.8 mg，76%產率)。MS (apci) $m/z = 499.2$ (M+H)。

實例234

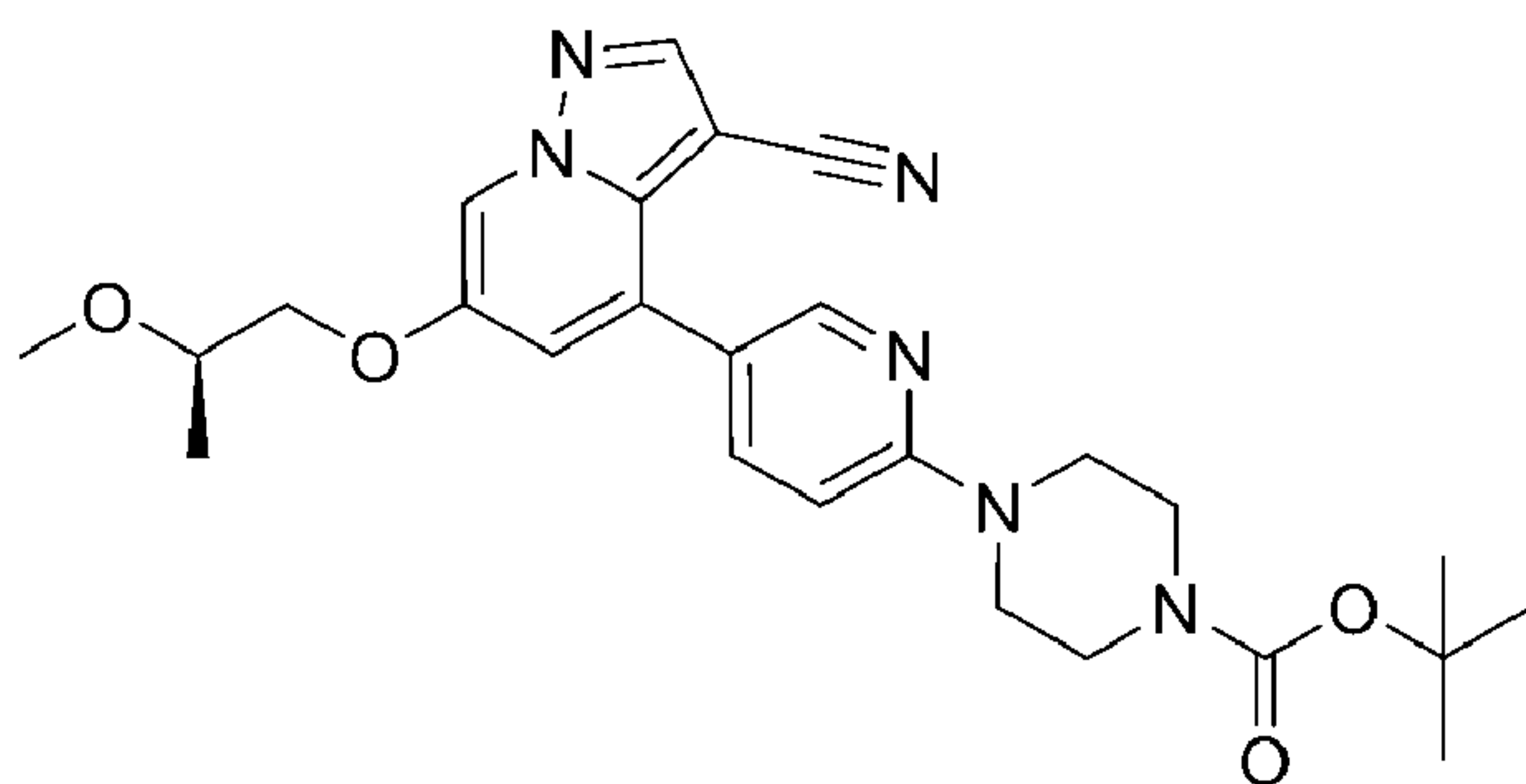


6-(2-異丙氧基乙氧基)-4-(6-(4-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-

基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物係使用與針對**實例232**所述類似的程序來製備及純化，其中用四氫-2H-吡喃-4-甲醛置換6-甲氧基菸鹼醛，處理時使用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 替代水且純化時用25-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑，純淨地得到標題化合物(11.8 mg，75%產率)。MS (apci) $m/z = 505.2$ (M+H)。

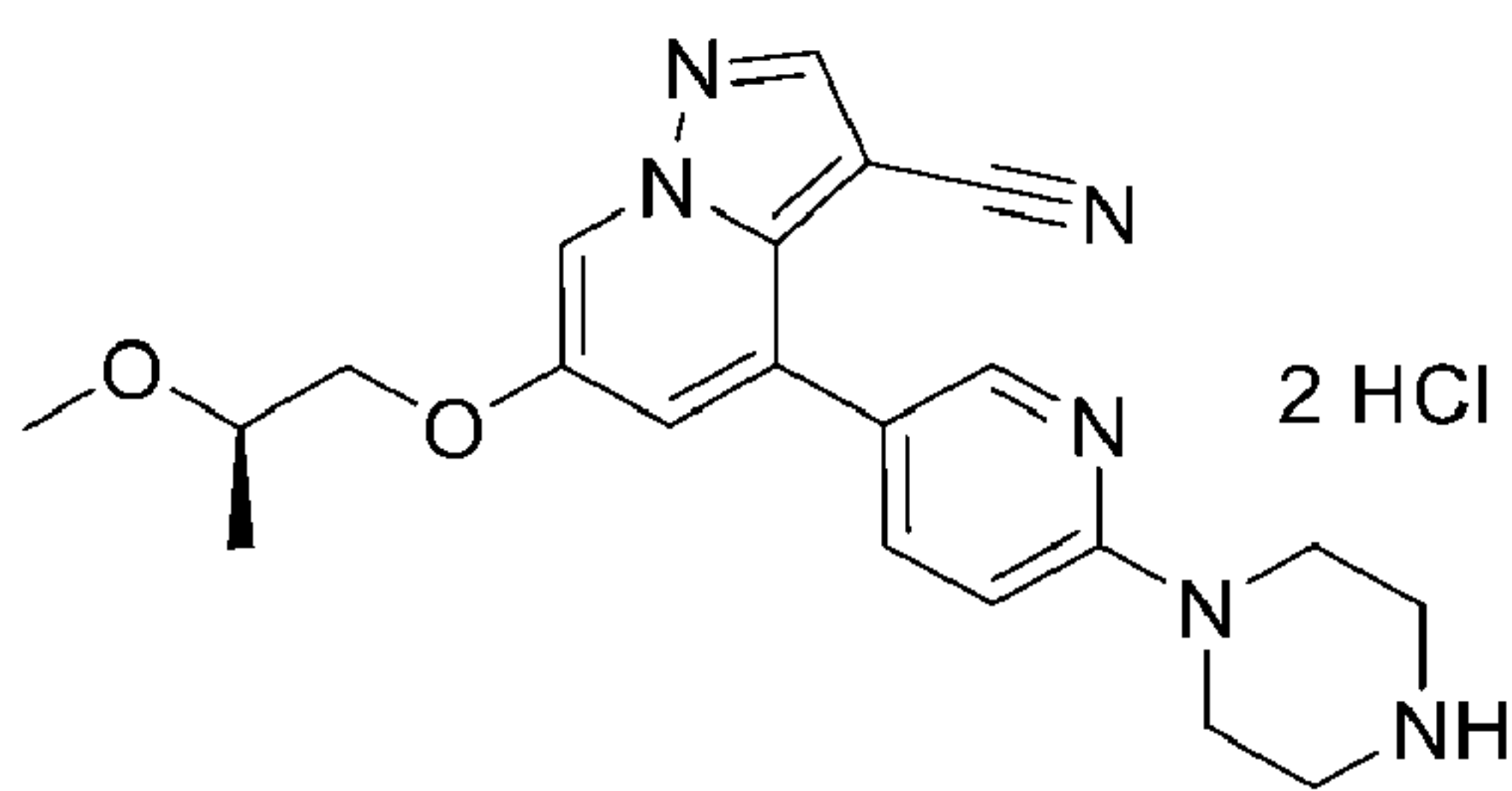
實例235



(R)-4-(5-(3-氟基-6-(2-甲氧基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**實例116** ; 120 mg , 0.251 mmol)於DMF (2.5 mL)中的冷(0℃)溶液用NaH_(s) (18.1 mg , 0.752 mmol)處理且在0℃攪拌25分鐘，隨後添加碘甲烷(47.04 μL , 0.752 mmol)。反應混合物在環境溫度下攪拌90分鐘。所得混合物經由添加MeOH (0.5 mL)而淬滅，且接著直接藉由C18逆相層析(5-90% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(102.2 mg , 83%產率)。MS (apci) m/z = 493.3 (M+H)。

實例236

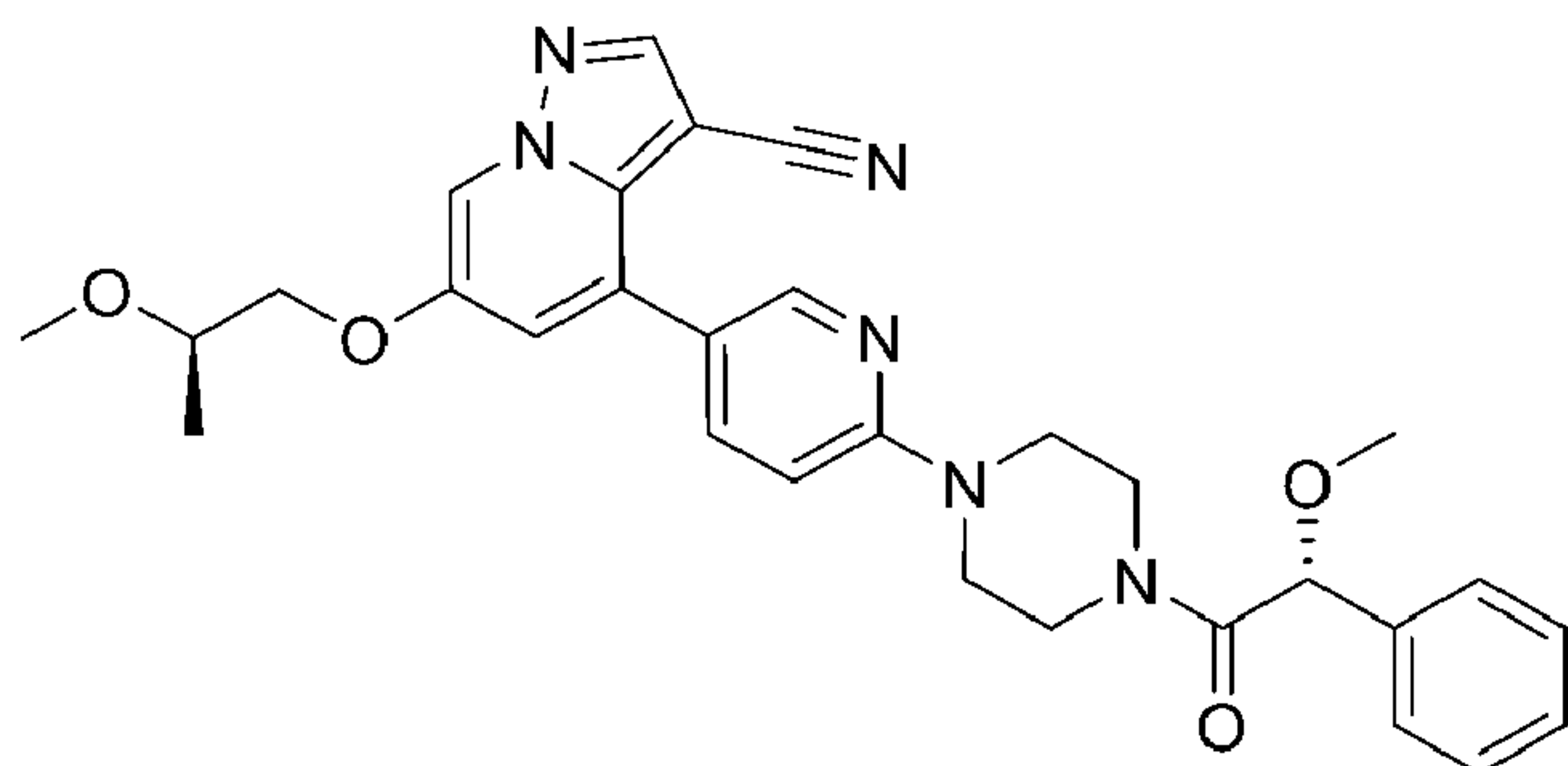


(R)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

(R)-4-(5-(3-氰基-6-(2-甲氧基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**實例235** ; 74 mg , 0.119 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用5-6 M HCl之iPrOH溶液(4 mL , 20.0 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌2小時。真空濃縮懸浮液，純淨地得到呈二鹽酸鹽形式之標

題化合物(86.7 mg, 91%產率)。MS (apci) $m/z = 393.2$ (M+H)。

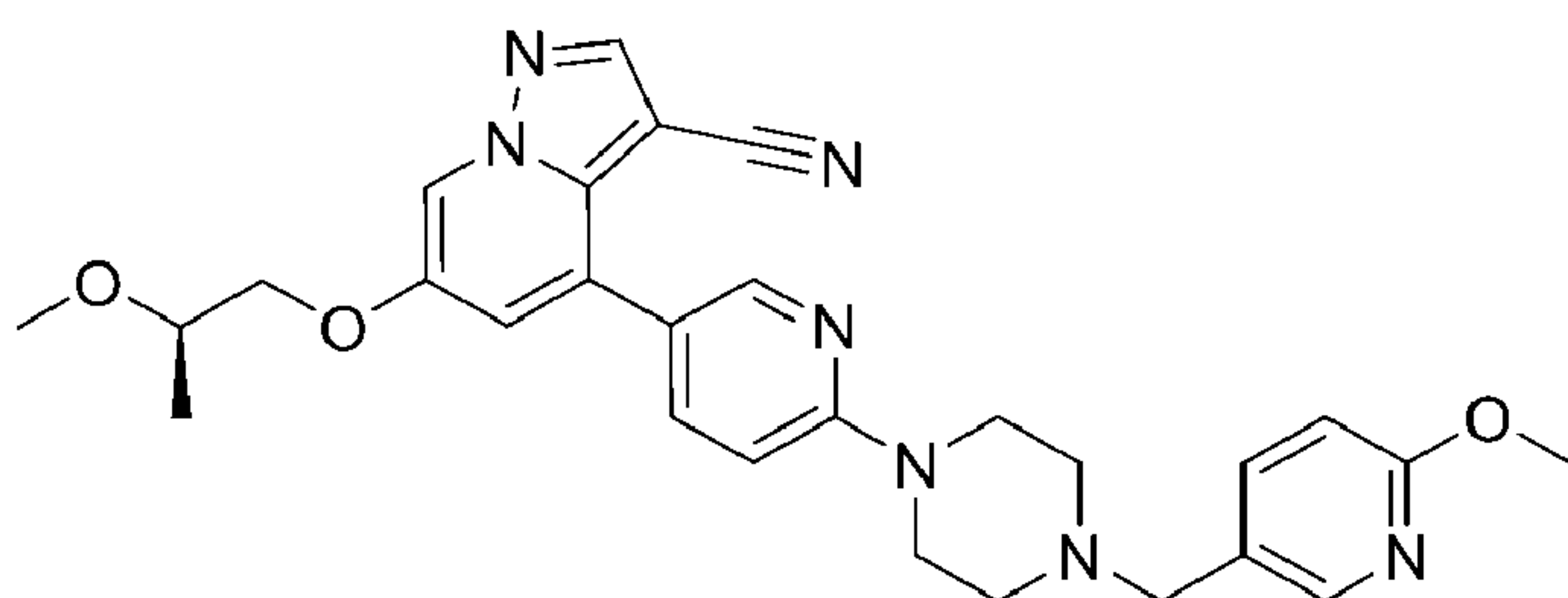
實例237



4-(6-(4-((R)-2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-甲氧基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例236; 10.0 mg, 0.0215 mmol)於DCM (300 μ L)中的溶液依序用(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸(5.36 mg, 0.0322 mmol)、DIEA (15 μ L, 0.086 mmol)及HATU (12.3 mg, 0.0322 mmol)處理。在環境溫度下攪拌17小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(10-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(10.4 mg, 90%產率)。MS (apci) $m/z = 541.2$ (M+H)。

實例238



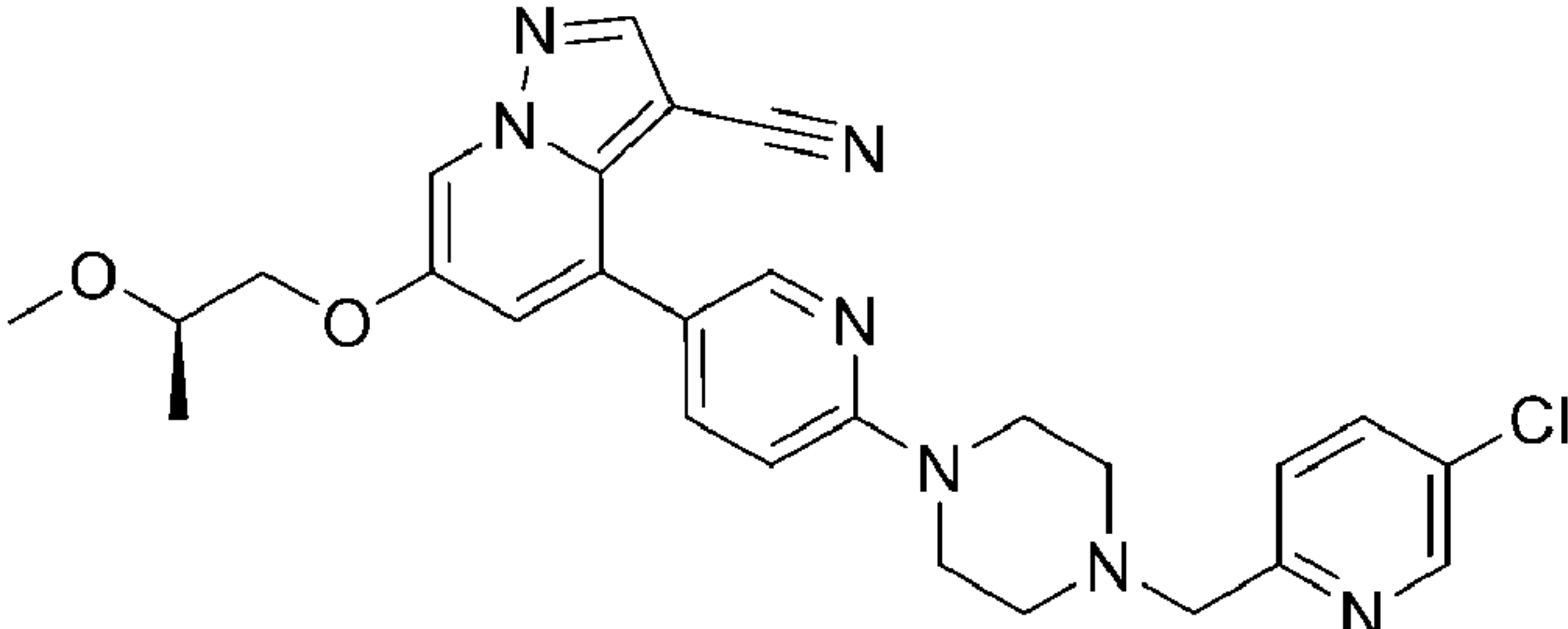
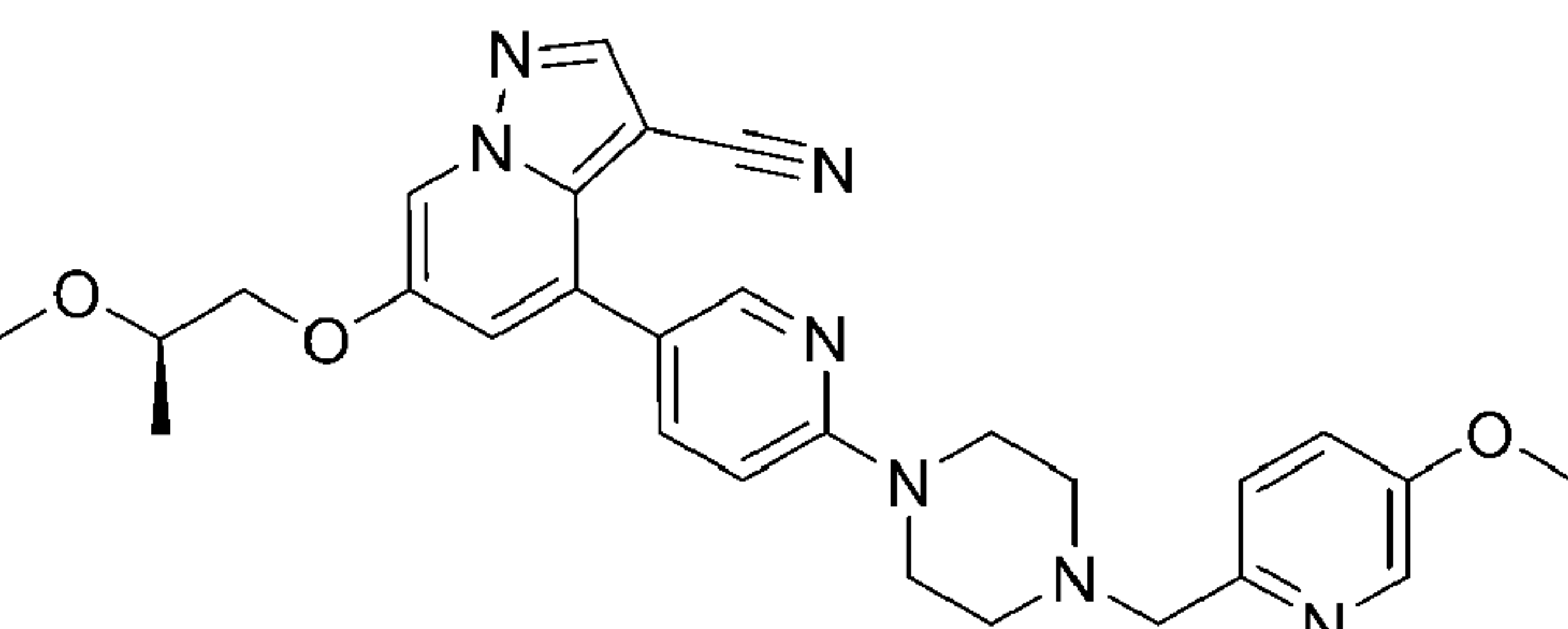
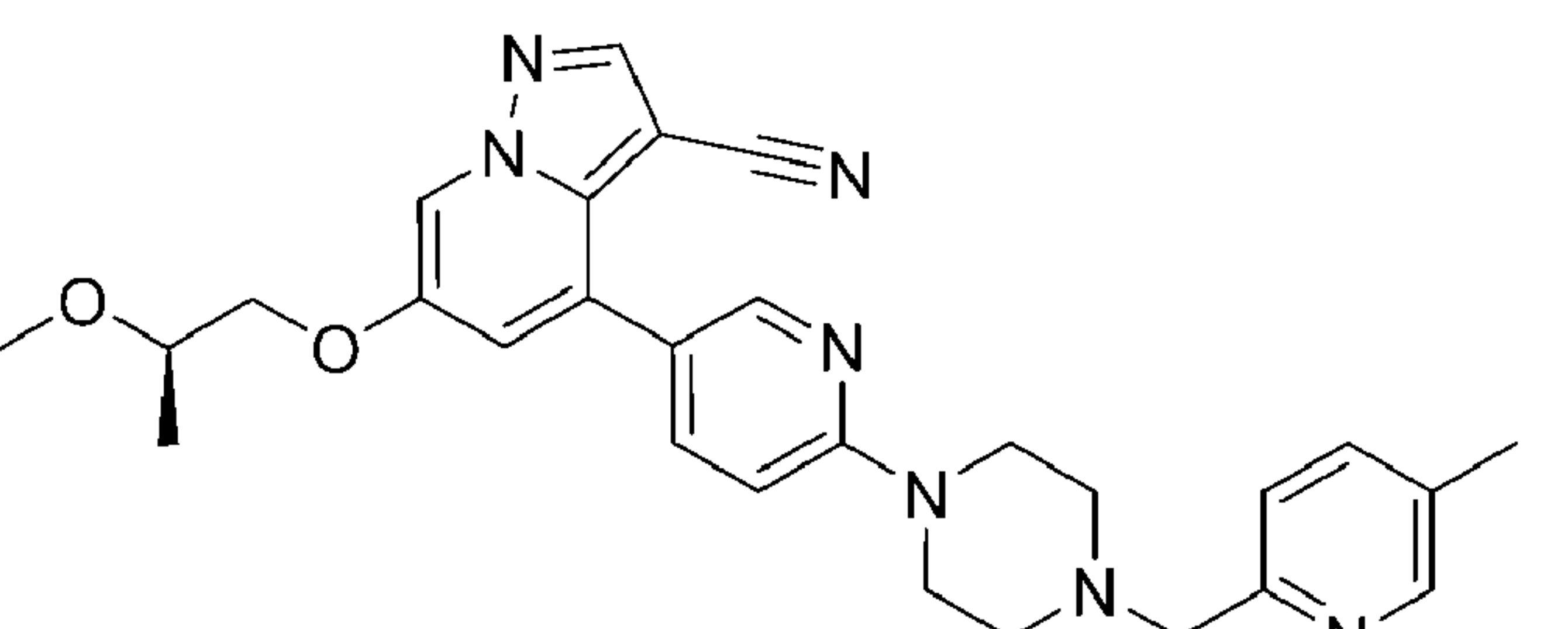
(R)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例236; 9.4 mg, 0.020 mmol)於DCE (300 μ L)中的

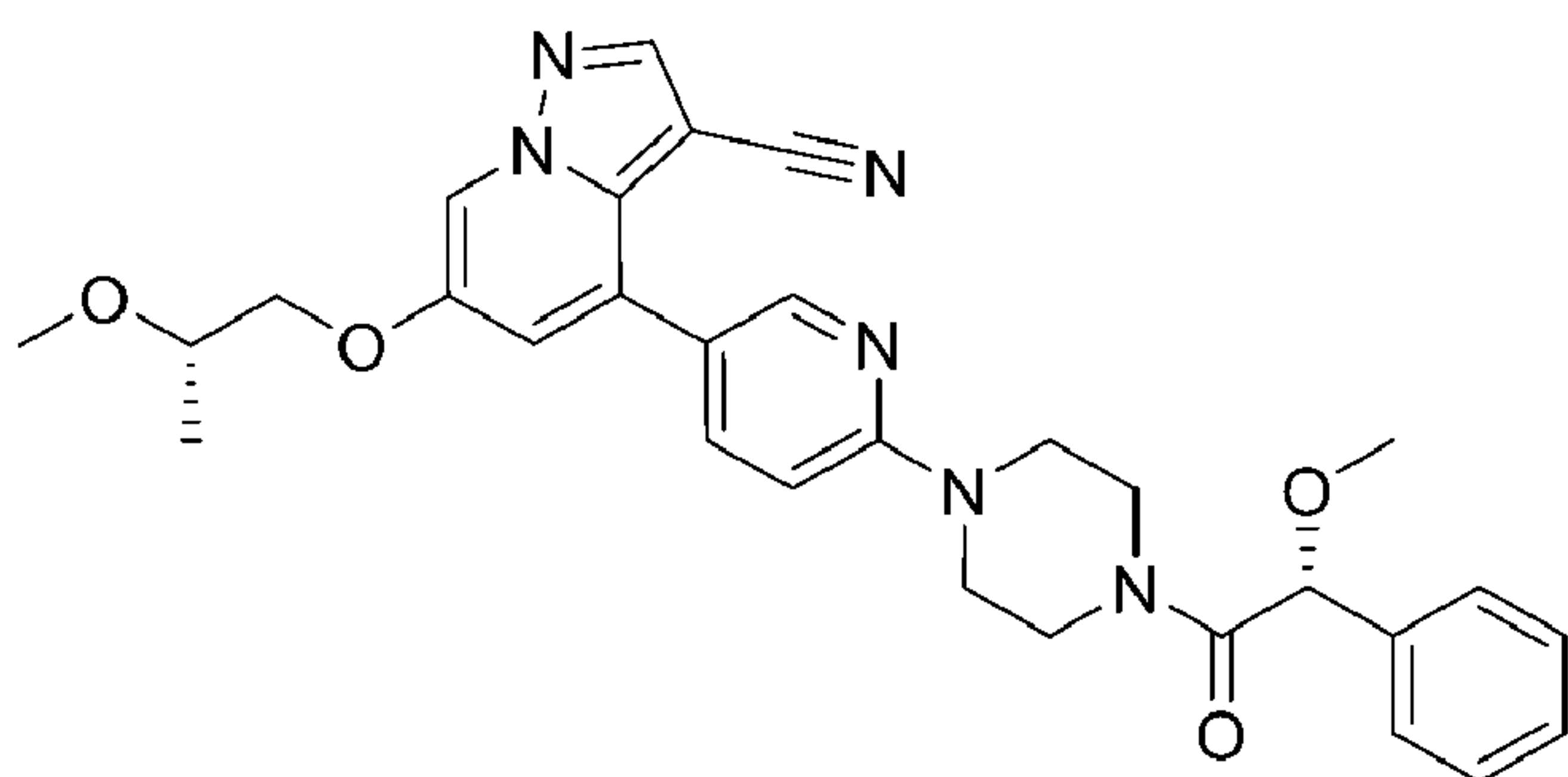
溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(5.5 mg，0.040 mmol)及NaBH(AcO)₃ (13 mg，0.061 mmol)處理，且接著在環境溫度下攪拌16小時。混合物用MeOH (500 μL)淬滅且直接藉由二氧化矽層析(10-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(9.3 mg，90%產率)。MS (apci) m/z = 514.3 (M+H)。

表T中之化合物係使用與針對**實例238**之合成所述類似的方法、用適當醛置換6-甲氧基菸鹼醛來製備。藉由LCMS監測反應完成，且相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，純淨地分離出標題化合物。

表T

實例編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
239		(R)-4-(6-(4-((5- 氯吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	518.2 (M+H)
240		(R)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	514.2 (M+H)
241		(R)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(4-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	498.2 (M+H)

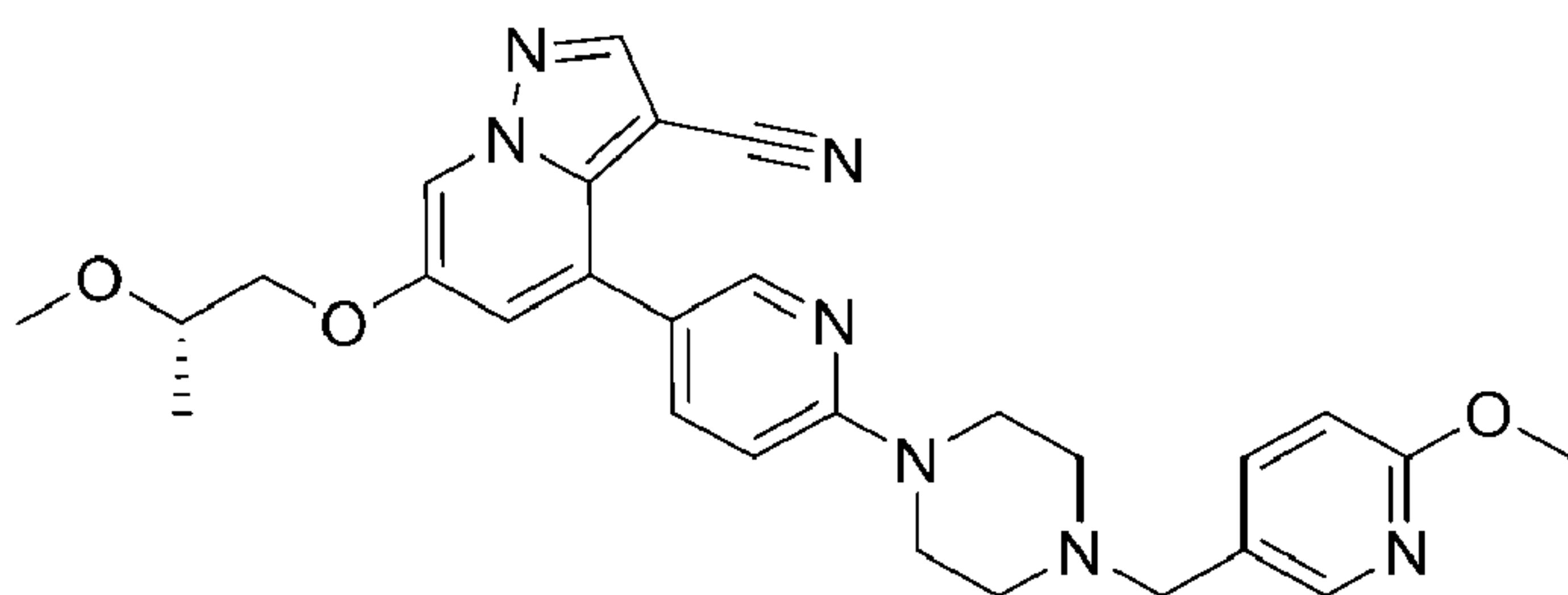
實例242



4-(6-(4-((R)-2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-甲氧基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P56；10.4 mg，0.0223 mmol)於DCM (300 μ L)中的溶液依序用(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸(5.57 mg，0.0335 mmol)、DIEA (15.6 μ L，0.0894 mmol)及HATU (12.7 mg，0.0335 mmol)處理。在環境溫度下攪拌17小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(10-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化，得到不純標題化合物。對不純物質進行第二次C18逆相層析(5-95% ACN/水作為梯度溶離劑)，純淨地得到標題化合物(1.6 mg，13%產率)。MS (apci) m/z = 541.3 (M+H)。

實例243

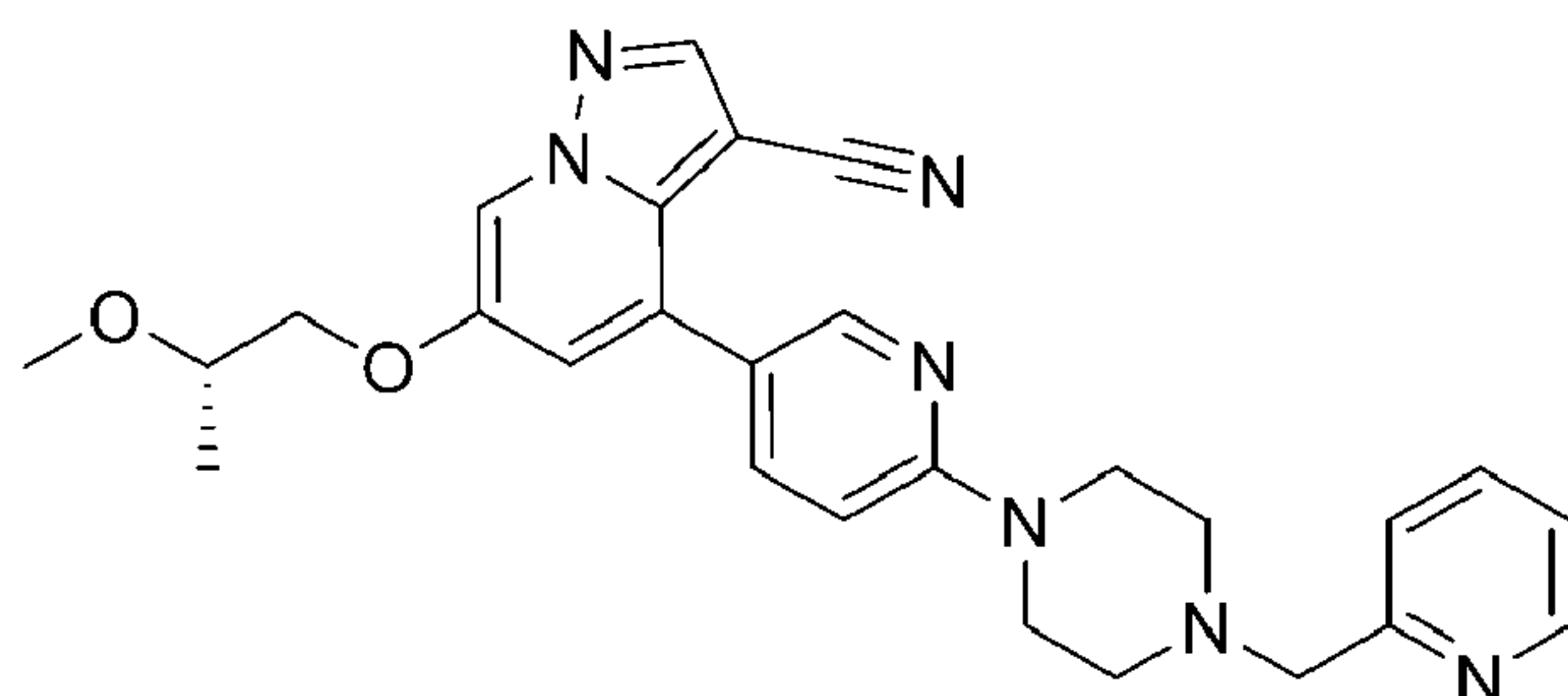


(S)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P56；21 mg，0.036 mmol)於DCE (400 μ L)中

的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(9.9 mg, 0.072 mmol)及NaBH(AcO)₃ (23 mg, 0.11 mmol)處理，且接著在環境溫度下攪拌18小時。混合物直接藉由二氧化矽層析(0-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(8.5 mg, 46%產率)。MS (apci) m/z = 514.2 (M+H)。

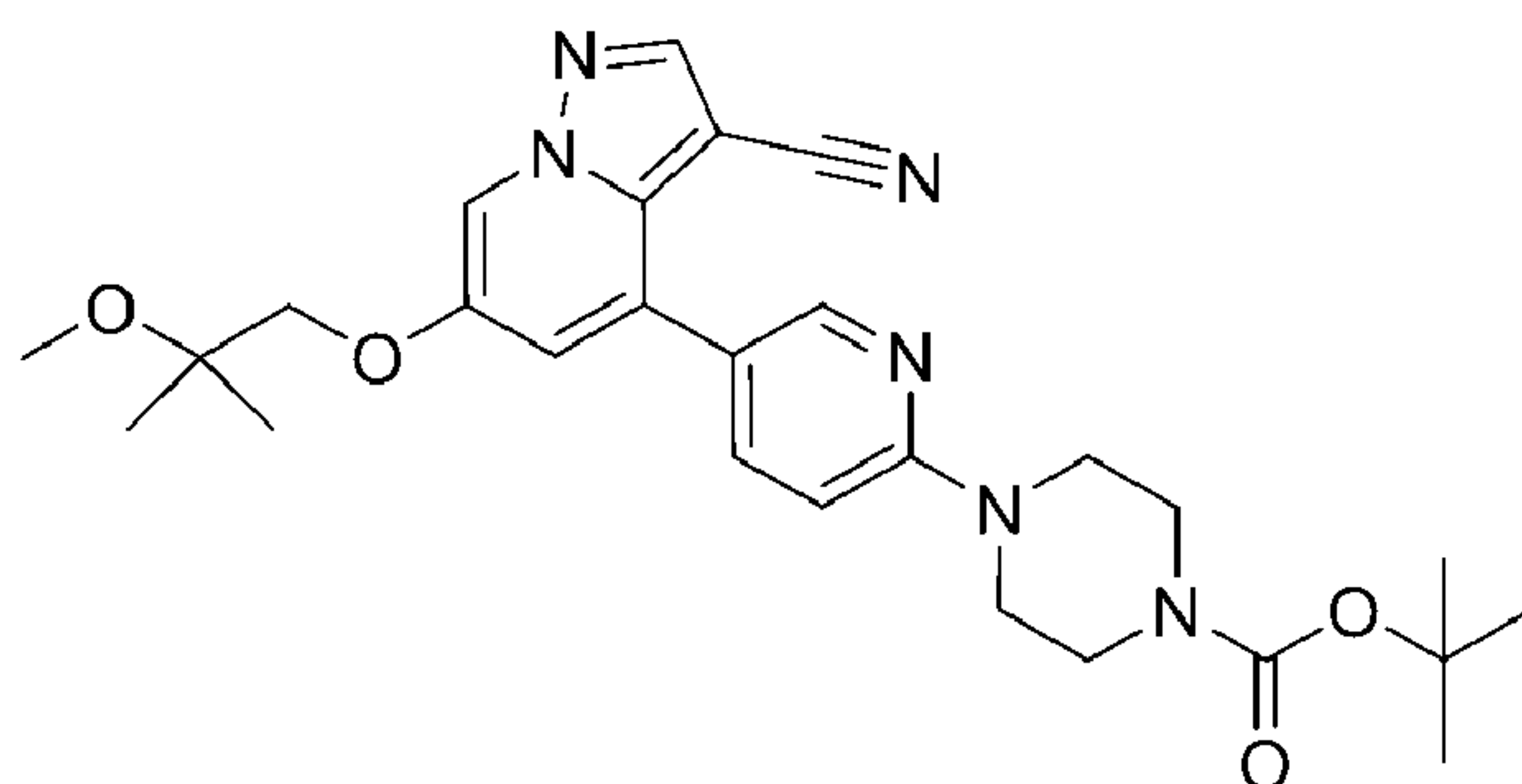
實例244



(S)-6-(2-甲氧基丙氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物係使用與針對**實例243**所述類似的程序、用吡啶甲醛置換6-甲氧基菸鹼醛來製備及純化，純淨地得到標題化合物(8.2 mg, 47%產率)。MS (apci) m/z = 484.2 (M+H)。

實例245

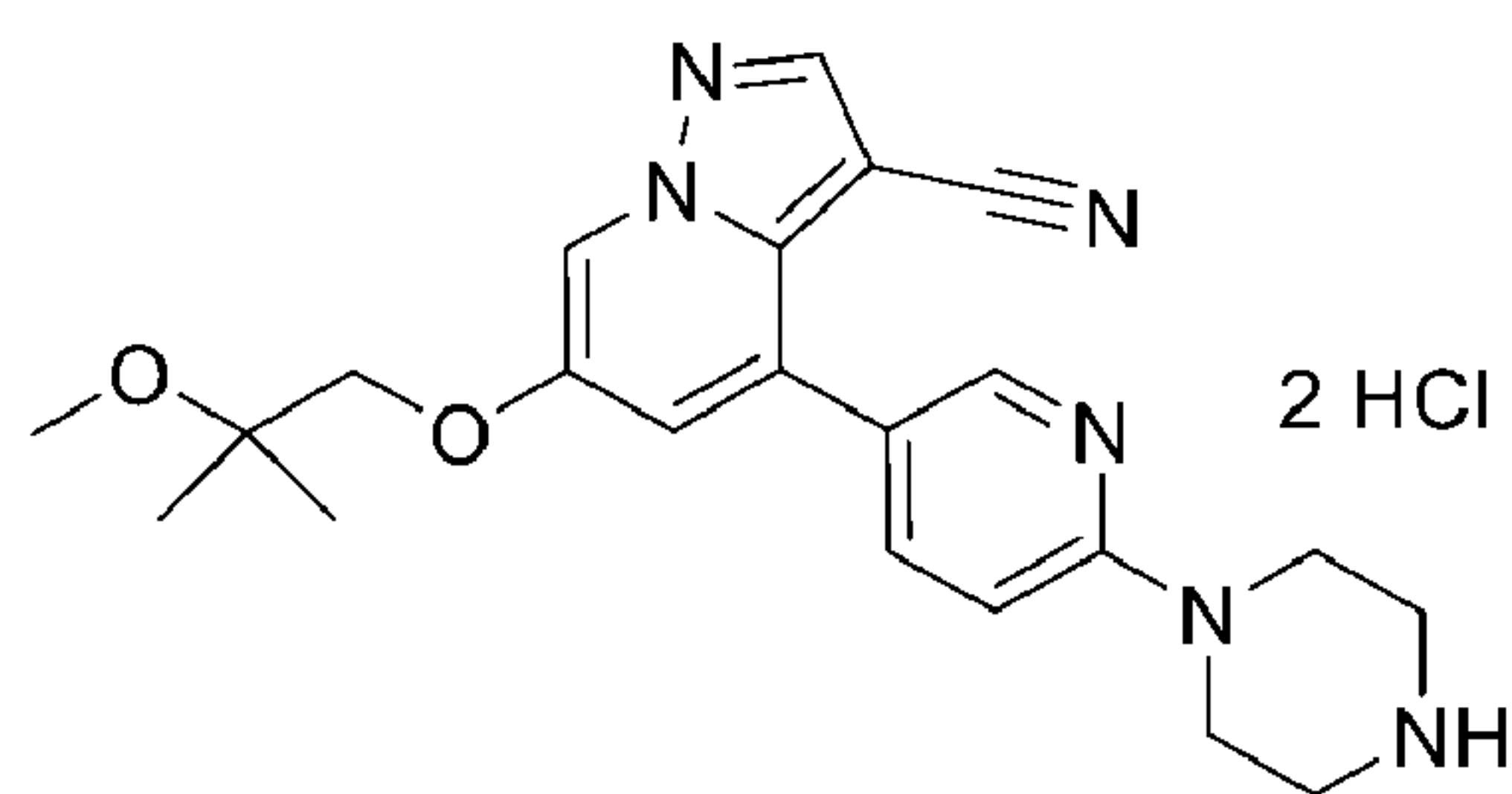


4-(5-(3-氰基-6-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**實例152**；68 mg, 0.138 mmol)於DMF (1.4

mL)中的冷(0℃)溶液用NaH_(s) (9.94 mg, 0.414 mmol)處理且在0℃攪拌25分鐘，隨後引入碘甲烷(25.9 μL, 0.414 mmol)。反應混合物在環境溫度下攪拌90分鐘。所得混合物經由添加MeOH (500 μL)而淬滅，且接著直接藉由C18逆相層析(5-90% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(52.5 mg, 75%產率)。MS (apci) m/z = 507.3 (M+H)。

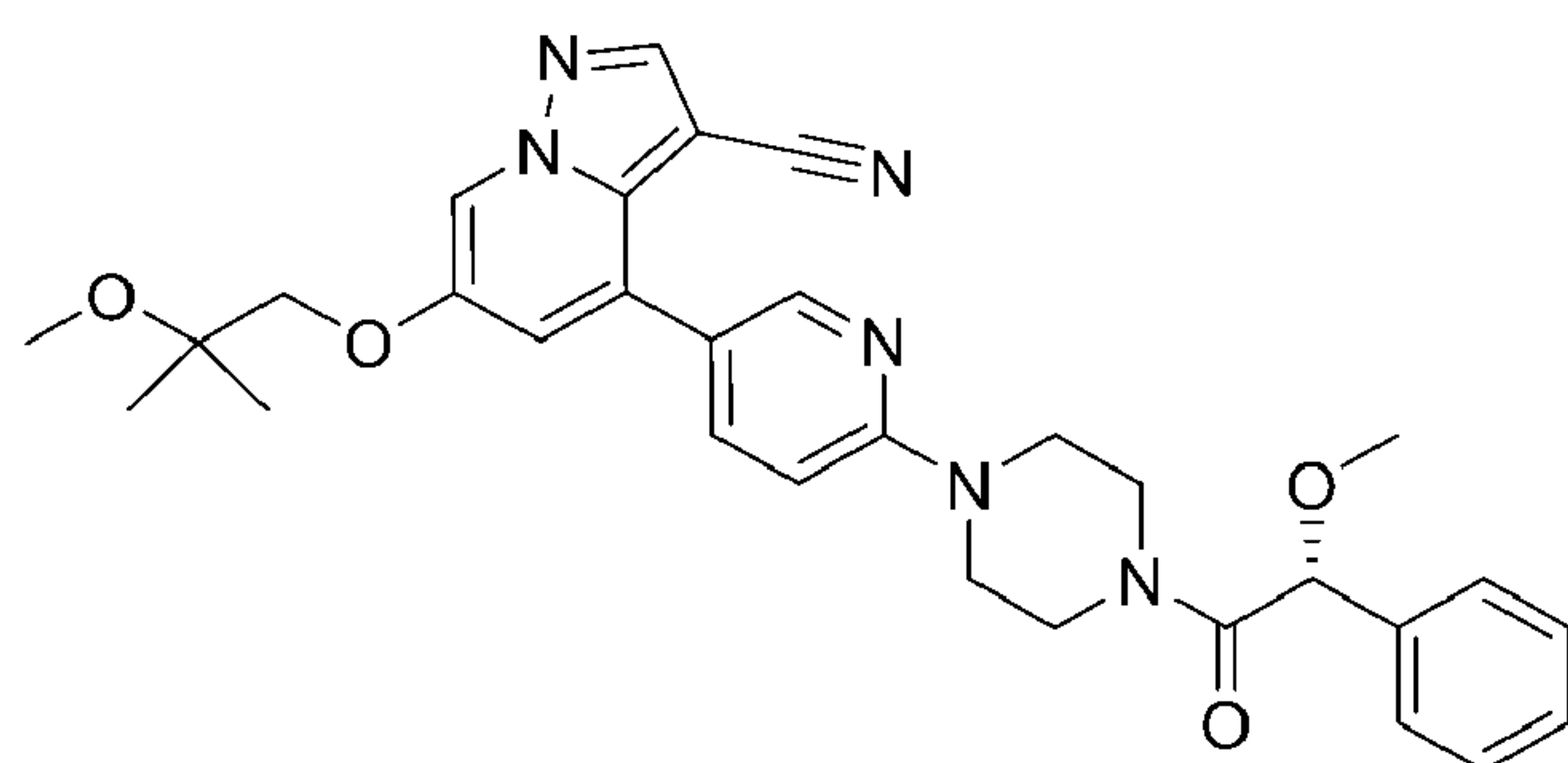
實例246



6-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

4-(5-(3-氰基-6-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(實例245; 67 mg, 0.132 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用5-6 M HCl之iPrOH溶液(4 mL, 20.0 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌2小時。真空濃縮溶液，純淨地得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(63.5 mg, 定量產量)。MS (apci) m/z = 407.2 (M+H)。

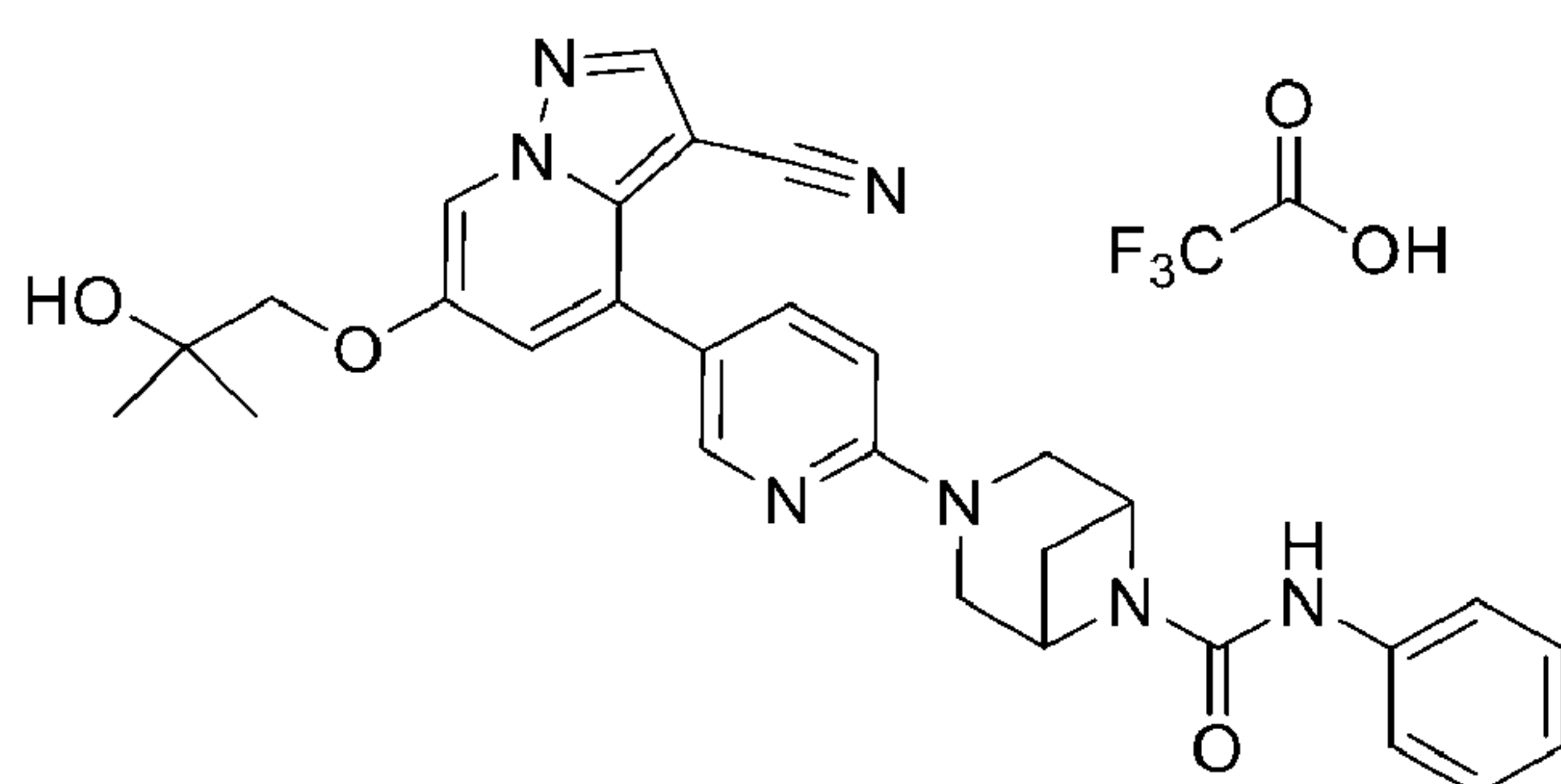
實例247



(R)-6-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-(2-甲氧基-2-苯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例246**; 10.4 mg, 0.0217 mmol)於DCM (300 μ L)中的懸浮液依序用(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸(5.41 mg, 0.0325 mmol)、DIEA (15.1 μ L, 0.0868 mmol)及HATU (12.4 mg, 0.0325 mmol)處理。在環境溫度下攪拌17小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(0-100%丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(11.9 mg, 99%產率)。MS (apci) m/z = 555.3 (M+H)。

實例248

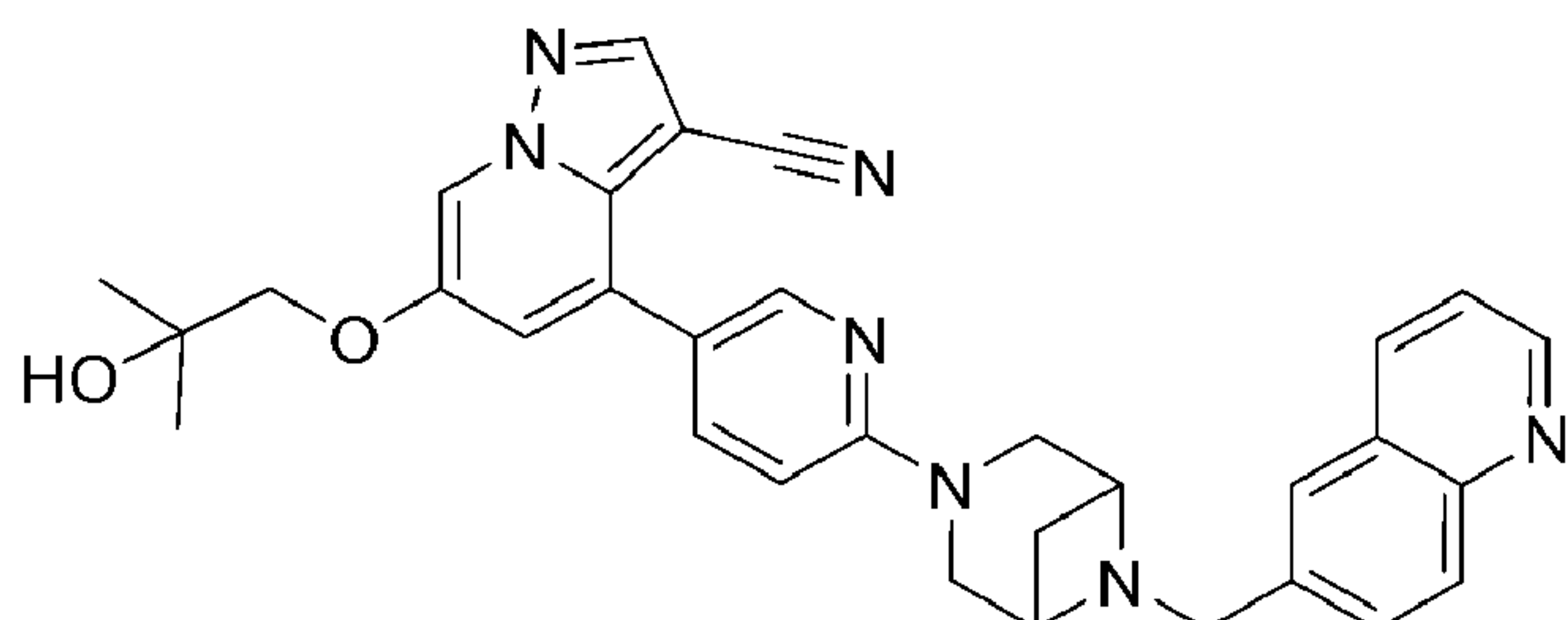


3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-苯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽

在環境溫度下，向4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物 P43**, 0.030 g, 0.063 mmol)於DMA (0.75 mL)中之懸浮液中添加三乙胺 (0.044 mL, 0.31 mmol)，隨後添加異氰酸酯基苯(9 mg, 0.075 mmol)。攪拌隔夜之後，使反應混合物分配於DCM與水之間。相分離後，用DCM萃取含水層。合併有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用Gilson Prep HPLC (5-95% ACN/具有0.1% TFA之水)純化粗物質，產生呈白色固體狀之標題化合物(0.019 g, 48.0%產率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.41 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 2H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.18-7.22

(m, 3H), 6.99-7.03 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.39-4.42 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 1H), 1.60-1.62 (m, 1H), 1.38 (s, 6H) 。 MS (apci) m/z = 524.2 (M+H) 。

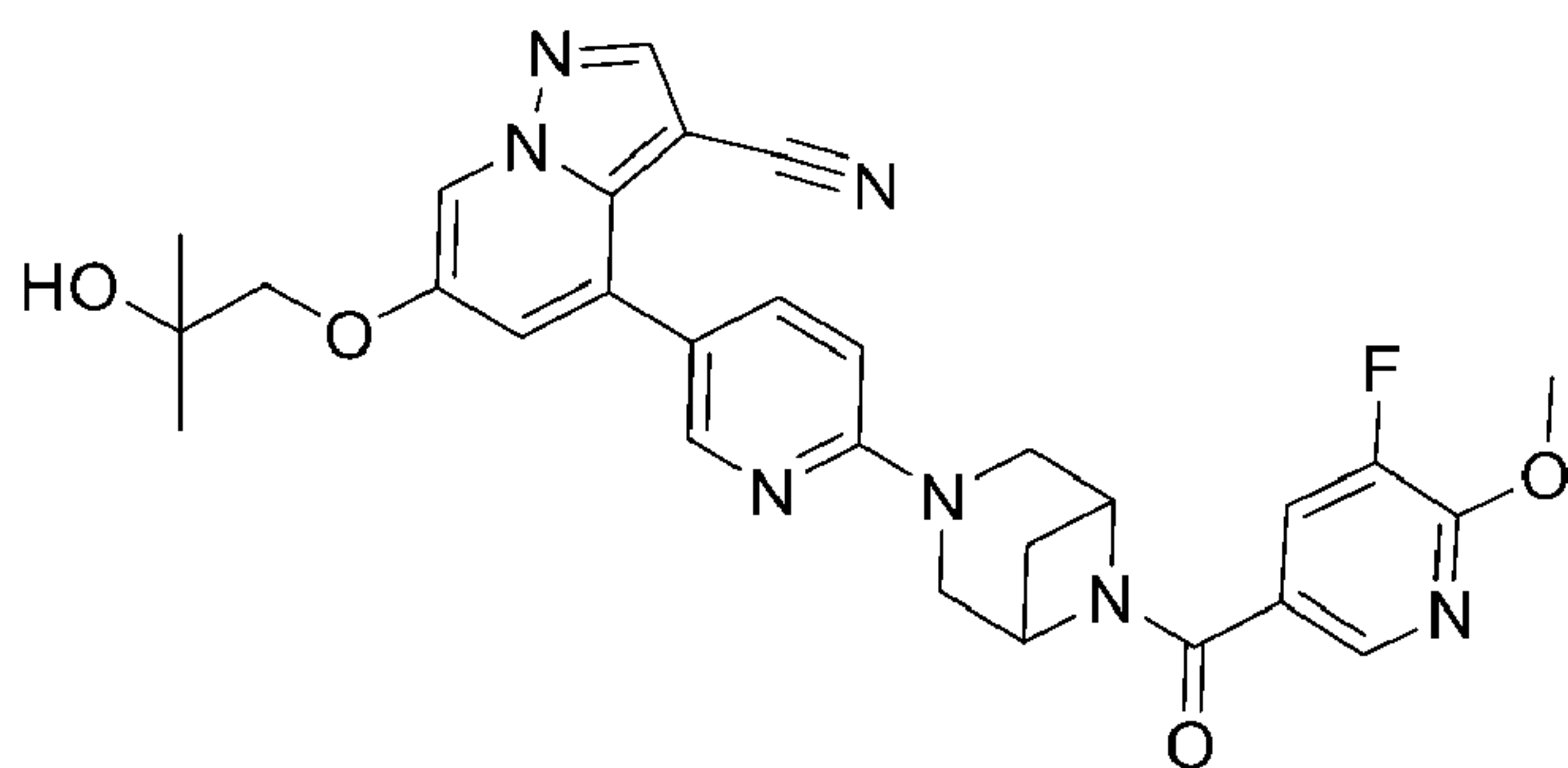
實例249



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(喹啉-6-基甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈

在環境溫度下，向4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物 **P43**，25 mg，0.0524 mmol)於1,2-二氯乙烷(0.3 mL)中之懸浮液中添加喹啉-6-甲醛(8.23 mg，0.0524 mmol)，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(33.3 mg，0.157 mmol)。攪拌4小時之後，反應混合物藉由矽膠層析(使用0-100% DCM/己烷及接著0-100% [20% MeOH + 2% NH₄OH]/DCM作為梯度溶離劑)純化，產生標題化合物(14.8 mg，51.8%產率)。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.76 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.22-8.25 (m, 2H), 7.96-7.99 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 4H), 7.24 (d, 1H), 6.77-6.80 (d, 1H), 3.83-3.92 (m, 8H), 3.59-3.64 (d, 2H), 2.71-2.78 (m, 1H), 1.69-1.72 (d, 1H), 1.33 (s, 6H) 。 MS (apci) m/z = 546.3 (M+H) 。

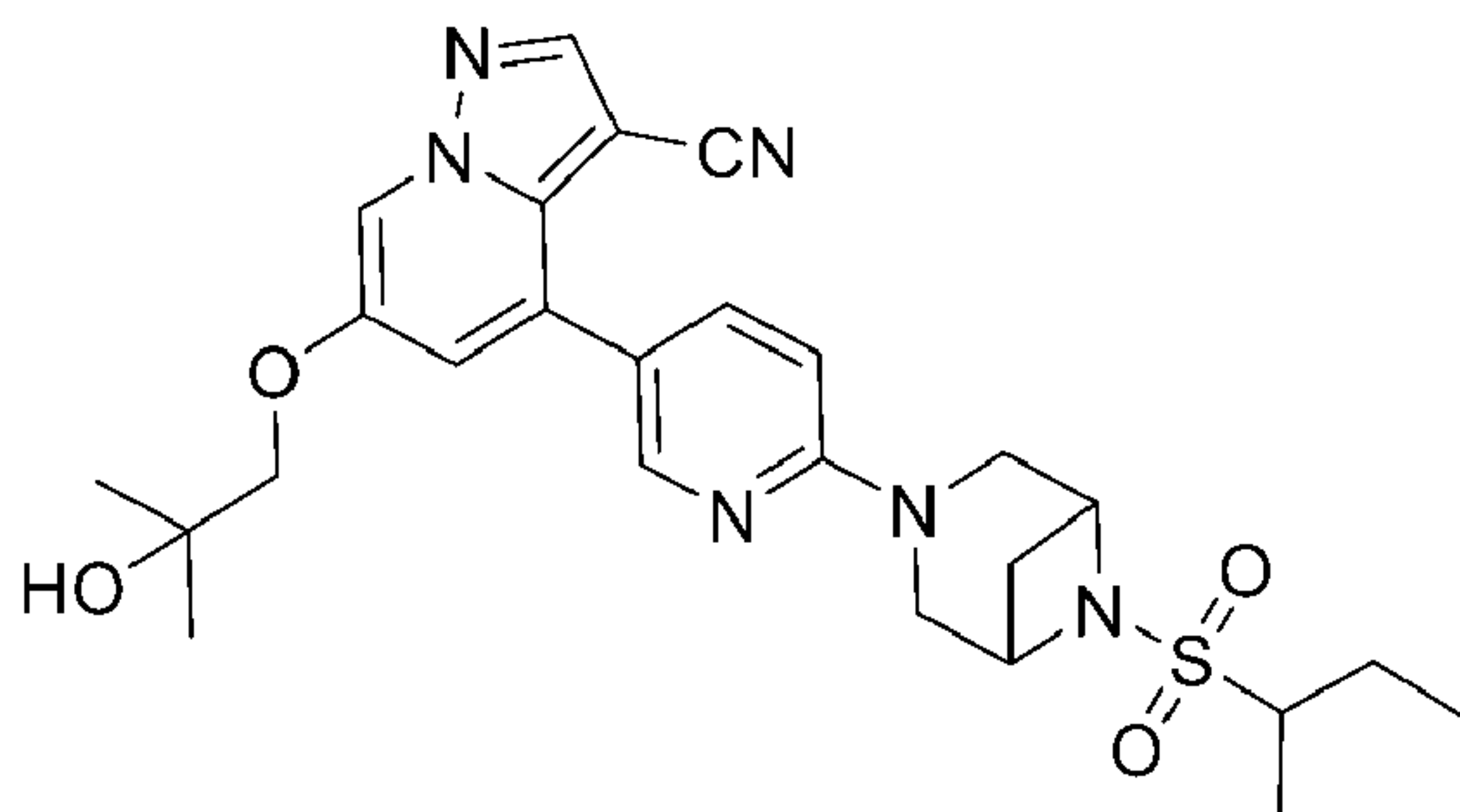
實例250



4-(6-(6-(5-氟-6-甲氧基菸鹼鹼基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在環境溫度下，向4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物 **P43**，25 mg，0.05237 mmol)於DCM (1 mL)中之懸浮液中添加5-氟-6-甲氧基菸鹼酸(11.7 mg，0.069 mmol)、HATU (23.9 mg，0.063 mmol)及DIEA (36 μ L，0.21 mmol)。攪拌兩小時之後，真空濃縮反應混合物且使用矽膠層析(0-20% EtOAc/MeOH作為梯度溶離劑)純化，產生標題化合物(15.4 mg，52.8%產率)。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.39-8.41(d, 1H), 8.28-8.30 (m, 2H), 8.25-8.27 (d, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.25-7.27 (d, 1H), 6.73-6.76 (d, 1H), 4.86-4.95(br.m, 1H), 4.66-4.75 (br.m, 1H), 4.18-4.29 (br.m, 1H), 3.60-3.77 (m, 3H), 2.91-2.99 (m, 1H), 1.73-1.79 (d, 1H), 1.32 (s, 6H)。MS (apci) m/z = 558.2 ($\text{M}+\text{H}$)。

實例251

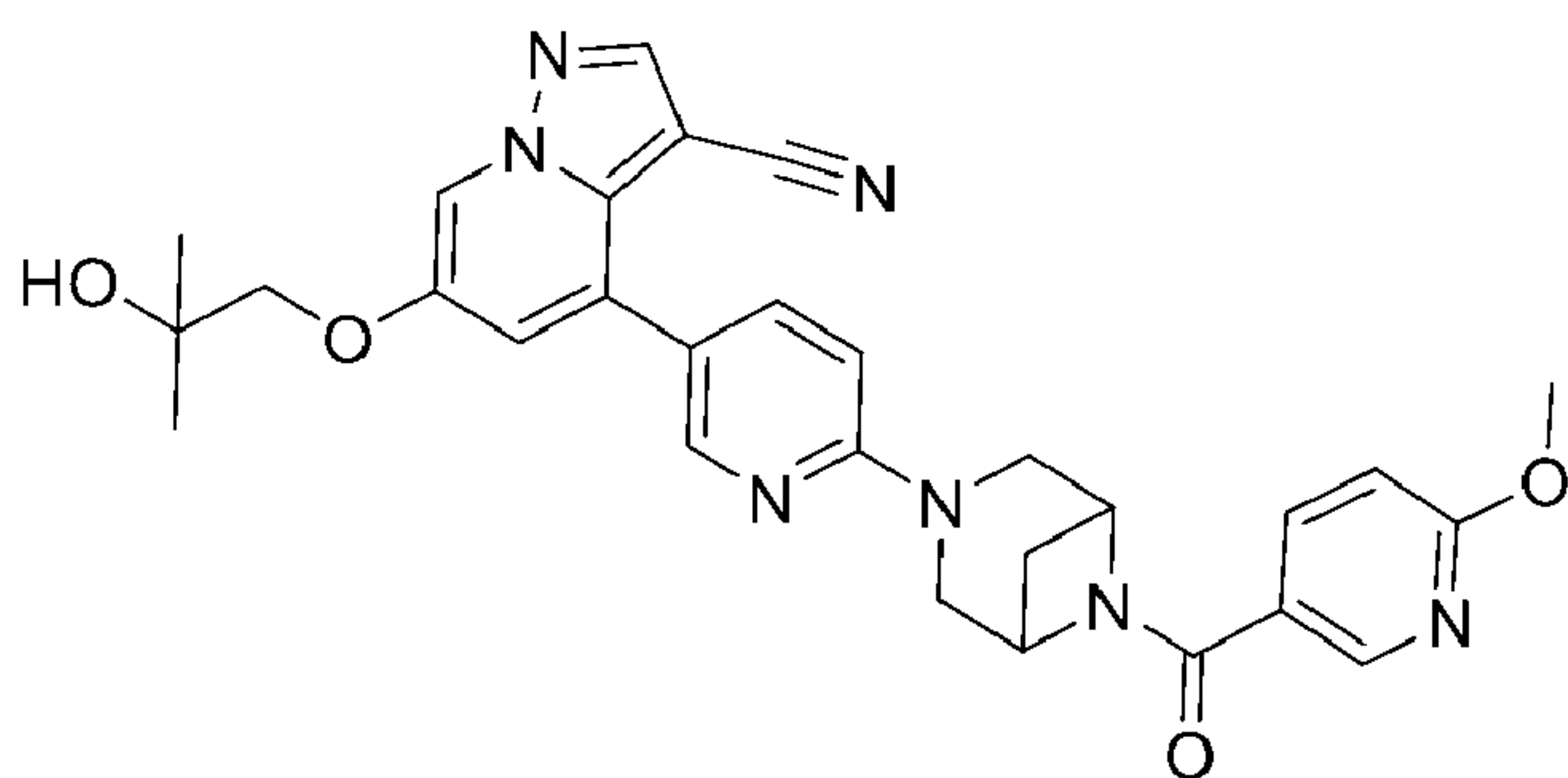


4-(6-(6-(第二丁基磺鹼基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在環境溫度下，向4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43，0.0278 g，0.0582 mmol)於DCM (1.0 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.032 mL，0.233 mmol)，隨後添加第二丁基磺醯氯(10.0 mg，0.064 mmol)。攪拌一小時之後，反應混合物用額外的三乙胺(15.8 μ L，0.116 mmol)及第二丁基磺醯氯(20.0 mg，0.128 mmol)處理且在環境溫度下攪拌額外17小時。攪拌隔夜之後，真空濃縮反應混合物且使用Gilson製備型HPLC (5-95%水/具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化。接著合併所需溶離份且分配於4:1 DCM:IPA與飽和NaHCO₃水溶液之間。合併有機萃取物且經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，產生呈白色固體狀之標題化合物(7.5 mg，23.3%產率)。MS (apci) m/z = 525.2 (M+H)。

實例252

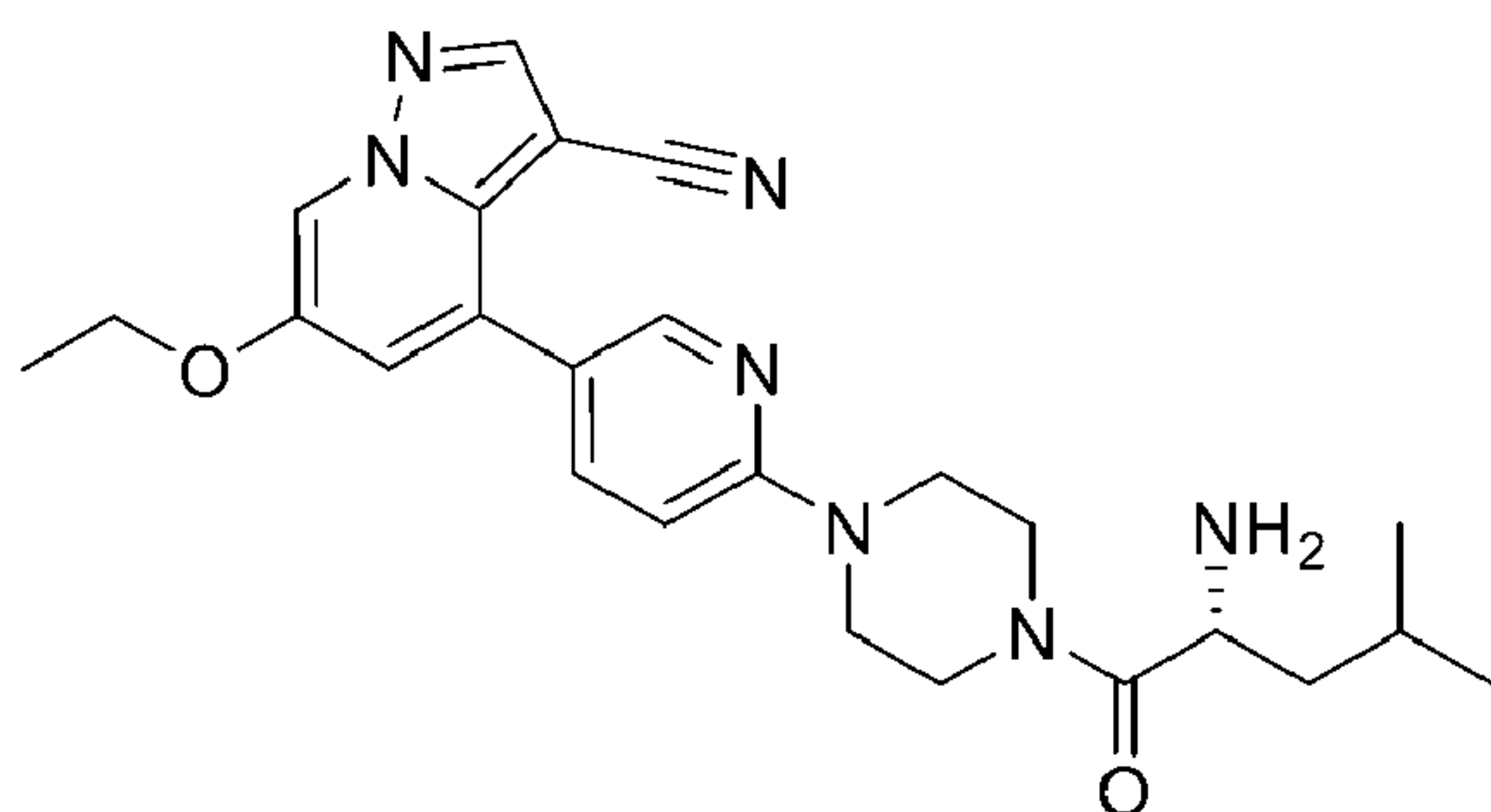


6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

向4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43，0.6 g，1.26 mmol)於DCM (25 mL)中之懸浮液中添加2-甲氧基-5-吡啶甲酸(0.231 g，1.51 mmol)、HATU (0.573 g，1.51 mmol)及DIEA (0.876 mL，5.03

mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜，且接著添加額外的DIEA (0.220 mL，1.26 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物分配於DCM (40 mL)與飽和氯化銨水溶液(40 mL)之間。相分離之後，水層用DCM (3 x 25 mL)萃取。合併有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用矽膠層析(使用0-10% EtOAc/MeOH作為梯度溶離劑)純化粗物質。將經分離的產物溶解於DCM (10 mL)中，用活性炭處理，經由Celite®過濾且用DCM沖洗。真空濃縮濾液，產生標題產物(470 mg，69.3%產率)。¹H NMR (DMSO-*d*⁶) δ 8.60-8.65 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.28-8.31 (d, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.65-6.69 (d, 1H), 4.84-4.94 (br.m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.51-4.63 (br.m, 1H), 4.04-4.20 (br.m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.42-3.53 (br.m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.18 (s, 6H)。MS (apci) *m/z* = 540.2 (M+H)。

實例253



4-(6-(4-(D-白胺醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]

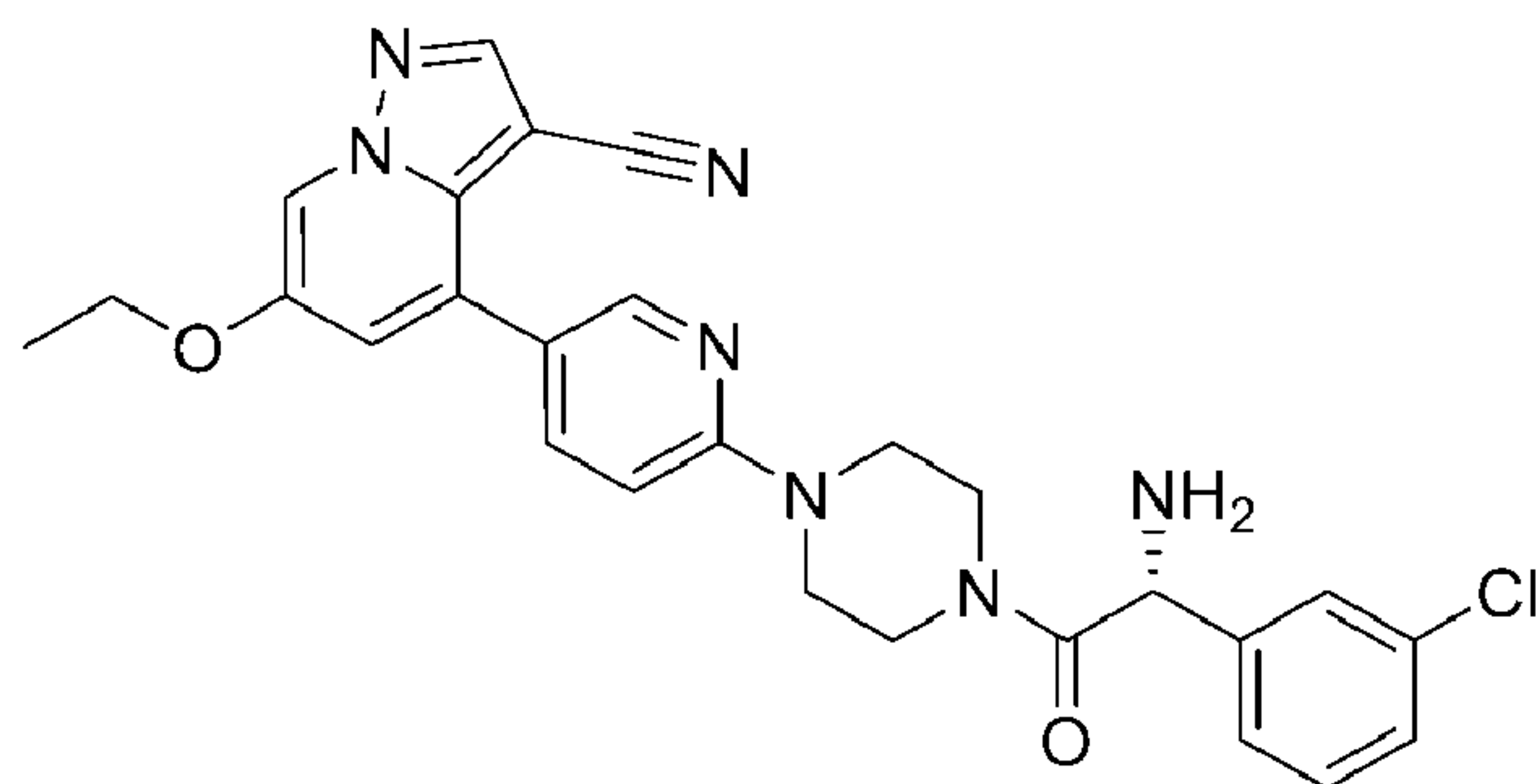
吡啶-3-甲腈

步驟1：製備(R)-(1-(4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯。6-乙

氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P74**；64 mg，0.184 mmol)於DMF (4 mL)中的溶液依序用HATU (138 mg，0.36 mmol)、(第三丁氧基羰基)-D-白胺酸(42.5 mg，0.184 mmol)及DIEA (192 μ L，1.10 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著直接藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。收集含有所需產物的溶離份，用飽和NaHCO₃處理且用20% IPA之DCM溶液萃取。有機物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，純淨地得到標題化合物(39 mg，38%產率)。MS (apci) m/z = 562.3 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(4-(D-白胺鹽基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。(R)-(1-(4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(步驟1；39 mg，0.069 mmol)於DCM (4 mL)中的溶液用TFA (2 mL)處理，且在環境溫度下攪拌30分鐘，接著真空濃縮。藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化殘餘物。收集含有所需產物的溶離份，用飽和NaHCO₃處理且用20% IPA之DCM溶液萃取。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，純淨地得到標題化合物(25 mg，78%產率)。MS (apci) m/z = 462.3 (M+H)。

實例254

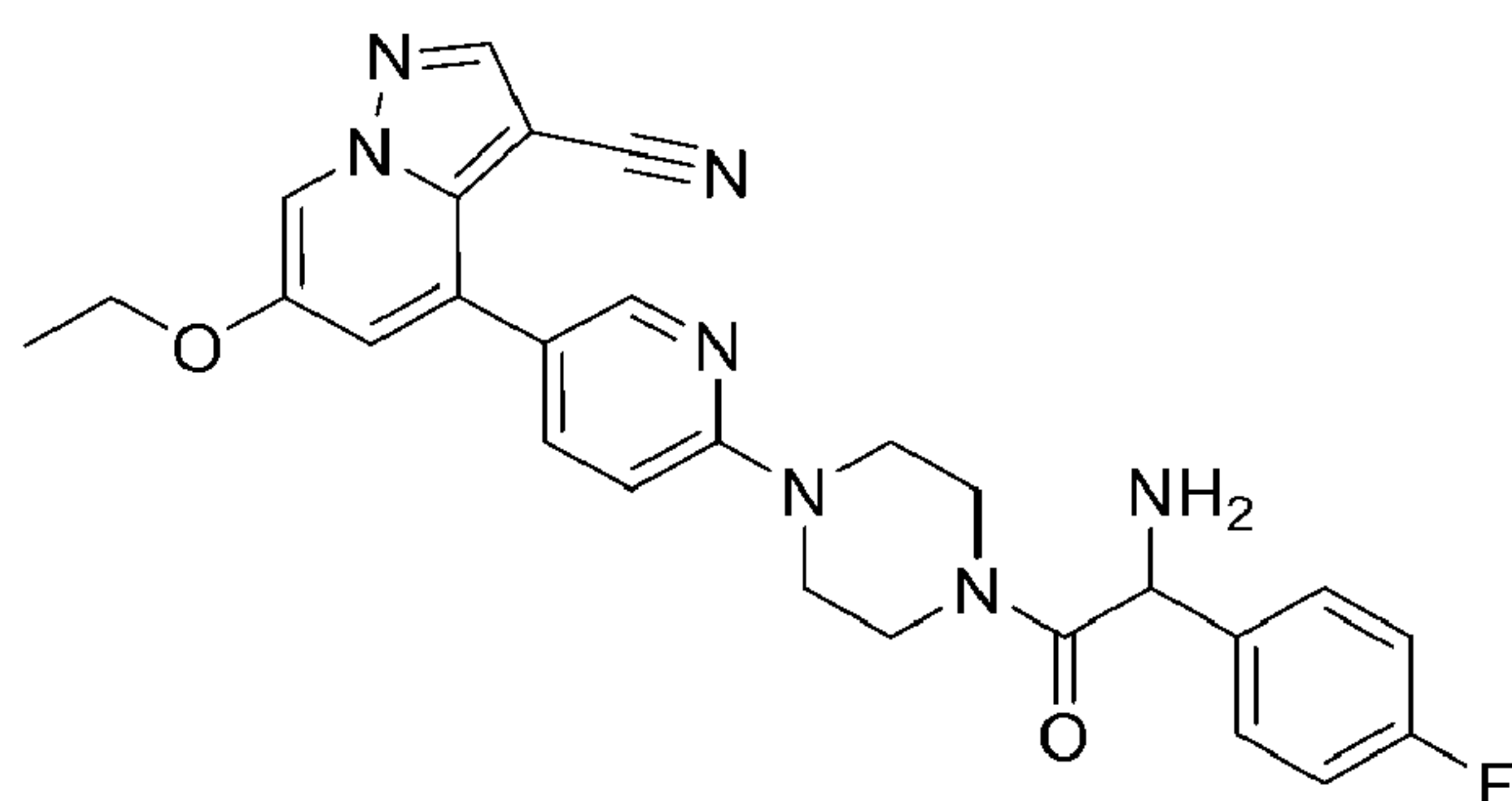


(R)-4-(6-(4-(2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備(R)-(1-(3-氯苯基)-2-(4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯。6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P73；261.9 mg，0.7517 mmol)於DMF (7.5 mL)中的溶液用2 (R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙酸(429.6 mg，1.503 mmol)及HATU (571.6 mg，1.503 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌2小時。所得混合物用EtOAc稀釋，接著用水(3次)及鹽水(1次)萃取。有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物，其不經進一步純化即直接用於步驟2 (假定定量產量)。MS (apci) m/z = 616.3 (M+H)。

步驟2：製備(R)-4-(6-(4-(2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。將粗(R)-(1-(3-氯苯基)-2-(4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(步驟1；0.7517 mmol)溶解於1:1 DCM:TFA (7.5 mL)中，在環境溫度下攪拌30分鐘，且接著真空濃縮。藉由C18逆相層析(使用5-90%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化殘餘物。含有所需化合物之溶離份用4:1 DCM:iPrOH稀釋且用飽和NaHCO_{3(aq)}萃取。有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物需要藉由二氧化矽層析(使用1-30% DCM - 具有2% NH₄OH之MeOH作為梯度溶離劑)進一步純化，純淨地得到標題化合物(110.4 mg，28%產率)。MS (apci) m/z = 516.2 (M+H)。

實例255



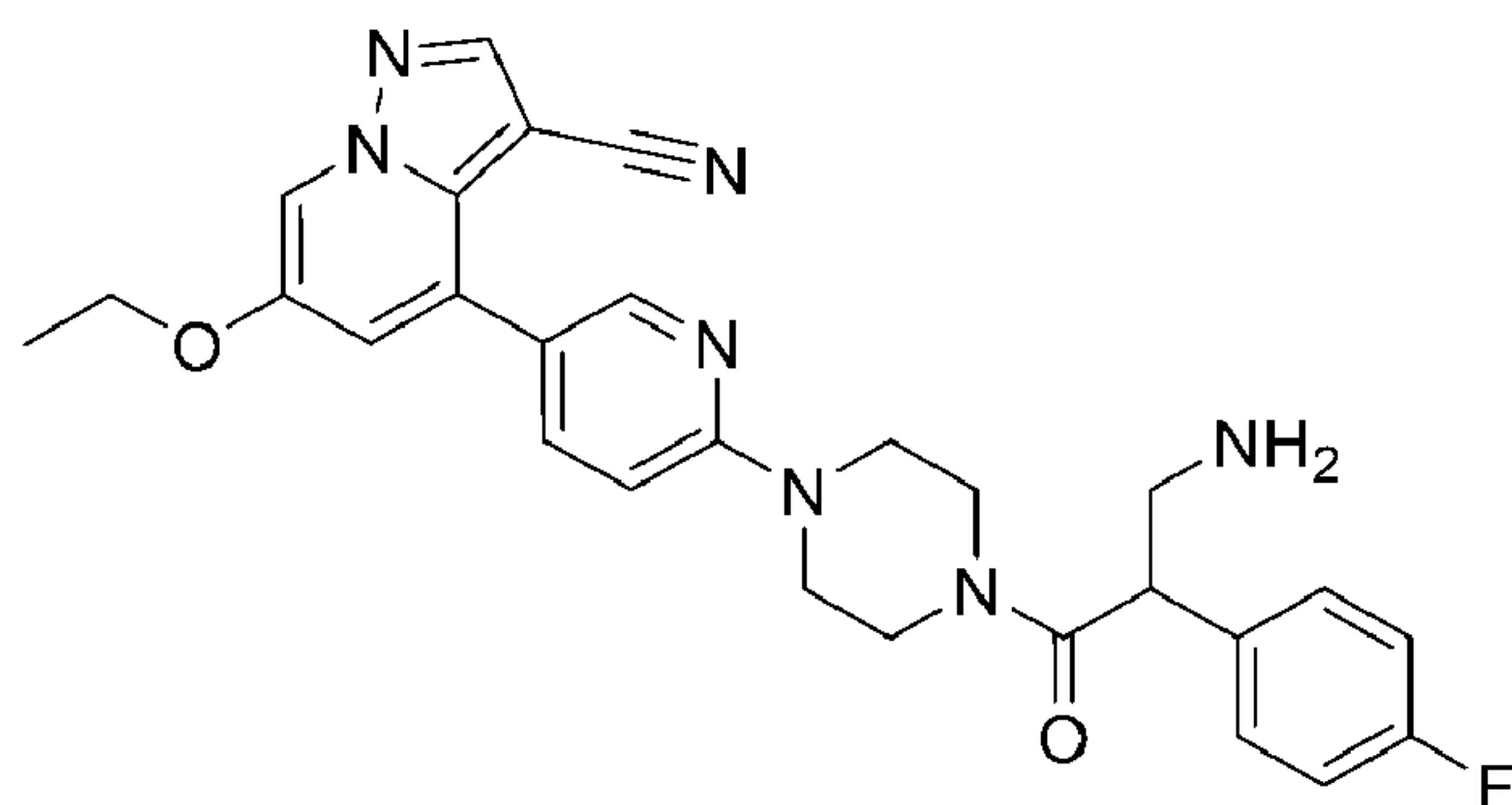
4-(6-(4-(2-胺基-2-(4-氟苯基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備(2-(4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯。6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P73；53 mg，0.15 mmol)、(R)-N-(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-氟苯基)乙酸(41 mg，0.15 mmol)及HATU (174 mg，0.46 mmol)於DCM (761 μ L)中的混合物用DIEA (106 μ L，0.61 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著過濾。真空濃縮濾液且藉由二氧化矽層析(使用0-10% DCM/MeOH作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(在此等條件下發生外消旋化)(87 mg，95%產率)。MS (apci) m/z = 500.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(4-(2-胺基-2-(4-氟苯基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。(2-(4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(步驟1；87 mg，0.15 mmol)於DCM (1.45 mL)中的溶液用TFA (112 μ L)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著真空濃縮。粗殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-10% CHCl_3 /MeOH作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併且真空濃縮。殘餘物用DCM/己烷濕磨，接著真空濃縮，純淨地得到標題化合物(假設定量產量)。MS

(apci) $m/z = 500.2$ (M+H)。

實例256



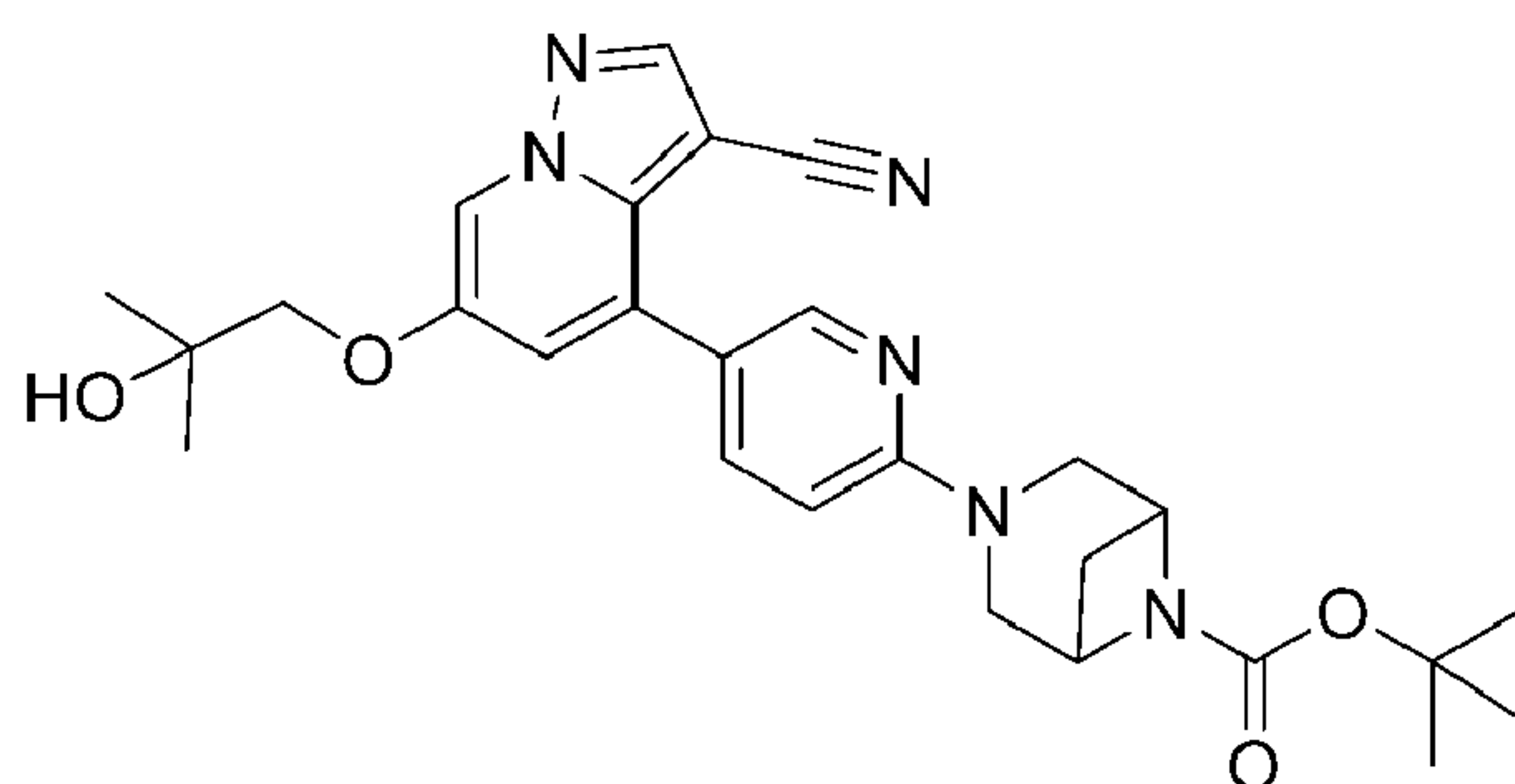
4-(6-(4-(3-胺基-2-(4-氟苯基)丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備(3-(4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯。6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P73；42 mg，0.12 mmol)、3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-2-(4-氟苯基)丙酸(34 mg，0.12 mmol)及HATU (138 mg，0.36 mmol)於DCM (603 μ L)中的混合物用DIEA (42 μ L，0.24 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，且接著直接藉由二氧化矽層析(使用0-10% CHCl_3 /具有0-1% NH_4OH 之MeOH作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併，真空濃縮且接著用己烷濕磨，純淨地得到標題化合物(42 mg，57%產率)。MS (apci) $m/z = 514.3$ (M-Boc)。

步驟2：製備4-(6-(4-(3-胺基-2-(4-氟苯基)丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。(3-(4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(步驟1；42 mg，0.068 mmol)於DCM (684 μ L)中的溶液用TFA (53 μ L)處理，且在環境溫度下攪拌隔夜。所得混合物直接藉由二

氧化矽層析(使用0-10% CHCl₃/具有0-1% NH₄OH之MeOH作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併，真空濃縮，接著用己烷濕磨，純淨地得到標題化合物(35 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 514.2 (M+H)。

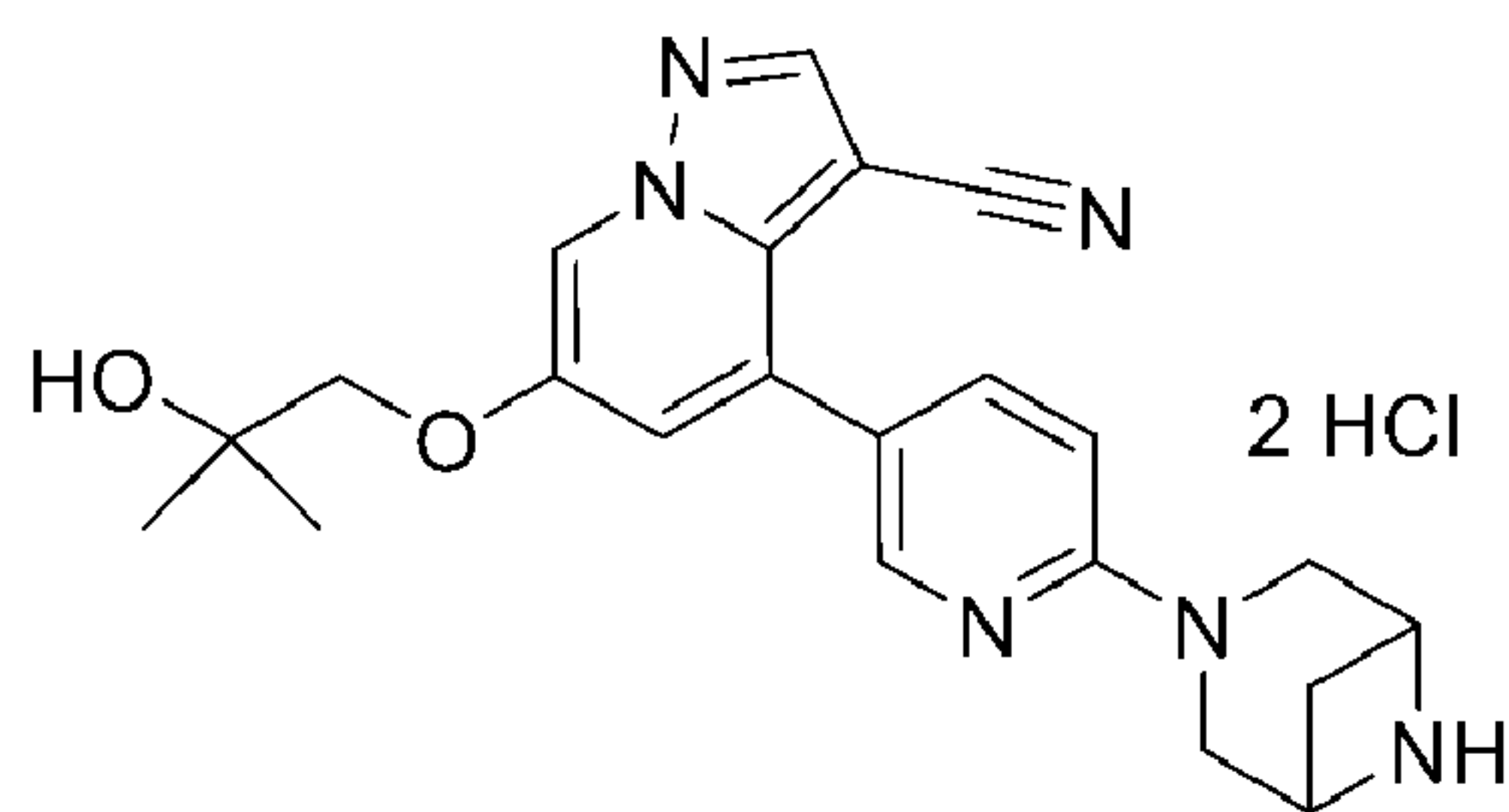
實例257



3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯

4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P42；1.70 g，8.55 mmol)、3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(1.70 g，8.55 mmol)及K₂CO_{3(s)}(7.88 g，57.0 mmol)於DMSO (7 mL)中的混合物在90℃攪拌12小時。所得濃稠漿液用額外DMSO (2 mL)稀釋且在90℃攪拌12小時。將混合物冷卻至環境溫度且用水(100 mL)稀釋。用DCM洗滌水性混合物。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(30-80% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑系統)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(2.87 g，100%產率)。MS (apci) m/z = 505.2 (M+H)。

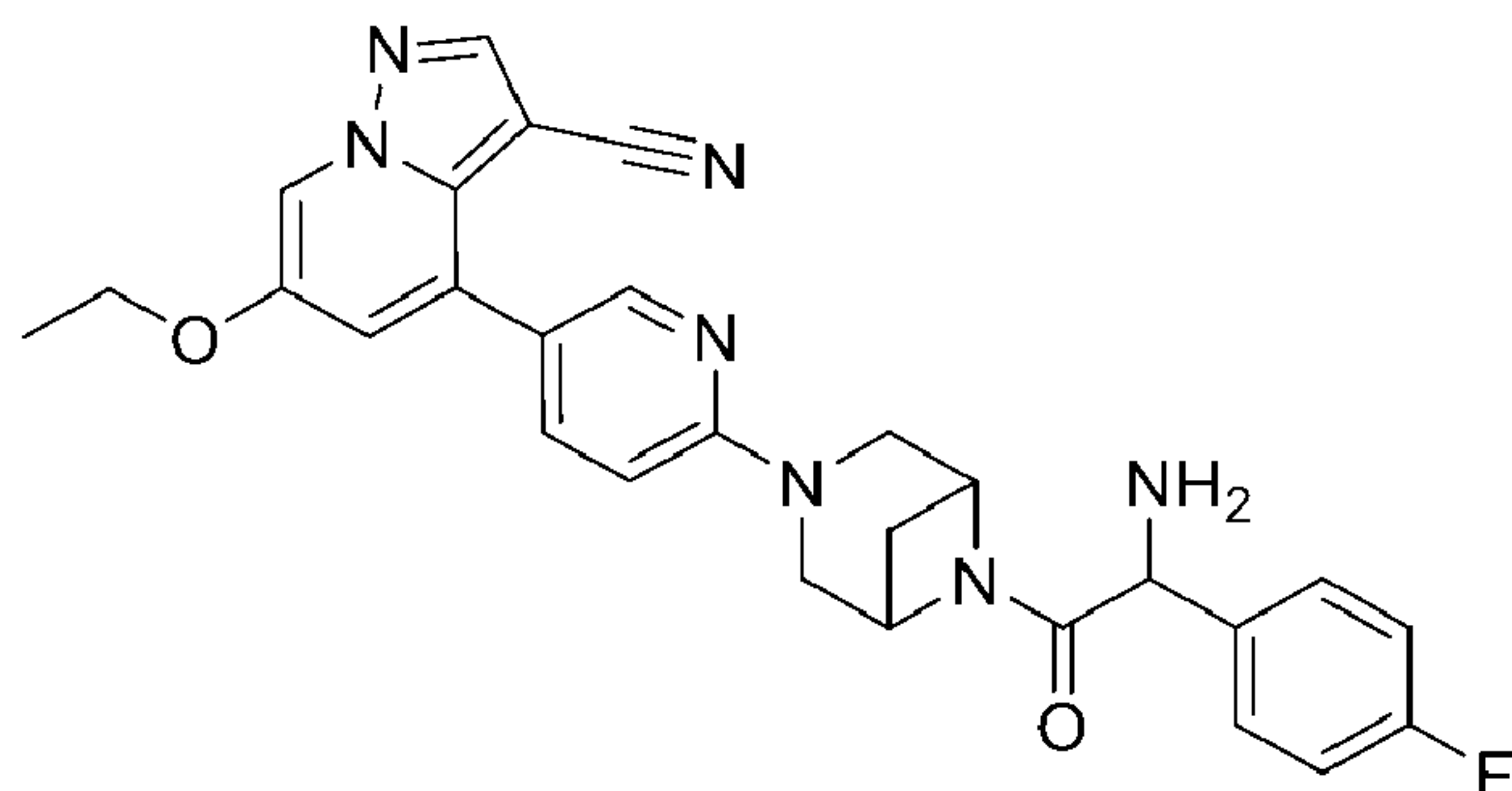
實例258



4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(參見**實例257**；3.05 g，6.04 mmol)於DCM (20 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(15.1 mL，60.4 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌12小時，且接著真空濃縮。其用DCM及甲苯稀釋，且接著音波處理，隨後真空濃縮，得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(2.44 g，定量產量)。MS (apci) m/z = 405.2 (M+H)。

實例259



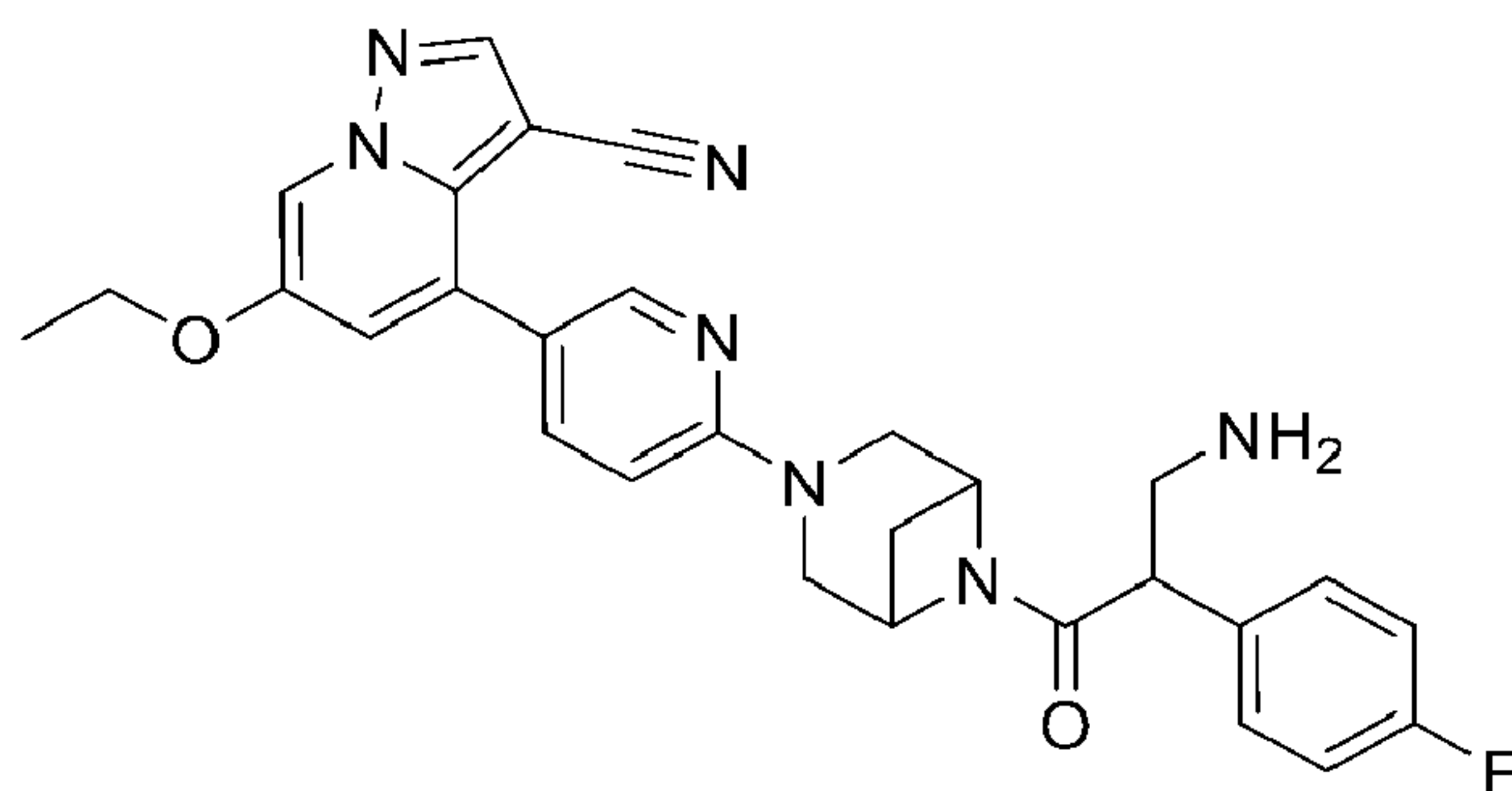
4-(6-(6-(2-胺基-2-(4-氟苯基)乙醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備(2-(3-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯。

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P75; 30 mg, 0.083 mmol)、(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-氟苯基)乙酸(22 mg, 0.083 mmol)及HATU (95 mg, 0.25 mmol)於DCM (416 μ L)中的混合物用DIEA (58 μ L, 0.33 mmol)處理, 且在環境溫度下攪拌1小時。真空濃縮反應混合物, 用水稀釋且真空過濾。將所收集的固體溶解於DCM中, 經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥, 過濾且真空濃縮, 純淨地得到標題化合物(在此等條件下發生外消旋化)(15 mg, 29%產率)。MS (apci) m/z = 512.2 (M+H)。

步驟2: 製備4-(6-(6-(2-胺基-2-(4-氟苯基)乙醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。(2-(3-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(步驟1; 15 mg, 0.025 mmol)於DCM (245 μ L)中的溶液用TFA (19 μ L)處理, 且在環境溫度下攪拌隔夜。所得混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-10% CHCl₃/具有0-1% NH₄OH之MeOH作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併且真空濃縮。殘餘物用DCM/己烷濕磨, 接著真空濃縮, 純淨地得到標題化合物(2 mg, 16%產率)。MS (apci) m/z = 512.2 (M+H)。

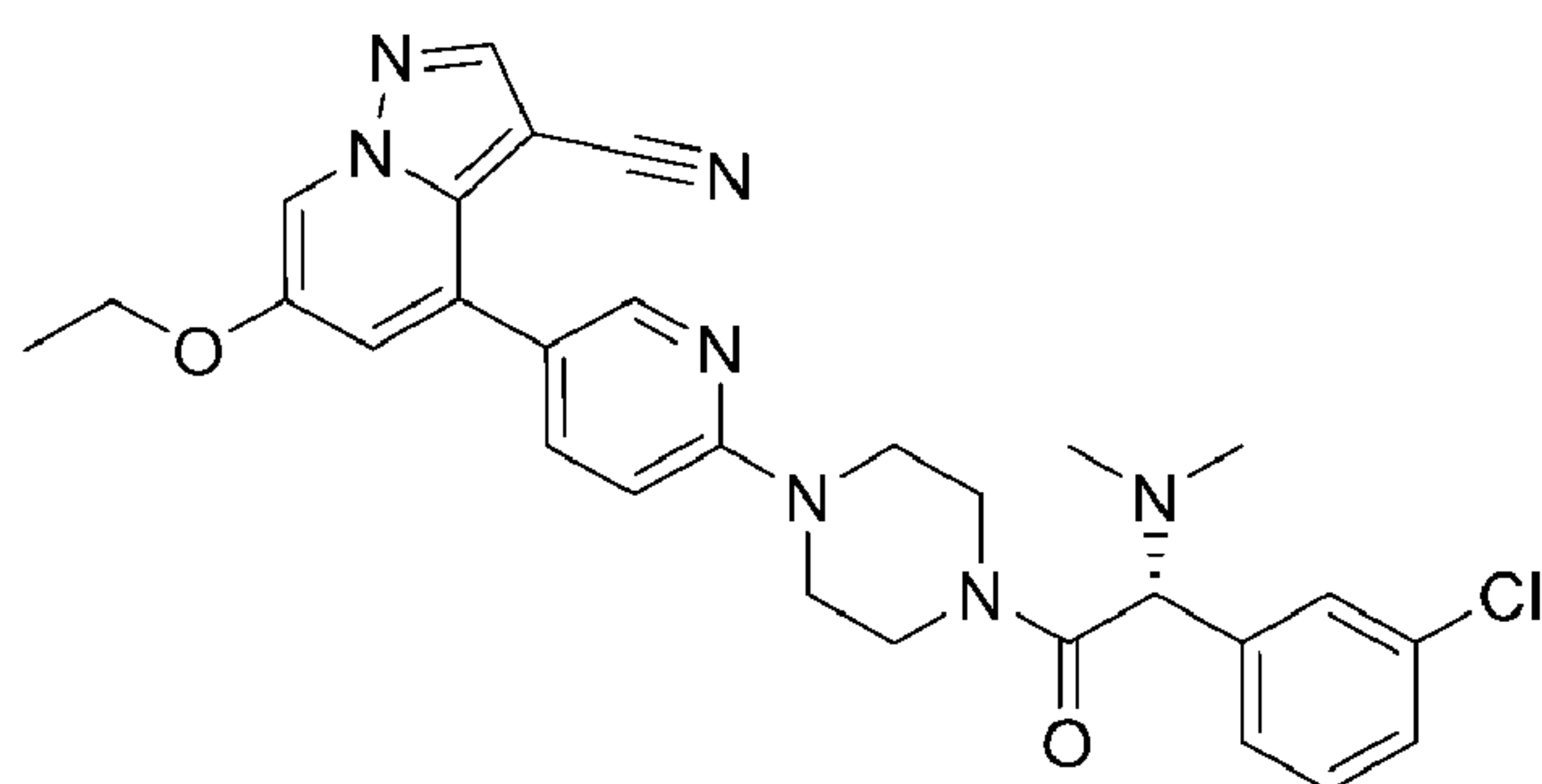
實例260



4-(6-(6-(3-胺基-2-(4-氟苯基)丙醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物係使用**實例259**中所述類似的兩步程序、用3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-氟苯基)丙酸置換(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-氟苯基)乙酸及在步驟1中使用較少DIEA (2當量)來製備及純化。在最後步驟中用己烷濕磨，得到標題化合物(34 mg，69%總產率)。MS (apci) m/z = 526.2 (M+H)。

實例261



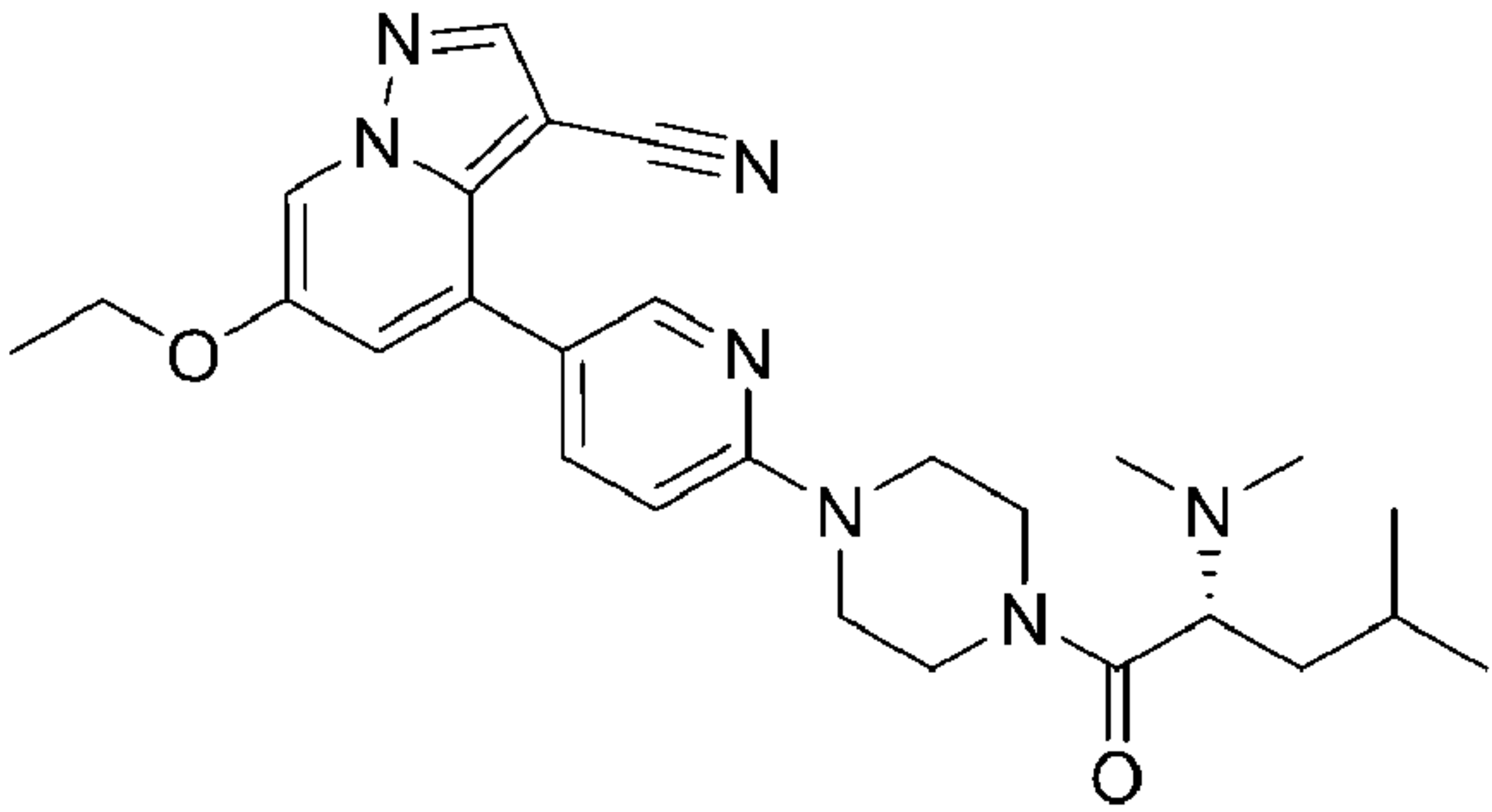
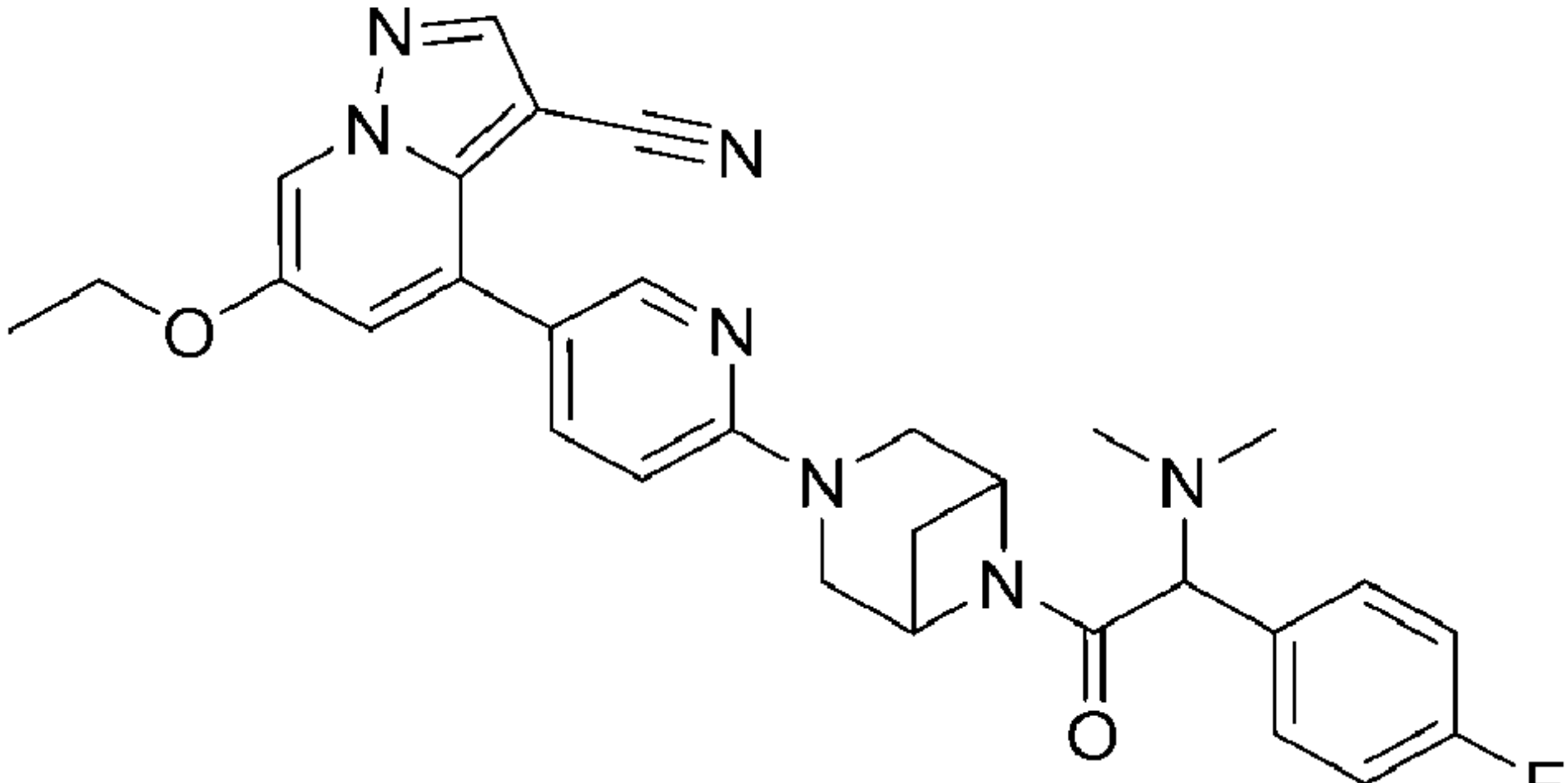
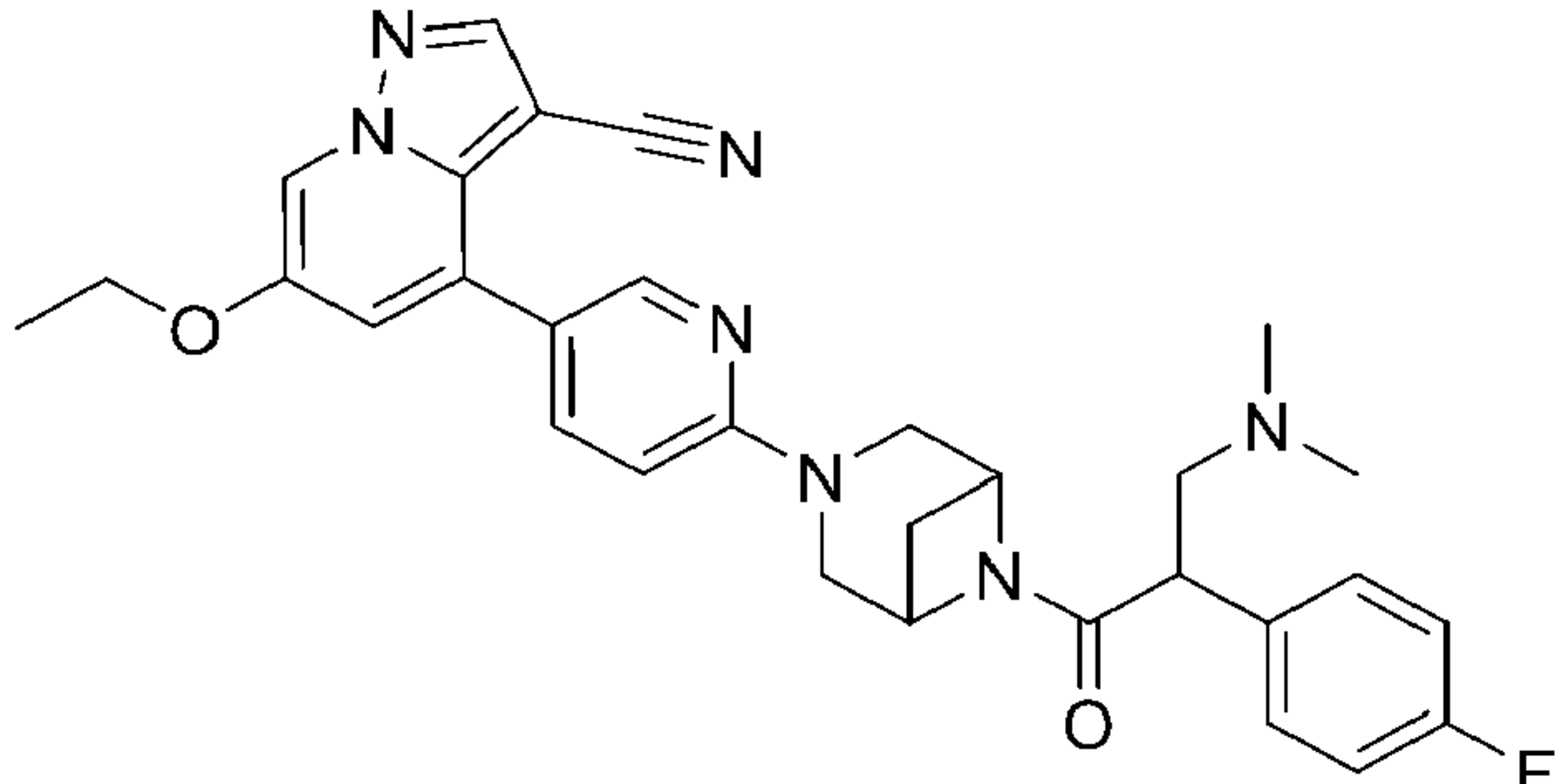
(R)-4-(6-(4-(2-(3-氯苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-4-(6-(4-(2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例254**；56.8 mg，0.110 mmol)於1:1 DCM:MeOH (1.1 mL)中的混合物依序用甲醛(82.7 μ L，1.10 mmol)及NaBH(AcO)₃ (117 mg，0.550 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜後，真空濃縮反應混合物。藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化殘餘物。將含有所需化合物之溶離份合併且用4:1 DCM:iPrOH及飽和NaHCO_{3(aq)}萃取。有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(47.8 mg，80%產率)。MS (apci) m/z = 544.3 (M+H)。

表U中之化合物係使用與針對**實例261**之合成所述類似的方法、用該表中所列之適當胺實例置換(R)-4-(6-(4-(2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈來製備。藉由LCMS監測反應完成，同樣相應地調整反應持續時間(及補充試劑量之需求)。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，分離出標題化合物。在標記(*)-的情況下，且當層析條件不引起標題化合物之TFA鹽之分離時，**實例261**中所用的繼層析純化後之二次鹼性處理予以省略。

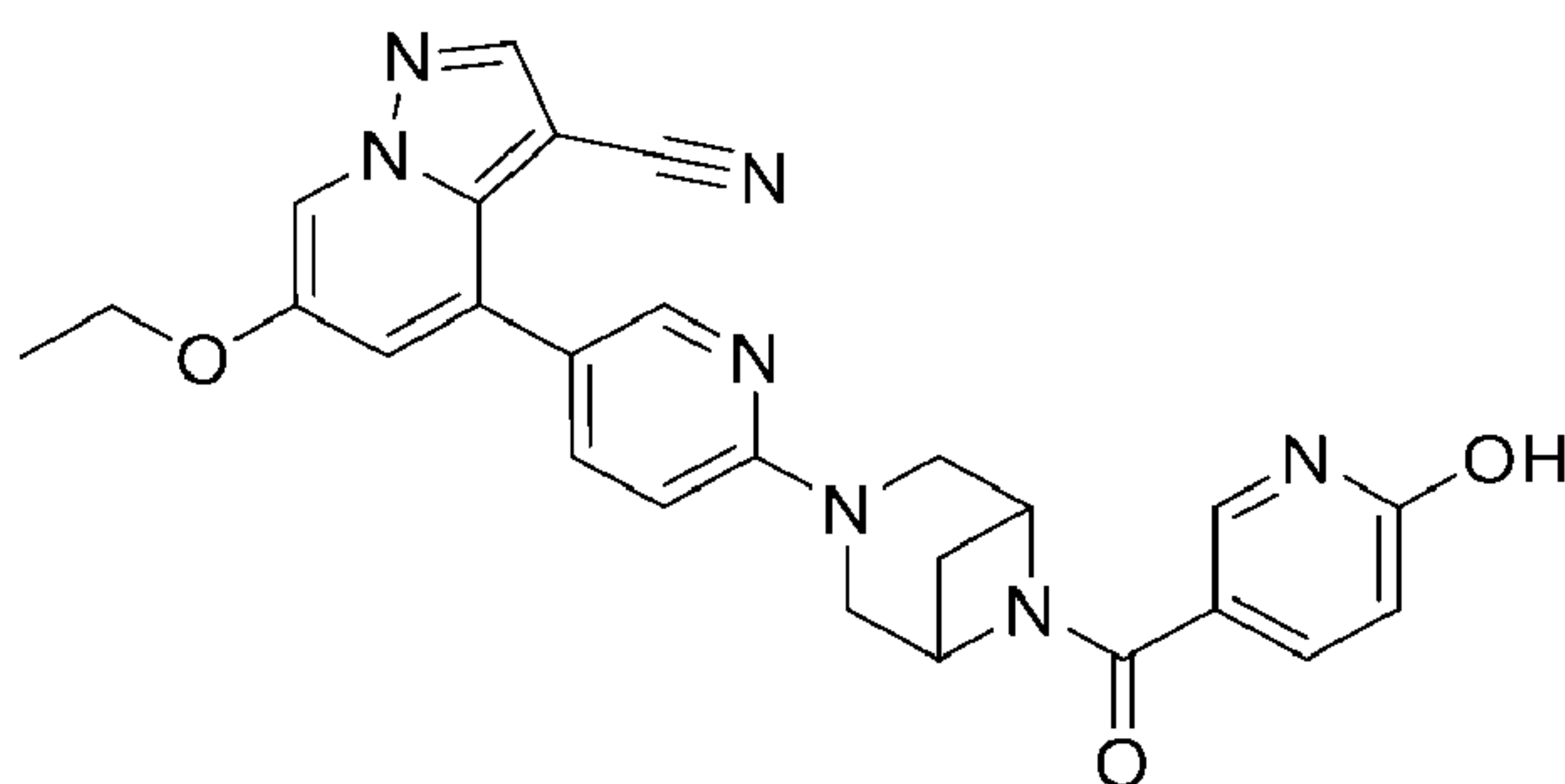
表U

實 例 編號	所用胺	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
262	實 例 255		4-(6-(4-(2-(二 甲基胺基)-2- (4- 氟苯基)乙 醯基)哌嗪-1- 基) 吡 啶 -3- 基)-6- 乙氧基 吡啶并[1,5-a] 吡啶-3-甲腈	528.30 (M+H)
263	實 例 256		4-(6-(4-(3-(二 甲基胺基)-2- (4- 氟苯基)丙 醯基)哌嗪-1- 基) 吡 啶 -3- 基)-6- 乙氧基 吡啶并[1,5-a] 吡啶-3-甲腈	542.30 (M+H)

實 例 編號	所用胺	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
264	實 例 264		4-(6-(4-(二 甲 基-D- 白 胺 鹽 基)哌嗪-1-基) 吡啶-3-基)-6- 乙 氧 基 吡 啶 并[1,5-a]吡啶 -3-甲脞	490.30 (M+H)
265	實 例 259		4-(6-(6-(2-(二 甲基胺基)-2- (4- 氟 苯 基)乙 鹽 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基)-6- 乙 氧 基 吡啶并[1,5-a] 吡啶-3-甲脞	540.2 (M+H)
266	實 例 260		4-(6-(6-(3-(二 甲基胺基)-2- (4- 氟 苯 基)丙 鹽 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基)-6- 乙 氧 基 吡啶并[1,5-a] 吡啶-3-甲脞	554.2 (M+H)

* 使用C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水)、隨後使用第二次二氧化矽層析(2-5% MeOH/DCM)完成純化。

實例267



6-乙氧基-4-(6-(6-(6-羥基菸鹼鹼基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)

吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在壓力容器中，將6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6；0.266 g，0.941 mmol)、(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)(6-羥基吡啶-3-基)甲酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物R；0.172 g，0.385 mmol)及TEA (2.19 mL，15.7 mmol)之混合物懸浮於DMSO (5 mL)中。密封容器，且接著在90℃攪拌反應混合物2小時。引入額外的TEA (2 mL)，且反應物在密封容器中、在100℃攪拌5天。冷卻至環境溫度後，所得混合物用DCM稀釋且用飽和NH₄Cl_(aq)淬滅。被淬滅的混合物用DCM萃取(3次)。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，且再次藉由二氧化矽層析(使用0-25% ((9:1 MeOH/NH₄OH)/DCM)作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(117 mg，63%產率)。MS (apci) m/z = 482.2 (M+H)。

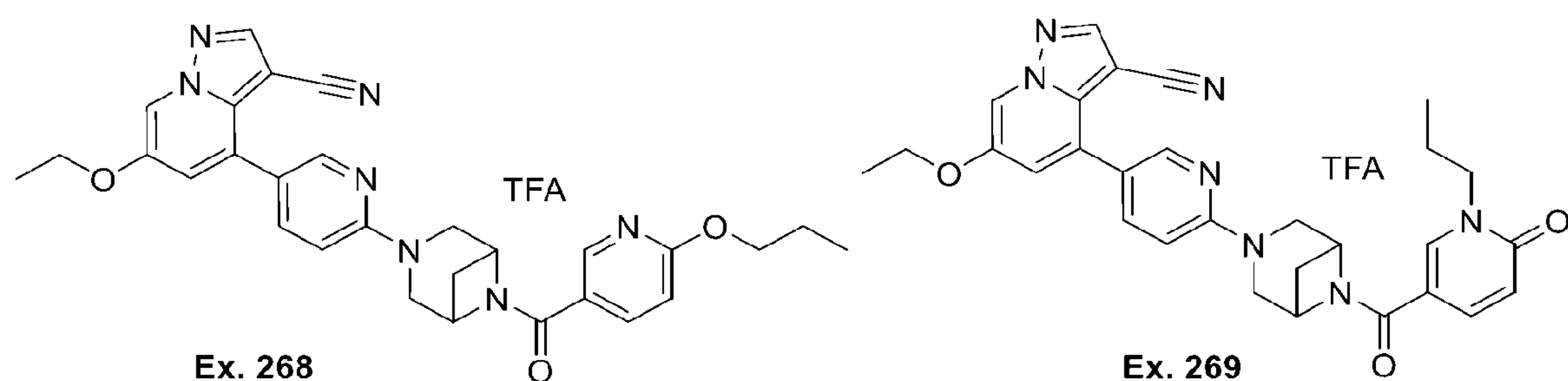
實例268：6-乙氧基-4-(6-(6-(6-丙氧基菸鹼鹼基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]

庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽及實例

269：6-乙氧基-4-(6-(6-(6-側氧基-1-丙基-1,6-二氮吡啶-3-羰基)-3,6-二氮

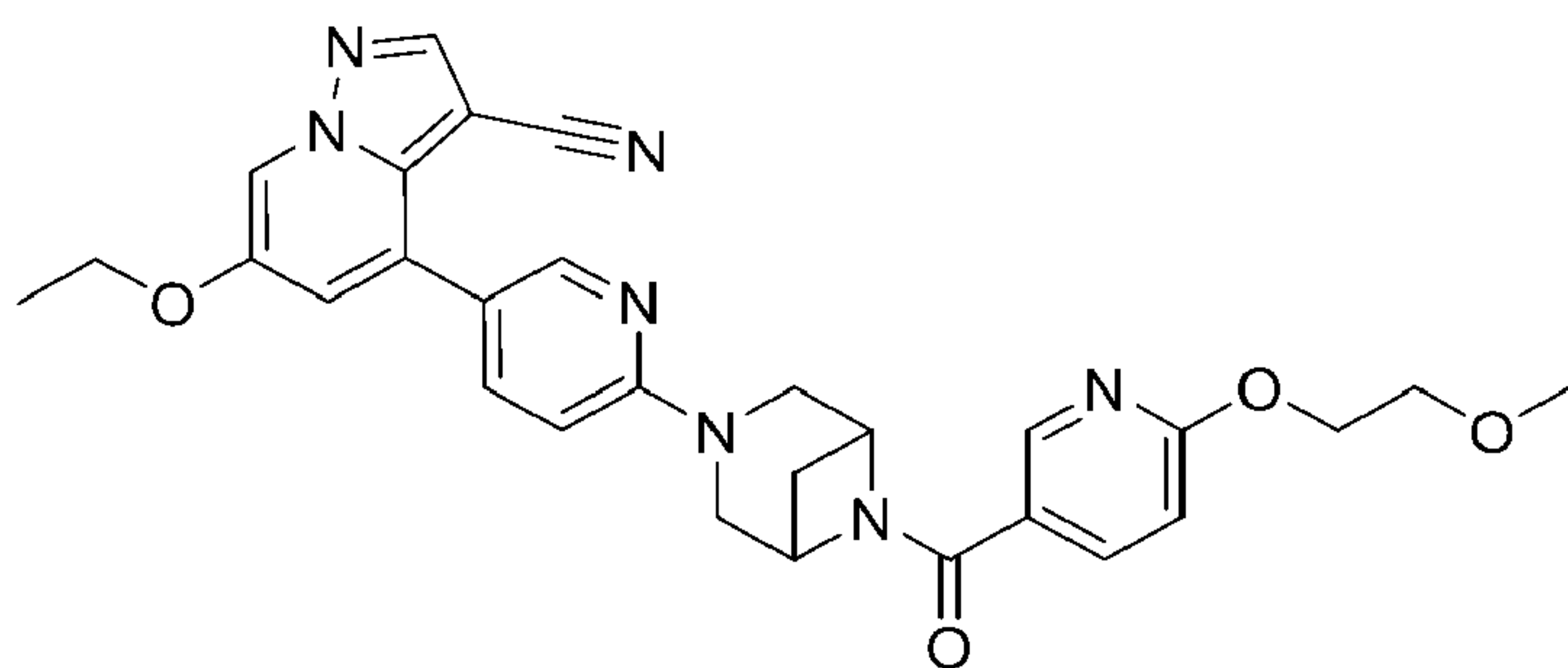
雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙

酸鹽



6-乙氧基-4-(6-(6-(6-羟基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例267** ; 8 mg , 0.017 mmol)於DMSO (0.4 mL)中的溶液用NaH (0.6 mg , 0.025 mmol)處理, 且在環境溫度下攪拌20分鐘。所得懸浮液用1-碘丙烷(17 μ L , 0.17 mmol)處理, 且在85 $^{\circ}$ C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後, 反應混合物用DCM稀釋且用飽和NH₄Cl_(aq)淬滅。兩相混合物用DCM萃取(3次)。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥, 過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化, 獨立地得到標題化合物, 其代表互變異構起始物質之偶合產物。**實例268**: 6-乙氧基-4-(6-(6-(6-丙氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽(1.2 mg , 14%產率)。LCMS (apci): Tr = 2.01 min, m/z = 524.2 (M+H)。**實例269**: 6-乙氧基-4-(6-(6-(6-側氧基-1-丙基-1,6-二氮吡啶-3-羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽(4.8 mg , 55%產率)。LCMS (apci): Tr = 1.73 min, m/z = 524.2 (M+H)。

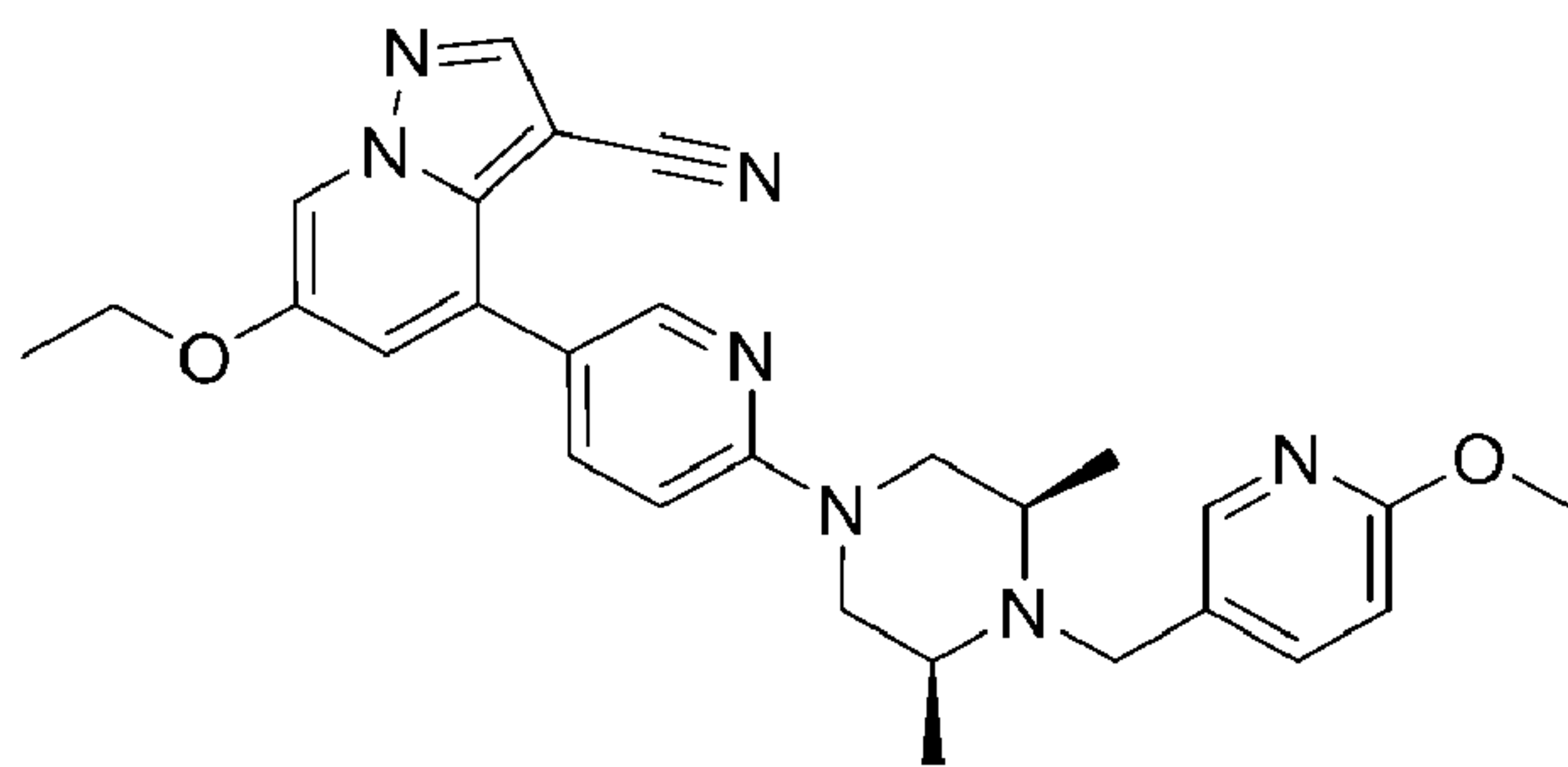
實例270



6-乙氧基-4-(6-(6-(6-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環
[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-乙氧基-4-(6-(6-(6-羟基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例267; 18 mg, 0.037 mmol)於DMSO (0.4 mL)中的溶液用NaH (1.8 mg, 0.075 mmol)處理, 且在環境溫度下攪拌20分鐘。所得懸浮液用1-溴-2-甲氧基乙烷(40 μ L, 0.037 mmol)處理, 且在85 $^{\circ}$ C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後, 反應混合物用DCM稀釋且用飽和NH₄Cl_(aq)淬滅。兩相混合物用DCM萃取(3次)。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥, 過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽相層析(使用0-30% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物, 純淨地得到標題化合物(2.5 mg, 12%產率)。MS (apci) m/z = 540.2 (M+H)。

實例271

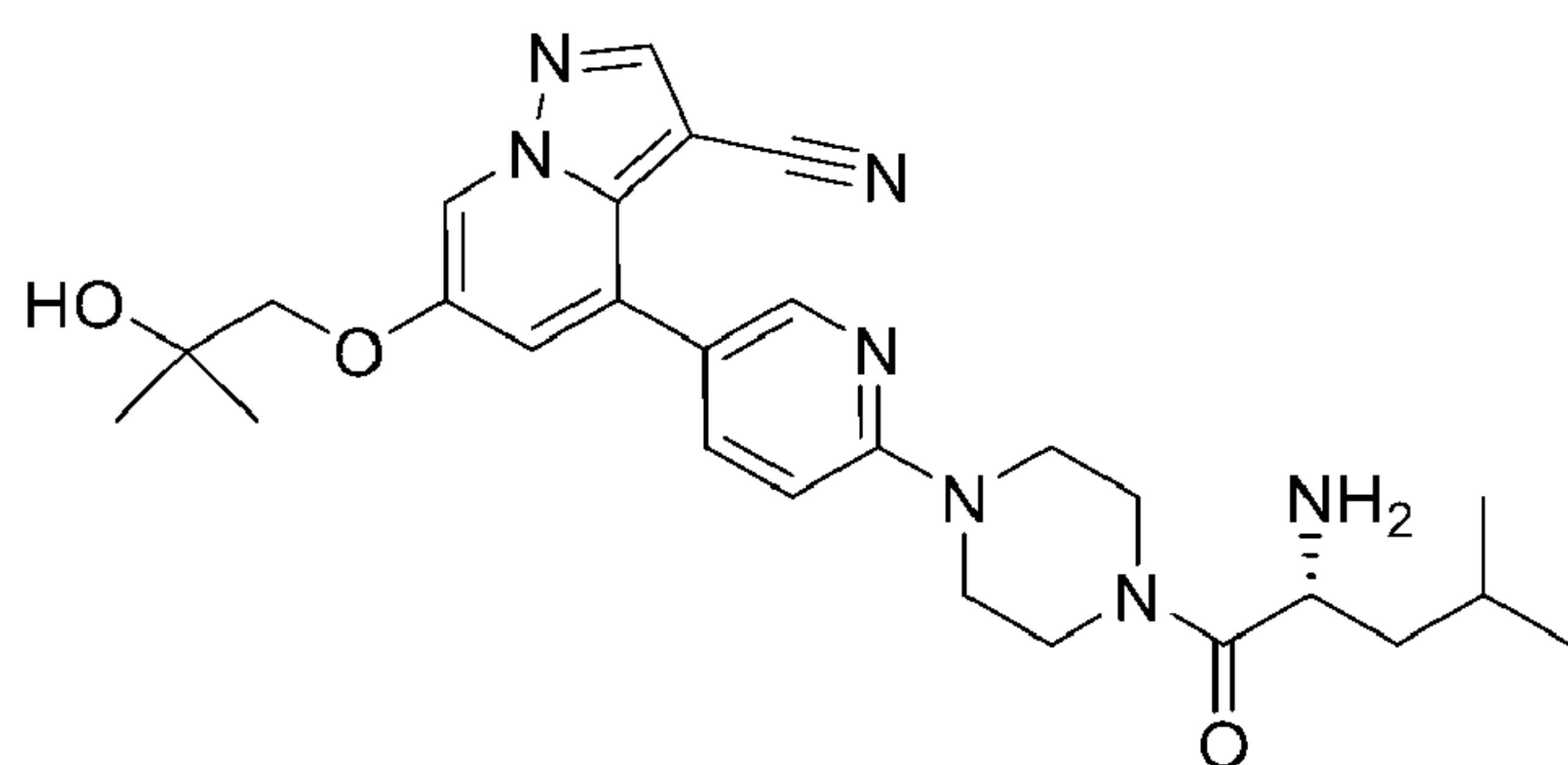


6-乙氧基-4-(6-((3S,5R)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,5-二甲基嘧啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6；
14.6 mg，0.0518)及(2S,6R)-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二甲基哌

嗉雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物R17；36 mg，0.078 mmol)及K₂CO_{3(s)} (71.6 mg，0.518 mmol)於DMSO (104 μL)中的混合物在80°C攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，接著直接藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，且再次藉由二氧化矽層析(使用0-20% MeOH/具有2% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(5.45 mg，21%產率)。MS (apci) m/z = 498.3 (M+H)。

實例272



4-(6-(4-(D-白胺醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

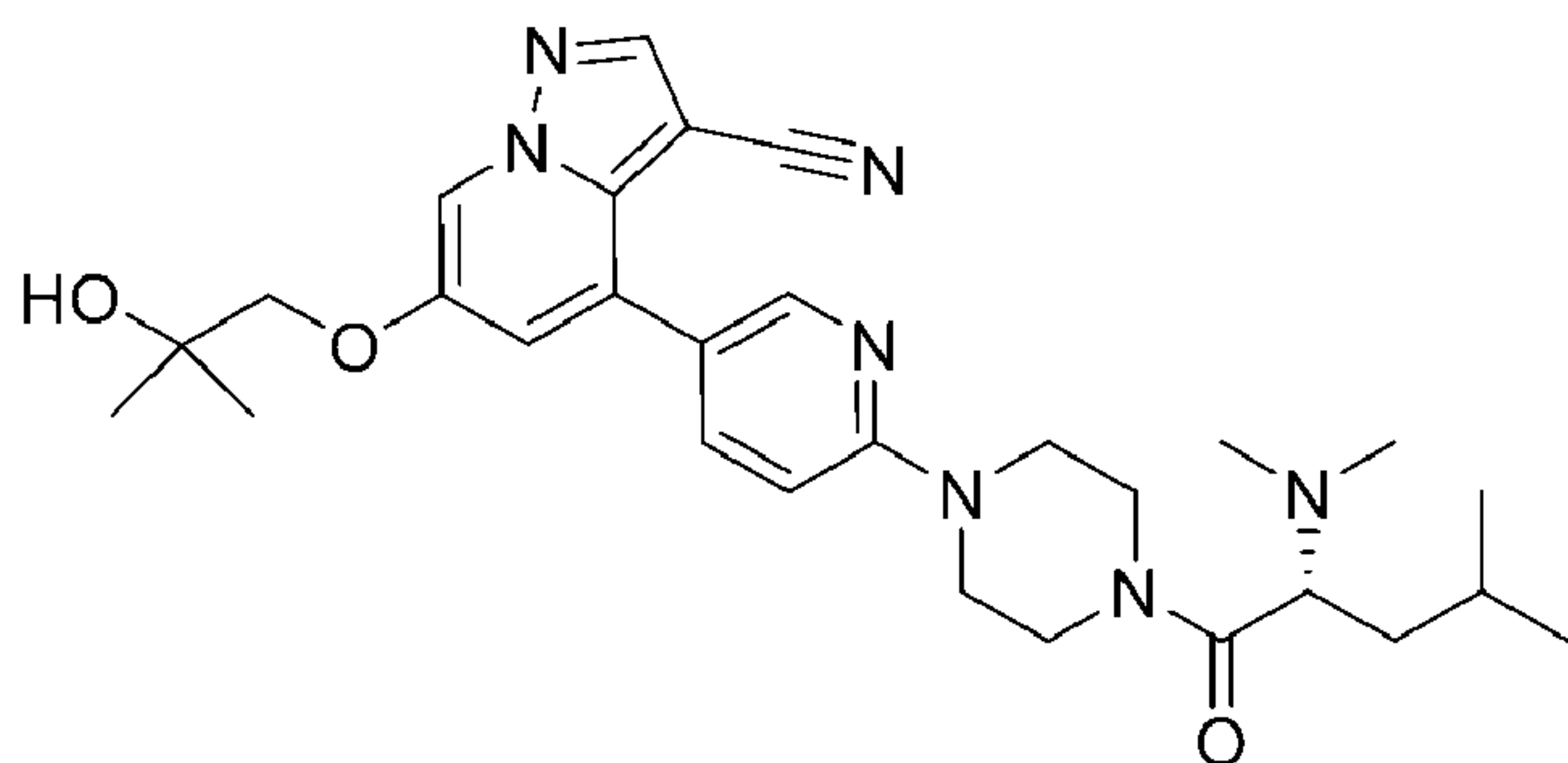
步驟1：製備(R)-(1-(4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯。6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙TFA鹽(81 mg，0.206 mmol)於DCM (6 mL)中的溶液依序用(第三丁氧基羰基)-D-白胺酸(47.7 mg，0.206 mmol)、HATU (94.2 mg，0.248 mmol)及DIEA (216 μL，1.24 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌3小時。所得混合物直接藉由C18逆相層析(使用5-95%水:具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化。收集含有所需產物的溶離份，用飽和NaHCO₃處理且用20% IPA之DCM溶液萃取。有機物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物，其直接用於下一步驟中(假設定量產量)。

第 525 頁(發明說明書)

MS (apci) $m/z = 606.4$ (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(4-(D-白胺醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。(R)-(1-(4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(步驟1，假定125 mg，0.21 mmol)於DCM (4 mL)中的溶液用TFA (2 mL)處理，且在環境溫度下攪拌30分鐘。真空濃縮之後，反應混合物藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。收集含有所需產物的溶離份，用飽和NaHCO₃處理且用20% IPA之DCM溶液萃取。有機物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，純淨地得到標題化合物(34 mg，33%產率，經2個步驟)。MS (apci) $m/z = 506.3$ (M+H)。

實例273

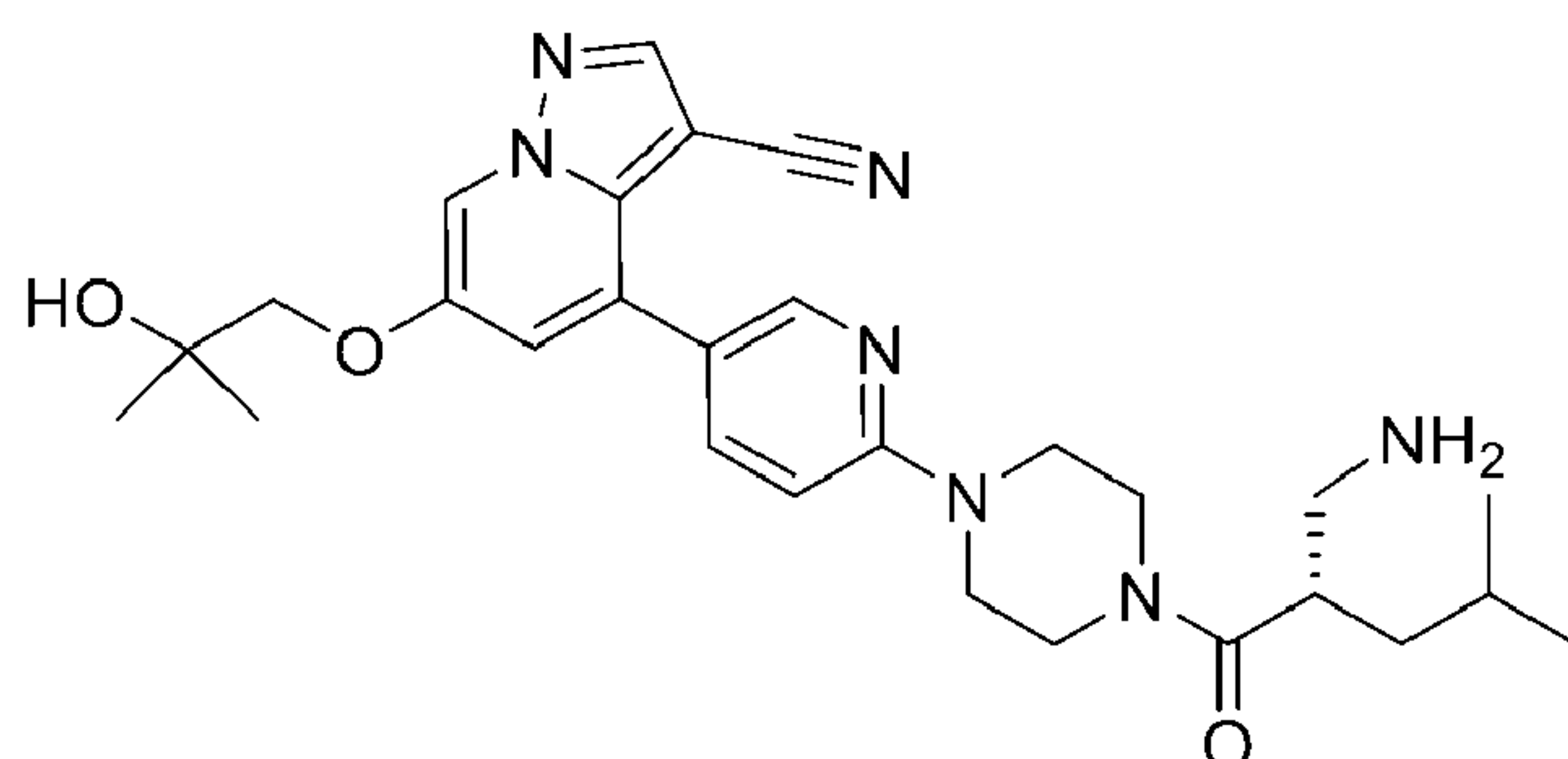


4-(6-(4-(二甲基-D-白胺醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(4-(D-白胺醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(34 mg，0.067 mmol)及甲醛(50.1 μ L，0.672 mmol)於DCM (672 μ L)中的混合物用NaBH(AcO)₃ (71.3 mg，0.336 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜後，真空濃縮反應混合物。藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化殘

餘物。收集含有所需產物的溶離份，用飽和NaHCO₃處理且用20% IPA之DCM溶液萃取。有機物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，純淨地得到標題化合物(31 mg，86%產率)。MS (apci) m/z = 534.3 (M+H)。

實例274



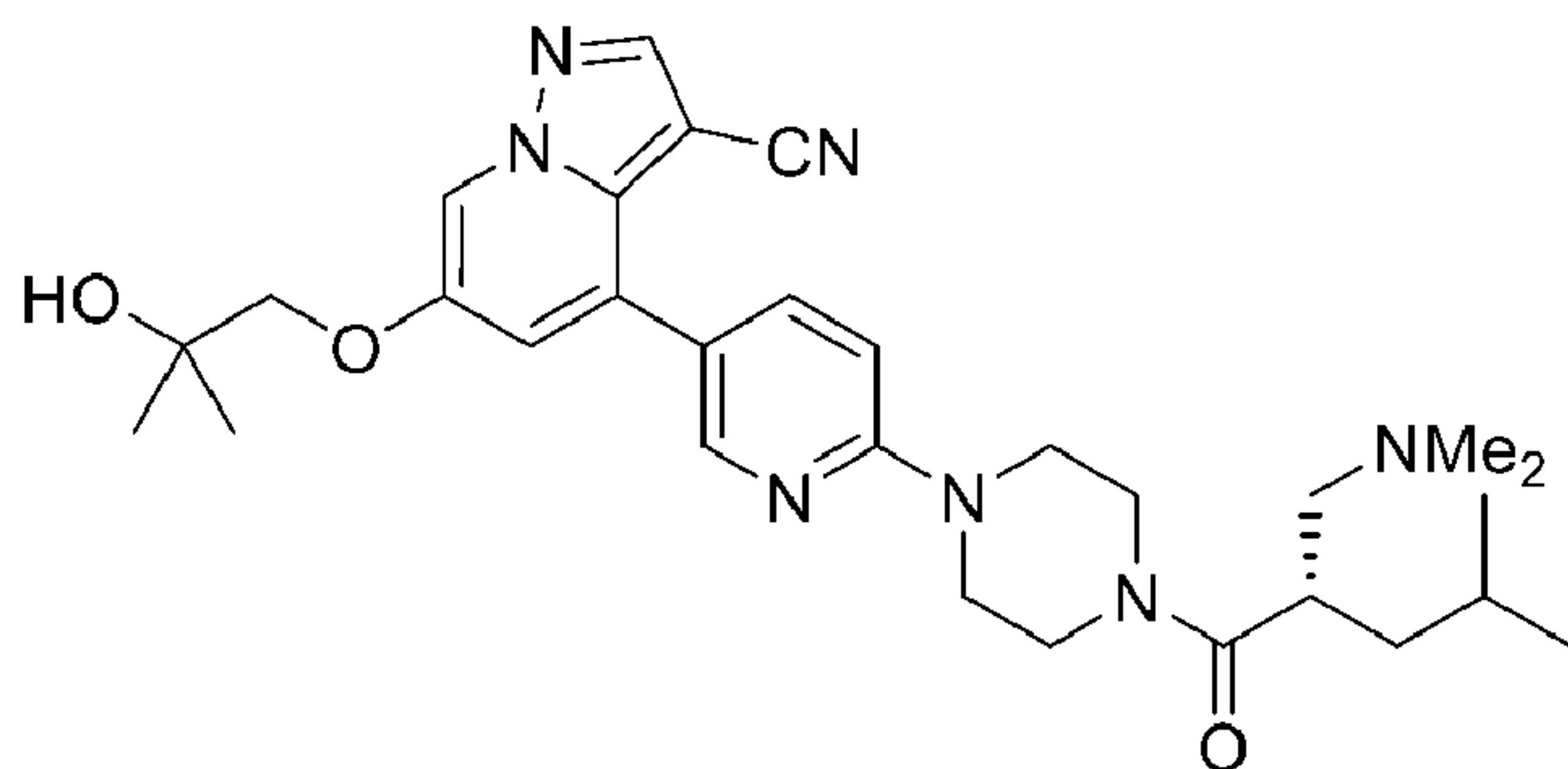
(S)-4-(6-(4-(2-(胺基甲基)-4-甲基戊醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備(S)-(2-(4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)-4-甲基戊基)胺基甲酸第三丁酯。6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P39；52 mg，0.112 mmol)於DMF (4 mL)中的溶液依序用HATU (51.0 mg，0.151 mmol)、(S)-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-4-甲基戊酸(30.2 mg，0.123 mmol)及DIEA (77.9 μL，0.447 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。所得混合物直接藉由C18逆相層析(使用5-95%水:具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化。收集含有所需產物的溶離份，用飽和NaHCO₃處理且用20% IPA之DCM溶液萃取。有機物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(51 mg，74%產率)。MS (apci) m/z = 620.4 (M+H)。

步驟2：製備(S)-4-(6-(4-(2-(胺基甲基)-4-甲基戊醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。(S)-(2-(4-

(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)-4-甲基戊基)胺基甲酸第三丁酯(步驟1；51 mg，0.082 mmol)於DCM (4 mL)中的溶液用TFA (2 mL)處理，且在環境溫度下攪拌30分鐘。真空濃縮之後，反應混合物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。收集含有所需產物的溶離份，用飽和NaHCO₃處理且用20% IPA之DCM溶液萃取。有機物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，純淨地得到標題化合物(35 mg，82%產率)。MS (apci) $m/z = 520.3$ (M+H)。

實例275

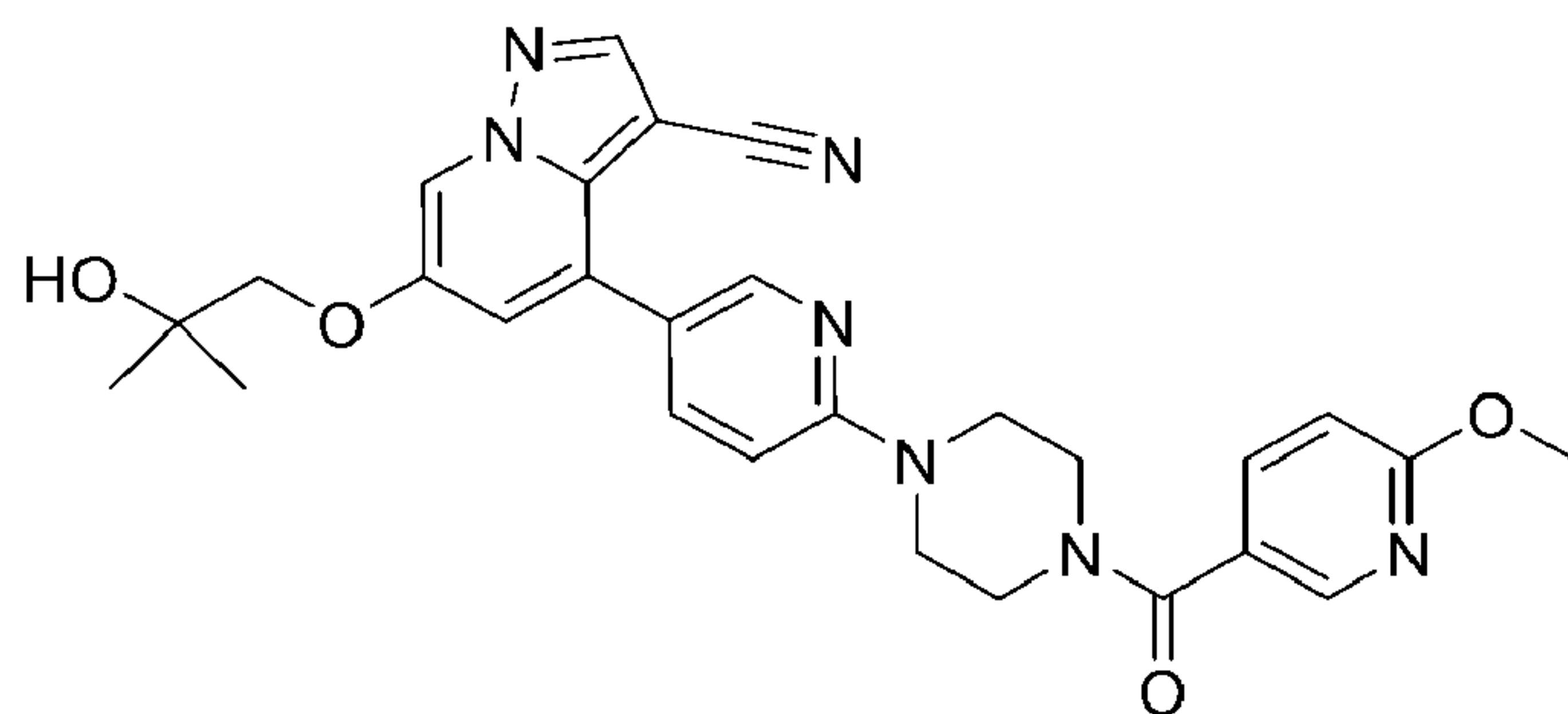


(S)-4-(6-(4-(2-((二甲基胺基)甲基)-4-甲基戊醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-4-(6-(4-(2-(胺基甲基)-4-甲基戊醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(33 mg，0.0635 mmol)及甲醛(47.3 μ L，0.635 mmol)於DCM (635 μ L)中的混合物用NaBH(AcO)₃ (67.3 mg，0.318 mmol)處理。在環境溫度下攪拌3小時後，真空濃縮反應混合物。藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化殘餘物。收集含有所需產物的溶離份，用飽和NaHCO₃處理且用20% IPA之DCM溶液萃取。有機物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，純淨地得到標題化合物(13 mg，37%產率)。MS (apci) $m/z = 548.3$

(M+H)。

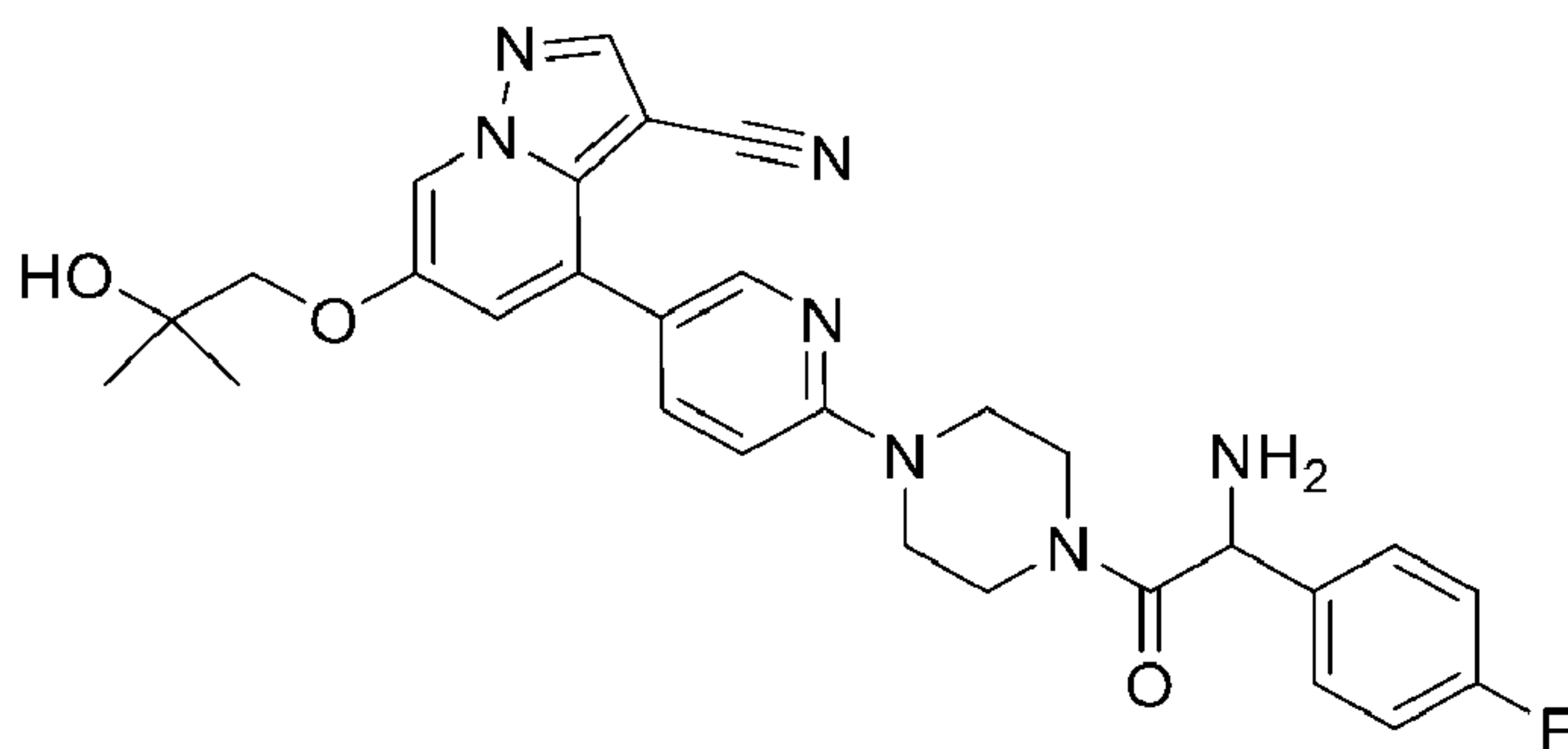
實例276



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-(6-甲氧基菸鹼醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P40；25 mg，0.064 mmol)於DCM (1.3 mL)中的混合物依序用2-甲氧基-5-吡啶甲酸(11.71 mg，0.07644 mmol)、HATU (29.07 mg，0.07644 mmol)及DIEA (44.38 μ L，0.2548 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌5小時。所得混合物直接藉由二氧化矽層析(使用40-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，得到半純物質。對該半純物質進行第二次二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-60% (2% NH_4OH /20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)，純淨地得到標題化合物(14.91 mg，44%產率)。MS (apci) m/z = 528.2 (M+H)。

實例277



4-(6-(4-(2-胺基-2-(4-氟苯基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥

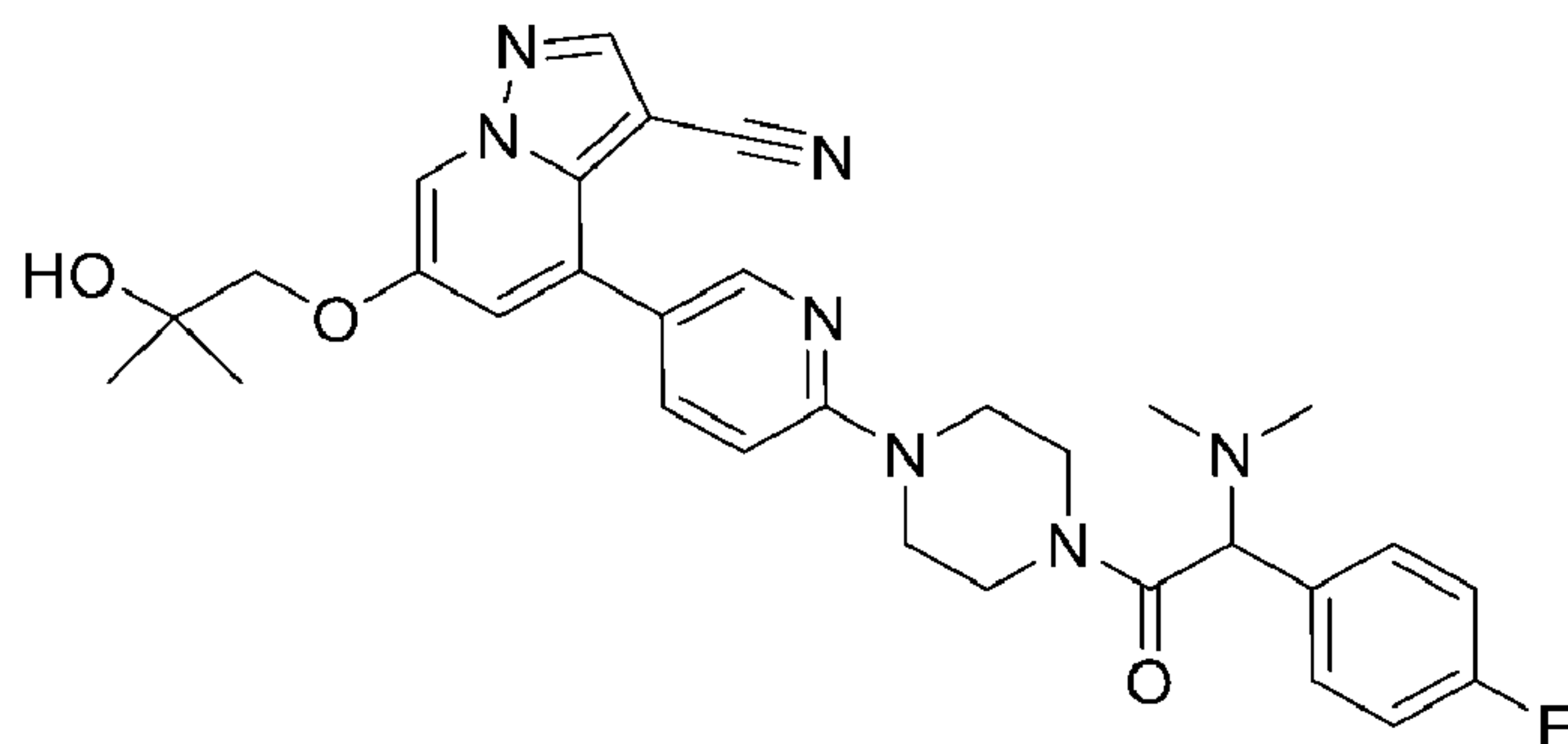
基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備(2-(4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯。6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P39；50 mg，0.12 mmol)、(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-氟苯基)乙酸(31 mg，0.12 mmol)及HATU (133 mg，0.35 mmol)於DCM (583 μ L)中的混合物用DIEA (122 μ L，0.70 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。真空過濾所得懸浮液。濾液直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水)純化。將含有所需產物之溶離份合併，用4:1 DCM:iPrOH稀釋，用飽和NaHCO_{3(aq)}及鹽水洗滌。有機層接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(61 mg，81%產率)。MS (apci) m/z = 644.4 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(4-(2-胺基-2-(4-氟苯基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。(2-(4-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(步驟1；61 mg，0.095 mmol)於DCM (948 μ L)中的溶液用TFA (73 μ L)處理，且在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物直接藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。將含有所需產物之溶離份合併，接著分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物用DCM/己烷濕磨且接著真空濃縮，純淨地得到標題化合物(3.4 mg，7%產率)。MS (apci) m/z

= 544.2 (M+H)。

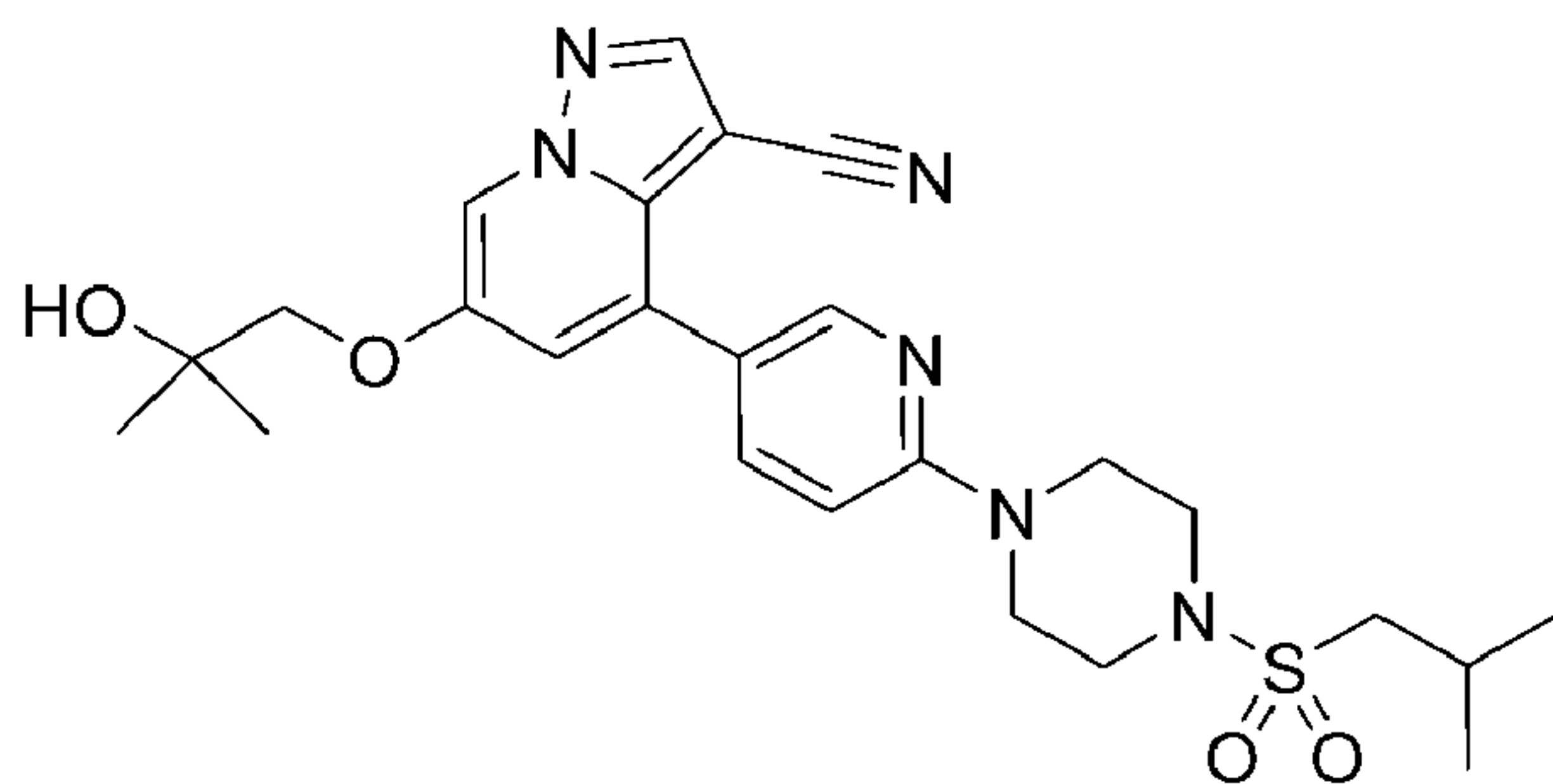
實例278



4-(6-(4-(2-(二甲基氨基)-2-(4-氟苯基)乙醯基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(4-(2-胺基-2-(4-氟苯基)乙醯基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例277；30 mg，0.055 mmol)於DCM (552 μ L)中的混合物依序用甲醛(16.4 μ L，0.221 mmol)及NaBH(AcO)₃ (58.5 mg，0.276 mmol)處理。在環境溫度下攪拌1小時之後，過濾反應混合物。真空濃縮所得濾液，且殘餘物直接藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併，接著分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物用DCM/己烷濕磨且接著真空濃縮，純淨地得到標題化合物(13.7 mg，43%產率)。MS (apci) m/z = 572.3 (M+H)。

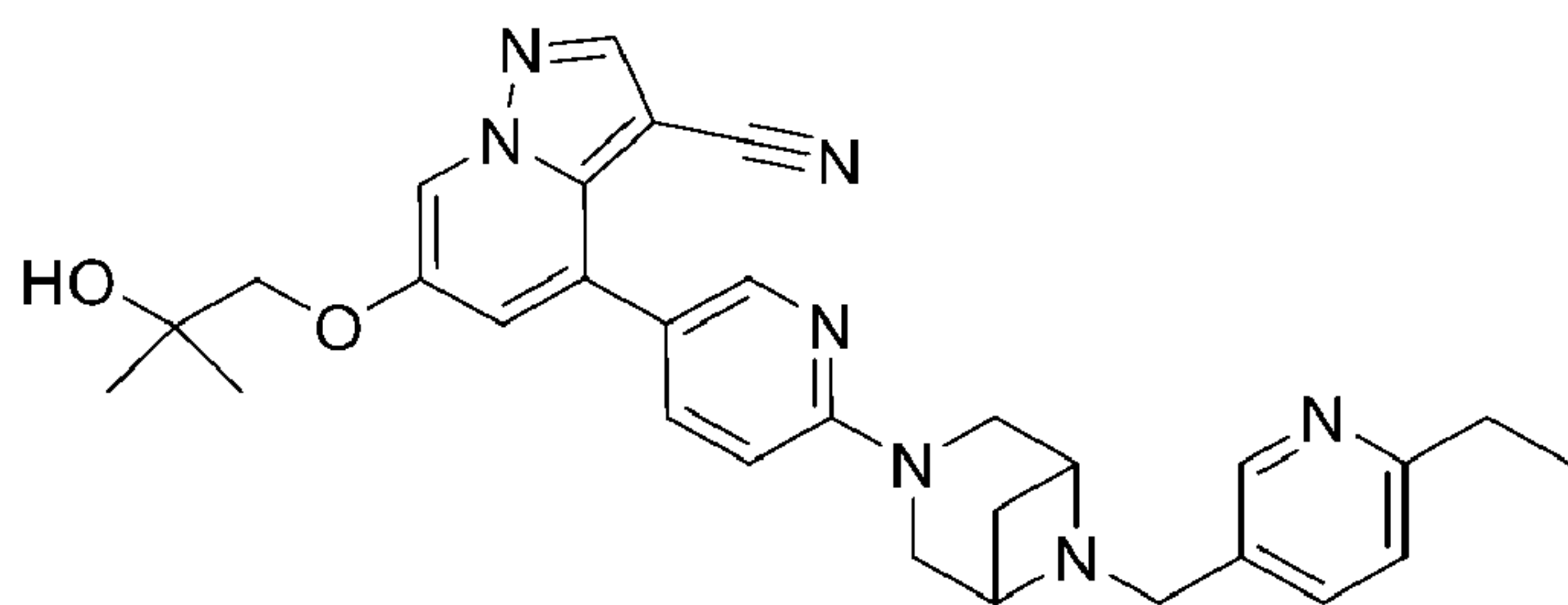
實例279



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-(異丁磺醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物P39；24.1 mg，0.0562 mmol)於DCM (500 μ L)中的溶液依序用TEA (38.1 μ L，0.281 mmol)及異丁烷磺醯氯(8.07 μ L，0.0618 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，且接著真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水:具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併且分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。水性萃取物用4:1 DCM:iPrOH反萃取(2次)。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(14.3 mg，50%產率)。MS (apci) m/z = 513.2 (M+H)。

實例280



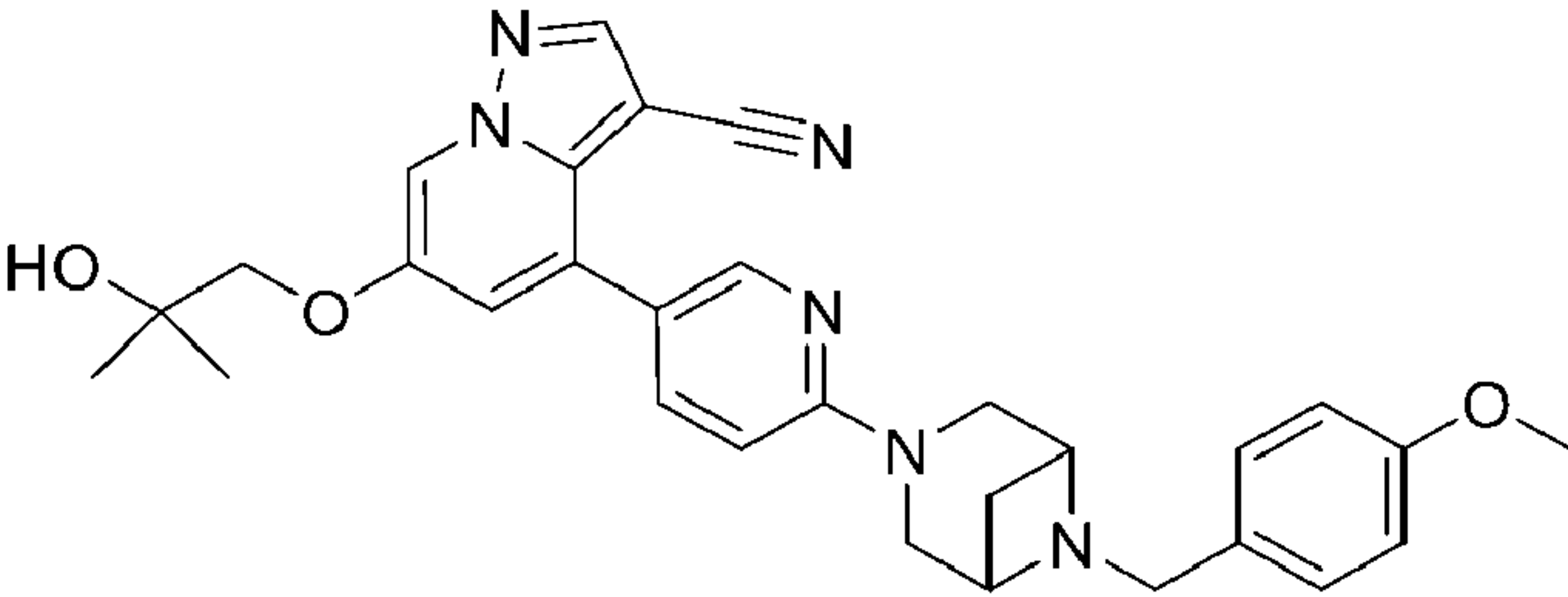
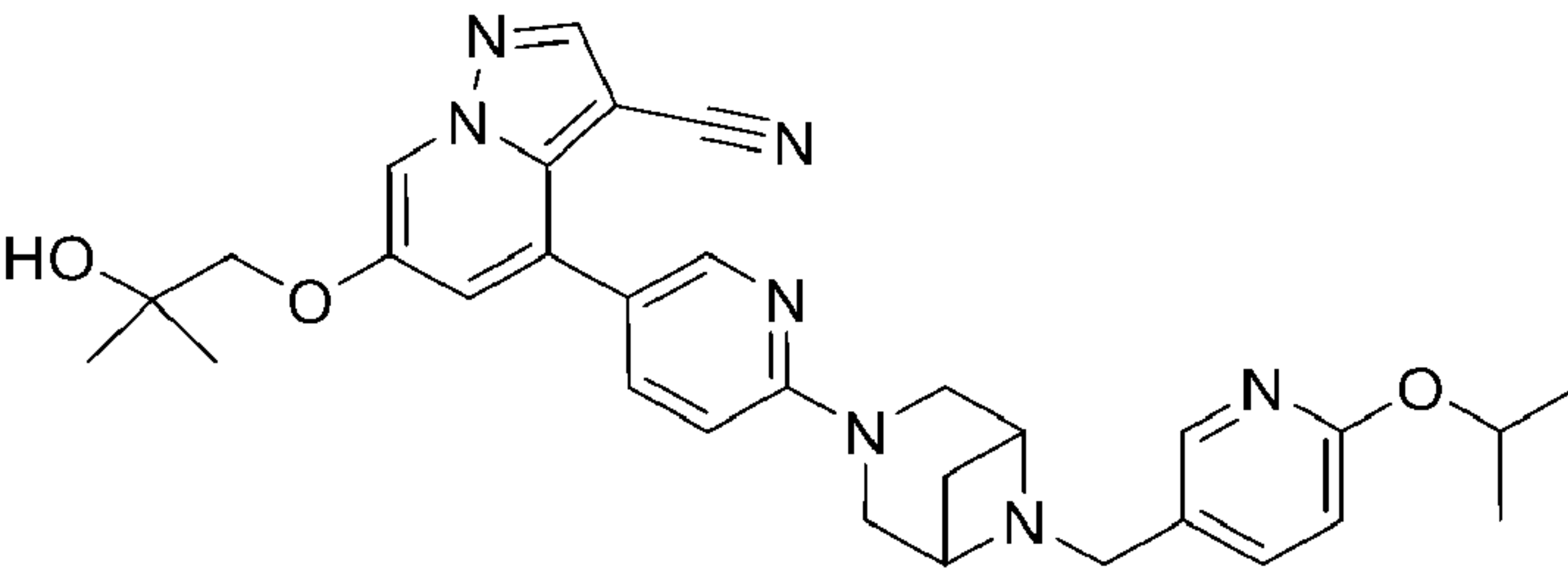
4-(6-(6-((6-乙基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

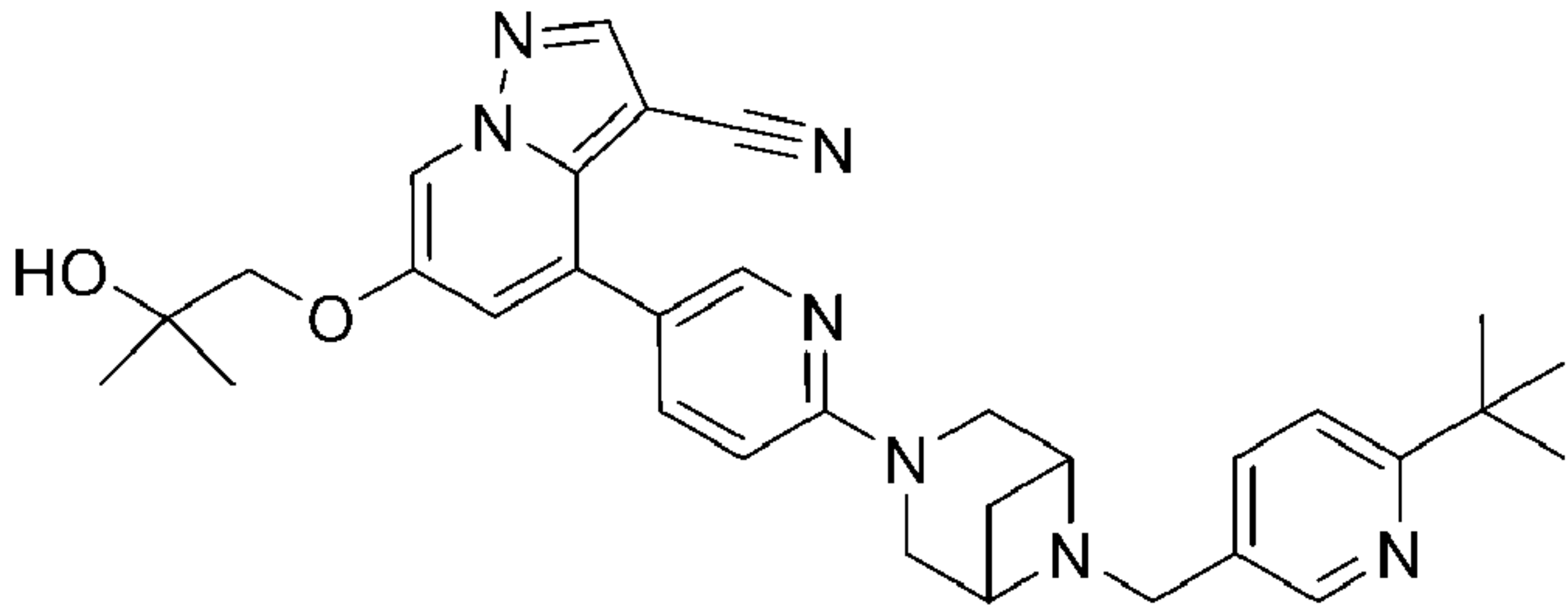
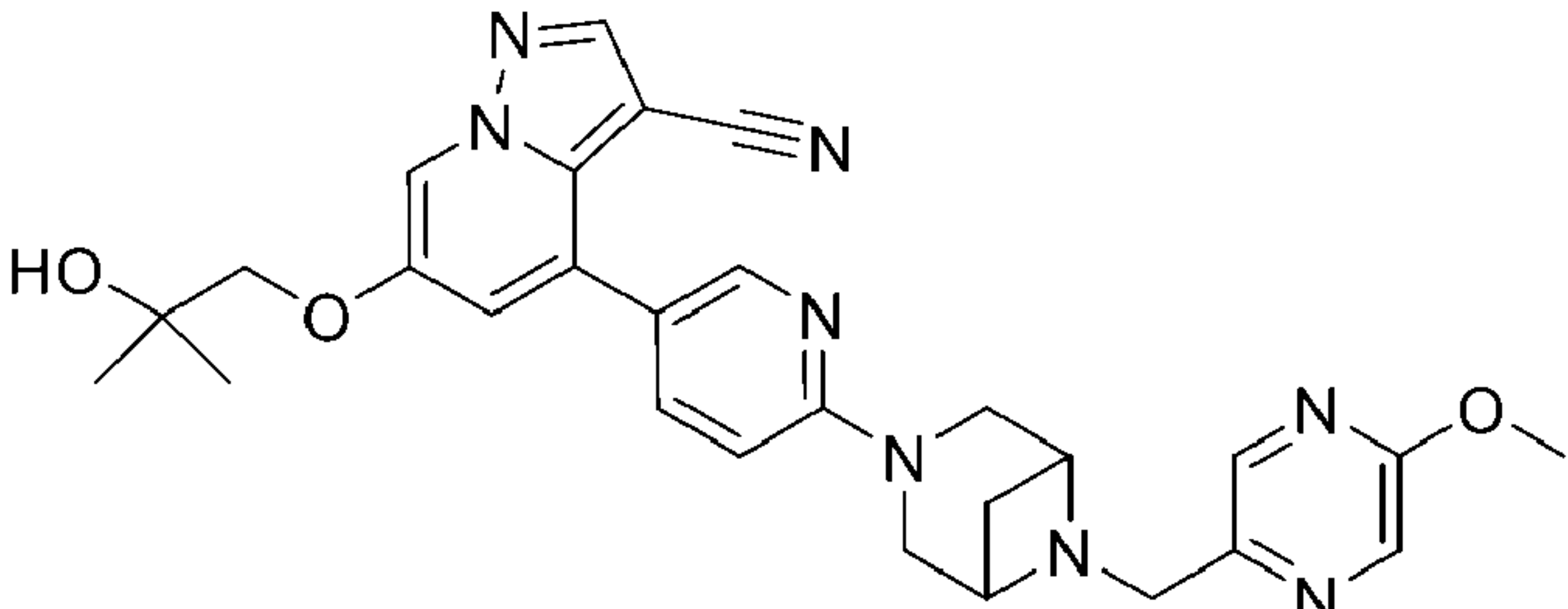
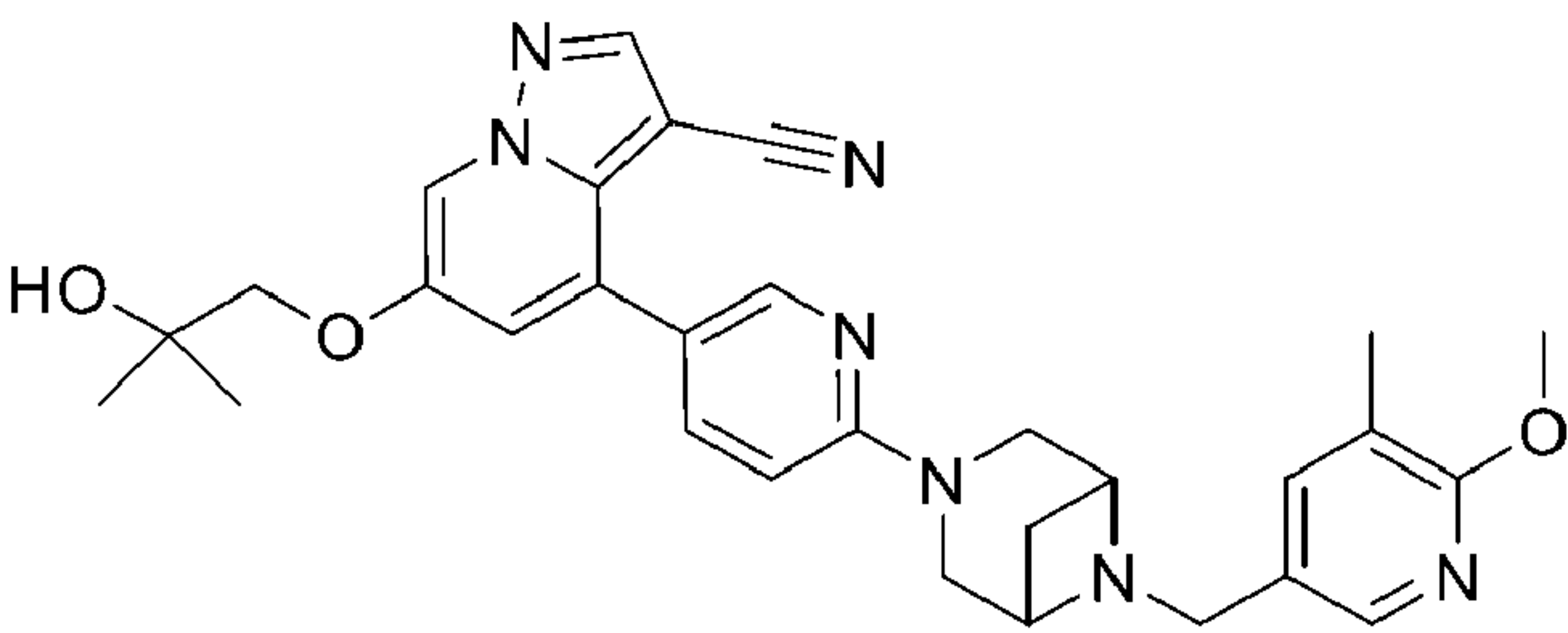
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；20 mg，0.042 mmol)於DCM (0.5 mL)中的混合物依序用6-乙基菸鹼醛(11.33 mg，0.08379 mmol)及NaBH(AcO)₃ (26.64 mg，0.1257 mmol)處理。在環境溫度下攪拌3小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-20%

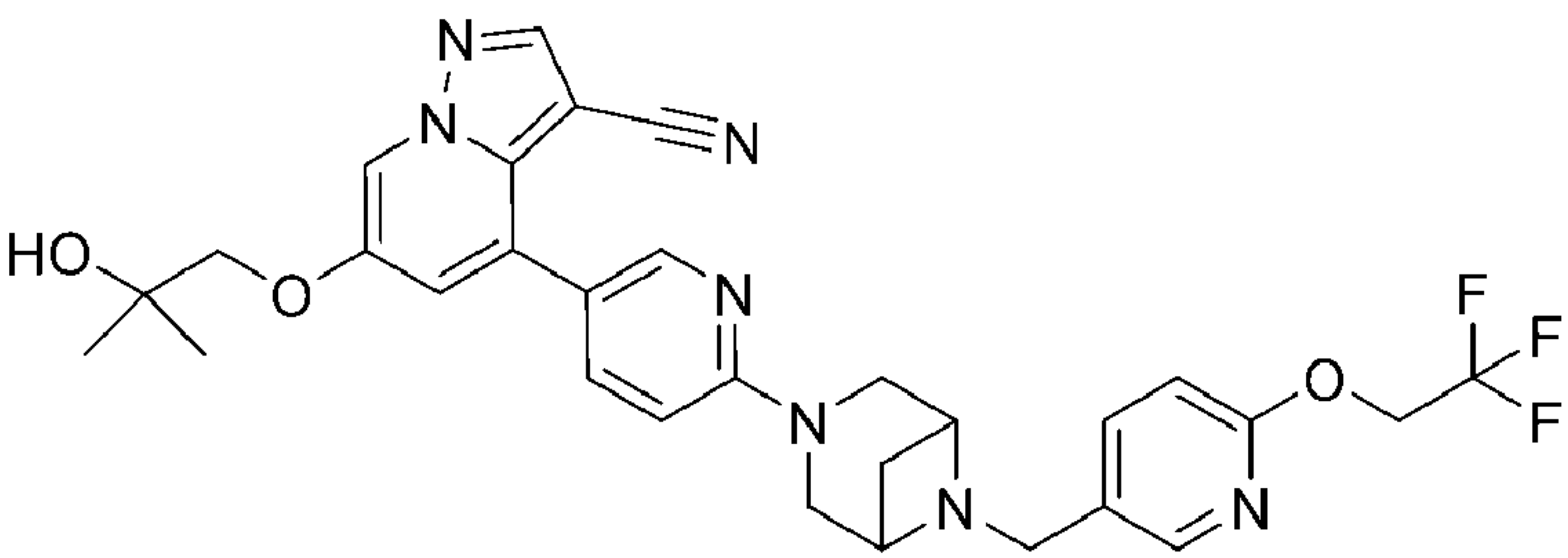
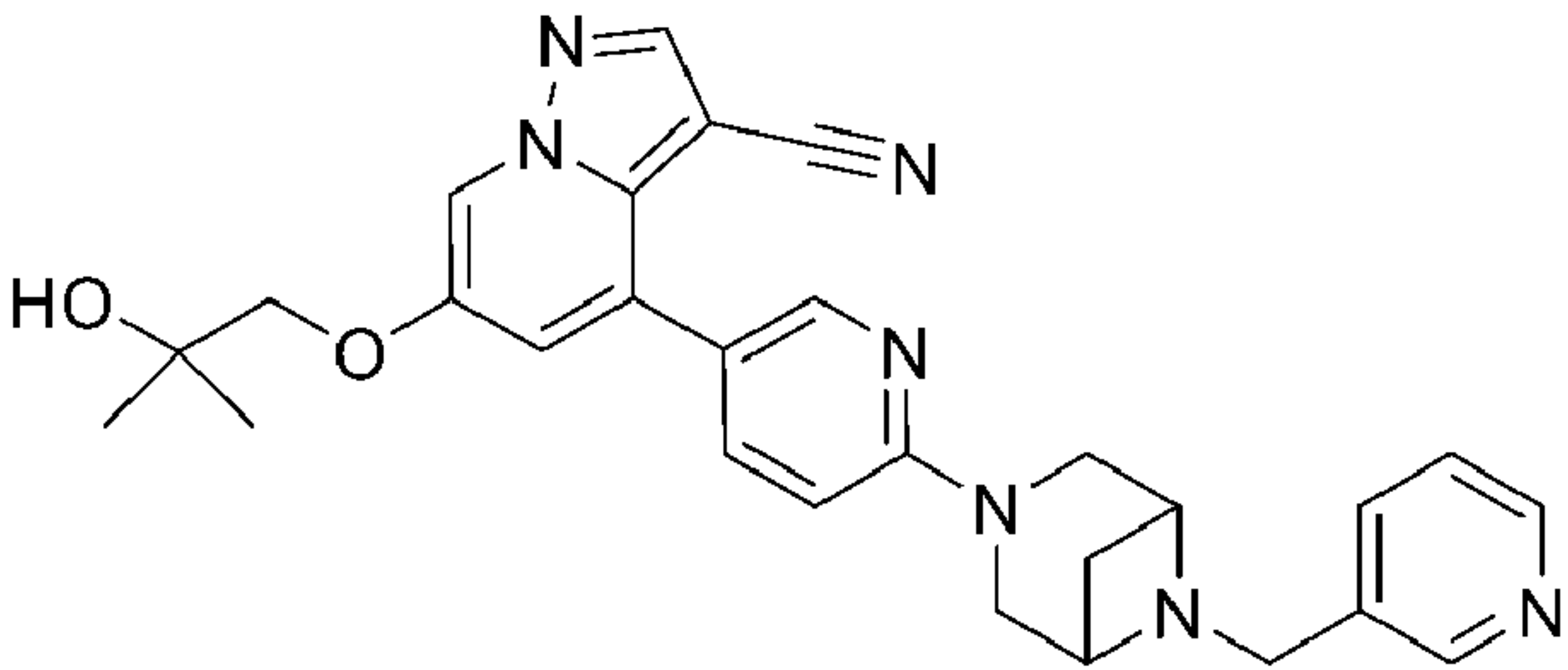
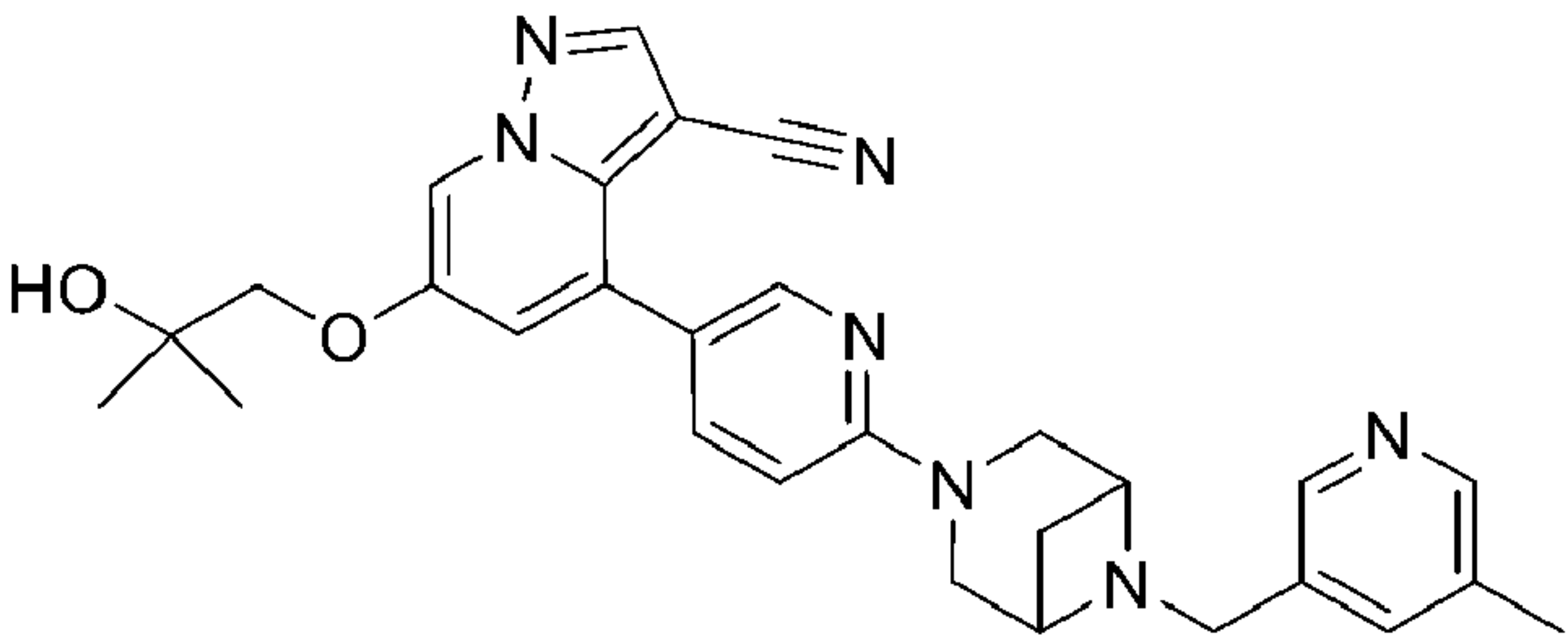
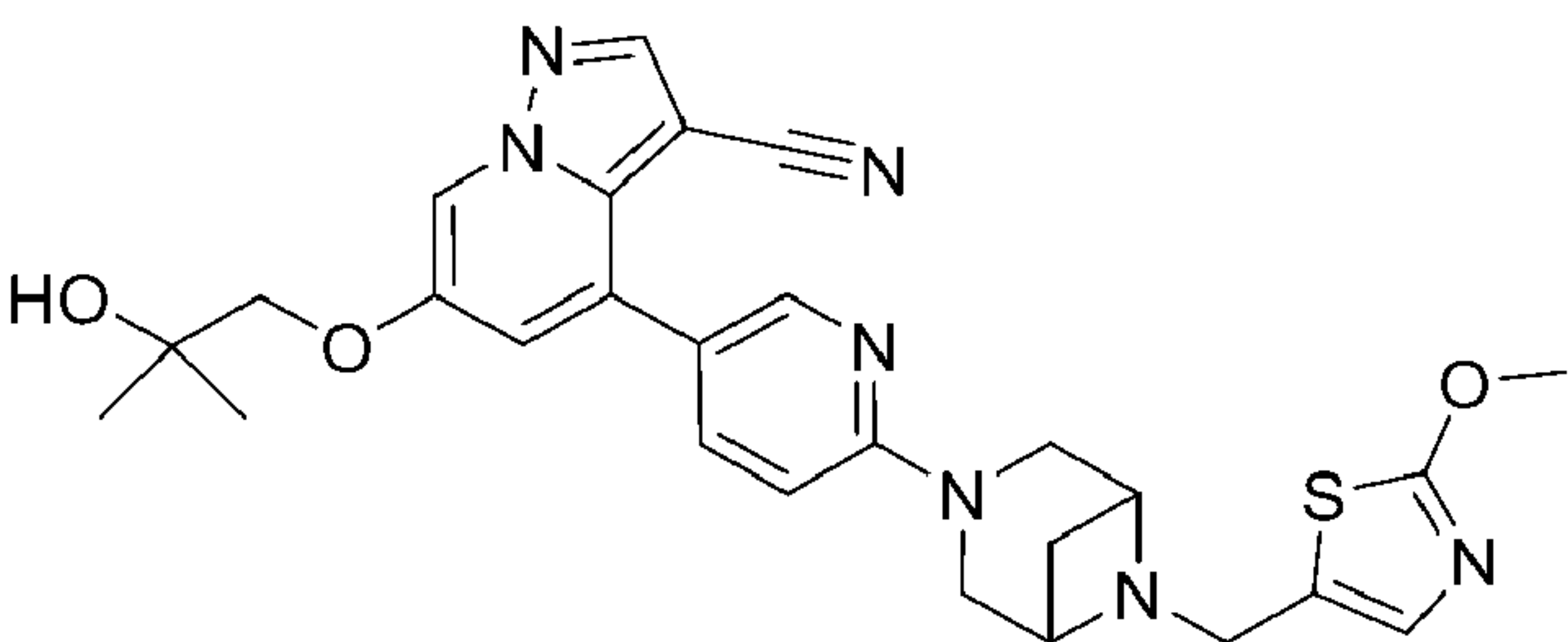
DCM/具有2% NH₄OH之MeOH作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(18.03 mg，82%產率)。MS (apci) m/z = 524.2 (M+H)。

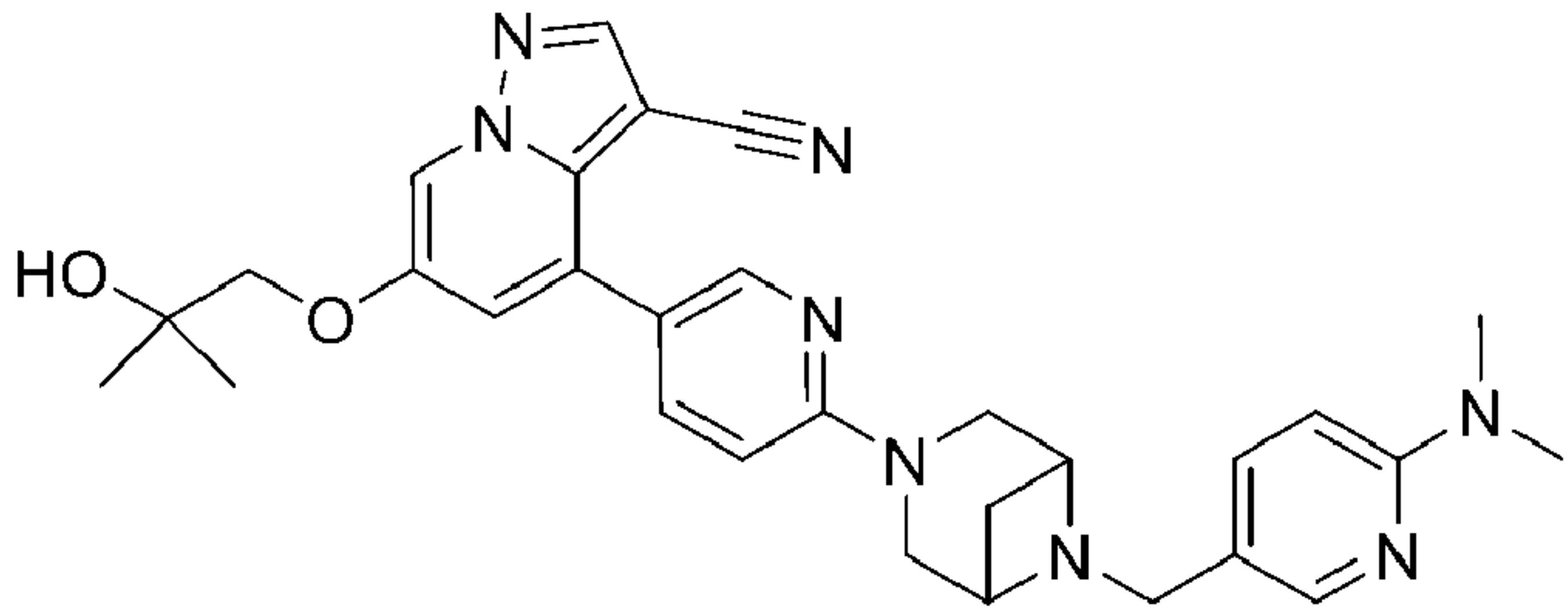
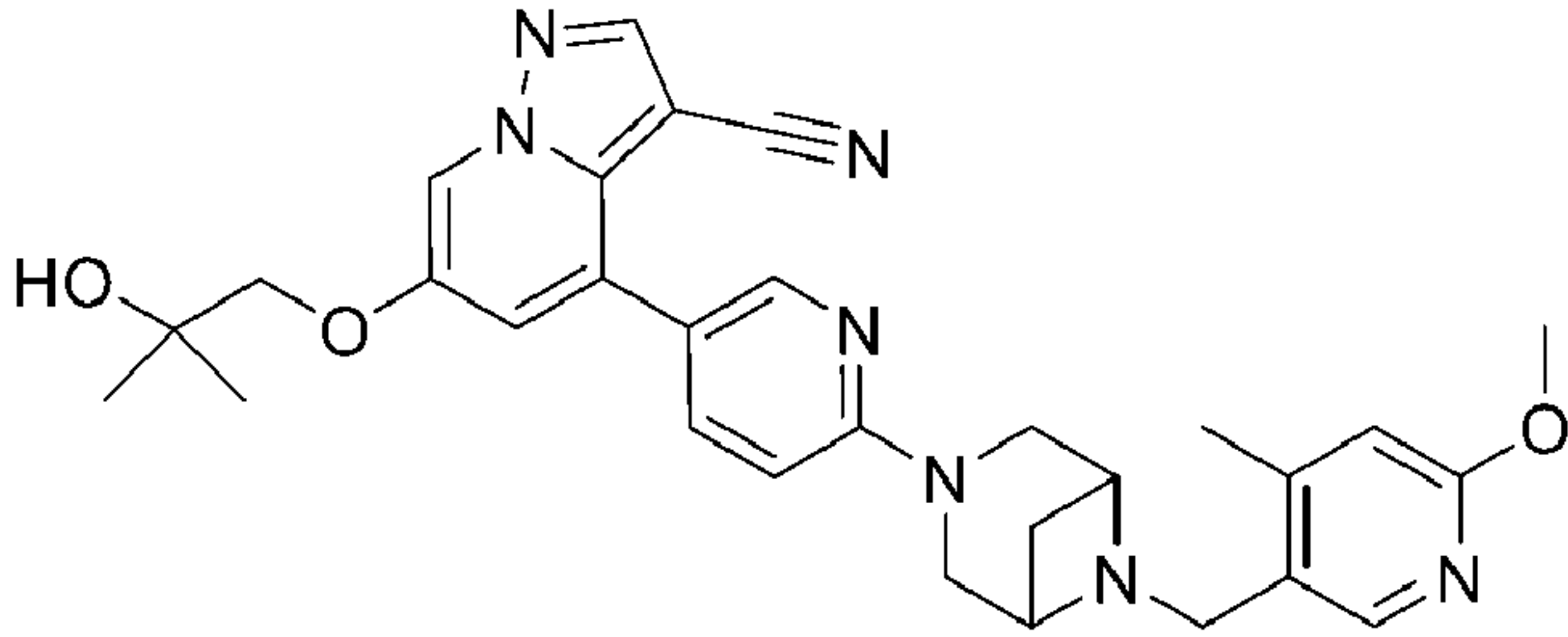
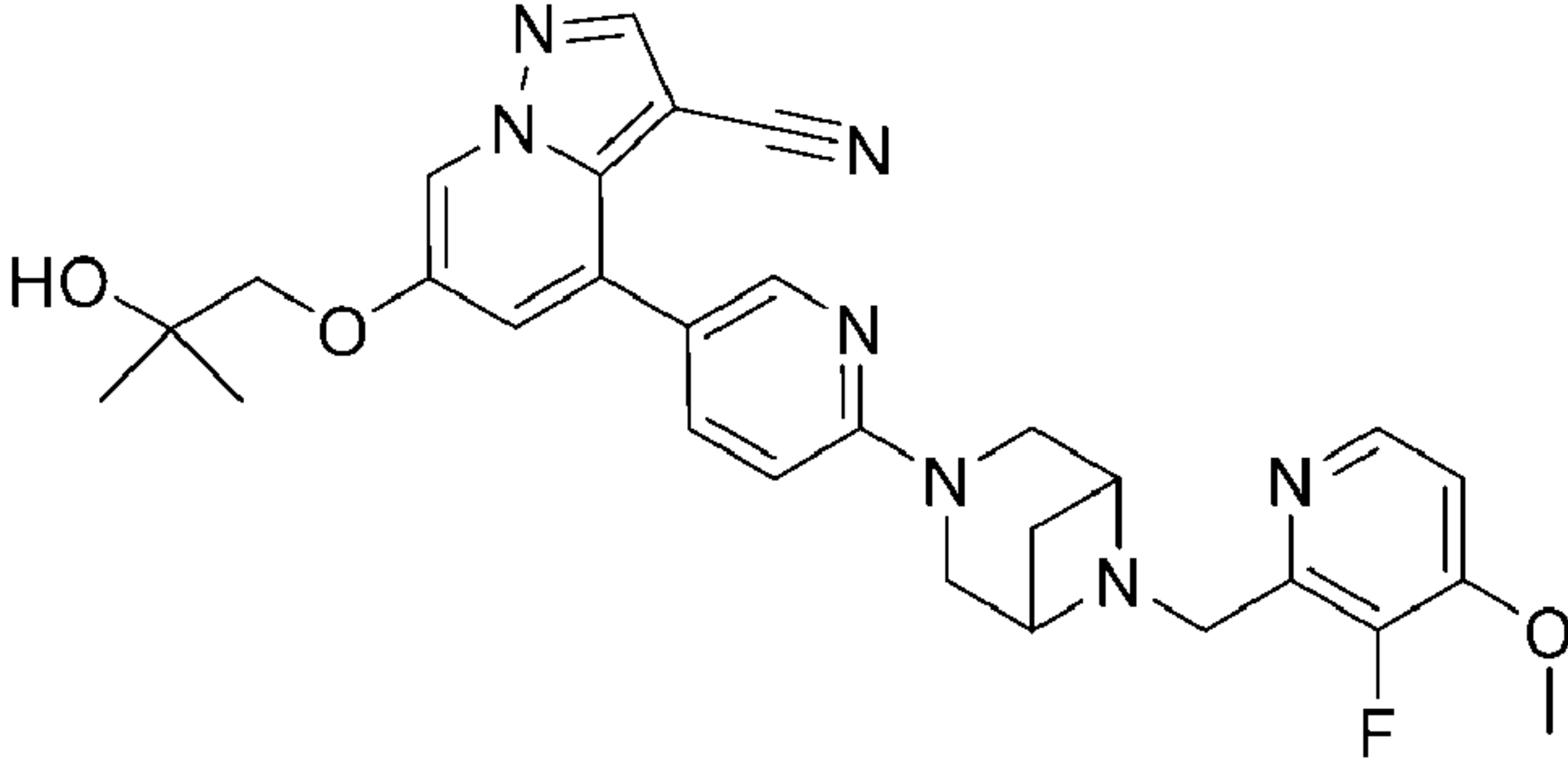
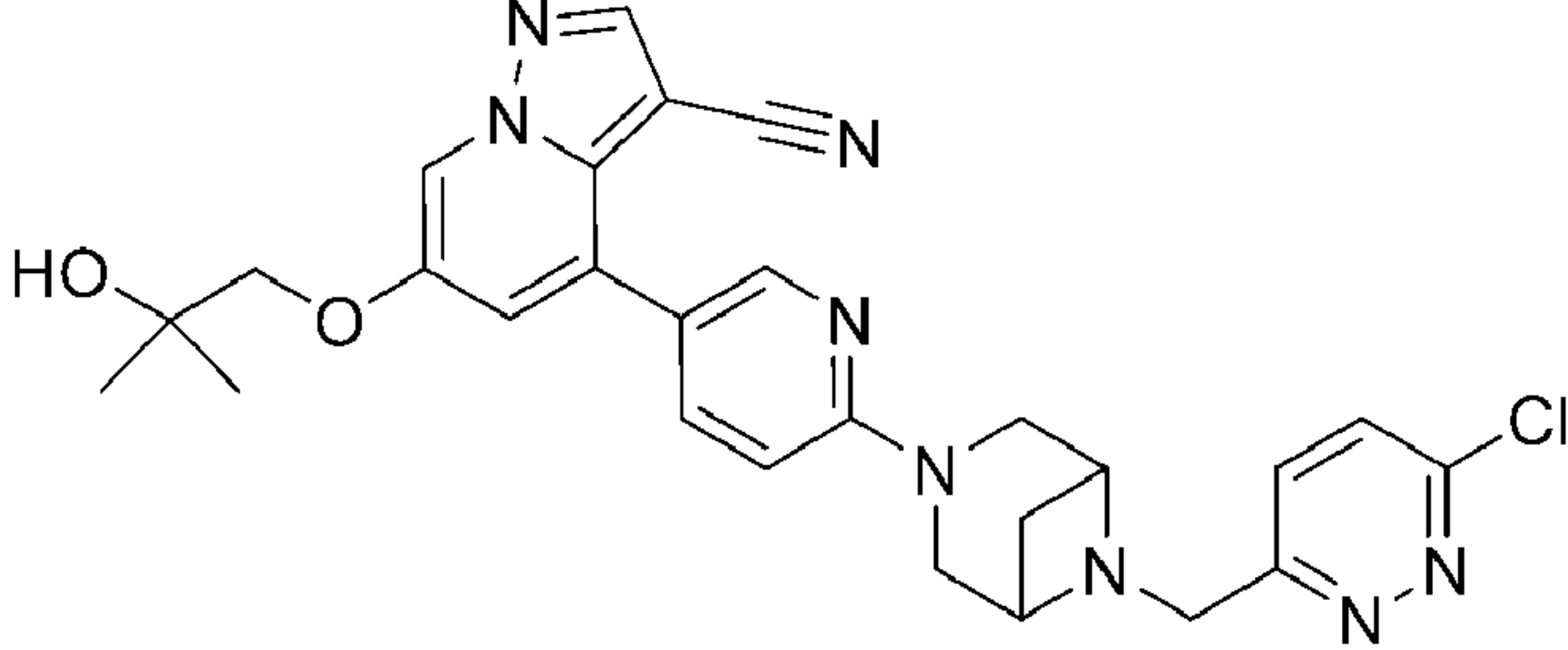
表V中之化合物係使用與針對**實例280**之製備所述類似的方法、用適當醛置換6-乙基菸鹼醛及用具有DCE之DCM作為反應溶劑來製備。藉由LCMS監測反應完成。同樣，相應地調整反應持續時間及補充試劑量之需求。在標記(*)的情況下，包括幾滴冰乙酸(在添加NaBH(AcO)₃之後)。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，分離出標題化合物。當層析條件引起標題化合物之TFA鹽分離時，層析純化之後對鹽進行鹼性處理。鹼性處理條件涉及將TFA鹽分配於DCM或1:1 DCM:MeOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間(且其中另外需要用水及/或鹽水萃取)，接著分離有機萃取物，經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾及真空濃縮，得到游離鹼形式之標題化合物。

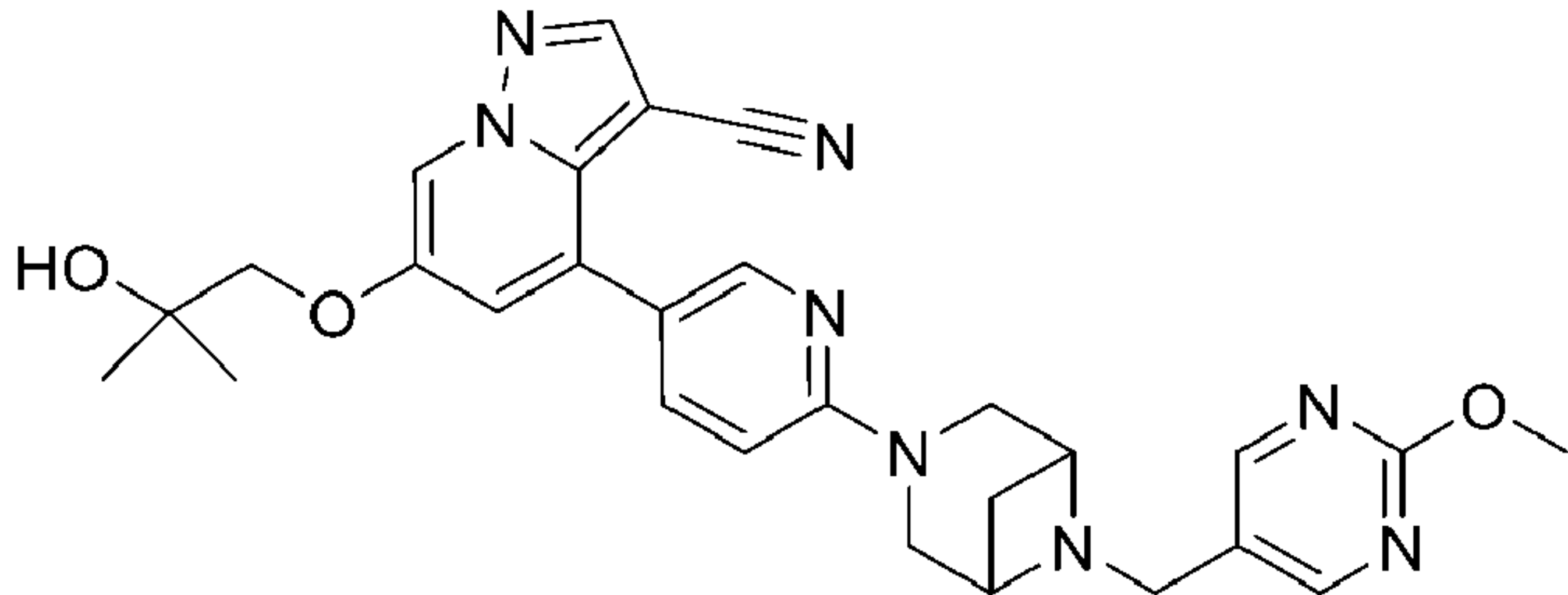
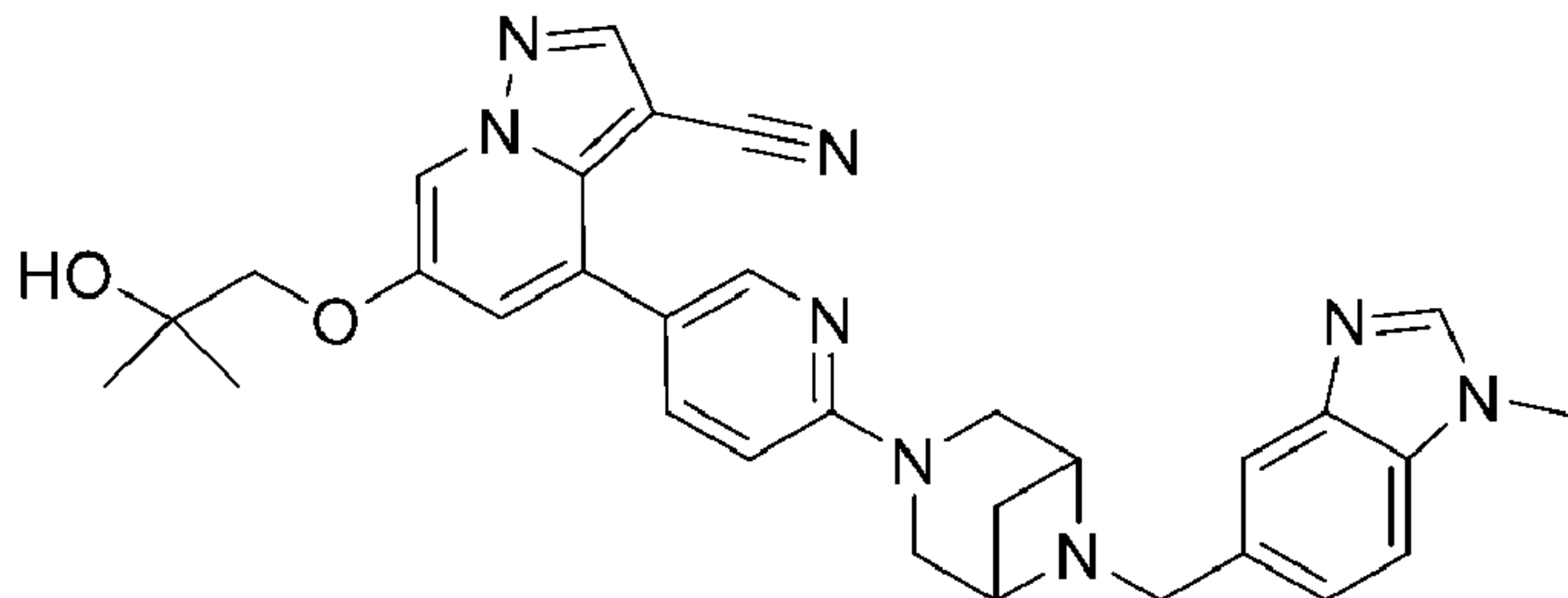
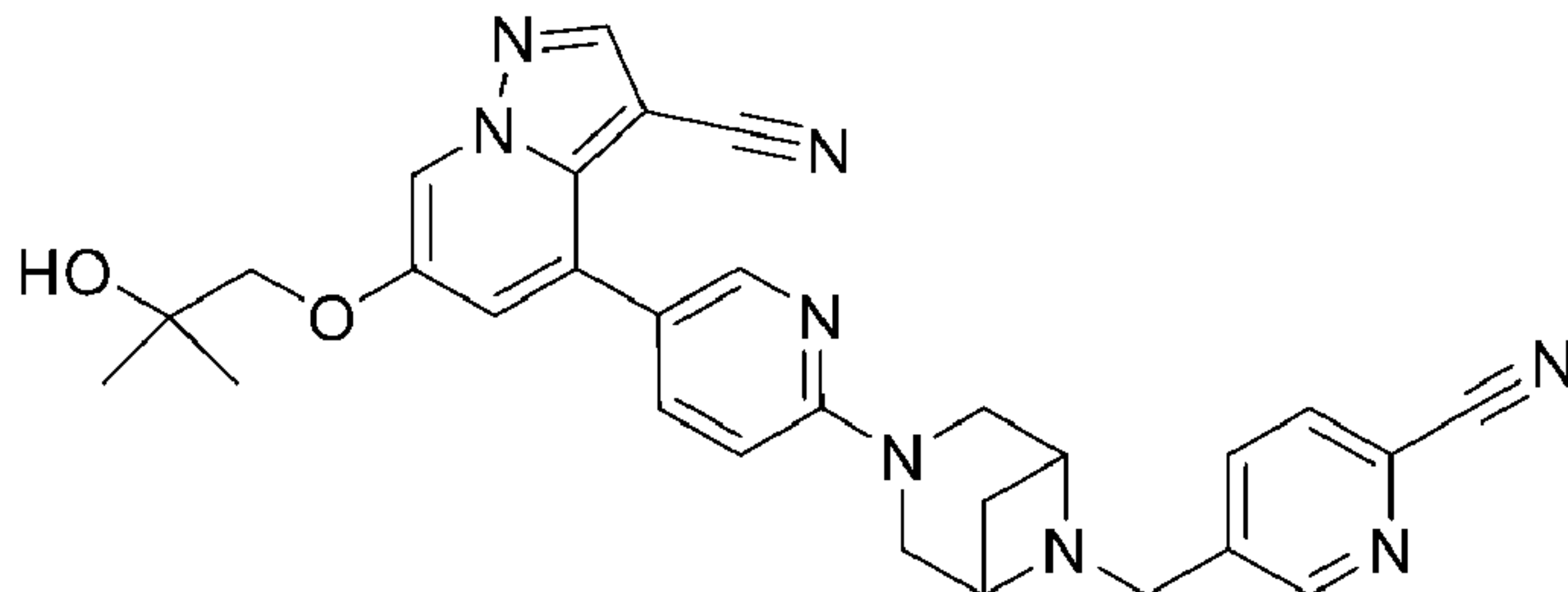
表V

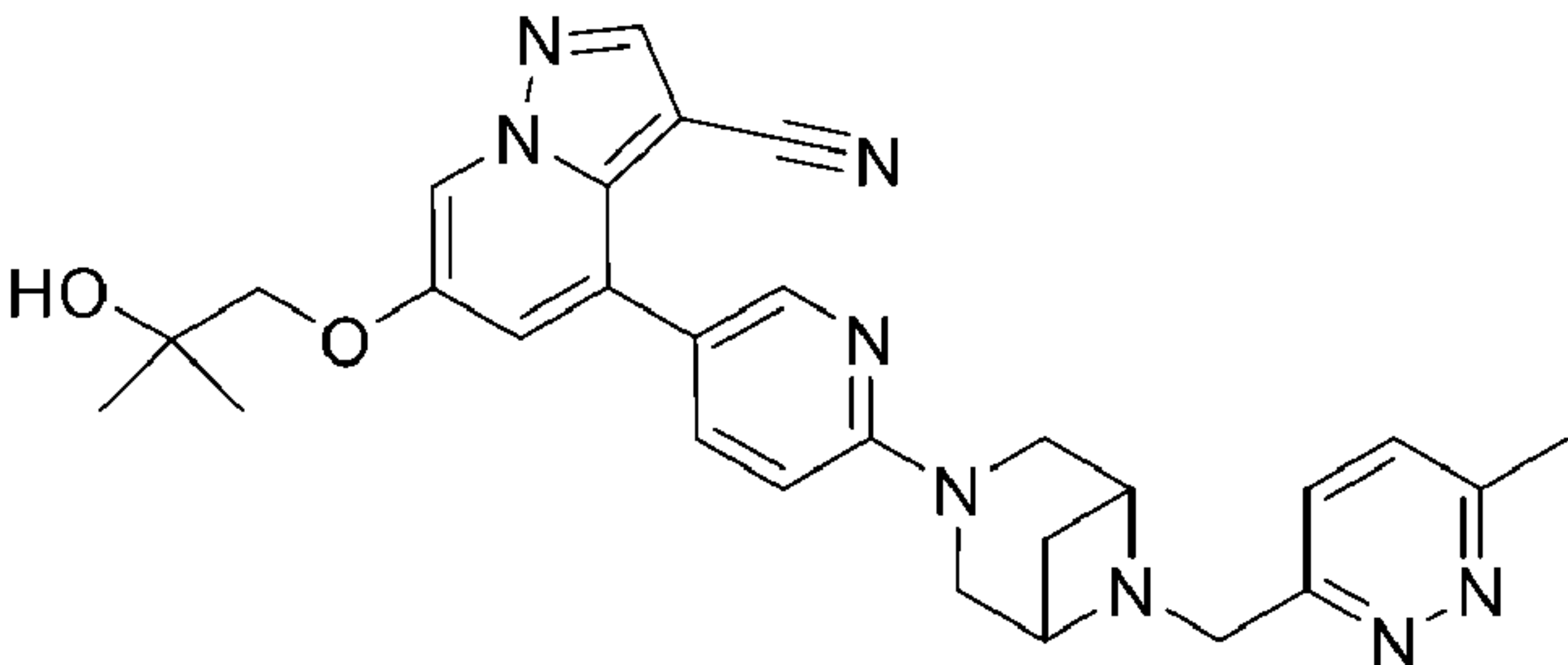
實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
281		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(4- 甲氧基苯甲基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	525.2 (M+H)
282		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6- 異丙氧基吡啶 -3- 基) 甲基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡	554.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
		唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	
283		4-(6-(6-((6-(第三丁基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	552.4 (M+H)
284		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-((5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	527.2 (M+H)
285		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	540.3 (M+H)

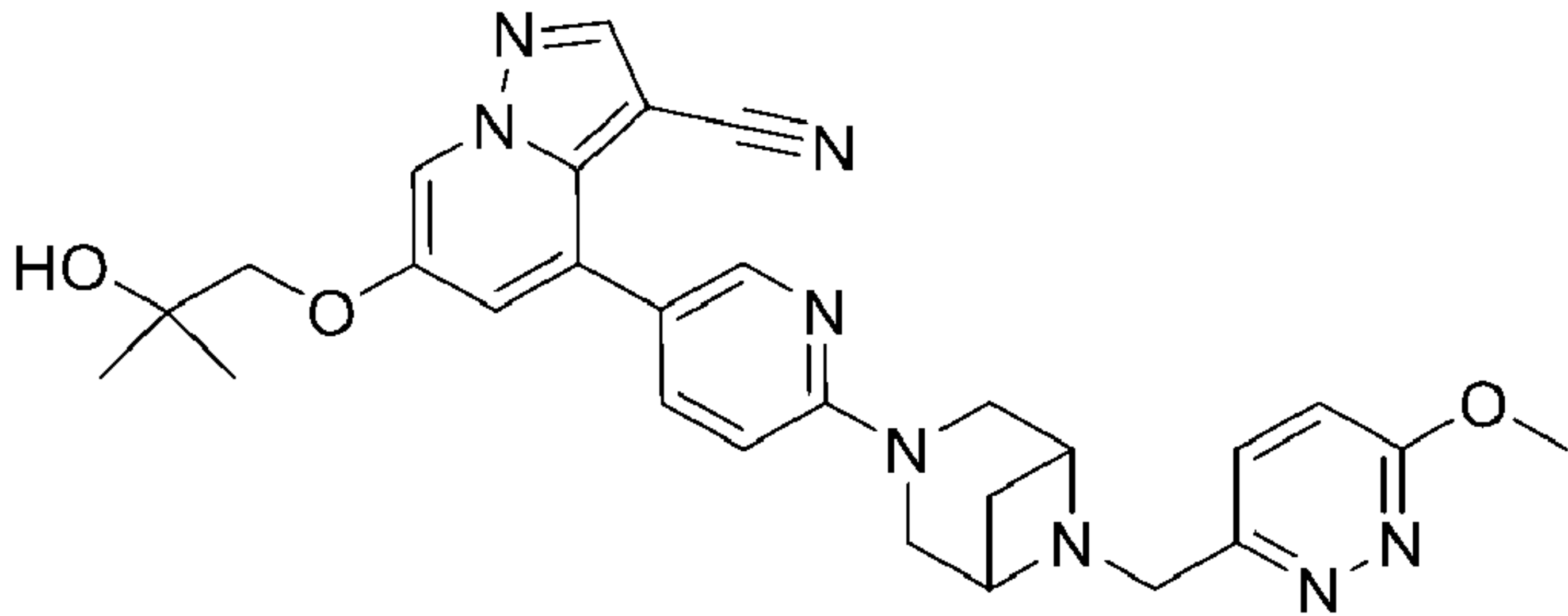
實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
286		6-(2- 羥 基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-((6-(2,2,2- 三 氟乙氧基)吡啶- 3- 基) 甲 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基) 吡 啶 并[1,5-a]吡啶-3- 甲腈	594.2 (M+H)
287		6-(2- 羥 基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-(吡啶-3-基甲 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環[3.1.1]庚-3- 基)吡啶-3-基)吡 啶并[1,5-a]吡啶- 3-甲腈	496.2 (M+H)
288		6-(2- 羥 基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-((5-甲基吡啶- 3- 基) 甲 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基) 吡 啶 并[1,5-a]吡啶-3- 甲腈	510.2 (M+H)
289		6-(2- 羥 基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-((2-甲氧基噻 唑 -5- 基) 甲 基)- 3,6-二氮雜雙環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基) 吡 啶 并[1,5-a]吡啶-3-	532.2 (M+H)

實例編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
		甲腈	
290		4-(6-(6-((6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	539.25 (M+H)
291		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	540.3 (M+H)
292		4-(6-(6-((3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	544.3 (M+H)
293		4-(6-(6-((6-氯嘓嗪-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙	531.2 (M+H)

實 例 編 號	結 構	化 學 名 稱	MS (apci) m/z
		氧 基) 吡 唑 并 [1,5-a]吡啶-3-甲 腈	
294		6-(2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 氧 基)-4-(6- (6-((2- 甲 氧 基 嘧 啶 -5- 基) 甲 基)- 3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基) 吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -3- 甲 腈	527.25 (M+H)
295		6-(2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 氧 基)-4-(6- (6-((1- 甲 基 -1H- 苯 并 [d] 咪 唑 -5- 基) 甲 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基) 吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -3- 甲 腈	549.3 (M+H)
296		4-(6-(6-((6- 氰 基 吡 啶 -3- 基) 甲 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基)-6- (2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 氧 基) 吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -3- 甲 腈	521.15 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
297		6-(2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 氧 基)-4-(6- (6-((6-甲基噻嗪- 3-基) 甲 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3-基) 吡 啶 并 [1,5-a] 吡 啶 -3- 甲 腈	511.3 (M+H)

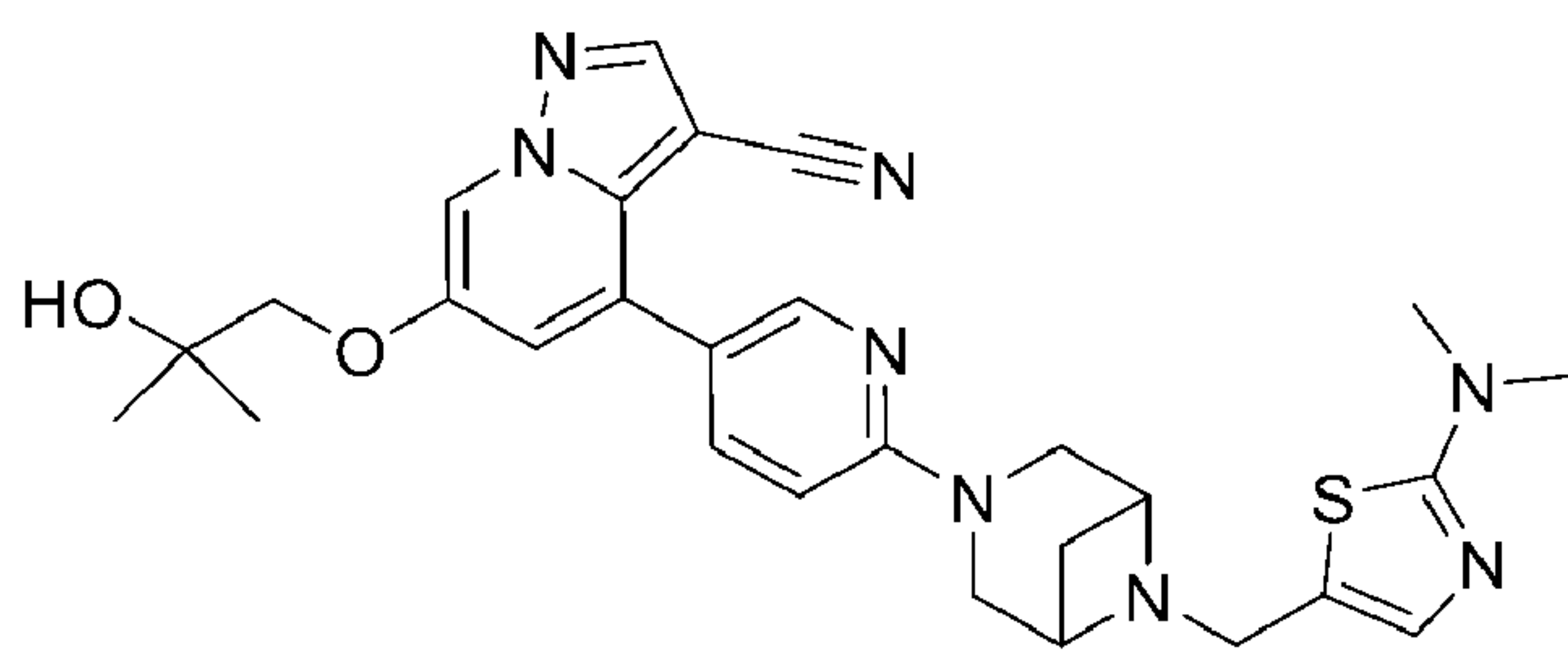
實例298



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基噻嗪-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(6-((6-氯噻嗪-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例293；56.2 mg，0.106 mmol)於MeOH (0.5 mL)中的混合物用30wt% NaOMe (98.3 μL，0.529 mmol)處理。所得混合物在60℃攪拌5小時。冷卻至環境溫度後，真空濃縮反應混合物。殘餘物直接藉由二氧化矽層析(使用50-100% EtOAc/己烷、接著0-20% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(49.38 mg，89%產率)。MS (apci) m/z = 527.2 (M+H)。

實例299

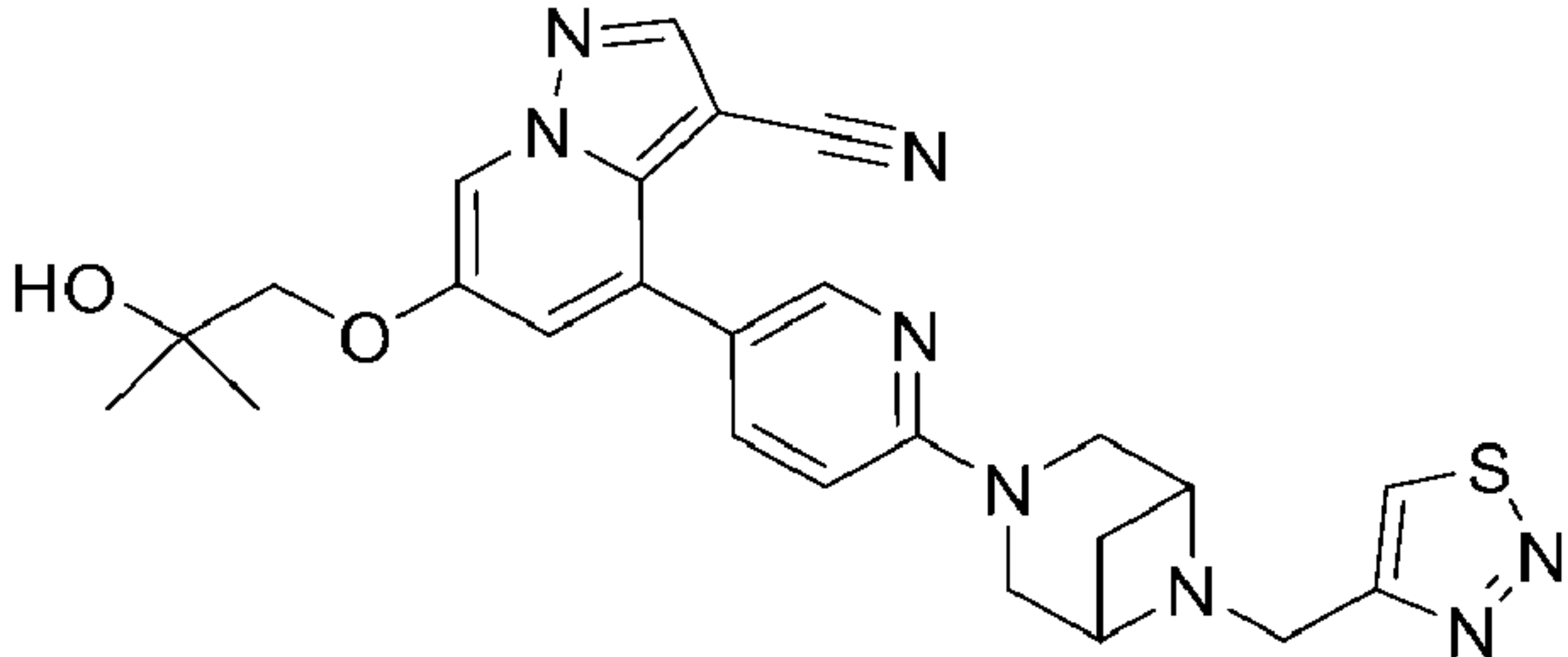
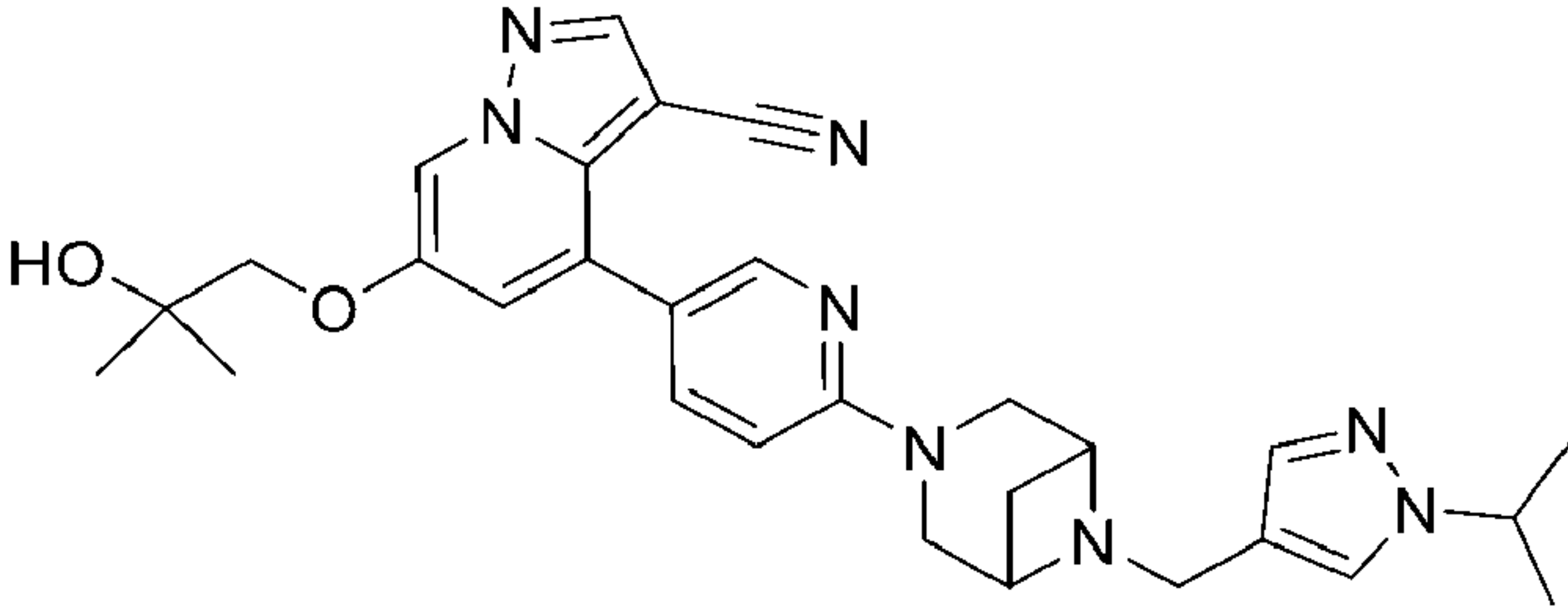
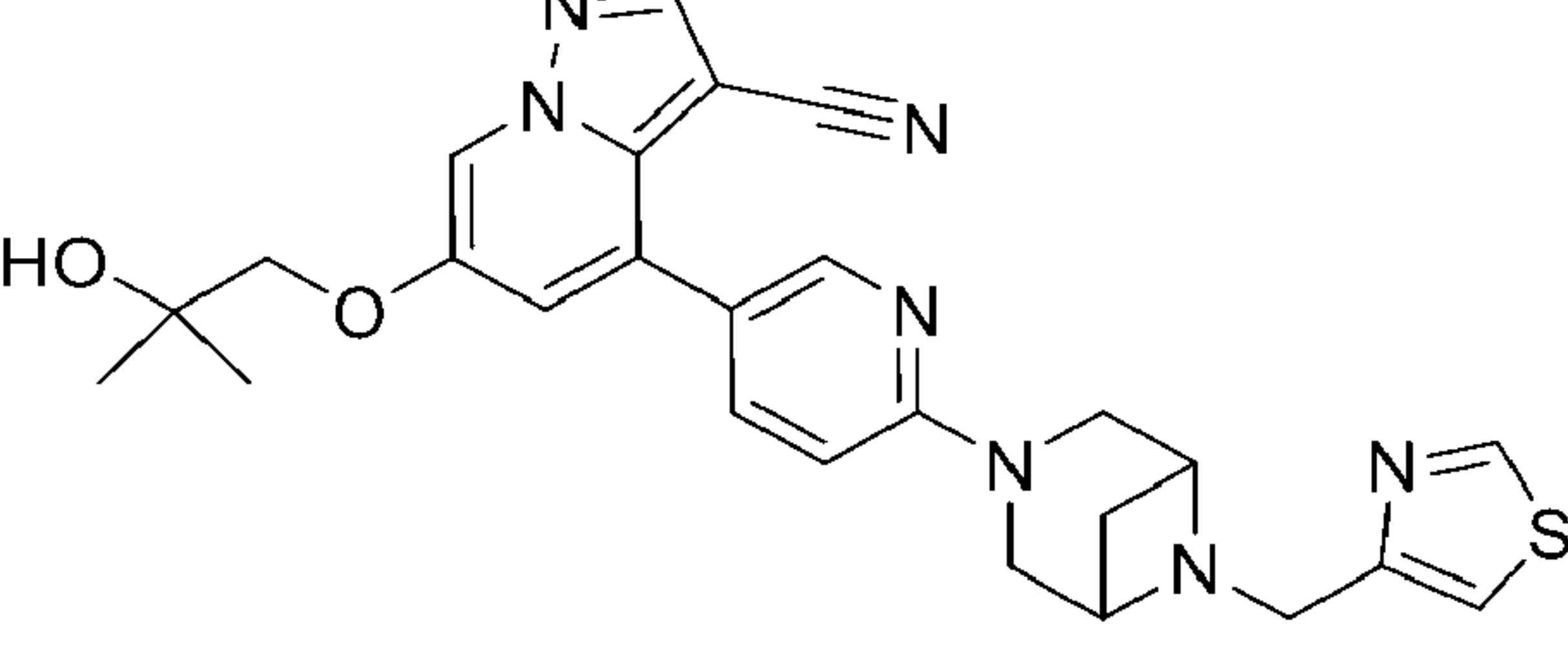
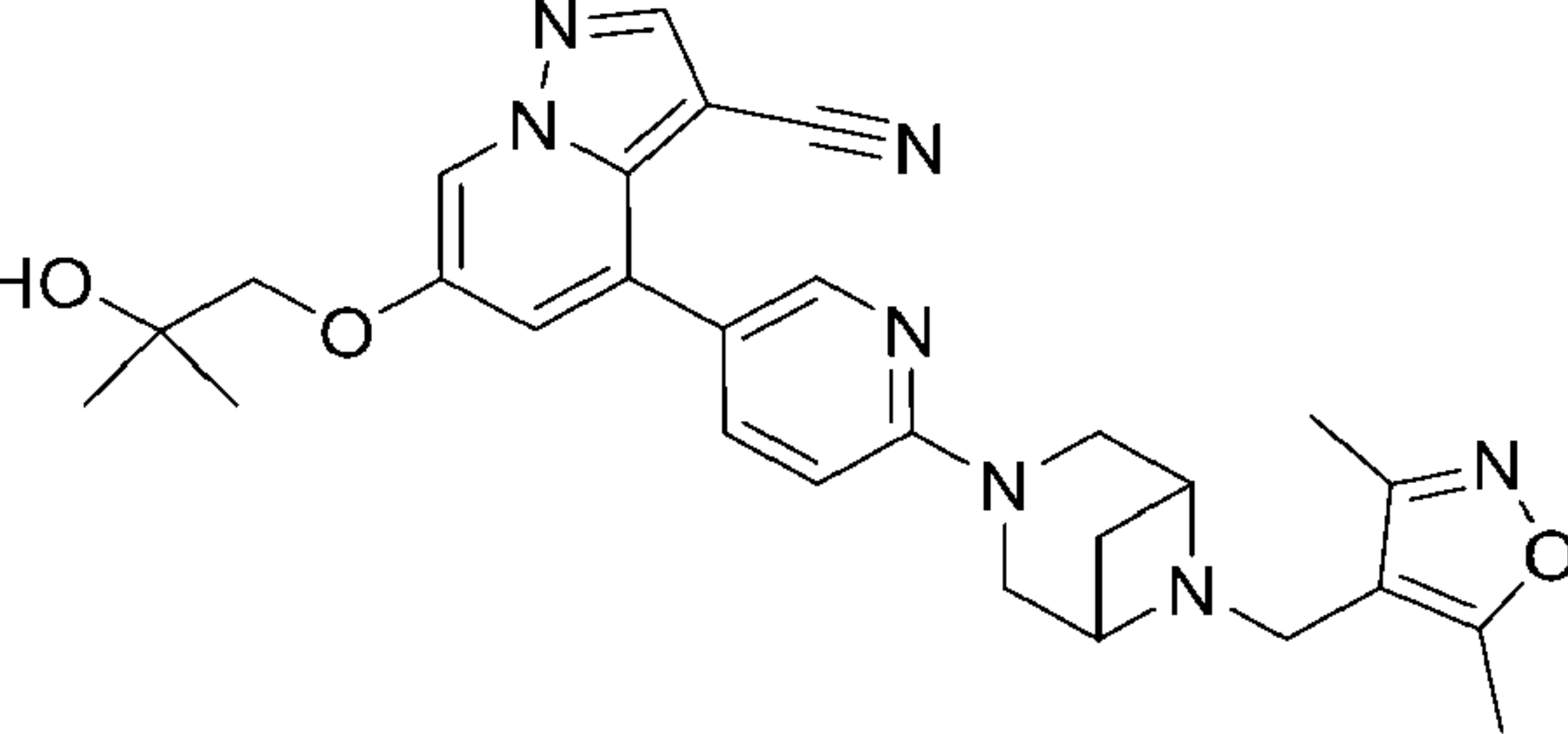
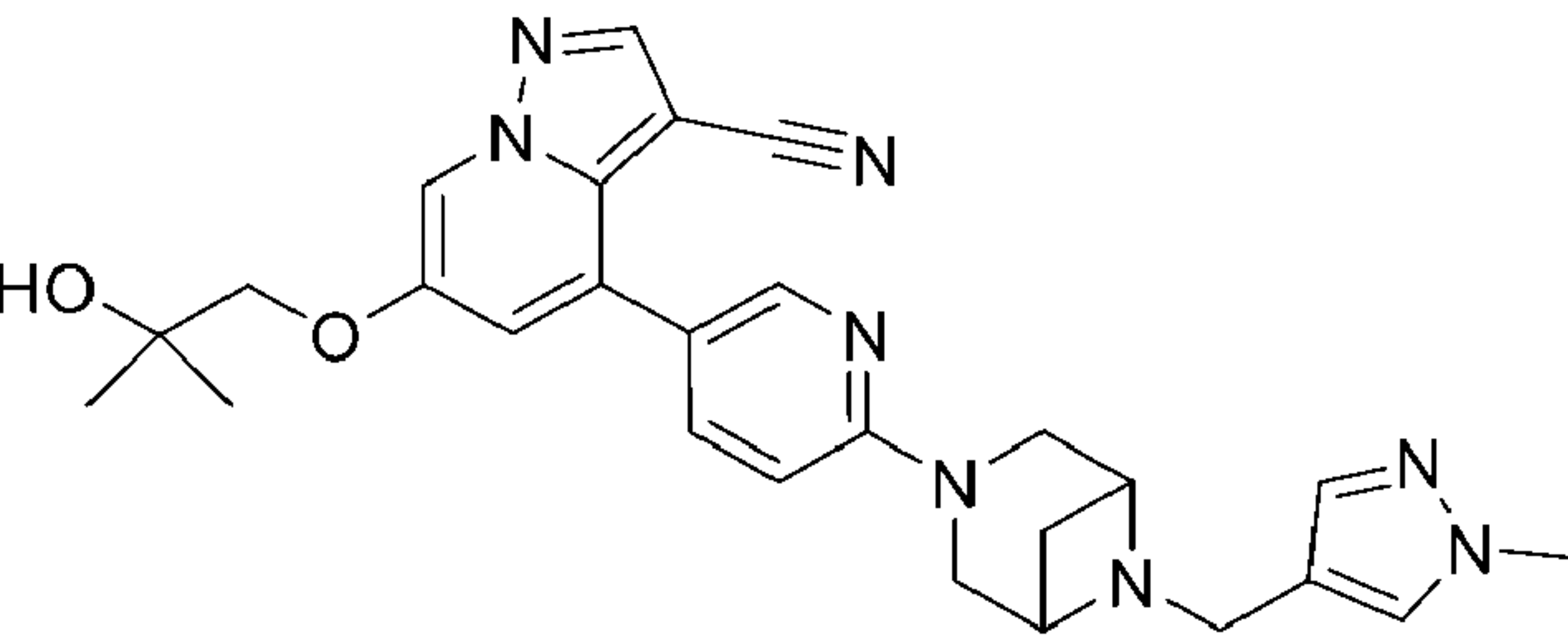


4-(6-(6-((2-(二甲基胺基)噻唑-5-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

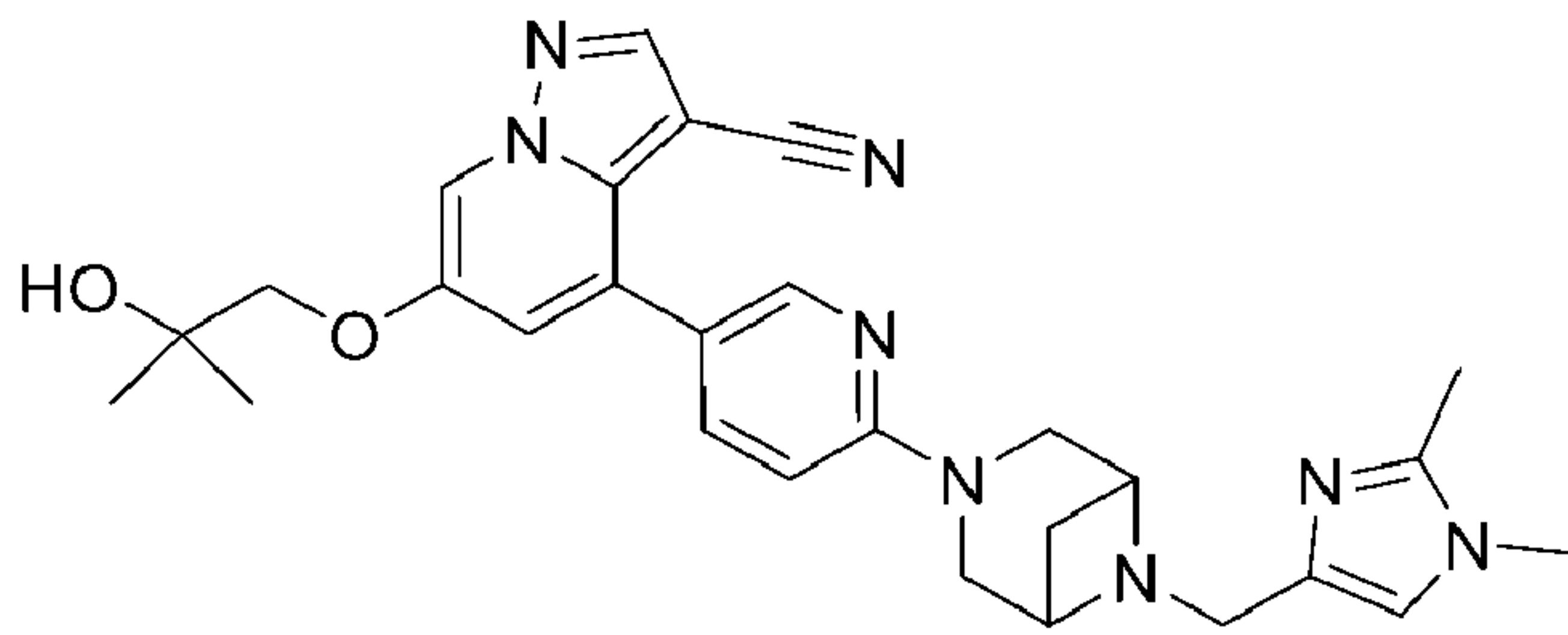
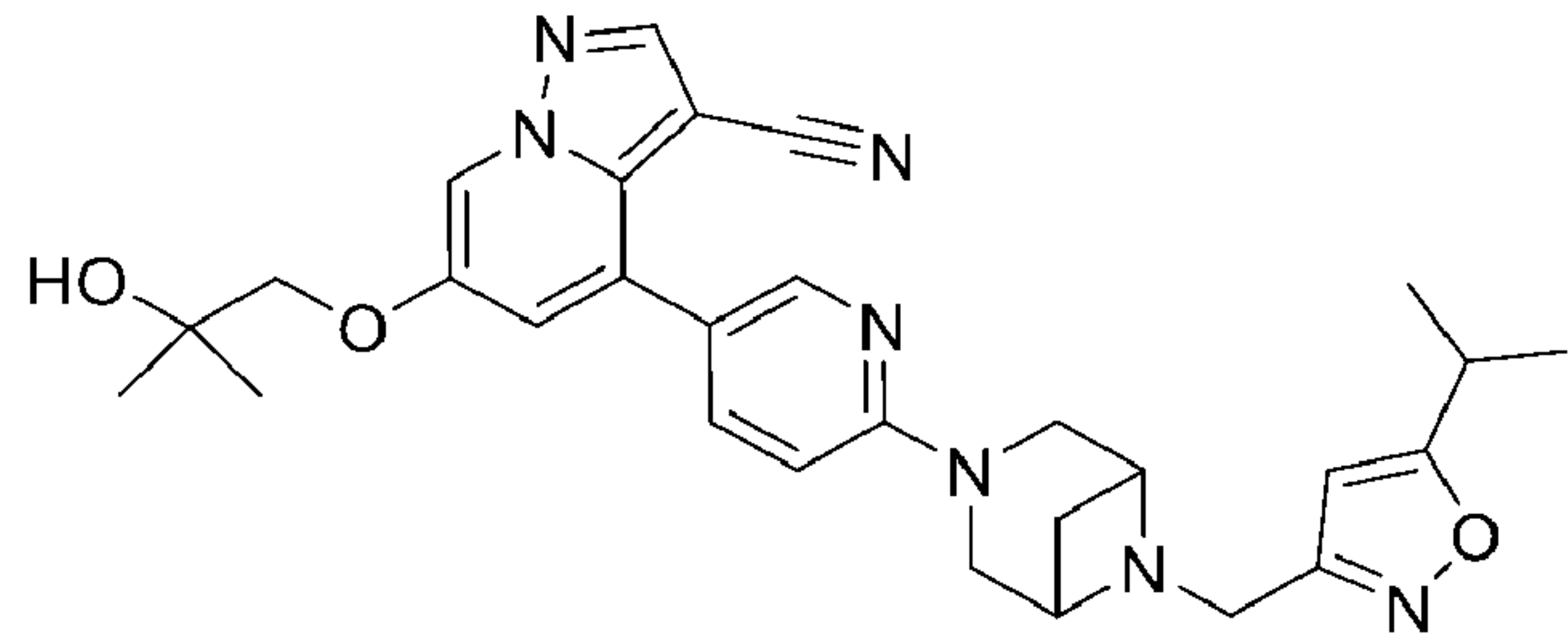
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；52.8 mg，0.111 mmol)及2-(二甲基胺基)噻唑-5-甲醛(86.38 mg，0.5530 mmol)於DCE (0.5 mL)中的溶液用 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (140.6 mg，0.6636 mmol)處理。在環境溫度下攪拌7小時之後，反應混合物用DCM稀釋，用水萃取，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-50% DCM/MeOH作為梯度溶離劑)純化殘餘物，純淨地得到標題化合物(54.2 mg，90%產率)。MS (apci) $m/z = 545.2$ (M+H)。

表W中之化合物係使用與針對**實例299**之製備所述類似的方法、用適當醛置換2-(二甲基胺基)噻唑-5-甲醛來製備。藉由LCMS監測反應完成。同樣，相應地調整反應持續時間及補充試劑量之需求。在標記(*)的情況下，層析之前的水處理予以省去。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，分離出標題化合物。當層析條件引起標題化合物之TFA鹽分離時，層析純化之後進行鹼性處理。鹼性處理條件涉及將TFA鹽溶解於含有TEA之DCM (1 mL)中、用水萃取、接著分離有機萃取物及真空濃縮，得到游離鹼形式之標題化合物。

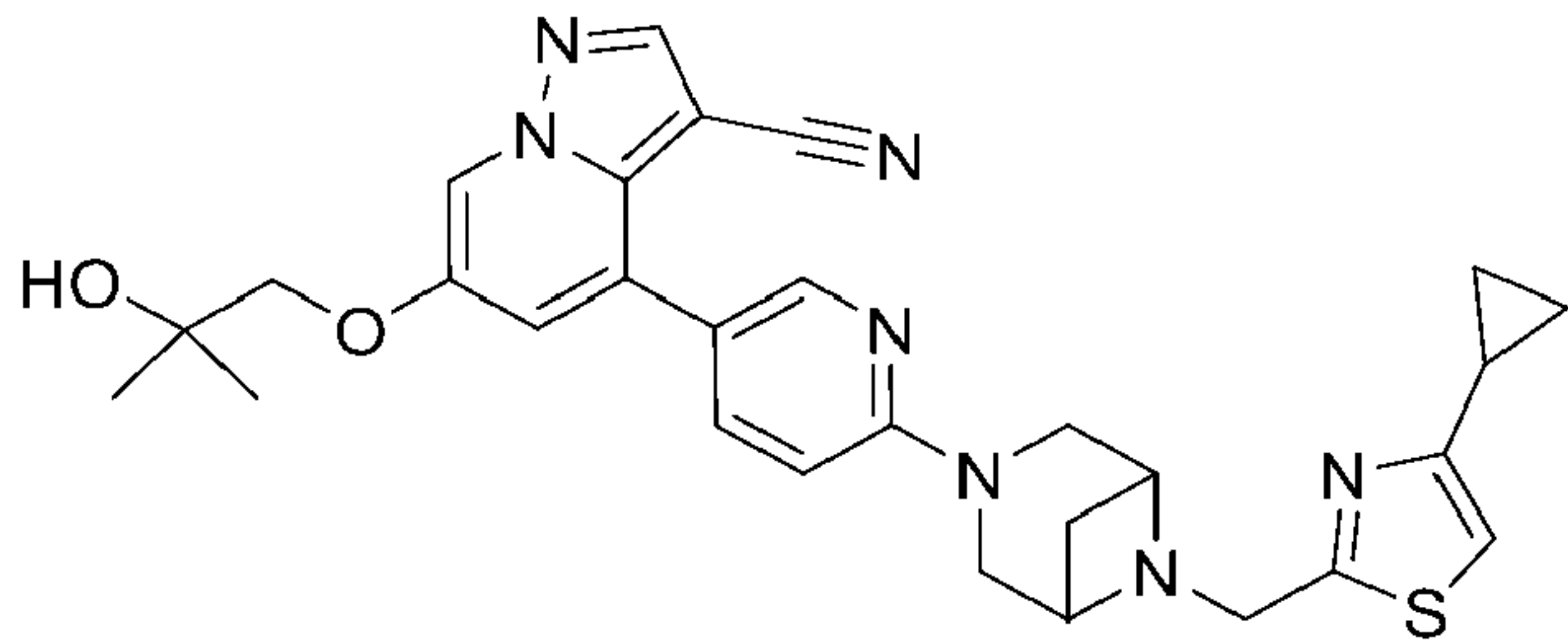
表W

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
300		4-(6-(6-((1,2,3-噻二唑-4-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	503.1 (M+H)
301		6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	527.25 (M+H)
302		6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(噻唑-4-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	502.1 (M+H)
303		4-(6-(6-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	513.2 (M+H)
304		6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	499.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
305		6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	500.2 (M+H)
306		6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	499.2 (M+H)
307		4-(6-(6-((1,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-甲腈	513.2 (M+H)
308		4-(6-(6-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-甲腈	513.2 (M+H)
309		4-(6-(6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-甲腈	513.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
310		4-(6-(6-((1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	513.25 (M+H)
311		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((5-異丙基異噁唑-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	528.2 (M+H)

實例312

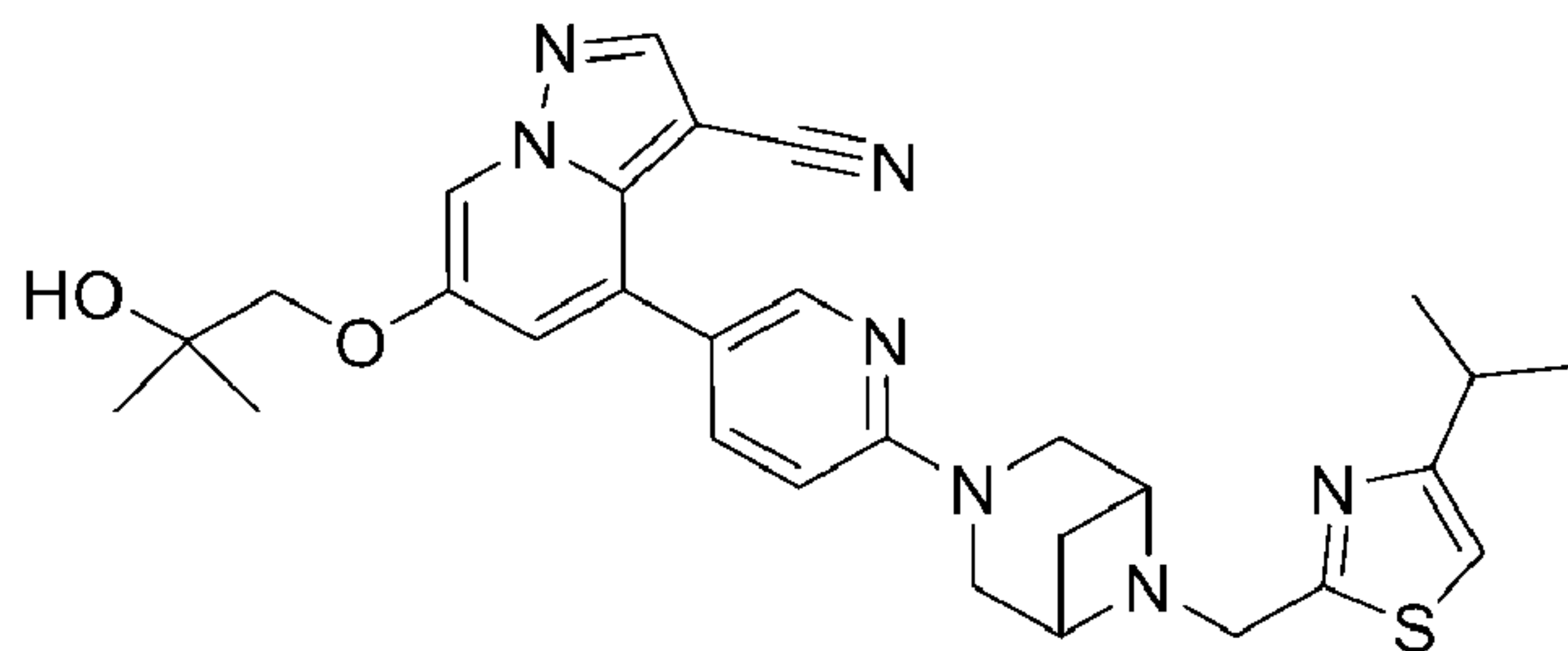


4-(6-(6-((4-環丙基噻唑-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；52 mg，0.109 mmol)及4-環丙基-噻唑-2-甲醛(17.5 μL，0.114 mmol)於DCE (1.09 mL)中的溶液用NaBH(AcO)₃ (69.3 mg，0.327 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，反應混合物用DCE (1 mL)稀釋，且用額外的4-環丙基-噻唑-2-甲醛(67 μL，0.43 mmol)及NaBH(AcO)₃ (69.3 mg，0.327 mmol)處理。混合物在環境溫度下攪拌額外1.5小時，用水(20 mL)稀釋且接著用

DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。該TFA鹽用飽和 $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ 稀釋，接著用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(28.7 mg，46%產率)。MS (apci) m/z = 542.3 (M+H)。

實例313

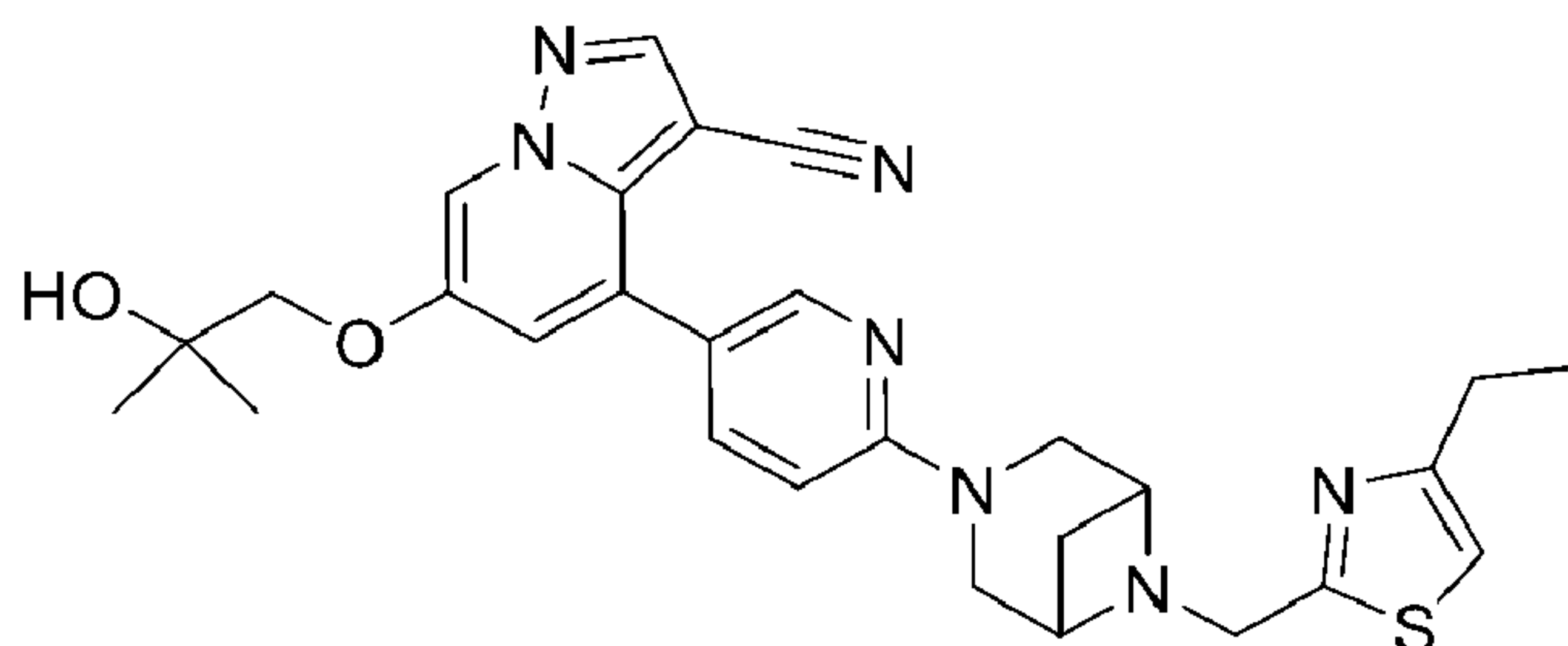


6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((4-異丙基噻唑-2-基)甲基)-3,6-二
氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43; 52 mg, 0.109 mmol)及4-異丙基-1,3-噻唑-2-甲醛(16.9 μ L, 0.109 mmol)於DCE (1.09 mL)中的溶液用NaBH(AcO)₃ (69.3 mg, 0.327 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，反應混合物用DCE (1 mL)稀釋，且用額外的4-環丙基-噻唑-2-甲醛(67 μ L, 0.43 mmol)及NaBH(AcO)₃ (69.3 mg, 0.327 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌額外1.5小時，用水(20 mL)稀釋，且接著用DCM (2 $\times$ 10 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽

形式之標題化合物。該TFA鹽用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 稀釋，接著用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(27.8 mg，45%產率)。MS (apci) $m/z = 544.3$ (M+H)。

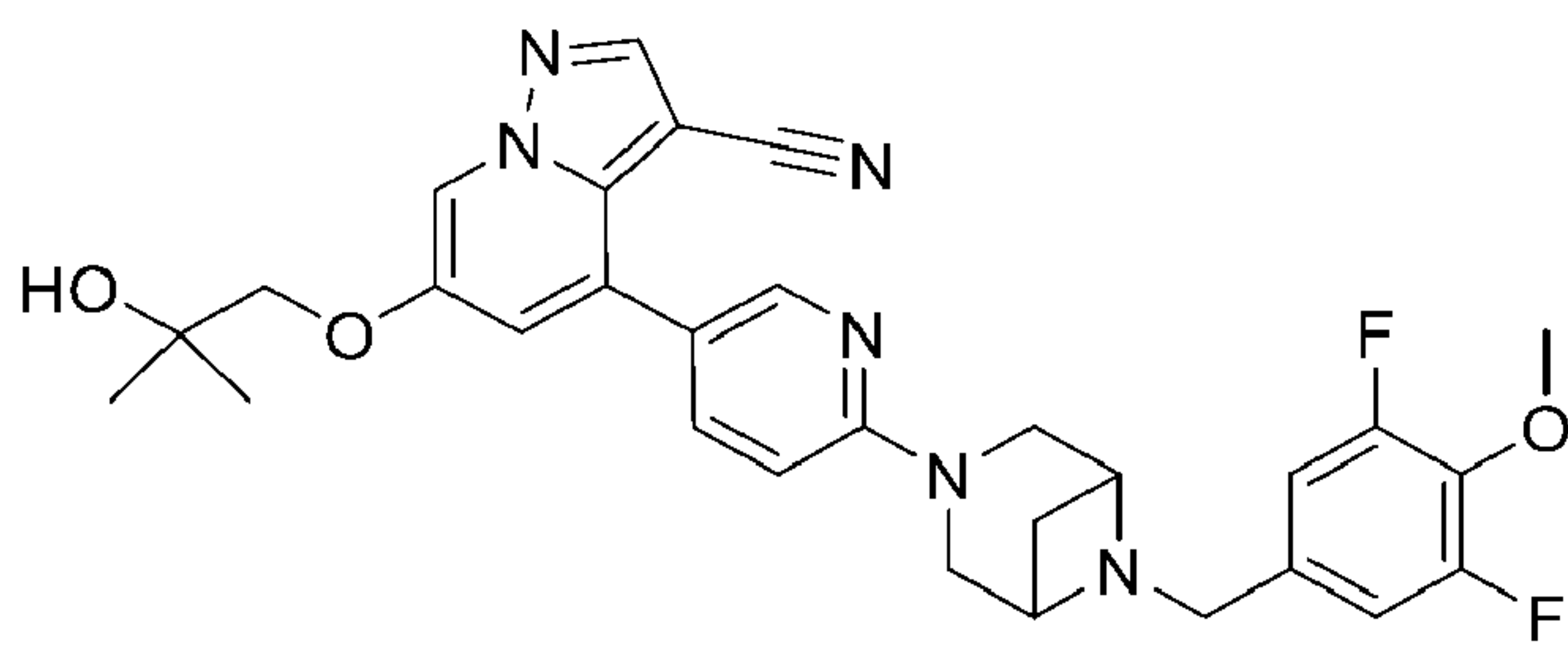
實例314



4-(6-(6-((4-乙基噻唑-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；52 mg，0.109 mmol)及4-乙基-2-噻唑甲醛(46.1 μL ，0.327 mmol)於DCE (1.09 mL)中的溶液用 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (139 mg，0.654 mmol)處理。在環境溫度下攪拌4小時後，真空濃縮反應混合物。殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。該TFA鹽用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 稀釋，接著用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(15.8 mg，27%產率)。MS (apci) $m/z = 530.3$ (M+H)。

實例315



4-(6-(6-(3,5-二氟-4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)

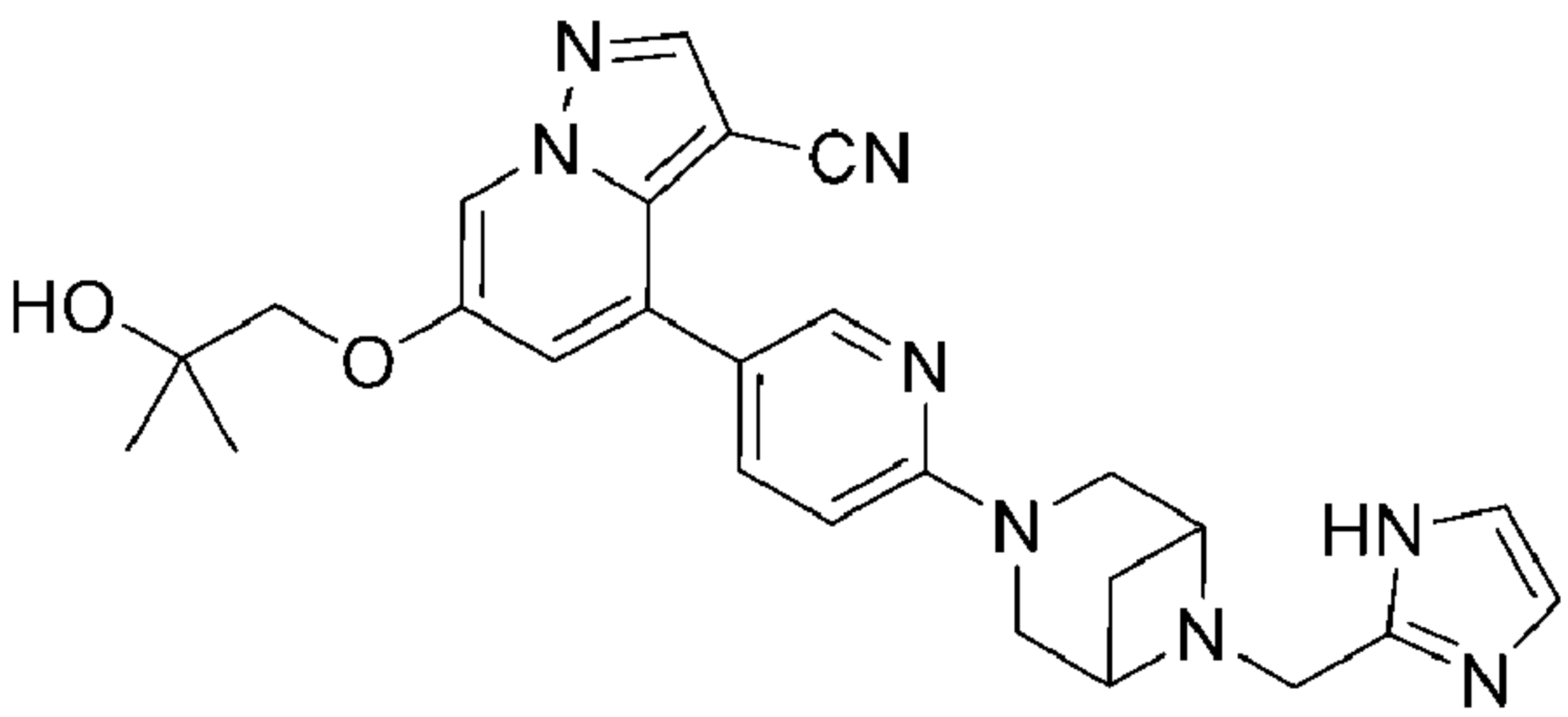
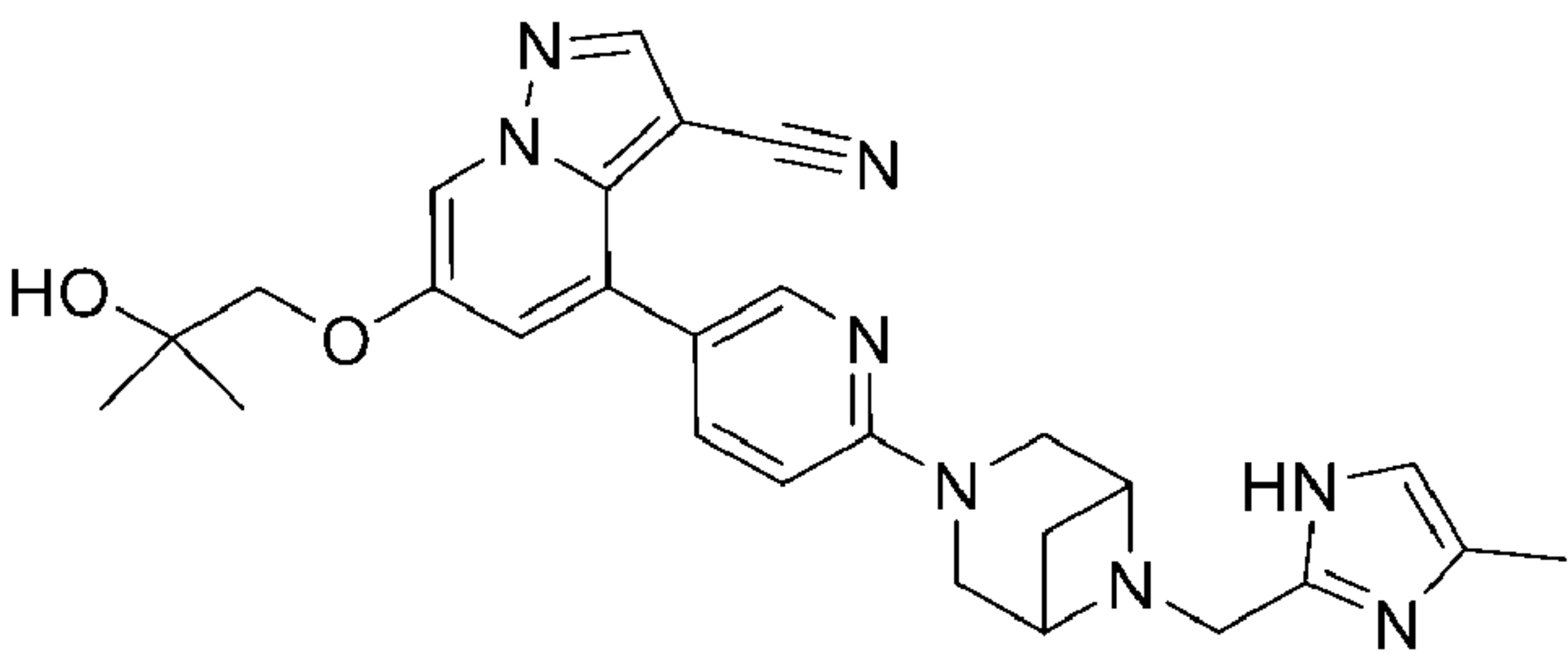
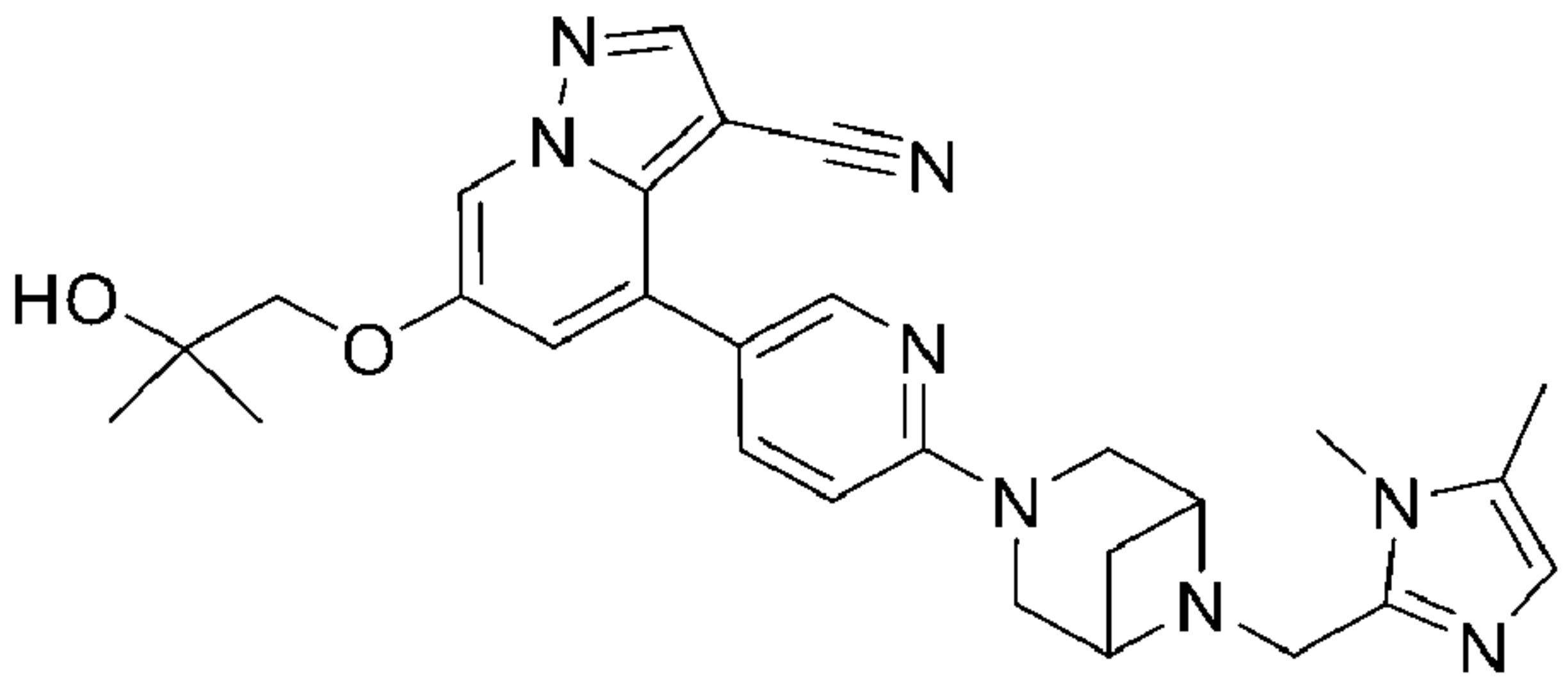
吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；22 mg，0.046 mmol)於DCE (230 μ L)中的溶液依序用3,5-二氟-4-甲氧基苯甲醛(7.932 mg，0.04608 mmol)及NaBH(AcO)₃ (29.3 mg，0.138 mmol)處理。在環境溫度下攪拌1小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(13.9 mg，54%產率)。MS (apci) m/z = 561.2 (M+H)。

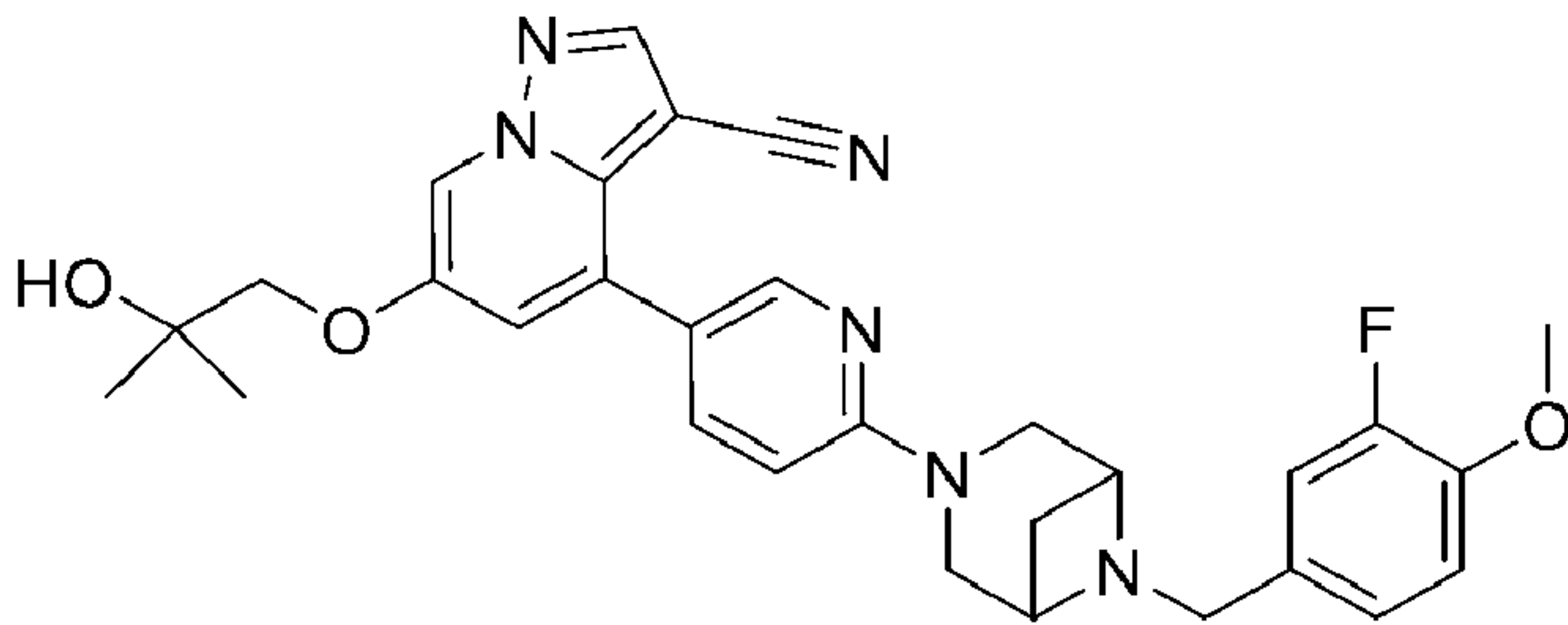
表X中之化合物係使用與針對**實例315**之製備所述類似的方法、用適當醛置換3,5-二氟-4-甲氧基苯甲醛來製備。藉由LCMS監測反應完成。同樣，相應地調整反應持續時間及補充試劑量之需求。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，分離出標題化合物。當層析條件引起標題化合物之TFA鹽分離時，層析之後進行鹼性處理。鹼性處理條件涉及將TFA鹽溶解於MeOH (1 mL)中、經由鹼性樹脂(Stratospheres MP-HCO₃，100 mg)過濾、用MeOH沖洗直至依據UV無產物、真空濃縮濾液，及隨後使殘餘水與Et₂O共沸，純淨地得到游離鹼形式之標題化合物。

表X

實例編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
316		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	510.2 (M+H)
317		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	564.2 (M+H)
318		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	511.25 (M+H)
319		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	540.3 (M+H)

實例編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
320		4-(6-(6-((1H-咪唑-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	485.2 (M+H)
321		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((4-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	499.2 (M+H)
322		4-(6-(6-((1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	513.2 (M+H)

實例323



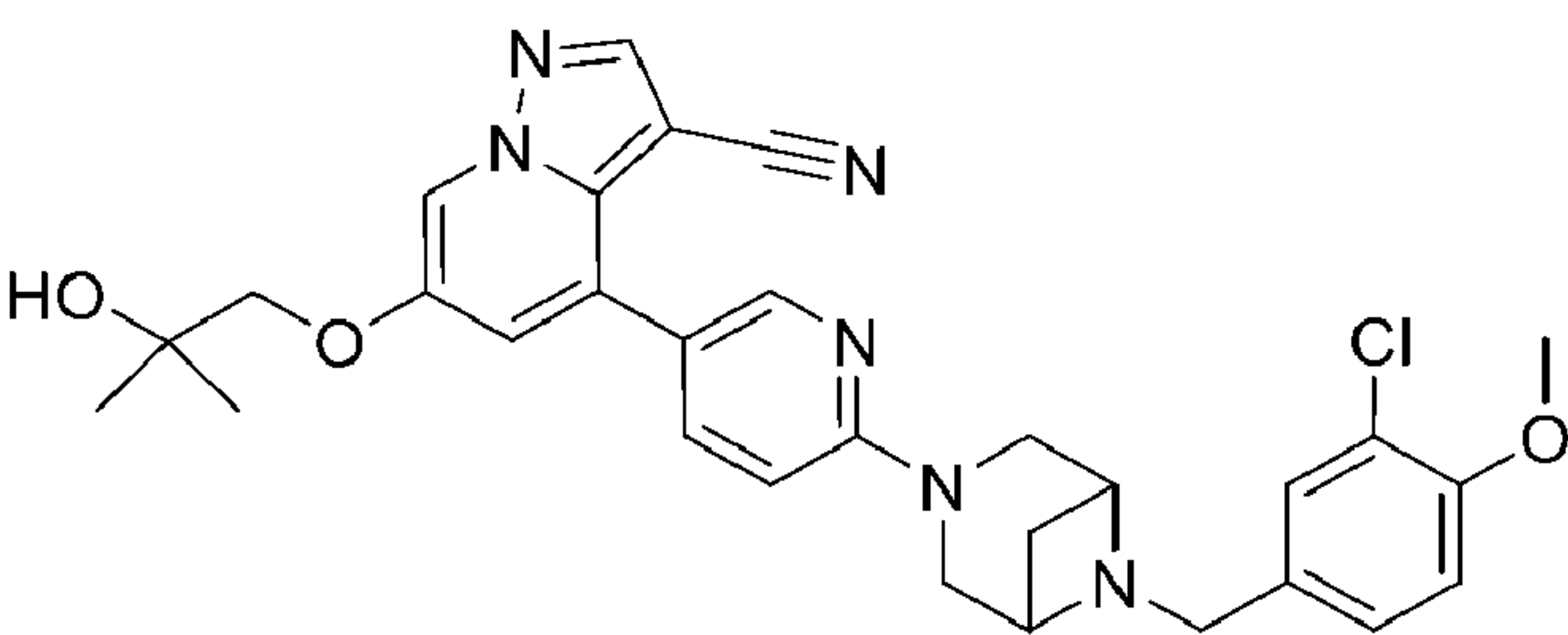
4-(6-(6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；32.2 mg，0.0675

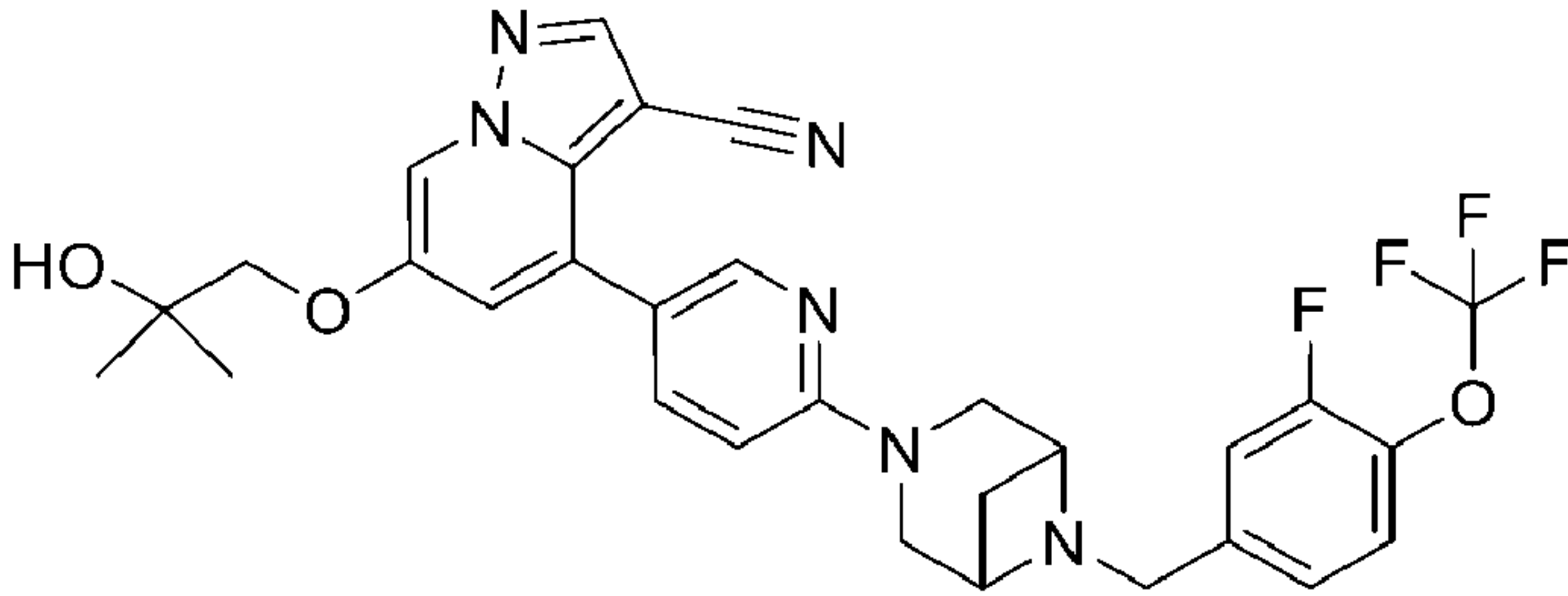
mmol)於DCM (675 μL)及DIEA (29.4 μL，0.169 mmol)中的懸浮液在環境溫度下攪拌5分鐘，接著依序用3-氟-4-甲氧基苯甲醛(20.8 mg，0.135 mmol)及NaBH(AcO)₃ (42.9 mg，0.202 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，使反應混合物通過針筒過濾器(0.45 μm)，用DCM沖洗直至DCM沖洗液中未偵測到額外的UV活性物質。合併之DCM沖洗液藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-100% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(22.3 mg，61%產率)。MS (apci) m/z = 543.2 (M+H)。

表Y中之化合物係使用與針對**實例323**之製備所述類似的方法、用適當醛置換3-氟-4-甲氧基苯甲醛來製備。藉由LCMS監測反應完成，且同樣，相應地調整反應持續時間。經由針筒過濾器過濾且利用適當梯度溶離劑層析純化之後，分離出標題化合物。

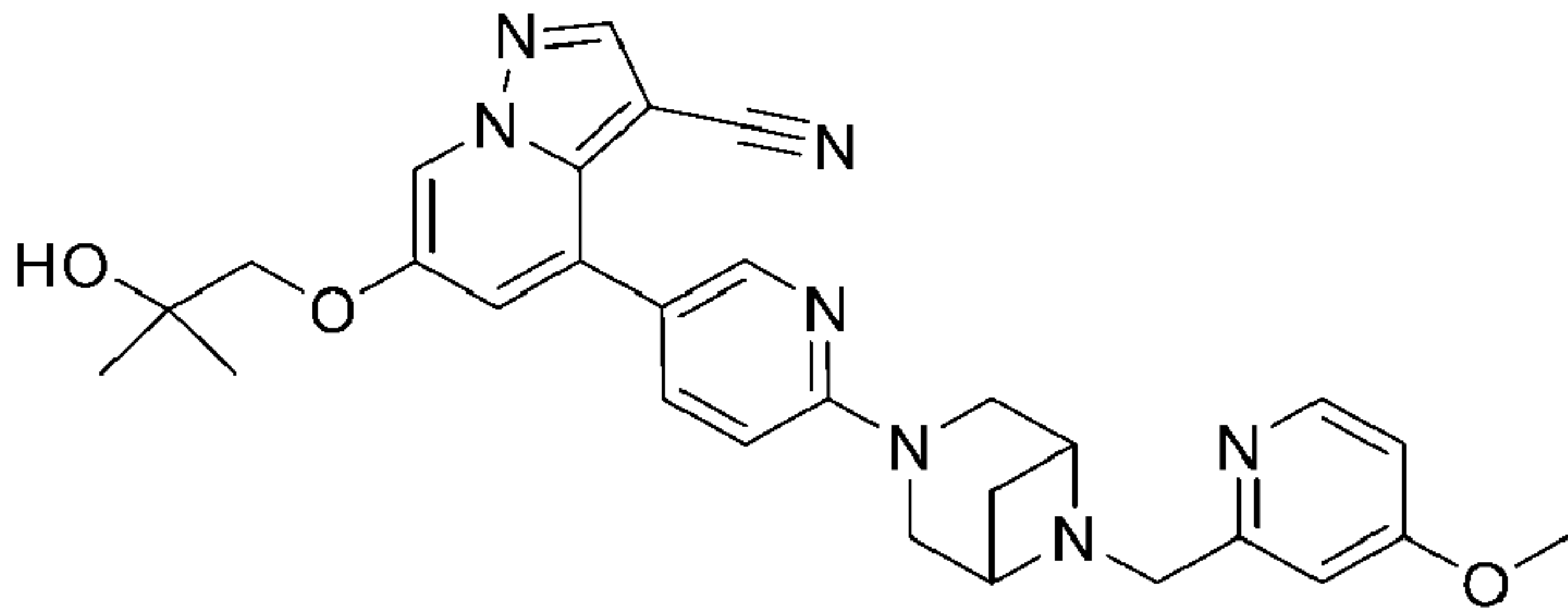
表Y

實例編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
324		4-(6-(6-(3- 氯 - 4- 甲氧基苯甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	559.2 (M+H)

實例編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
325		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	579.2 (M+H)
326		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(4-甲氧基-2-甲基苯甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	539.2 (M+H)
327		4-(6-(6-(3-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	605.3 (M+H)
328		4-(6-(6-(4-(3-(二甲基胺基)丙氧基)苯甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	596.3 (M+H)

實例編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
		基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	
329		4-(6-(6-(3- 氟 - 4-(三 氟 甲 氧 基) 苯 甲 基) - 3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基)吡啶-3-基)- 6-(2-羟基-2-甲 基丙氧基)吡唑 并[1,5-a]吡啶 - 3-甲腈	597.2 (M+H)

實例330



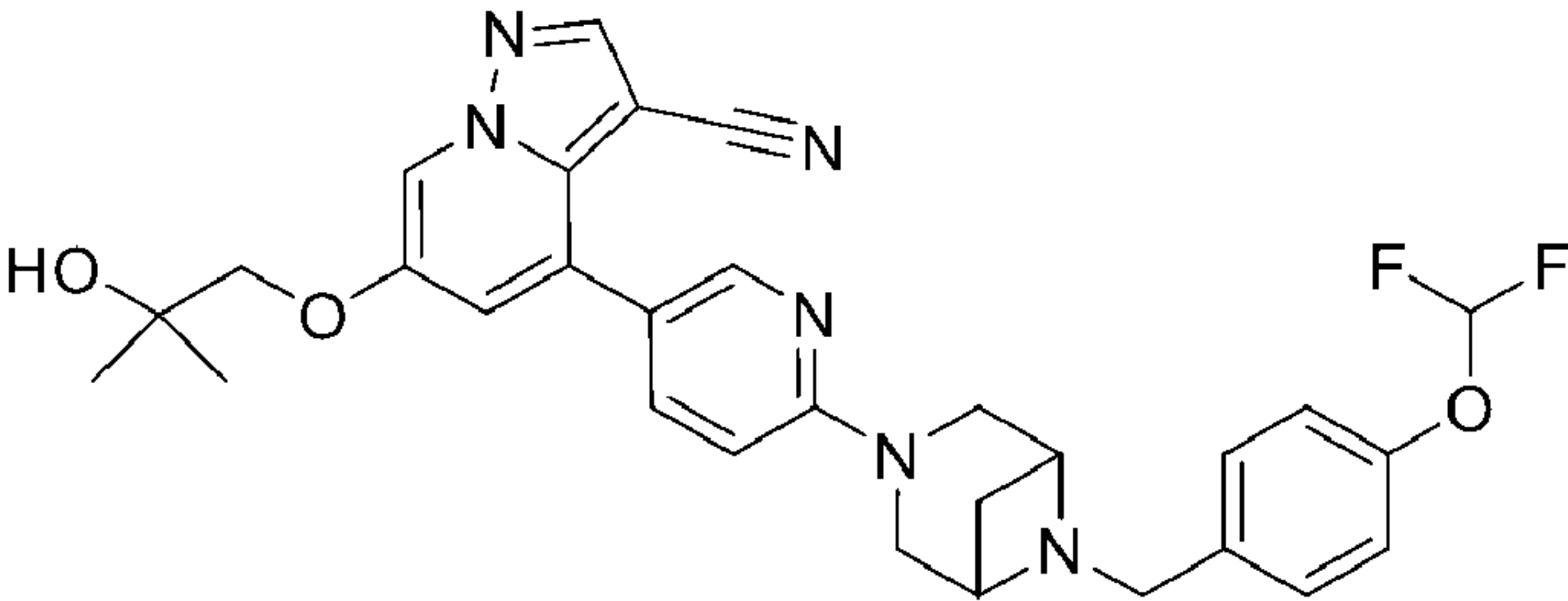
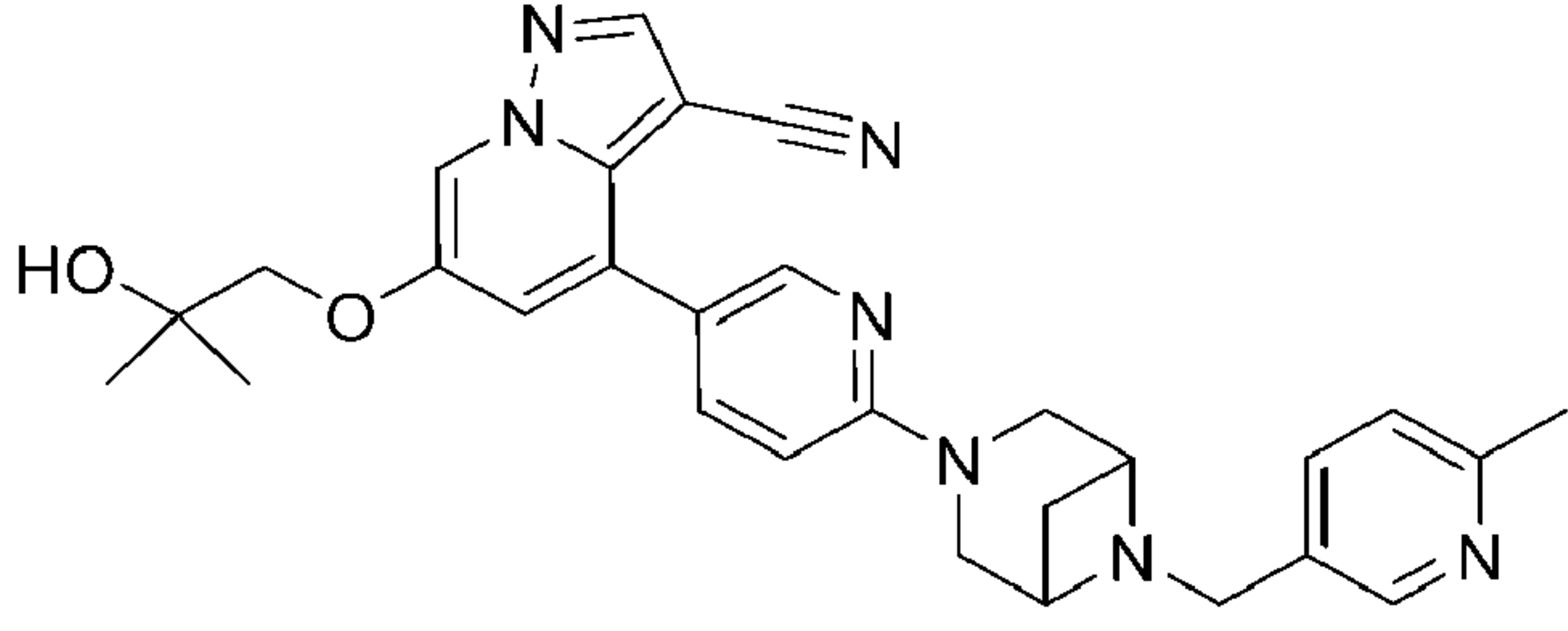
6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

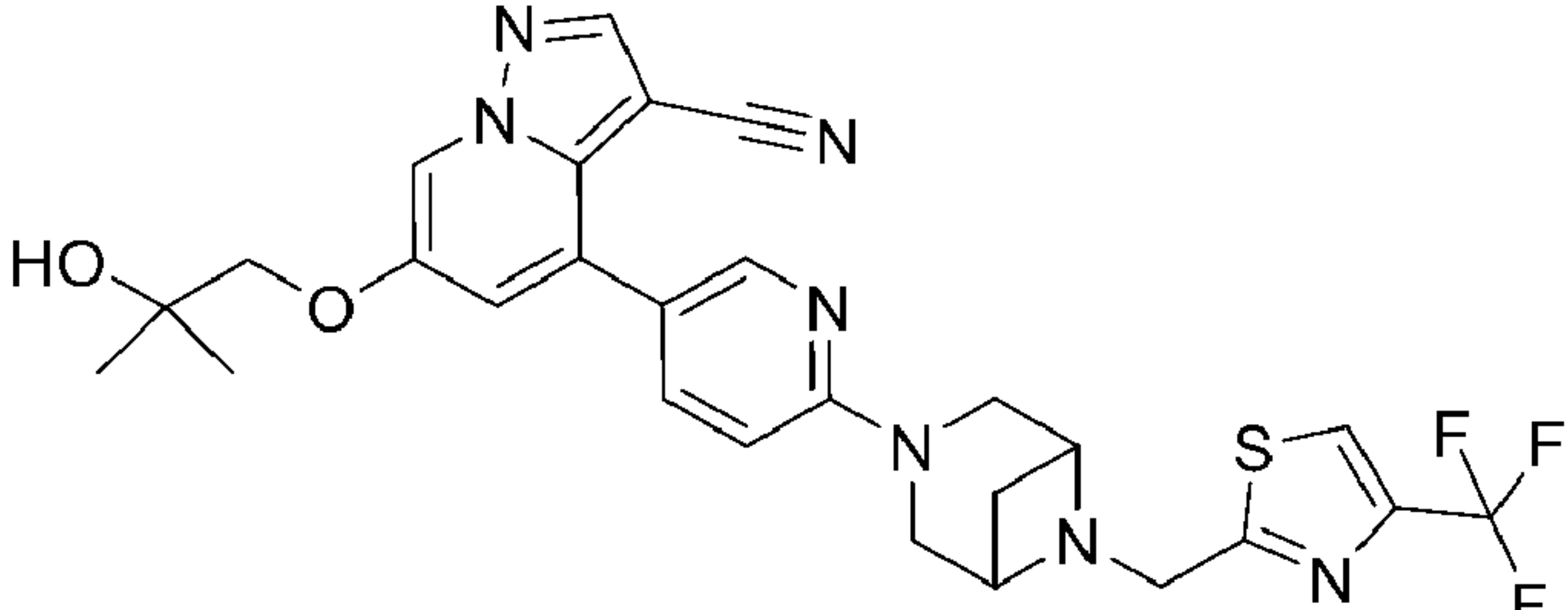
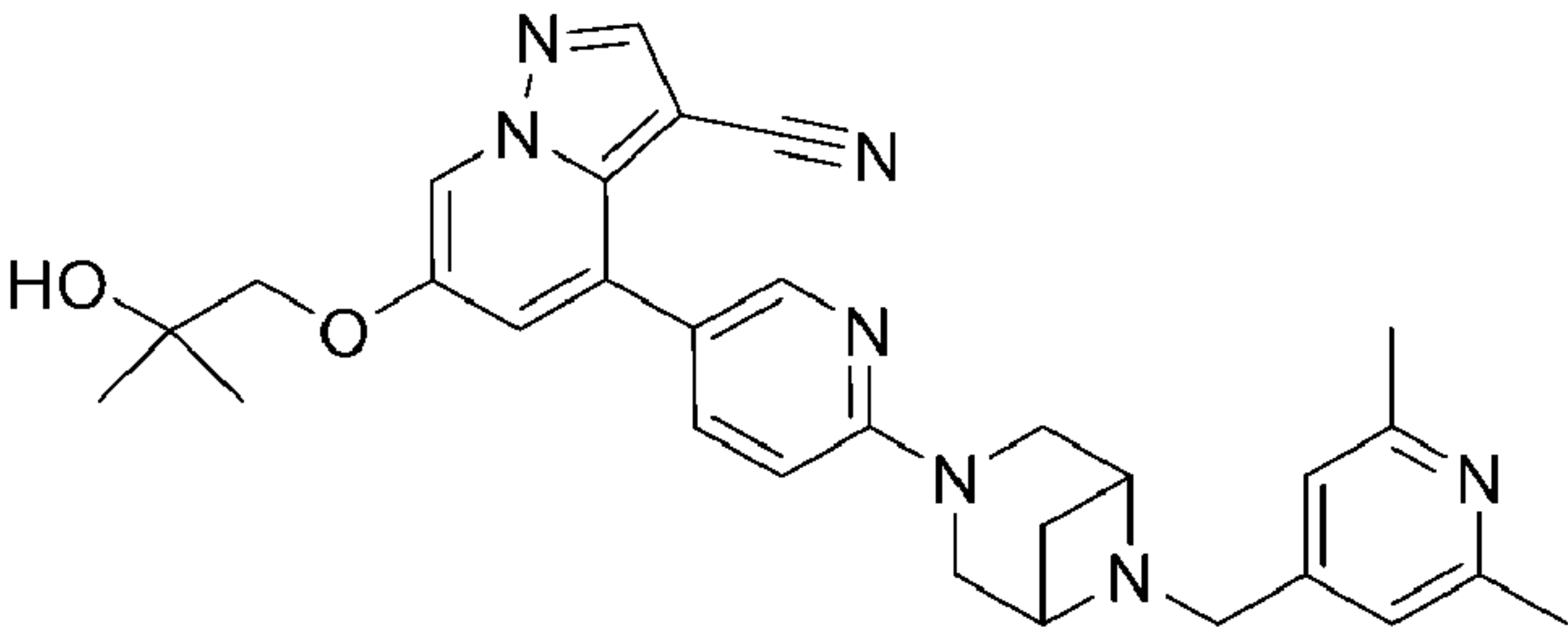
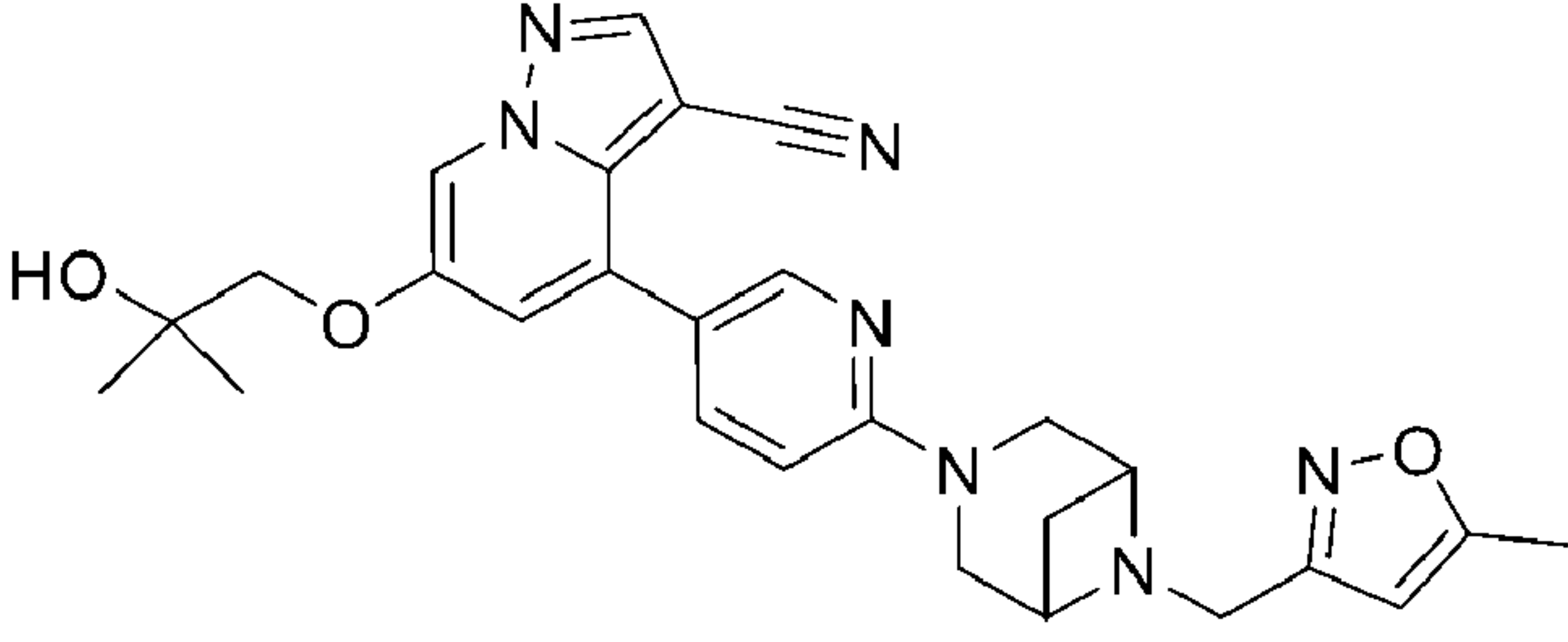
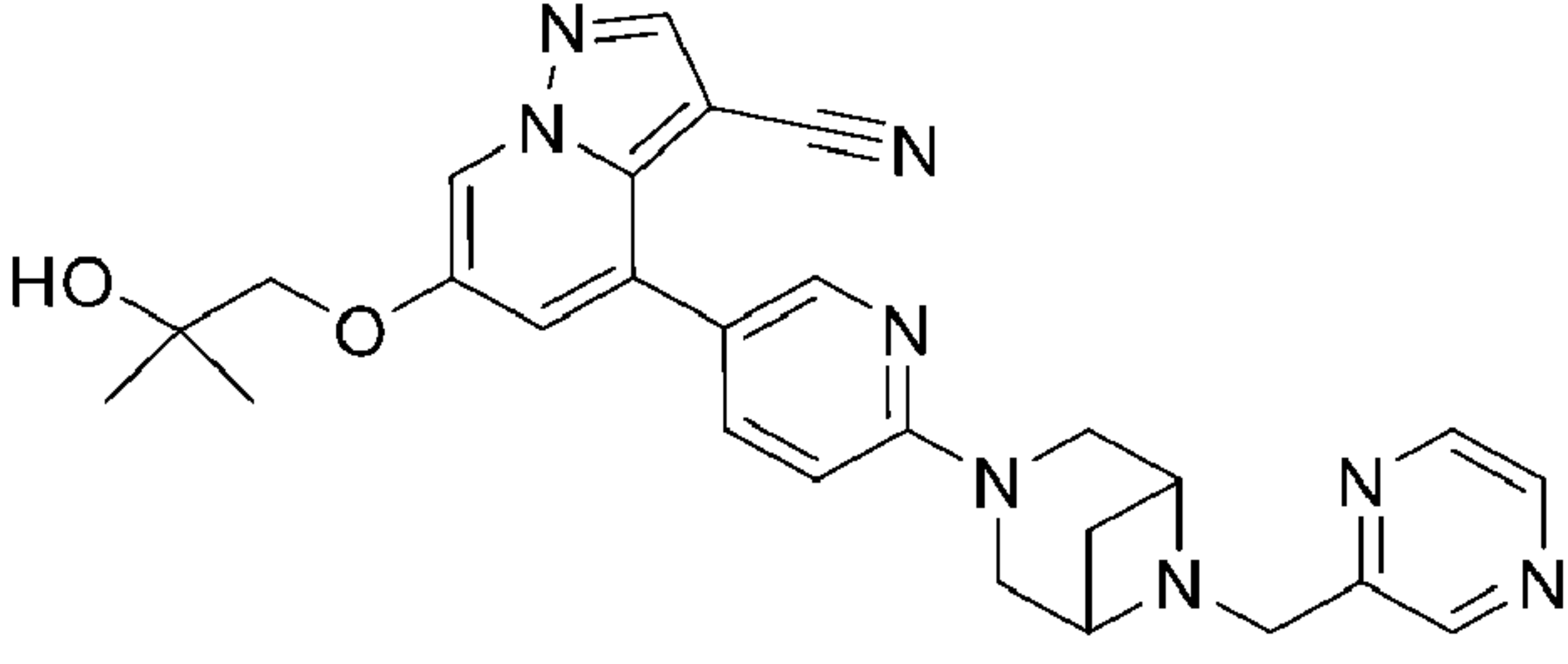
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；30.1 mg，0.0631 mmol)及DIEA (27.5 μL，0.158 mmol)於DCM (631 μL)中的懸浮液在環境溫度下攪拌5分鐘。反應混合物依序用4-甲氧基吡啶甲醛(8.65 mg，0.0631 mmol)及NaBH(AcO)₃ (26.7 mg，0.126 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌3天。所得懸浮液用最少量的DCM稀釋，接著逐滴添加

MeOH直至混合物變得均勻。DCM/MeOH溶液直接藉由二氧化矽層析(使用 0-100% DCM/ 己 烷 、 接 著 0-100% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(27.2 mg，82%產率)。MS (apci) m/z = 526.2 (M+H)。

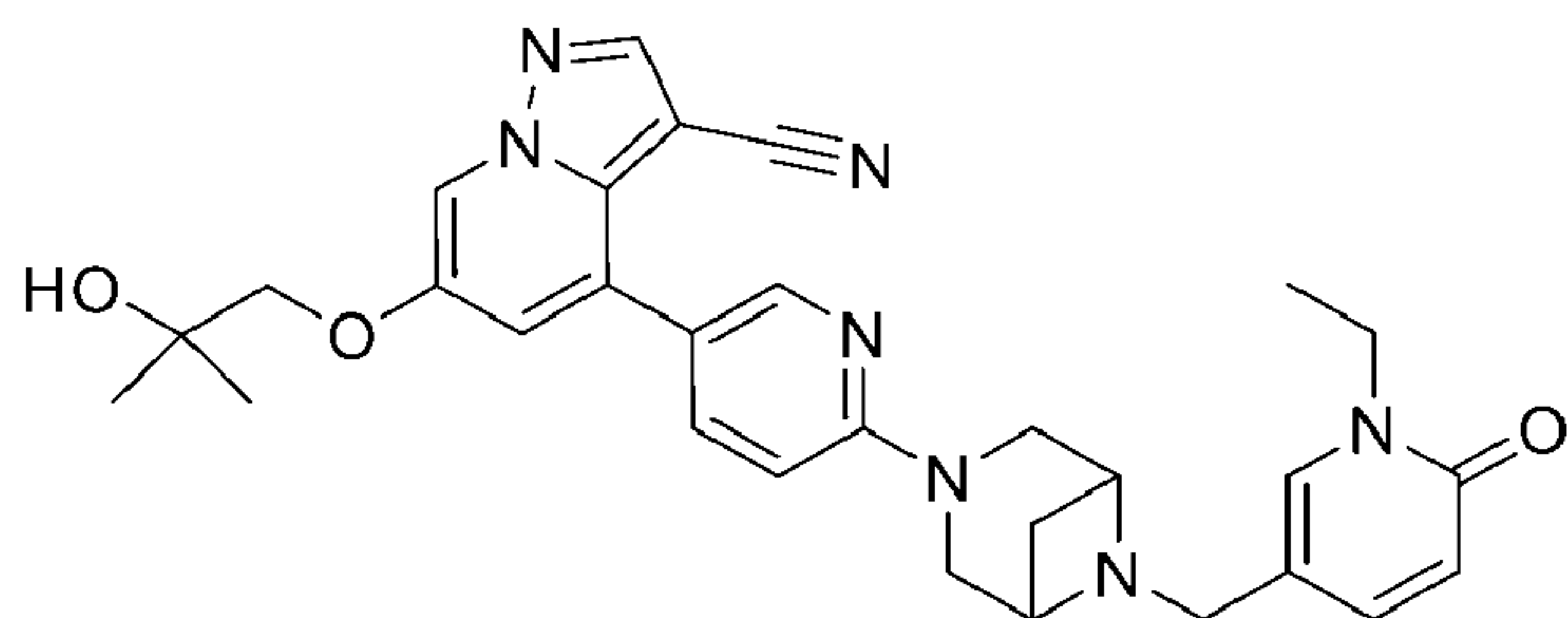
表Z中之化合物係使用與針對**實例330**之製備所述類似的方法、用適當醛置換4-甲氧基吡啶甲醛來製備及處理。藉由LCMS監測反應完成，且同樣，相應地調整反應持續時間。如下分離出標題化合物：利用適當梯度溶離劑直接層析純化或在標記(*)的情況下，先對反應物進行水處理，隨後用適當溶離劑層析純化，此由以下組成：用DCM稀釋、用飽和NaHCO_{3(aq)}萃取、有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥、過濾，及真空濃縮。

表Z

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
331		4-(6-(6-(4-(二 氟 甲 氧 基) 苯 甲 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基)-6-(2-羥基-2-甲 基 丙 氧 基) 吡 啶 并 [1,5-a]吡 啶-3-甲 腈	561.2 (M+H)
332		6-(2-羥基-2-甲基丙 氧 基)-4-(6-(6-((6- 甲 基 吡 啶 -3-基)甲 基)-3,6-二 氮 雜 雙 環 [3.1.1]庚-3-基)吡 啶 -3-基)吡 啶 并 [1,5-a] 吡 啶-3-甲 腈	510.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
333		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((4-(三氟甲基)噻唑-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	570.2 (M+H)
334		4-(6-(6-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	524.2 (M+H)
335		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	500.2 (M+H)
336		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(吡嗪-2-基甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	497.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
337		4-(6-(6-((6-乙氧基-5-氟吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-2-基)-2-氟吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	558.3 (M+H)
338		4-(6-(6-((2,6-二甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	556.3 (M+H)
339		4-(6-(6-((5,6-二甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-2-基)-5-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	556.3 (M+H)

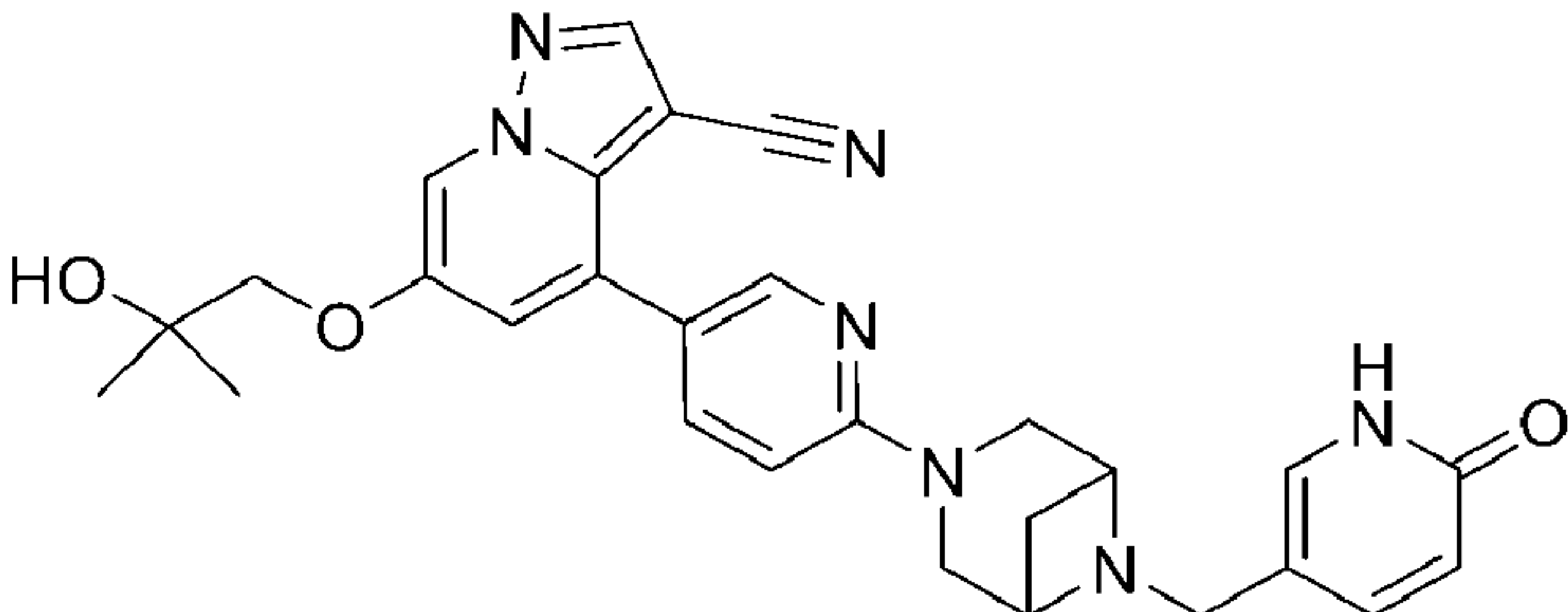
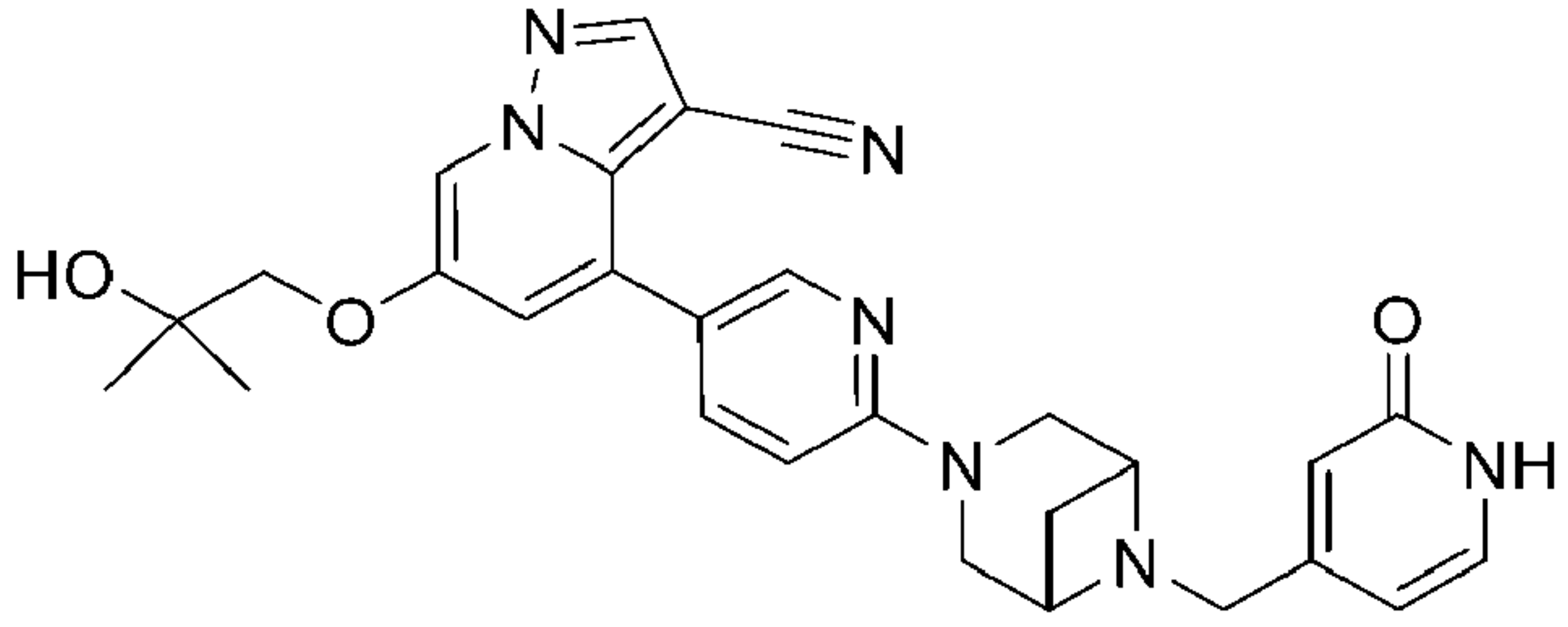
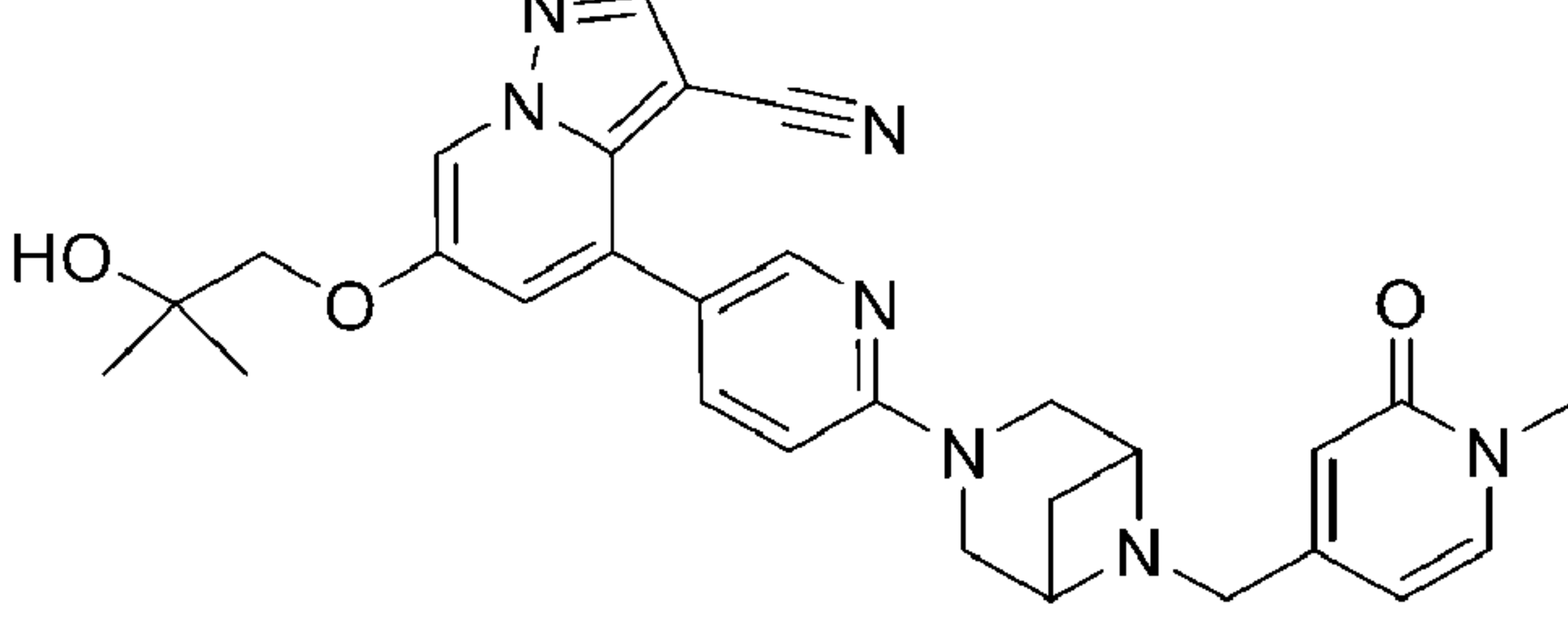
實例340

4-(6-(6-((1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

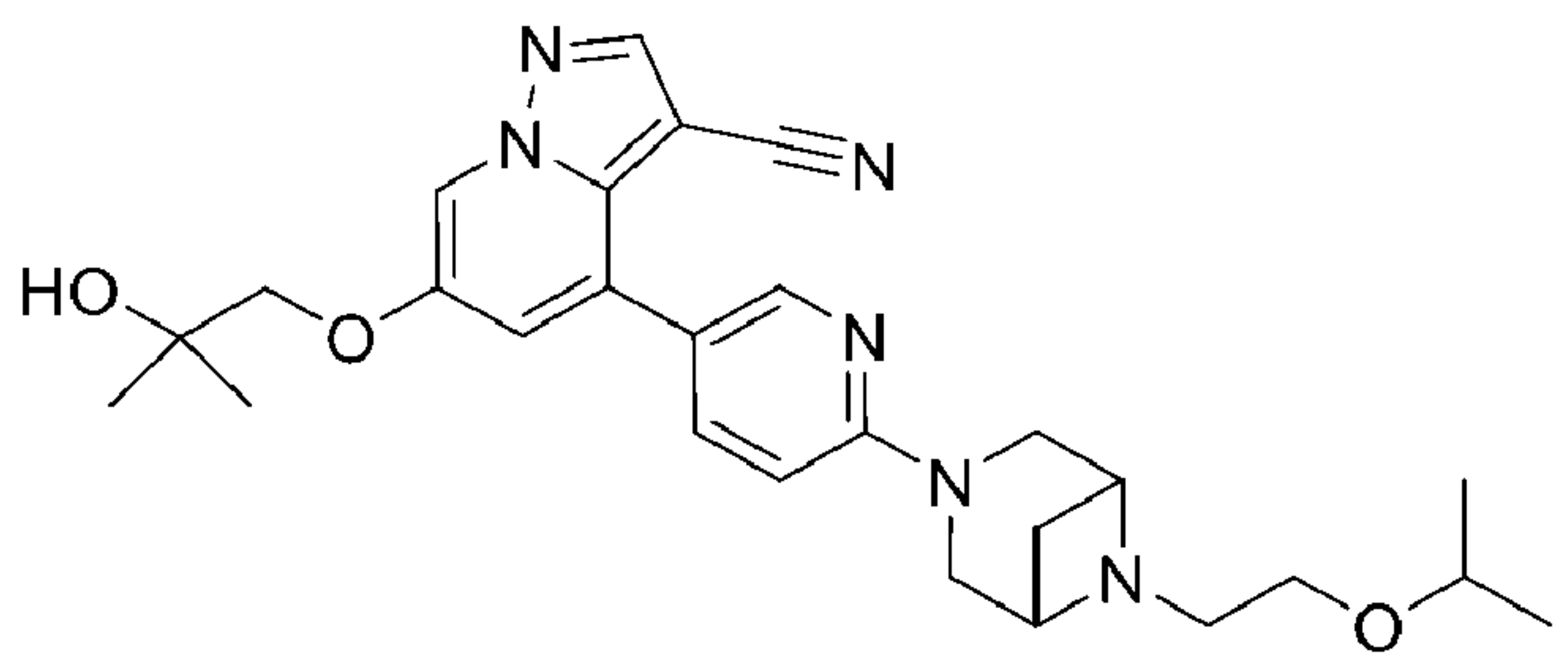
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；50 mg，0.105 mmol)於DCM (524 μ L)及TEA (43.8 μ L，0.314 mmol)中的溶液在環境溫度下攪拌5分鐘。反應混合物依序用1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(23.7 mg，0.157 mmol)及NaBH(AcO)₃ (44.4 mg，0.209 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，引入額外的1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛及NaBH(AcO)₃。反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。所得懸浮液用DCM (1 mL)稀釋且用水(3 x 1 mL)洗滌。合併之水性萃取物用DCM (1 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，通過PS玻璃料且真空濃縮以移除大部分溶劑(剩餘約1 mL)。用庚烷(1 mL)稀釋溶液以形成懸浮液。真空過濾懸浮液，用額外的庚烷(3 x 1 mL)沖洗。收集固體且風乾，得到標題化合物(9.2 mg，16%產率)。MS (apci) m/z = 540.3 (M+H)。

表AA中之化合物係使用與針對**實例340**之製備所述類似的方法、用適當醛置換1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛來製備、處理及純化。藉由LCMS監測反應完成，且同樣，相應地調整反應持續時間。使用庚烷或MTBE作為沖洗溶劑，在過濾之後純淨地分離出標題化合物。

表AA

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
341		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙 氧 基)-4-(6-(6-((6- 側 氧基-1,6-二氫吡啶-3- 基)甲基)-3,6-二氮雜 雙環 [3.1.1]庚-3- 基) 吡 啶 -3- 基)吡 啶 并 [1,5-a]吡啶-3-甲腈	512.3 (M+H)
342		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙 氧 基)-4-(6-(6-((2- 側 氧基-1,2-二氫吡啶-4- 基)甲基)-3,6-二氮雜 雙環 [3.1.1]庚-3- 基) 吡 啶 -3- 基)吡 啶 并 [1,5-a]吡啶-3-甲腈	512.3 (M+H)
343		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙 氧 基)-4-(6-(6-((1- 甲 基-2-側氧基-1,2-二氫 吡啶-4-基)甲基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚- 3-基)吡啶-3-基)吡啶 并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	526.2 (M+H)

實例344

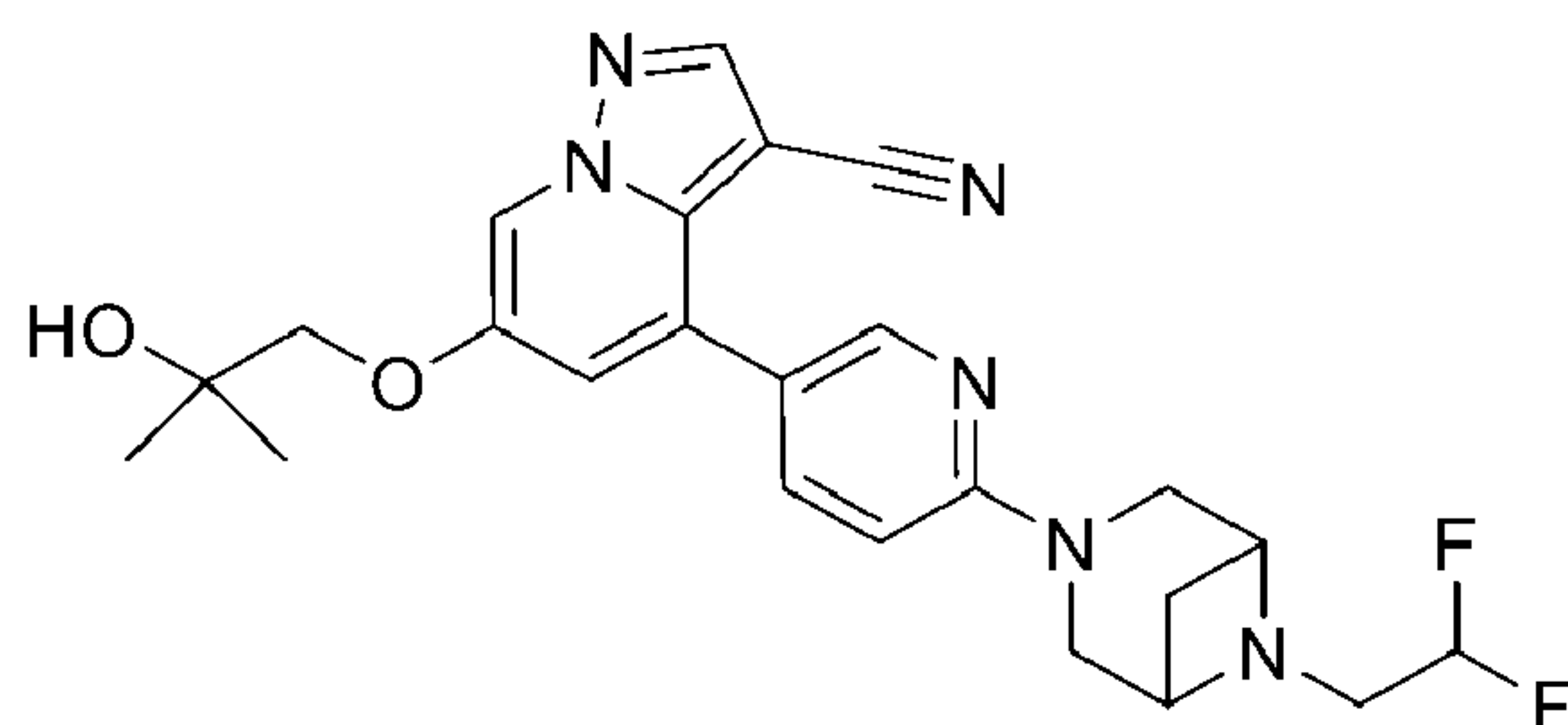


6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(2-異丙氧基乙基)-3,6-二氮雜雙環
[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙

氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；20 mg，0.0419 mmol)於DMSO (419 μ L)中的溶液用2-(2-溴乙氧基)丙烷(21.0 mg，0.126 mmol)及TEA (28.4 μ L，0.209 mmol)處理。所得混合物在50℃攪拌16小時，接著在70℃攪拌額外16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(6.1 mg，28%產率)。MS (apci) m/z = 491.3 (M+H)。

實例345

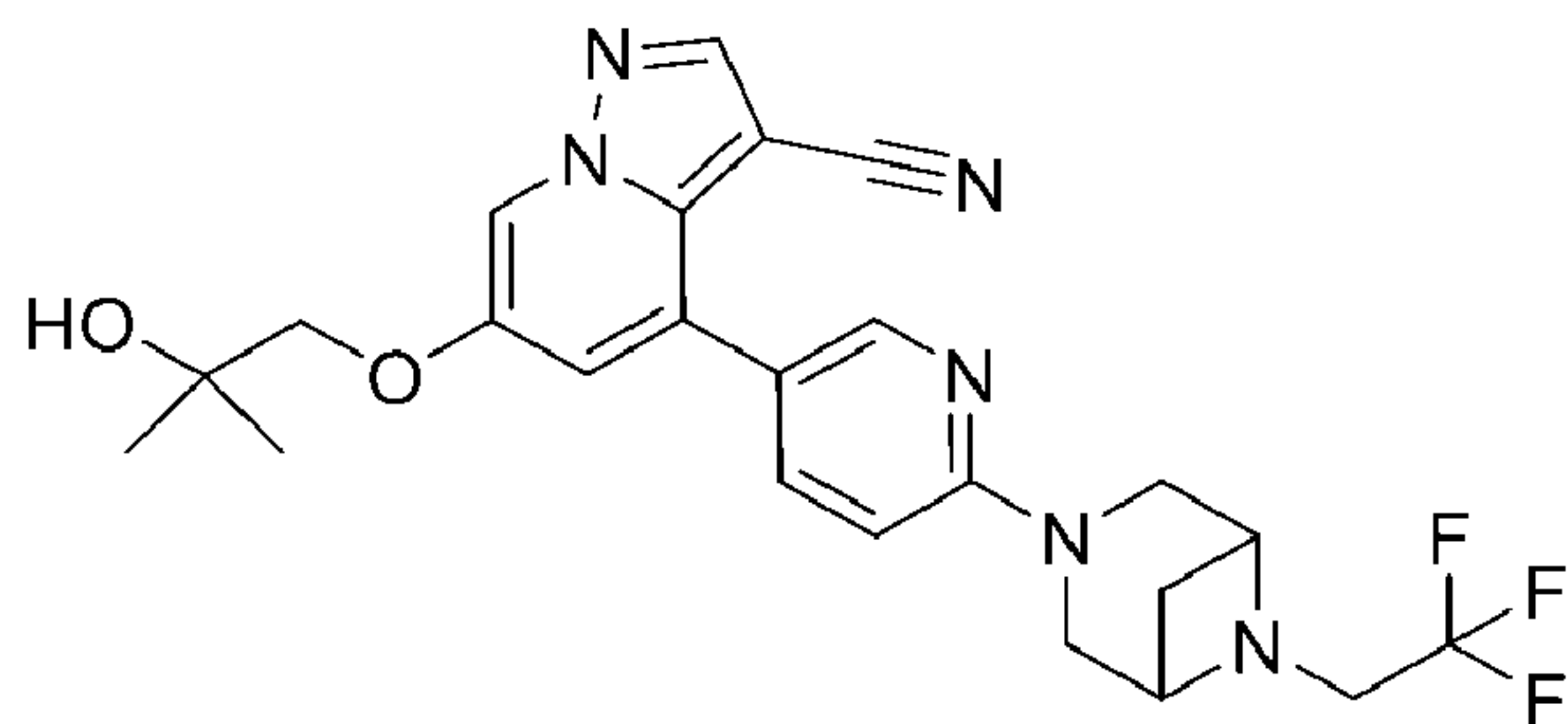


4-(6-(6-(2,2-二氟乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；31.3 mg，0.0656 mmol)於DMF (656 μ L)中的溶液用DIEA (57.1 μ L，0.328 mmol)處理且在環境溫度下攪拌15分鐘。添加三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(70.2 mg，0.328 mmol)，且在環境溫度下攪拌混合物1小時。所得混合物用Et₂O (40 mL)稀釋且用水(3 x 10 mL)洗滌。有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，經由Celite® 545墊真空過濾且真空濃縮。將殘餘物溶解於最少量的DCM中，且接著逐滴添加MeOH以產生均勻溶液，藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-100% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(9.1 mg，30%產率)。MS (apci) m/z

= 469.2 (M+H)。

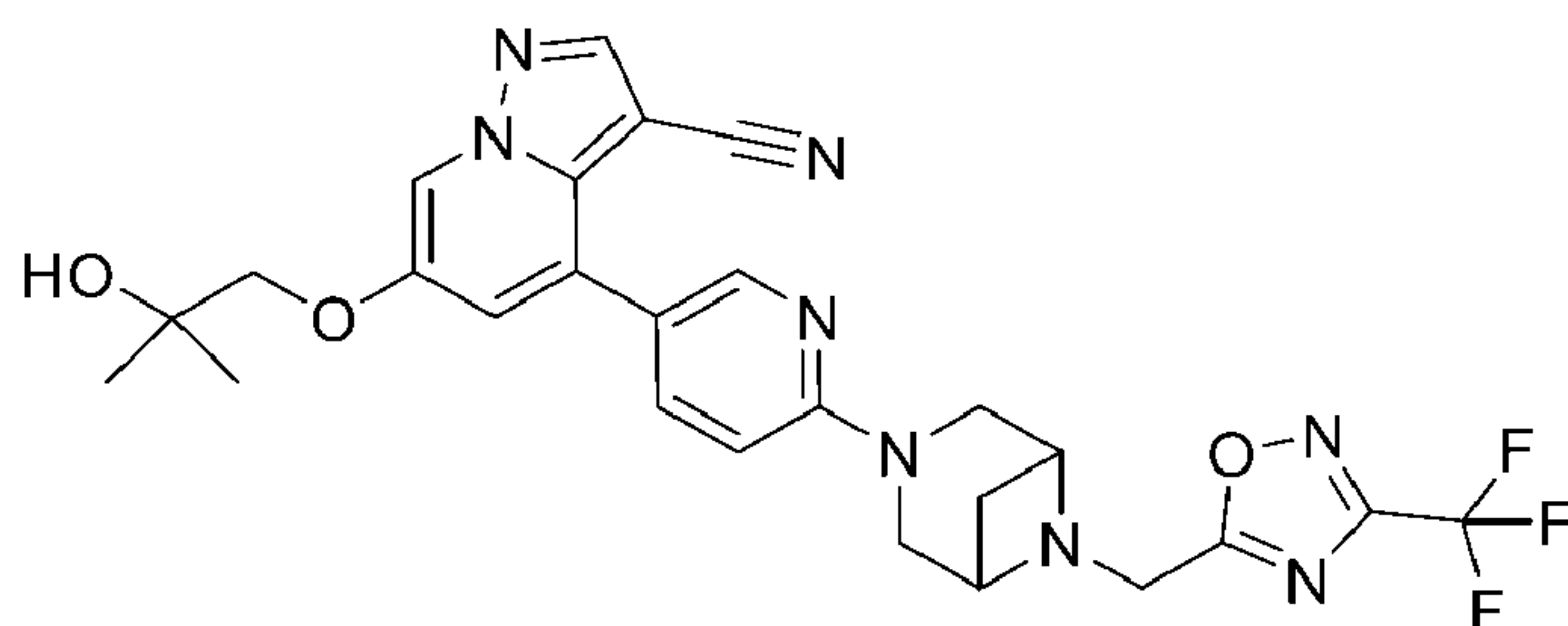
實例346



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(2,2,2-三氟乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈

標題化合物(17.6 mg，51%產率)係使用與針對**實例345**所述類似的程序、處理及純化、用三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯置換三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯來製備。MS (apci) m/z = 487.2 (M+H)。

實例347

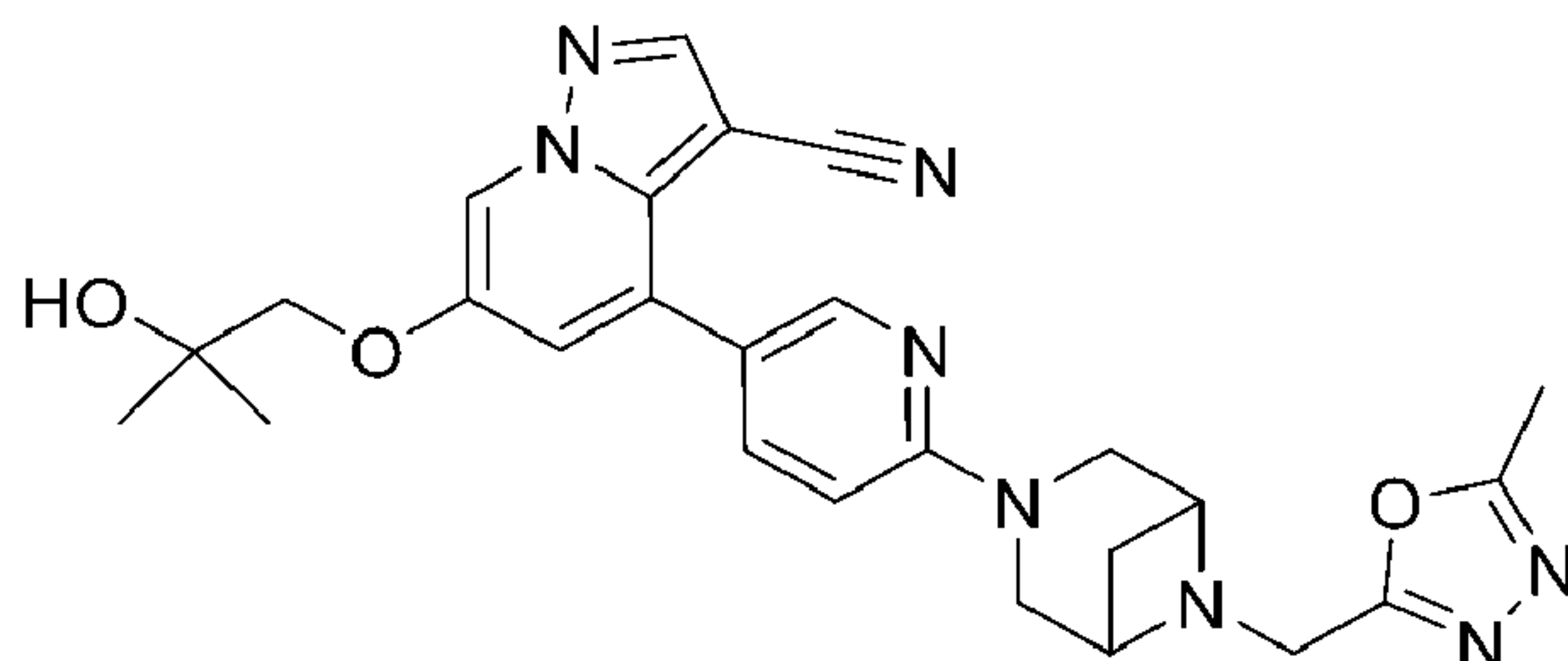


6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P43**；33.2 mg，0.0695 mmol)於DMF(695 μ L)中的溶液用DIEA (60.6 μ L，0.348 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌15分鐘，隨後添加5-(氯甲基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(64.9 mg，0.348 mmol)。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時之後，反應混合物用Et₂O (40 mL)稀釋，接著用水(3 x 10 mL)萃取。有機萃取

物經無水 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥，經由Celite® 545墊真空過濾且真空濃縮。殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-100% (2% NH_4OH /20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(22.2 mg，58%產率)。MS (apci) $m/z = 555.2$ (M+H)。

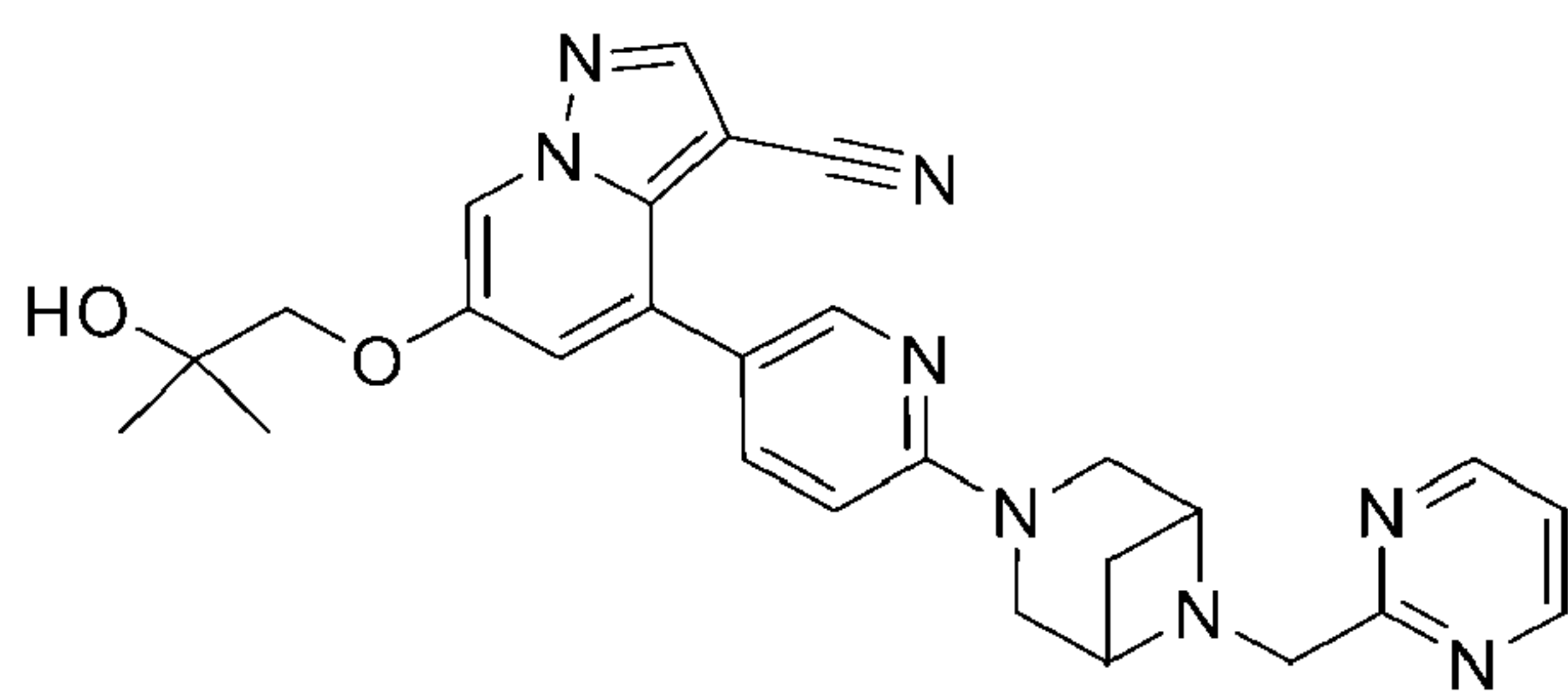
實例348



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；20 mg，0.0419 mmol)於DMSO (837.9 μL)中的溶液用 $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (54.60 mg，0.1676 mmol)及2-(氯甲基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(5.553 mg，0.04189 mmol)處理。所得混合物在50℃攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，使反應混合物分配於DCM (1 mL)與水(5 mL)之間，且接著用DCM (3 x 5 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(5 mL)洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-60% (2% NH_4OH /20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(10.06 mg，46%產率)。MS (apci) $m/z = 501.2$ (M+H)。

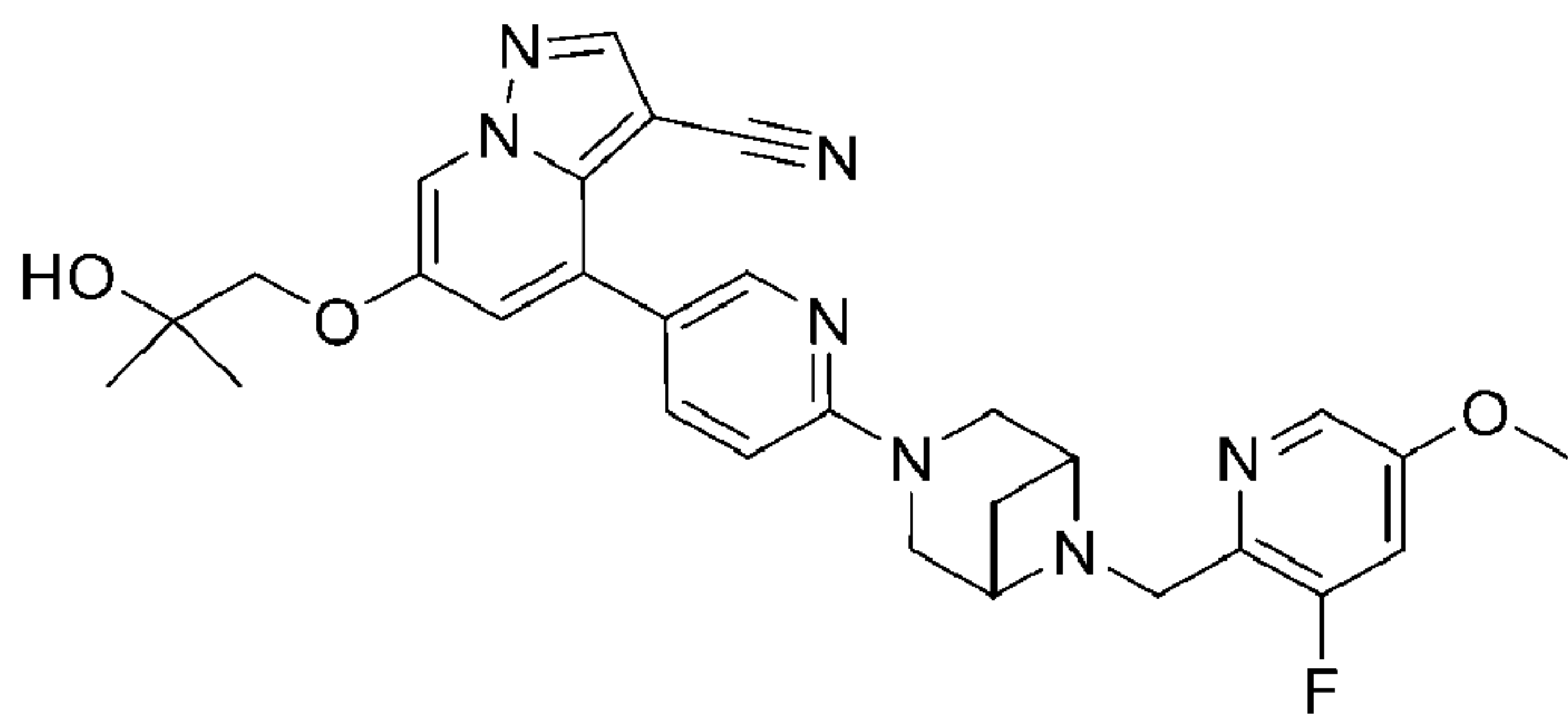
實例349



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(嘓啶-2-基甲基)-3,6-二氮雜雙環
[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；40 mg，0.084 mmol)於DMF (170 μ L)中的溶液用2-(氯甲基)嘧啶鹽酸鹽(0.015 g，0.092 mmol)及TEA (58 μ L，0.42 mmol)處理。所得混合物在50 $^{\circ}$ C攪拌隔夜，接著在70 $^{\circ}$ C再攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，將反應混合物傾入水(2 mL)中，且劇烈攪拌。所得懸浮液經由耐綸膜真空過濾，用水(2 mL)及Et₂O (2 mL)沖洗固體。水沖洗液通過過濾器且自固體頂部傾析出Et₂O之後(約5分鐘)，將固體溶解於EtOAc/MeOH中且真空濃縮，得到標題化合物(30 mg，66%產率)。MS (apci) m/z = 497.2 (M+H)。

實例350

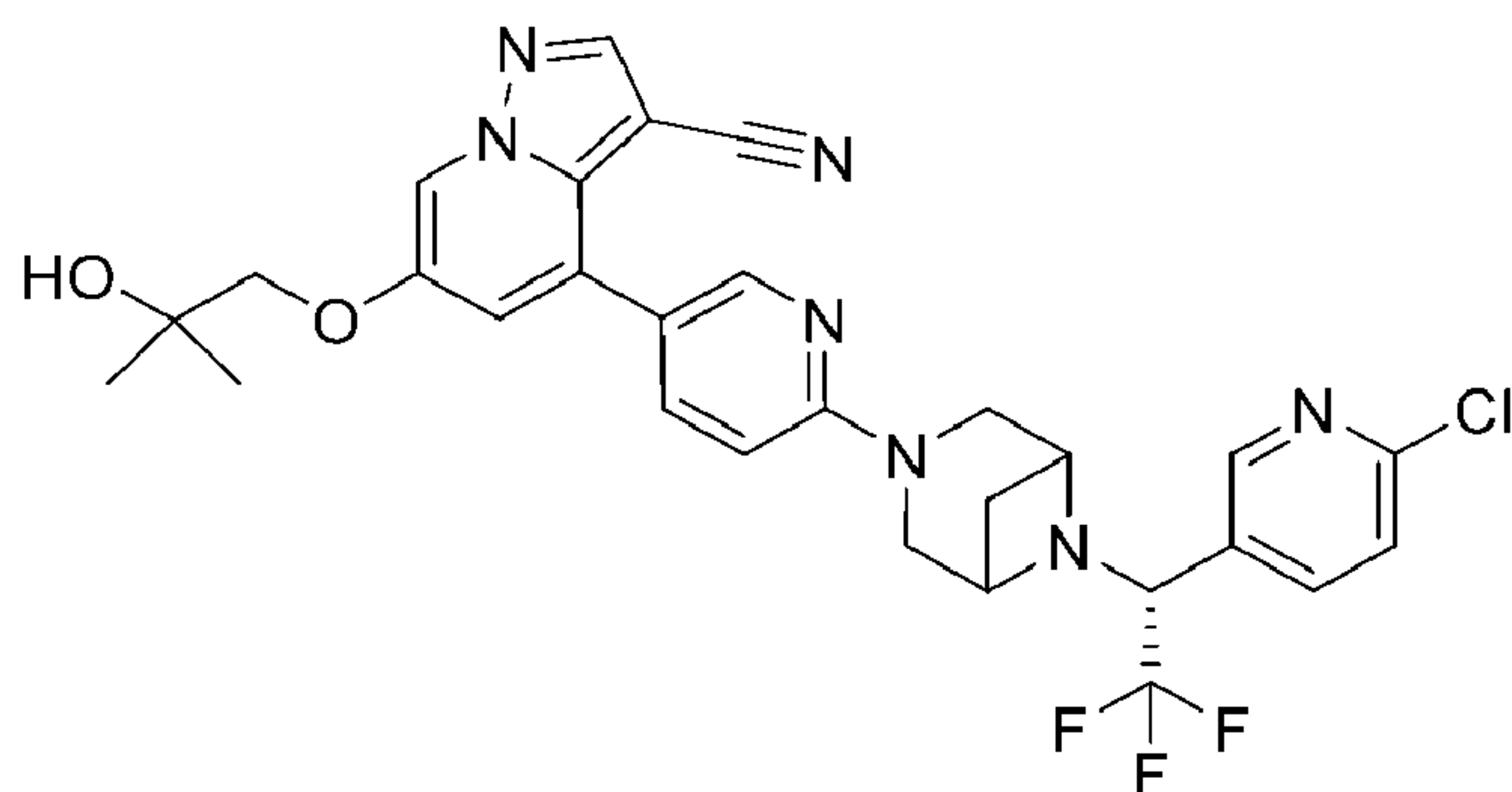


4-(6-(6-((3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；25.2 mg，0.0528

mmol)及甲磺酸(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)甲酯(43.5 mg, 0.185 mmol)於DMSO (500 μ L)中的溶液用DIEA (46.0 μ L, 0.264 mmol)處理。所得混合物在70°C溫度下攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由C18逆相層析(使用5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併，用4:1 DCM:iPrOH稀釋，且接著用飽和NaHCO_{3(aq)}萃取。有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(9.5 mg, 33%產率)。MS (apci) m/z = 544.3 (M+H)。

實例351

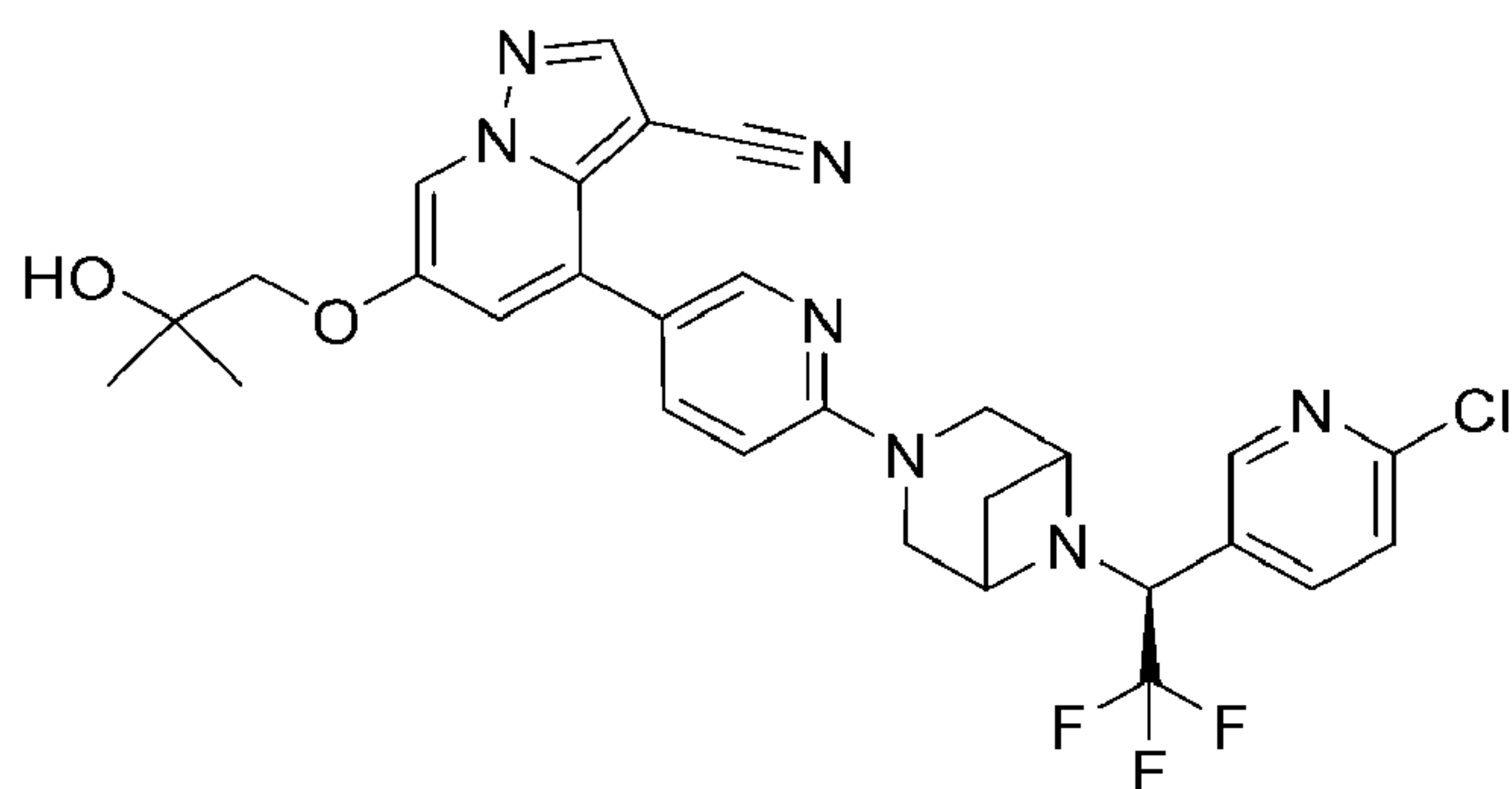


4-(6-(6-((R)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脞

(S)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(43.2 mg, 0.204 mmol)及二甲基吡啶(25.1 μ L, 0.216 mmol)於ACN (500 μ L)中的混合物在-42°C(乾冰/ACN冷卻浴)下攪拌10分鐘。冷混合物緩慢地用Tf -O-Tf (35.3 μ L, 0.210 mmol)處理。所得混合物在-42°C攪拌1小時，隨後引入4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脞(**中間物P44**; 50 mg, 0.124 mmol)及DIEA (43.2 μ L, 0.358 mmol)於DMA (500 μ L)中的溶液。在環境溫度下攪拌18小時

之後，反應混合物直接藉由逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，隨後藉由第二次二氧化矽層析(0-100% DCM/己烷、接著0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(22 mg，30%產率)。MS (apci) m/z = 598.2 (M+H)。

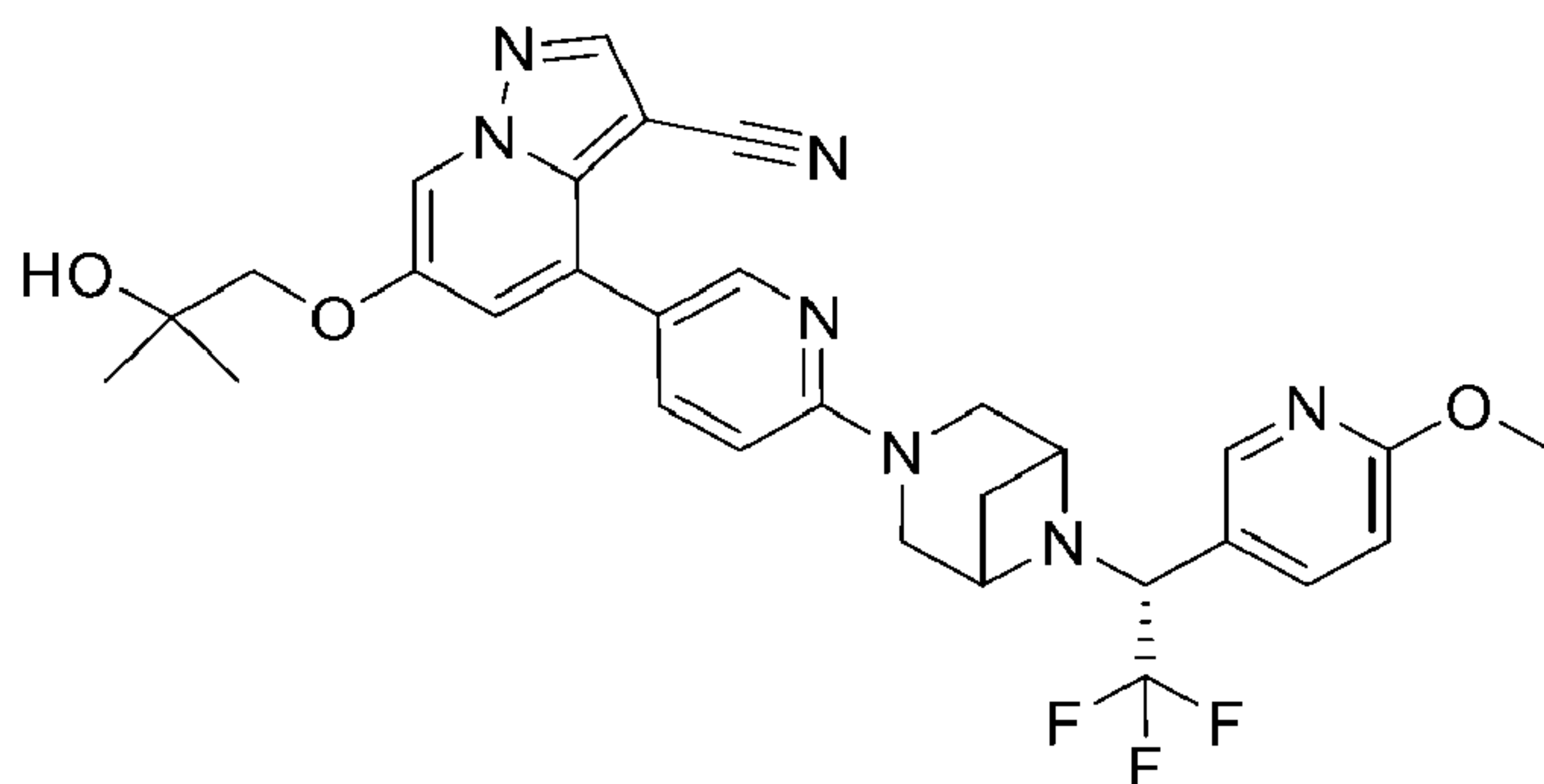
實例352



4-(6-(6-((S)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(41 mg，56%產率)係使用與針對**實例351**所述類似的程序、用(R)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇置換(S)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇來製備、處理及純化。MS (apci) m/z = 598.2 (M+H)。

實例353

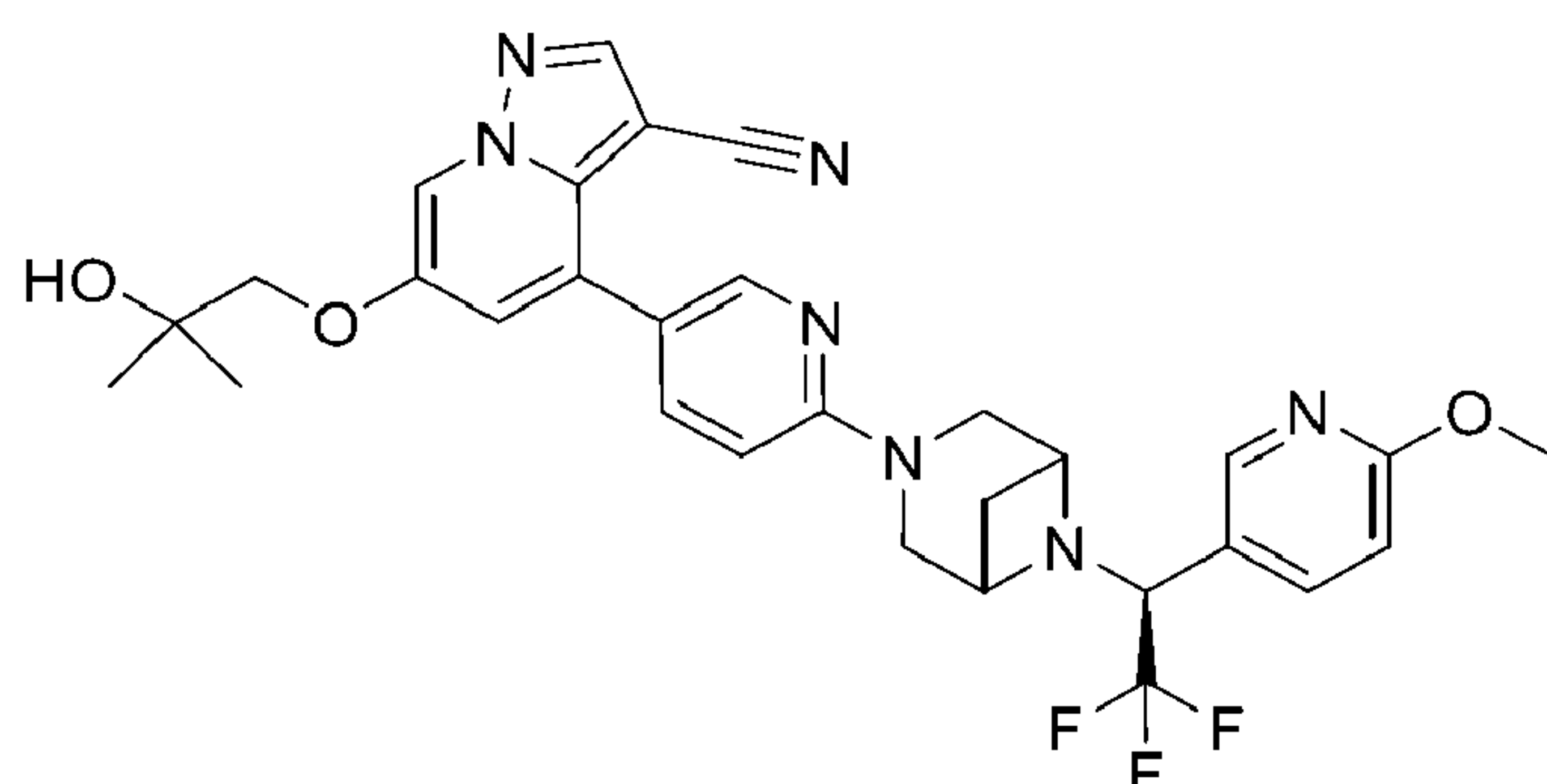


6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((R)-2,2,2-三氟-1-(6-甲氧基吡啶-

3-基)乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(6-((R)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例351** ; 50 mg , 0.124 mmol)於MeOH (500 μ L)中的溶液用30 wt% NaOMe之MeOH溶液(31.1 μ L , 0.167 mmol)處理, 接著在70°C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後, 反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化, 得到標題化合物(18 mg , 91%產率)。MS (apci) m/z = 594.2 (M+H)。

實例354

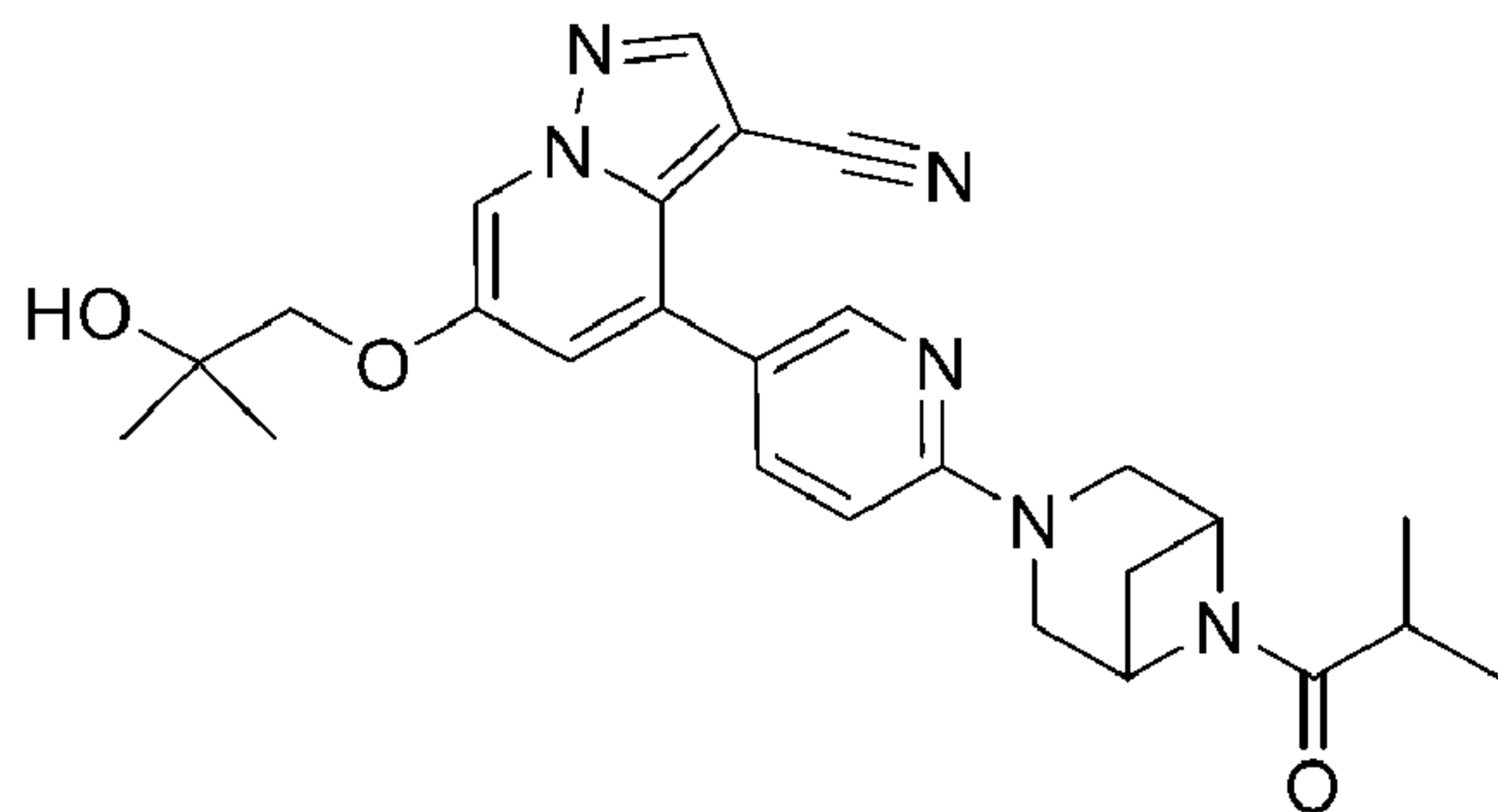


6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((S)-2,2,2-三氟-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(7.42 mg , 75%產率)係使用與針對實例353所述類似的程序、用4-(6-(6-((S)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例352**)置換4-(6-(6-((R)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。

[1,5-a]吡啶-3-甲腈來製備、處理及純化。MS (apci) $m/z = 594.25$ (M+H)。

實例355

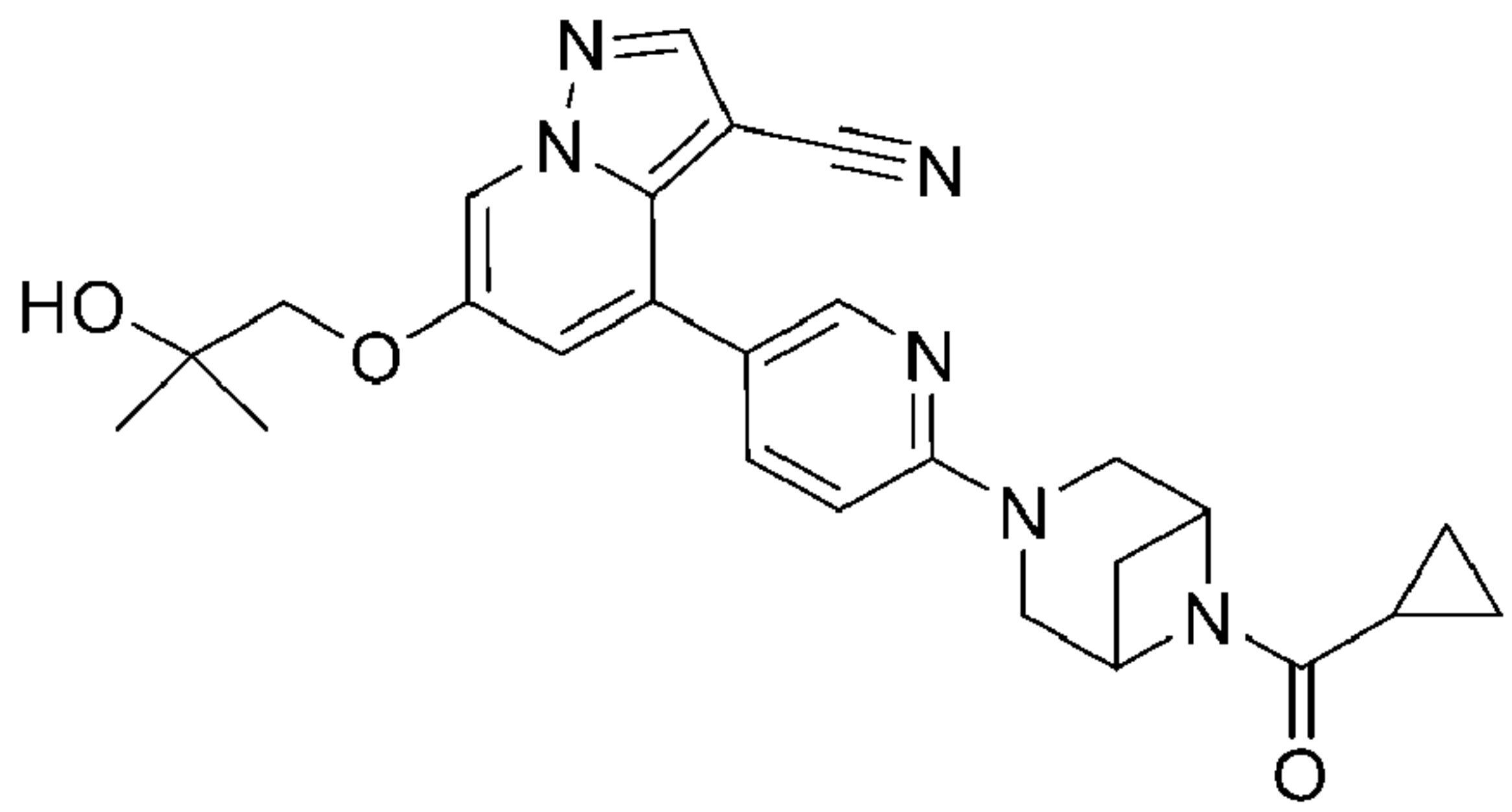
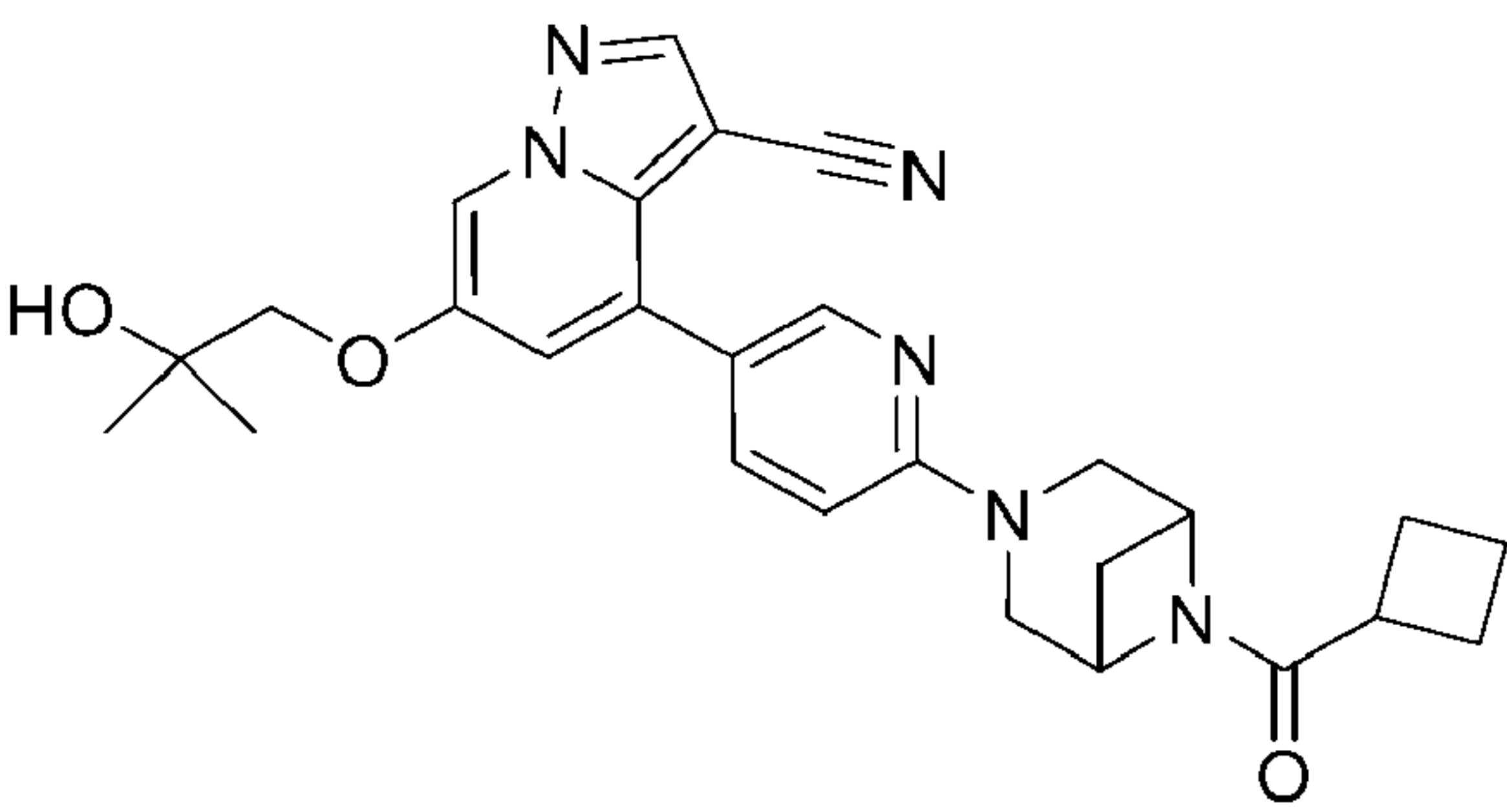
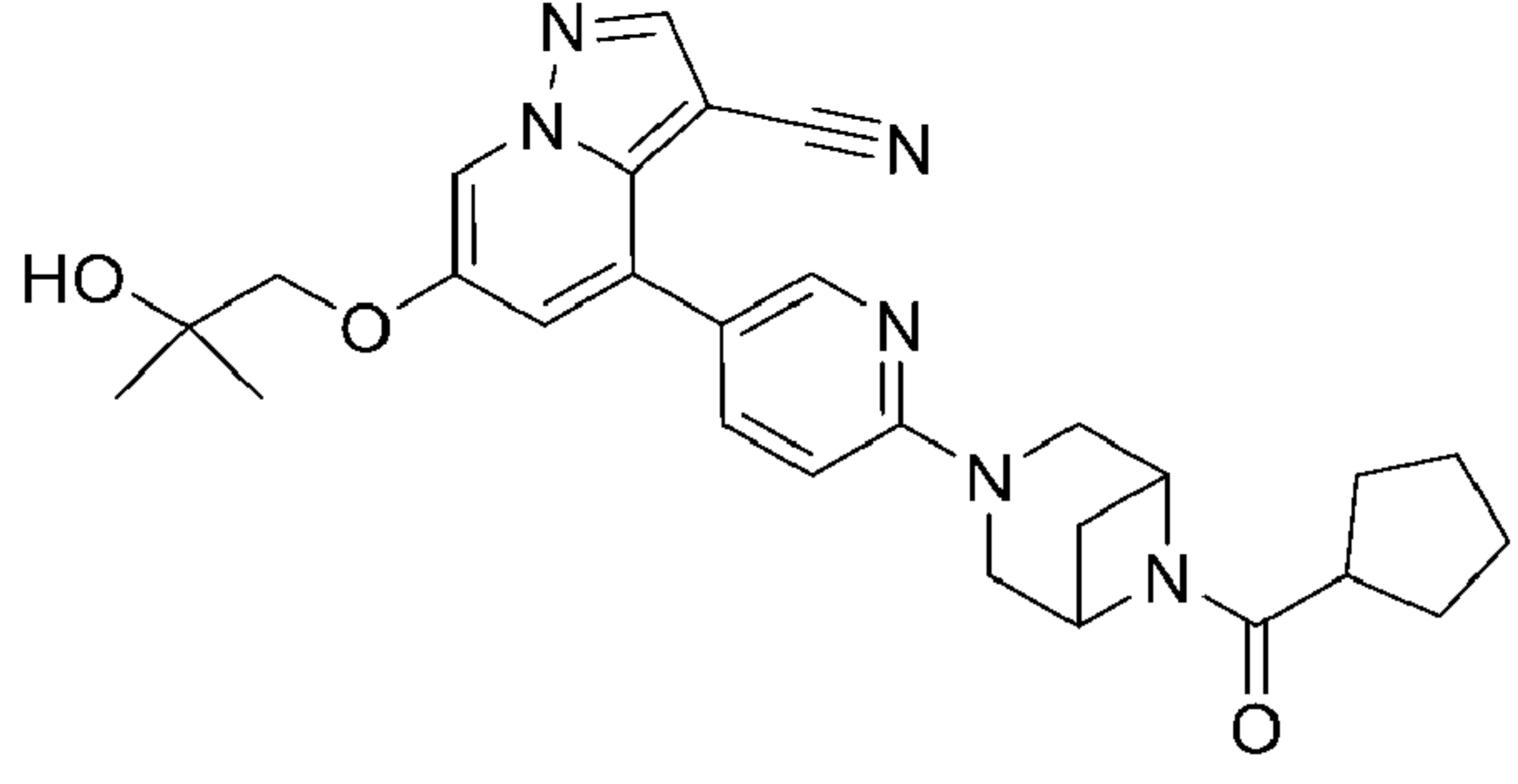
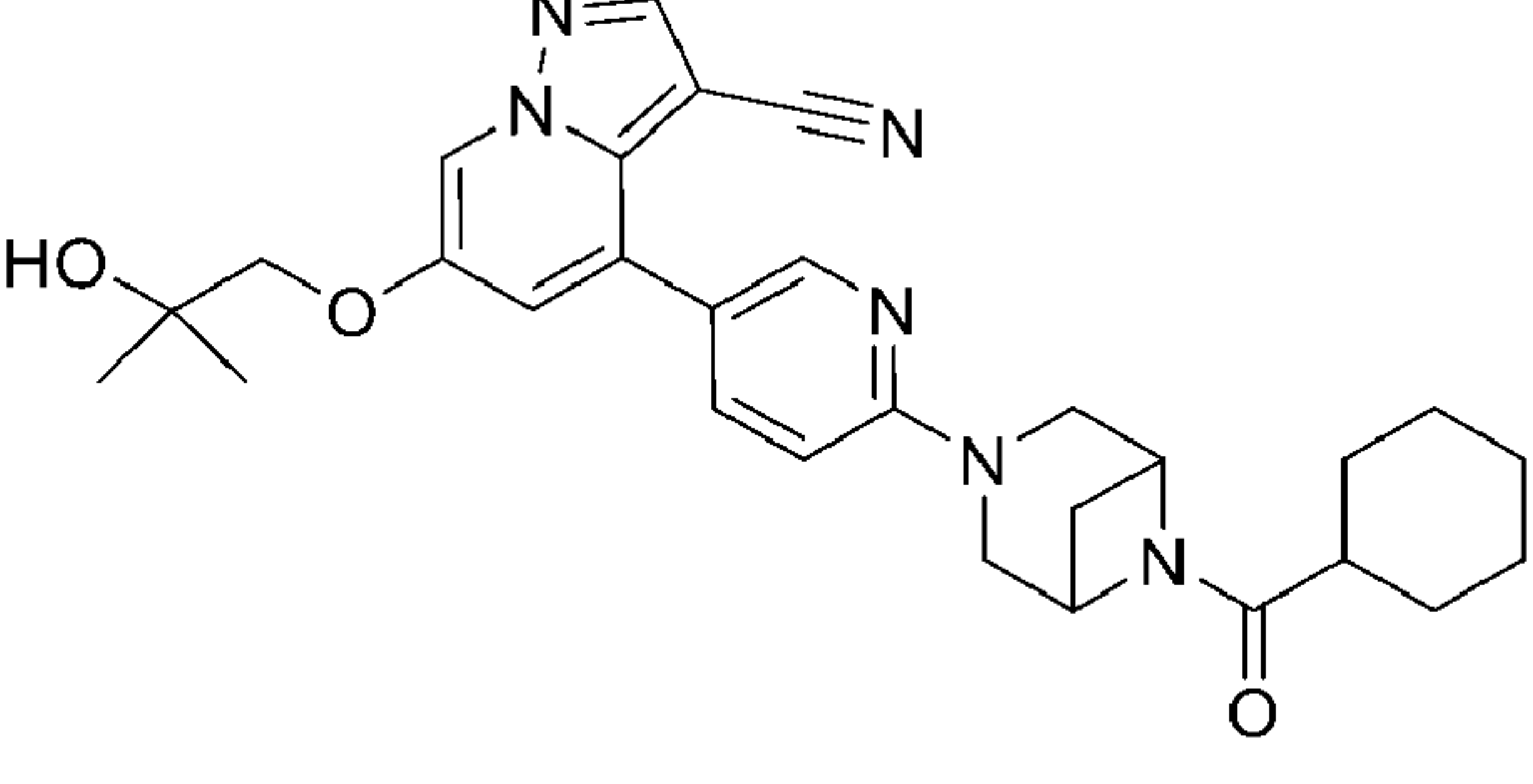
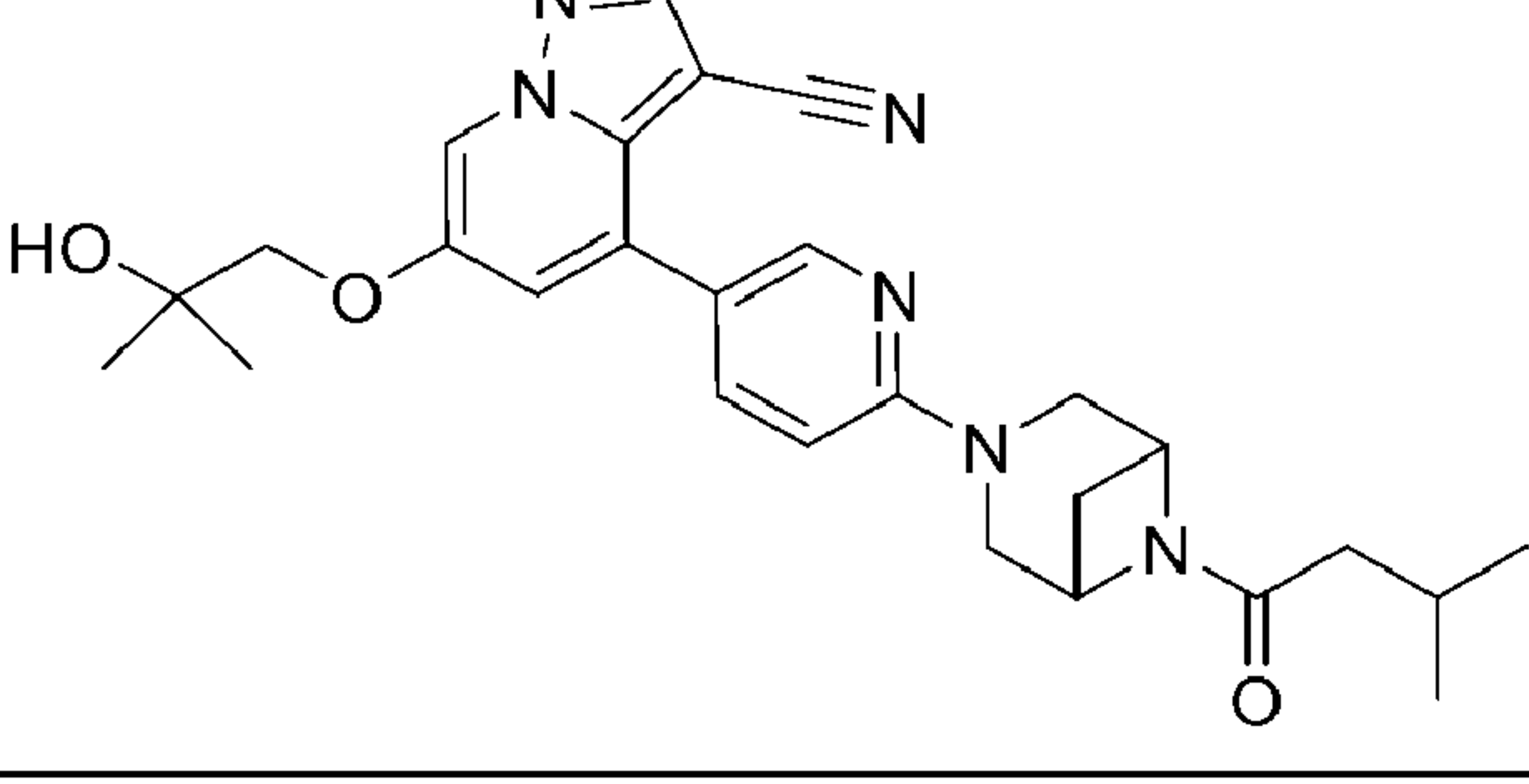


6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-異丁醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

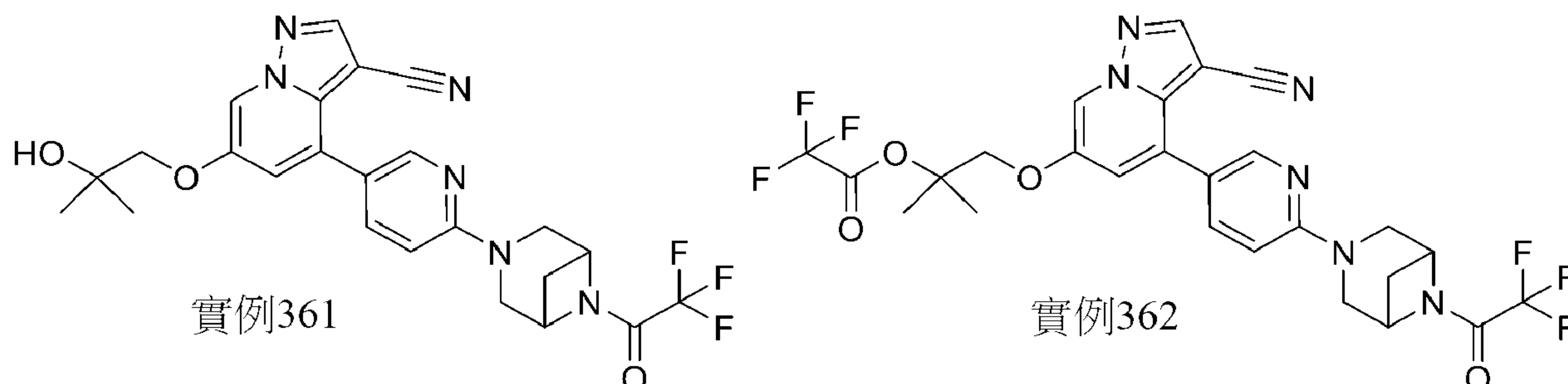
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；20 mg，0.0419 mmol)及DIEA (36.5 μ L，0.209 mmol)於DCM (209 μ L)中的混合物用異丁醯氯(4.91 mg，0.0461 mmol)處理，且混合物在環境溫度下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物，接著藉由二氧化矽層析(使用50-100% EtOAc/己烷、接著0-20% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(9.31 mg，47%產率)。MS (apci) $m/z = 475.2$ (M+H)。

表BB中之化合物係使用與針對實例355之製備所述類似的方法、用適當酸氯化物置換異丁醯氯來製備及純化。藉由LCMS監測反應完成，且同樣，相應地調整反應持續時間。藉由使用適當梯度溶離劑的層析純化來分離出標題化合物。

表BB

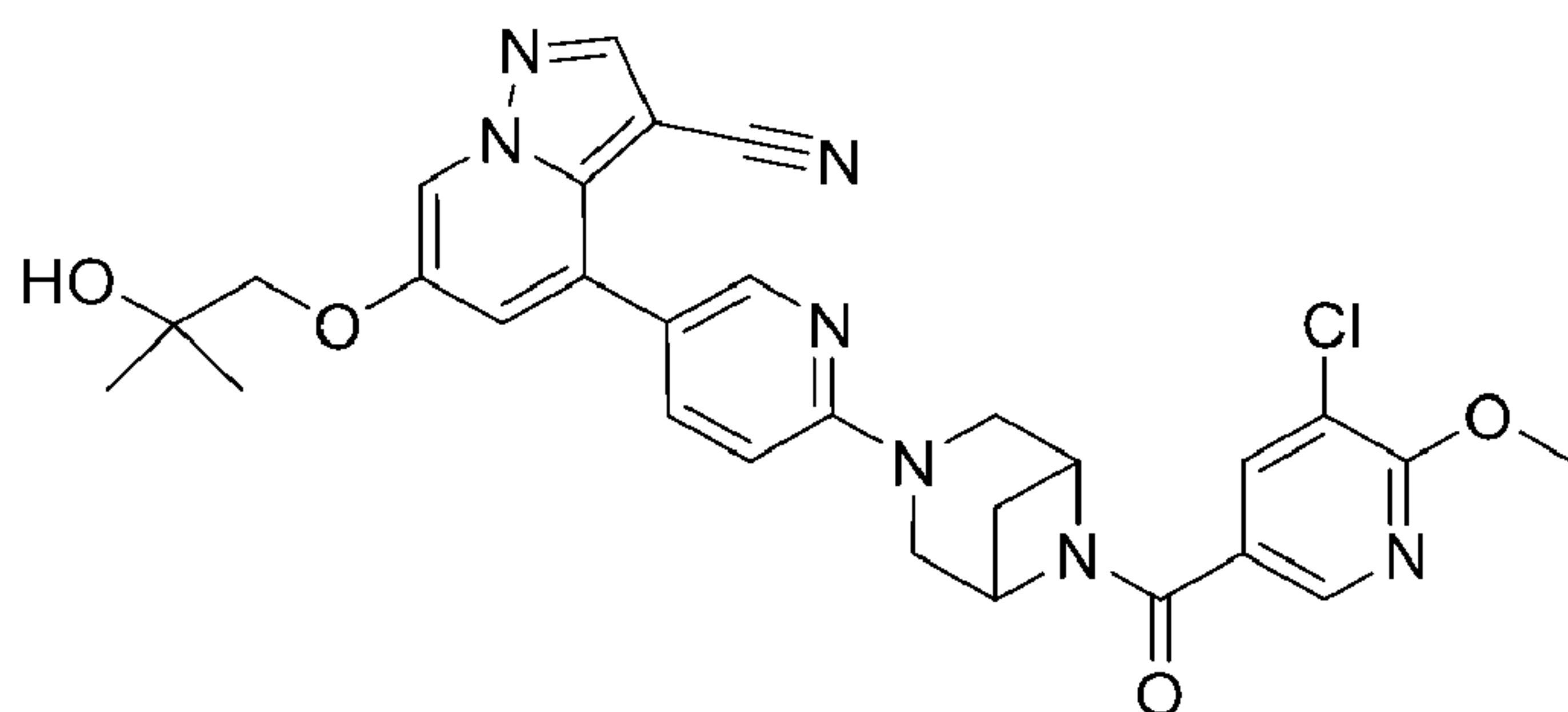
實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
356		4-(6-(6-(環丙羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	473.2 (M+H)
357		4-(6-(6-(環丁烷羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	487.2 (M+H)
358		4-(6-(6-(環戊烷羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	501.3 (M+H)
359		4-(6-(6-(環己基甲醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	515.3 (M+H)
360		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(3-甲基丁醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	489.3 (M+H)

實例361：6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(2,2,2-三氟乙醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈及**實例362**：2,2,2-三氟乙酸1-((3-氰基-4-(6-(6-(2,2,2-三氟乙醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-基酯



4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P43**；50 mg，0.105 mmol)於DCM (524 μ L)中用TEA (43.8 μ L，0.314 mmol)處理。所得懸浮液在冰浴中冷卻，接著用2,2,2-三氟乙酸酐(26.4 mg，0.126 mmol)處理。移除冷卻浴，且反應混合物在環境溫度下攪拌1.5小時。所得混合物直接藉由C18逆相層析(5-90% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，獨立地得到代表起始物質之單偶合及二偶合產物的標題化合物：**實例361**：6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(2,2,2-三氟乙醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(18.3 mg，35%產率)。MS (apci) m/z = 501.2 (M+H)。**實例362**：2,2,2-三氟乙酸1-((3-氰基-4-(6-(6-(2,2,2-三氟乙醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-基酯(26.8 mg，42%產率)。MS (apci) m/z = 597.2 (M+H)。

實例363



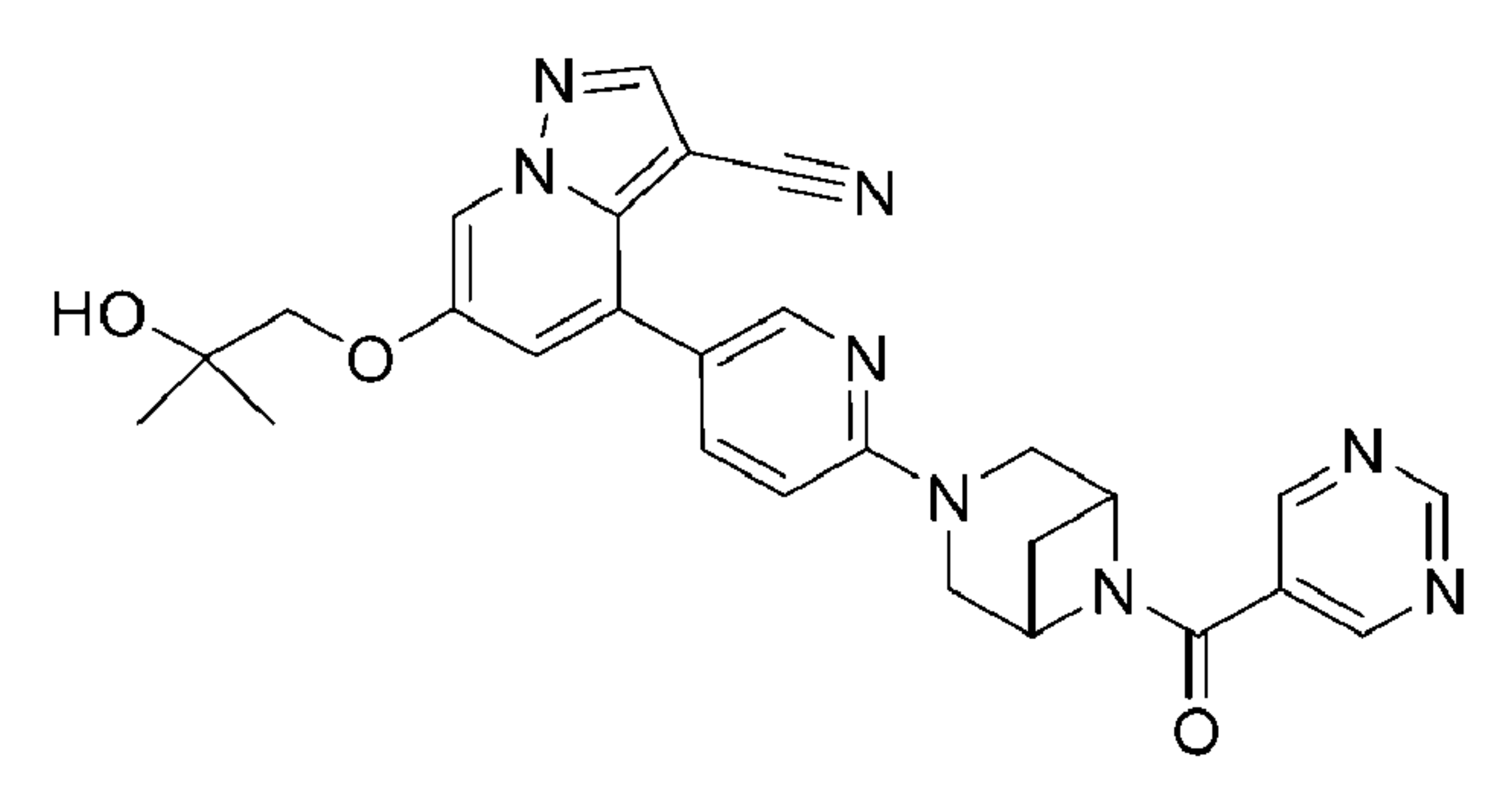
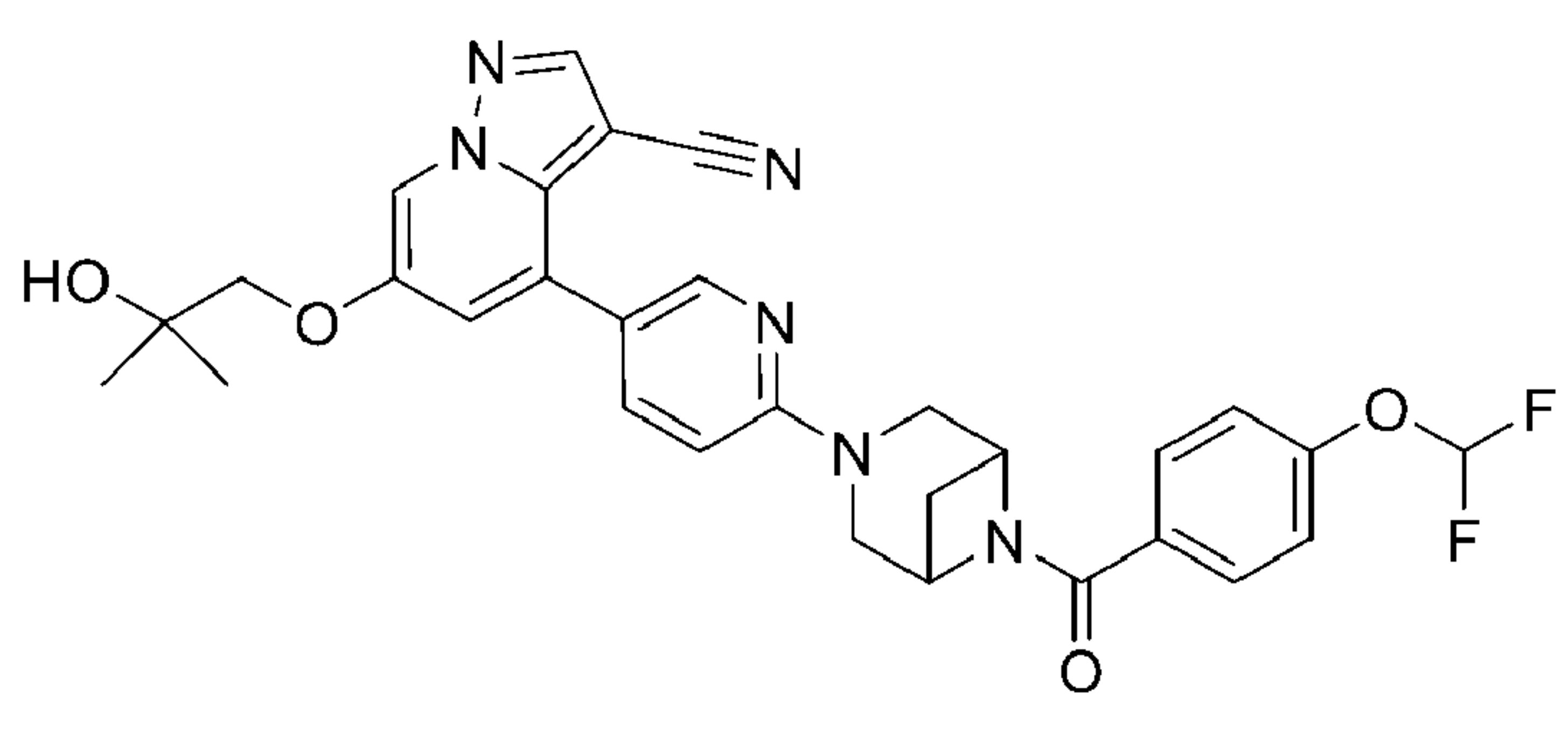
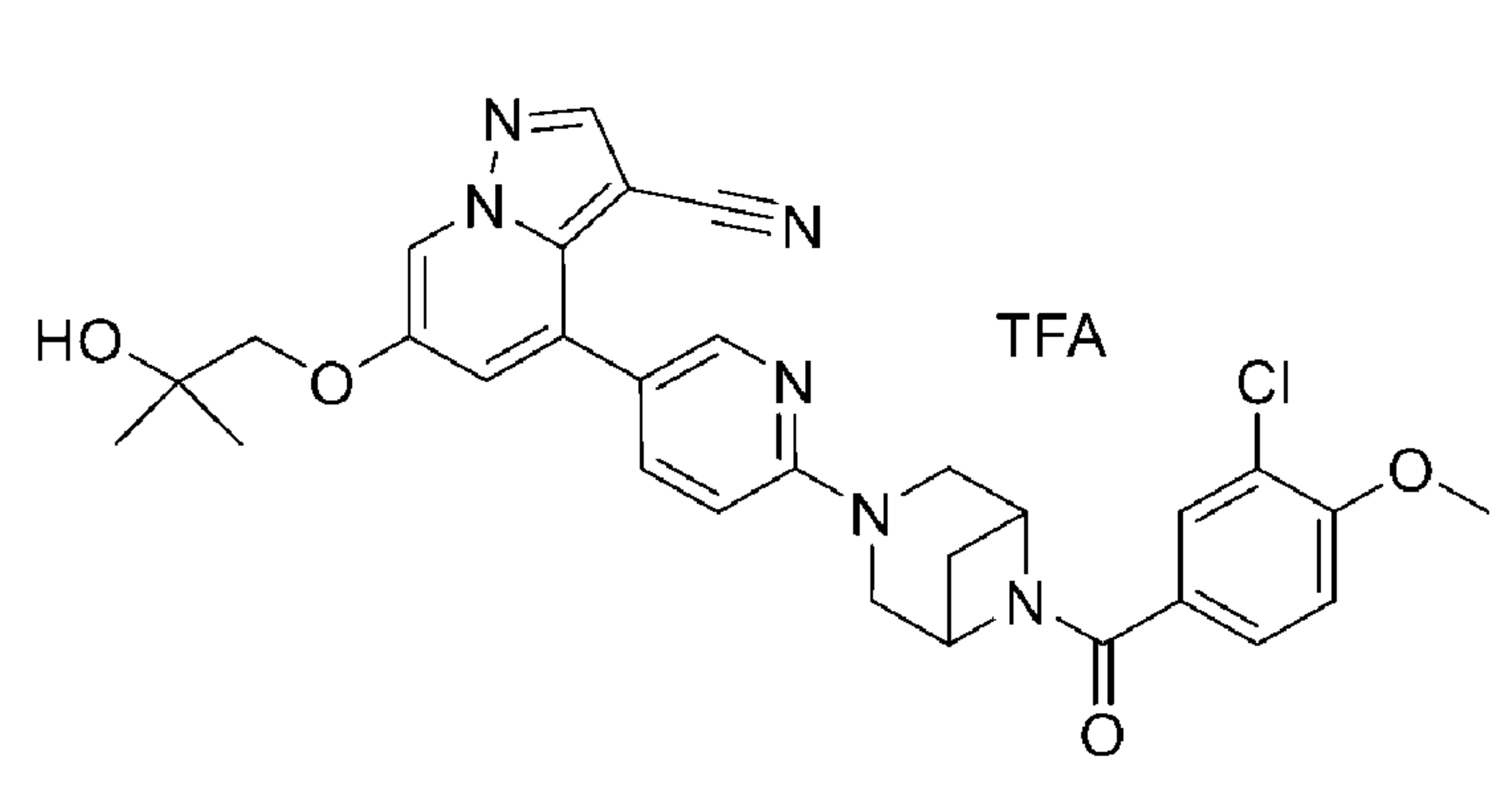
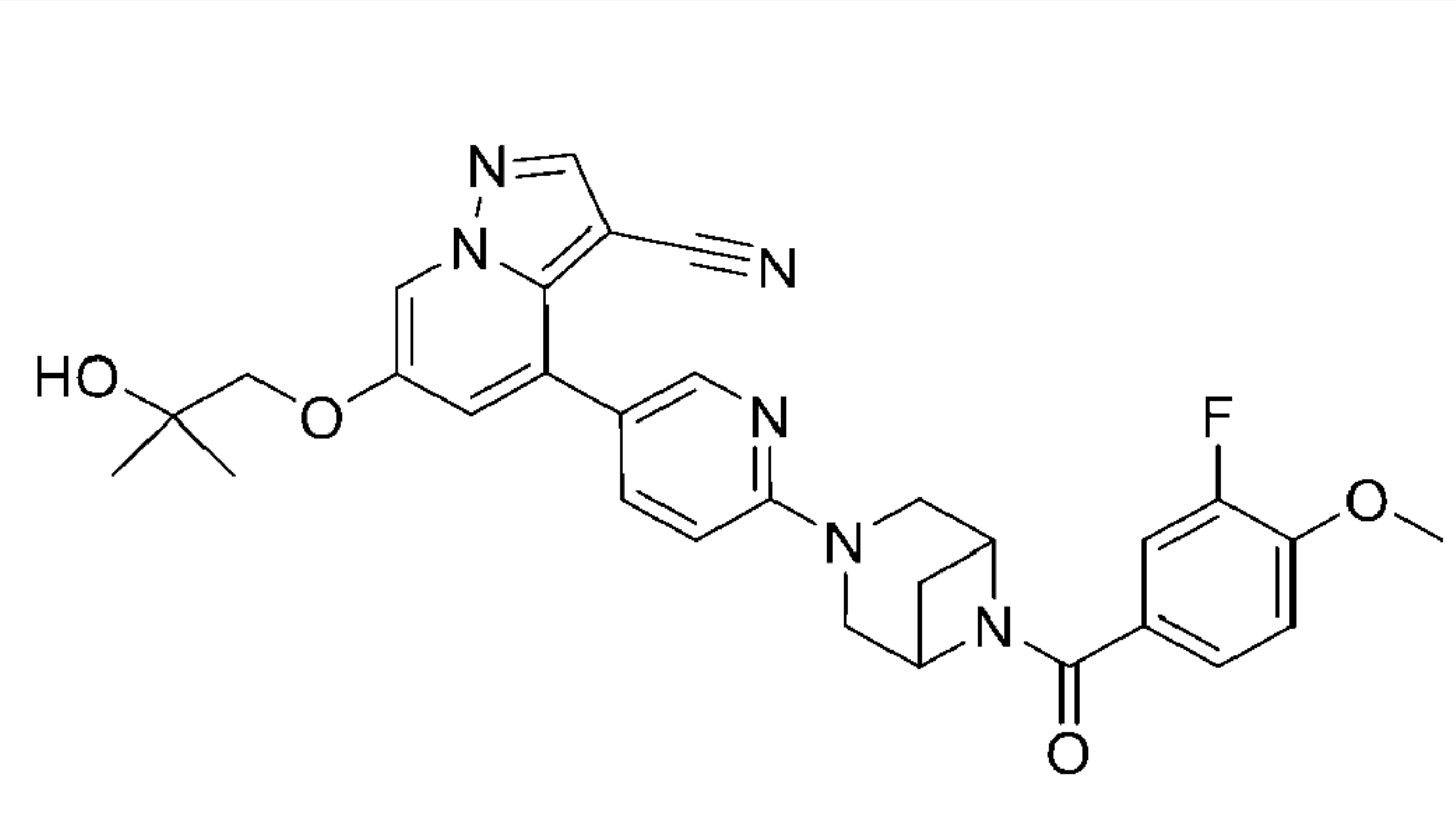
4-(6-(6-(5-氯-6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脞

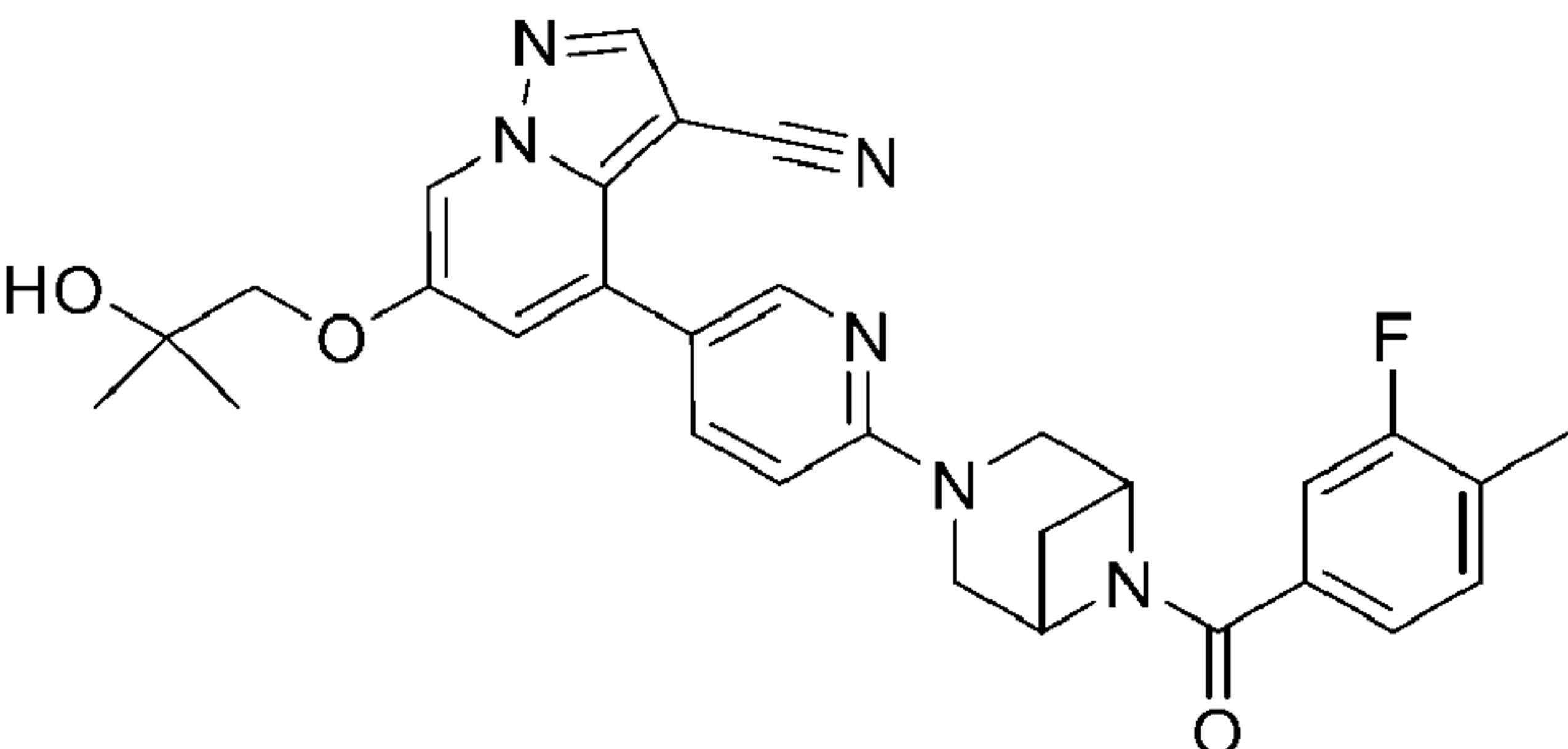
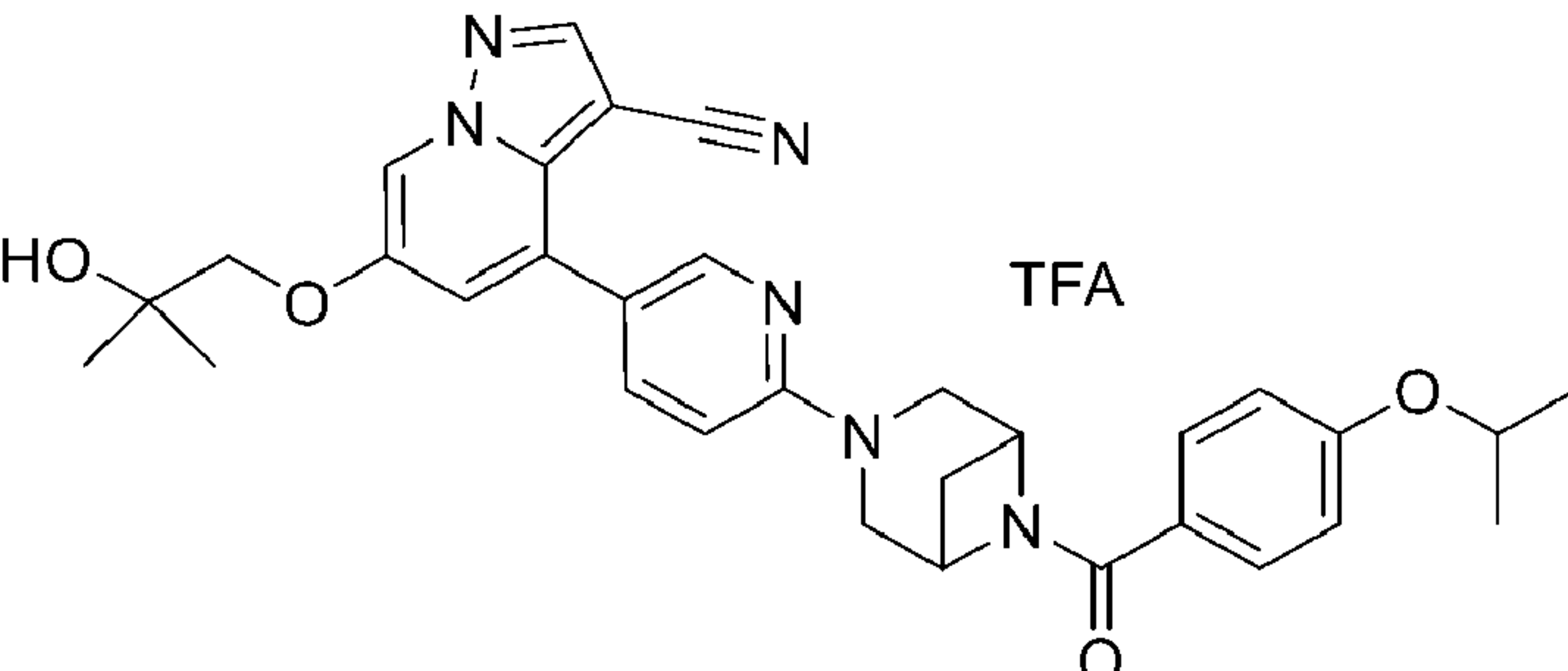
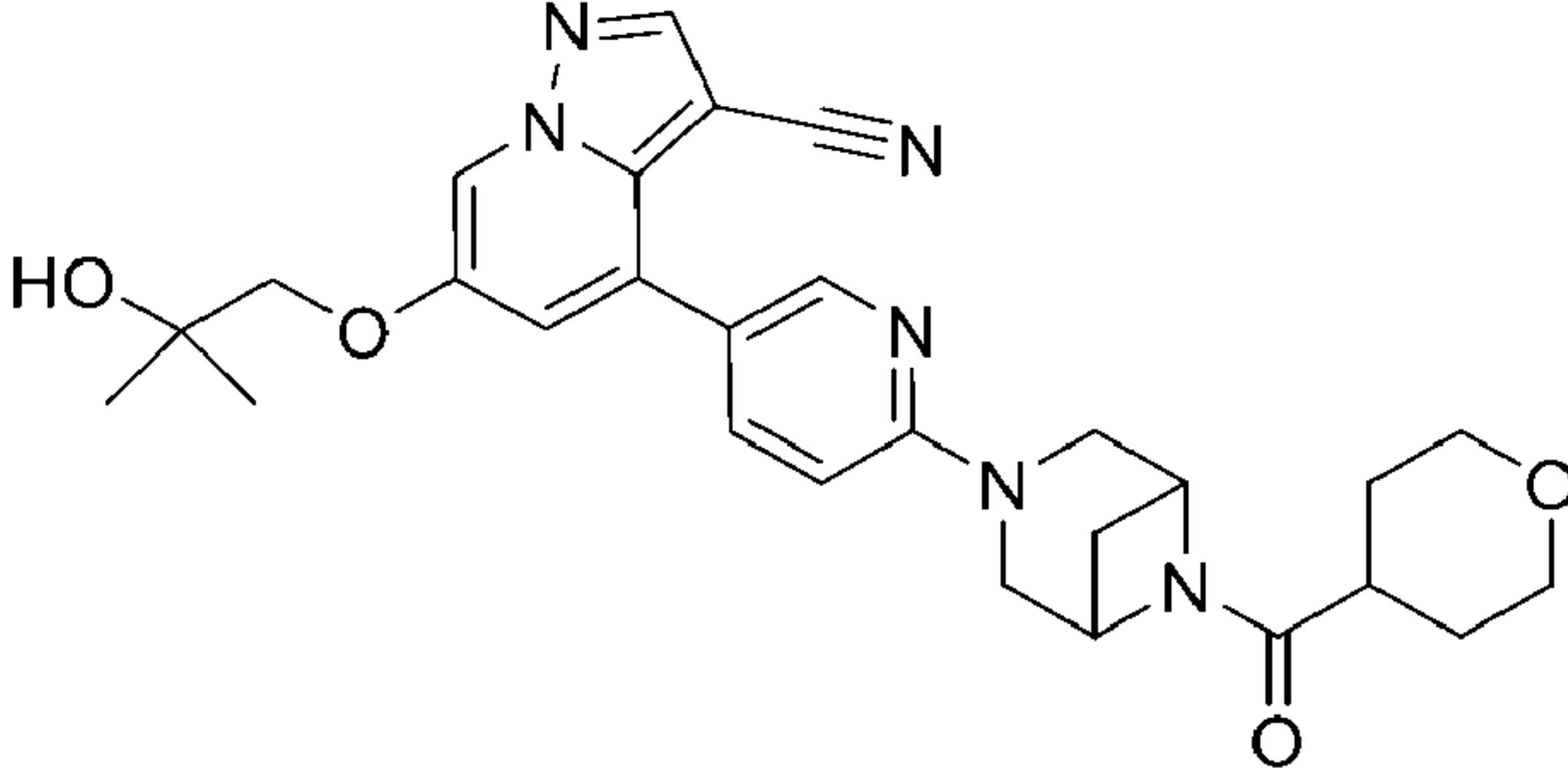
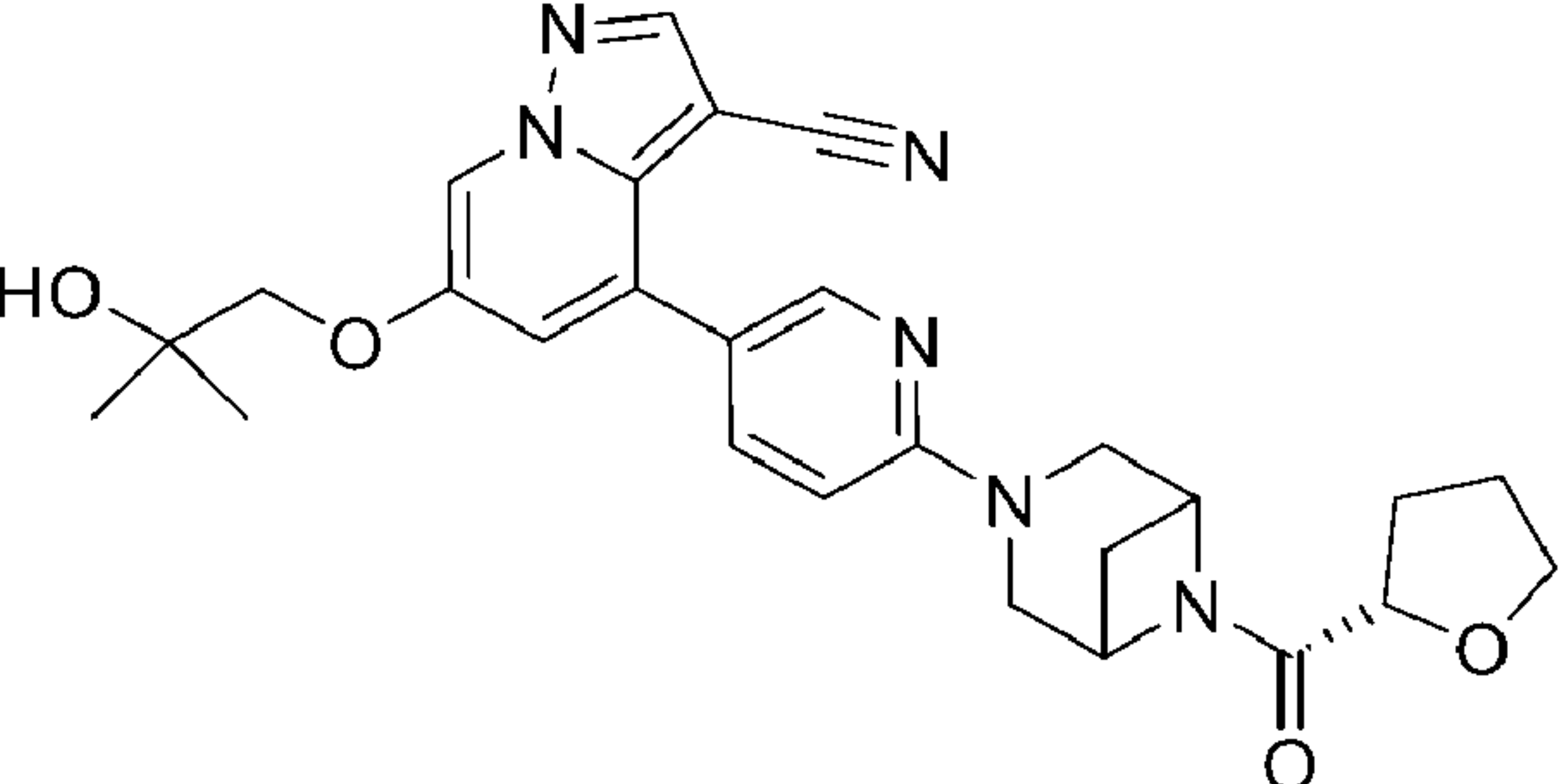
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脞二鹽酸鹽(中間物P43；50 mg，0.105 mmol)於DCM (2 mL)中的懸浮液依序用5-氯-6-甲氧基菸鹼酸(9.82 mg，0.0524 mmol)、HATU (23.9 mg，0.0628 mmol)及DIEA (36.5 μ L，0.209 mmol)處理，在環境溫度下攪拌4小時。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用50-100% EtOAc/己烷、接著0-20% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(18.3 mg，61%產率)。MS (apci) m/z = 574.2 (M+H)。

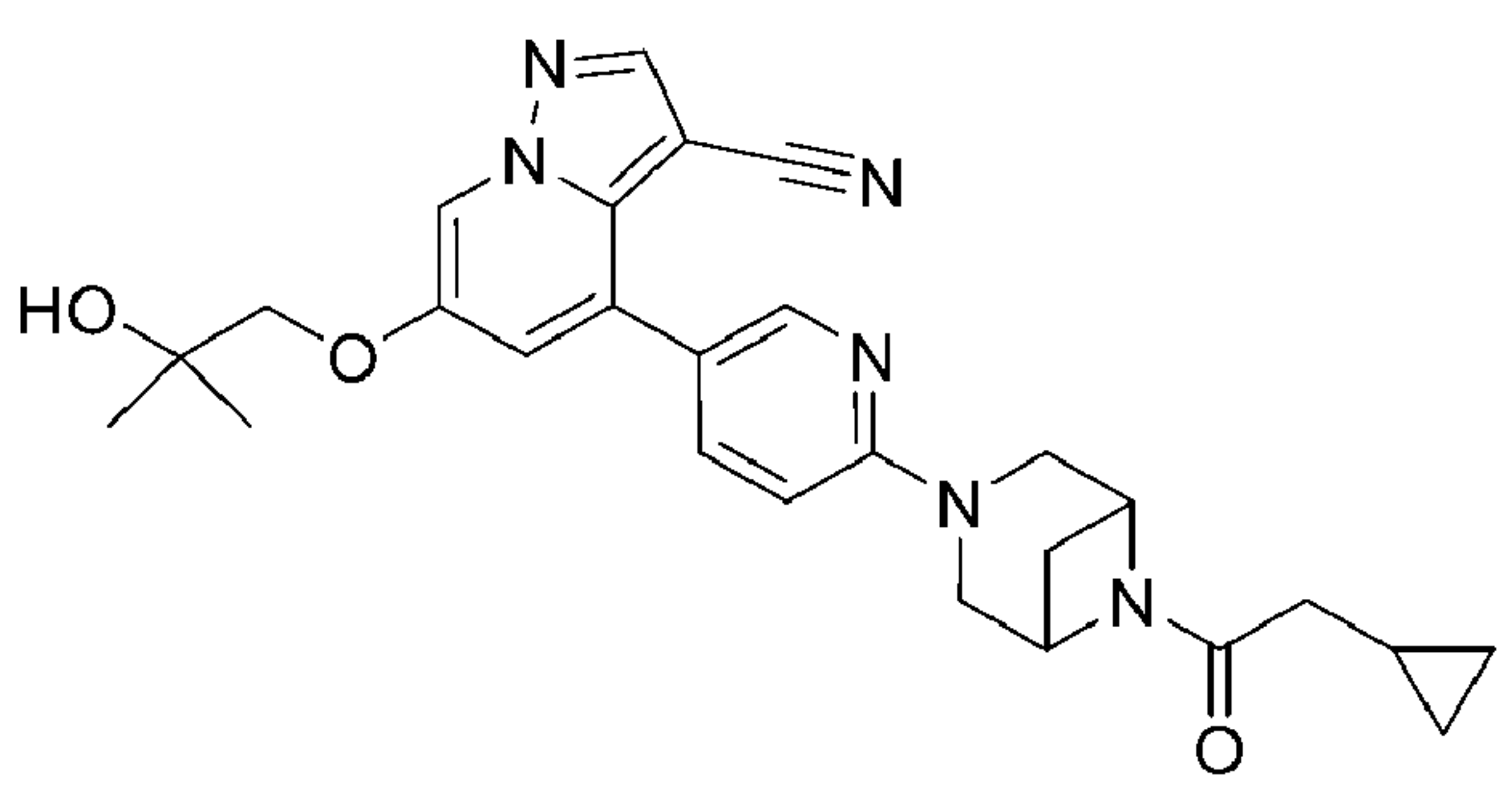
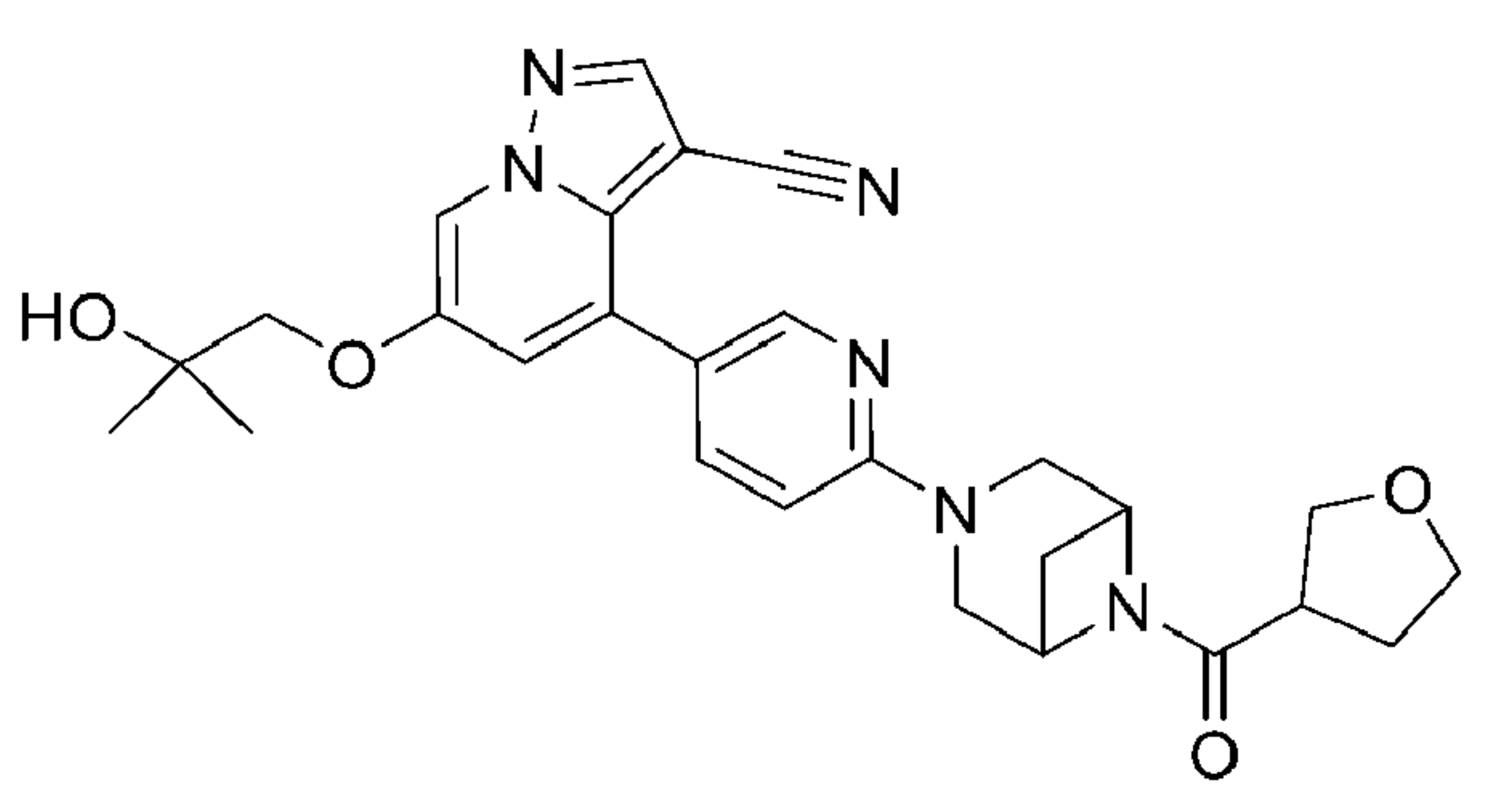
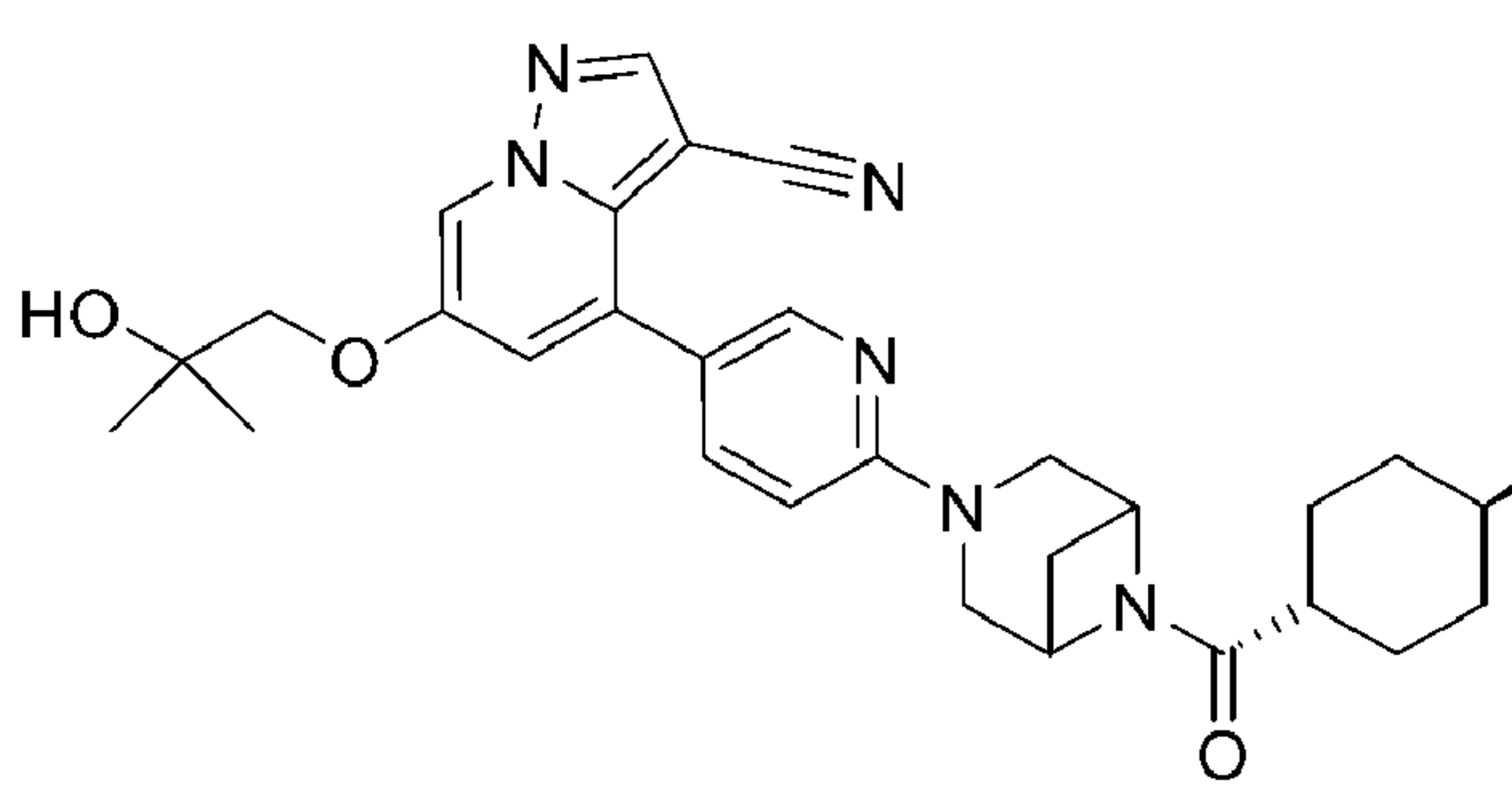
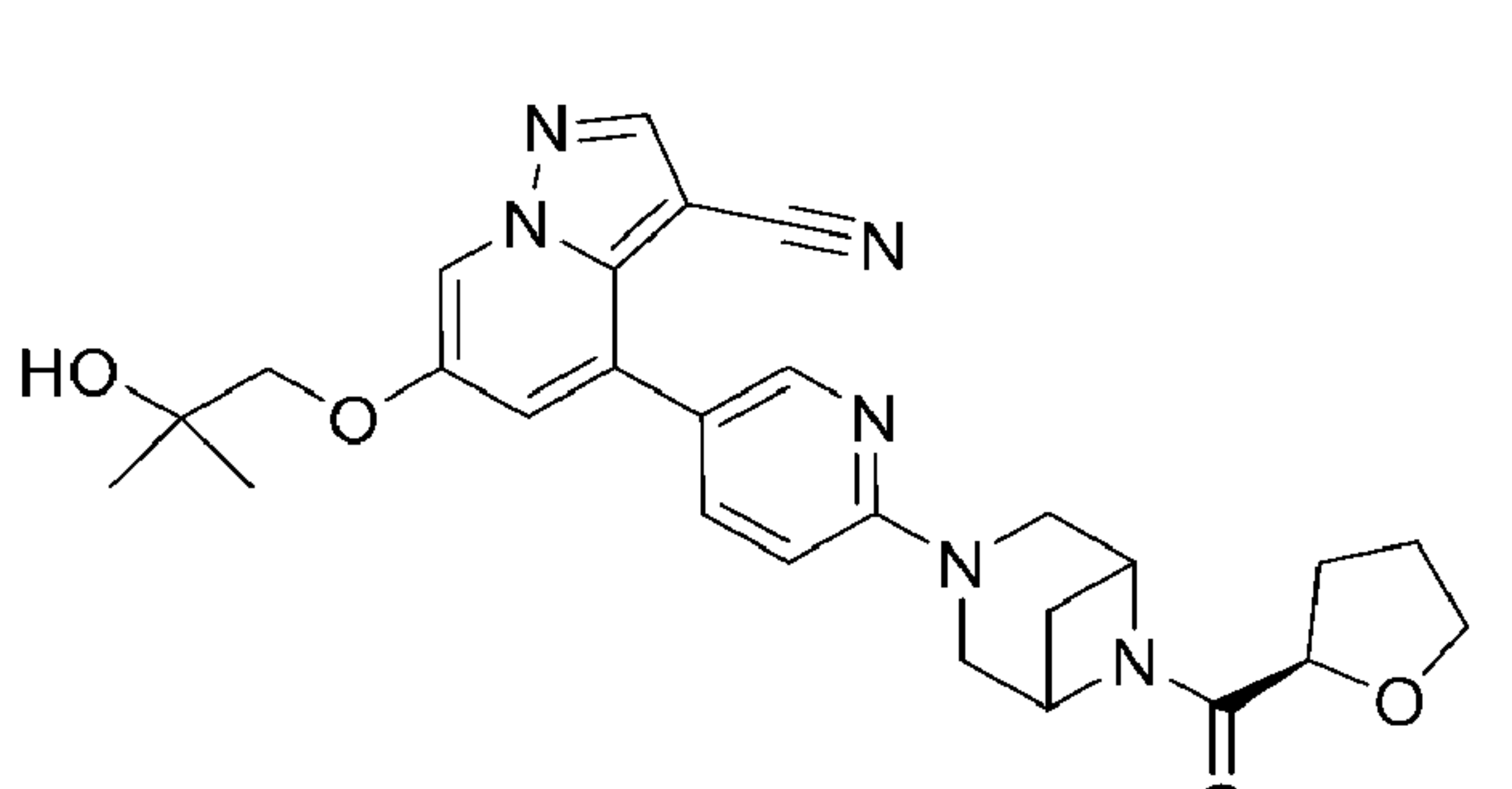
除標記(*)之外，表CC中之化合物係使用與針對**實例363**之製備所述類似的方法、用適當羧酸(1.0-1.2當量)置換5-氯-6-甲氧基菸鹼酸來製備。藉由LCMS監測反應完成。同樣，相應地調整反應持續時間及補充試劑之添加。藉由使用適當梯度溶離劑的層析純化來分離出標題化合物。

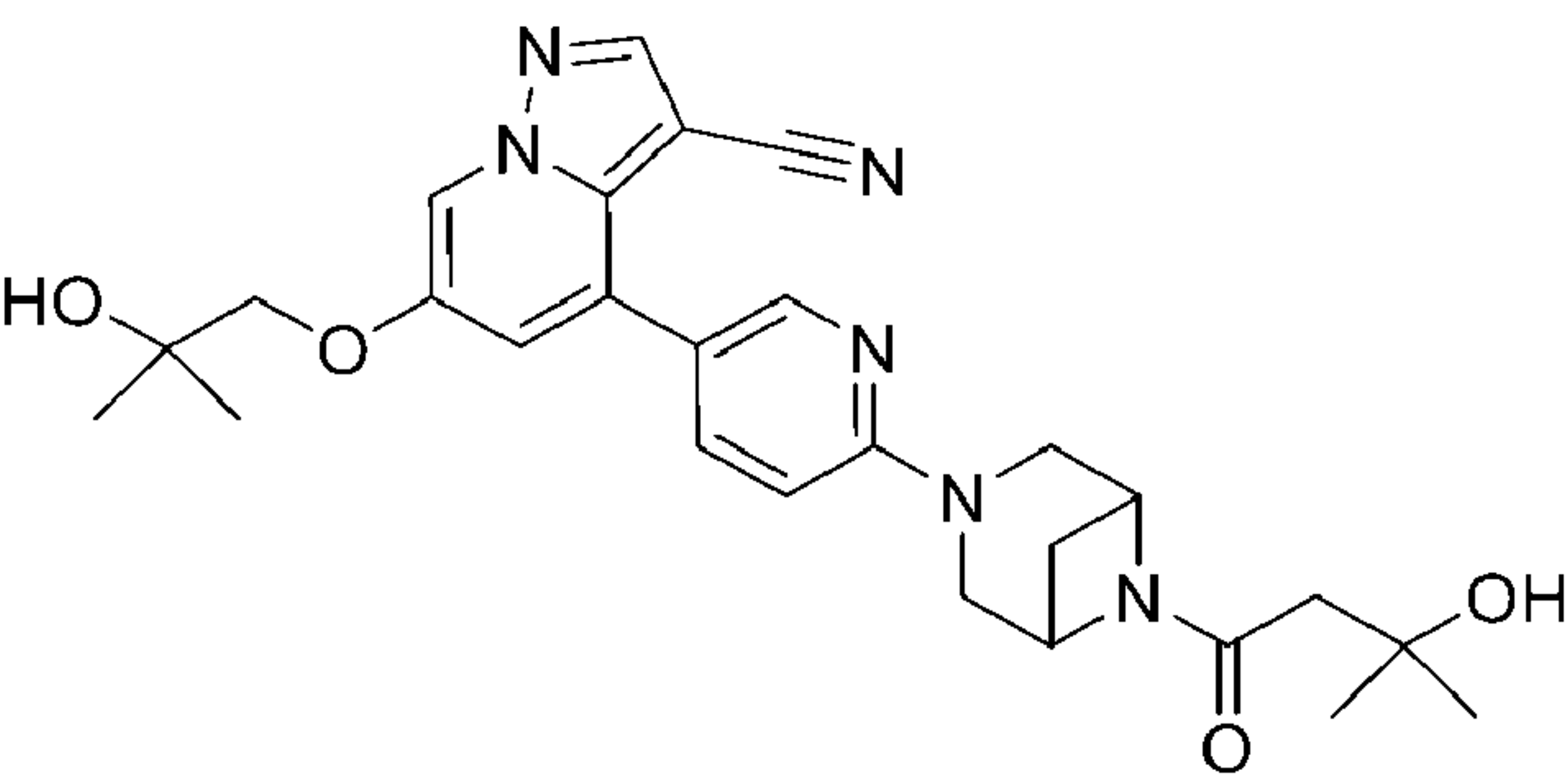
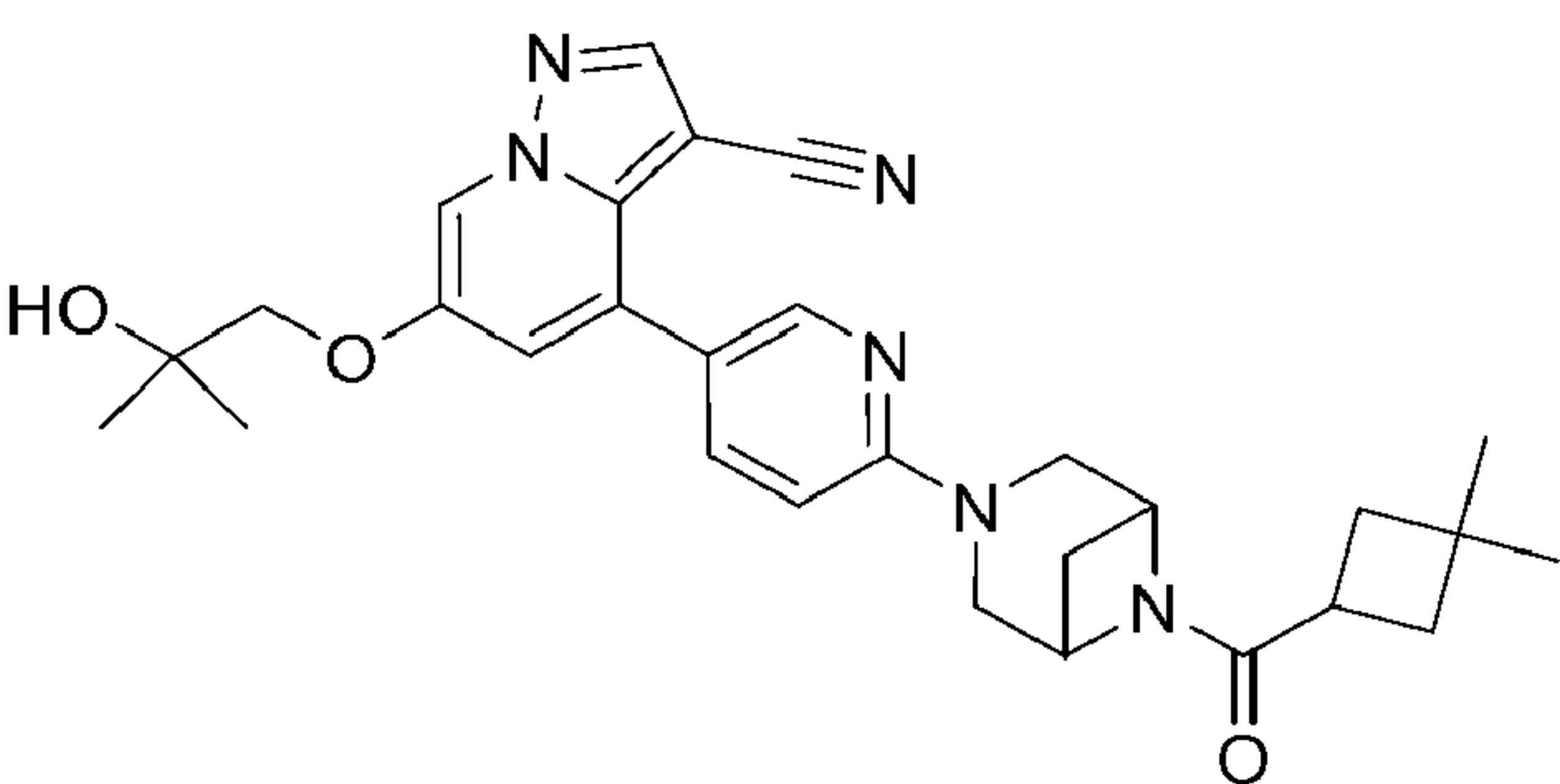
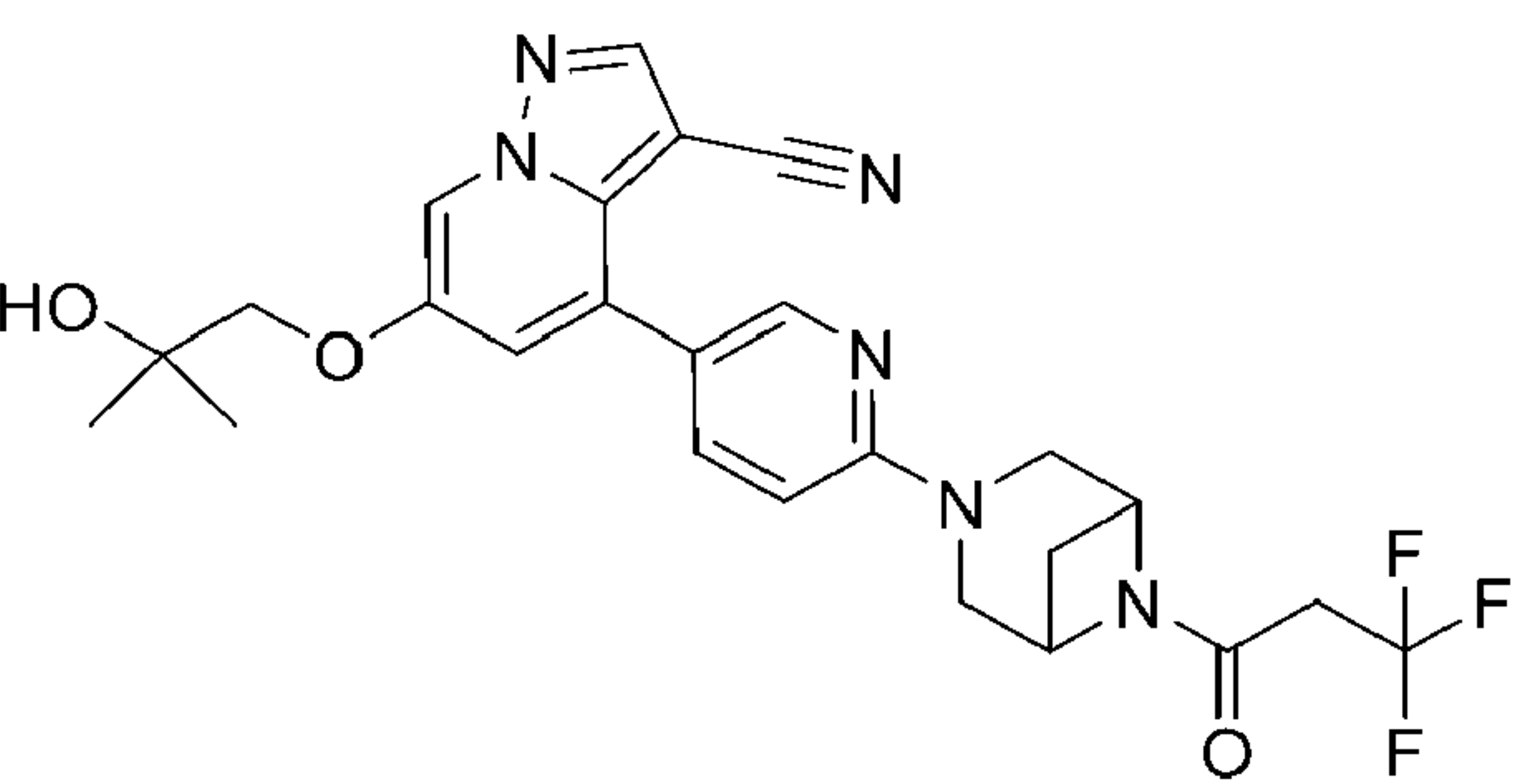
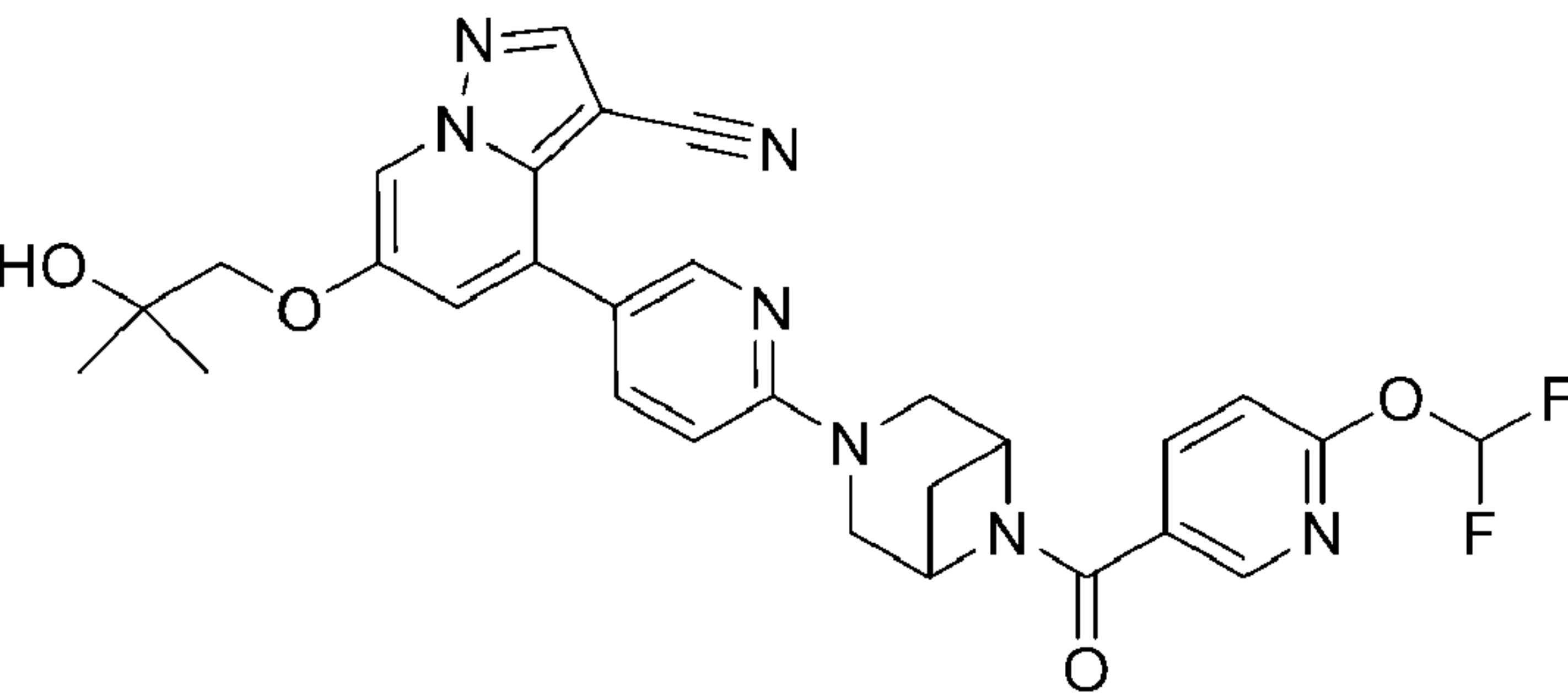
表CC

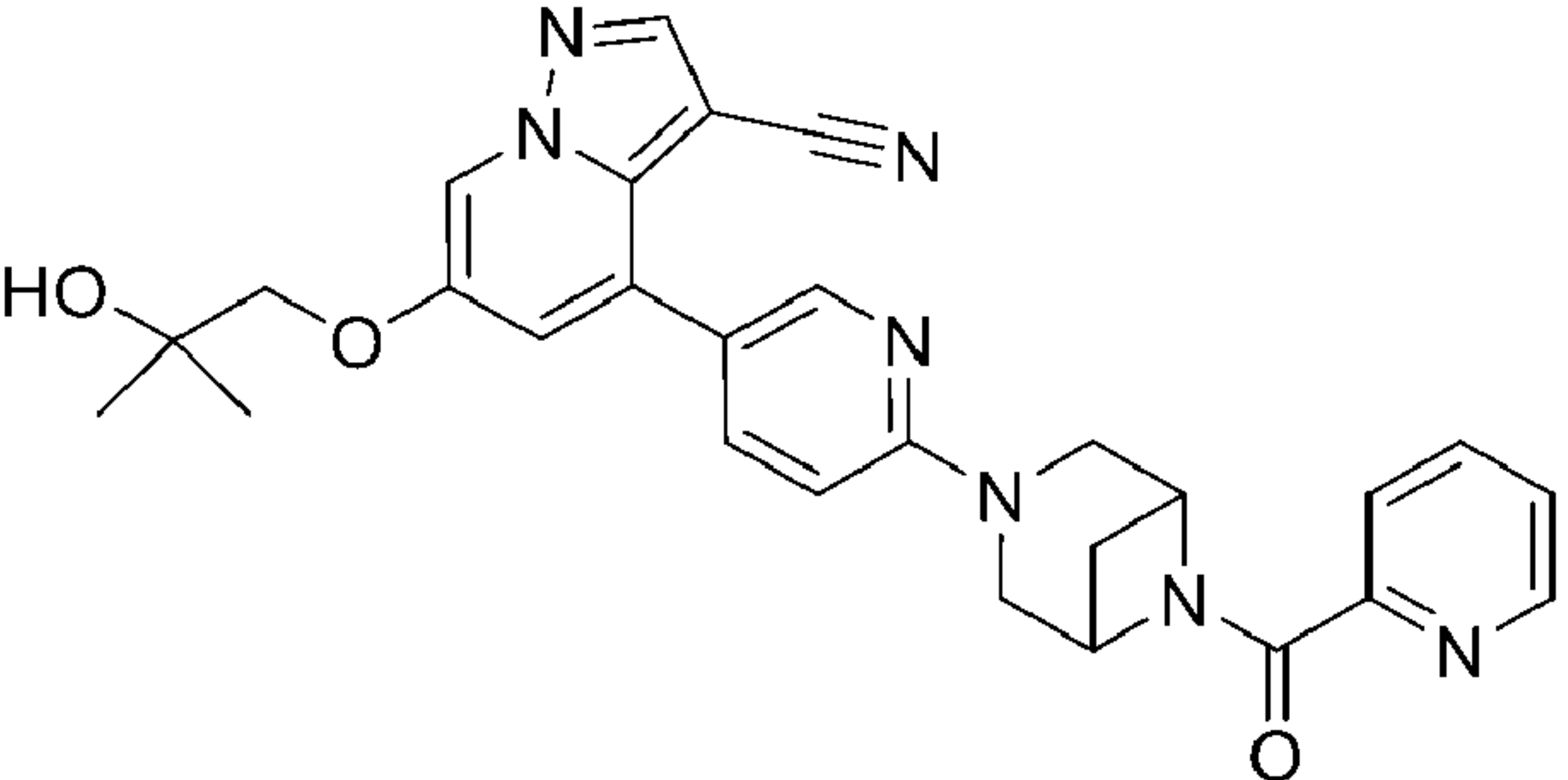
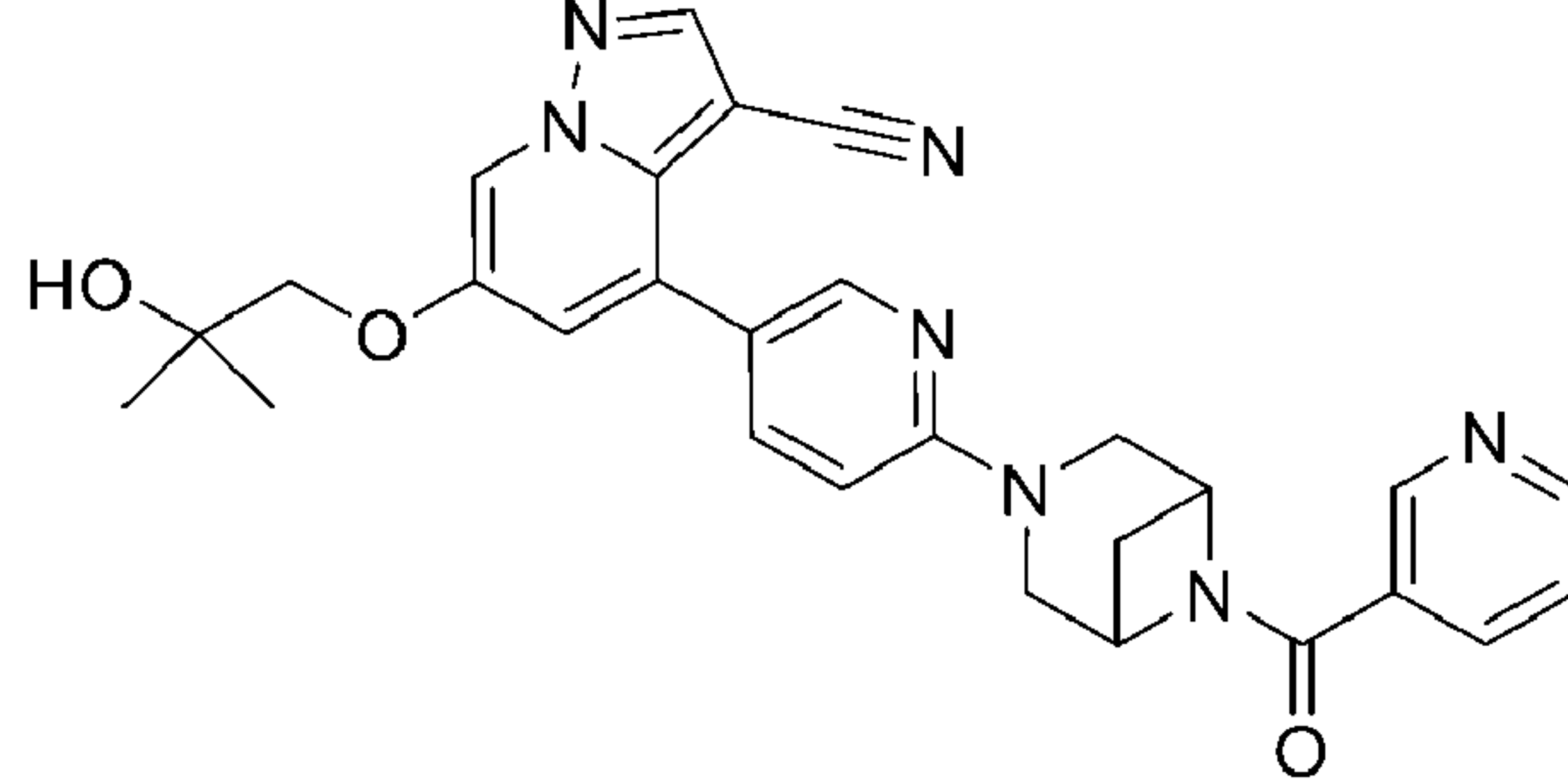
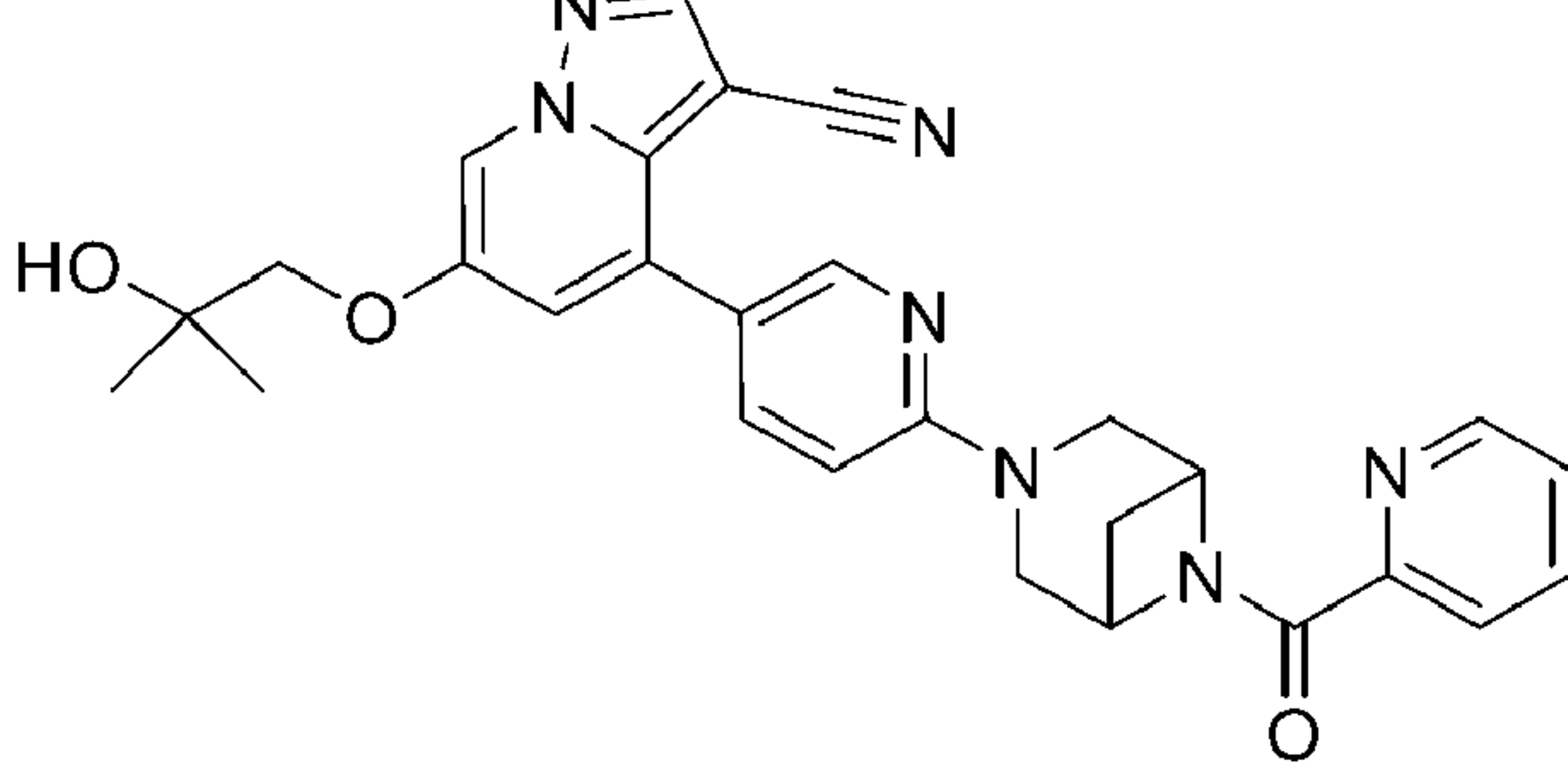
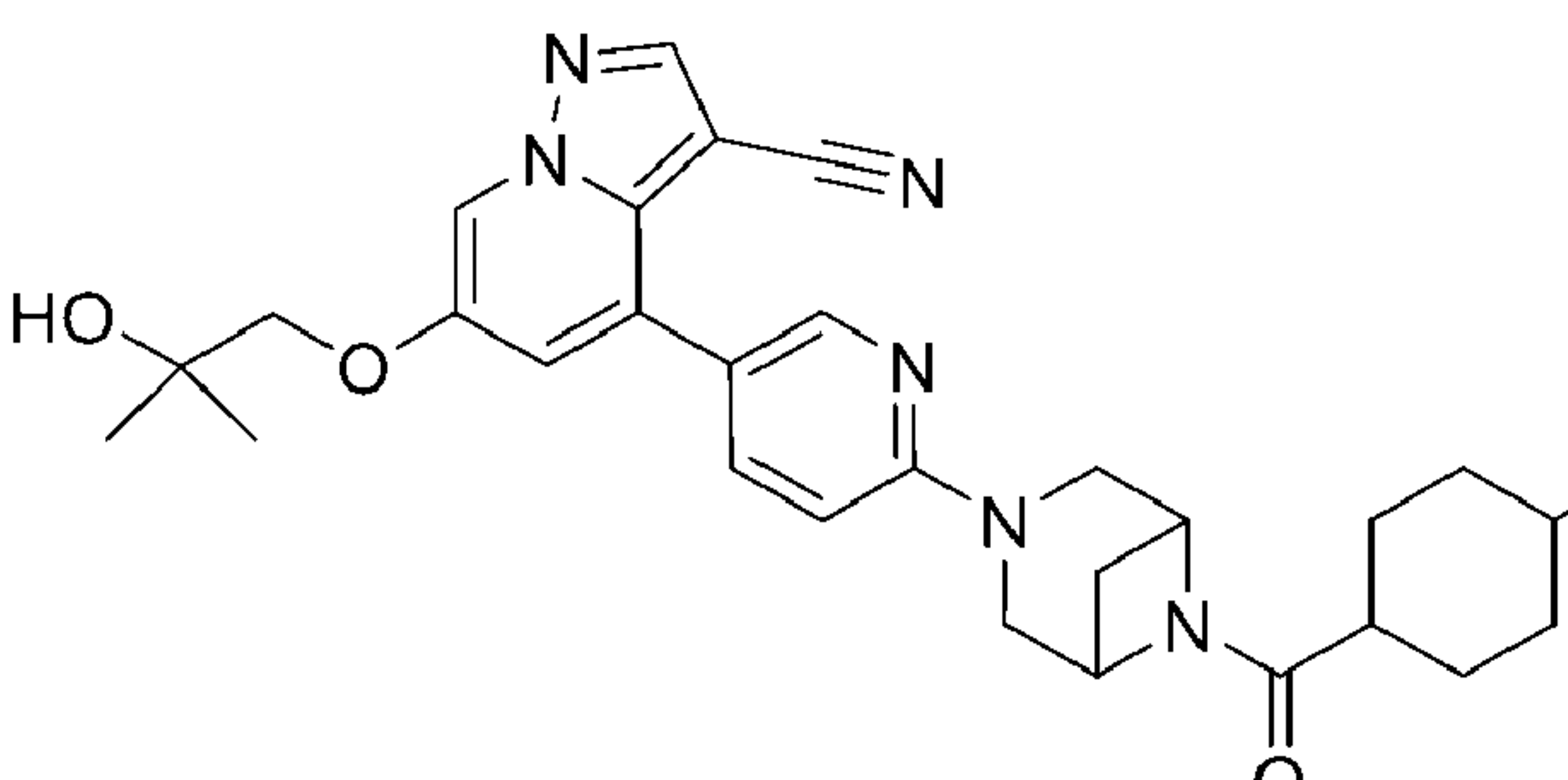
實例編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
364		6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(5-甲氧基吡嗪-2-羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	541.2 (M+H)
365		6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(喹啉-6-羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	561.2 (M+H)
366		4-(6-(6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽	553.2 (M+H)

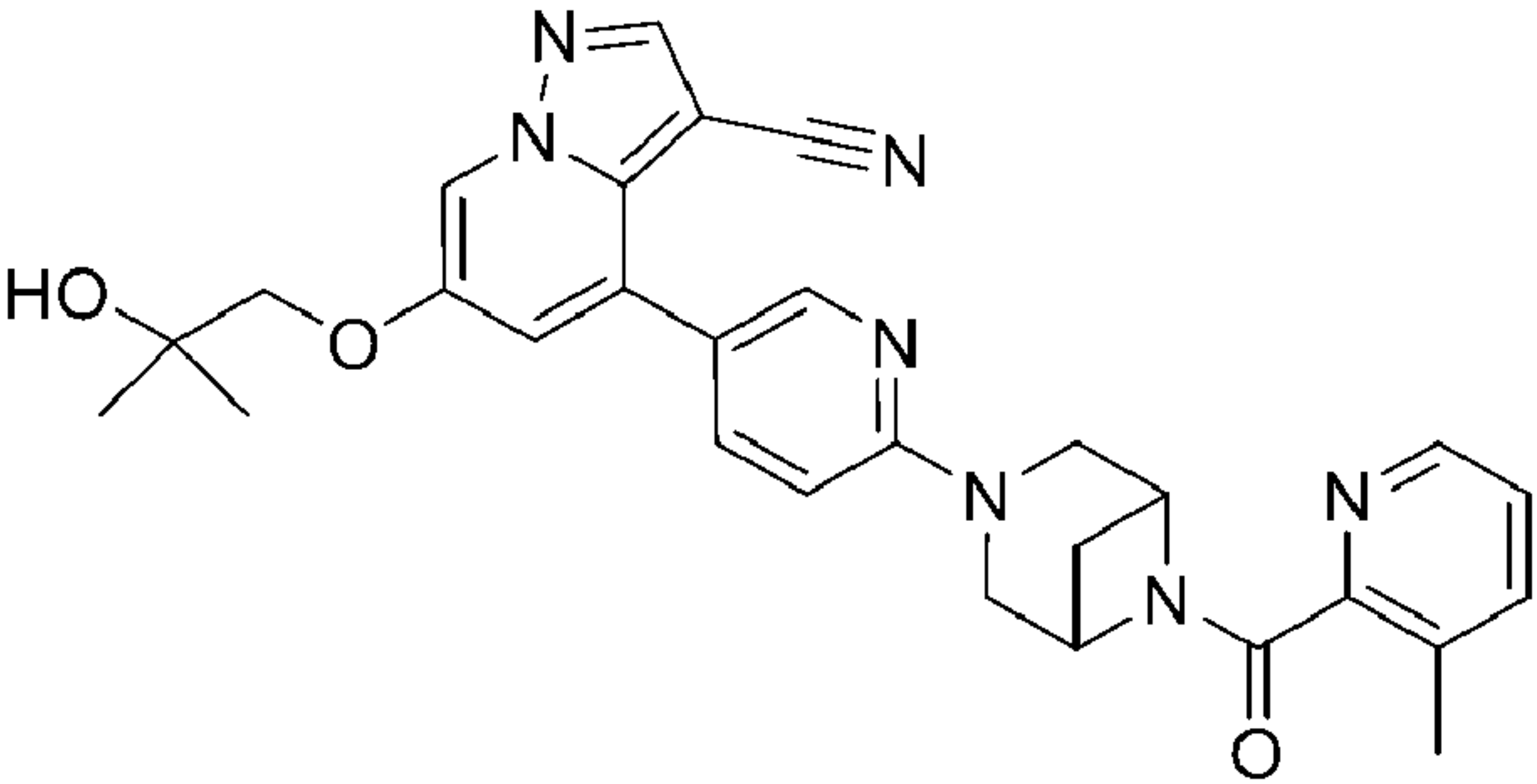
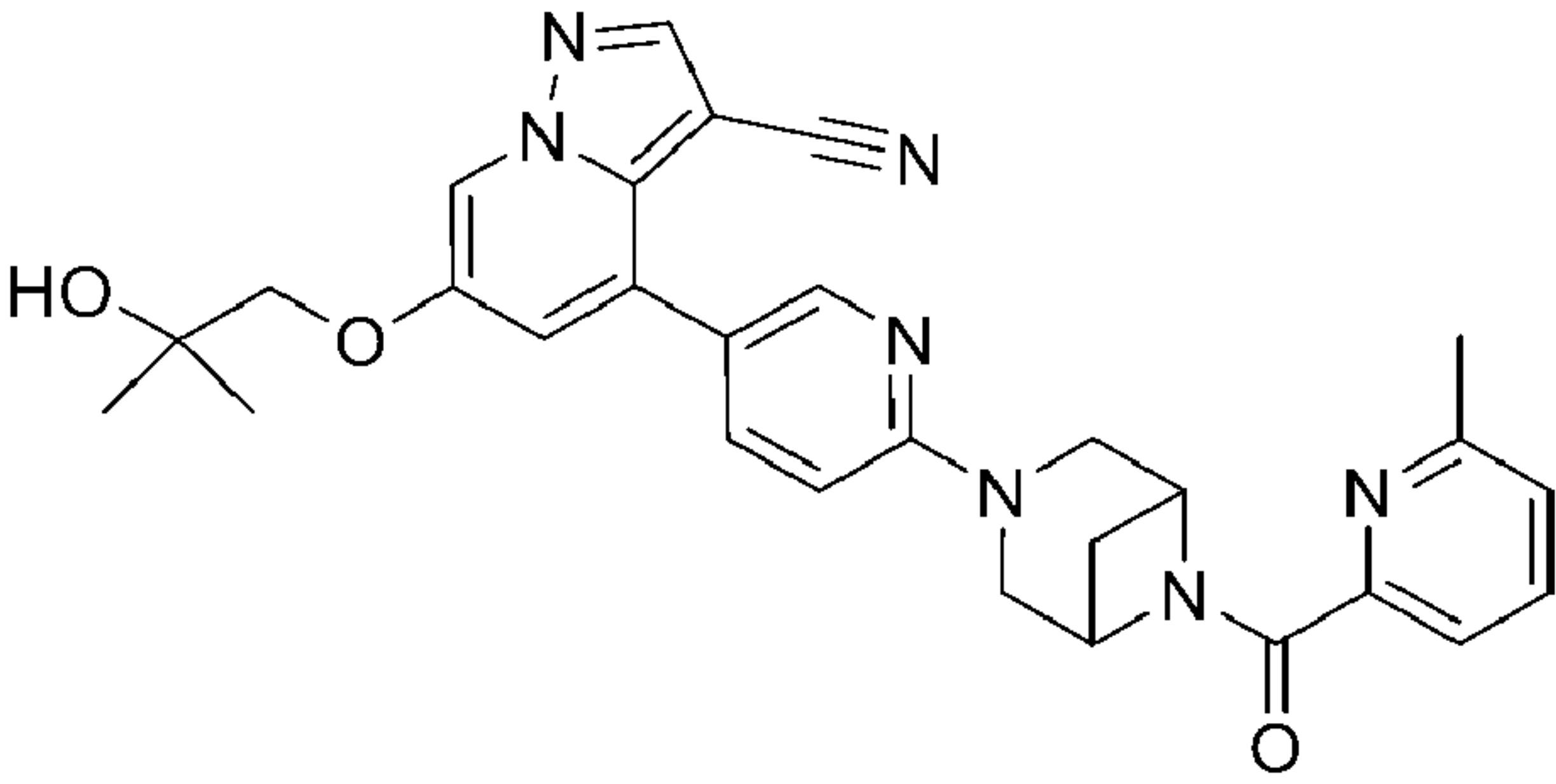
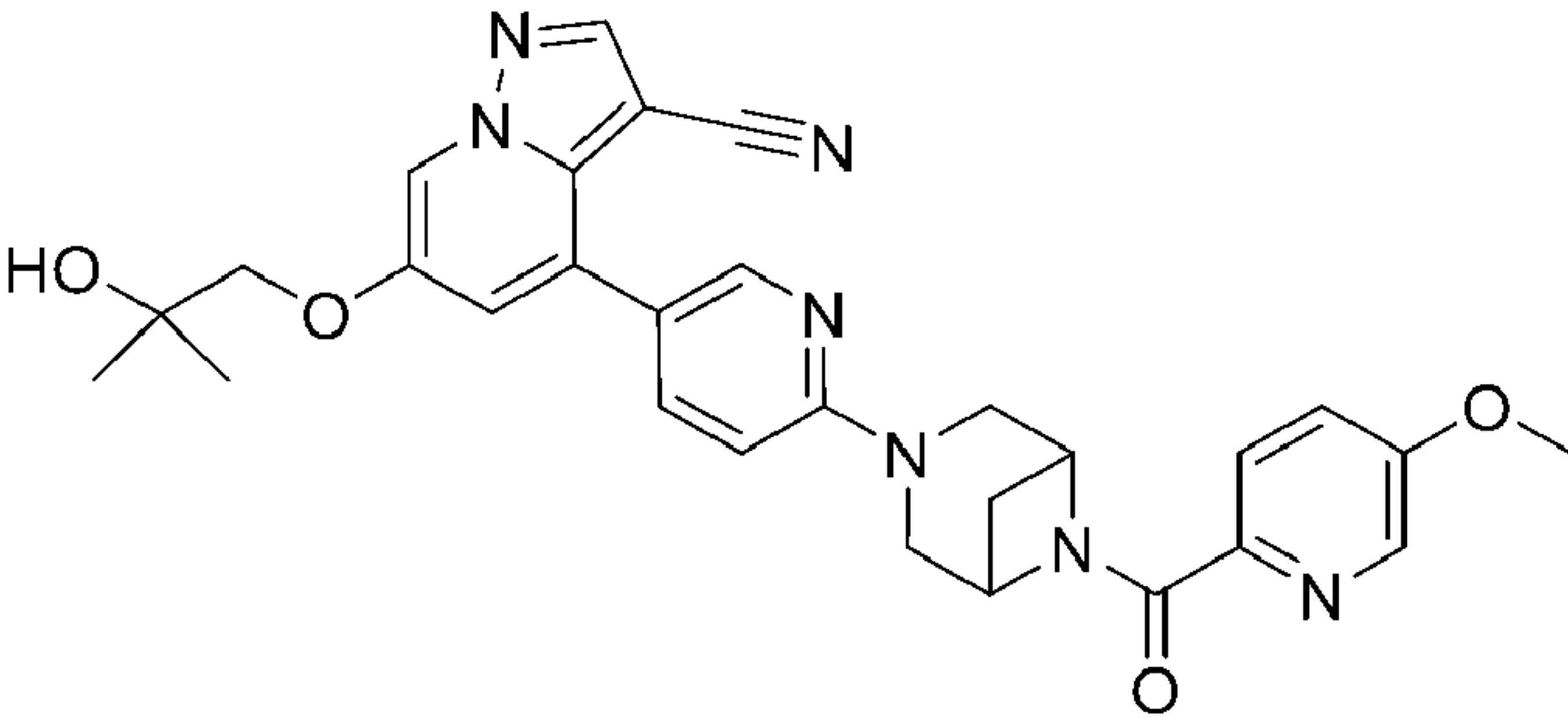
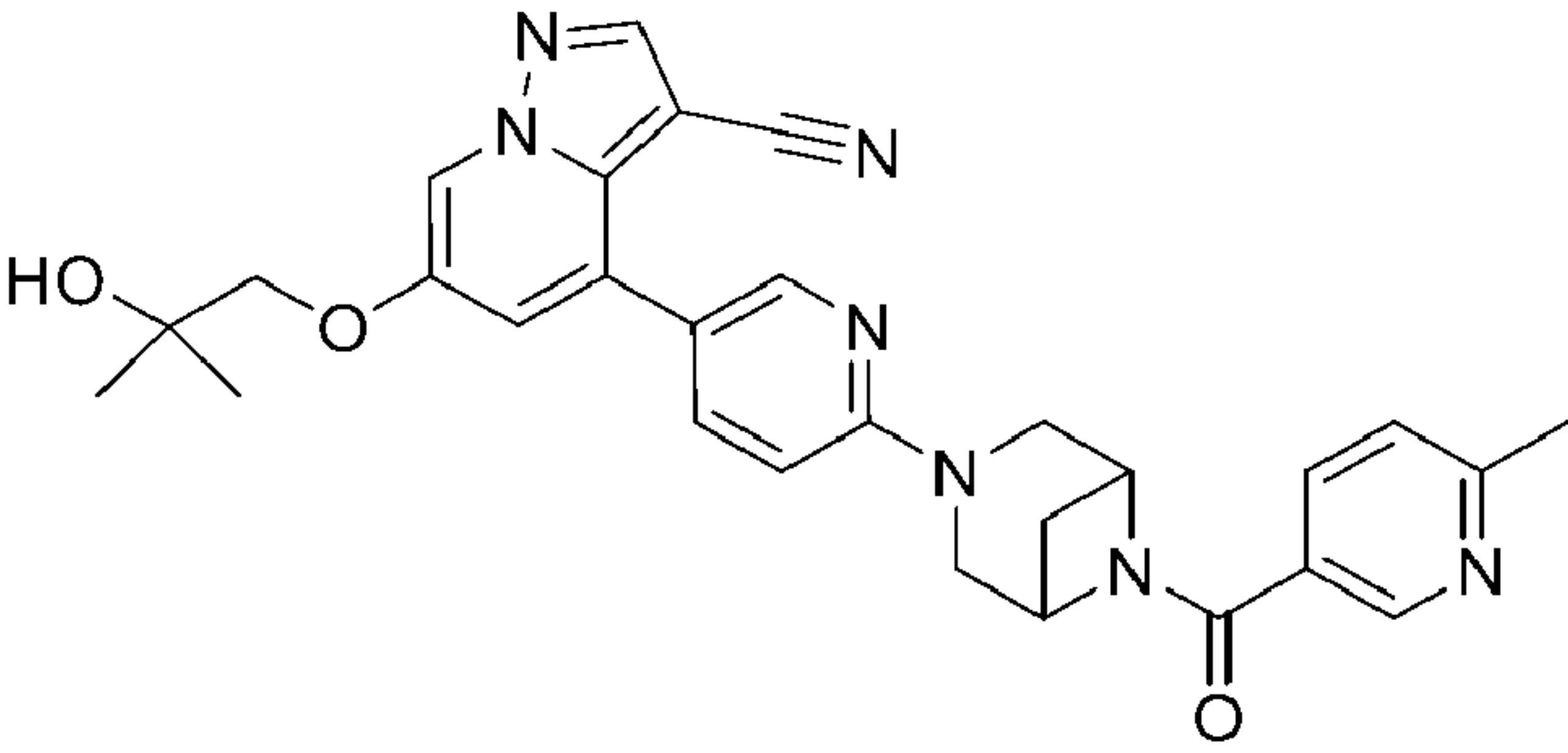
實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
367		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(嘧 啶 -5- 羰基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	511.2 (M+H)
368		4-(6-(6-(4-(二氟甲氧基)苯甲酰基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	575.2 (M+H)
369		4-(6-(6-(3- 氯 -4-甲氧基苯甲酰基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 2,2,2- 三氟乙酸鹽	573.2 (M+H)
370		4-(6-(6-(3- 氟 -4-甲氧基苯甲酰基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	557.2 (M+H)

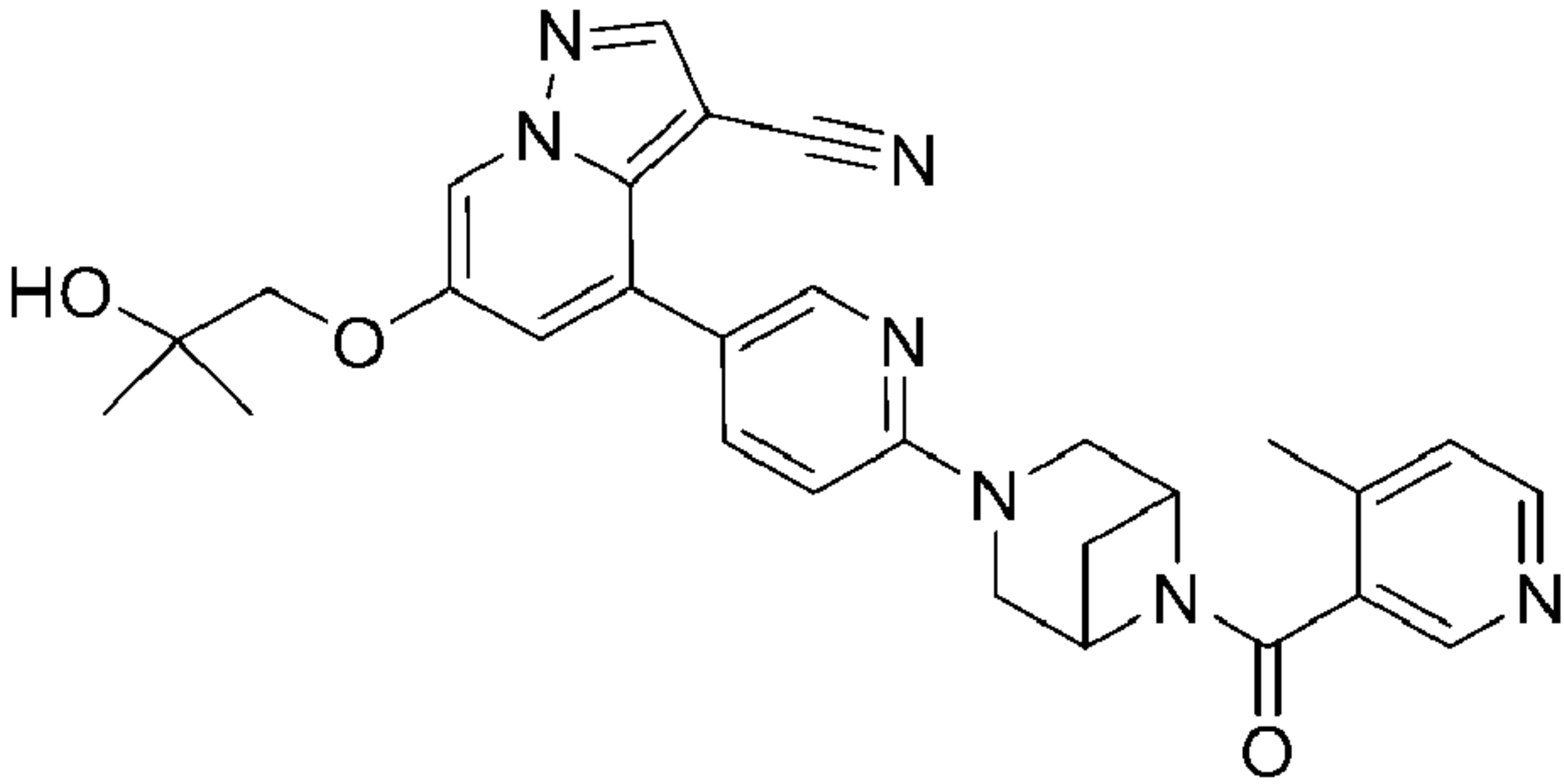
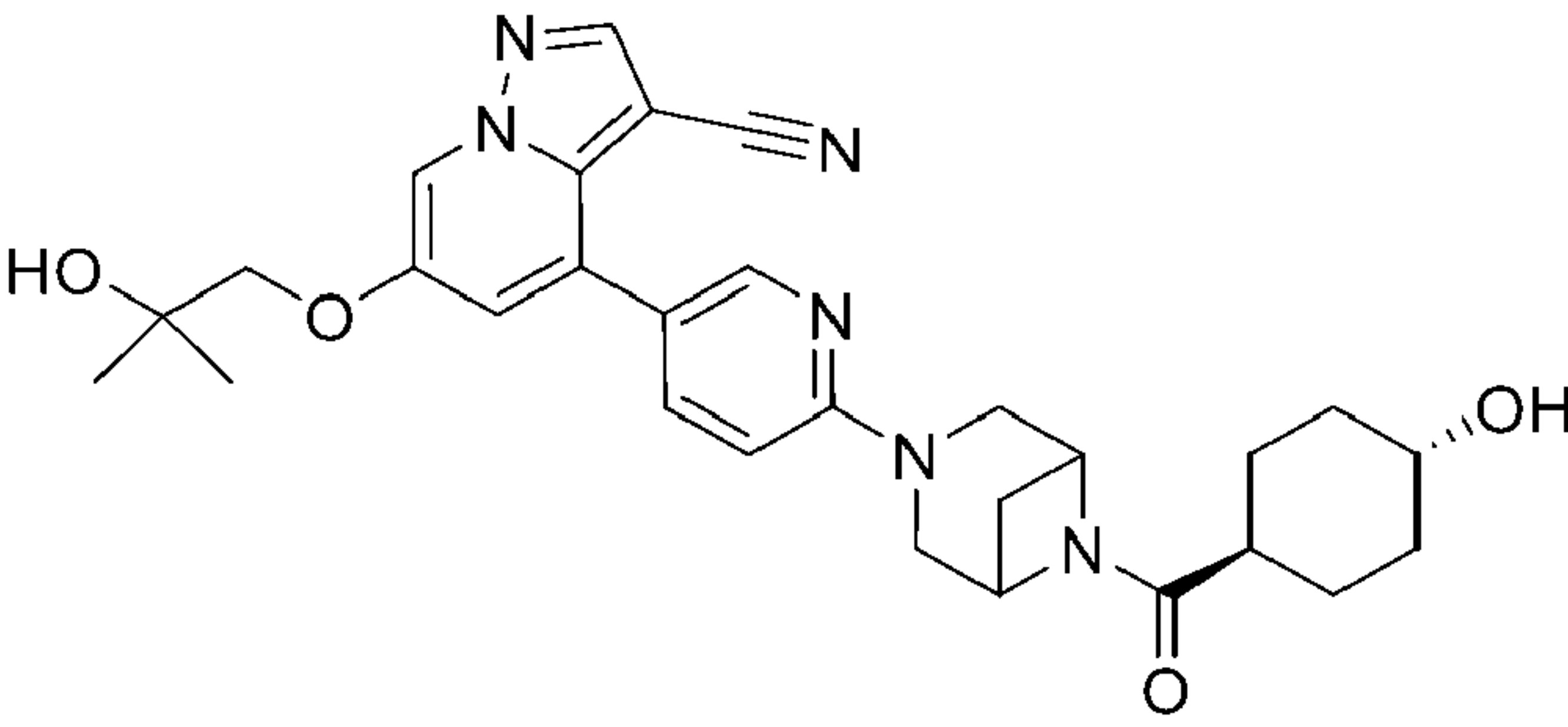
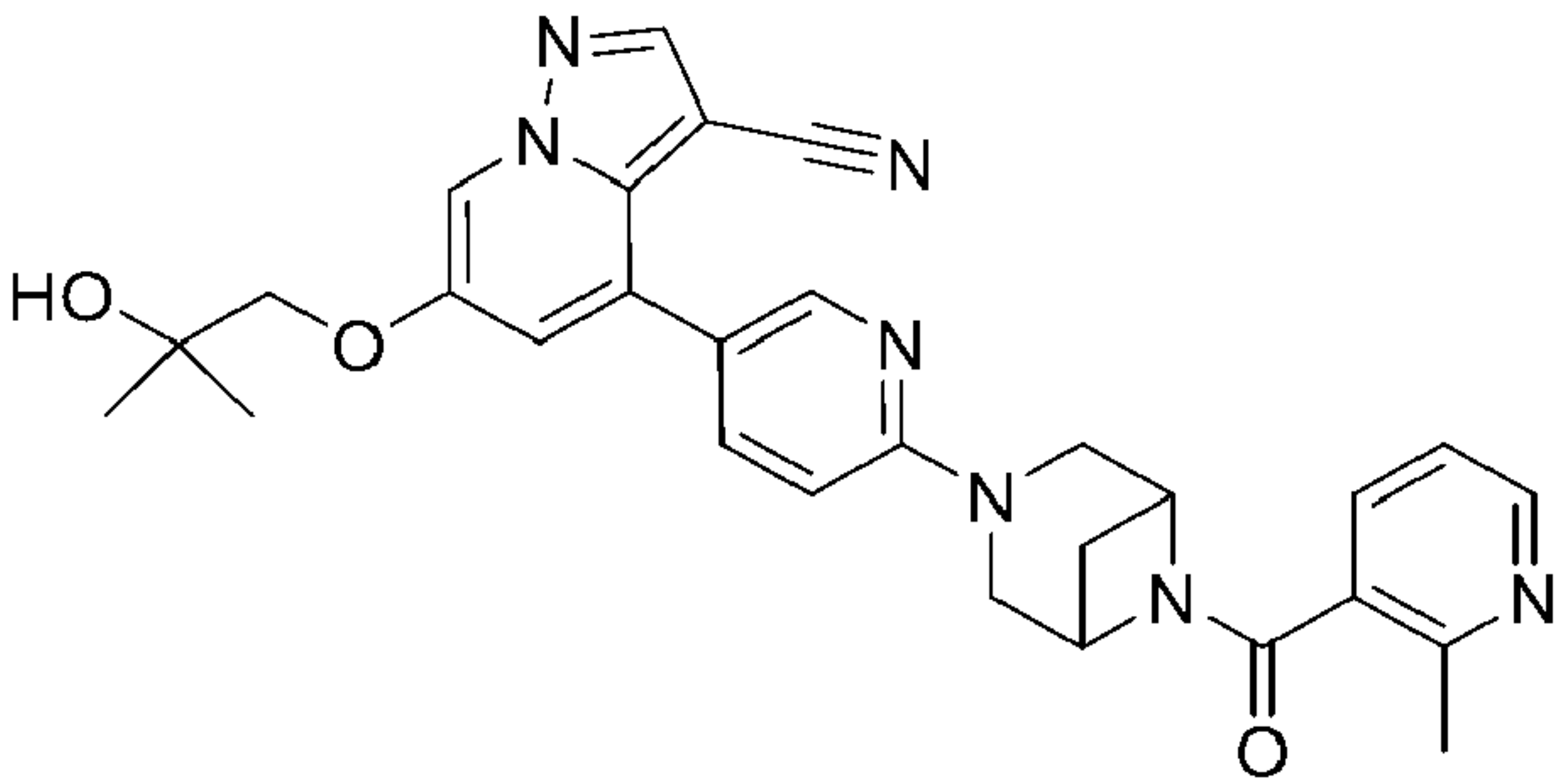
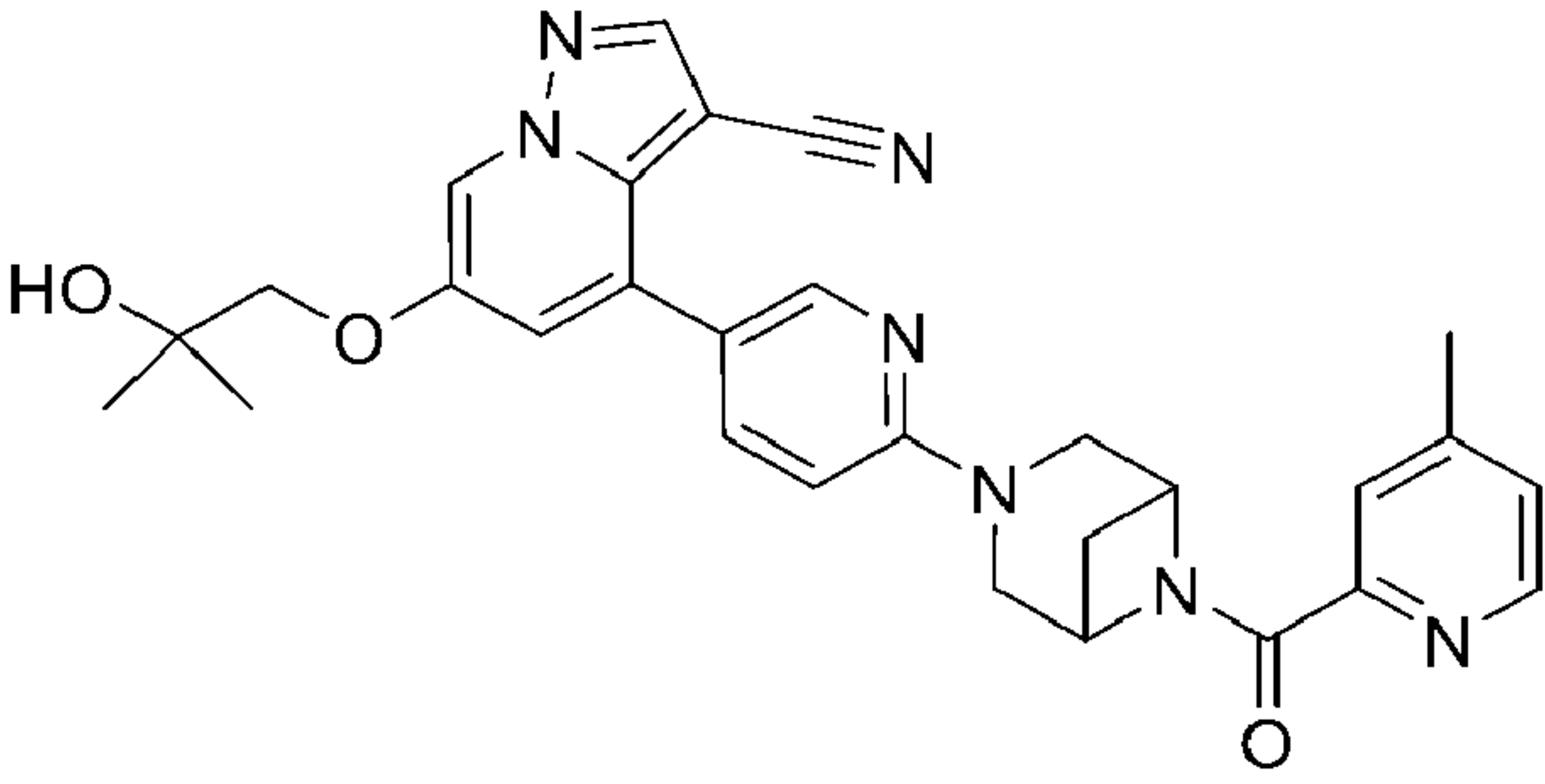
實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
371		4-(6-(6-(3- 氟 -4- 甲基苯甲醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基) 吡 唑 并 [1,5-a]吡啶-3-甲腈	541.2 (M+H)
372		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(4- 異丙氧基 苯甲醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑 并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 2,2,2- 三 氟 乙酸鹽	567.25 (M+H)
373		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(四氫-2H- 嘓 喃-4- 羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑 并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	517.4 (M+H)
374		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-((S)- 四 氫 呋 喃-2- 羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑 并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	503.3 (M+H)

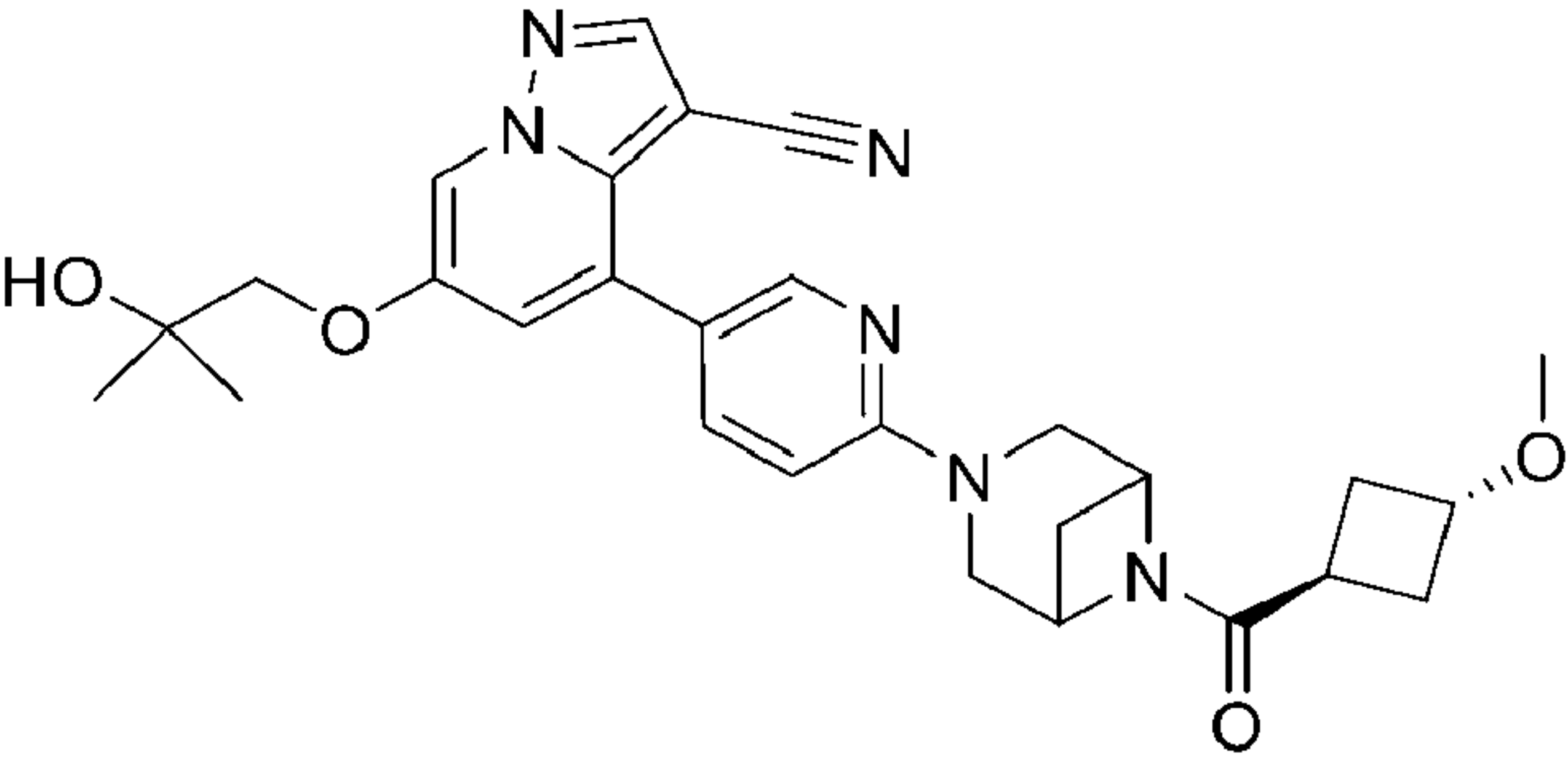
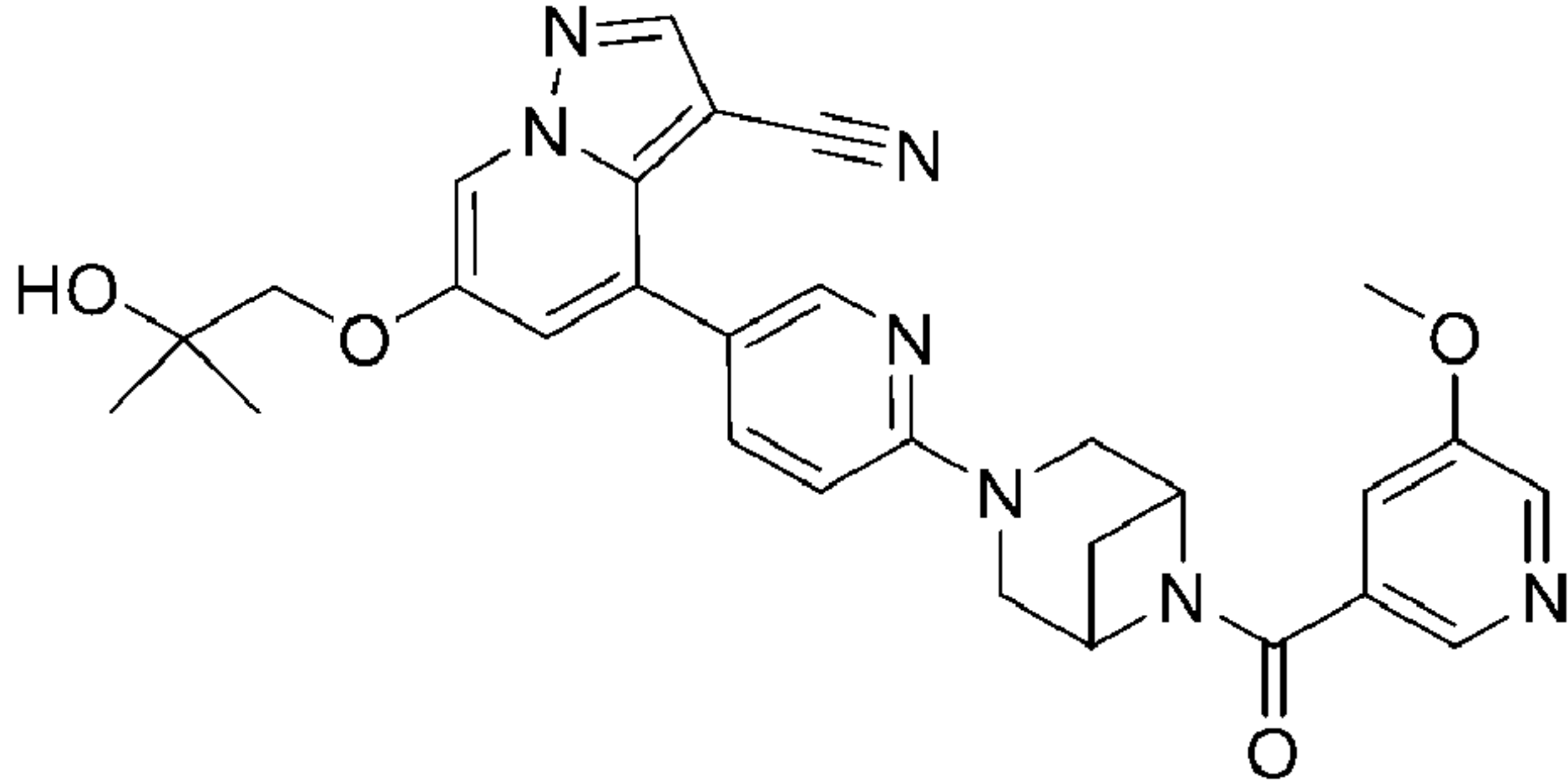
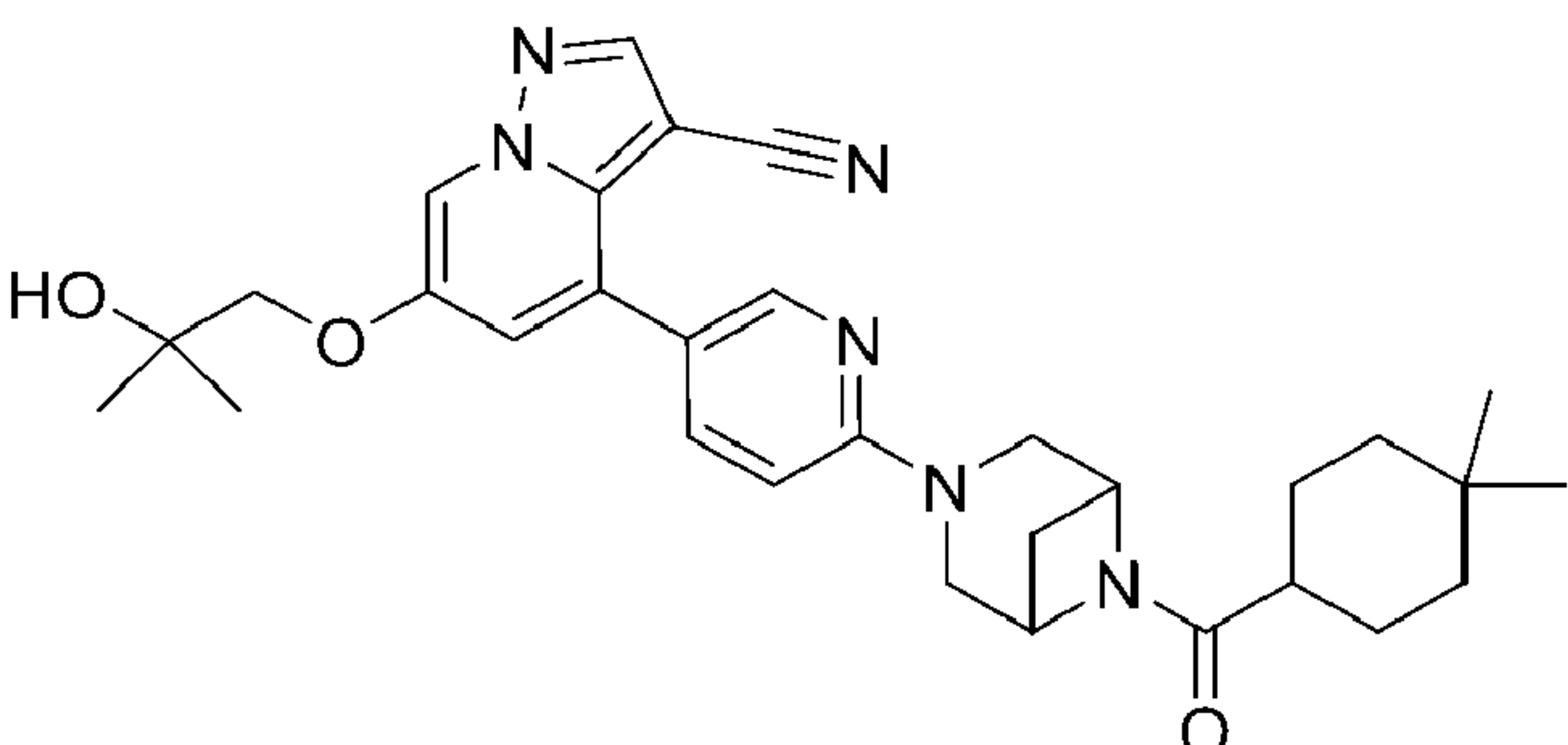
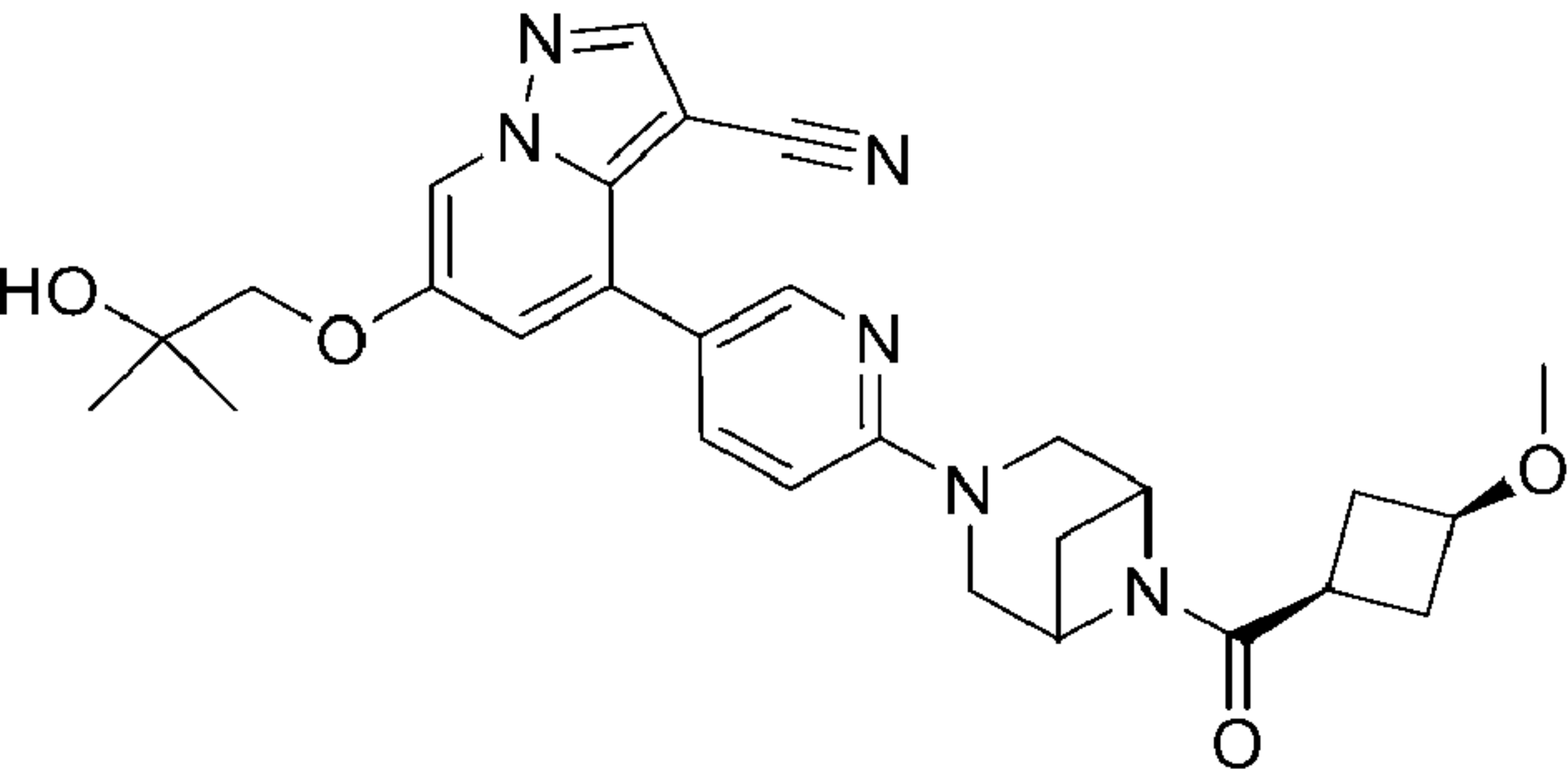
實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
375		4-(6-(6-(2- 環 丙 基 乙 鹽 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1]庚 -3- 基) 吡 啶 -3-基)-6-(2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 氧 基) 吡 啶 并 [1,5-a]吡 啶 -3-甲 腈	487.3 (M+H)
376		6-(2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 氧 基)-4-(6- (6-(四 氫 呋 喃 -3- 羰 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1]庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基) 吡 啶 并 [1,5- a]吡 啶 -3-甲 腈	503.25 (M+H)
377		6-(2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 氧 基)-4-(6- (6-((1r,4r)-4- 甲 基 環 己 烷 -1- 羰 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1]庚 -3- 基) 吡 啶 -3-基) 吡 啶 并 [1,5-a]吡 啶 -3-甲 腈	529.3 (M+H)
378		6-(2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 氧 基)-4-(6- (6-((R)- 四 氫 呋 喃 -2- 羰 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1]庚 -3- 基) 吡 啶 -3-基) 吡 啶 并 [1,5-a]吡 啶 -3- 甲 腈	503.25 (M+H)

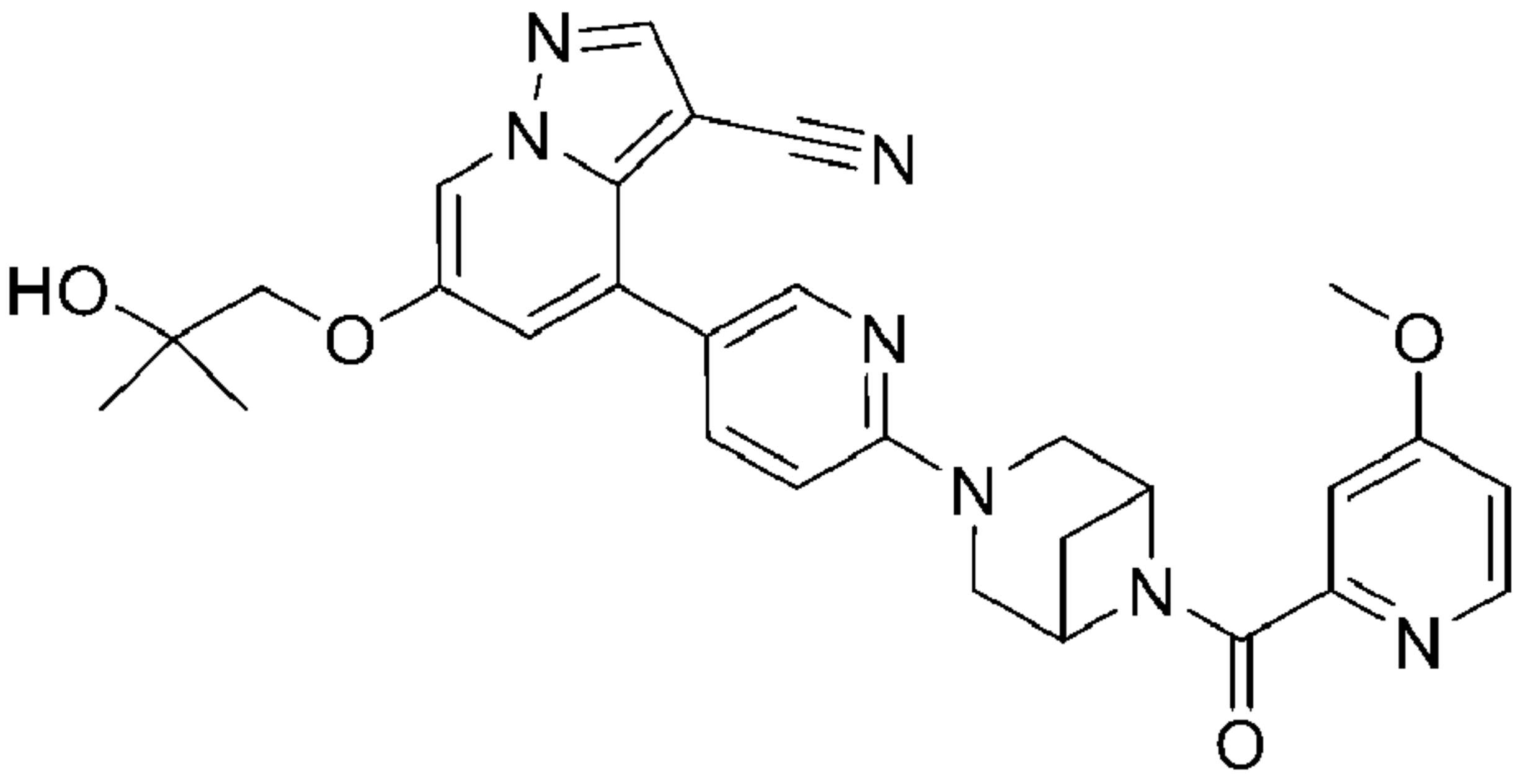
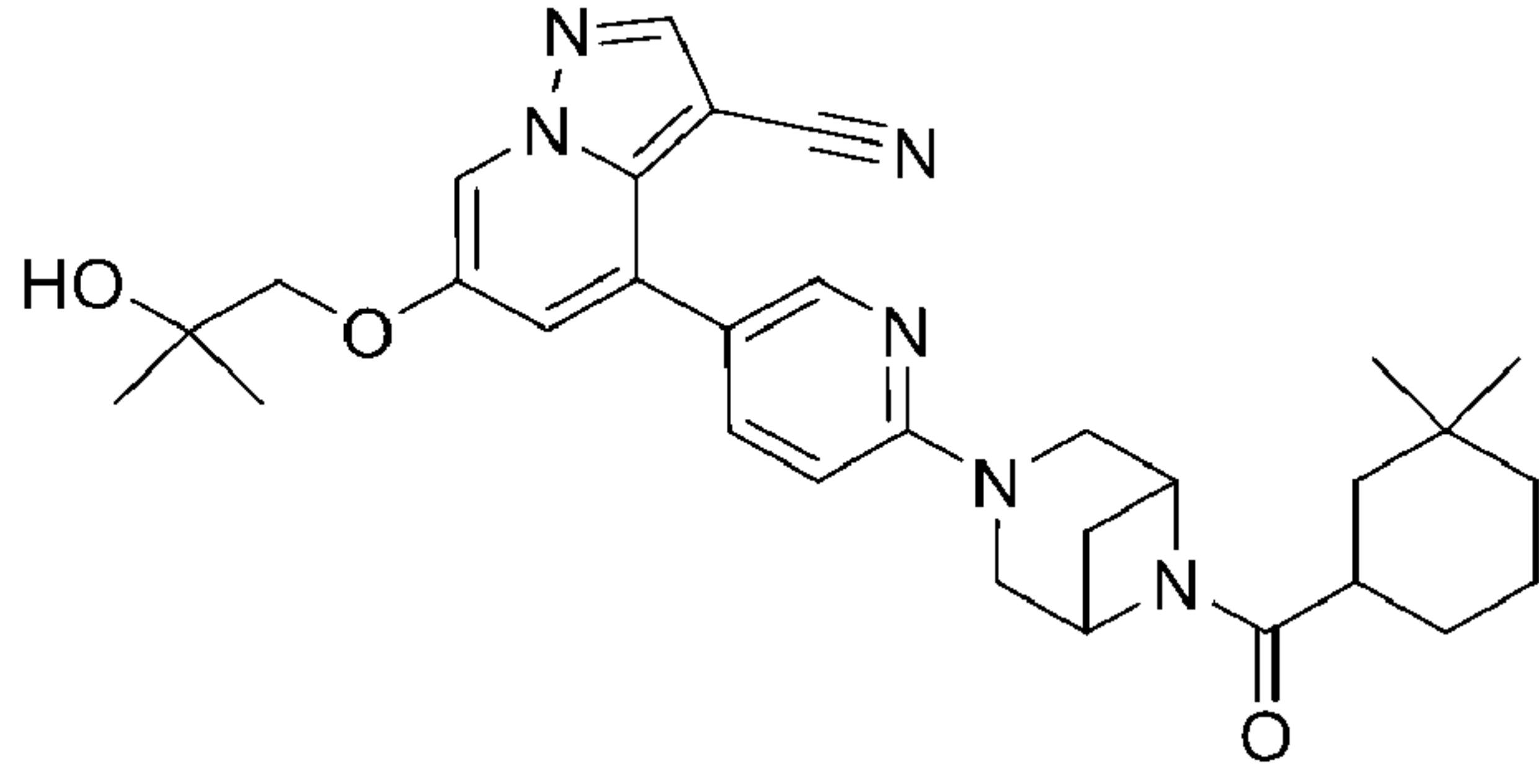
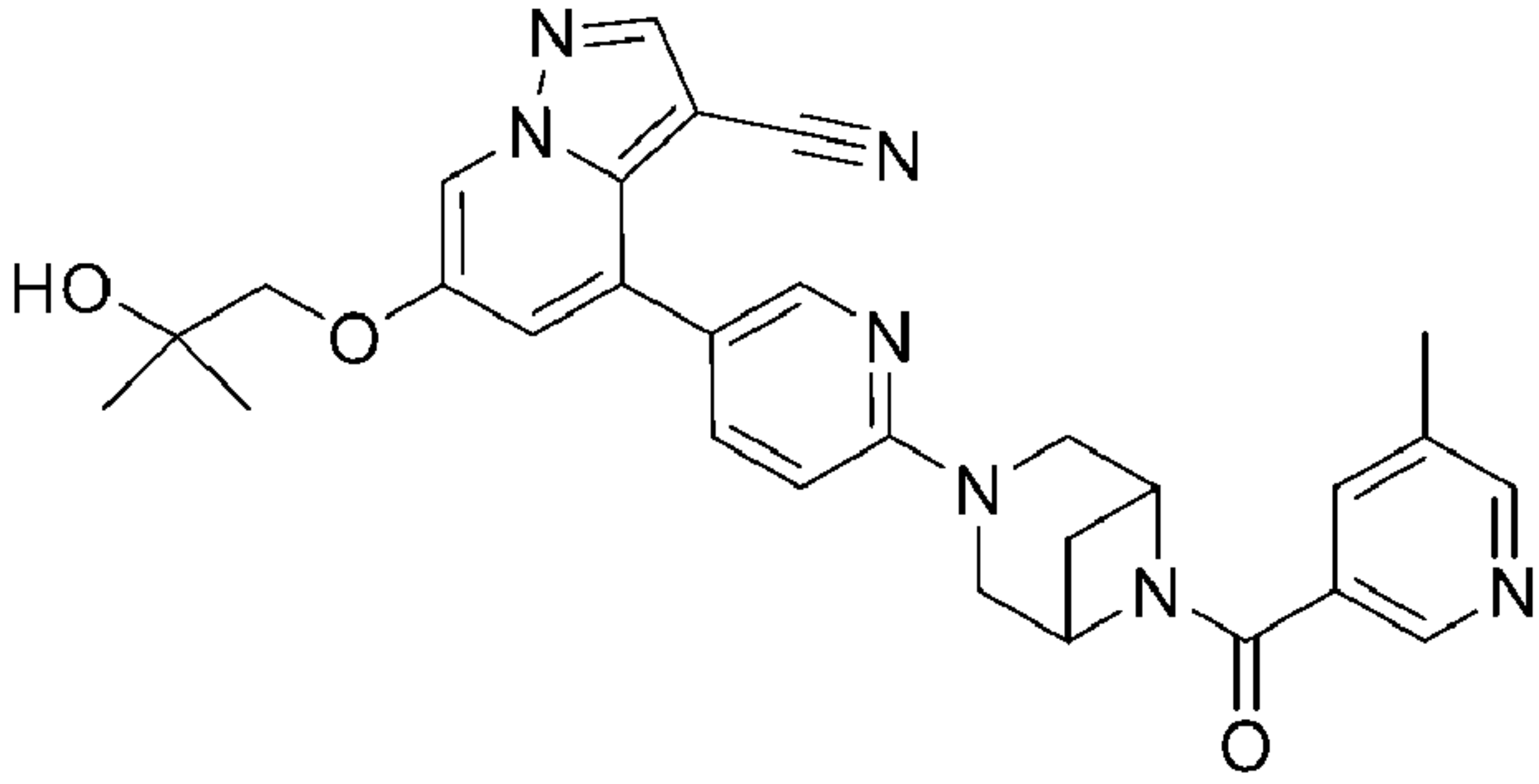
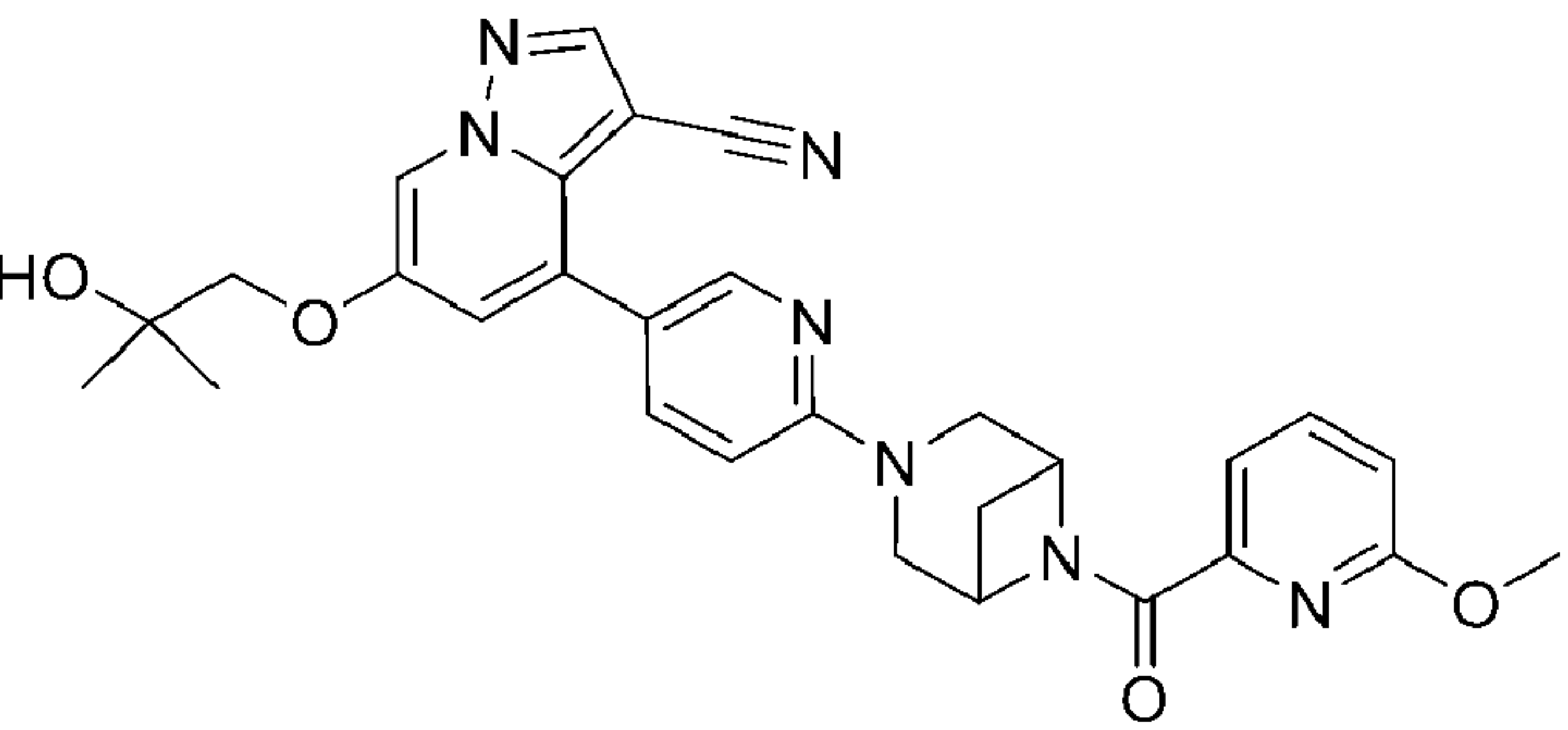
實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
379		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(3-羥基-3-甲基丁基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	505.25 (M+H)
380		4-(6-(6-(3,3- 二甲基環丁烷-1-羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	515.3 (M+H)
381		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(3,3,3-三氟丙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	515.2 (M+H)
382		4-(6-(6-(6-(二氟甲氧基)菸鹼基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	576.2 (M+H)

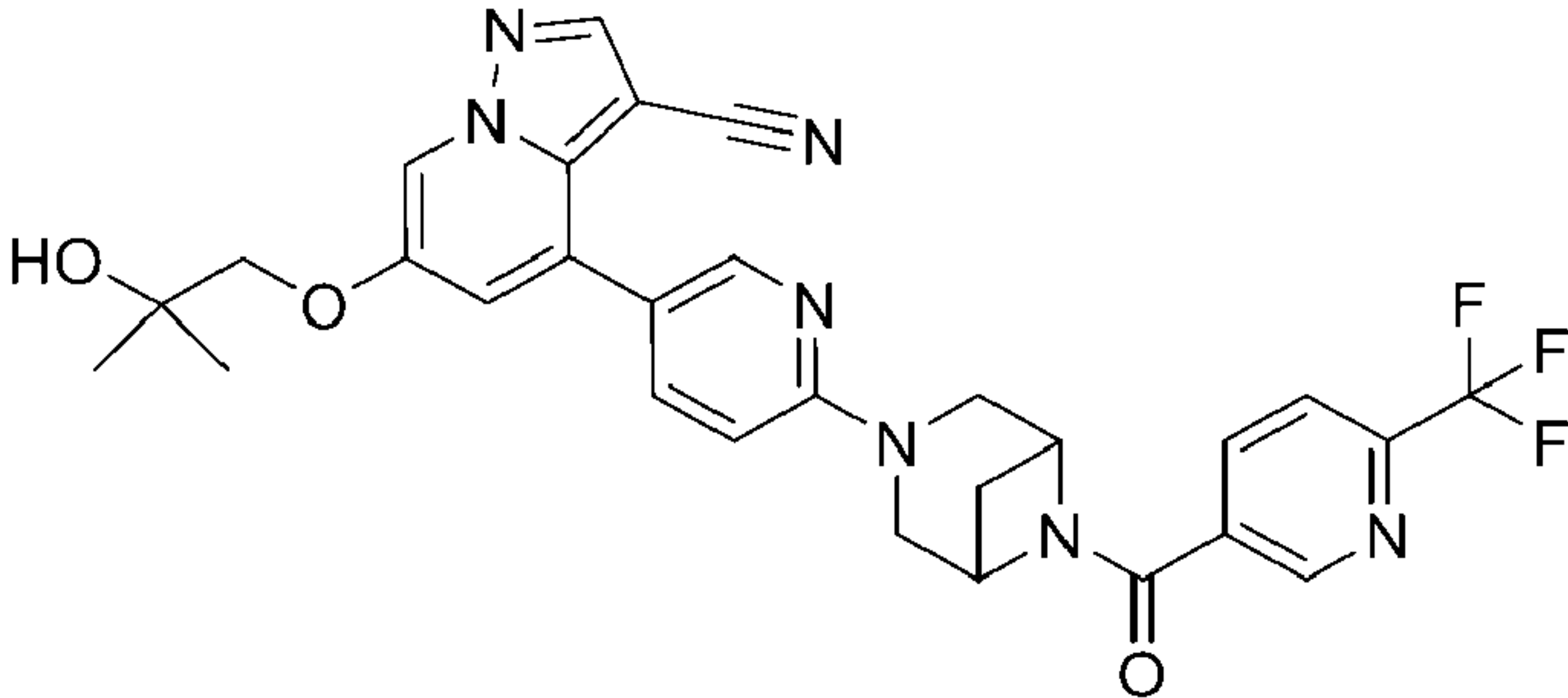
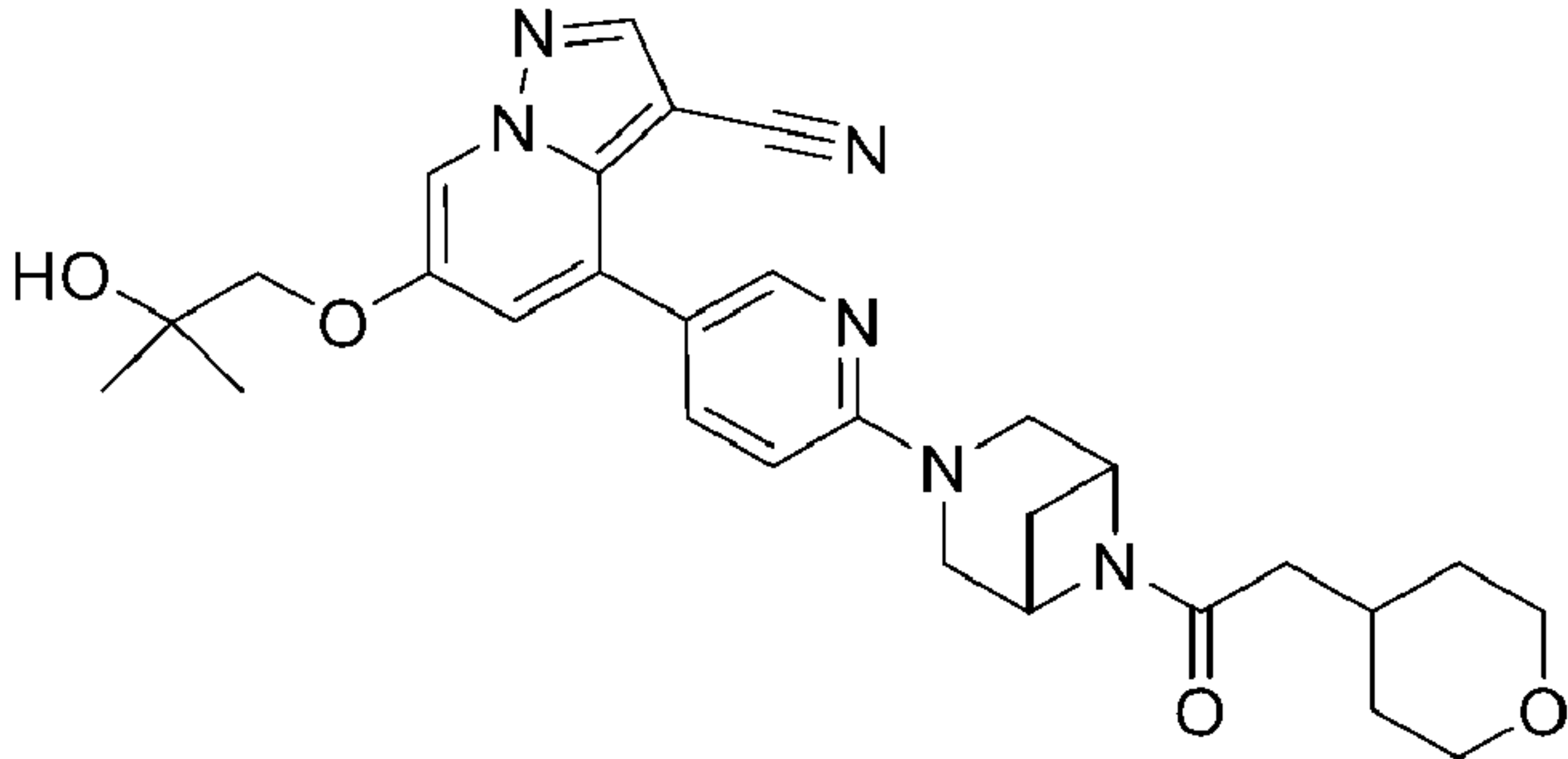
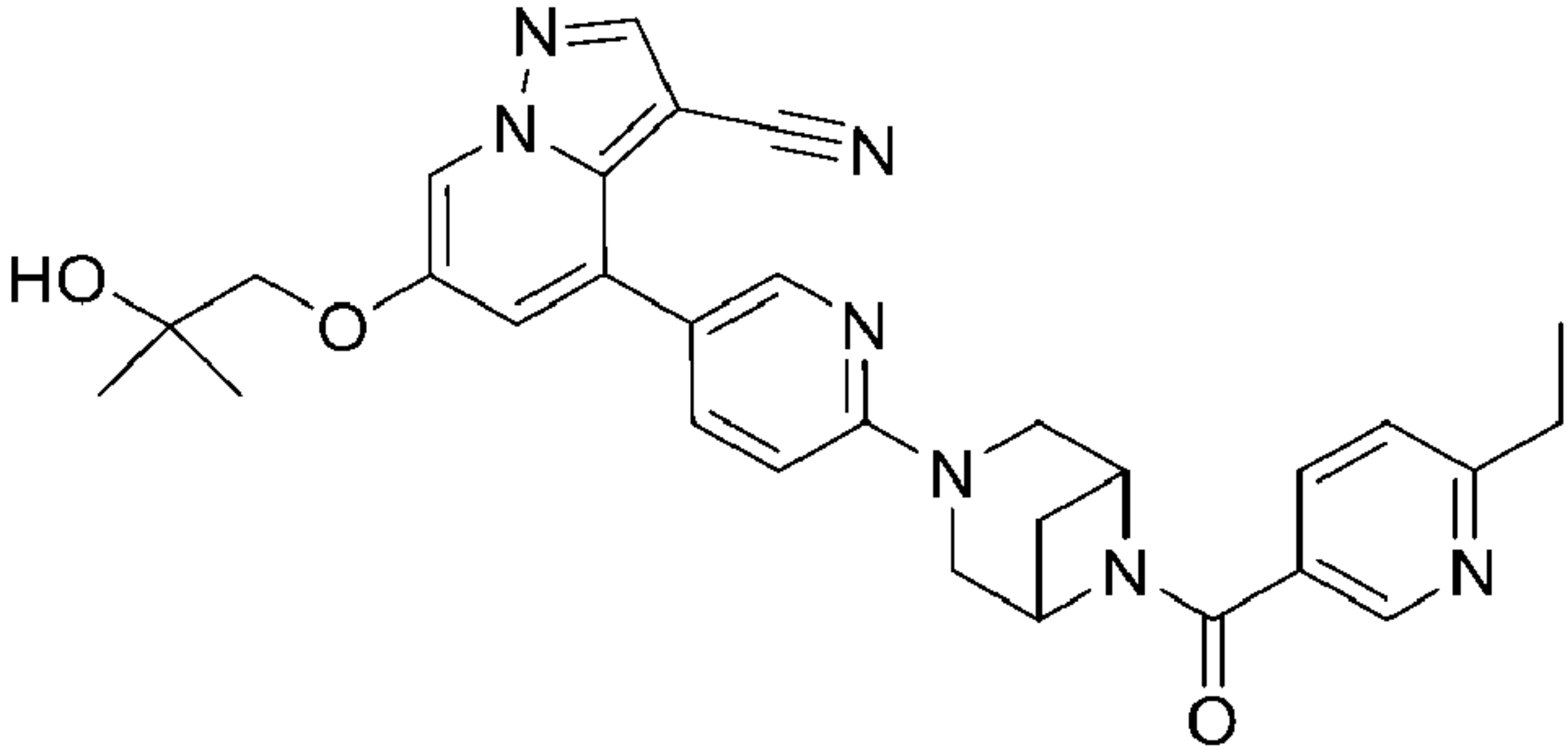
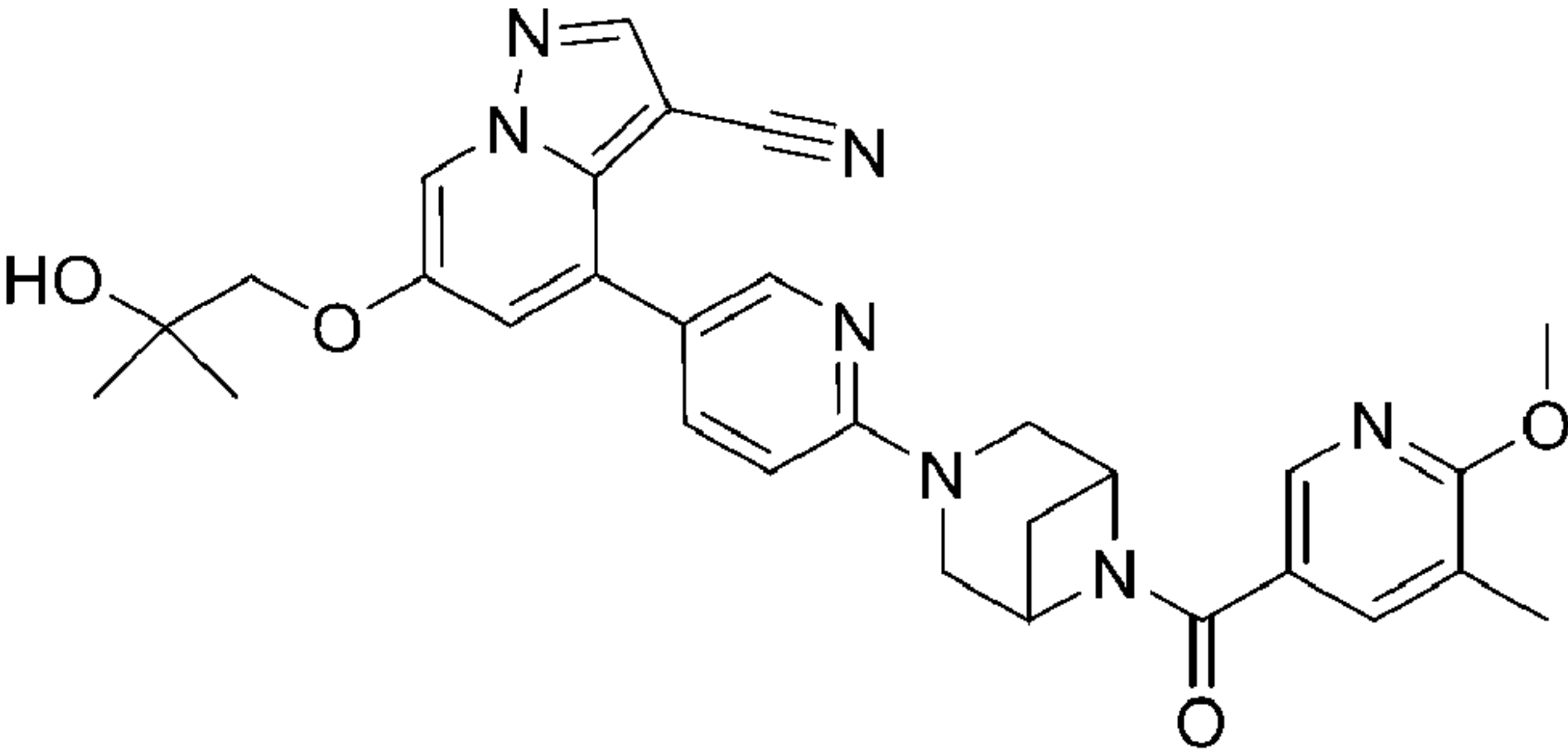
實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
383		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6- 甲基吡啶鹽基-3,6-二氮雜雙環 [3.1.1] 庚 -3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	510.2 (M+H)
384		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6- 菸 鹼 鹽基 -3,6-二氮雜雙環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡啶 -3- 基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	510.25 (M+H)
385		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(5- 甲基吡啶甲鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1] 庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	524.2 (M+H)
386		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(4- 甲氧基環己烷 -1- 羰基)-3,6-二氮雜雙環 [3.1.1] 庚 -3- 基) 吡啶 -3- 基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	545.3 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
387		6-(2- 羥基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-(3- 甲基吡啶 甲鹽基)-3,6- 二 氮雜雙環[3.1.1] 庚-3-基)吡啶-3- 基)吡啶并[1,5- a]吡啶-3-甲腈	524.2 (M+H)
388		6-(2- 羥基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-(6- 甲基吡啶 甲鹽基)-3,6- 二 氮雜雙環[3.1.1] 庚-3-基)吡啶-3- 基)吡啶并[1,5- a]吡啶-3-甲腈	524.2 (M+H)
389		6-(2- 羥基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-(5- 甲氧基甲 基吡 啶 鹽 基)- 3,6- 二氮雜雙環 [3.1.1]庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基)吡啶 并[1,5-a]吡啶-3- 甲腈	540.2 (M+H)
390		6-(2- 羥基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-(6- 甲基菸 鹼 鹽基)-3,6- 二氮 雜雙環[3.1.1]庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基)吡啶并[1,5- a]吡啶-3-甲腈	524.25 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
391		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(4- 甲基菸鹼鹽基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3- 基) 吡 啶 -3- 基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	524.2 (M+H)
392		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-((1r,4r)-4- 羥基環己烷-1- 羧基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3- 基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	531.3 (M+H)
393		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(2- 甲基菸鹼鹽基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3- 基) 吡 啶 -3- 基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	524.2 (M+H)
394		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(4- 甲基吡啶甲鹽基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	524.2 (M+H)

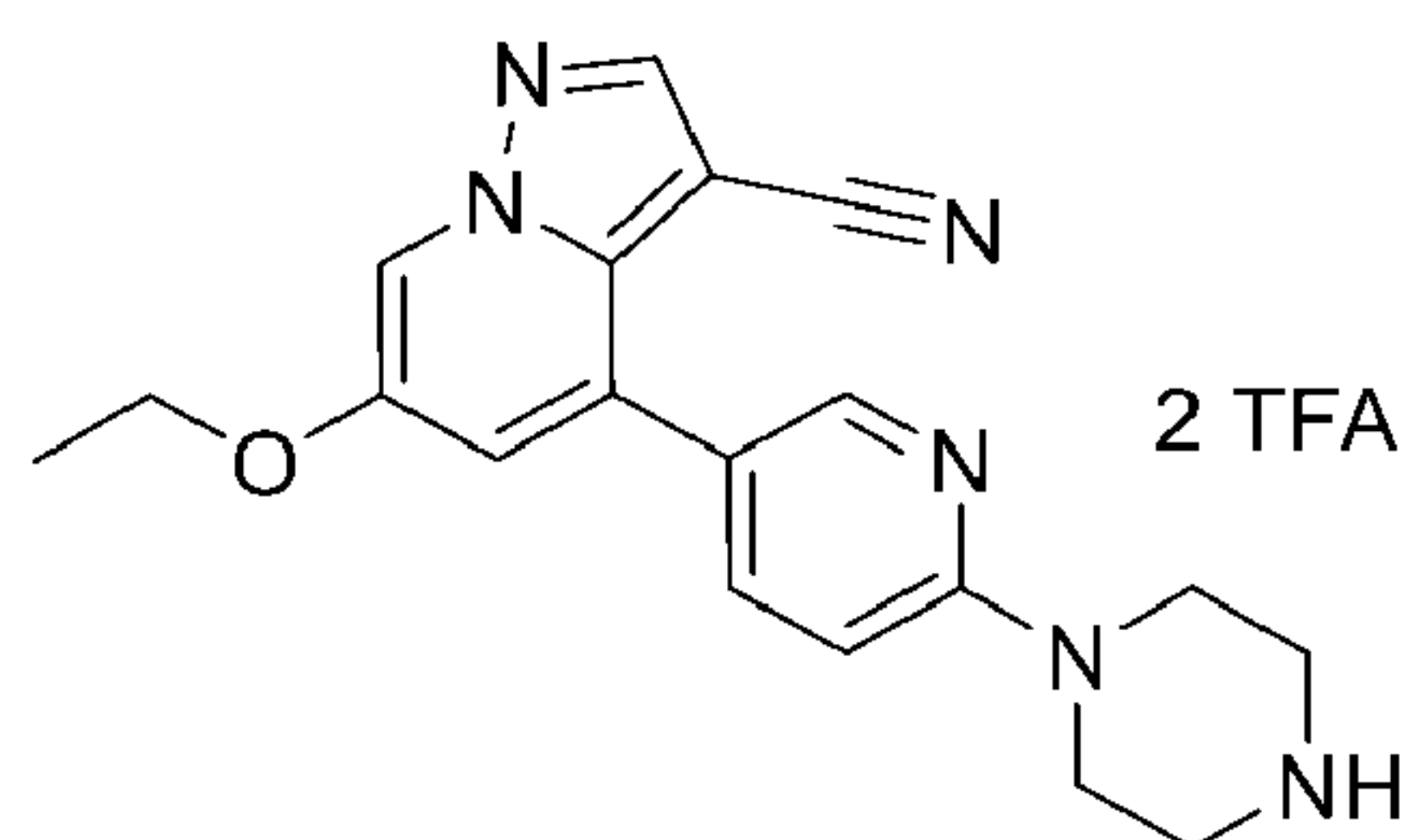
實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
395		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-((1r,3r)-3- 甲氧基環丁烷-1- 羰基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3- 基) 吡 啶 -3- 基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	517.2 (M+H)
396		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(5- 甲氧基菸鹼鹽基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	540.2 (M+H)
397		4-(6-(6-(4,4- 二甲基環己烷-1- 羰基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3- 基) 吡 啶 -3- 基)-6-(2-羥基-2- 甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	543.3 (M+H)
398		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-((1s,3s)-3- 甲氧基環丁烷-1- 羰基)-3,6- 二氮雜雙環[3.1.1]庚-3- 基) 吡 啶 -3- 基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	517.3 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
399		6-(2- 羥基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-(4- 甲氧基甲 基吡 啶 鹽 基)- 3,6- 二氮雜雙環 [3.1.1]庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基)吡 啶 并[1,5-a]吡 啶-3- 甲腈	540.2 (M+H)
400		4-(6-(6-(3,3- 二 甲基環己烷-1- 羰基)-3,6- 二氮 雜雙環[3.1.1]庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基)-6-(2-羥基-2- 甲基丙氧基)吡 啶并[1,5-a]吡 啶 -3-甲腈	543.3 (M+H)
401		6-(2- 羥基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-(5- 甲基菸 鹼 鹽 基)-3,6- 二氮 雜雙環[3.1.1]庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基)吡 啶并[1,5- a]吡 啶-3-甲腈	524.2 (M+H)
402		6-(2- 羥基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-(6- 甲氧基甲 基吡 啶 鹽 基)- 3,6- 二氮雜雙環 [3.1.1]庚 -3- 基) 吡 啶 -3- 基)吡 啶 并[1,5-a]吡 啶-3- 甲腈	540.2 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
403		6-(2- 羥基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-(6-(三 氟 甲 基)菸 鹼 鹽 基)- 3,6-二氮雜雙環 [3.1.1]庚-3- 基) 吡啶-3-基)吡啶 并[1,5-a]吡啶-3- 甲腈	578.2 (M+H)
404		6-(2- 羥基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-(2-(四 氫 -2H- 吡喃-4- 基)乙 鹽 基)-3,6- 二氮雜 雙環[3.1.1]庚-3- 基)吡啶-3-基)吡 啶并[1,5-a]吡啶 -3-甲腈	531.3 (M+H)
405		4-(6-(6-(6- 乙 基 菸 鹼 鹽 基)-3,6- 二 氮 雜 雙 環 [3.1.1]庚-3- 基) 吡啶-3-基)-6-(2- 羥基-2- 甲基丙 氧 基) 吡 啶 并 [1,5-a]吡啶-3-甲 腈	538.3 (M+H)
406		6-(2- 羥基 -2- 甲 基丙氧基)-4-(6- (6-(6-甲氧基-5- 甲基菸 鹼 鹽 基)- 3,6-二氮雜雙環 [3.1.1]庚-3- 基) 吡啶-3-基)吡啶 并[1,5-a]吡啶-3- 甲腈	554.2 (M+H)

* 實例**406**：使用3當量HATU且使用水處理，其涉及在層析純化之前用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ 萃取反應混合物。

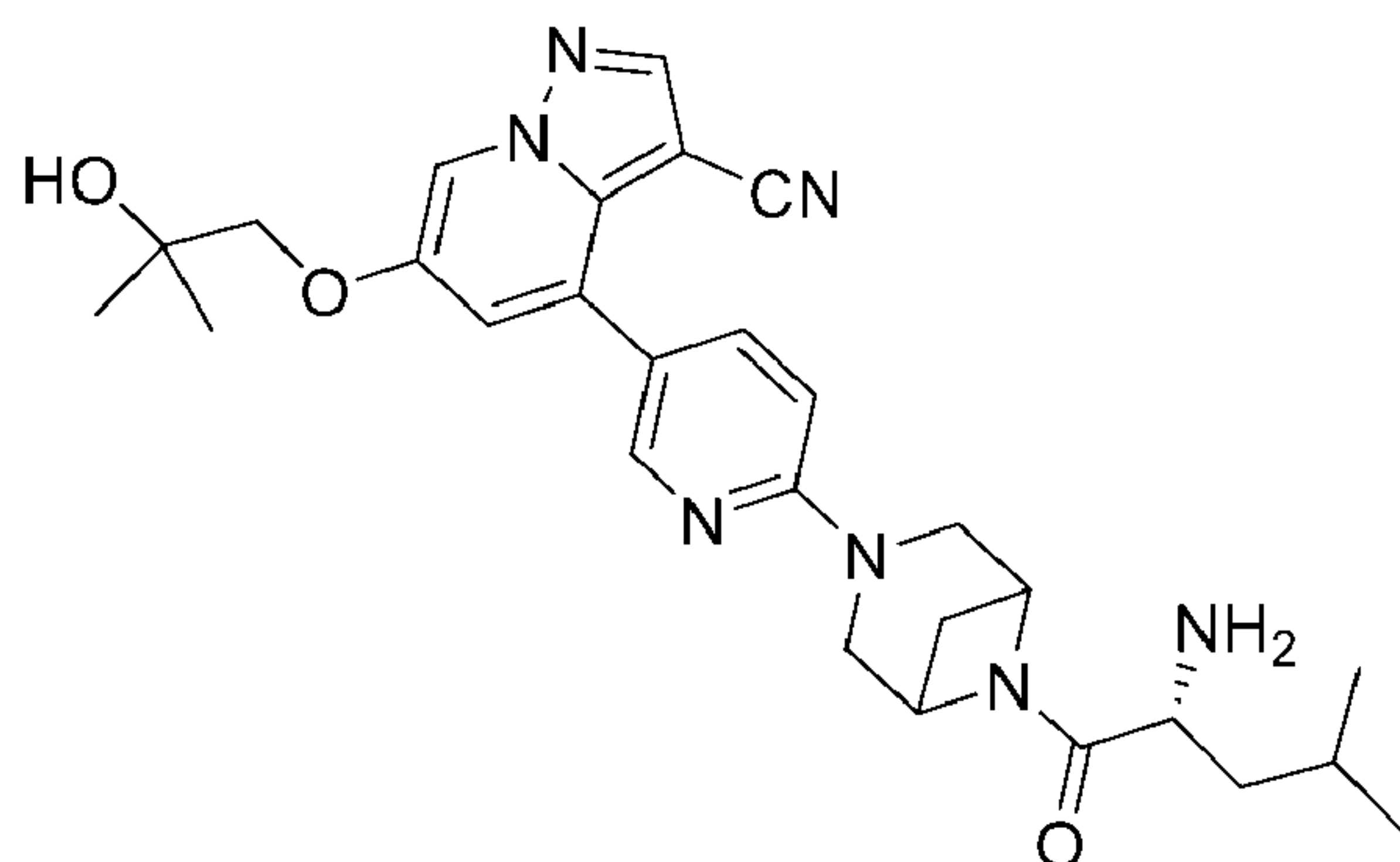
實例407



6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

用TFA (2 mL)處理4-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(實例**29**，413 mg，0.921 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌1小時之後，真空濃縮混合物，純淨地得到標題化合物(定量產量)。MS (apci) $m/z = 349.2$ (M+H)。

實例408



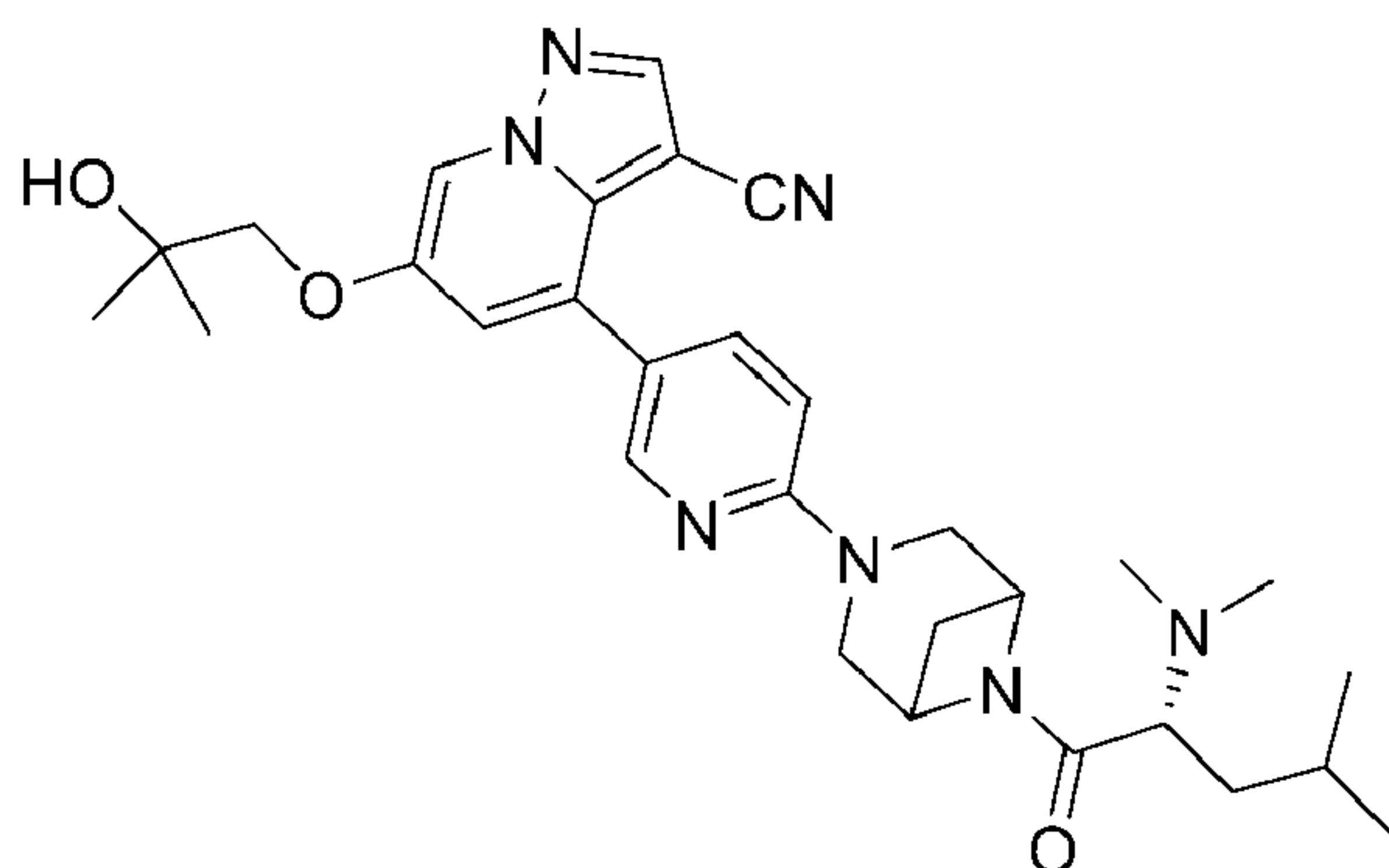
4-(6-(6-(D-白胺鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備((2R)-1-(3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯。4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡

啖-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；60 mg，0.126 mmol)於DMF (4 mL)中的溶液依序用(第三丁氧基羰基)-D-白胺酸(32.0 mg，0.138 mmol)、HATU (57.3 mg，0.151 mmol)及DIEA(57.3 μ L，0.503 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。所得混合物直接藉由二氧化矽層析(使用50-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(75 mg，97%產率)。MS (apci) m/z = 618.4 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(6-(D-白胺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。((2R)-1-(3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(步驟1；75 mg，0.12 mmol)於DCM (4 mL)中的溶液用TFA (2 mL)處理，且在環境溫度下攪拌30分鐘。真空濃縮之後，反應混合物藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。收集含有所需產物的溶離份，用飽和NaHCO₃處理且用20% IPA之DCM溶液萃取。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。物質進一步藉由二氧化矽層析(使用5-10% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(44，70%產率)。MS (apci) m/z = 518.3 (M+H)。

實例409

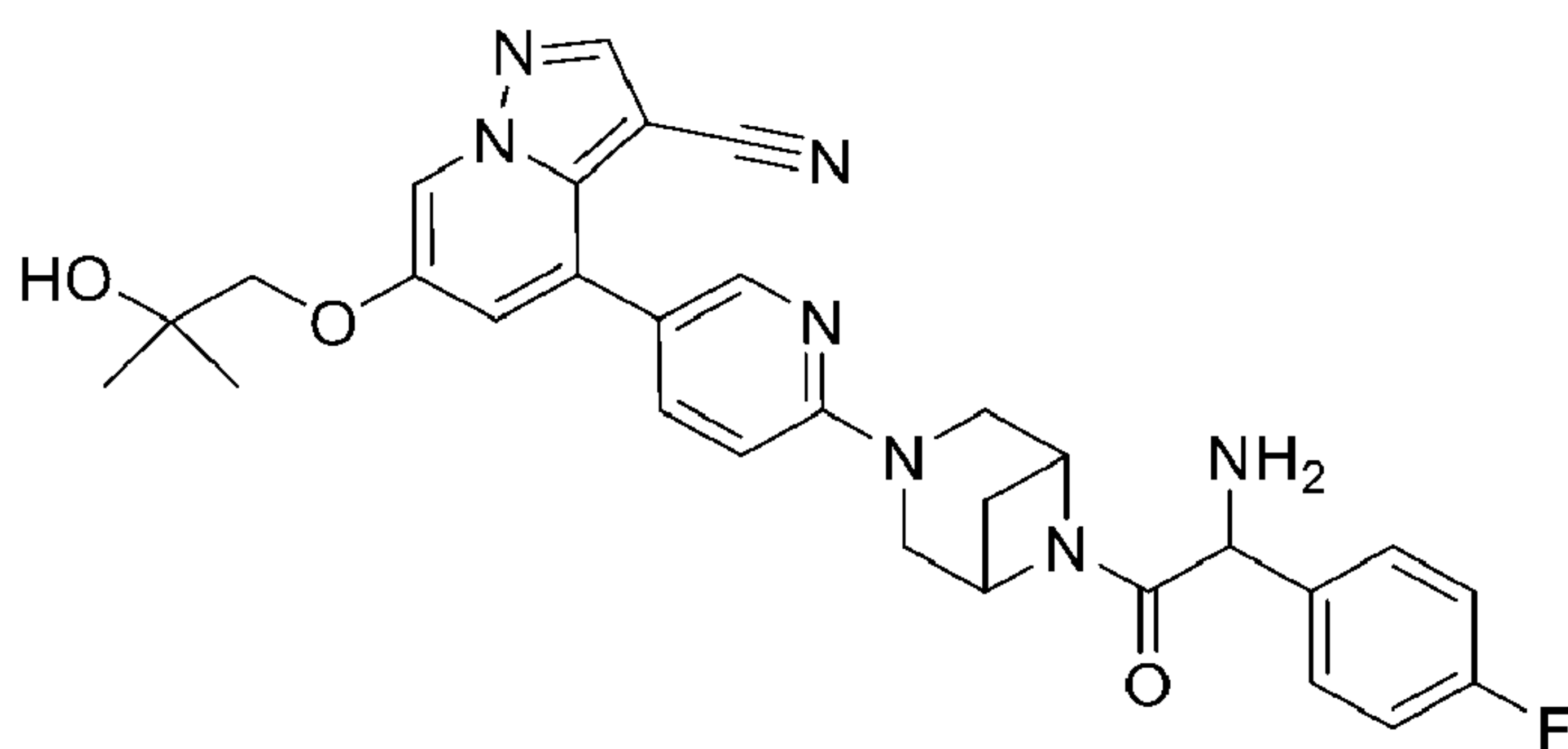


第 579 頁(發明說明書)

4-(6-(6-(二甲基-D-白胺鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(6-(D-白胺鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例408；40 mg，0.0773 mmol)及甲醛(57.5 μ L，0.773 mmol)於DCM (773 μ L)中的混合物用NaBH(AcO)₃ (81.9 mg，0.386 mmol)處理。在環境溫度下攪拌3小時後，真空濃縮反應混合物。藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化殘餘物。收集含有所需產物的溶離份，用飽和NaHCO₃處理且用20% IPA之DCM溶液萃取。有機物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。物質進一步藉由二氧化矽層析(使用2-5% MeOH/DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(23 mg，55%產率)。MS (apci) m/z = 546.3 (M+H)。

實例410



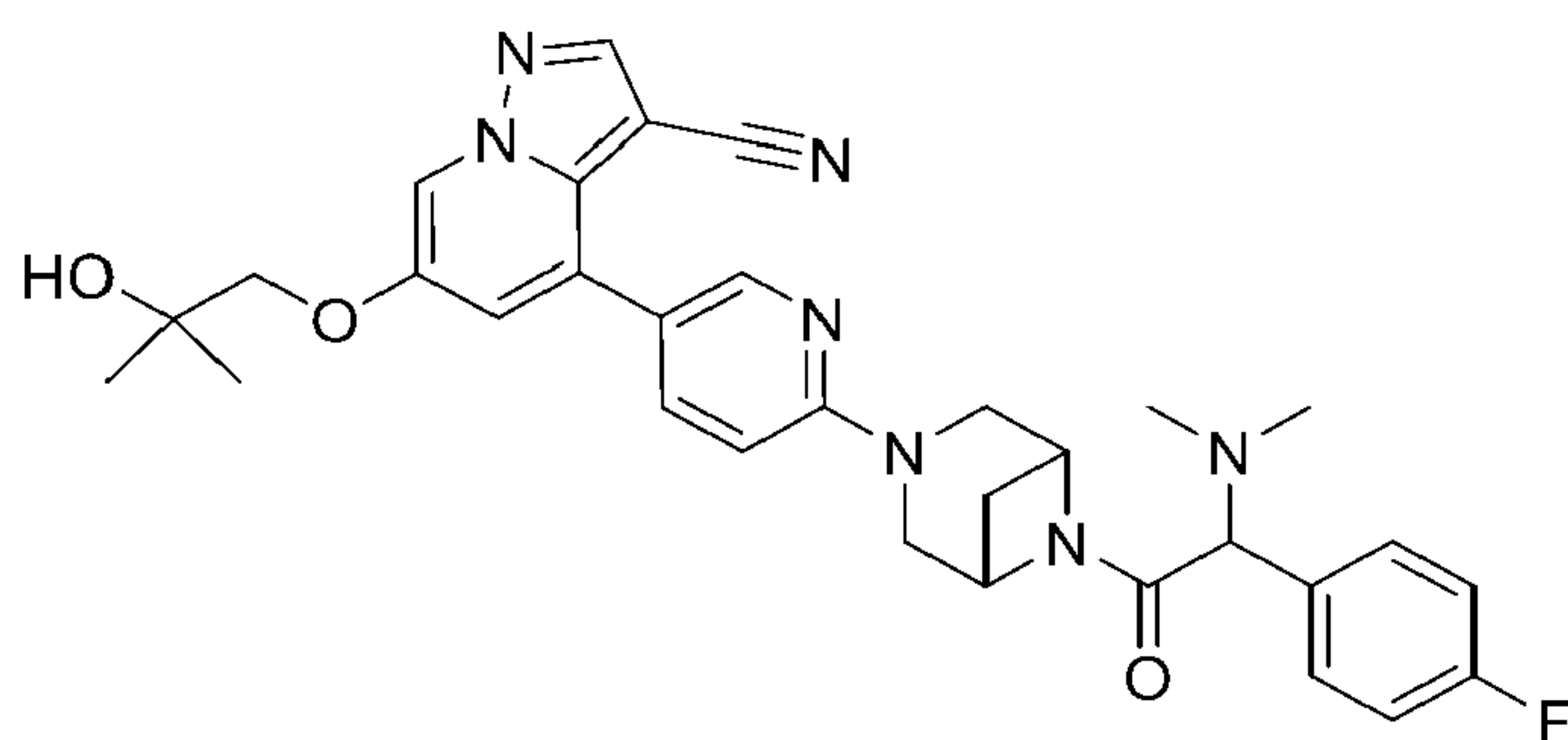
4-(6-(6-(2-氨基-2-(4-氟苯基)乙鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備((1R)-2-(3-(5-(3-氨基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯。4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸

鹽(中間物P43；100 mg，0.209 mmol)、(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-氟苯基)乙酸(56.4 mg，0.209 mmol)及HATU (240 mg，0.628 mmol)於DMF(1.05 mL)中的混合物用DIEA (146 μ L，0.838 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，且接著過濾。真空濃縮所得濾液，且殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-10% CHCl_3 /具有0-1% NH_4OH 之MeOH作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(137.36 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 656.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(6-((R)-2-胺基-2-(4-氟苯基)乙醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。(((1R)-2-(3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(步驟1；137.36 mg，0.209 mmol)於DCM (418 μ L)中的溶液用TFA (161 μ L)處理，且在環境溫度下攪拌70分鐘。真空濃縮之後，反應混合物首先藉由二氧化矽層析(使用 CHCl_3 /具有0-1% NH_4OH 之MeOH作為梯度溶離劑)純化，接著藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，接著再次藉由二氧化矽層析(5-10% MeOH/具有1% NH_4OH 之DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(112.6 mg，97%產率)。MS (apci) m/z = 556.2 (M+H)。

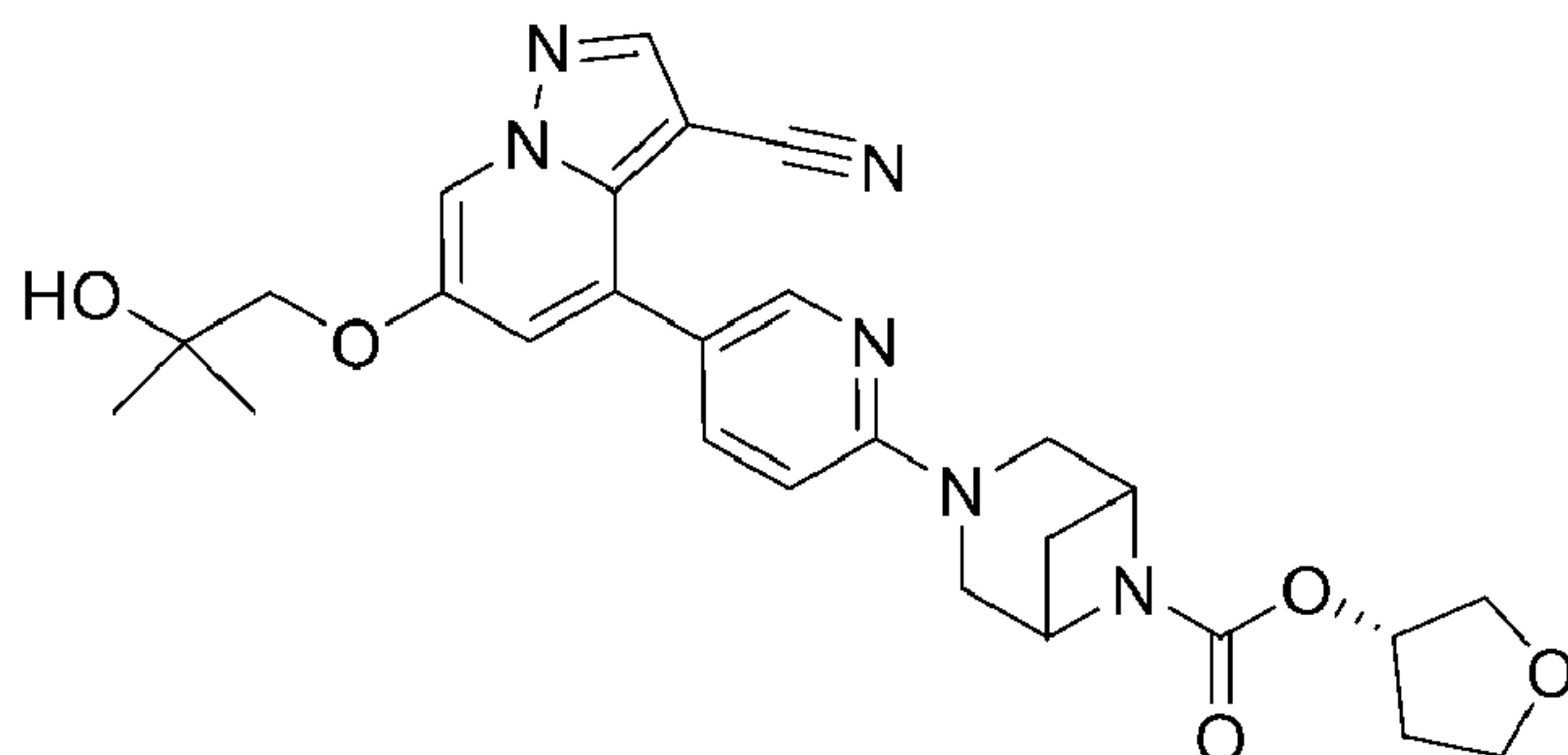
實例411



4-(6-(6-(2-(二甲基氨基)-2-(4-氟苯基)乙酯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(6-(2-胺基-2-(4-氟苯基)乙酯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例410；102 mg，0.184 mmol)於DCM (1.8 mL)中的混合物依序用甲醛(82.7 μ L，1.10 mmol)及NaBH(AcO)₃ (195 mg，0.918 mmol)處理。在環境溫度下攪拌2小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-10% CHCl₃/具有0-1% NH₄OH之MeOH作為梯度溶離劑)純化，得到半純標題化合物。將半純物質懸浮於DCM中，用己烷濕磨，接著真空濃縮，純淨地得到標題化合物(24.6 mg，40%產率)。MS (apci) m/z = 584.3 (M+H)。

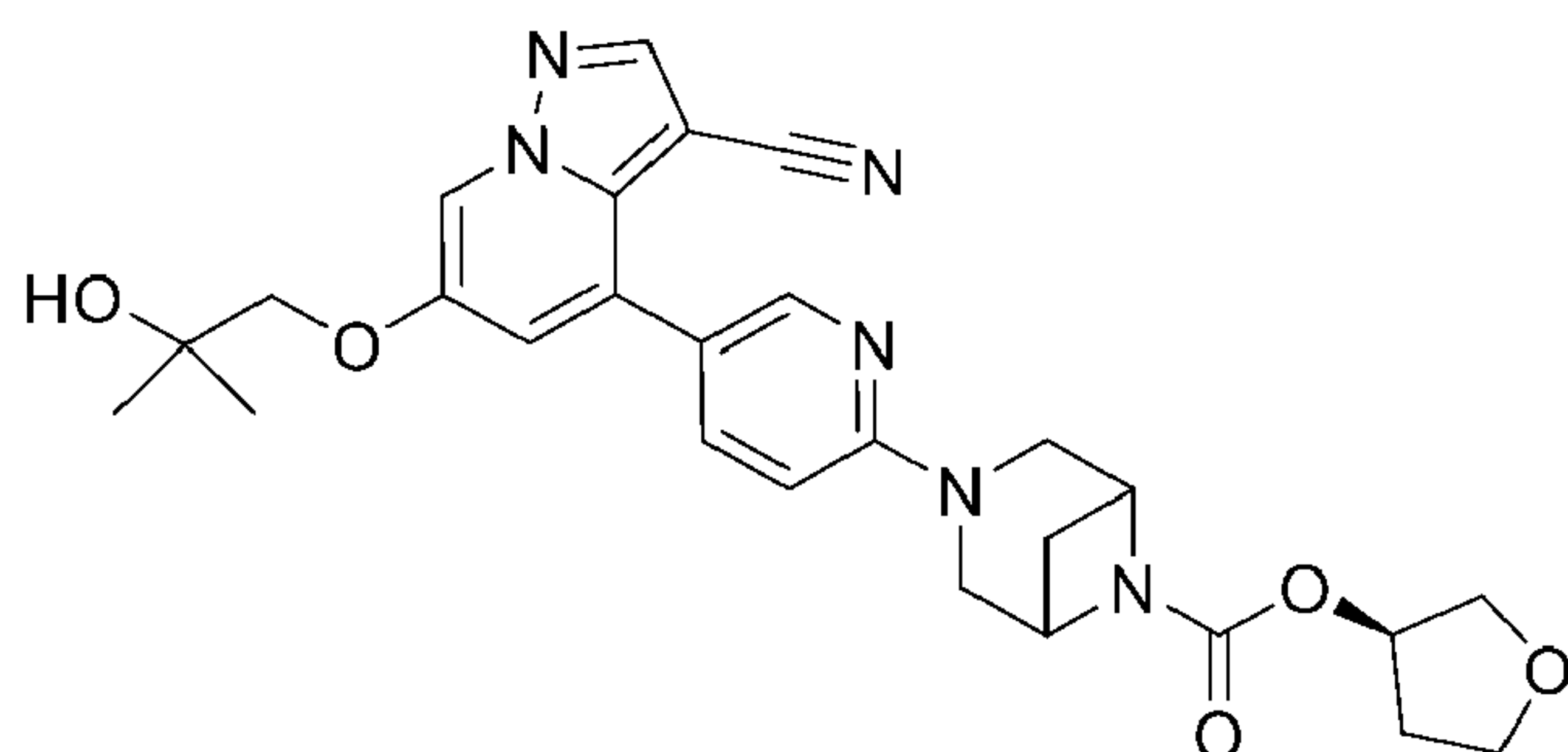
實例412



3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸(S)-四氫呋喃-3-基酯

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物**P44**；50 mg，0.12 mmol)於DCM (618 μ L)中的溶液依序用氯甲酸(S)-四氫呋喃-3-基酯(20 mg，0.14 mmol)及TEA (17 μ L，0.12 mmol)處理。在環境溫度下攪拌1小時之後，反應混合物藉由C18逆相層析(使用5-50% ACN/水作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併且分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。水性萃取物用4:1 DCM:iPrOH反萃取(2次)。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(64 mg，99%產率)。MS (apci) m/z = 519.3 (M+H)。

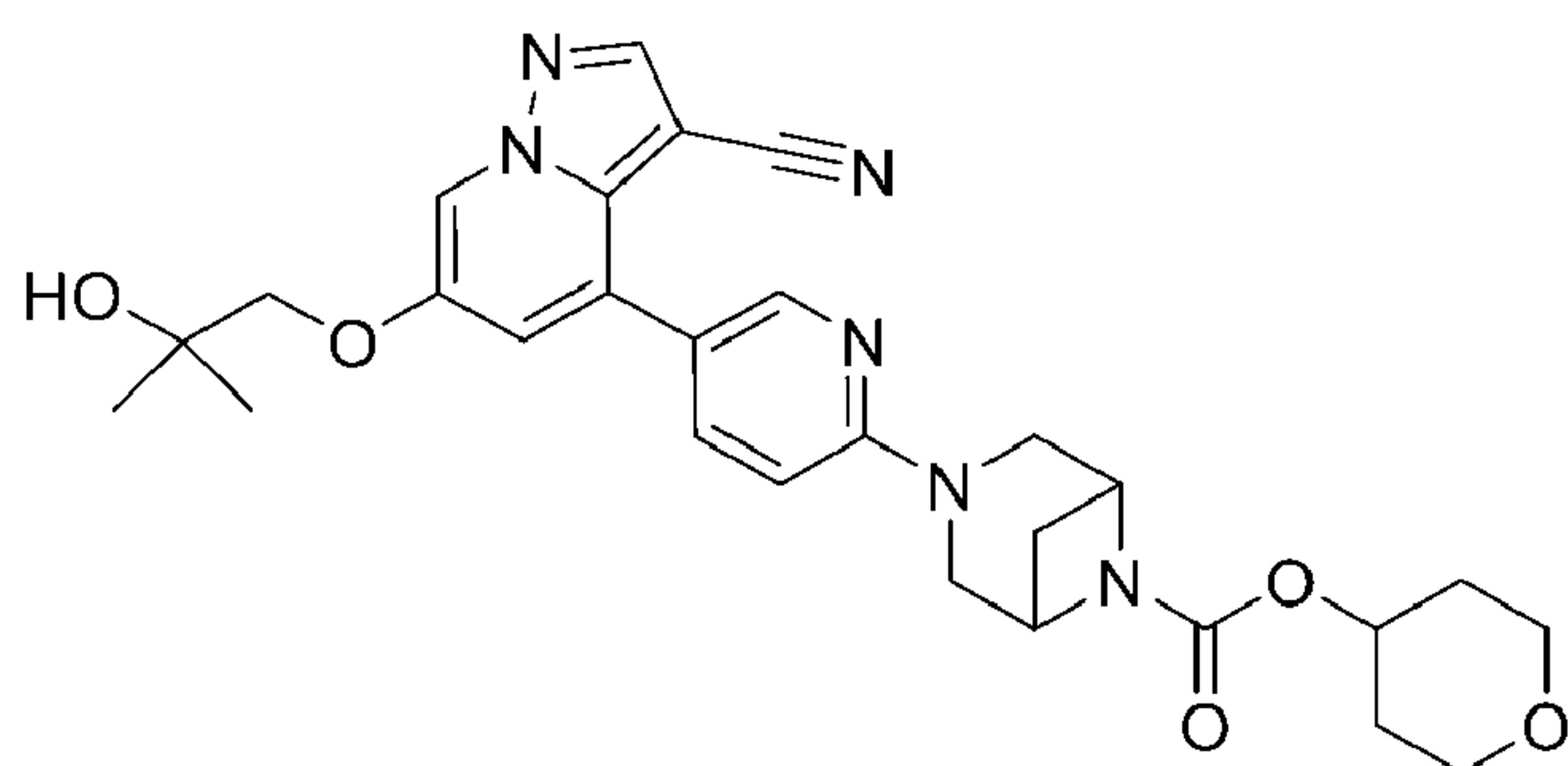
實例413



3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸(R)-四氫呋喃-3-基酯

標題化合物(64 mg，99%產率)係使用與針對**實例412**所述類似的程序、用氯甲酸(R)-四氫呋喃-3-基酯置換氯甲酸(S)-四氫呋喃-3-基酯來製備、處理及純化。MS (apci) m/z = 519.2 (M+H)。

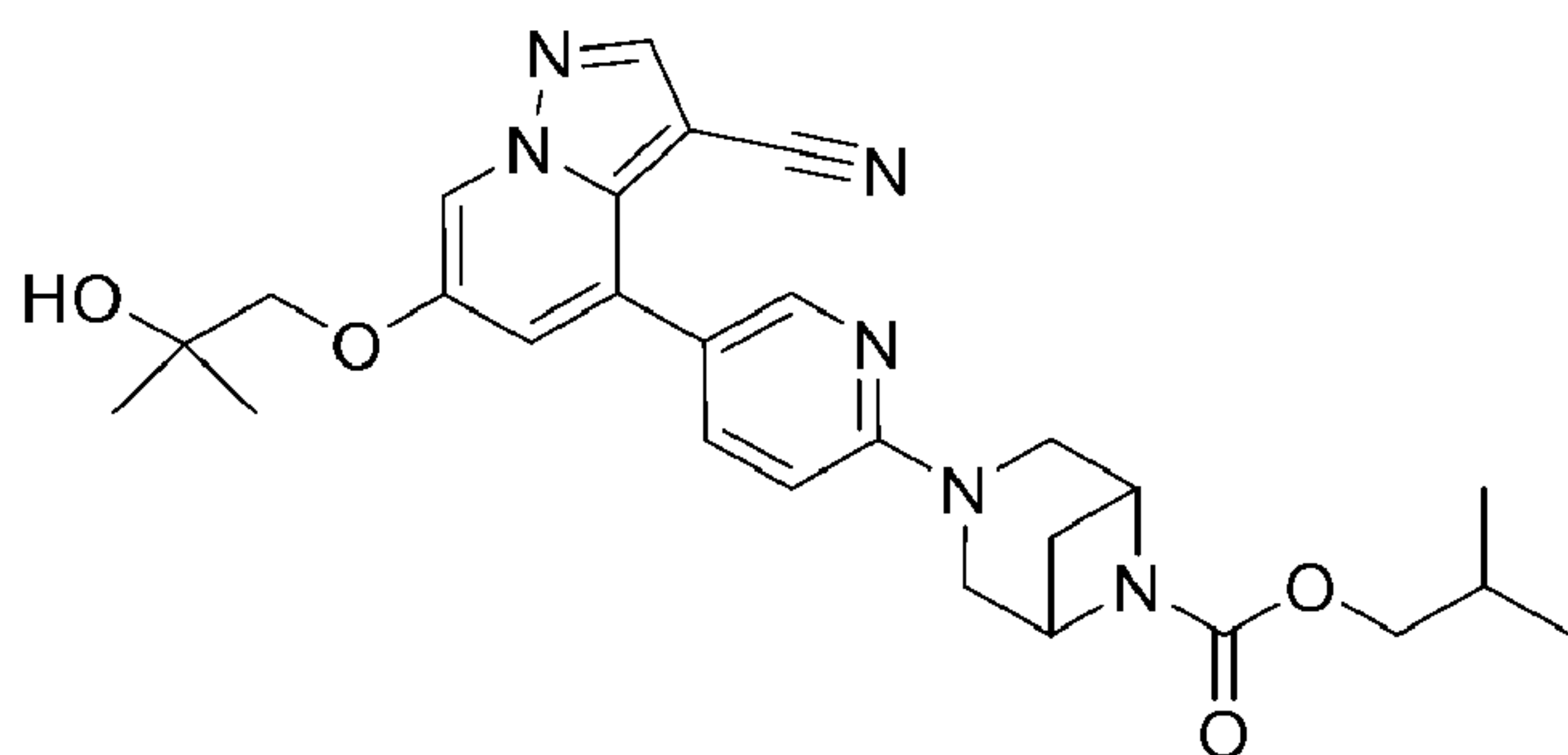
實例414



3-(5-(3-氰基-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸四氢-2H-哌喃-4-基酯

標題化合物(60 mg, 90%產率)係使用與針對**實例412**所述類似的程序、用氯甲酸四氢-2H-哌喃-4-基酯置換氯甲酸(S)-四氢呋喃-3-基酯來製備、處理及純化。MS (apci) $m/z = 533.3$ (M+H)。

實例415

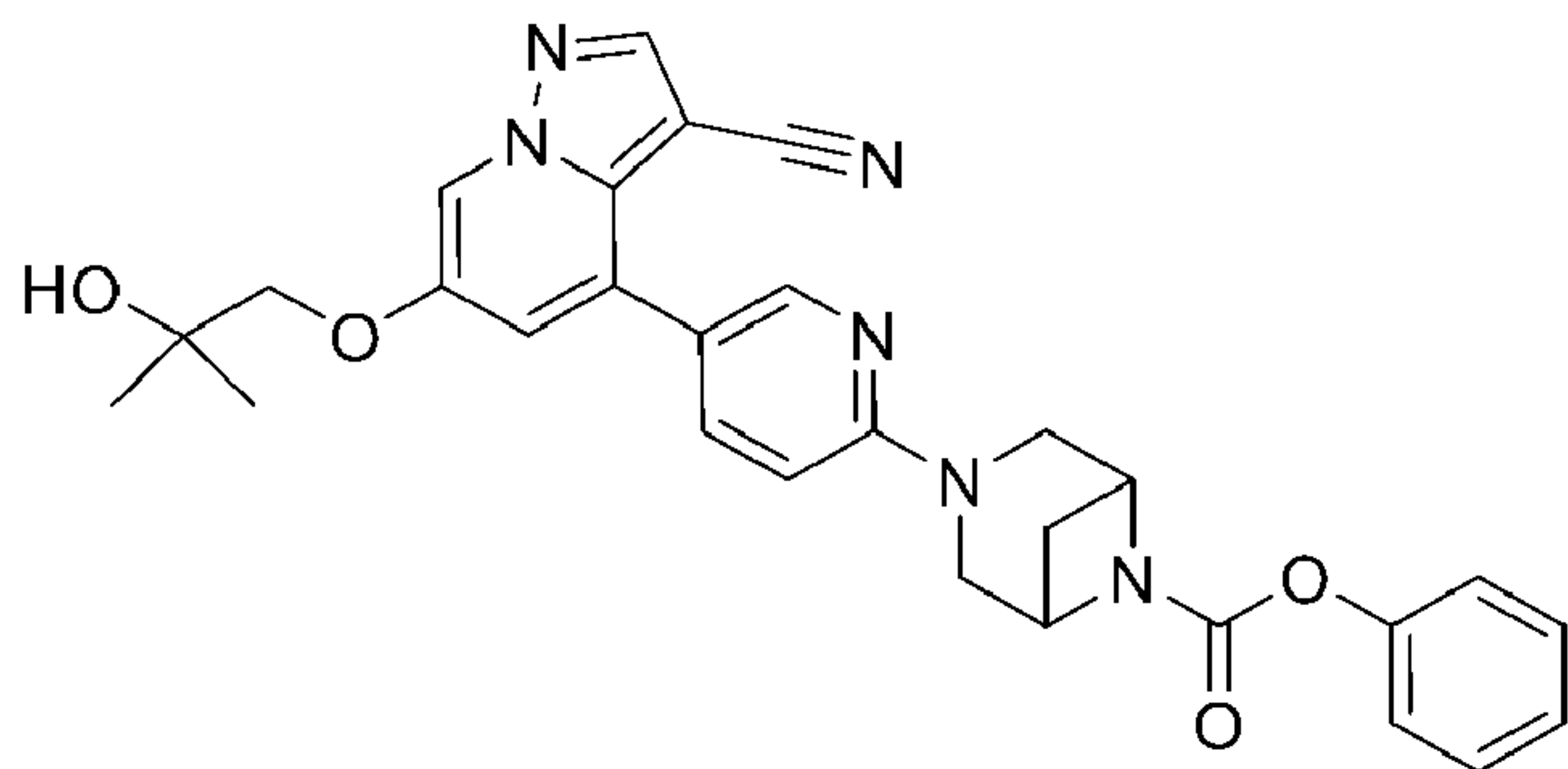


3-(5-(3-氰基-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸异丁酯

4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P43**; 20 mg, 0.0419 mmol)於DCM (400 μ L)中的溶液用TEA (29.2 μ L, 0.12 mmol)及氯甲酸异丁酯(17.2 mg, 0.126 mmol)處理。在環境溫度下攪拌2小時之後,使反應混合物分配於DCM與飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ 之間。水性萃取物用DCM反萃取(3次)。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥,過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-25% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化殘餘物,純淨

地得到標題化合物(15.4 mg，73%產率)。MS (apci) m/z = 505.3 (M+H)。

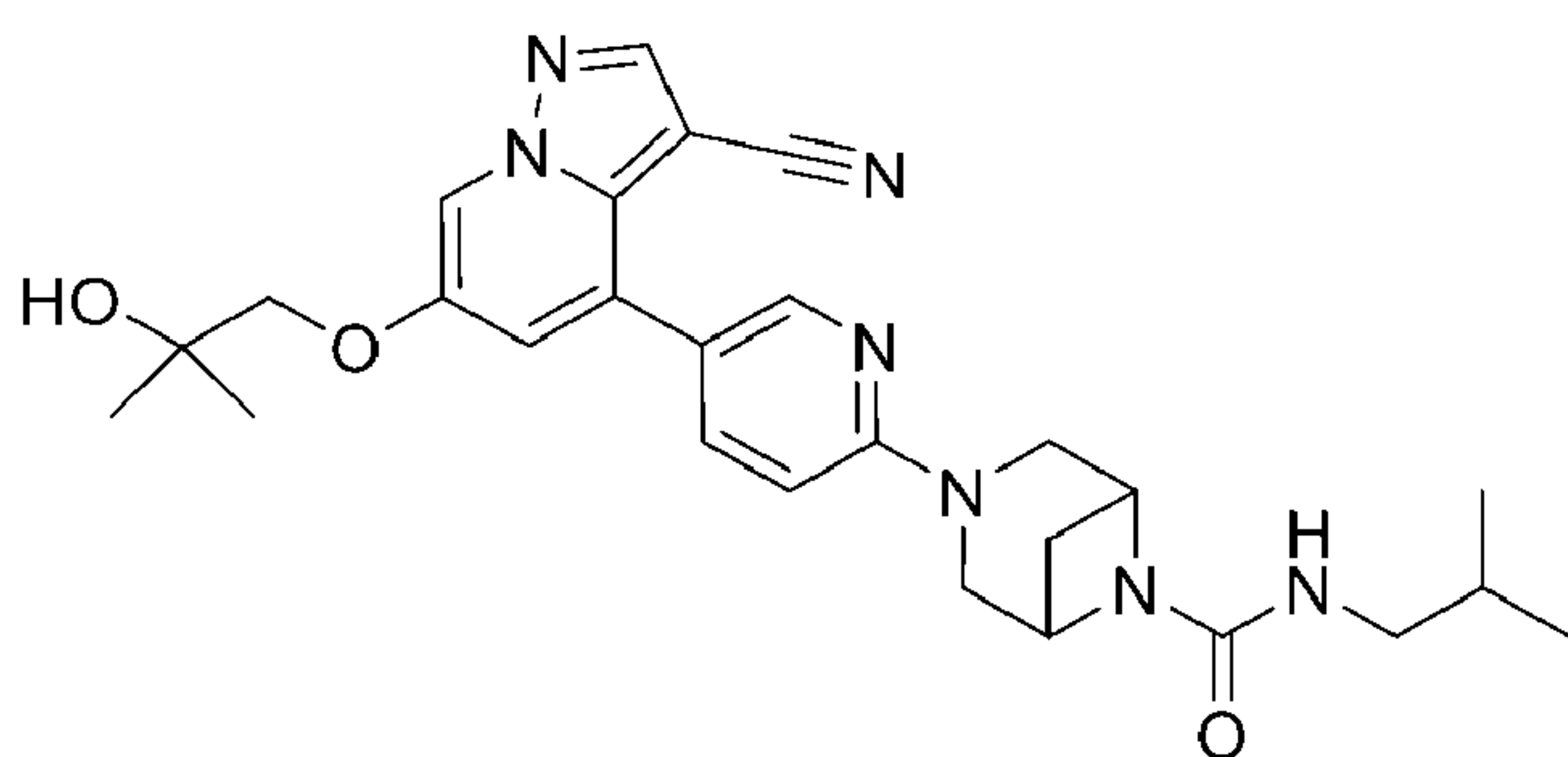
實例416



3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸苯酯

標題化合物係使用與針對**實例415**所述類似的程序、處理及純化、用氯甲酸苯酯(1當量)置換氯甲酸異丁酯(3當量)及用DIEA (10當量)置換TEA (5當量)來製備。另外，反應持續時間延長至4小時。類似的處理及二氧化矽層析(0-25% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)之後，純淨地分離出標題化合物(20 mg，30%產率)。MS (apci) m/z = 525.2 (M+H)。

實例417



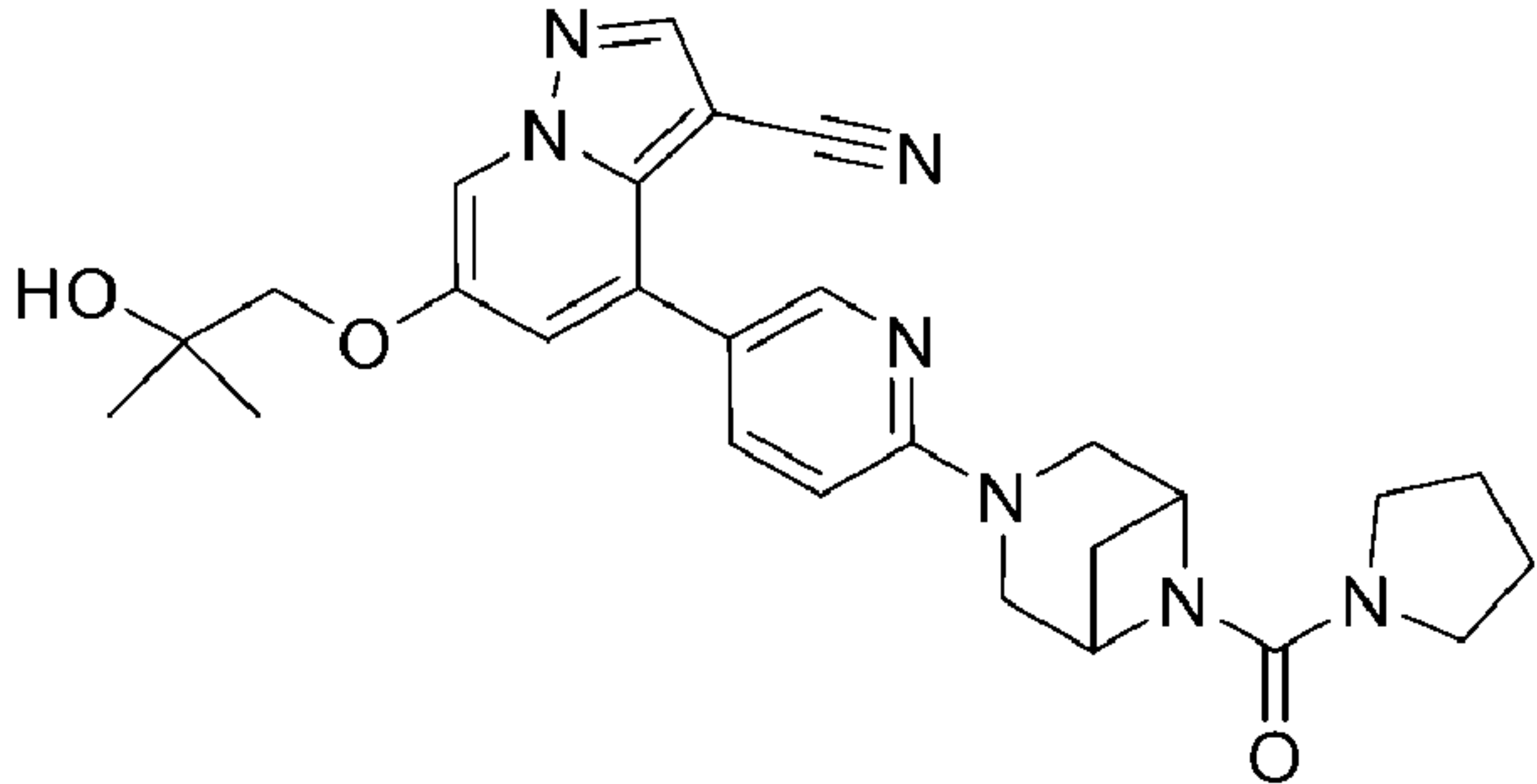
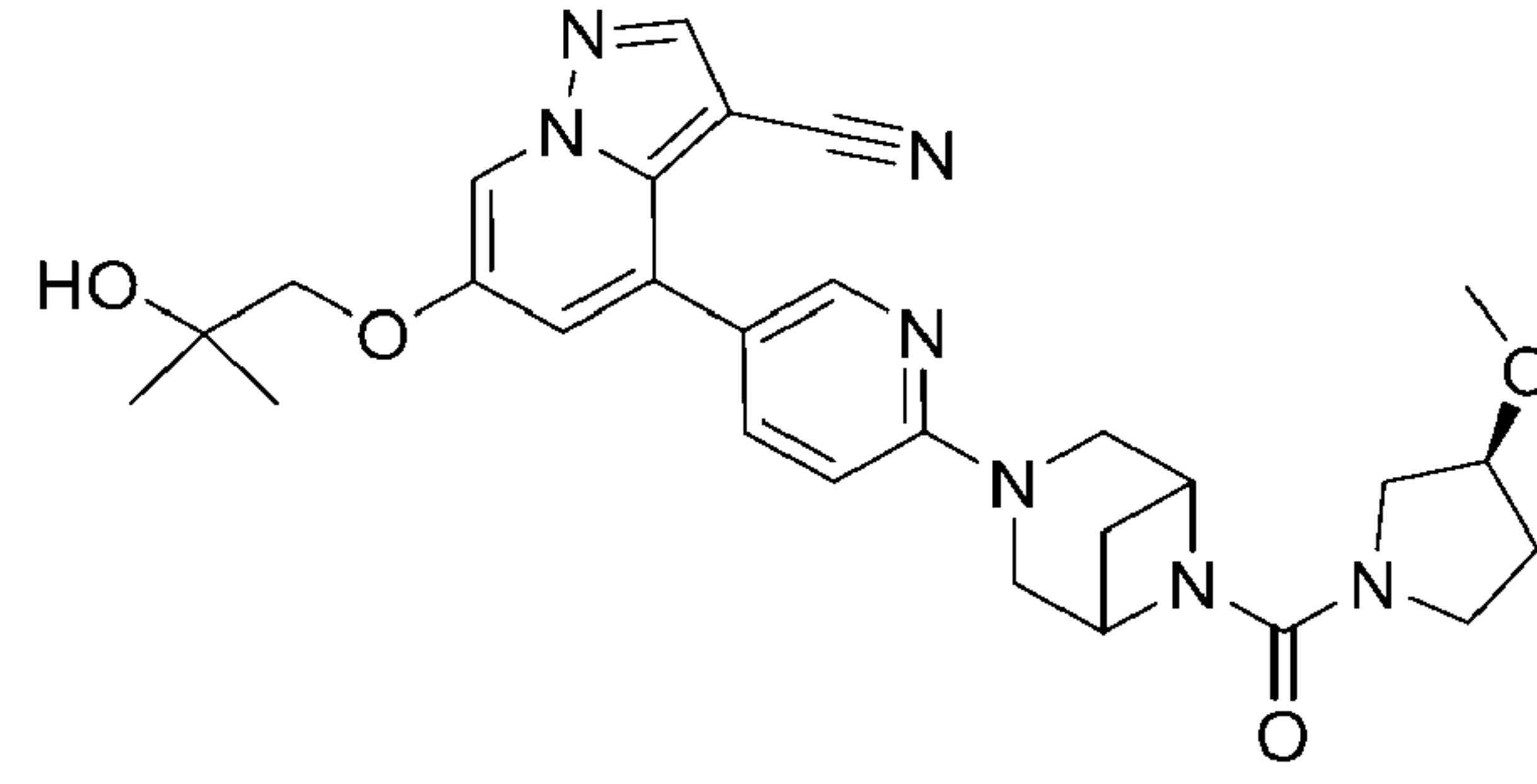
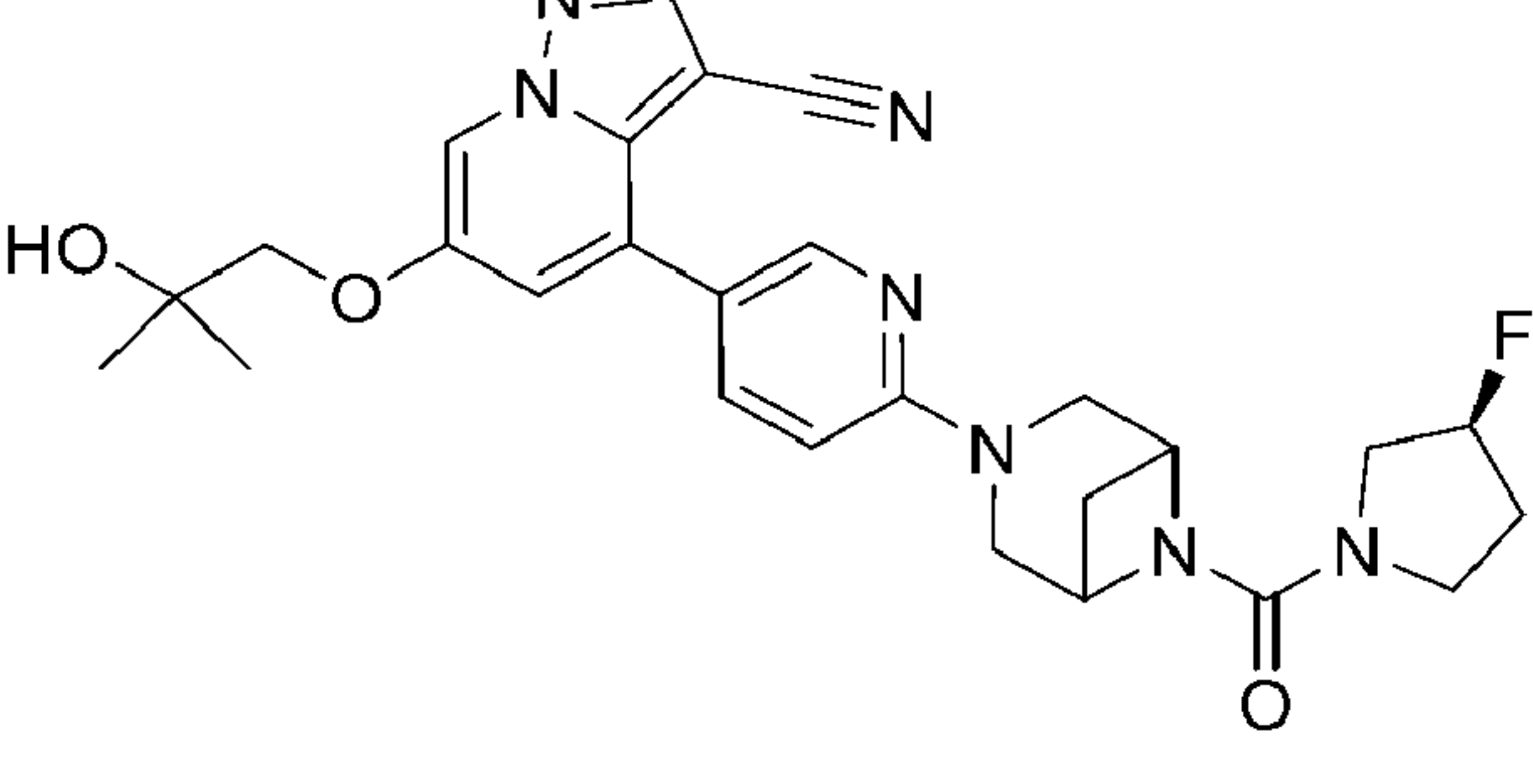
3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-異丁基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲醯胺

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P43**；32.6 mg，0.0806

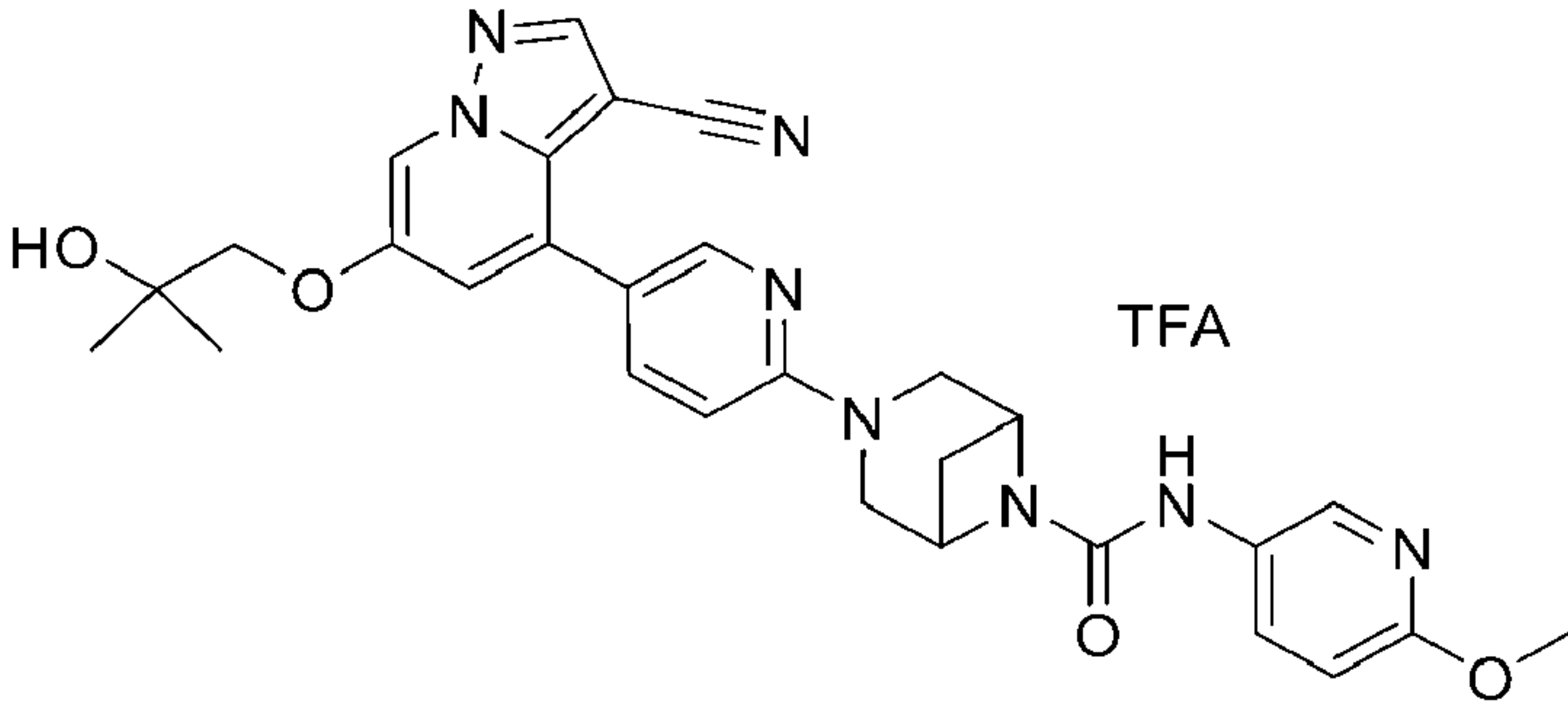
mmol)於DMA (403 μ L)中的溶液用DIEA (140 μ L, 0.12 mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(19.5 mg, 0.0967 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌1小時，從而形成3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸4-硝基苯酯。反應混合物用2-甲基丙-1-胺(40 μ L, 0.40 mmol)處理，且在80°C攪拌21小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用水(10 mL)淬滅且用DCM (3 x 5 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(3 x 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併且用飽和 $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ 萃取。水性萃取物用DCM (3 x 5 mL)反萃取。合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(18.2 mg, 45% 產率)。MS (apci) $m/z = 504.3$ (M+H)。

表**DD**中之化合物係使用與針對**實例417**之製備所述類似的方法製備，其中置換2-甲基丙-1-胺(用適當胺置換)用於脲偶合，且使用DMF替代DMA。藉由LCMS監測所有反應的完成，且同樣，相應地調整反應時間。使用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(aq)}$ 淬滅反應，隨後進行與實例**417**中所述類似的水處理。省去層析後水處理，使用二氧化矽層析(使用0-25% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)分離出標題化合物。

表DD

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
418		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-(吡咯啉-1-羰基)-3,6- 二氮雜雙環 [3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3- 甲腈	502.3 (M+H)
419		6-(2- 羥基 -2- 甲基丙氧基)-4-(6-(6-((S)-3-甲氧基吡咯啉-1-羰基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	532.3 (M+H)
420		4-(6-(6-((S)-3-氟吡咯啉-1-羰基)-3,6-二氮雜雙環 [3.1.1]庚-3- 基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2- 甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	520.3 (M+H)

實例421

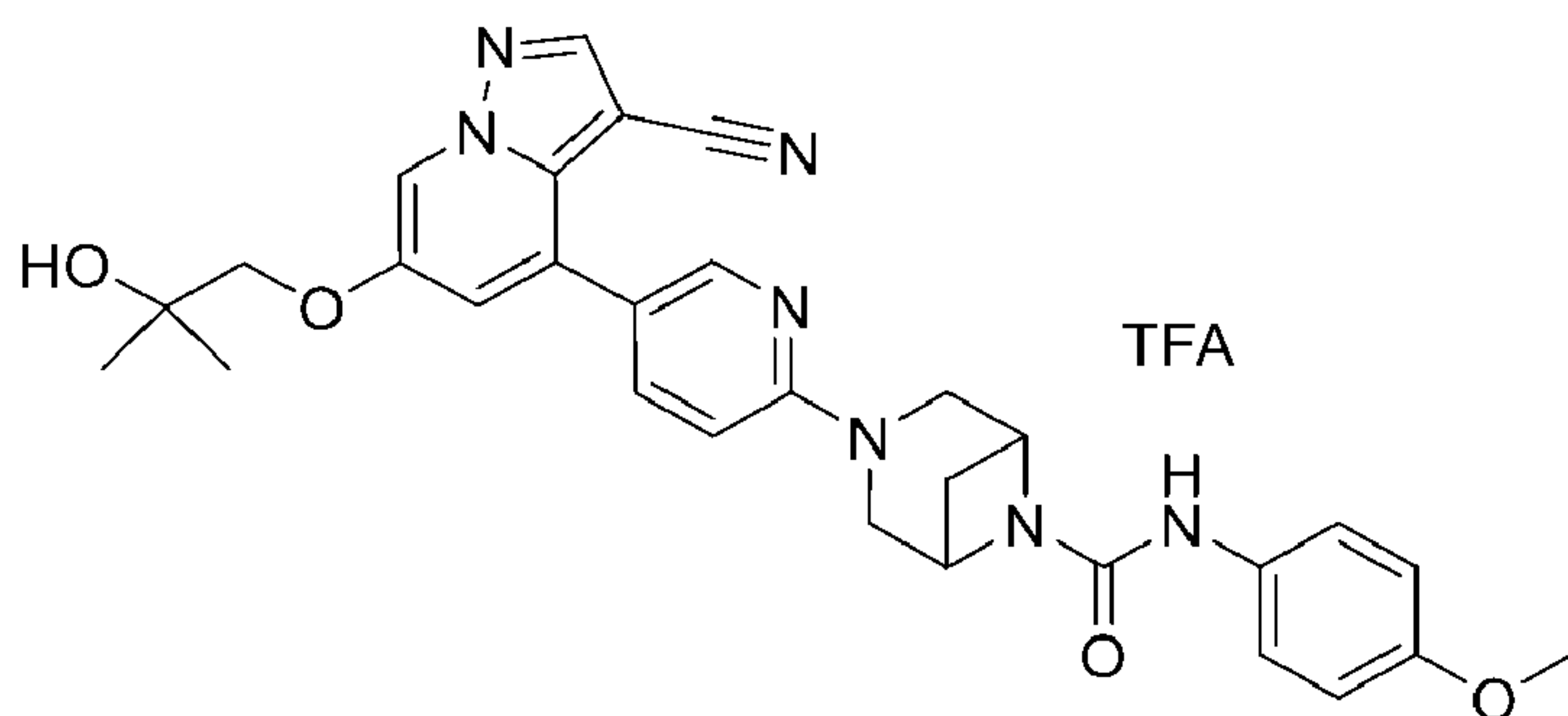


3-(5-(3- 氟基 -6-(2-羥基-2- 甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲醯胺2,2,2-

三氟乙酸鹽

三光氣(18.6 mg, 0.0628 mmol)於DCM (250 μ L)中的0 $^{\circ}$ C溶液用DIEA (72.4 μ L, 0.419 mmol)及6-甲氧基吡啶-3-胺(9.75 mg, 0.0786 mmol)處理。所得混合物在0 $^{\circ}$ C攪拌1小時。將4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43; 25 mg, 0.0524 mmol)添加至冷(0 $^{\circ}$ C)溶液中。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，隨後用水淬滅。兩相混合物在Biotage相分離器管柱中用DCM萃取(3次)。將合併之有機萃取物真空濃縮，且粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(13.4 mg, 46%產率)。MS (apci) m/z = 555.2 (M+H)。

實例422

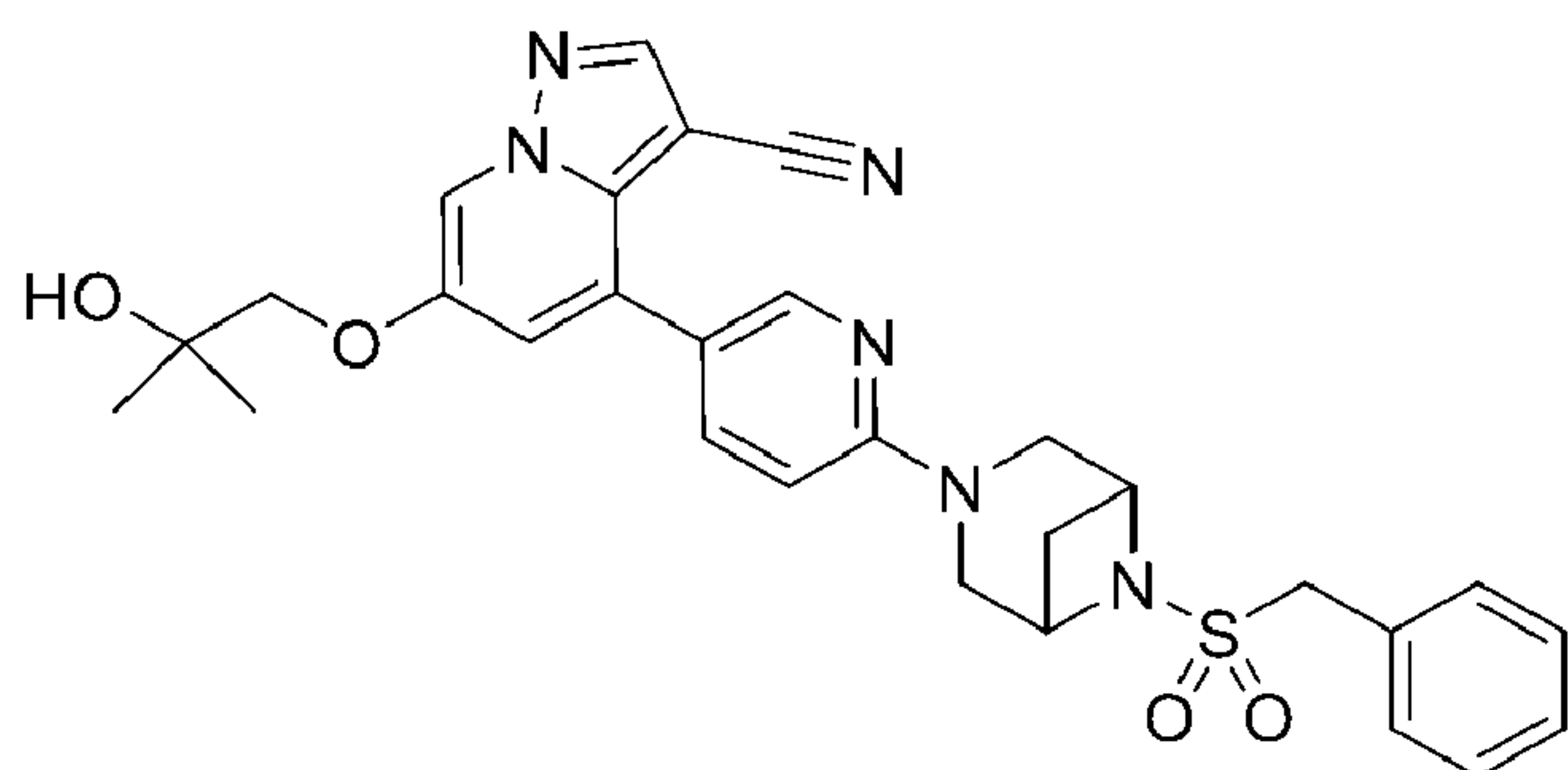


3-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(4-甲氧基苯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽。

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43; 30 mg, 0.0628 mmol)於DMA (750 μ L)中的溶液用TEA (43.8 μ L, 0.314 mmol)及1-異氰酸酯基-4-甲氧基苯(14.1 g, 0.0943 mmol)處理。在50 $^{\circ}$ C攪拌2小時之後，

將反應混合物冷卻至環境溫度，用DCM稀釋且用水淬滅。水性萃取物用DCM反萃取(3次)，且合併有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(27 mg，78%產率)。MS (apci) $m/z = 554.2$ (M+H)。

實例423



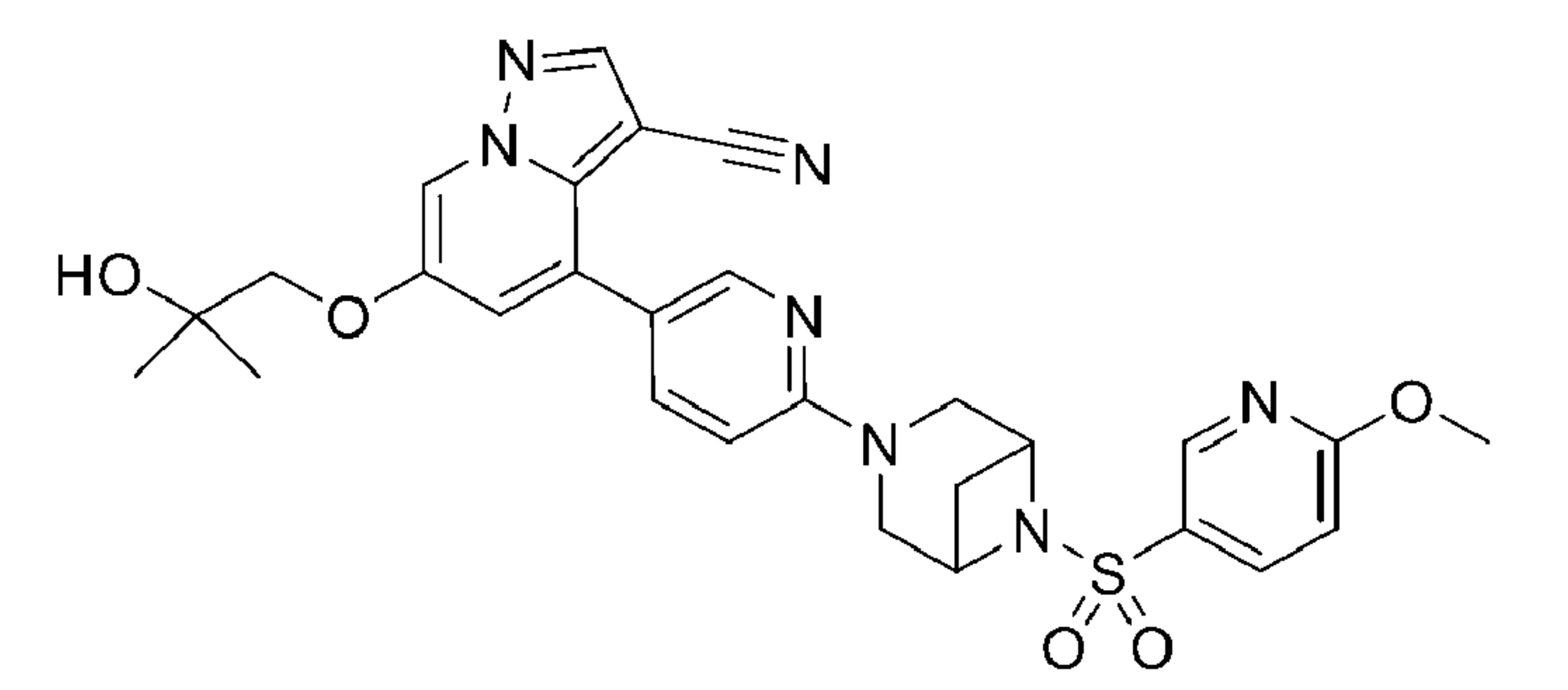
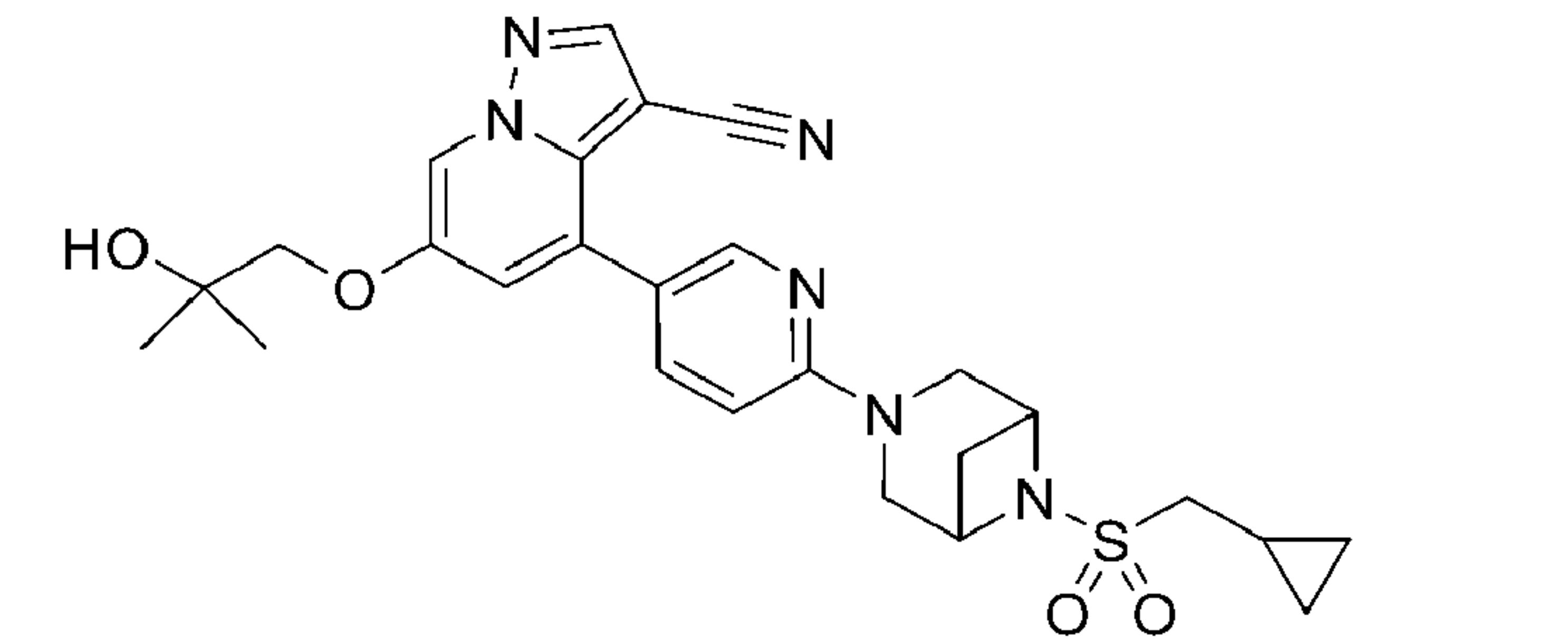
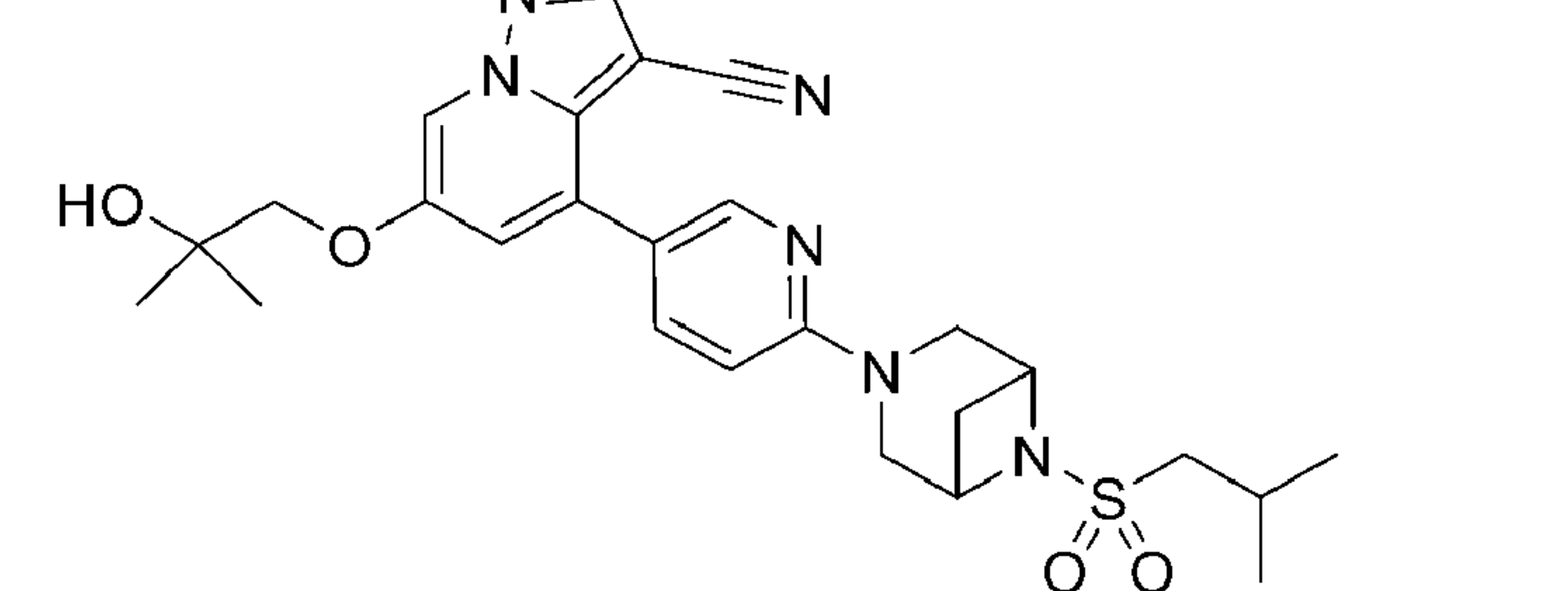
4-(6-(6-(苯甲基磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；26.0 mg，0.0545 mmol)於DCM (1.0 mL)中的混合物依序用TEA (29.6 μL ，0.218 mmol)及苯基甲烷磺醯氯(11.4 mg，0.0599 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌1小時之後，依序引入額外的TEA (29.6 μL ，0.218 mmol)及苯基甲烷磺醯氯(11.4 mg，0.0599 mmol)。所得混合物在環境溫度下攪拌16小時且接著真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併且分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和 $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ 之間。水性萃取物用4:1 DCM:iPrOH反萃取(2次)。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(25.2 mg，83%產率)。MS (apci)

m/z = 559.2 (M+H)。

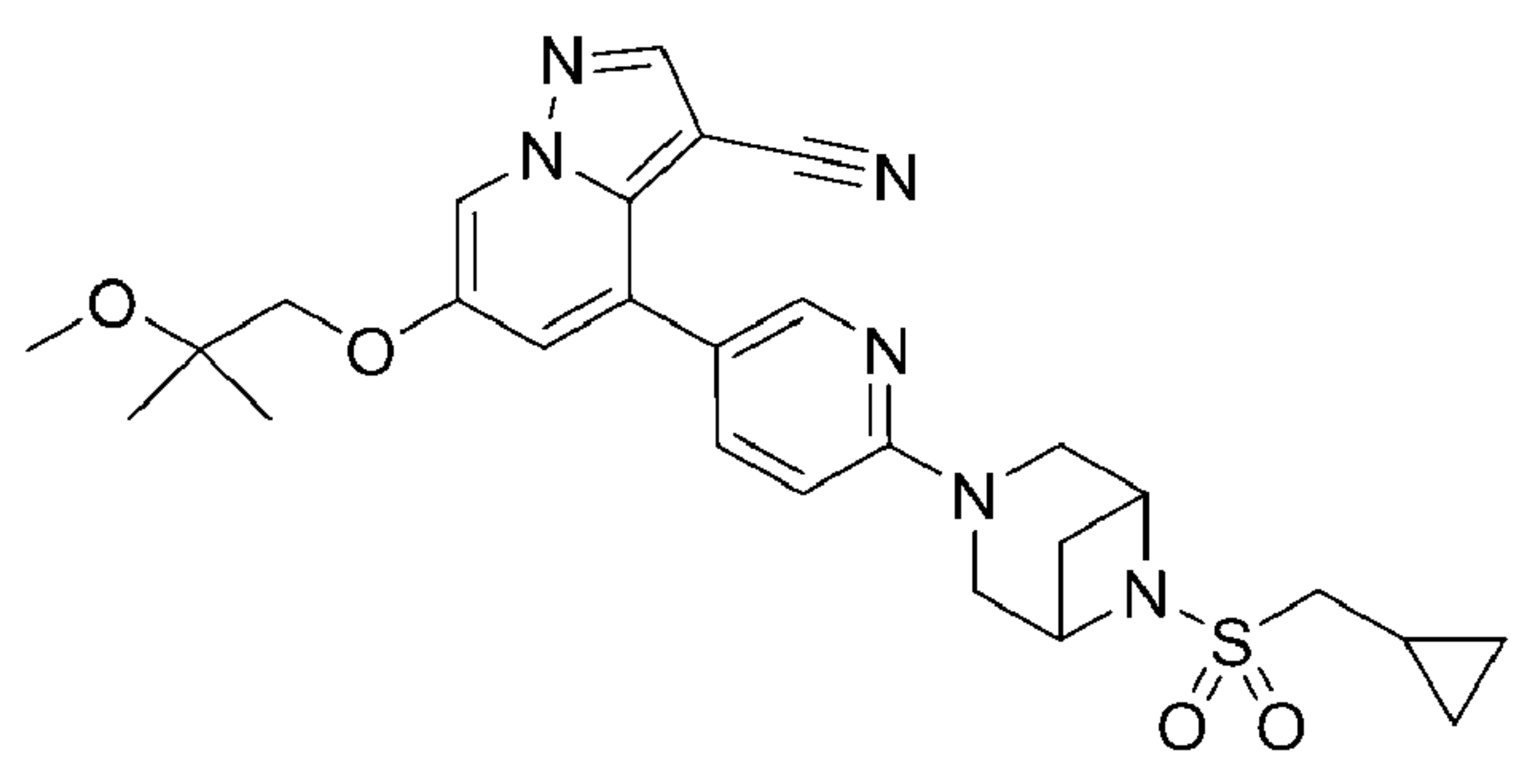
表**EE**中之化合物係使用與針對**實例423**之製備所述類似的方法、用適當磺醯氯置換苯基甲烷磺醯氯且在標記(*)的情況下用DIEA置換TEA來製備。藉由LCMS監測所有反應的完成。同樣，相應地調整反應持續時間及補充試劑量之需求。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，分離出標題化合物。層析之後，製備時進行實例**423**中所述的鹼性處理，其中在梯度溶離劑條件下使用酸調節劑(例如0.1% TFA)。

表**EE**

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
424		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	576.2 (M+H)
425		4-(6-(6-((環丙基甲基)磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	523.5 (M+H)
426		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(異丁磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	525.3 (M+H)

實 例 編號	結構	化學名稱	MS (apci) m/z
427		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(新戊基磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	539.3 (M+H)
428		6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((2,2,2-三氟乙基)磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	551.2 (M+H)

實例429

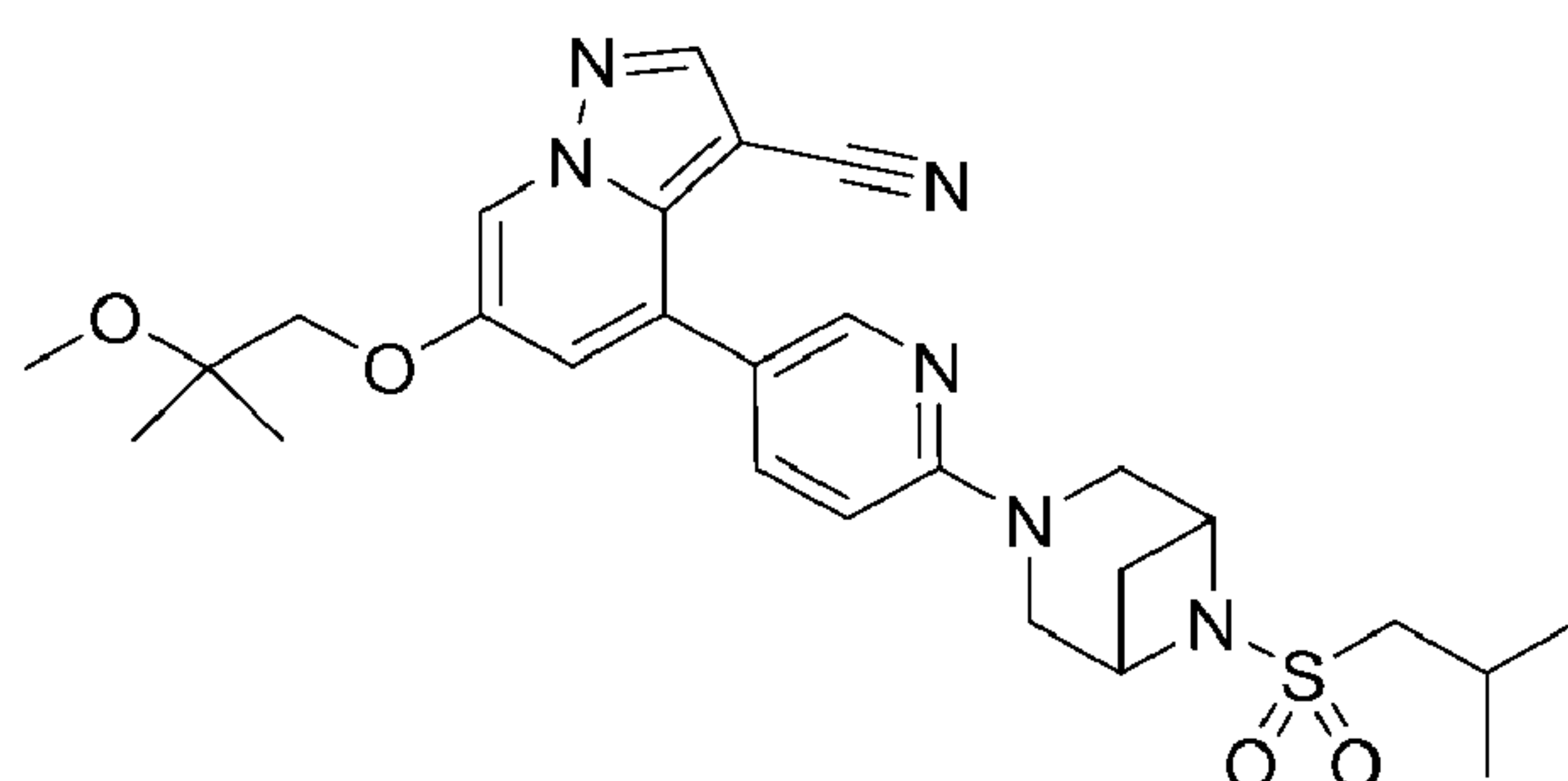


4-(6-(6-((環丙基甲基)磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在環境溫度下，將4-(6-(6-((環丙基甲基)磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例425；8.9 mg，0.0170 mmol)添加至60 wt% NaH礦物油分散液(1.36 mg，0.218 mmol)於DMF (500 μL)中的攪拌懸浮液中。。所得混合物用碘甲烷(1.17 μL，0.0187 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌16小時。所得混合物用EtOAc稀釋，用水(3次)及鹽水(1次)洗滌。有機萃取物經

Na₂SO_{4(s)}乾燥，接著過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併且分配於4:1 DCM:iPrOH與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。水性萃取物用4:1 DCM:iPrOH反萃取(2次)。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(6.2 mg，68%產率)。MS (apci) m/z = 537.2 (M+H)。

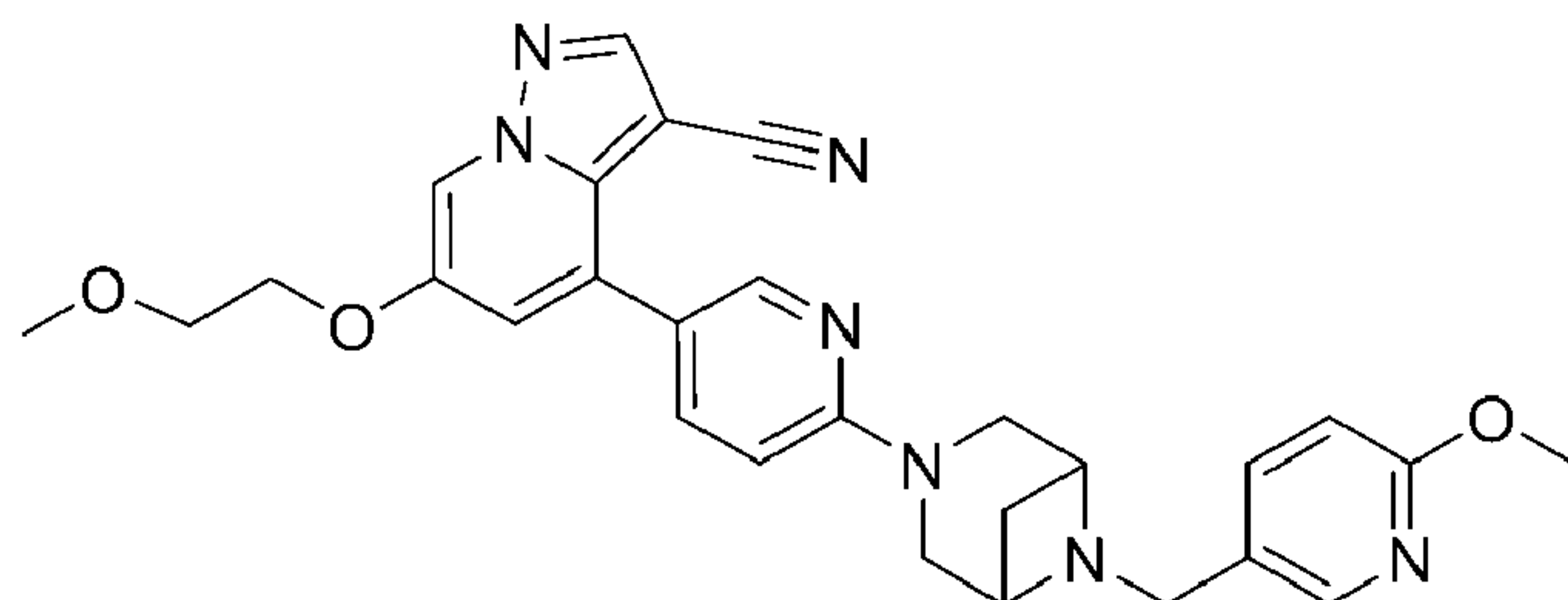
實例430



4-(6-(6-(異丁磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(6.6 mg，35%產率)係使用與針對實例429所述類似的程序、用6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(異丁磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例426**)置換4-(6-(6-((環丙基甲基)磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈來製備、處理及純化。MS (apci) m/z = 539.2 (M+H)。

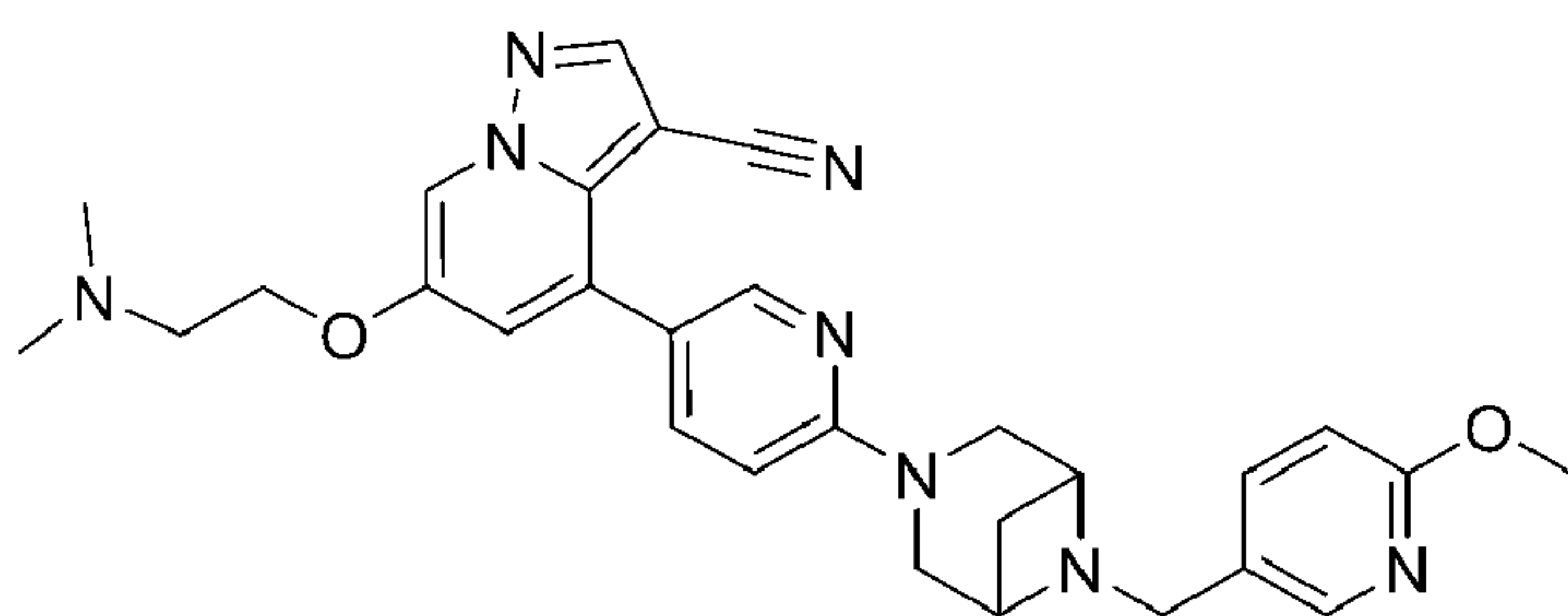
實例431



6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；30 mg，0.066 mmol)、K₂CO_{3(s)} (11 mg，0.079 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(11 mg，0.079 mmol)於DMF (400 μL)中的混合物在90℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用DCM稀釋，用水(3次)及鹽水(1次)洗滌。有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水:具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將該TFA鹽分配於DCM與飽和NaHCO_{3(aq)}之間。有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物用DCM/己烷濕磨，純淨地得到標題化合物(9.3 mg，46%產率)。MS (apci) m/z = 512.2 (M+H)。

實例432

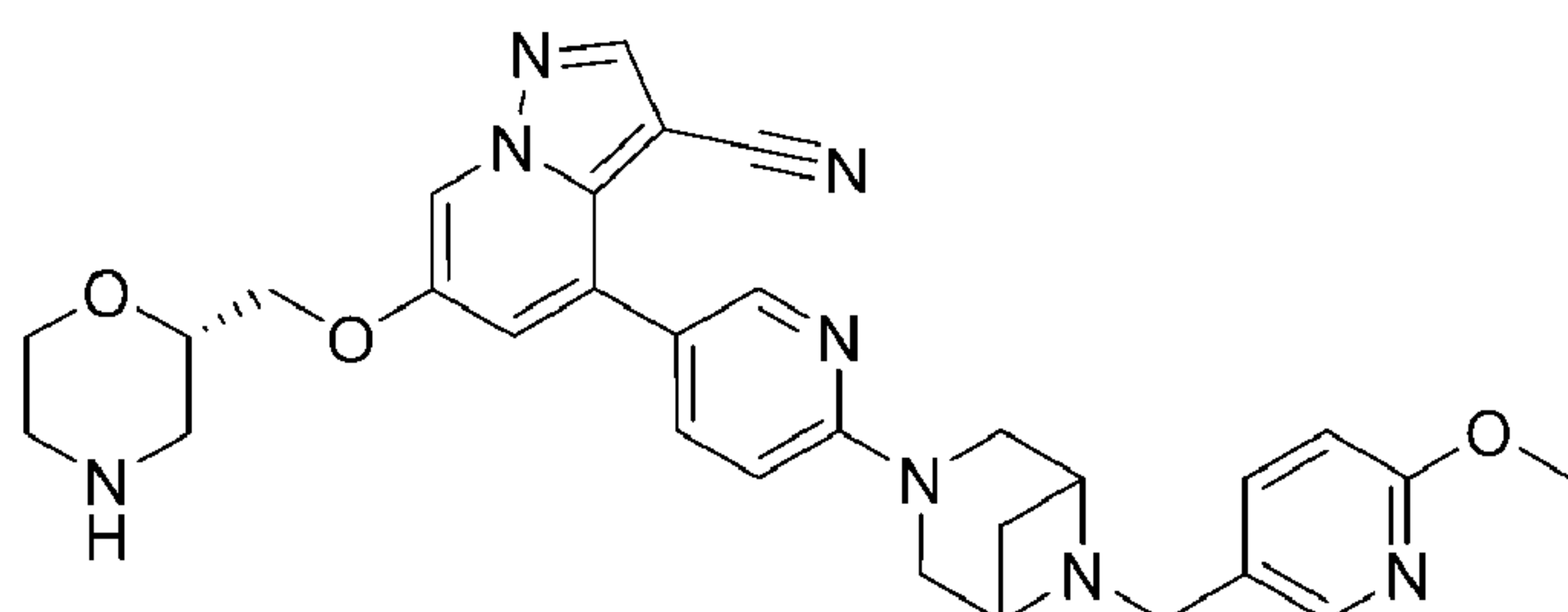


6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；26.9 mg，0.0593 mmol)於DMA (119μL)中的溶液依序具有Cs₂CO_{3(s)} (77.3 mg，0.237 mmol)及(2-溴乙基)二甲胺(8.9 mg，0.083 mmol)處理，接著在60

℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋，且用水(3次)及鹽水(1次)洗滌。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物用60:40 ACN/具有2% TFA之水稀釋且溶液藉由C18逆相層析(使用5-95%水:具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH (5 mL)中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(1.2 mg，4%產率)。MS (apci) $m/z = 525.3$ (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 2.99 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.78 (t, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.63 (d, 1H)。

實例433



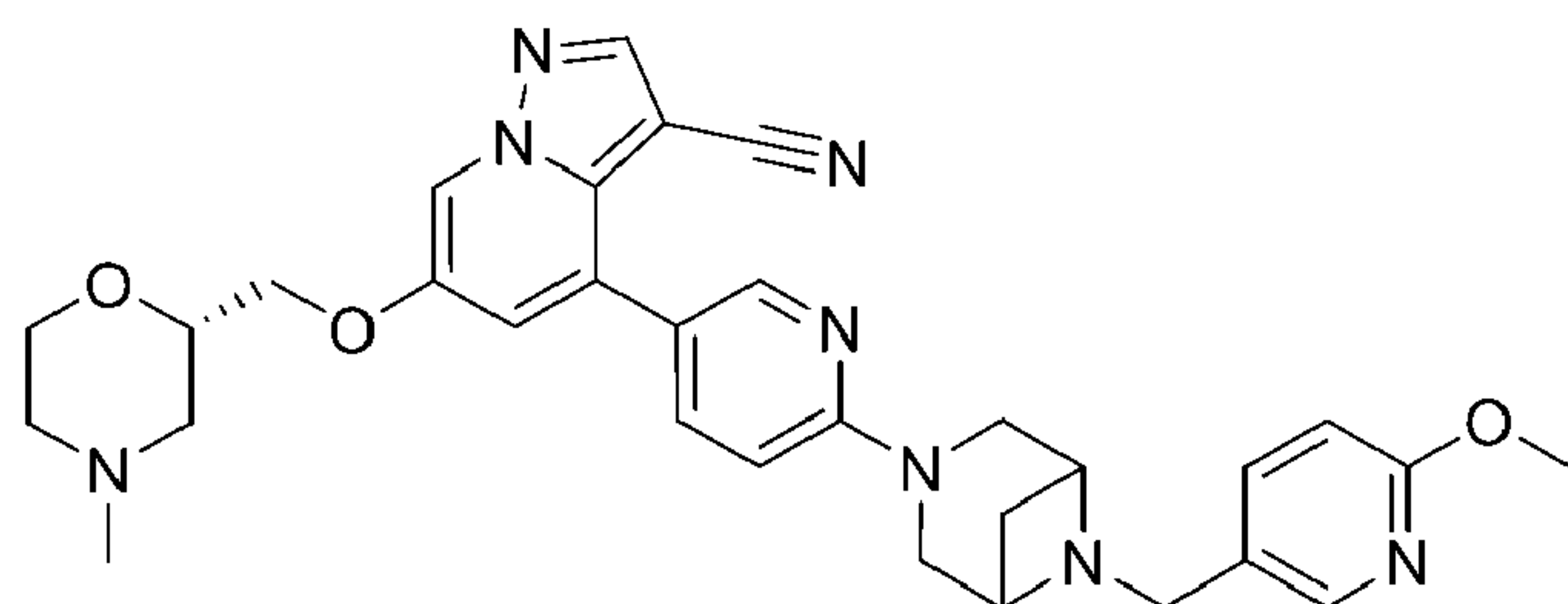
4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(((S)-嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備(2S)-2-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯。6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物 P71；15.5 mg，0.0342 mmol)於DMA (684 μL)中的溶液依序用 $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (12.2 mg，0.0376 mmol)及(S)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

(14.4 mg, 0.0513 mmol)處理，在各試劑之間用 $\text{Ar}_{(g)}$ 鼓泡10分鐘，且接著在胺添加之後再次鼓泡1分鐘。在 60°C 攪拌反應混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋且用水(10 mL)洗滌。水性洗滌液用EtOAc (2 x 5 mL)反萃取。合併之有機萃取物用水(2×10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(22.3 mg, 定量產量)。MS (apci) $m/z = 653.4$ (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(((S)-嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。(2S)-2-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(步驟1；22.3 mg, 0.0342 mmol)於DCM (2.2 mL)中的溶液用TFA (2.63 mL)處理，且在環境溫度下攪拌20分鐘。真空濃縮反應混合物，且殘餘物藉由C18逆相層析(使用60-40% ACN/具有2% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。將含有所需化合物之溶離份合併且用飽和 $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ (10 mL)及DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(4.9 mg, 26%產率)。MS (apci) $m/z = 553.3$ (M+H)。

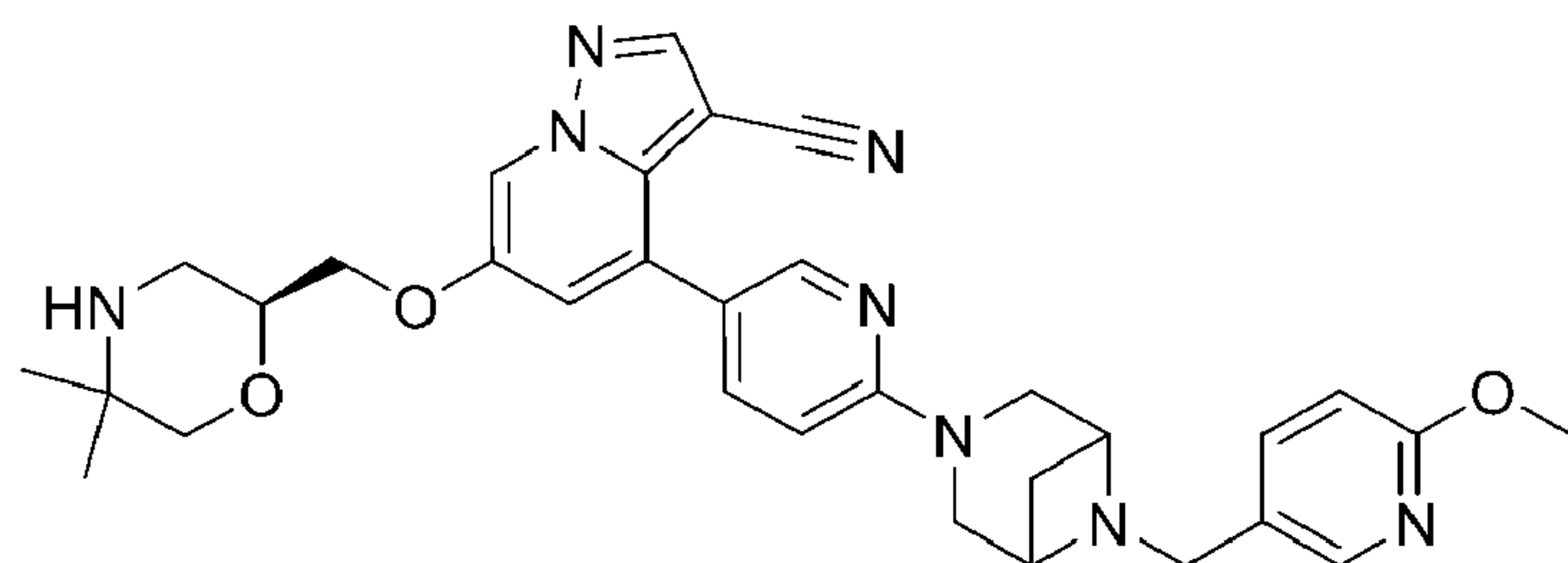
實例434



4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(((S)-4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。

4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(((S)-嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例433；10 mg，0.0181 mmol)於DCM (0.362 mL)中的溶液依序用甲醛(6.80 μ L，0.0905 mmol)及NaBH(AcO)₃ (38.4 mg，0.181 mmol)處理。在環境溫度下攪拌24小時後，真空濃縮反應混合物。粗殘餘物用60-40% ACN/具有2% TFA之水稀釋且溶液藉由C18逆相層析(使用5-95%水:具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH中且通過P1-HCO₃樹脂，得到標題化合物(4.1 mg，40%產率)。MS (apci) m/z = 567.3 (M+H)。

實例435



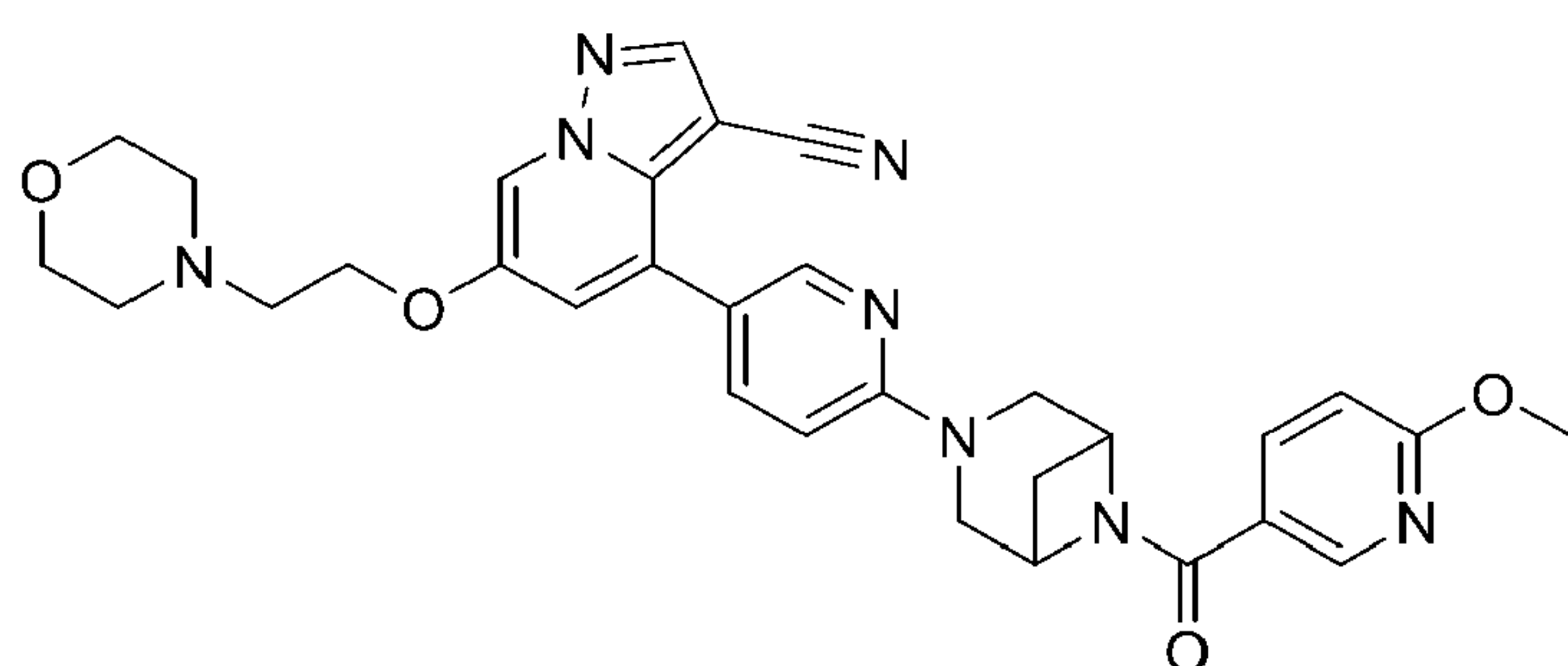
6-(((S)-5,5-二甲基嗎啉-2-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備(2S)-2-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-5,5-二甲基嗎啉-4-甲酸第三丁酯。6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；42 mg，0.093 mmol)於DMF (464 μ L)中的溶液依序用(S)-5,5-二甲基-2-(((甲磺醯基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(30 mg，0.093 mmol)及Cs₂CO_{3(s)} (76 mg，0.23 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌36小時，接著在60 °C攪拌直至反應已達到60%完成(依據

LCMS)。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋且用水萃取。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-50% EtOAc/己烷作為溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(6.5 mg，10%產率)。MS m/z 681.3 (M+H)

步驟2：製備6-(((S)-5,5-二甲基嗎啉-2-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。(2S)-2-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-5,5-二甲基嗎啉-4-甲酸第三丁酯(步驟1；6.5 mg，0.0095 mmol)於1:1 TFA:DCM (2 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌1小時。反應混合物為：粗殘餘物用60-40% ACN/具有2% TFA之水稀釋且溶液藉由C18逆相層析(使用5-95%水:具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH中且通過P1-HCO3樹脂，得到標題化合物。(4.1 mg，74%產率)。MS (apci) m/z = 581.3 (M+H)。

實例436

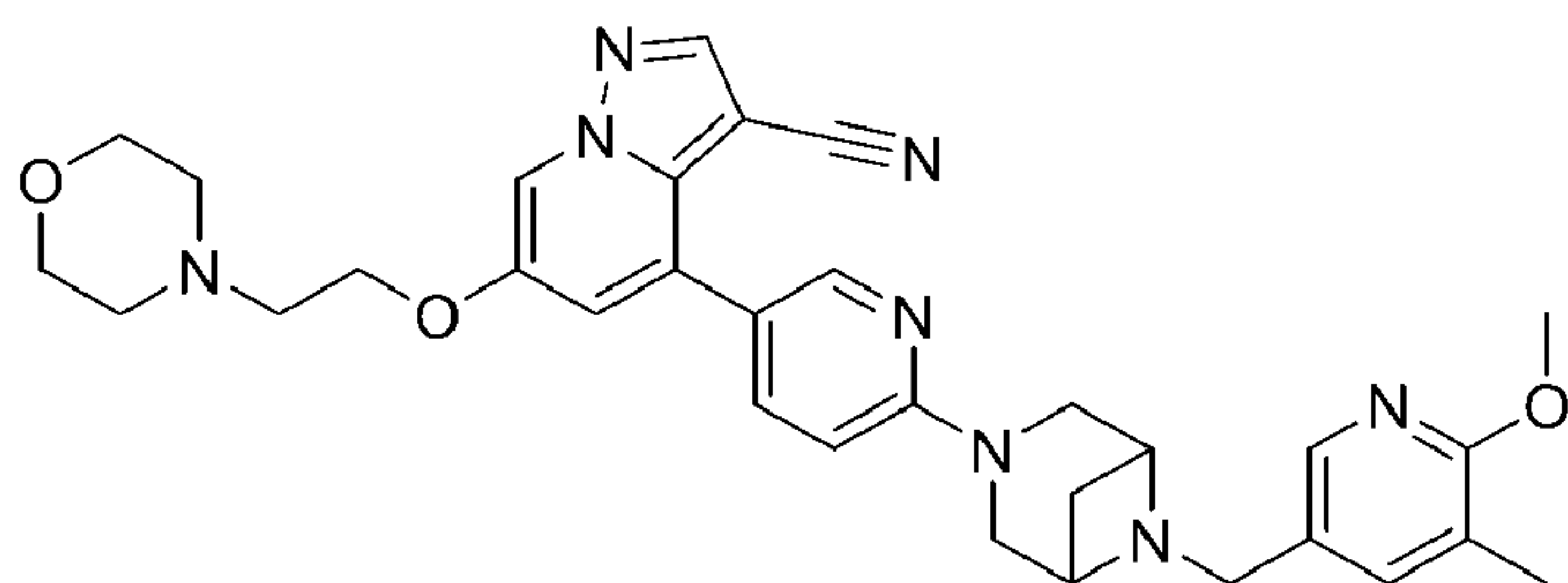


4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物P76；40 mg，

0.090 mmol)於DCM (2.5 mL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼酸(16.5 mg, 0.108 mmol)、HATU (41.0 mg, 0.108 mmol)及DIEA (62.6 μ L, 0.359 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，引入額外的DIEA (220 μ L, 1.26 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應物隔夜。使反應混合物分配於DCM (40 mL)與飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (40 mL)之間。水性萃取物用DCM (3 x 25 mL)反萃取。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(19 mg, 36%產率)。MS (apci) m/z = 581.3 (M+H)。

實例437

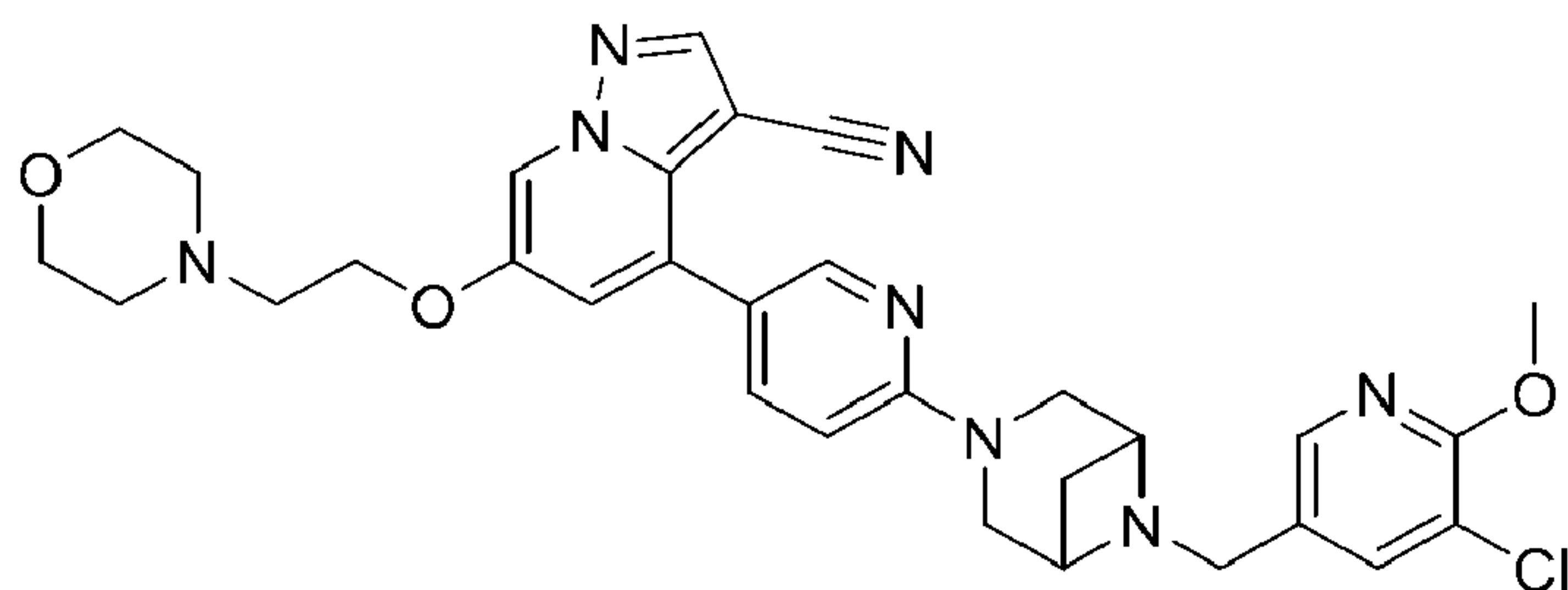


4-(6-(6-((6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物P76; 41 mg, 0.061 mmol)及6-甲氧基-5-甲基菸鹼醛(21 mg, 0.14 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用NaBH(AcO)₃ (39 mg, 0.18 mmol)處理。在環境溫度下攪拌5小時之後，使反應混合物分配於水與DCM之間，接著用DCM萃取(3次)。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-20% MeOH/具有0.2% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(22 mg, 62%產率)。MS (apci) m/z =

581.3 (M+H)。

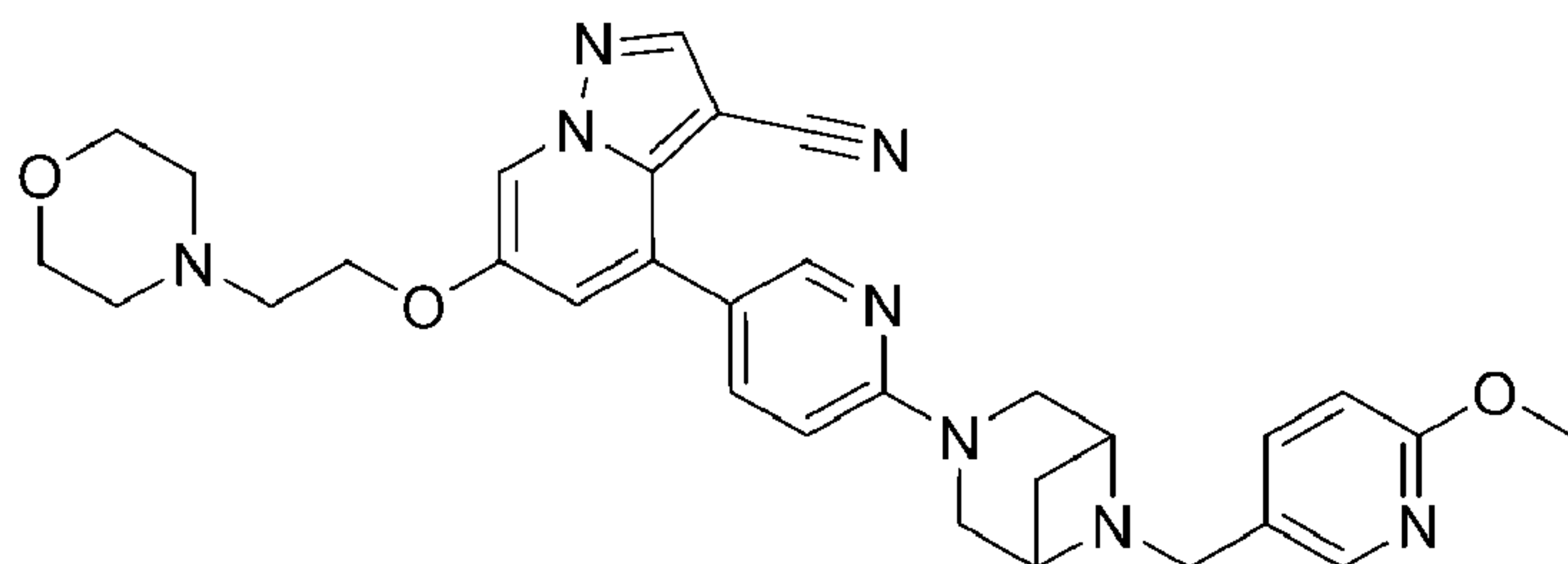
實例438



4-(6-(6-((5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物P76；50 mg，0.074 mmol)及5-氯-6-甲氧基菸鹼醛(31 mg，0.18 mmol)於DCM (3 mL)中的溶液用NaBH(AcO)₃ (57 mg，0.27 mmol)處理。在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜之後，引入額外的NaBH(AcO)₃ (38 mg，0.18 mmol)，反應物在環境溫度下攪拌額外5小時。使反應混合物分配於水與DCM之間，接著用DCM萃取(3次)。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-20% MeOH/具有0.2% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(7 mg，16%產率)。MS (apci) m/z = 601.3 (M+H)。

實例439

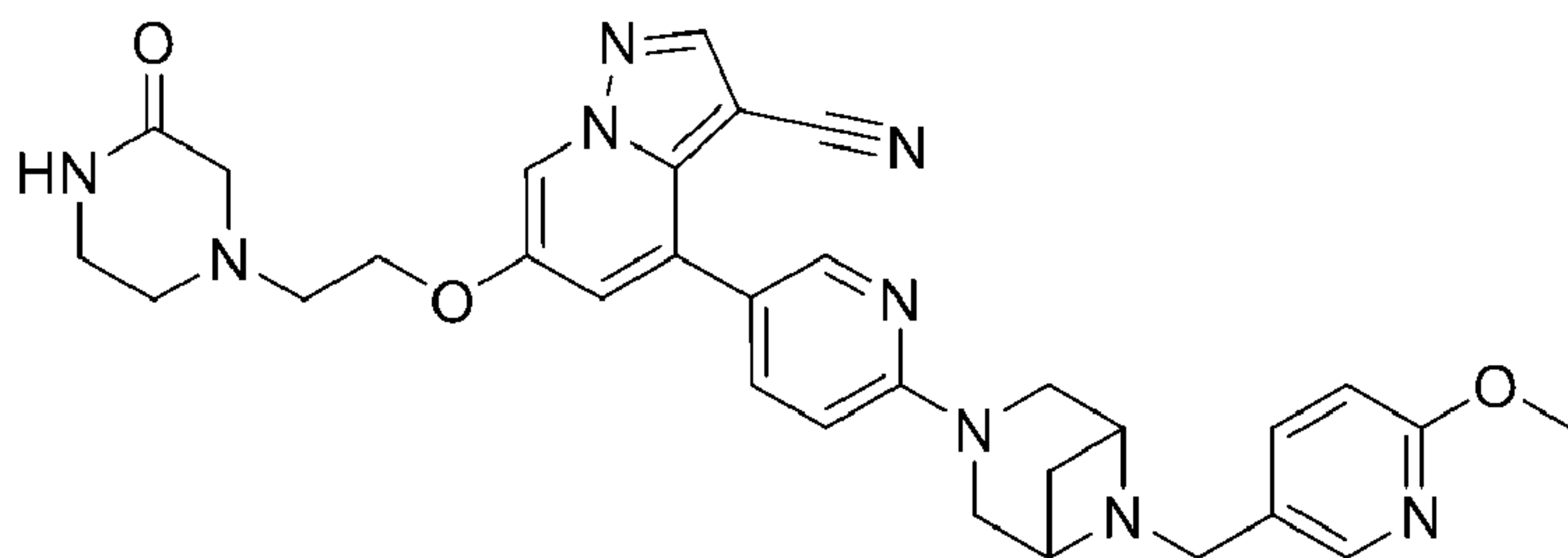


4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)

吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71; 25.8 mg, 0.0569 mmol)於DMA (113.8 μ L)中的溶液依序Cs₂CO_{3(s)} (74.14 mg, 0.2276 mmol)及4-(2-氯乙基)嗎啉(15.65 μ L, 0.1138 mmol)處理, 接著在60°C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後, 反應混合物用EtOAc稀釋, 且依序用水(3次)及鹽水(1次)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌, 接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥, 過濾且真空濃縮。粗殘餘物用60-40% ACN/具有2% TFA之水稀釋且溶液藉由C18逆相層析(使用5-95%水:具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化, 得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH中且通過P1-HCO₃樹脂, 得到標題化合物(8.8 mg, 27%產率)。MS (apci) m/z = 567.3 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, 1H), 8.34 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.89 (m, 5H), 3.79 (d, 2H), 3.72 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.87 (t, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.62 (t, 4H), 1.69 (d, 1H)。

實例440



4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)

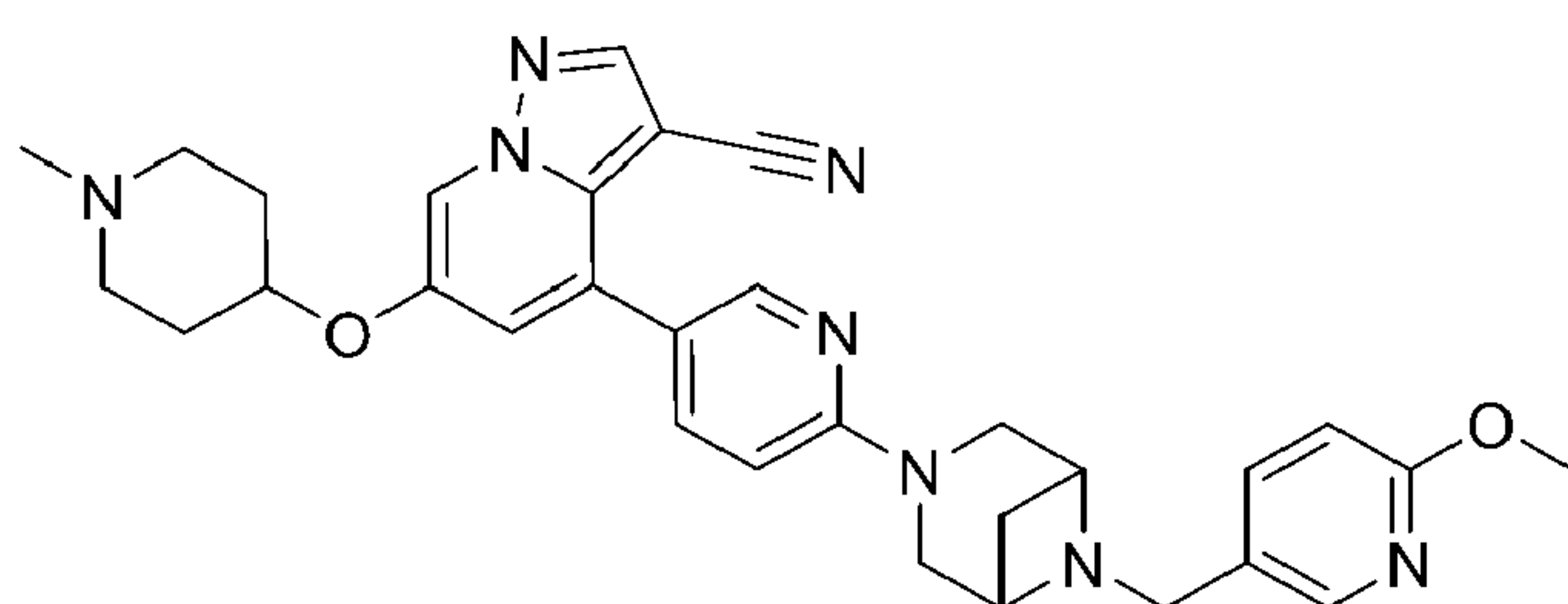
吡啶-3-基)-6-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1: 製備6-(2-氯乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三

氟乙酸鹽。6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；75 mg，0.165 mmol)於DMF (1654 μ L)中的溶液依序用無水 $K_2CO_{3(s)}$ (112 mg，0.827 mmol)及1-氯-2-碘乙烷(45.4 μ L，0.496 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。所得混合物用EtOAc稀釋且用水萃取，有機萃取物接著經無水 $Na_2SO_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水:具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(60 mg，66%產率)。MS (apci) m/z = 516.2 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。6-(2-氯乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽(步驟1；6.5 mg，0.0095 mmol)於DMA (635 μ L)中的溶液用2-側氧基哌嗪(9.53 mg，0.0952 mmol)處理，且在80 $^{\circ}$ C攪拌隔夜。引入額外的2-側氧基哌嗪(3.18 mg)，且在80 $^{\circ}$ C攪拌混合物隔夜。反應混合物直接藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。使該TFA鹽經受二氧化矽層析純化(使用0-10% MeOH/具有0.1% NH_4OH 之DCM作為梯度溶離劑)，得到標題化合物(1.17 mg，6%產率)。MS (apci) m/z = 580.4 (M+H)。

實例441



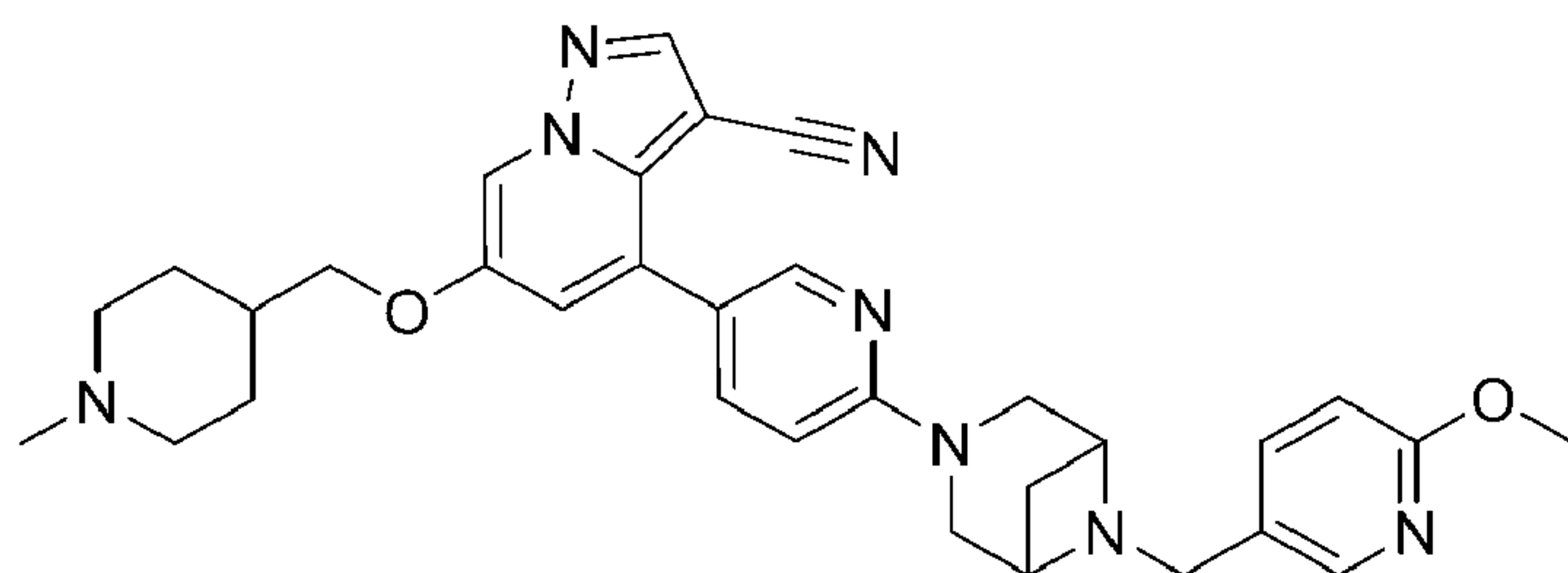
4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備4-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。 6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；50 mg，0.11 mmol)於DMA (1103 μ L)中的溶液依序用Cs₂CO_{3(s)} (108 mg，0.33 mmol)及4-溴哌啶-1-甲酸第三丁酯(35 mg，0.13 mmol)處理，接著在60℃攪拌48小時。引入額外的4-溴哌啶-1-甲酸第三丁酯(29 mg)，且在60℃攪拌反應物3天。冷卻至環境溫度後，使反應混合物分配於DCM (10 mL)與水(10 mL)之間，且接著用DCM (5 x 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(21 mg，27%產率)。MS (apci) m/z = 637.3 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 4-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(步驟1；21 mg，0.033 mmol)於DCM (1mL)中的溶液用TFA (1 mL)處理，且在環境溫度下攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物且殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/具有0.1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(20 mg，定量產量)，其純度可為下一步驟所接受。MS (apci) m/z = 537.2 (M+H)。

步驟3：製備4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。 4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(步驟2；20 mg，0.033 mmol)於DCM (523 μ L)中的混合物依序用甲醛(9.83 μ L，0.131 mmol)及NaBH(AcO)₃ (55.4 mg，0.262 mmol)處理。在環境溫度下攪拌4小時之後，反應混合物用MeOH稀釋，接著過濾。濾液直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷及接著0-10% MeOH/具有0.1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(2.5 mg，17%產率)。MS (apci) m/z = 551.3 (M+H)。

實例442



4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備4-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯2,2,2-三氟乙酸鹽。 6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；50 mg，0.11 mmol)於DMA (1103 μ L)中的溶液依序用Cs₂CO_{3(s)} (108 mg，0.33 mmol)及4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(46 mg，0.17 mmol)處理，接著在80℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應

混合物直接藉由C18逆相層析(5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(49 mg，58%產率)。MS (apci) m/z = 651.4 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(哌啶-4-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。4-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯2,2,2-三氟乙酸鹽(步驟1；49 mg，0.064 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用TFA (1 mL)處理，且在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物用額外TFA (1 mL)處理，且攪拌直至LCMS指示起始物質完全消耗。真空濃縮反應混合物，且殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(30 mg，70%產率)。MS (apci) m/z = 551.3 (M+H)。

步驟3：製備4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(哌啶-4-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(步驟2；15 mg，0.0226 mmol)於DCM (500 μ L)中的溶液依序用甲醛(16.8 μ L，0.226 mmol)及NaBH(AcO)₃ (23.9 mg，0.113 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，引入額外的NaBH(AcO)₃ (23.9 mg，0.113 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物直至LCMS指示起始物質完全消耗。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/具有0.1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(1

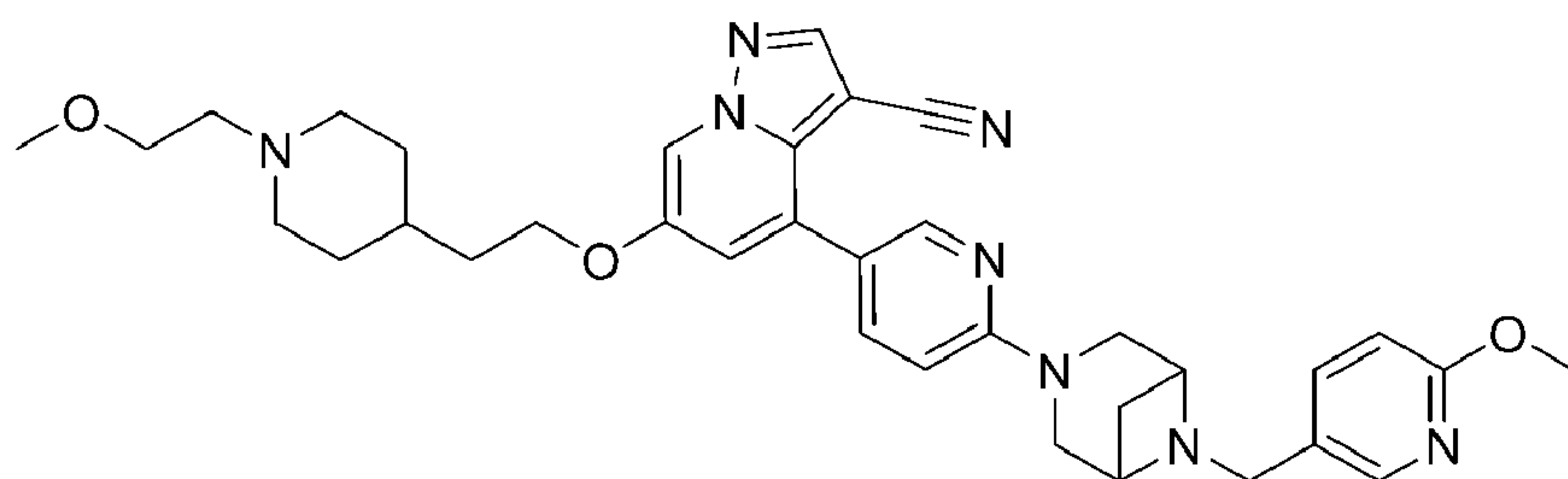
步驟1：製備4-(2-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；47.5 mg，0.105 mmol)於DMA (1047 μ L)中的溶液依序用Cs₂CO_{3(s)} (102 mg，0.314 mmol)及4-(2-溴乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(61.2 mg，0.209 mmol)處理，接著在80℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用水(2 mL)稀釋。過濾所得懸浮液，且固體用水(10 mL)及Et₂O (5 mL)沖洗，接著真空乾燥，純淨地得到標題化合物(51.5 mg，74%產率)。MS (apci) m/z = 665.4 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(哌啶-4-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。4-(2-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(步驟1；51.5 mg，0.0775 mmol)於DCM(1mL)中的溶液用TFA (1.5 mL)處理，且在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物真空濃縮，得到標題化合物(61.4 mg，定量產量)。MS (apci) m/z = 565.3 (M+H)。

步驟3：製備4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(哌啶-4-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(步驟2；30.7 mg，0.0387 mmol)於DCM (1000 μ L)中

的溶液依序用甲醛(5.82 μL , 0.0775 mmol)及 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (24.6 mg , 0.116 mmol)處理。在環境溫度下攪拌30分鐘之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-10% MeOH/具有0.1% NH_4OH 之DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(1.61 mg , 7%產率)。MS (apci) $m/z = 579.3$ (M+H)。

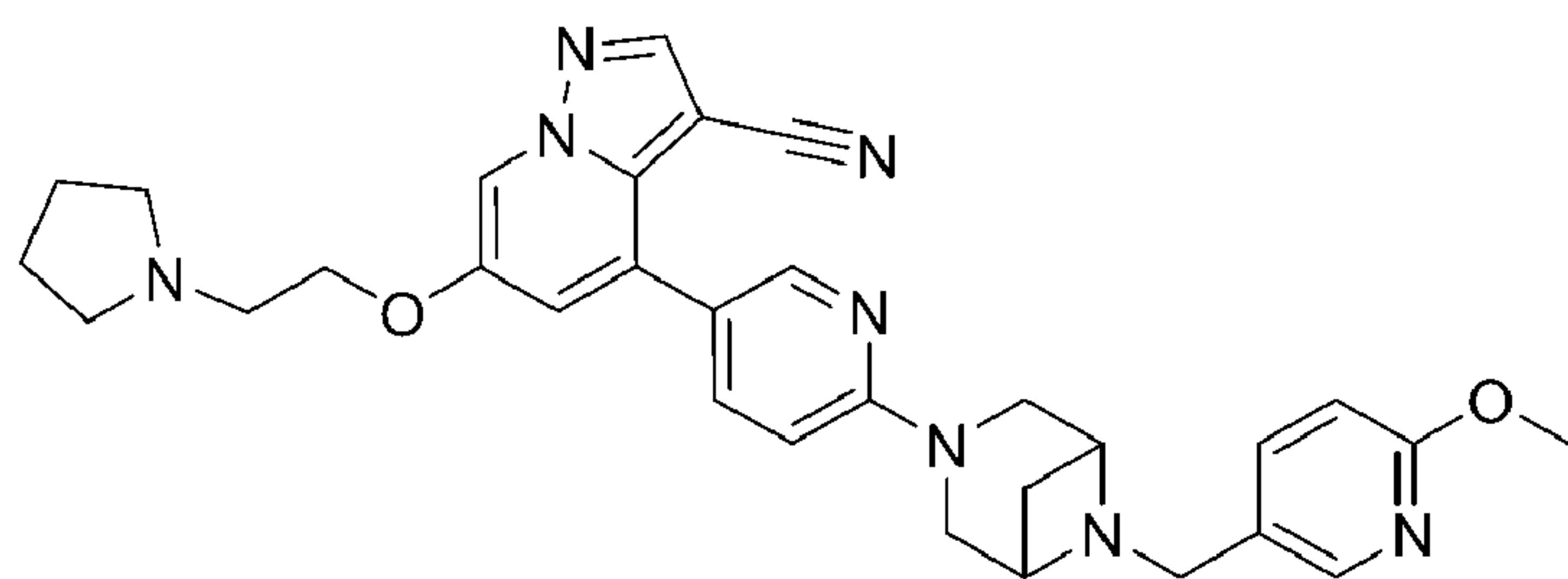
實例445



6-(2-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。

4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(哌啶-4-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**實例444**，步驟2；31 mg，0.039 mmol)於DMA (196 μ L)中的混合物依序用碳酸鉀(27 mg，0.20 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(7.4 μ L，0.078 mmol)處理。所得混合物在60 $^{\circ}$ C攪拌直至LCMS指示起始物質完全消耗。將反應混合物冷卻至環境溫度，且直接藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(17.1 mg，70%產率)。MS (apci) m/z = 623.4 (M+H)。

實例446

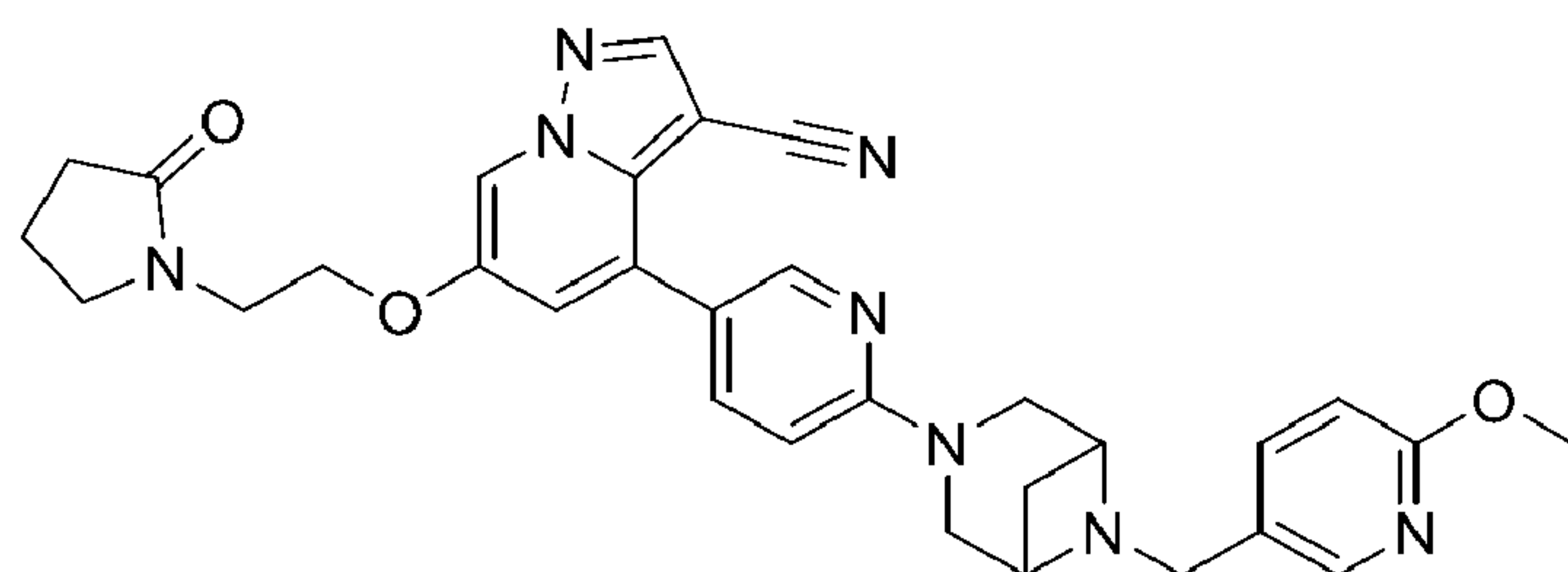


4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基))

吡啶-3-基)-6-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71; 28 mg, 0.062 mmol)於DMF (309 μ L)中的溶液依序用 $K_2CO_{3(s)}$ (26 mg, 0.19 mmol)及1-(2-氯乙基)吡咯啶(9.9 mg, 0.074 mmol)處理，接著在60 $^{\circ}C$ 攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，真空濃縮反應混合物。將粗殘餘物溶解於1 mL之60:40 ACN/具有2% TFA之水中且藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之 H_2O 作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH (5 mL)中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(22 mg, 65%產率)。MS (apci) m/z = 551.3 (M+H)。

實例447



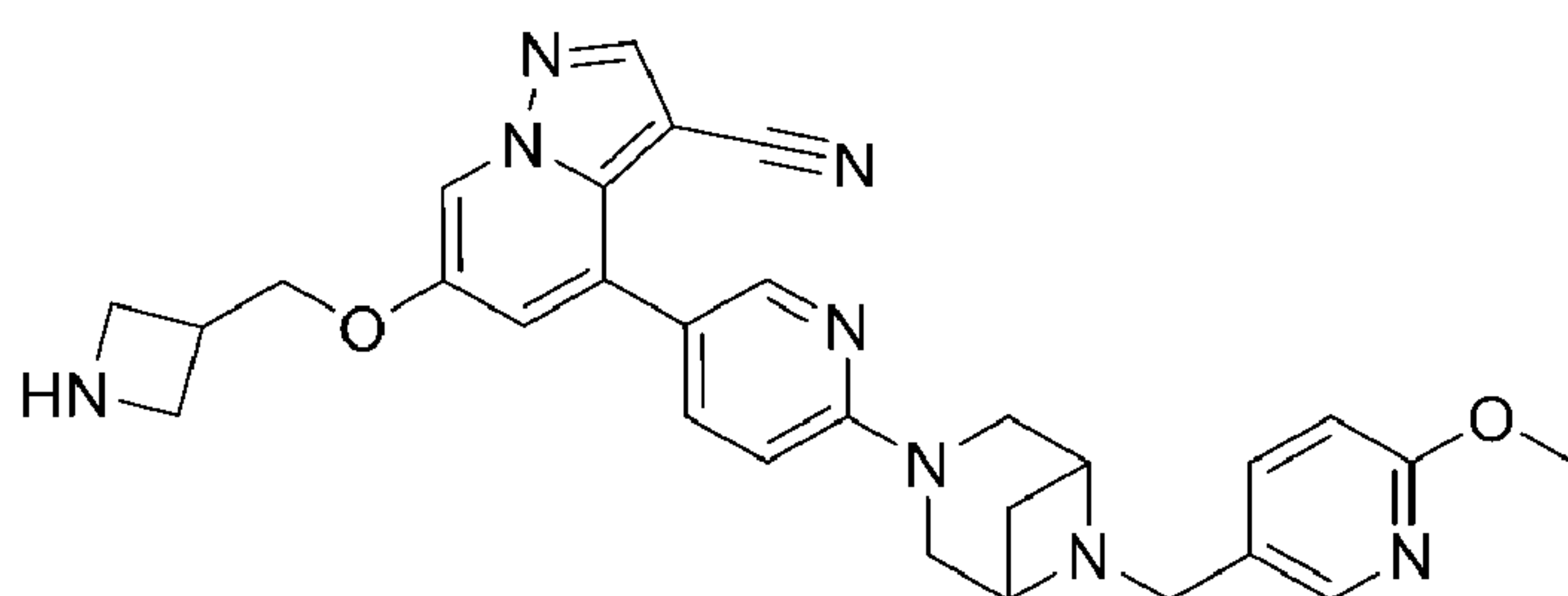
4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基))

吡啶-3-基)-6-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物

P77 ; 42 mg , 0.063 mmol)於DCM (500 μ L)中的溶液用6-甲氧基-3-吡啶
 甲醛(42.9 mg , 0.313 mmol)及NaBH(AcO)₃ (133 mg , 0.625 mmol)處
 理。反應混合物在環境溫度下攪拌3小時之後，真空濃縮反應混合物。粗
 殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶
 離劑)純化，得到標題化合物，該標題化合物呈TFA鹽形式。將TFA鹽溶
 解於MeOH中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物
 (6.80 mg , 19%產率)。MS (apci) m/z = 565.3 (M+H)。

實例448

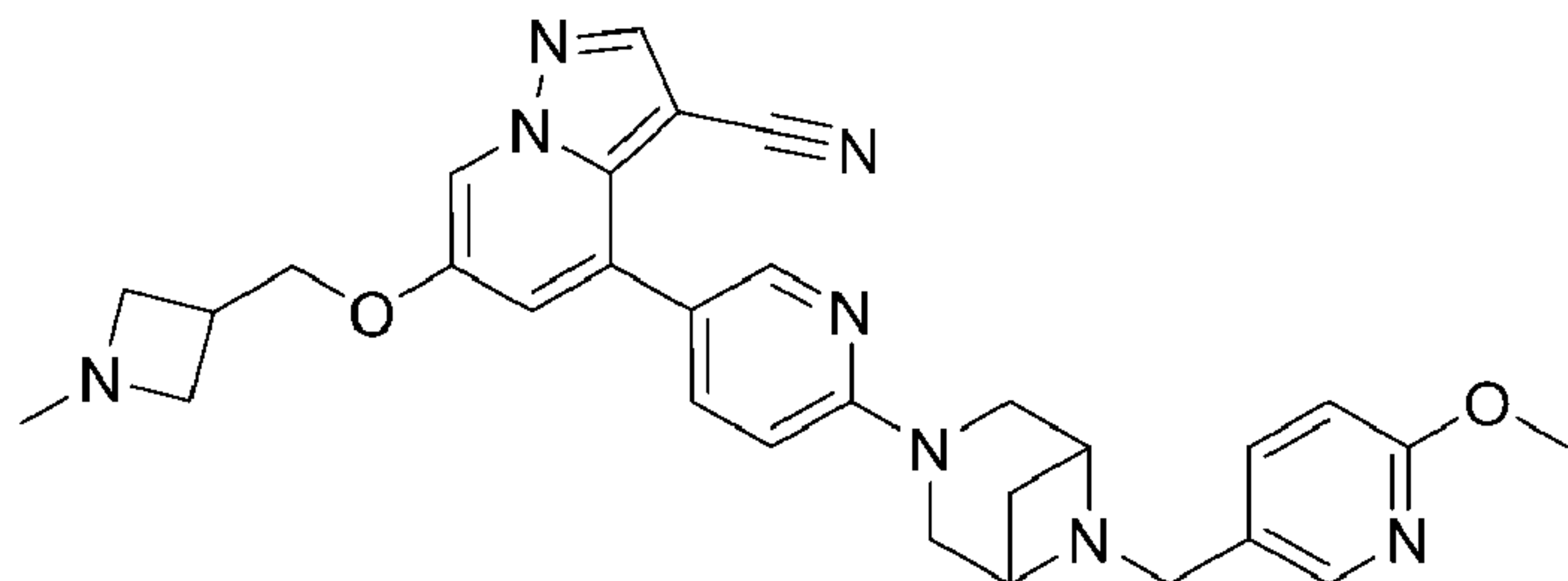


**6-((3-((3-((3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二
 氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈**

步驟1：製備3-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二
 氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)氮
 雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-
 3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間
 物 **P71** ; 75.8 mg , 0.167 mmol)於DMA (334 μ L)中的溶液依序用
 Cs₂CO_{3(s)} (218 mg , 0.669 mmol)及3-溴甲基-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯
 (62.7 mg , 0.251 mmol)處理，接著在60℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度
 後，真空濃縮反應混合物，接著藉由二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/具
 有0.1% NH₄OH之DCM)純化，純淨地得到標題化合物(52.4 mg , 50%產
 率)。MS m/z = 623.4 (M+H)

步驟2：製備6-(氮雜環丁-3-基甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。3-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(步驟1；52.4 mg，0.0841 mmol)於DCM (1mL)中的溶液用TFA (1 mL)處理，且在環境溫度下攪拌1小時。真空濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於1 mL之60:40 ACN/具有2% TFA之水中且藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之H₂O作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(43.2 mg，98%產率)。MS (apci) m/z = 523.2 (M+H)。

實例449

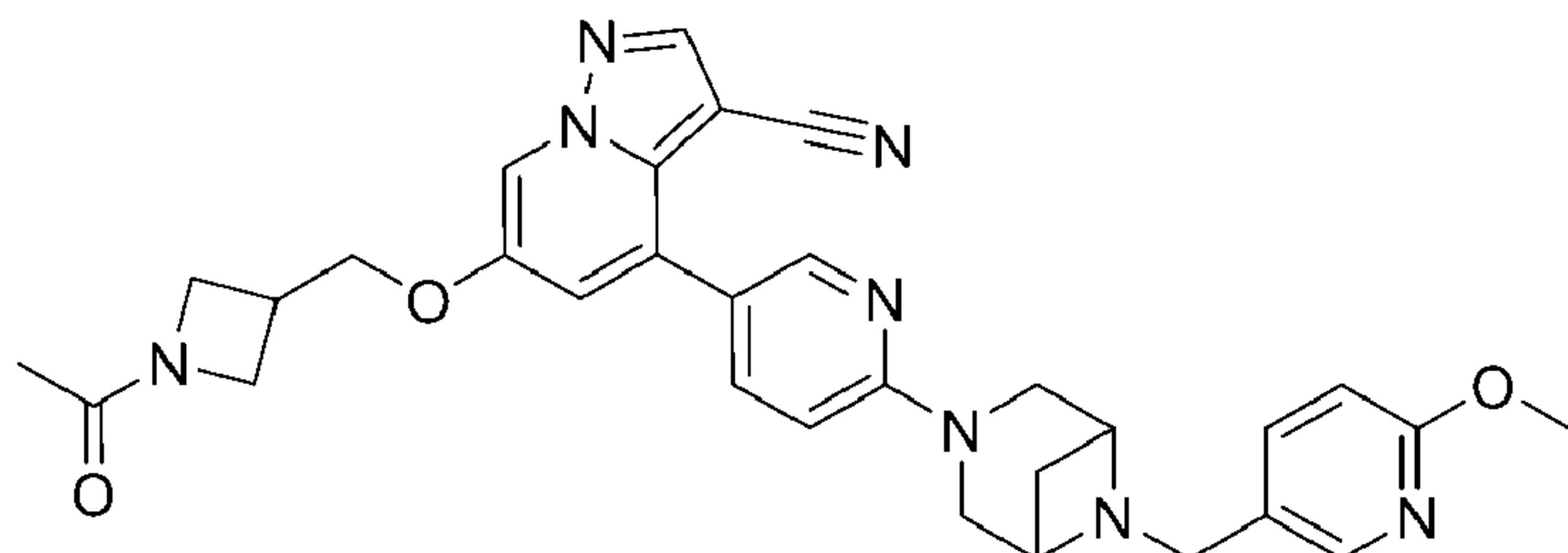


4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。

6-(氮雜環丁-3-基甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例448，步驟2；20 mg，0.038 mmol)於DCM (0.38 mL)中的溶液依序用甲醛(14.4 μL，0.191 mmol)及NaBH(AcO)₃ (81.1 mg，0.383 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌直至LCMS指示起始物質完全消耗。所得混合物直接藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之H₂O作為梯度溶離

劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH中，通過P1-HCO3樹脂，接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(4.1 mg，20%產率)。MS (apci) m/z = 537.3 (M+H)。

實例450



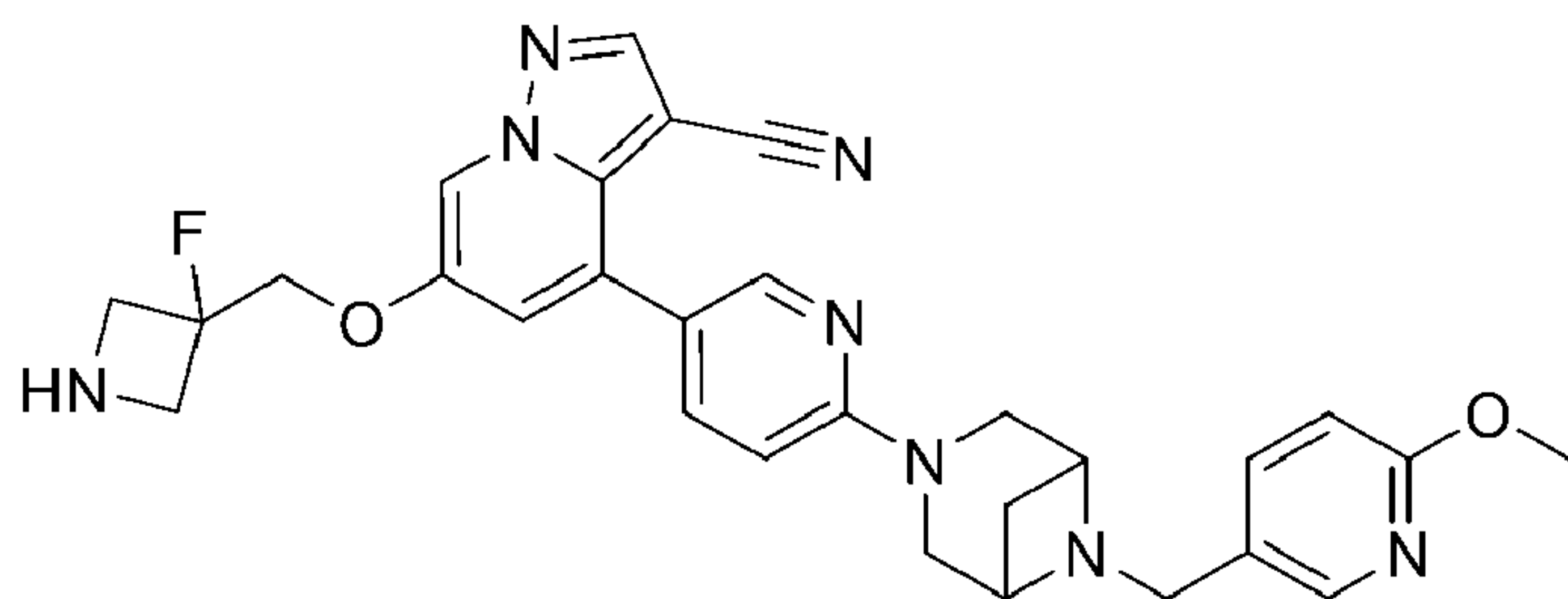
6-((1-乙醯基氮雜環丁-3-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲
基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備3-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；50 mg，0.11 mmol)於DMF (551 μ L)中的溶液依序用K₂CO_{3(s)} (46 mg，0.33 mmol)及3-溴甲基-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(33 mg，0.13 mmol)處理，接著在60°C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於1 mL之60:40 ACN/具有2% TFA之水中且藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之H₂O作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(41 mg，59%產率)。MS (apci) m/z = 623.3 (M+H)。

步驟2：製備6-((1-乙醯基氮雜環丁-3-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]

吡啶-3-甲腈。將3-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(41 mg, 0.066 mmol)溶解於1:1 TFA:DCM (2 mL)中且在環境溫度下攪拌1小時。真空濃縮溶液。將殘餘物溶解於DCM (0.3 mL)中且用TEA (18.57 μ L, 0.1332 mmol)處理，隨後用乙酸酐(9.38 μ L, 0.1 mmol)處理。在環境溫度下攪拌反應物48小時直至LCMS指示起始物質完全消耗。反應溶液用DCM (20 mL)稀釋且用鹽水(3 x 10 mL)洗滌且經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用10% MeOH/具有0.1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(13.4 mg, 36%產率)。MS (apci) m/z = 565.3 (M+H)。

實例451



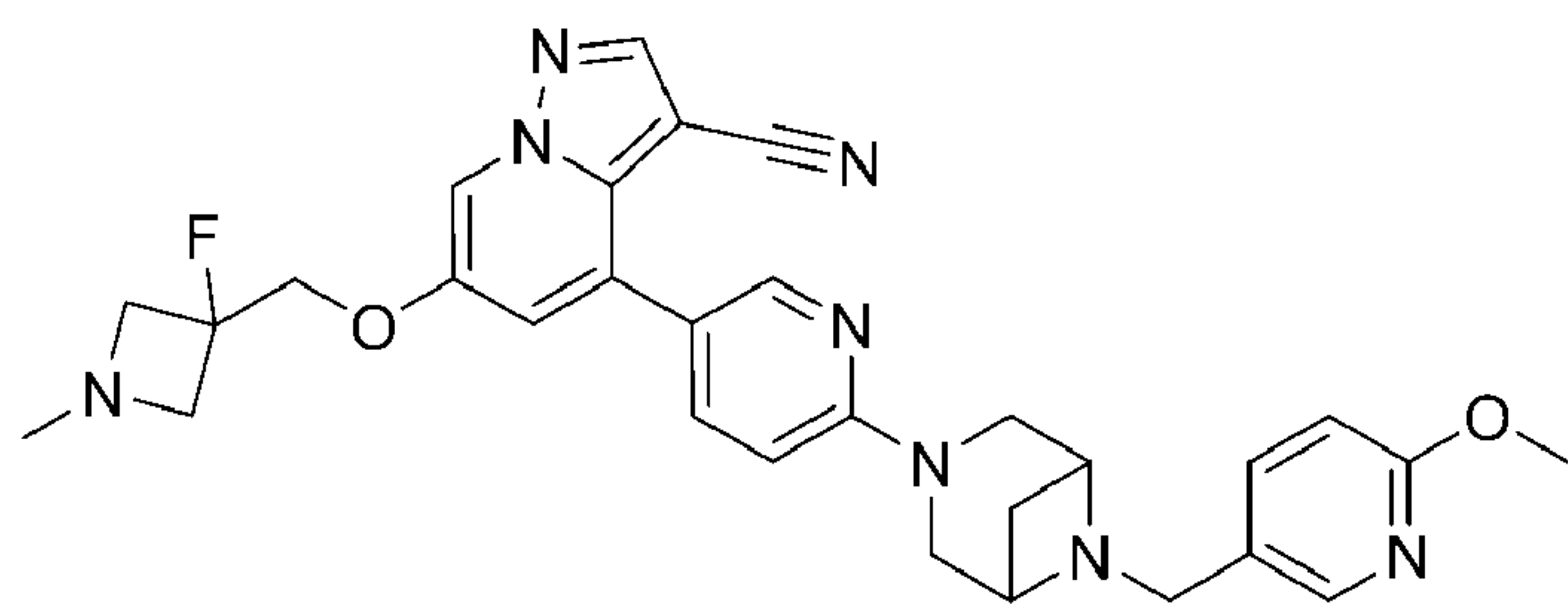
6-((3-氟氮雜環丁-3-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備3-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71; 51.5 mg, 0.114 mmol)於DMF (0.5 mL)中的溶液依序用Cs₂CO_{3(s)} (148 mg, 0.454 mmol)及3-(溴甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(45.7 mg, 0.170 mmol)處理，接著在60℃攪拌直至LCMS指示起始物

質完全消耗。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接純化，接著藉由二氧化矽層析(使用10% MeOH/具有0.1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(81 mg，定量產量)。MS m/z = 641.3 (M+H)

步驟2：製備6-((3-氟氮雜環丁-3-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。3-((((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(步驟1；81 mg，0.13 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用TFA (2 mL)處理，且在環境溫度下攪拌1小時。真空濃縮反應混合物，且殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(15 mg，22%產率)。MS (apci) m/z = 541.3 (M+H)。

實例452

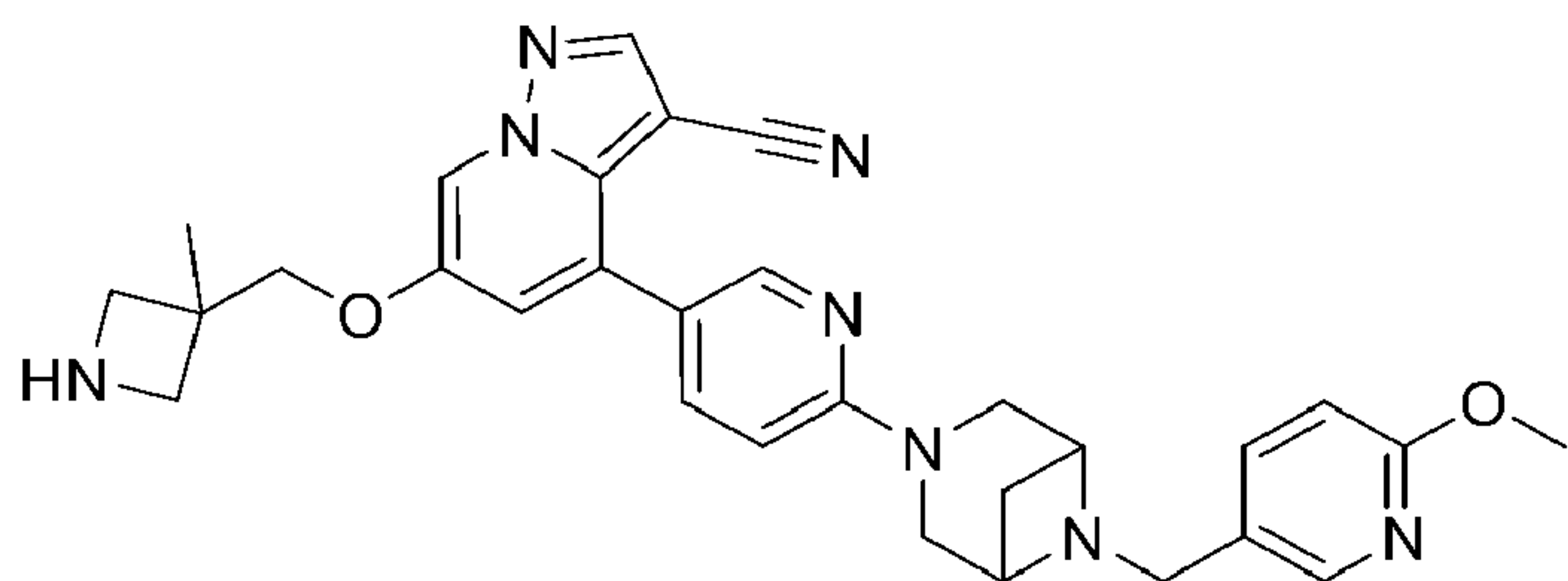


6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。

6-((3-氟氮雜環丁-3-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例451，步驟2；13 mg，0.0240 mmol)於DMA (0.2 mL)中的溶液依序用甲

醛(9.03 μ L, 0.120 mmol)及NaBH(AcO)₃ (51 mg, 0.240 mmol)處理。反應混合物在60°C攪拌直至LCMS指示起始物質完全消耗。真空濃縮反應混合物，且將粗殘餘物溶解於1 mL之60:40 ACN/具有2% TFA之水中且藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之H₂O作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH (5 mL)中，通過P1-HCO₃樹脂，接著真空濃縮，純淨地得到標題化合物(6.4 mg, 48%產率)。MS (apci) m/z = 555.3 (M+H)。

實例453



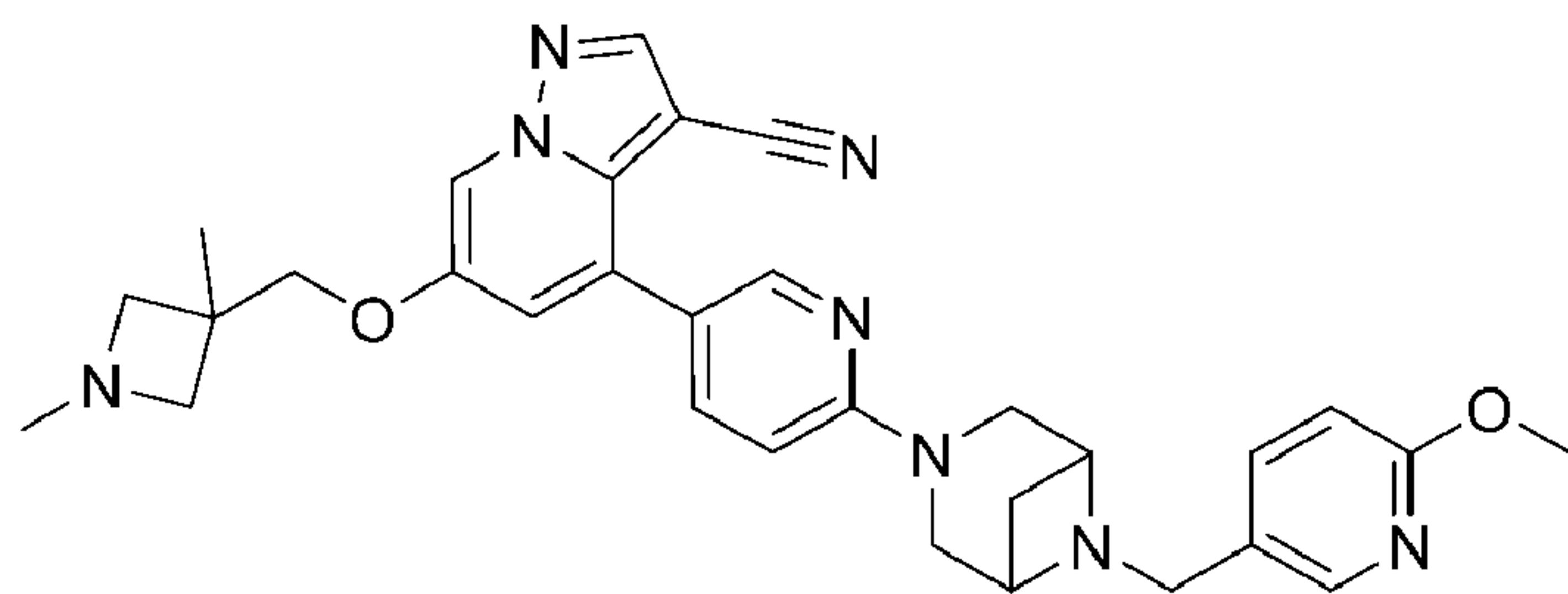
4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((3-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。

步驟1：製備3-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；50 mg，0.110 mmol)於DMA (0.3 mL)中的溶液依序用Cs₂CO_{3(s)} (144 mg，0.441 mmol)及3-(溴甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(30.8 μL，0.110 mmol)處理，接著在60℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋，且用水(3次)及鹽水(1次)洗滌。合併的有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。將粗殘餘物溶解於1 mL之60:40 ACN/具有2% TFA之水中且藉由C18逆相層析(使用5-95%

ACN/具有0.1% TFA之H₂O作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH (5 mL)中，通過P1-HCO₃樹脂，接著真空濃縮，純淨地得到標題化合物(38.9 mg，55%產率)。MS m/z = 637.3 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((3-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。 3-(((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(步驟1；38.9 mg，0.0611 mmol)於1:1 DCM:TFA (mL)的溶液在環境溫度下攪拌1小時。將粗殘餘物溶解於1 mL之60:40 ACN/具有2% TFA之水中且藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之H₂O作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH (5 mL)中，通過P1-HCO₃樹脂，且接著真空濃縮，純淨地得到標題化合物(9 mg，41%產率)。MS (apci) m/z = 537.2 (M+H)。

實例454

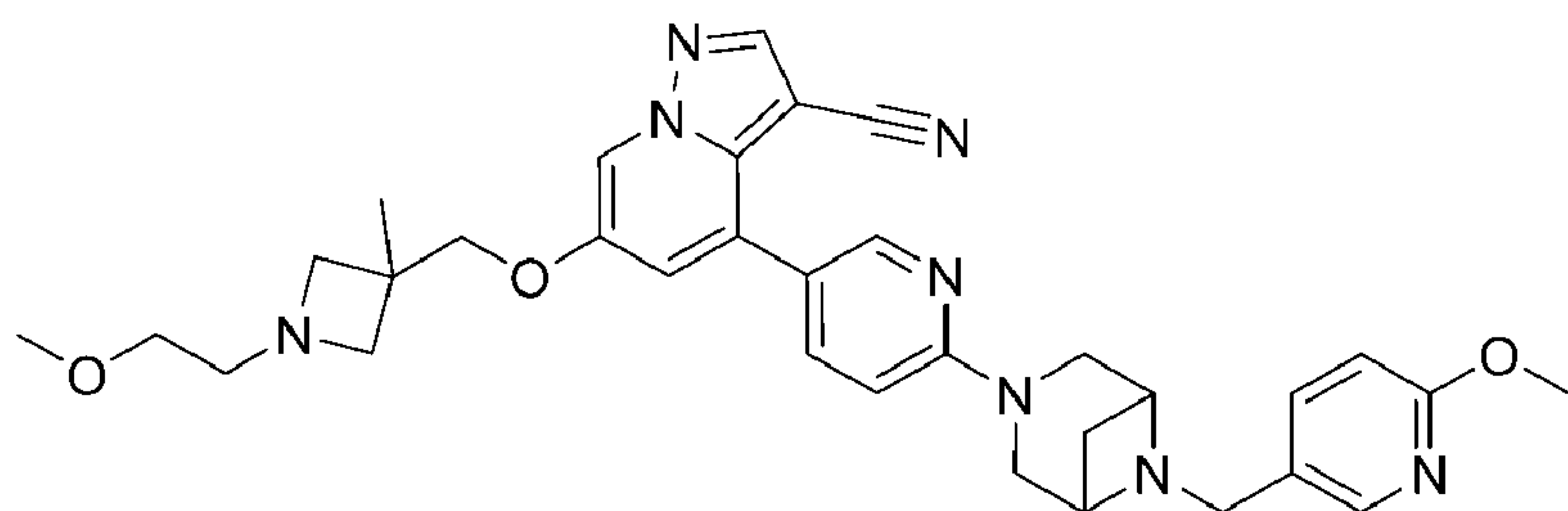


6-((1,3-二甲基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。

4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)

吡啶-3-基)-6-((3-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈
(**實例453**，步驟2；16 mg，0.0298 mmol)於DMA (0.1mL)中的溶液依序
用甲醛(11.2 μ L，0.149 mmol)及NaBH(AcO)₃ (63.2 mg，0.298 mmol)處
理。在60℃攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至環境溫度，且真空
濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN:具有0.1% TFA之水作
為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH
中，通過P1-HCO₃樹脂，經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨
地得到標題化合物(5.6 mg，34%產率)。MS (apci) m/z = 551.3 (M+H)。

實例455

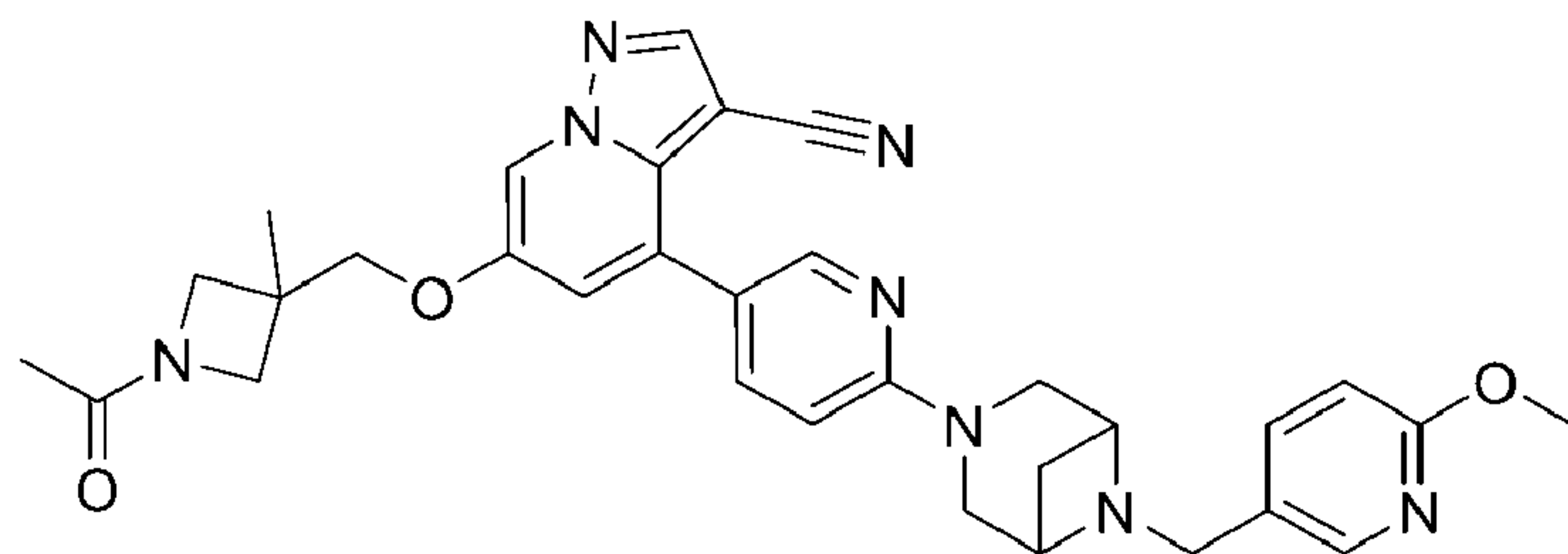


6-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲
氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并
[1,5-a]吡啶-3-甲腈。

4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)
吡啶-3-基)-6-((3-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈
(**實例453**，步驟2；17.3 mg，0.03224 mmol)於DMA (0.15mL)中的混合
物依序用碳酸鉀(22.28 mg，0.1612 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(6.06
 μ L，0.0645 mmol)處理。所得混合物在70℃攪拌隔夜。將反應混合物冷
卻至環境溫度，且直接藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN:具有0.1% TFA
之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於
MeOH中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(10.26

mg，54%產率)。MS (apci) m/z = 595.3 (M+H)。

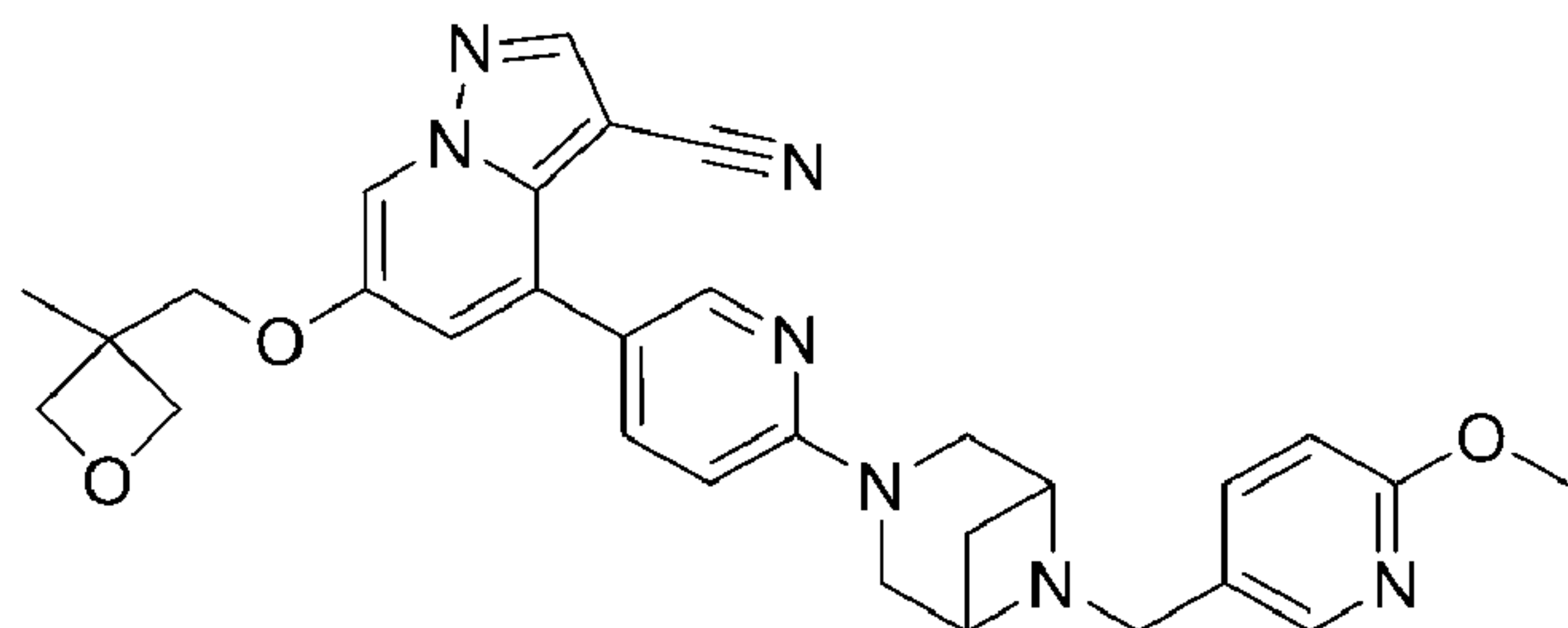
實例456



6-((1-乙硫基-3-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈

4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((3-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (實例453，步驟2；31.7 mg，0.0591 mmol)於DCM中的溶液依序用TEA (16.47 μ L，0.1181 mmol)及乙酸酐(6.32 μ L，0.0886 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌直至LCMS指示起始物質完全消耗。反應混合物用DCM (40 mL)稀釋，用鹽水(3 $\times$ 20 mL)洗滌，接著經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。將粗殘餘物溶解於DCM (2 mL)中，接著使用二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/具有0.1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(19 mg，56%產率)。MS (apci) m/z = 579.3 (M+H)。

實例457

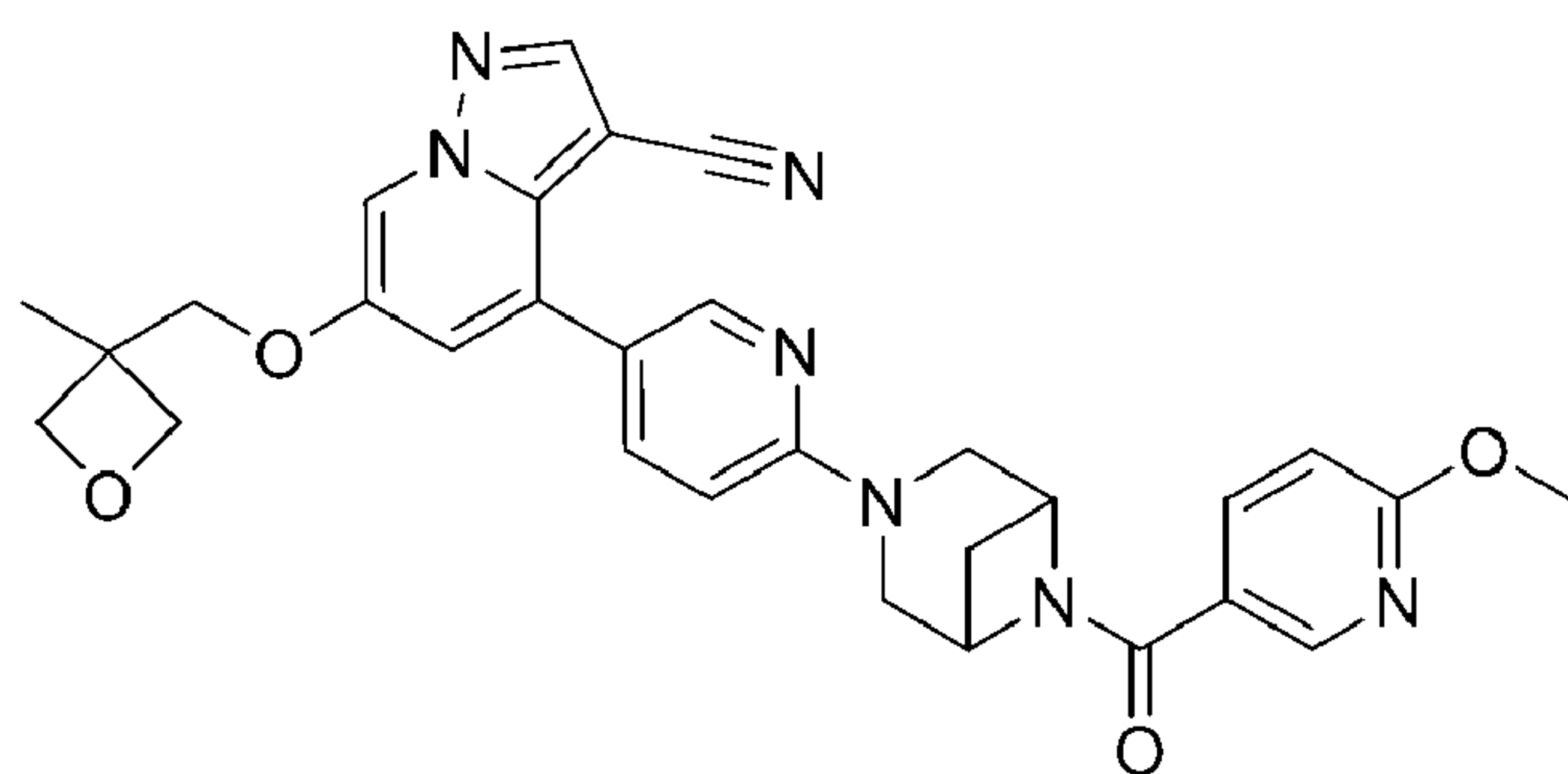


4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)

吡啶-3-基)-6-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(6.2 mg, 20%產率)係使用與針對**實例432**所述類似的程序、用3-(溴甲基)-3-甲基氧雜環丁烷置換(2-溴乙基)二甲胺來製備、處理及純化。MS (apci) $m/z = 538.3$ (M+H)。

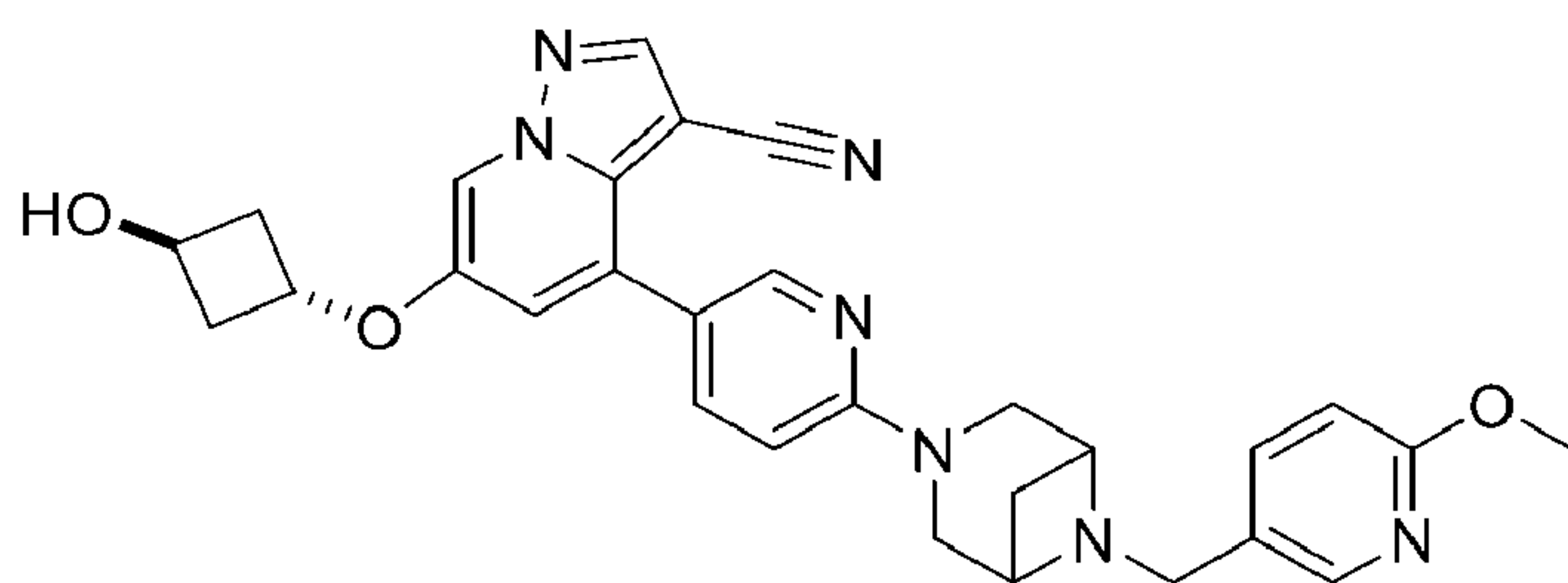
實例458



4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-羥基-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P72**; 36 mg, 0.077 mmol)於DCM (0.2 mL)中的溶液依序用HATU (35.13 mg, 0.09240 mmol)、3-(溴甲基)-3-甲基氧雜環丁烷(10.60 μ L, 0.0924 mmol)及DIEA (53.29 μ L, 0.3080 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌3天之後，添加 $K_2CO_{3(s)}$ (4 eq)。所得混合物在50°C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽相層析(使用0-20% DCM/MeOH作為梯度溶離劑)純化，接著用MTBE濕磨，得到標題化合物(1.13 mg, 3%產率)。MS (apci) $m/z = 552.2$ (M+H)。

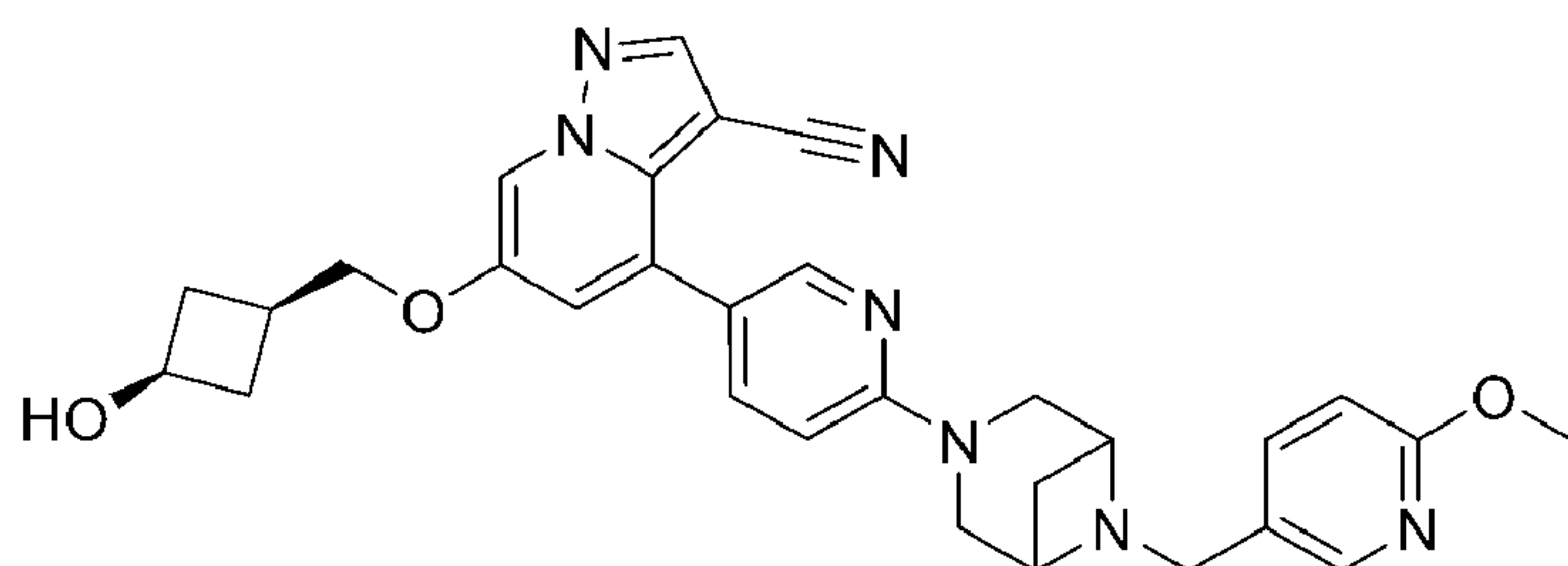
實例459



6-((1*r*,3*r*)-3-羟基环丁氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁氧基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-甲腈(中間物P78; 55 mg, 0.14 mmol)於DCM (1.0 mL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(22 mg, 0.16 mmol)及冰乙酸(1.6 μ L, 0.027 mmol)處理, 接著在環境溫度下攪拌10分鐘, 隨後用NaBH(AcO)₃ (43 mg, 0.2 mmol)處理。反應混合物在密封容器中、在環境溫度下攪拌2小時。濃縮所得混合物, 且殘餘物藉由C18逆相層析(5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化殘餘物, 得到呈TFA酯形式之標題化合物。TFA酯用MeOH (1 mL)稀釋且用K₂CO_{3(s)} (0.19 g, 1.4 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜, 接著真空濃縮。用DCM (20 mL)稀釋殘餘物, 且過濾所得懸浮液。真空濃縮濾液且殘餘物藉由二氧化矽層析(使用25%丙酮/具有0.05% NH₄OH之DCM作為溶離劑)純化, 得到標題化合物(11 mg, 15%產率)。MS (apci) *m/z* = 524.2 (M+H)。

實例460

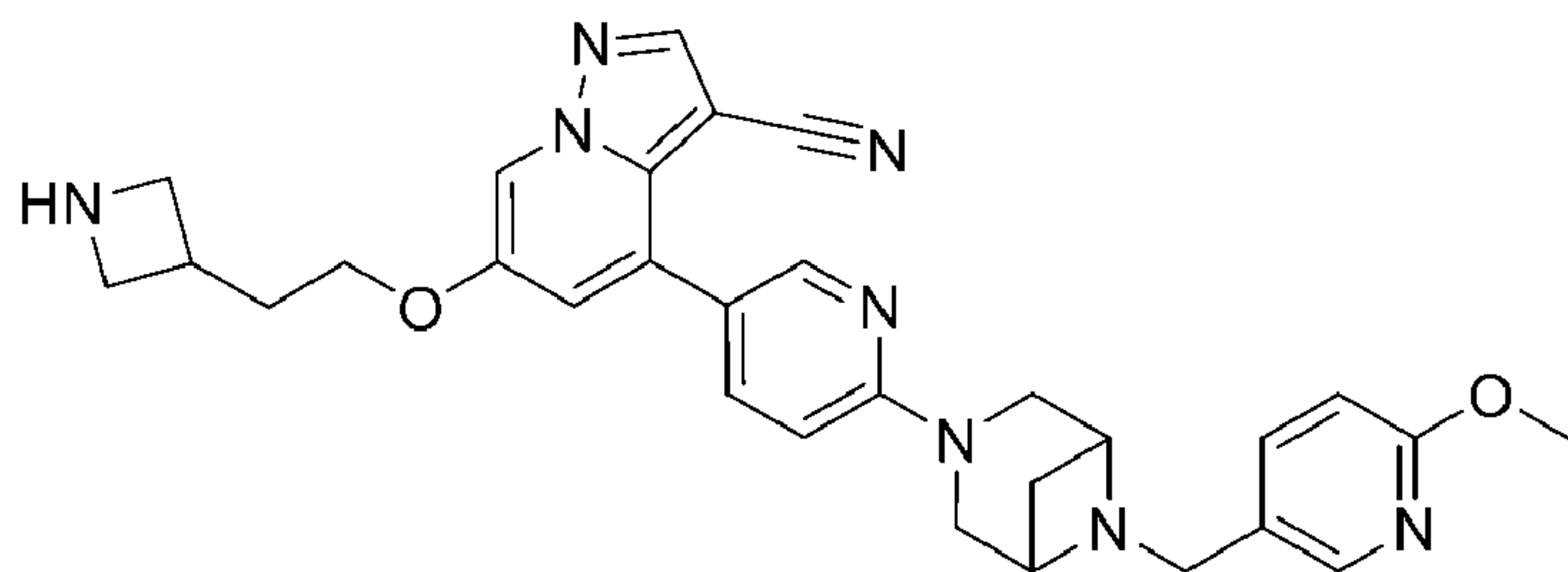


6-(((1s,3s)-3-羥基環丁基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲

基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；25 mg，0.0551 mmol)於DMA (551 μ L)中的溶液依序用Cs₂CO_{3(s)} (53.9 mg，0.165 mmol)及順式(1s,3s)-3-(溴甲基)環丁-1-醇(10.9 mg，0.0662 mmol)處理，接著在100℃攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH (1 mL)中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(6.2 mg，21%產率)。MS (apci) m/z = 538.3 (M+H)。

實例461



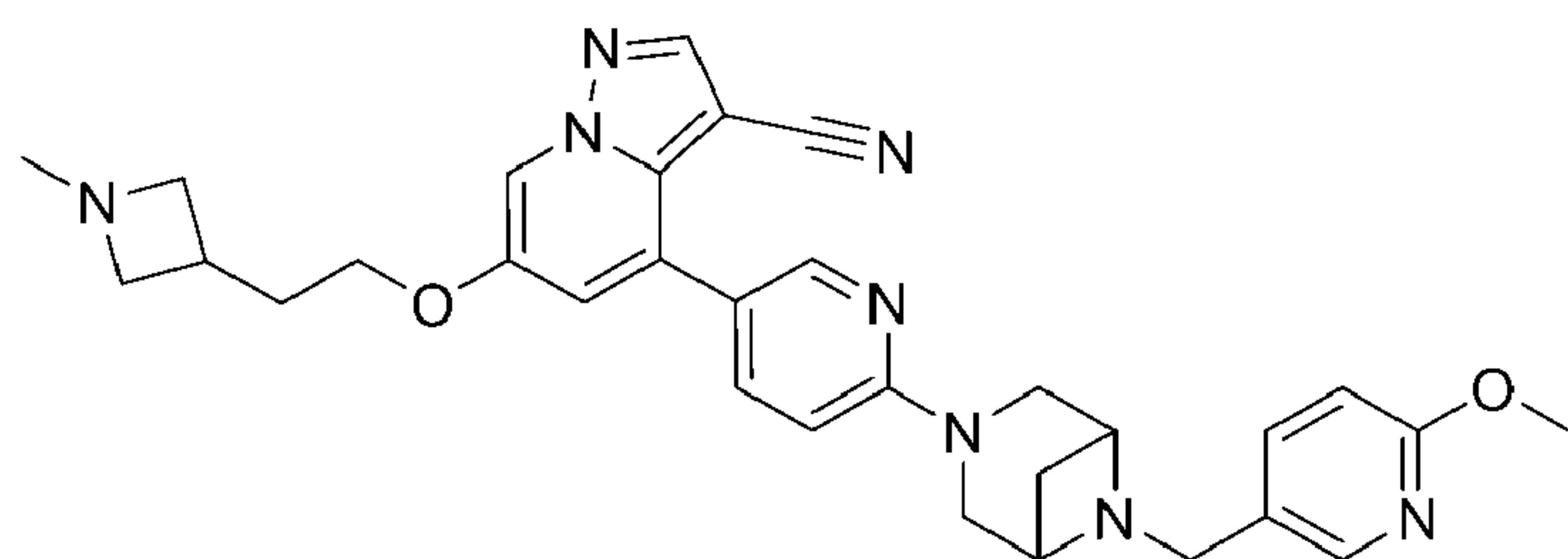
6-(2-(氮雜環丁-3-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備3-(2-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；50 mg，0.110 mmol)於DMA (0.55 mL)中的溶液依序用K₂CO_{3(s)} (61 mg，0.44 mmol)及3-(2-碘乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(41 mg，0.13 mmol)處理，接著在60℃攪拌隔夜。添加額外的3-(2-碘乙

基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(41 mg, 0.13 mmol), 且在60°C攪拌反應物直至LCMS指示起始物質完全消耗。冷卻至環境溫度後, 反應混合物用EtOAc稀釋, 且用水(3次)及鹽水(1次)洗滌。合併的有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥, 過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化, 純淨地得到標題化合物(70 mg, 定量產量)。MS m/z = 637.4 (M+H)。

步驟2: 製備6-(2-(氮雜環丁-3-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。3-(2-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(步驟1; 40.1 mg, 0.0630 mmol)於DCM (2 mL)中的溶液用TFA (2mL)處理, 且在環境溫度下攪拌直至LCMS指示起始物質完全消耗。真空濃縮反應混合物, 得到標題化合物之TFA鹽。TFA鹽藉由二氧化矽層析(使用5-95% DCM/具有1% NH₄OH之MeOH作為梯度溶離劑)純化, 純淨地得到標題化合物(9 mg, 36.2%產率)。MS (apci) m/z = 537.2 (M+H)。

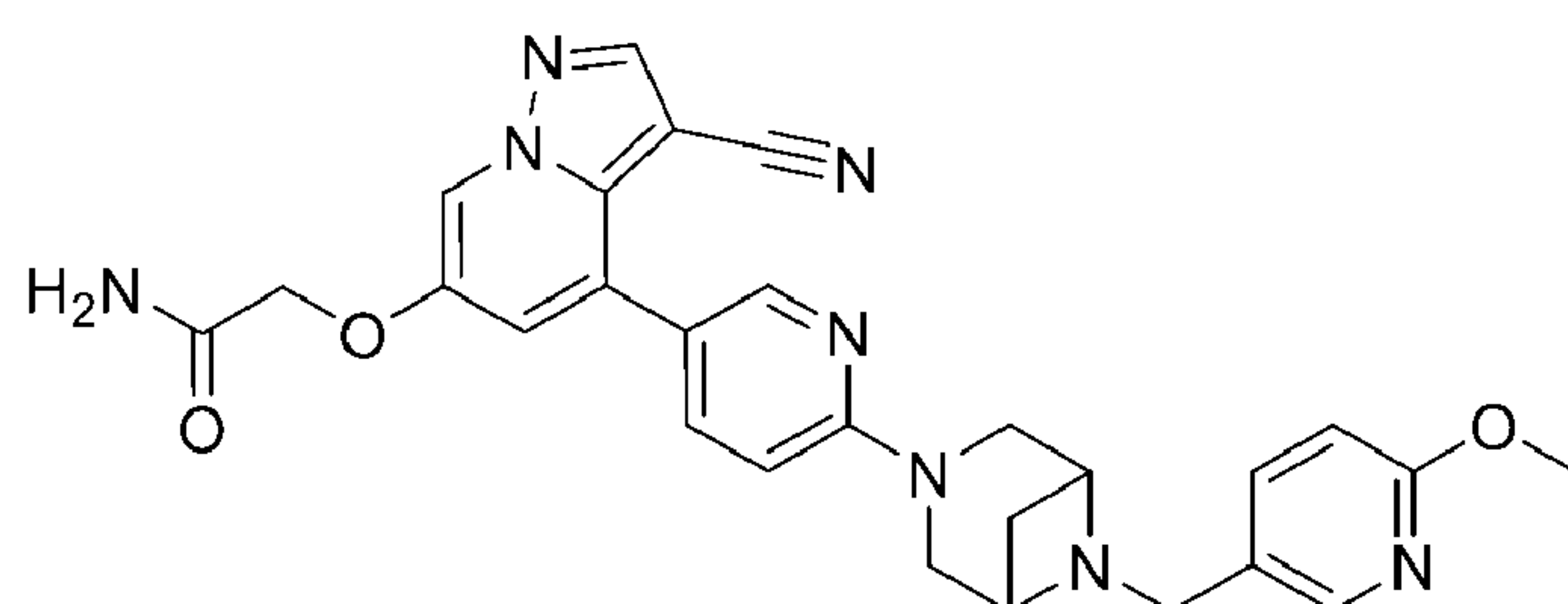
實例462



4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(1-甲基氮雜環丁-3-基)乙氧基)吡啶-3-甲腈。

6-(2-(氮雜環丁-3-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**實例461**，步驟2；34 mg，0.0523 mmol)於DMA (0.26 mL)中的溶液依序用甲醛(7.26 μ L，0.261 mmol)及NaBH(AcO)₃ (111 mg，0.523 mmol)處理。在60℃攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至環境溫度且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN:具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH (5 mL)中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(5 mg，17%產率)。MS (apci) m/z = 551.4 (M+H)。

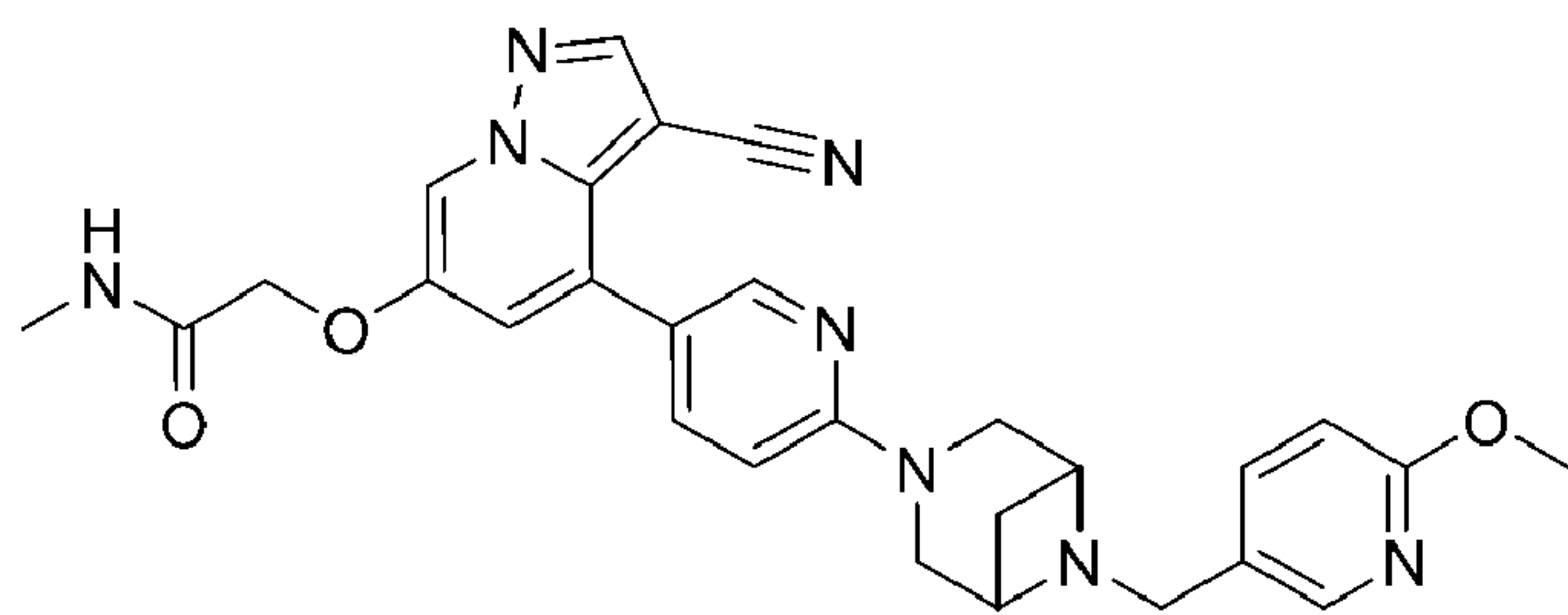
實例463



2-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)乙醯胺

標題化合物係使用與針對**實例460**所述類似的程序製備，但其中反應係在60℃進行，用ACN置換DMA作為反應溶劑，使用4當量Cs₂CO_{3(s)}，用2-溴乙醯胺(1.5當量)置換順式(1s,3s)-3-(溴甲基)環丁-1-醇作為烷基鹵化物，且省去純化步驟。完成後，將反應混合物冷卻至環境溫度。過濾且真空濃縮反應混合物，純淨地得到標題化合物(28 mg，96%產率)。MS (apci) m/z = 511.2 (M+H)。

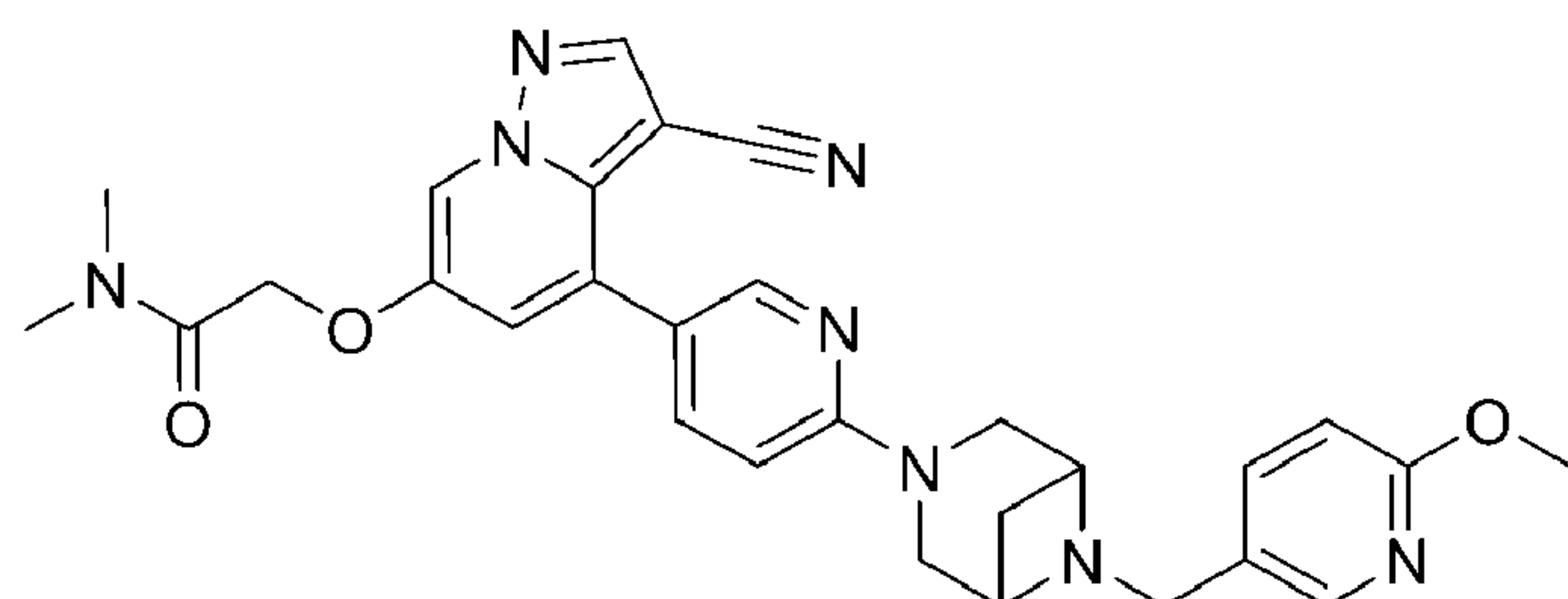
實例464



2-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71; 25 mg, 0.055 mmol)於DMA (551 μ L)中的溶液依序用 $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (72 mg, 0.22 mmol)、KI (9.2 mg, 0.055 mmol)及2-氯-N-甲基乙醯胺(8.9 mg, 0.083 mmol)處理，接著在60 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，真空濃縮反應混合物，且殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN:具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH (5 mL)中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(8.5 mg, 29%產率)。MS (apci) m/z = 525.2 (M+H)。

實例465

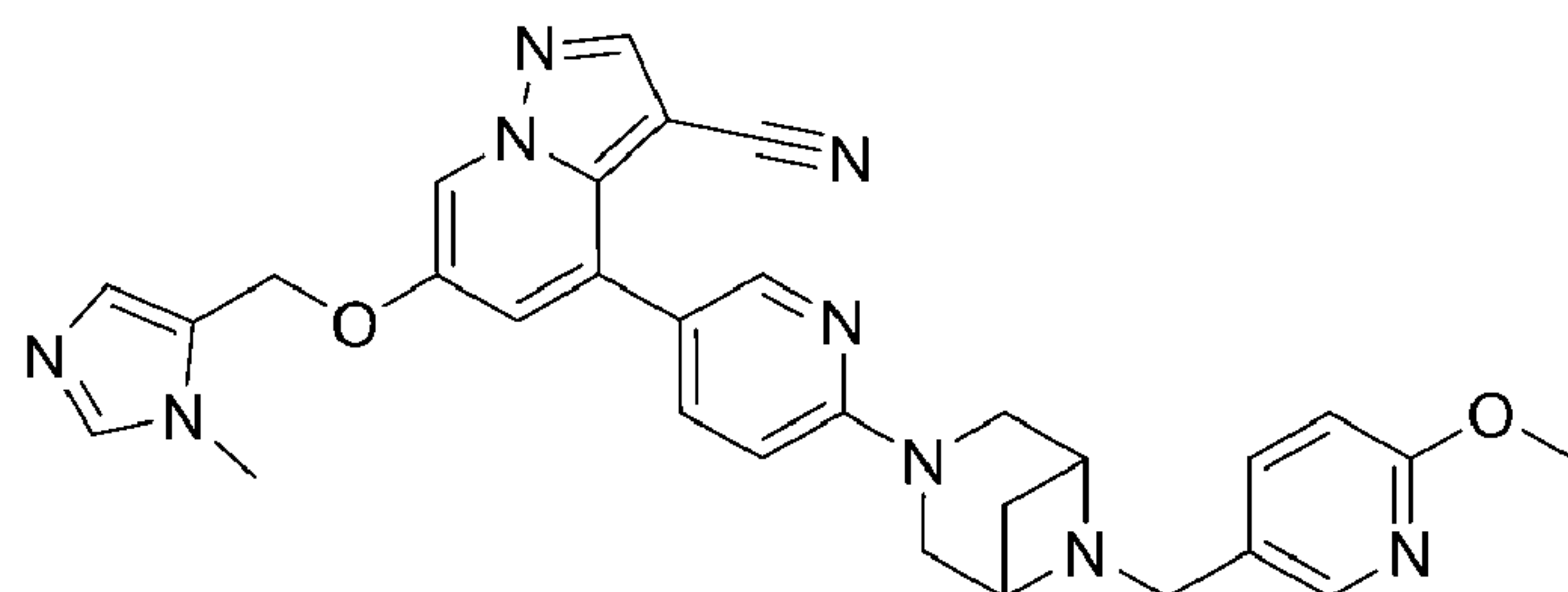


2-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-N,N-二甲基乙醯胺

標題化合物(5.74 mg, 16%產率)係使用與針對實例432所述類似的程

序、用氯乙醯基二甲胺置換(2-溴乙基)二甲胺來製備、處理及純化。MS (apci) $m/z = 539.2$ (M+H)。

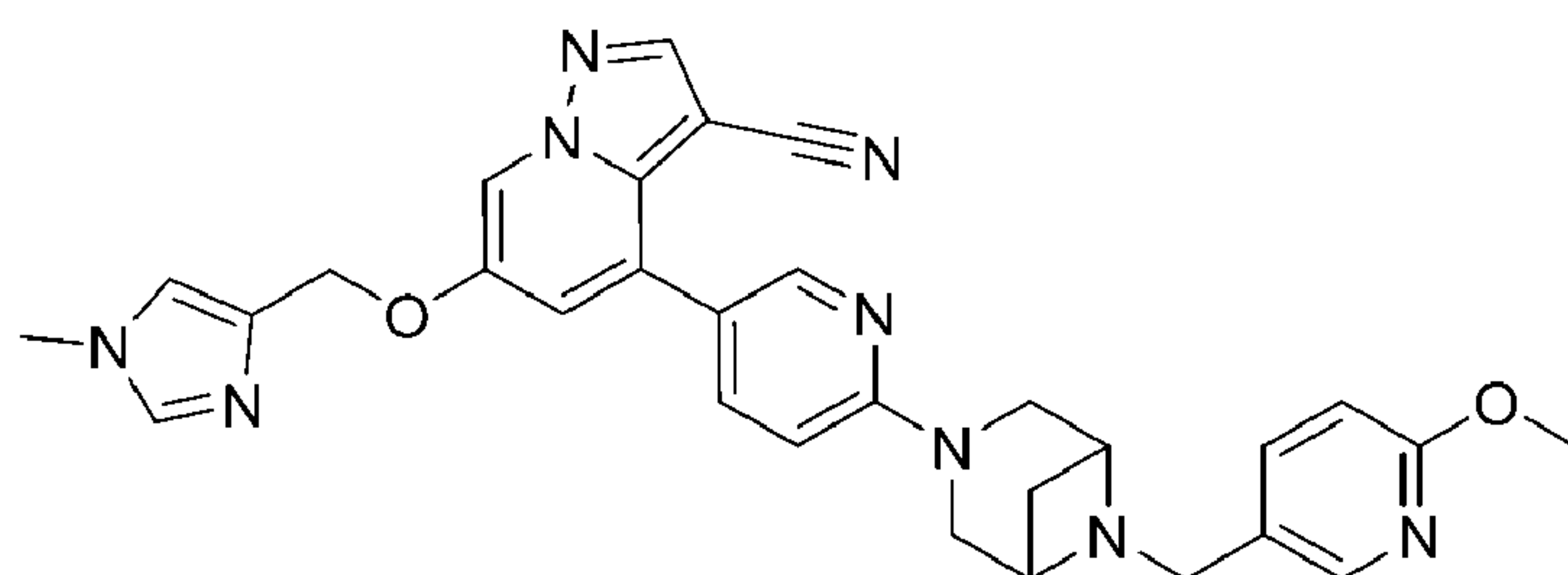
實例466



4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脞

標題化合物(11 mg, 30%產率)係使用與針對**實例470**所述類似的程序製備及純化，但其中使用4當量之 $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ ，且用5-(氯甲基)-1-甲基-1H-咪唑(1.5當量)置換N-(2-氯乙基)-咪唑鹽酸鹽作為烷基鹵化物。MS (apci) $m/z = 548.2$ (M+H)。

實例467

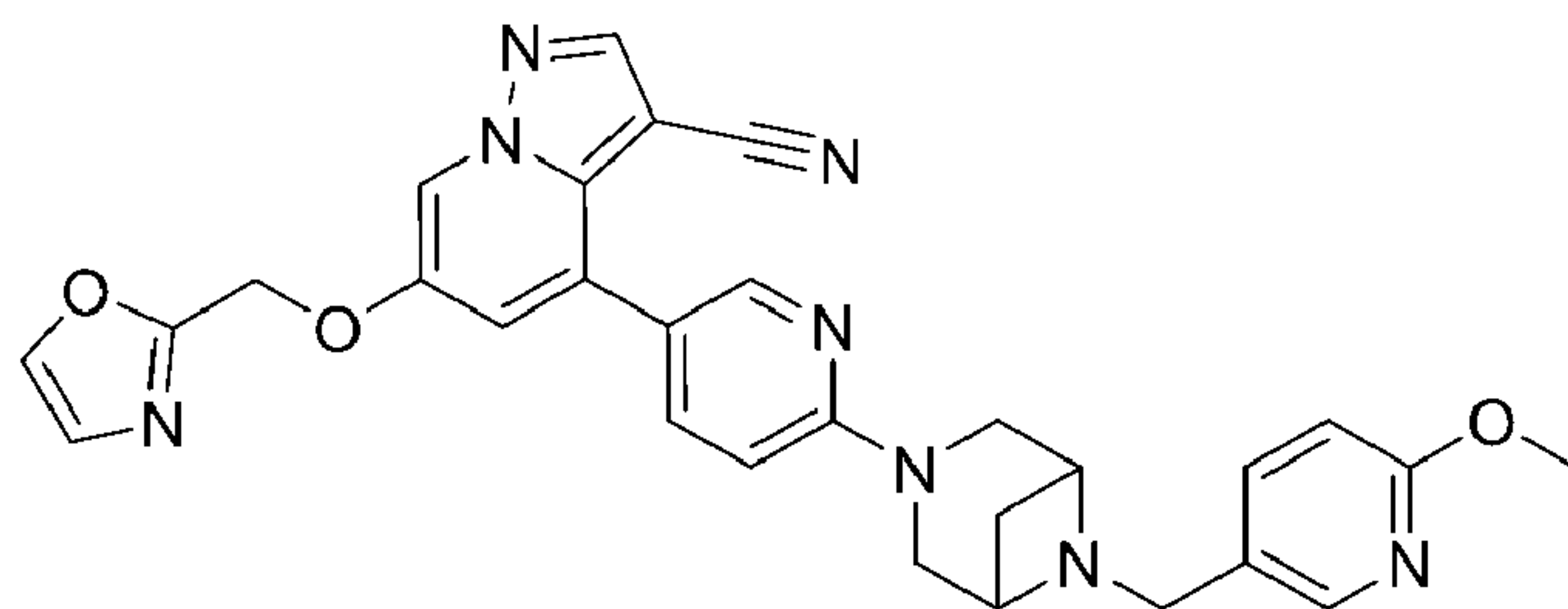


4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脞

6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脞(**中間物P71**; 25 mg, 0.055 mmol)於DMA (551 μL)中的溶液依序用 $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (54 mg, 0.17 mmol)及4-(氯甲基)-1-甲基-1H-咪唑(11 mg, 0.083 mmol)處理，接著在100°C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，使反應混合物分配於DCM與水之間。所得

有機萃取物藉由二氧化矽層析(使用管柱0-10% MeOH + 1% NH₄OH作為梯度溶離劑)、接著藉由第二次二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷、接著0-10% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物 (4 mg, 13%產率)。MS (apci) m/z = 548.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82, (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 1.66 (d, 1H)。

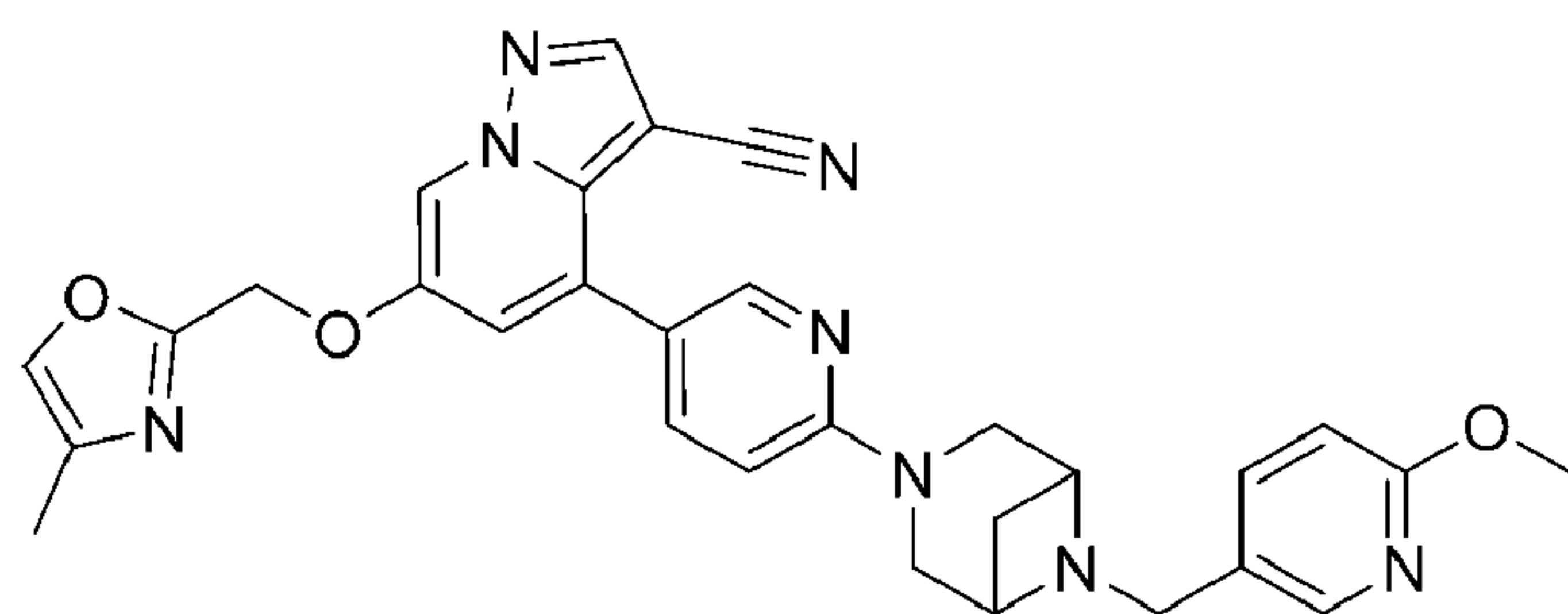
實例468



4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(噁唑-2-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(11 mg, 30%產率)係使用與針對**實例460**所述類似的程序製備及純化，但其中在環境溫度下進行反應，用DMF置換DMA作為反應溶劑，使用4當量之 $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ ，用2-氯甲基-噁唑(2.9當量)置換順式(1s,3s)-3-(溴甲基)環丁-1-醇作為烷基鹵化物，且用於純化的梯度溶離劑為0-50%水/具有0.1% TFA之ACN。將TFA鹽溶解於MeOH (5 mL)中，通過P1-HCO3樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物。MS (apci) m/z = 535.2 (M+H)

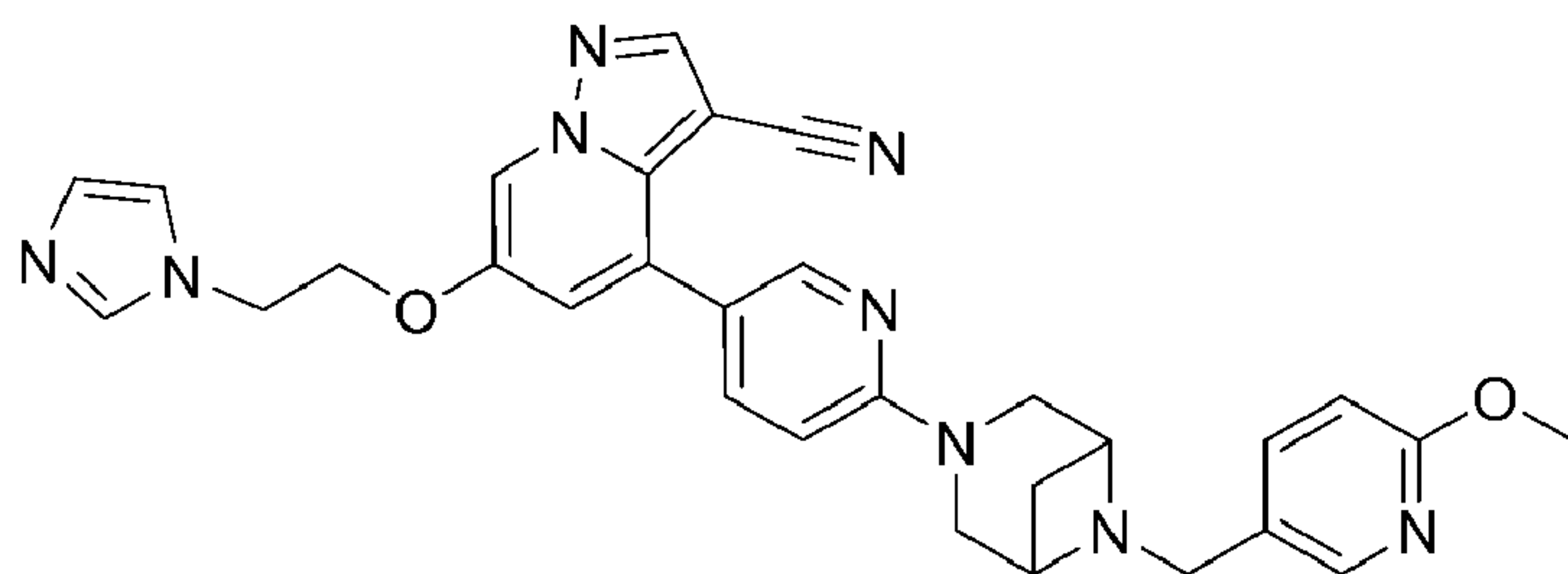
實例469



4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((4-甲基噁唑-2-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(11 mg, 30%產率)係使用與針對**實例460**所述類似的程序製備及純化，但其中在環境溫度下進行反應，用DMF置換DMA作為反應溶劑，使用4當量之 $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ ，用2-(氯甲基)-4-甲基噁唑置換順式(1s,3s)-3-(溴甲基)環丁-1-醇作為烷基鹵化物，且用於純化的梯度溶離劑為0-50%水/具有0.1% TFA之ACN。將TFA鹽溶解於MeOH (5 mL)中，通過P1-HCO3樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物。MS (apci) m/z = 549.3 (M+H)

實例470

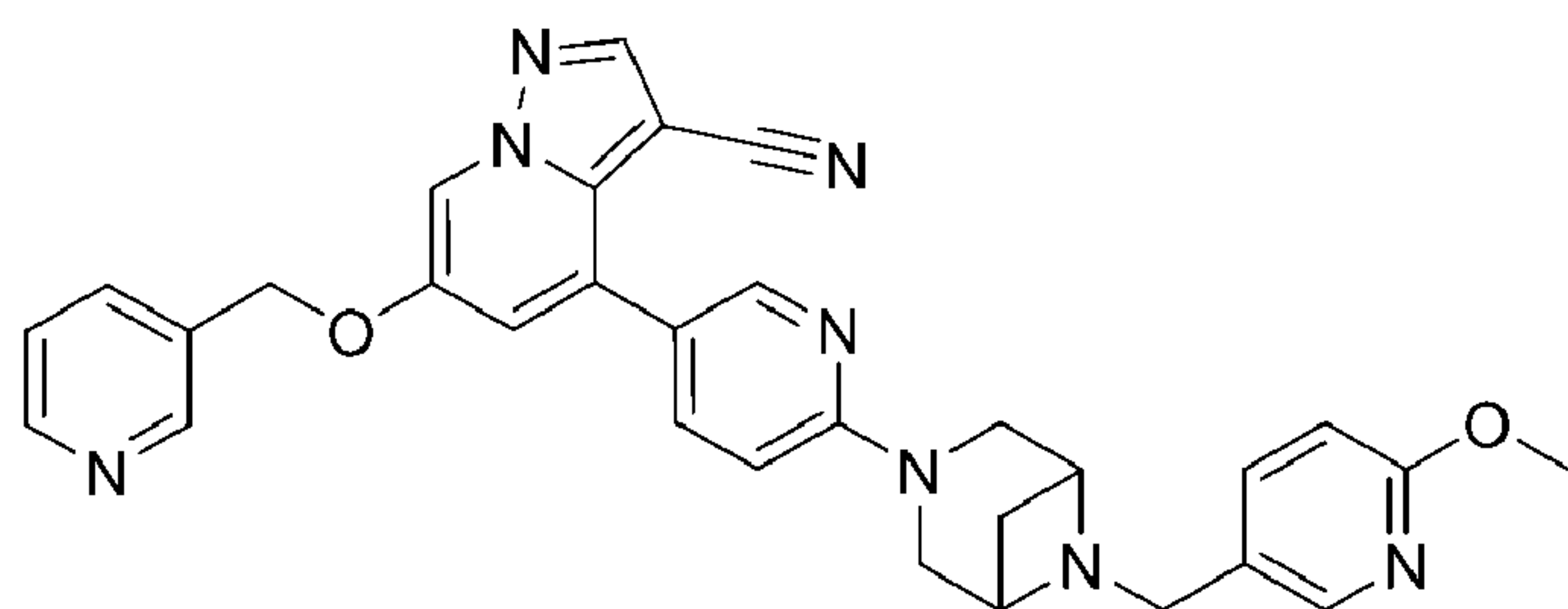


6-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P71**; 30 mg, 0.066 mmol)於DMA (132 μL)中的溶液依序用 $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (9.1 mg, 0.066 mmol)及N-(2-氯乙基)-咪唑鹽酸鹽(13 mg, 0.079 mmol)處理，接著在60°C攪拌隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋，且用水(3次)及鹽

水(1次)洗滌。有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用60:40 MeCN/具有2% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH (5 mL)中，通過P1-HCO3樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(19 mg，52%產率)。MS (apci) $m/z = 548.3$ (M+H)。

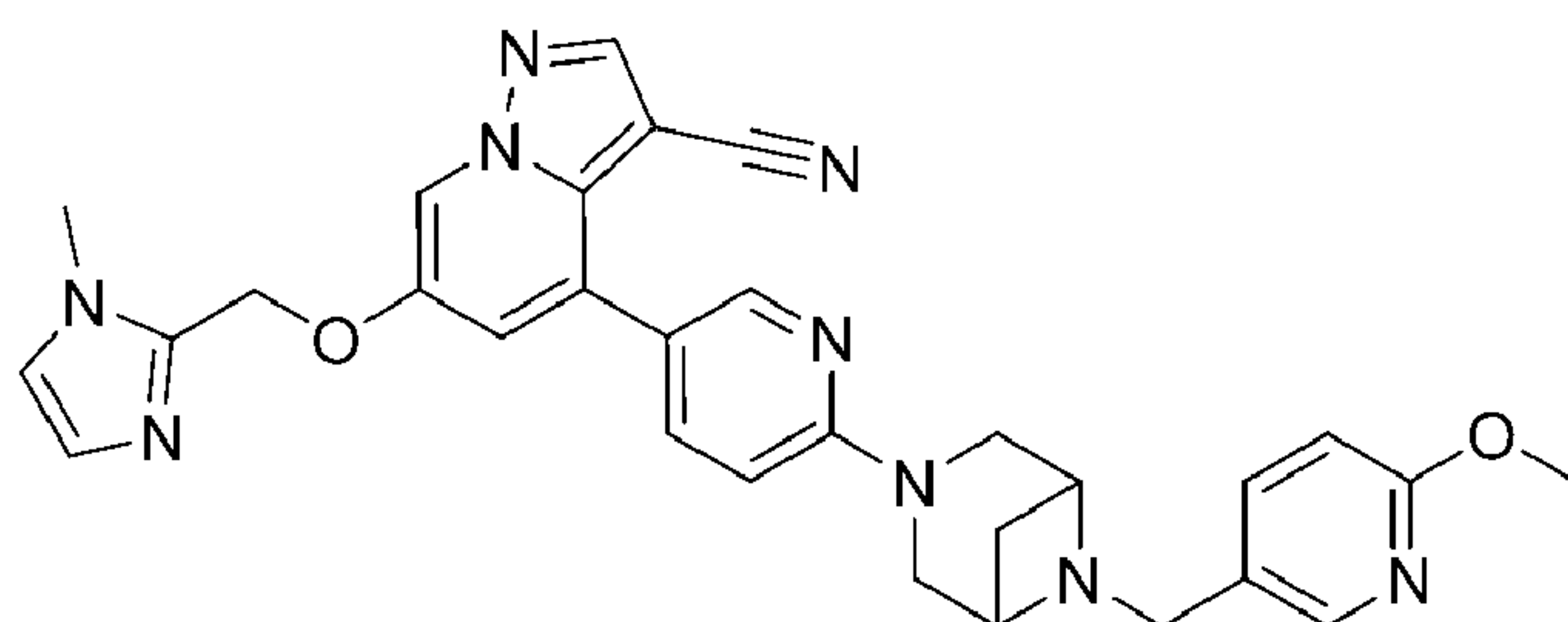
實例471



4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氫雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((吡啶-3-基甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈

標題化合物(2.8 mg，9%產率)係使用與針對**實例446**所述類似的程序製備及純化，但其中使用DMA替代DMF，使用4當量 $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ ，且用3-(碘甲基)吡啶氫碘化物(1.5當量)置換1-(2-氯乙基)吡咯啶作為烷基鹵化物。MS (apci) $m/z = 545.2$ (M+H)。

實例472

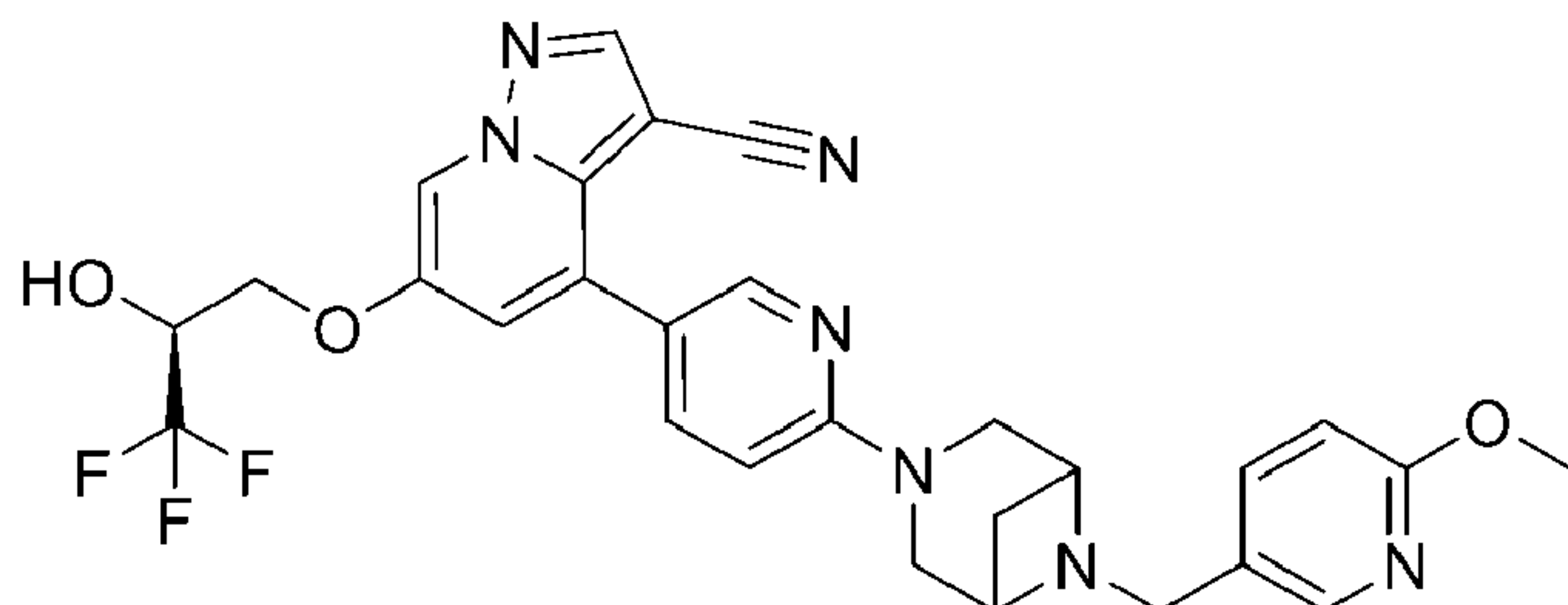


4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氫雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(2.8 mg，9%產率)係使用與針對**實例446**所述類似的程序

製備及純化，但其中使用DMA替代DMF，使用4當量 $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ ，且用2-(氯甲基)-1-甲基-1H-咪唑置換1-(2-氯乙基)吡咯啉作為烷基鹵化物。MS (apci) $m/z = 548.3$ (M+H)。

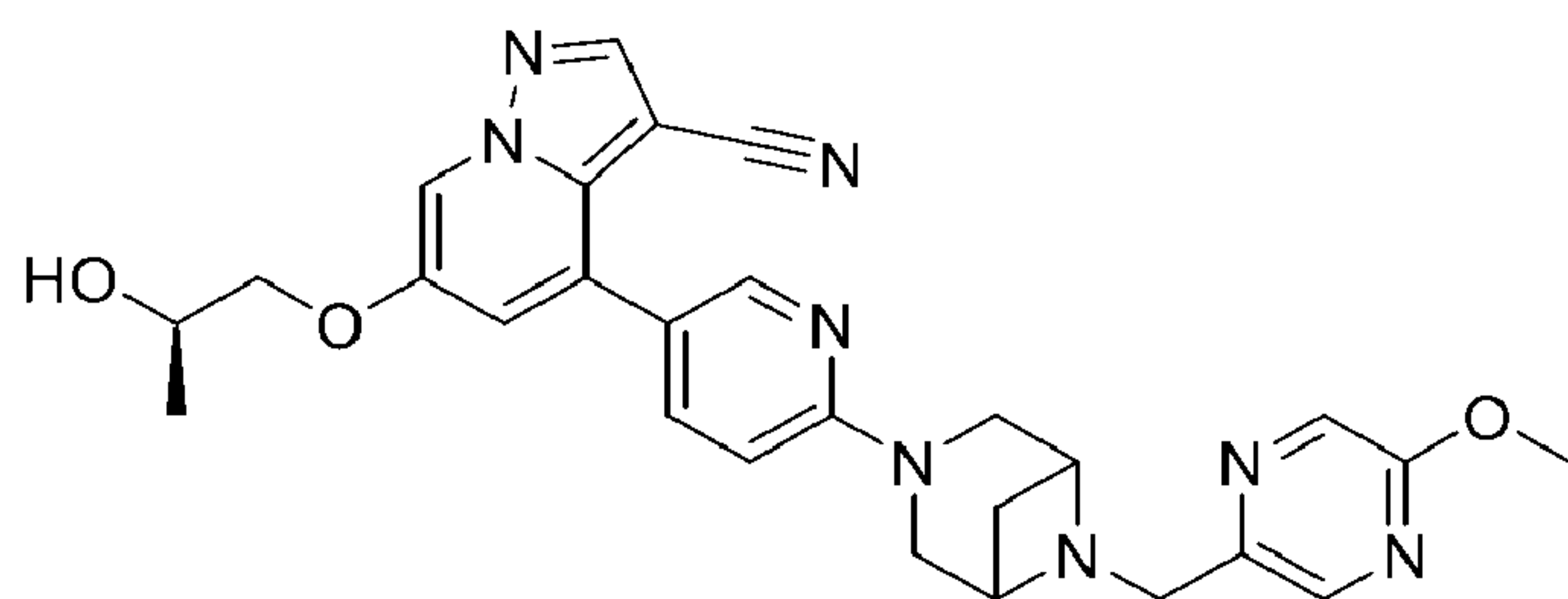
實例473



4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P71** ; 25 mg , 0.055 mmol)於DMA (551.3 μ L)中的溶液依序用Cs₂CO_{3(s)} (53.88 mg , 0.1654 mmol)及(S)-(-)-3,3,3-三氟-1,2-環氧丙烷(7.160 μ L , 0.08269 mmol)處理，接著在80℃攪拌隔夜。引入額外的(S)-(-)-3,3,3-三氟-1,2-環氧丙烷(2.38 μ L)，且在80℃攪拌反應物隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷、接著0-10% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，接著藉由C18逆相層析(使用5-95% 水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)再次純化，得到標題化合物之TFA鹽。將TFA鹽溶解於MeOH (5 mL)中，通過P1-HCO₃樹脂且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(1 mg , 3%產率)。MS (apci) m/z = 566.2 (M+H)。

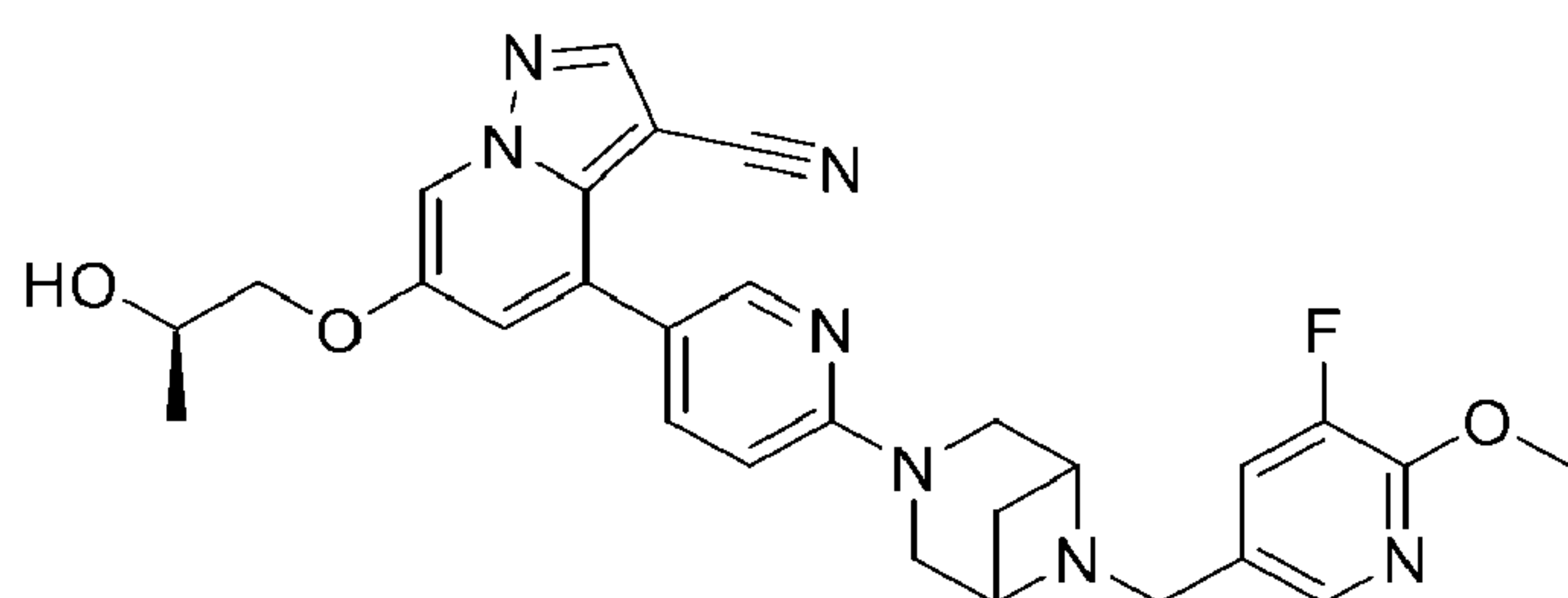
實例474



6-((R)-2-羥基丙氧基)-4-(6-(6-((5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P80**；25 mg，0.0404 mmol)於DCE (202 μ L)中的溶液依序用5-甲氧基吡嗪-2-甲醛(11 mg，0.081 mmol)、接著用 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (26 mg，0.12 mmol)處理。在環境溫度下攪拌1小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-60% (2% NH_4OH /20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(10 mg，48%產率)。MS (apci) m/z = 513.2 (M+H)。

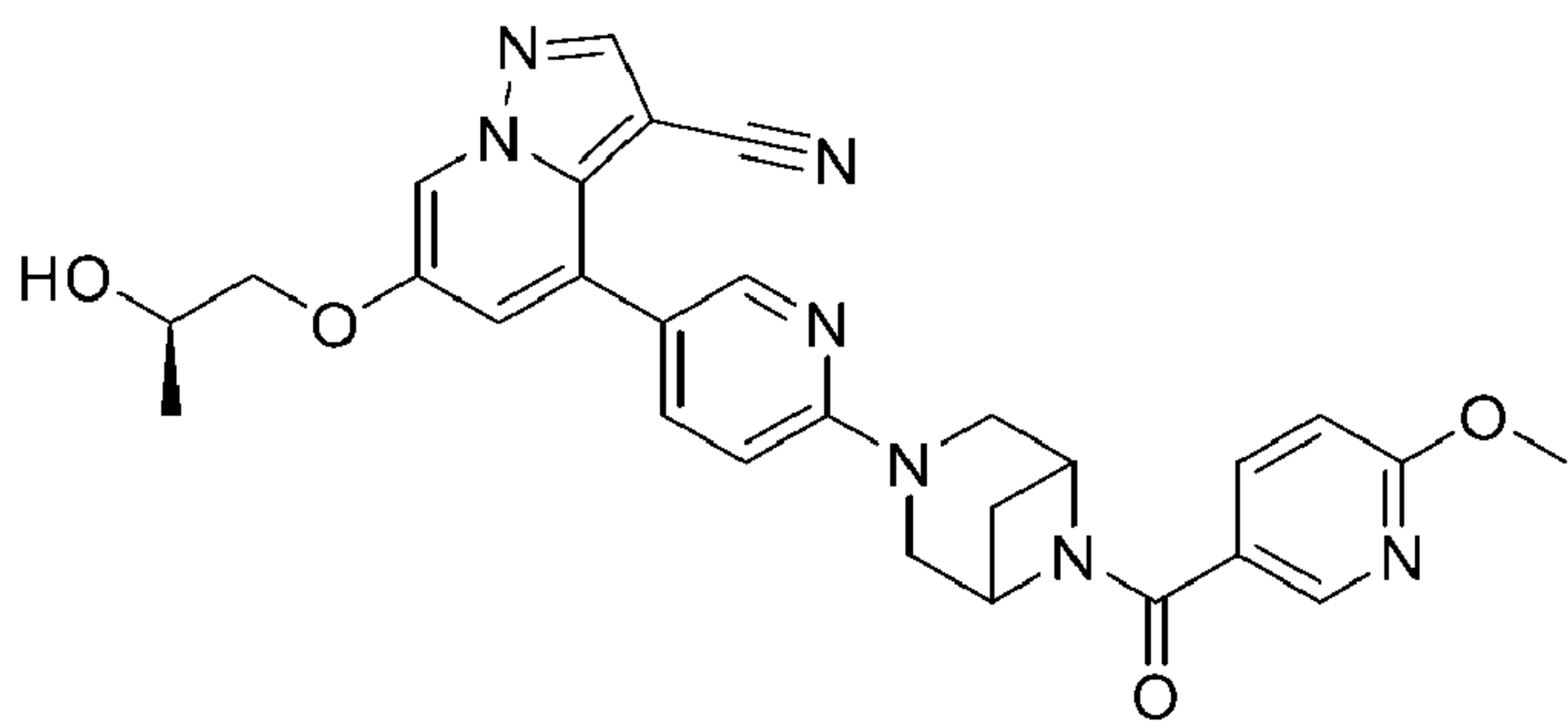
實例475



4-(6-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(1.36 mg，6%產率)係使用與針對**實例474**所述類似的程序、藉由LCMS追蹤反應完成及用5-甲氧基吡嗪-2-甲醛置換5-氟-6-甲氧基菸鹼醛來製備及純化。MS (apci) m/z = 530.2 (M+H)。

實例476

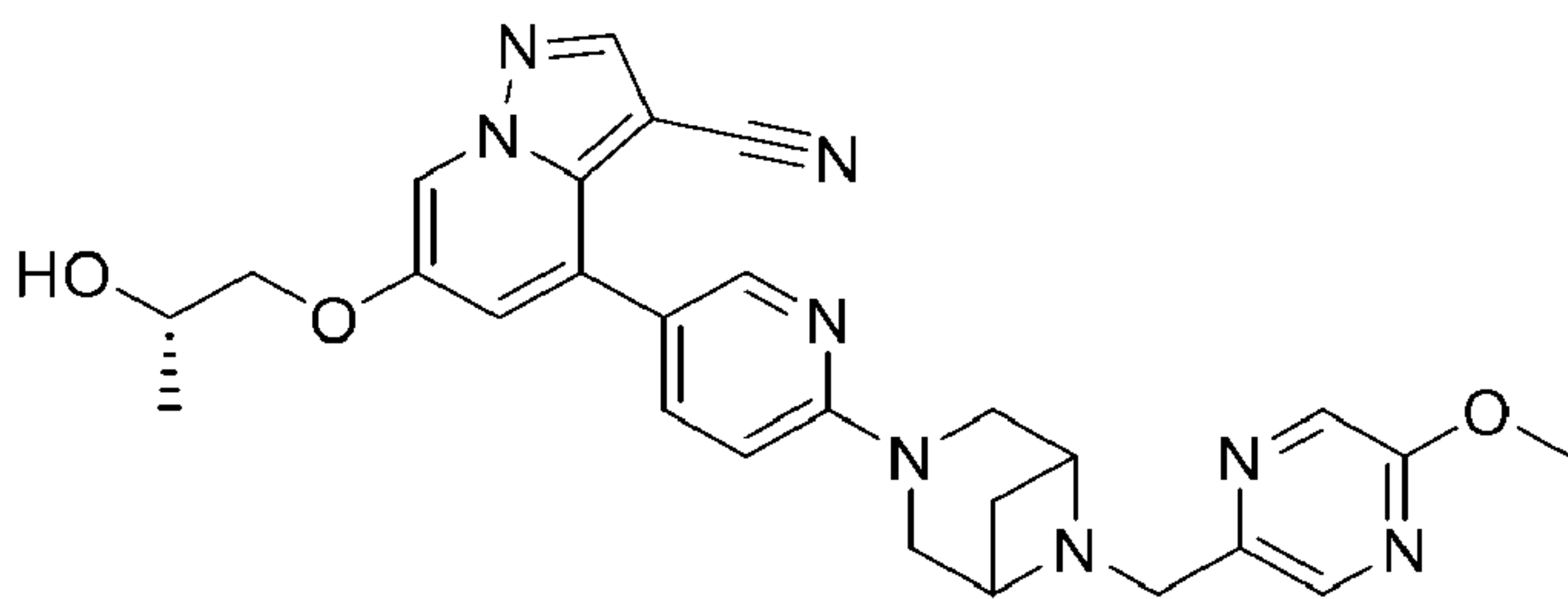


6-((R)-2-羥基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環

[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P81; 75 mg, 0.19 mmol)於DCM (3842 μ L)中的溶液依序用2-甲氧基-5-吡啶甲酸(35.30 mg, 0.2305 mmol)、HATU (87.65 mg, 0.2305 mmol)及DIEA (133.8 μ L, 0.7684 mmol)處理，在環境溫度下攪拌2小時。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用50-100% EtOAc/己烷之梯度、接著0-20% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(47.92 mg, 47%產率)。MS (apci) m/z = 526.2 (M+H)。

實例477



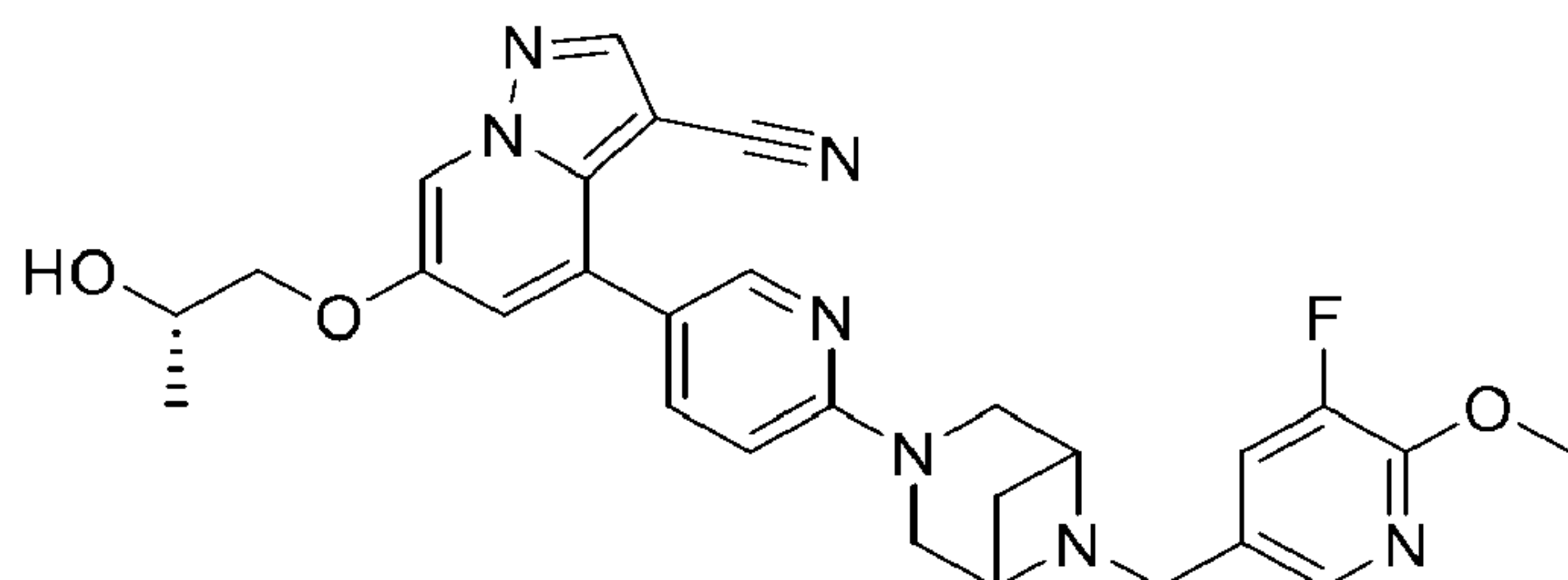
6-((S)-2-羥基丙氧基)-4-(6-(6-((5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-3,6-二氮

雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(7.91 mg, 38%產率)係使用與針對**實例474**所述類似的程序、藉由LCMS追蹤反應完成、用4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙

酸鹽)(**中間物P83**)置換4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)來製備及純化。MS (apci) $m/z = 513.2$ (M+H)。

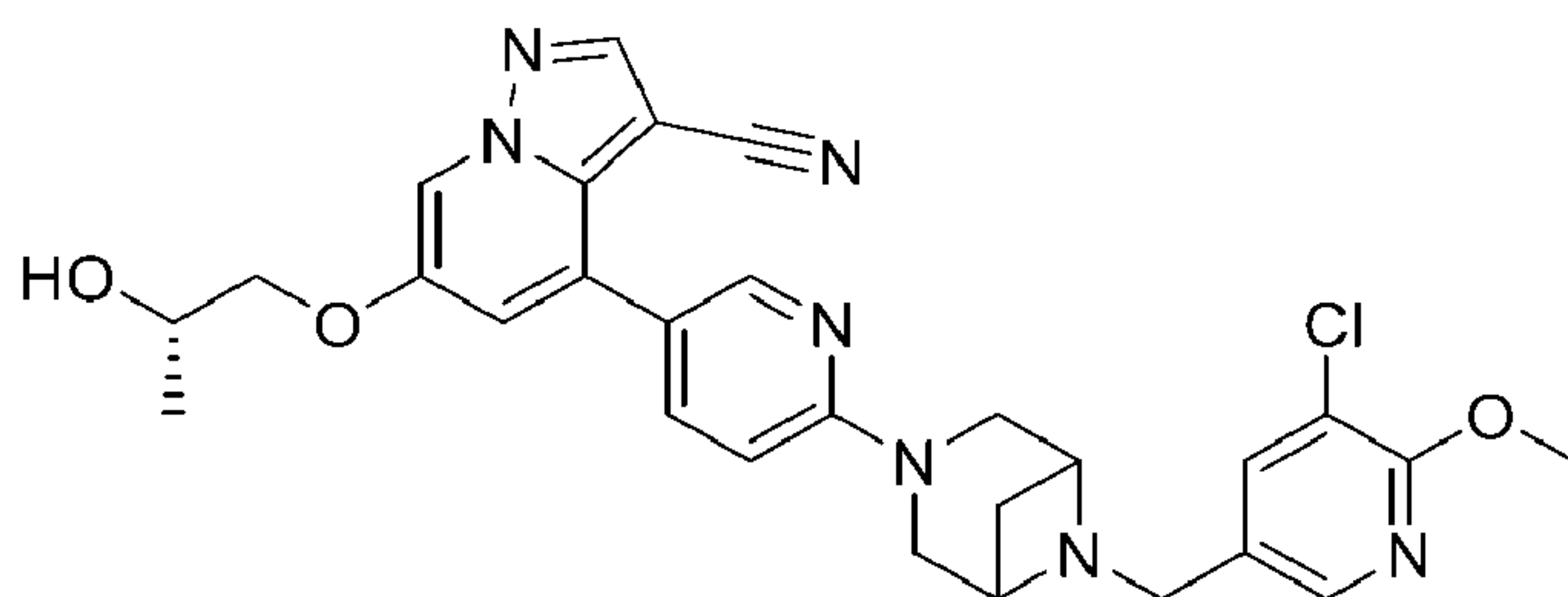
實例478



4-(6-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(5.37 mg, 25%產率)係使用與針對**實例474**所述類似的程序、藉由LCMS追蹤反應完成、用5-氟-6-甲氧基菸鹼醛置換5-甲氧基吡嗪-2-甲醛及用4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P83**)置換4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)來製備及純化。MS (apci) $m/z = 530.2$ (M+H)。

實例479

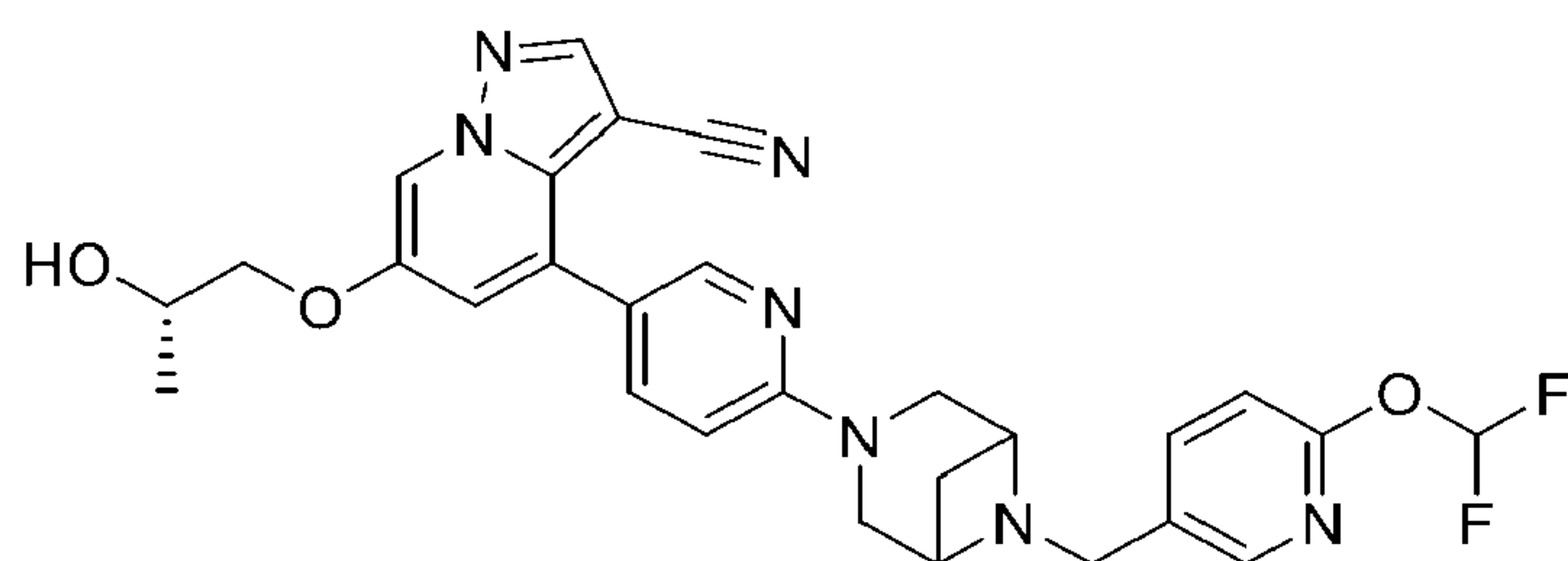


4-(6-(6-((5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(4.66 mg, 26%產率)係使用與針對**實例474**所述類似的程

序、藉由LCMS追蹤反應完成、用5-氯-6-甲氧基菸鹼醛置換5-甲氧基吡嗪-2-甲醛及用4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P83**)置換4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)來製備及純化。MS (apci) $m/z = 546.2$ (M+H)。

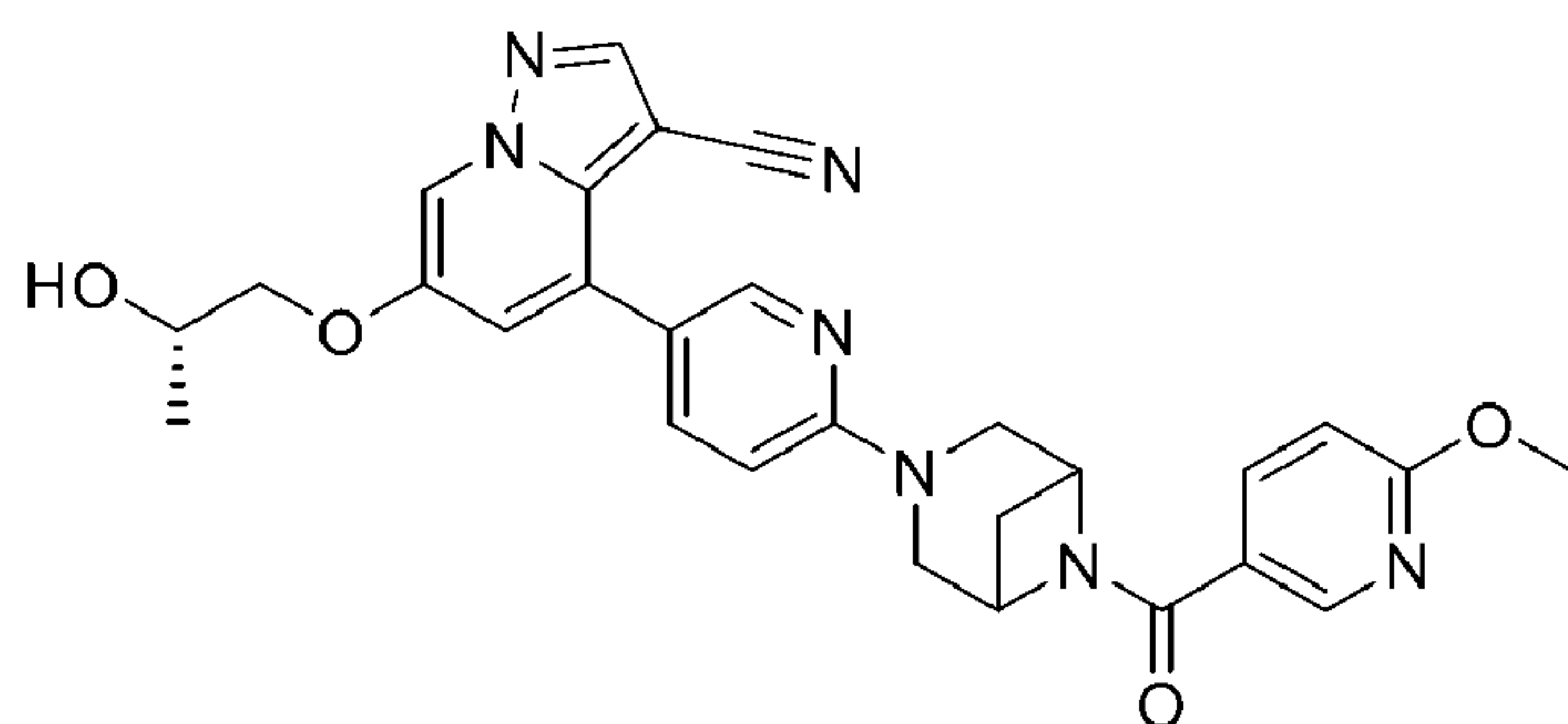
實例480



4-(6-(6-((6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(9.19 mg, 52%產率)係使用與針對**實例474**所述類似的程序、藉由LCMS追蹤反應完成、用6-(二氟甲氧基)菸鹼醛置換5-甲氧基吡嗪-2-甲醛及用4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P83**)置換4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((R)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)來製備及純化。MS (apci) $m/z = 548.2$ (M+H)。

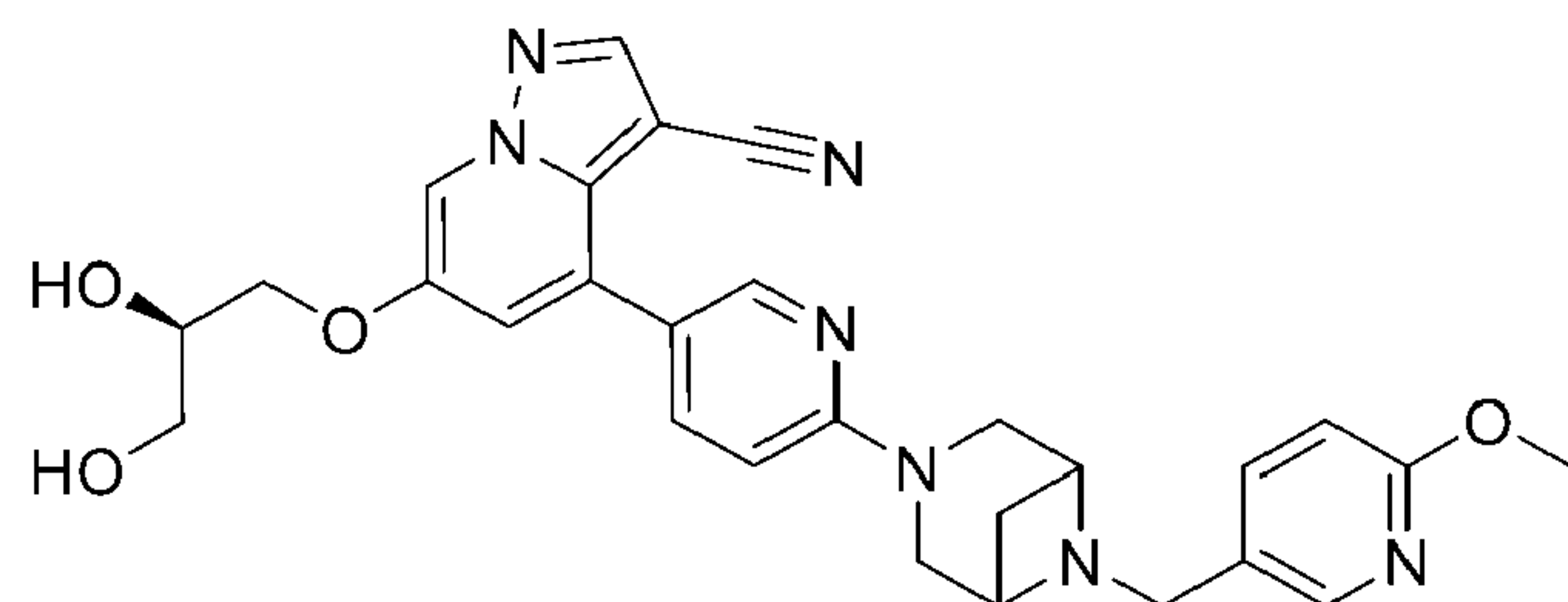
實例481



6-((S)-2-羥基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環
[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((S)-2-羥基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P83**；20 mg，0.032 mmol)於DCM (646.4 μ L)中的溶液依序用2-甲氧基-5-吡啶甲酸(5.942 mg，0.03880 mmol)、HATU (14.75 mg，0.03880 mmol)及DIEA (22.53 μ L，0.1293 mmol)處理，在環境溫度下攪拌2小時。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷之梯度、接著0-60% (2% NH_4OH /20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(13.85 mg，81%產率)。MS (apci) m/z = 526.2 (M+H)。

實例482

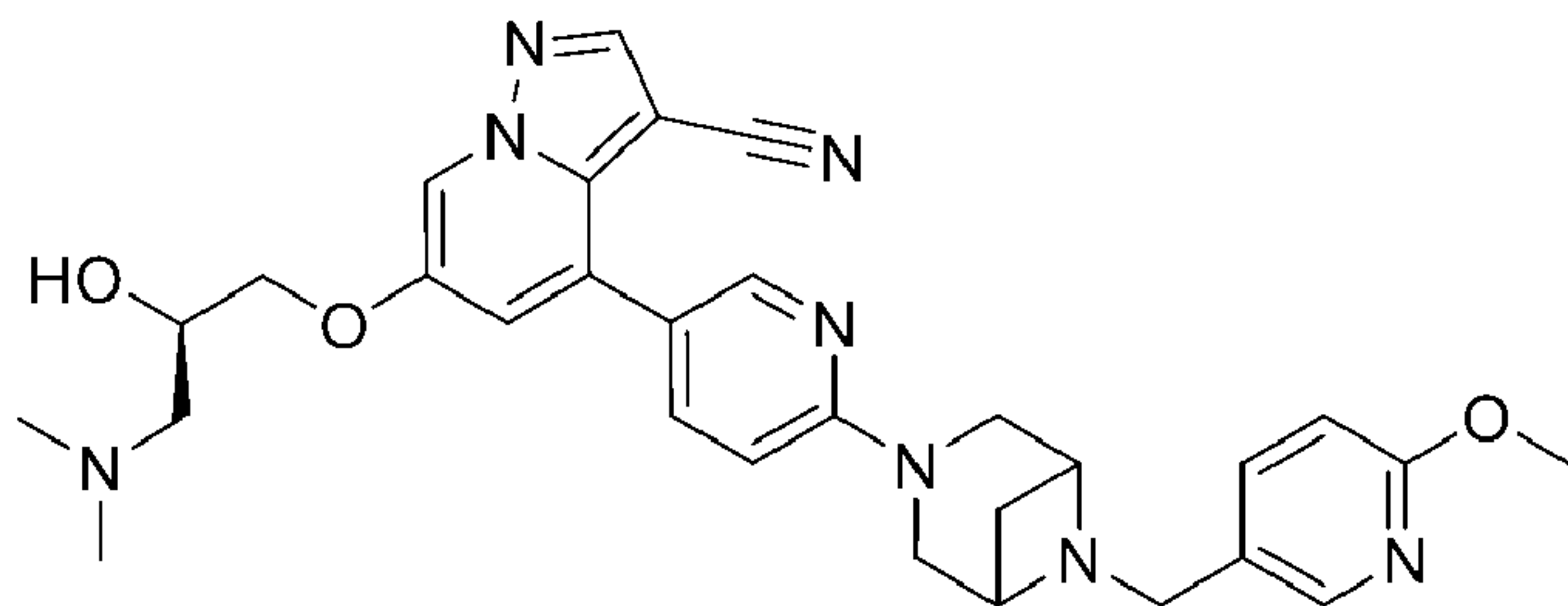


6-((R)-2,3-二羥基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(5.74 mg, 16%產率)係使用與針對**實例460**所述類似的程序、用(R)-4-氯甲基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(1.2當量)置換順式(1s,3s)-3-(溴甲基)環丁-1-醇來製備及純化。MS (apci) m/z = 528.3

(M+H)。

實例483



6-((R)-3-((2R)-3-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

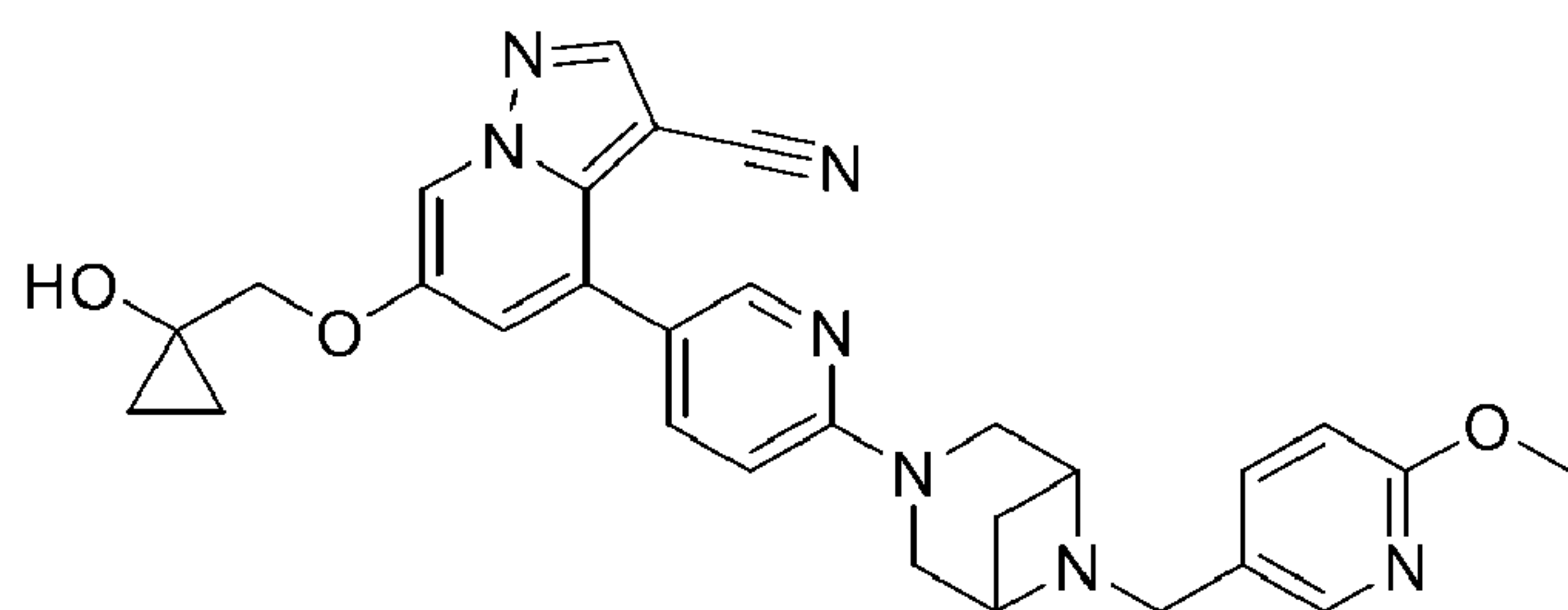
步驟1：製備((2R)-3-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-羥丙基)胺基甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。 6-羥基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P71；50 mg，0.110 mmol)於DMA (221 μ L)中的溶液依序用 $K_2CO_3(s)$ (60.9 mg，0.441 mmol)及(R)-1-(第三丁氧羰基)-2,3-環氧乙烷胺(22.9 μ L，0.132 mmol)處理，接著在60 $^{\circ}$ C攪拌16小時。引入額外的(R)-1-(第三丁氧羰基)-2,3-環氧乙烷胺(9.54 μ L)，且在60 $^{\circ}$ C再次攪拌反應物16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌(3次)且接著用鹽水洗滌(1次)。有機萃取物經無水 $Na_2SO_4(s)$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(19.5 mg，28%產率)。MS m/z = 627.3 (M+H)

步驟2：製備6-((R)-3-胺基-2-羥基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。 ((2R)-3-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-

3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-羥丙基)胺基甲酸第三丁酯(步驟1；16.2 mg，0.0258 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液用TFA (1 mL)處理且在環境溫度下攪拌1小時。真空濃縮反應混合物，得到標題化合物(假設定量產量)。MS m/z = 527.3 (M+H)。

步驟3：製備6-((R)-3-(二甲基胺基)-2-羥基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。6-((R)-3-胺基-2-羥基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽(19.5 mg，0.0258 mmol)於DCM (258 μ L)中的混合物依序用甲醛(19.2 μ L，0.258 mmol)及NaBH(AcO)₃ (27.4 mg，0.129 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，反應混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌(3次)且接著用鹽水洗滌(1次)。有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(6.2 mg，43%產率)。MS (apci) m/z = 555.3 (M+H)。

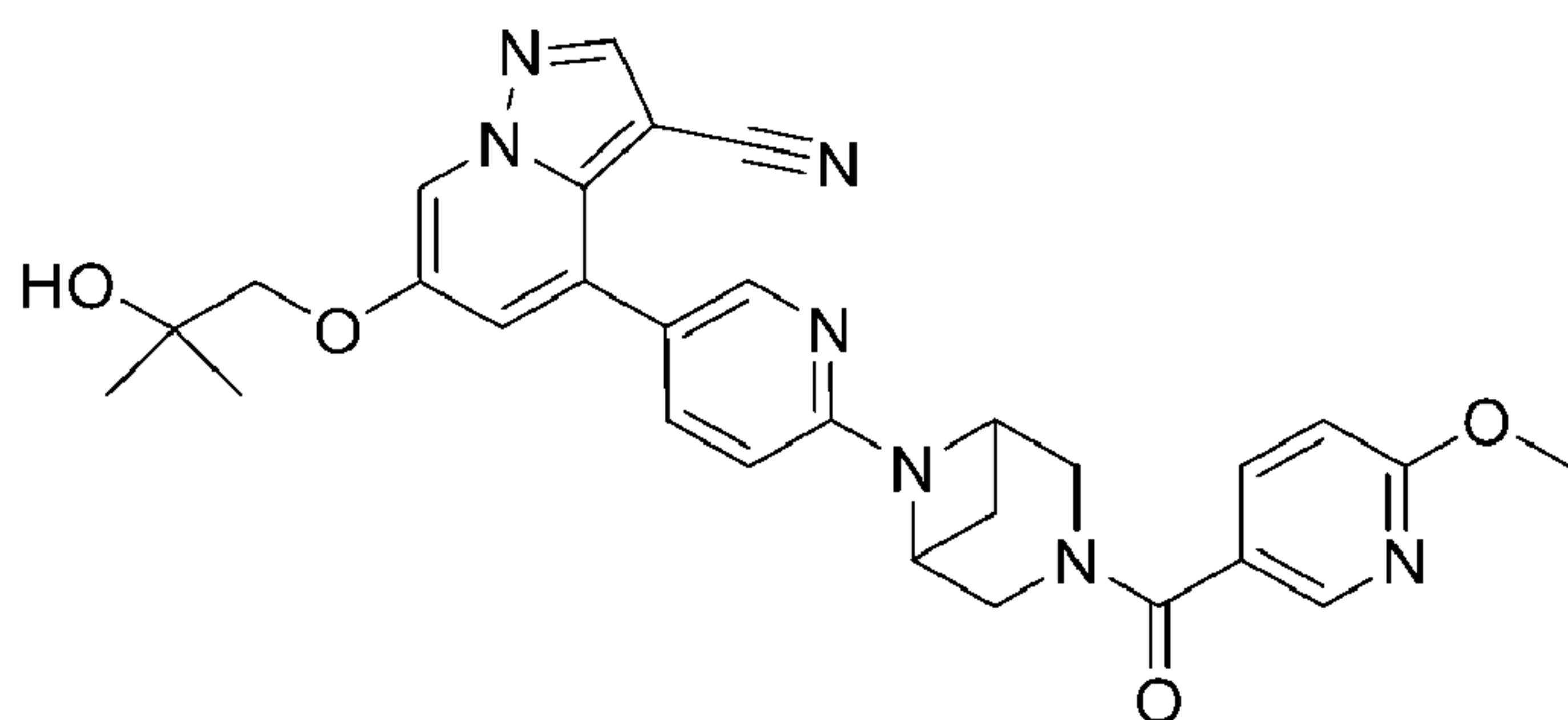
實例484



6-((1-羥基環丙基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈
4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-羥基環丙基)

甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P84**；50.7 mg，0.107 mmol)及6-甲氧基菸鹼醛(137.1 mg，1.943 mmol)於DCM (1.0 mL)中的溶液依序用NaBH(AcO)₃ (514.8 mg，2.429 mmol)及3滴冰乙酸處理。所得混合物在環境溫度下攪拌16小時，隨後依序引入額外的6-甲氧基菸鹼醛(29.3 mg，0.213 mmol)及NaBH(AcO)₃ (45.2 mg，0.213 mmol)。所得混合物在環境溫度下攪拌20小時。反應混合物直接藉由C18逆相層析(使用5-95%水/具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。該TFA鹽用4:1 DCM:iPrOH稀釋，且用飽和NaHCO_{3(aq)}萃取。有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由二氧化矽層析(使用1-30% DCM - 具有2%NH₄OH之MeOH作為梯度溶離劑)再純化，純淨地得到標題化合物(13.2 mg，24%產率)。MS (apci) m/z = 524.2 (M+H)。

實例485



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備6-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸第三丁酯。在惰性氛圍(N_{2(g)})下，3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(49.3 g，249 mmol)於DMSO (200 mL)中的機械攪拌懸浮液用4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-

經基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P42**；58 g，178 mmol)及DIEA (93.1 mL，533 mmol)處理，在90℃攪拌42小時。冷卻至環境溫度後，將反應混合物傾入冰水(2 L)中。水性混合物攪拌15分鐘，隨後添加庚烷(1 L)。兩相混合物劇烈攪拌2小時。所得兩相懸浮液真空過濾且固體依序用水(3 x 200 mL)及庚烷(3 x 200 mL)沖洗，得到產物混合物(92 g，定量產量)，其含有5-20%標題化合物6-(5-(3-氰基-6-(2-經基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸第三丁酯以及區位異構體3-(5-(3-氰基-6-(2-經基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(**中間物P43**，步驟1)。區位異構體混合物不經分離即轉至步驟2(注意：在此等反應條件下，3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯可部分地異構化為區位異構體3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸第三丁酯)。MS (apci) $m/z = 505.3$ (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)-6-(2-經基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽。在惰性氛圍($N_{2(g)}$)下，6-(5-(3-氰基-6-(2-經基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸第三丁酯與3-(5-(3-氰基-6-(2-經基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯之區位異構體混合物(步驟1；92 g，182 mmol)於DCM (456 mL)中的0℃溶液用TFA (281 mL)逐滴處理15分鐘時段。使所得混合物溫熱至環境溫度。在環境溫度下攪拌3小時後，真空濃縮反應混合物。在惰性氛圍($N_{2(g)}$)下，所得油狀物用MeOH (600 mL)稀釋且冷卻至0℃。冷(0℃)溶液用5 M HCl之丙醇溶液(365 mL，1823 mmol)

逐滴處理15分鐘時段。在環境溫度下攪拌30分鐘之後，所得混合物真空過濾，用MeOH (150 mL)沖洗固體。在惰性氛圍($N_{2(g)}$)下，將粗固體懸浮於4:1 MTBE:MeOH (500 mL)中，冷卻至0°C，接著再次用5 M HCl之丙醇溶液(73 mL，364.6 mmol)處理。在環境溫度下攪拌15分鐘之後，過濾所得懸浮液，用4:1 MTBE:MeOH (200 mL)沖洗固體。收集固體且真空乾燥，得到產物混合物(80.2 g，定量產量)，其含有5-20%標題化合物4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽及其區位異構體4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43，步驟2)。區位異構體混合物不經分離即轉至步驟3。MS (apci) m/z = 405.2 (M+H)。

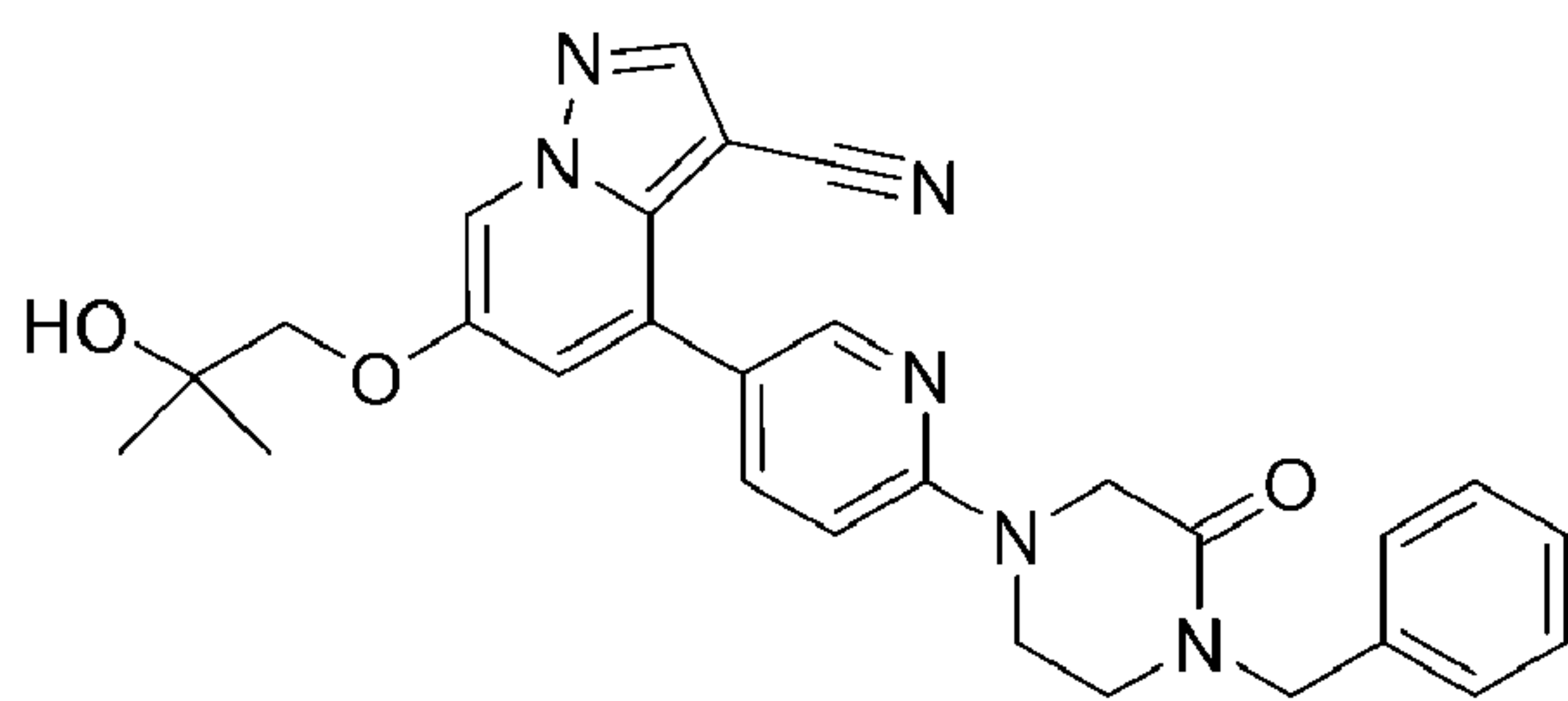
步驟3：製備6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽與其區位異構體4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽之區位異構體混合物(步驟2；2.16 g，4.52 mmol)於DMSO (22.6 mL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼酸(0.831 g，5.43 mmol)、DIEA (2.52 mL，14.5 mmol)及HATU (2.06 g，5.43 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。所得懸浮液真空過濾，且收集固體。固體自熱EtOAc中再結晶，冷卻至環境溫度隔夜。結晶物質藉由過濾收集，且真空濃縮濾液。濾液殘餘物藉由二氧化矽層析純化。將層析純化殘餘物與藉由過濾收集的固體合併且溶解於ACN (12 mL)中。混合物在82°C攪拌，接著

冷卻至環境溫度，用水(18 mL)稀釋，且在環境溫度下攪拌2天。所得懸浮液真空過濾，得到產物混合物(1.63 g，67%產率)，其含有5-20%標題化合物6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈以及區位異構體6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。在步驟4中分離區位異構體混合物。

步驟4：分離6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。

6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈與6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈之區位異構體混合物(50 mg，0.0927 mmol)於60:40 ACN:具有2% TFA之水(1.2 mL)中的溶液藉由C18逆相層析(使用25-75% ACN:具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，獨立地得到6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈之TFA鹽。該TFA鹽用飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (10 mL)稀釋且用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到不含區位異構體的標題化合物(26.4 mg，53%回收率)。MS (apci) $m/z = 540.3$ (M+H)。

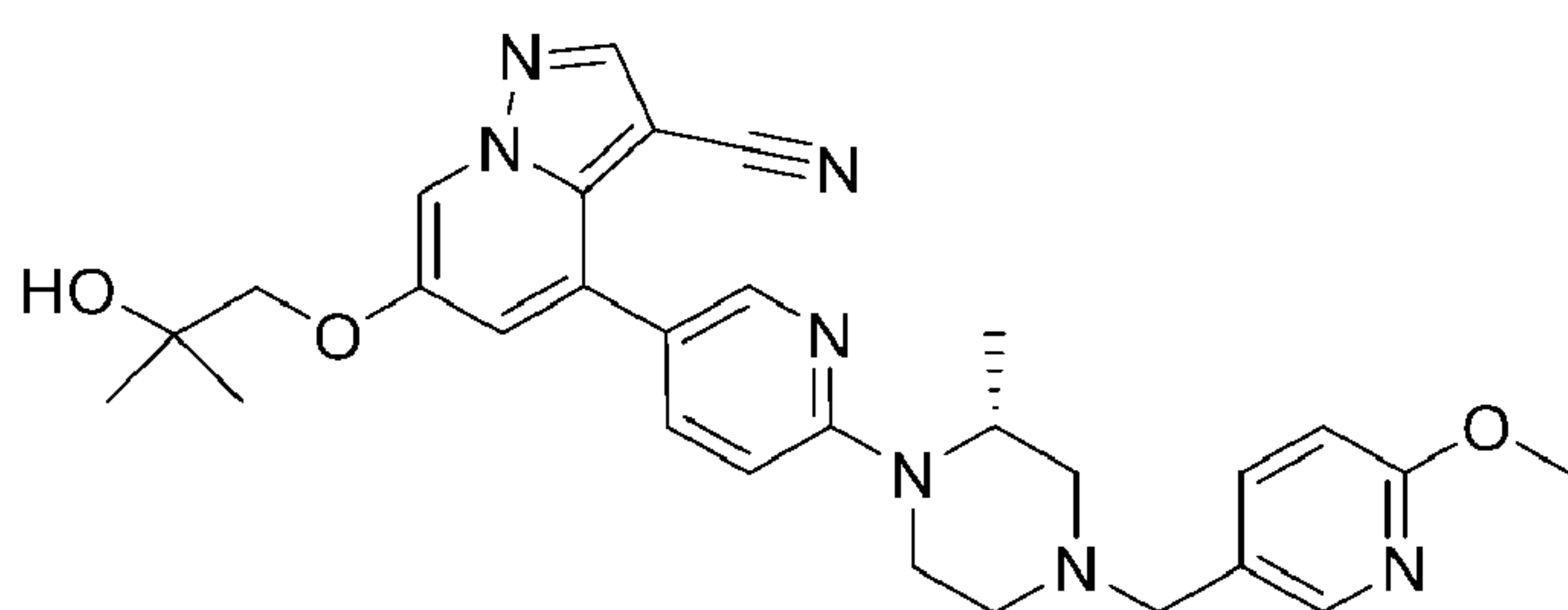
實例486



4-(6-(4-苯甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在微波容器中，4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P42；25.0 mg，0.0766 mmol)及1-苯甲基-哌嗪-2-酮(58.2 mg，0.306 mmol)於DMA (2 mL)中的溶液用TEA (52.0 μ l，0.383 mmol)處理。密封反應容器，且反應混合物在150℃經受微波照射14小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，接著用EtOAc稀釋，用水(3次)及鹽水(1次)洗滌，接著真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物之TFA鹽。將該TFA鹽溶解於4:1 DCM/iPrOH中，且用飽和NaHCO_{3(aq)}萃取。有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(14.3 mg，38%產率)。MS (apci) m/z = 497.2 (M+H)。

實例487

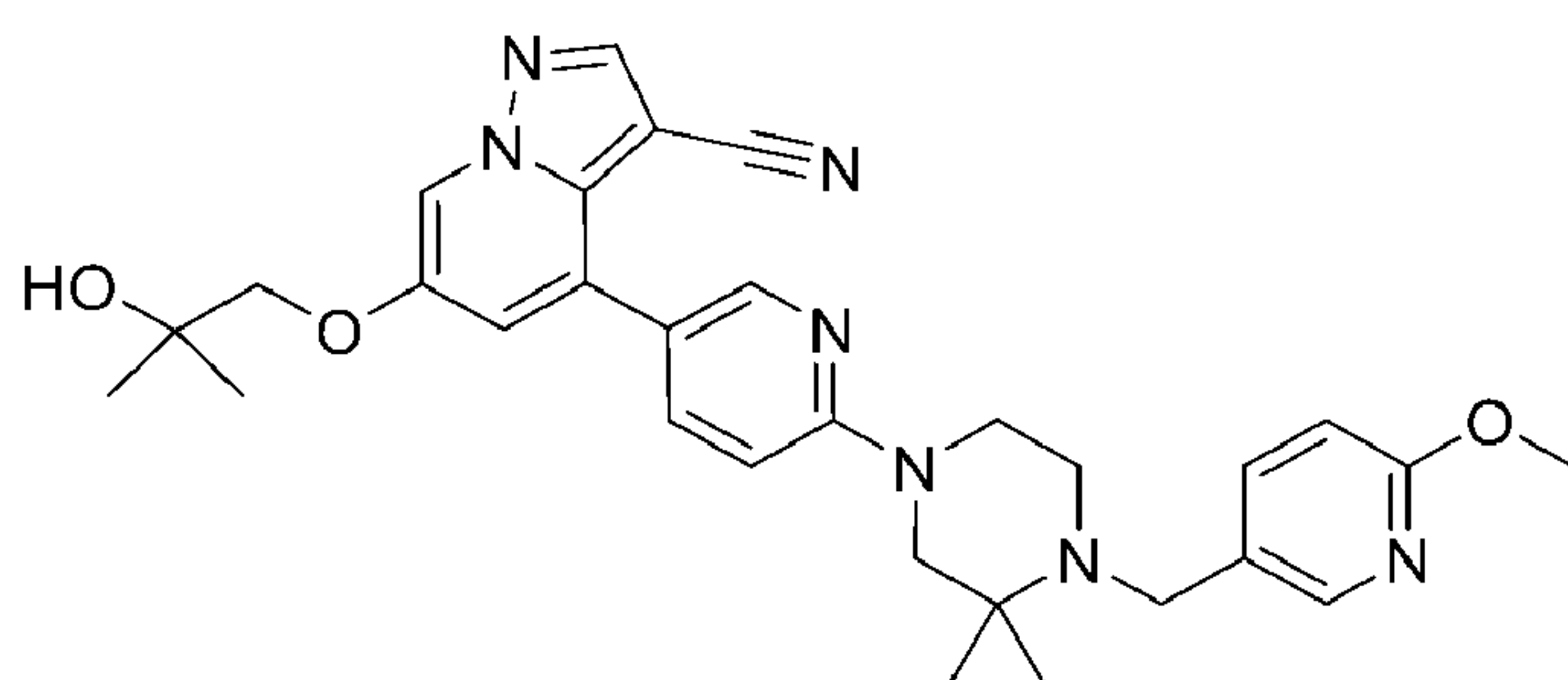


(R)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物P85；13 mg，

0.0205 mmol)於DCE (512 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(5.62 mg, 0.0410 mmol)及NaBH(AcO)₃ (13.0 mg, 0.0615 mmol)處理。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(1.80 mg, 17%產率)。MS (apci) m/z = 528.3 (M+H)。

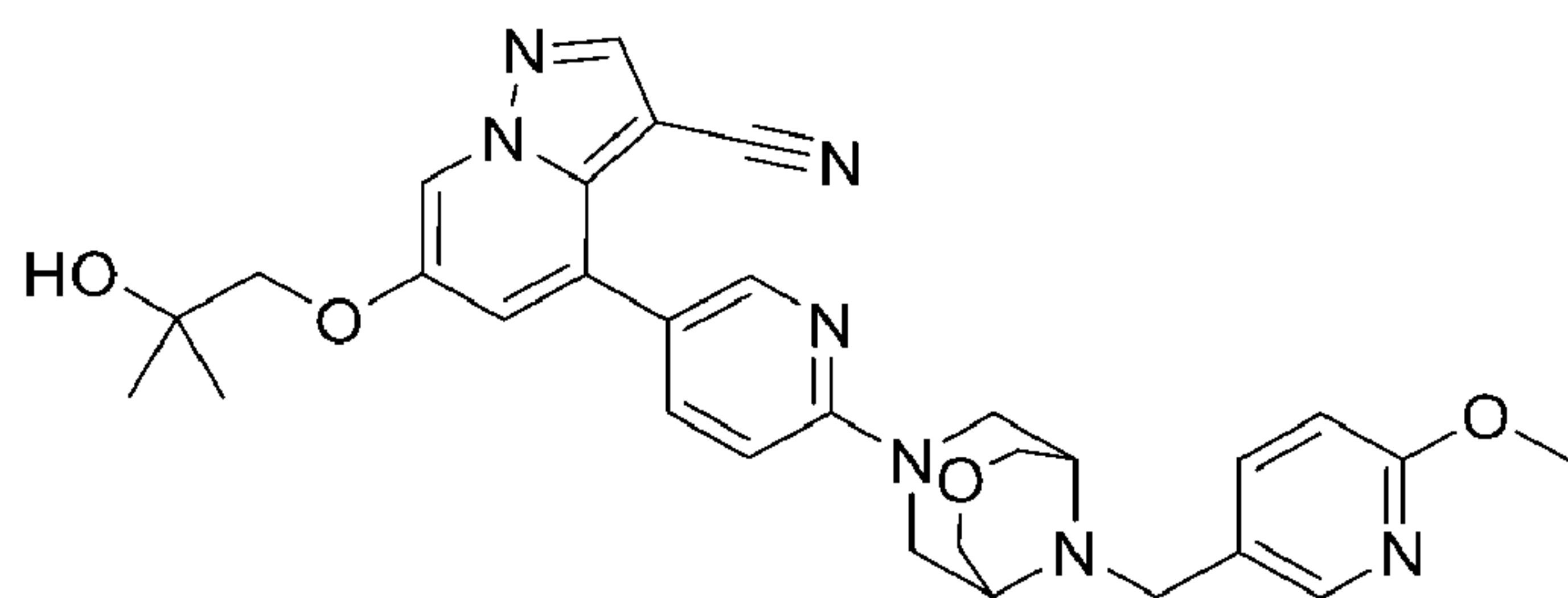
實例488



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P86**; 20 mg, 0.031 mmol)於DCE (155 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(8.5 mg, 0.062 mmol)及NaBH(AcO)₃ (20 mg, 0.093 mmol)處理。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(1.0 mg, 6%產率)。MS (apci) m/z = 540.3 (M+H)。

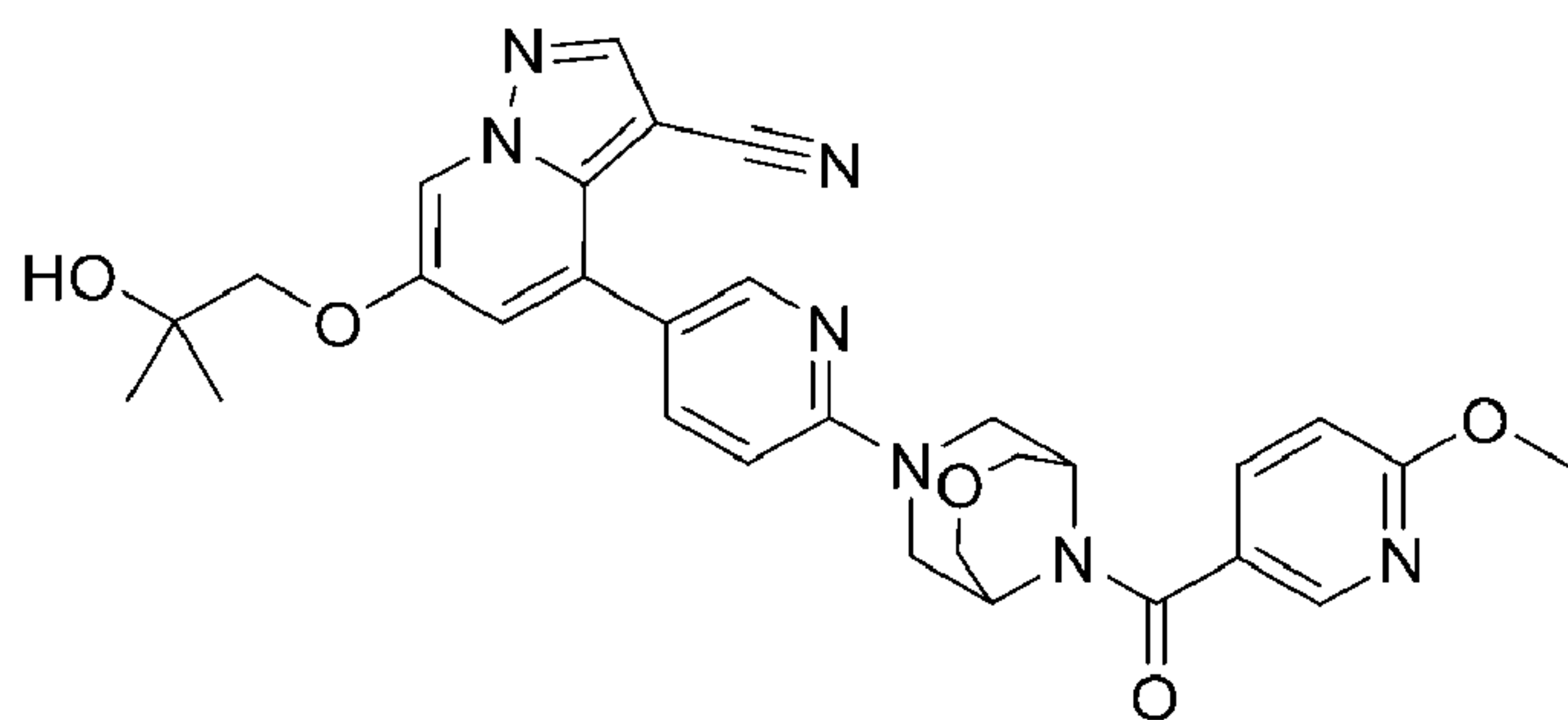
實例489



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(9-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氧雜
-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物87; 28 mg, 0.042 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液依序用TEA (27 μ L, 0.19 mmol)、6-甲氧基菸鹼醛(8.5 mg, 0.062 mmol)及NaBH(AcO)₃ (27 mg, 0.13 mmol)處理。在環境溫度下攪拌反應混合物12小時之後，反應混合物用水稀釋且用DCM萃取。有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用10% MeOH/具有1% NH₄OH之DCM作為溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(7.5 mg, 31%產率)。MS (apci) m/z = 556.3 (M+H)。

實例490

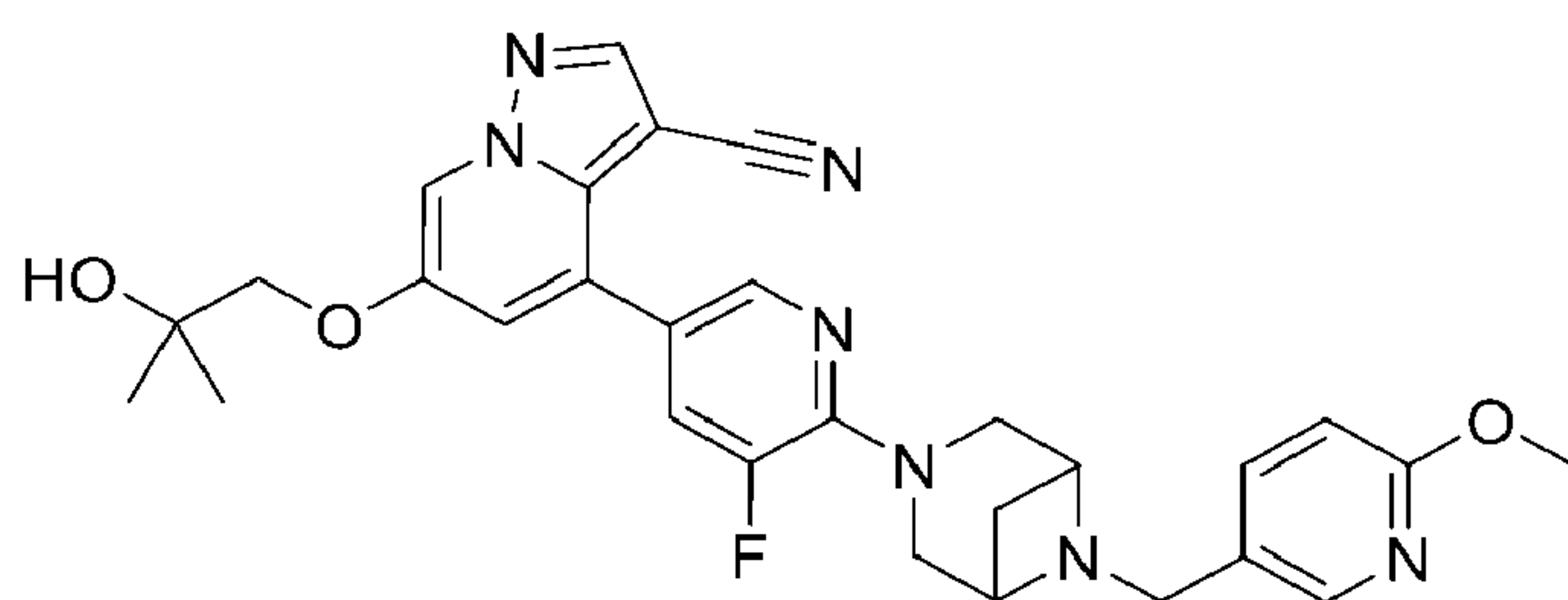


6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(9-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3-氧雜-7,9-二
氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3-氧杂-7,9-二氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈双(2,2,2-三氟乙酸盐)(中间物P87；

28 mg, 0.042 mmol)、6-甲氧基菸鹼酸(15 mg, 0.097 mmol)及HATU (27 mg, 0.071 mmol)於DMSO (600 µL)中的混合物用TEA (27 µL, 0.19 mmol)處理。在環境溫度下攪拌12小時之後，將反應混合物傾入水(5 mL)中且在環境溫度下攪拌1小時。過濾所得懸浮液，用水沖洗。收集固體且藉由二氧化矽層析(使用10% MeOH/具有1% NH₄OH之DCM作為溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(5 mg, 21%產率)。MS (apci) m/z = 570.2 (M+H)。

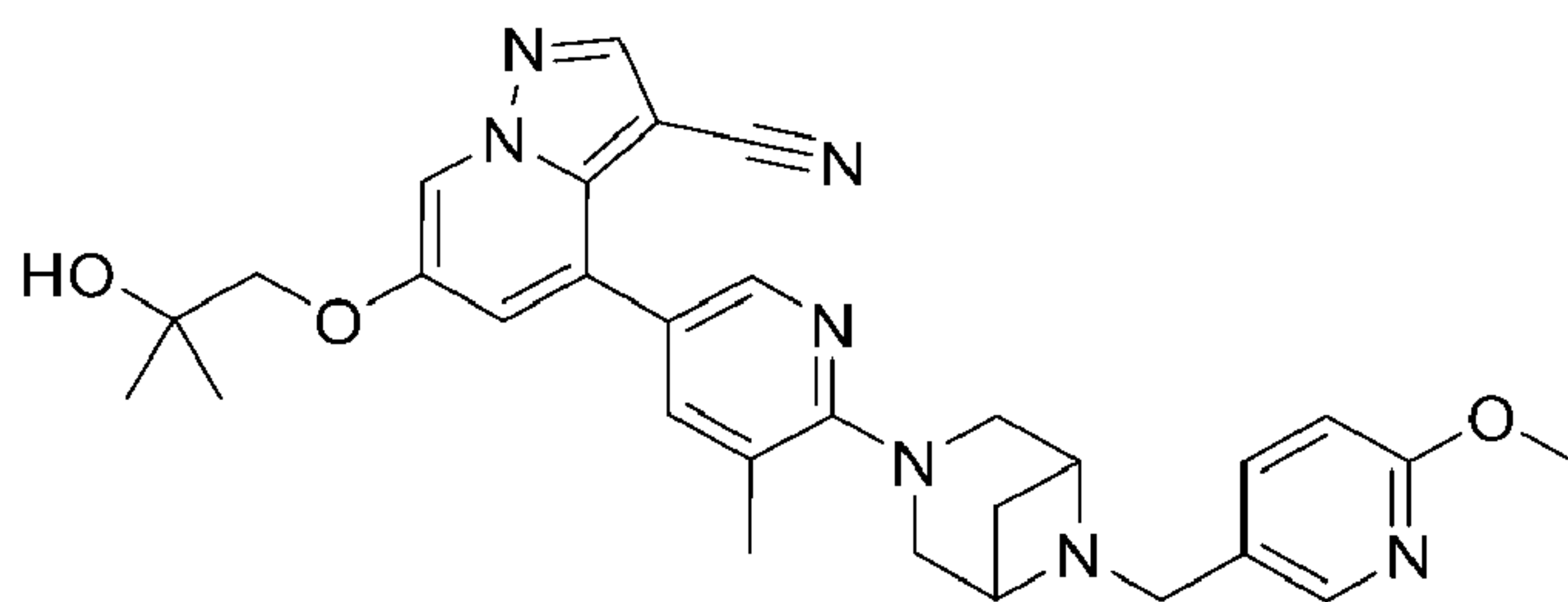
實例491



4-(5-氟-6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(14 mg, 0.0215 mmol)(**中間物P88**; 28 mg, 0.064 mmol)於DCE (108 µL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(5.90 mg, 0.0430 mmol)及NaBH(AcO)₃ (13.7 mg, 0.0646 mmol)處理。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(6.17 mg, 53%產率)。MS (apci) m/z = 544.2 (M+H)。

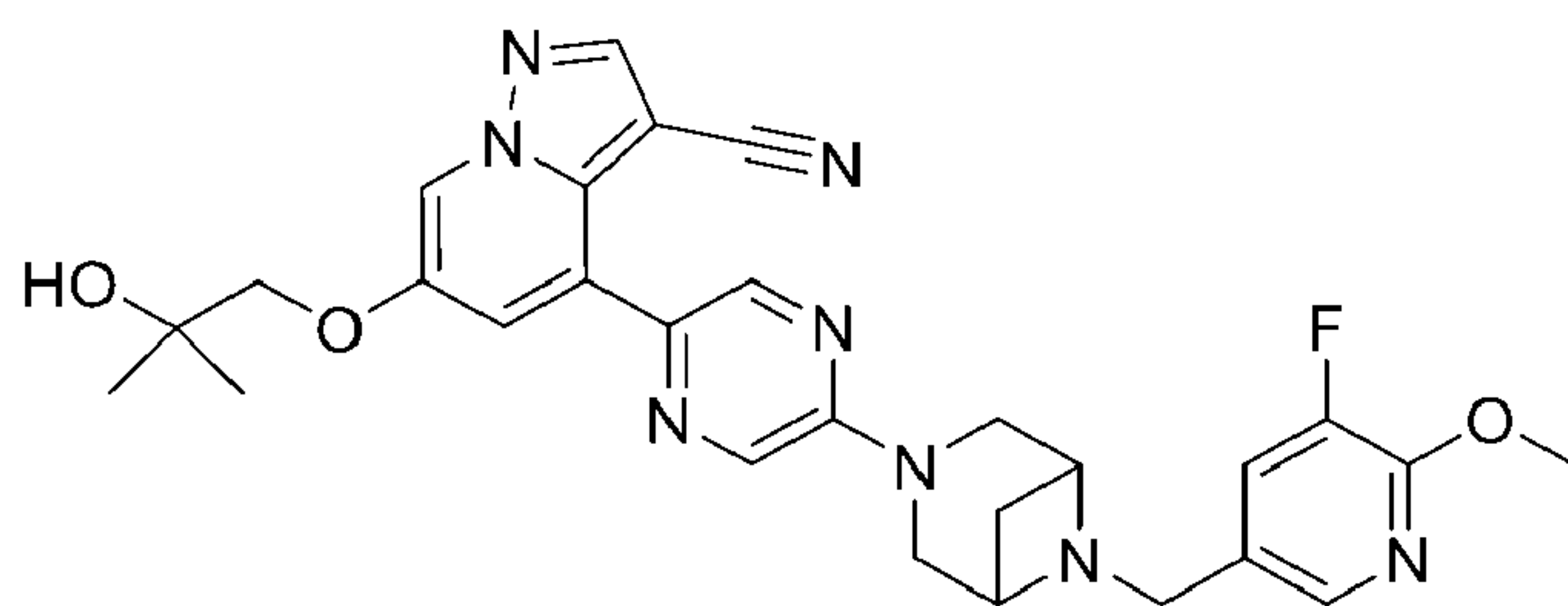
實例492



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P89** ; 10 mg , 0.0155 mmol)於DCE (77.3 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(4.24 mg , 0.0309 mmol)及NaBH(AcO)₃ (9.83 mg , 0.0464 mmol)處理。在環境溫度下攪拌1小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/ 己 烷 、 接 著 0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(3.41 mg , 41%產率)。MS (apci) m/z = 540.2 (M+H)。

實例493

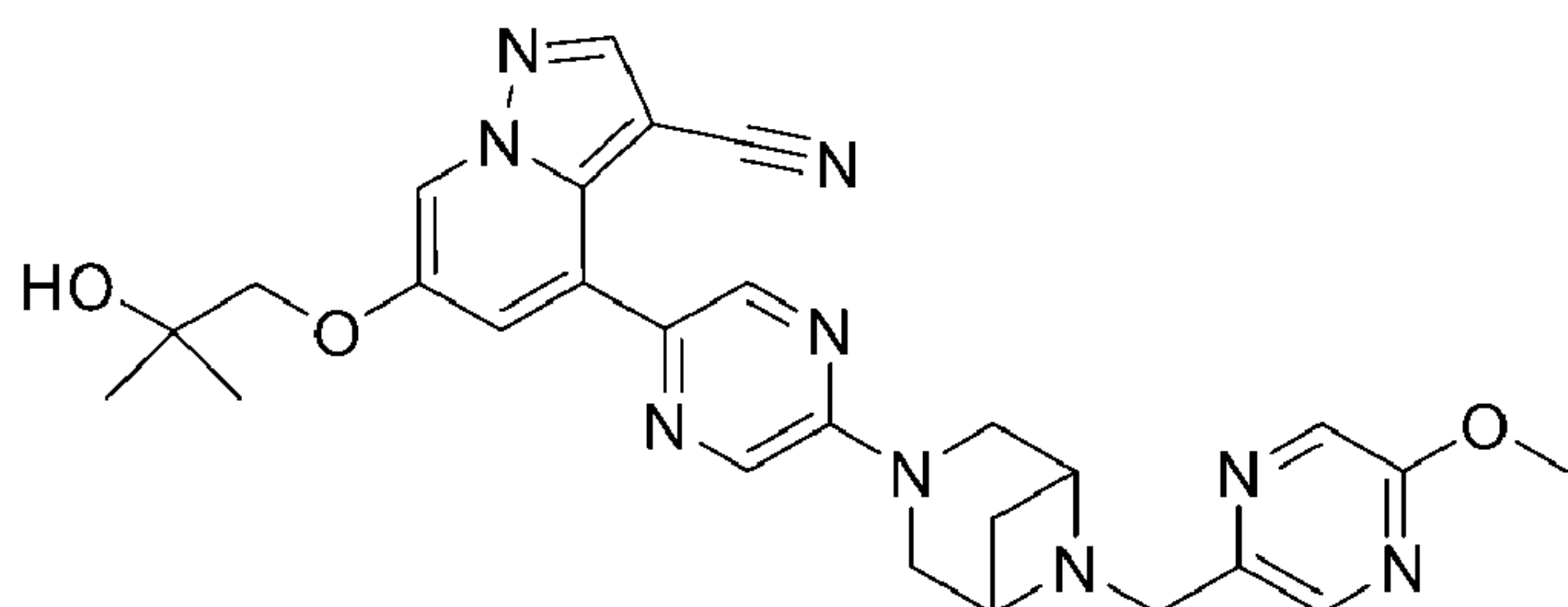


4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(5-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P90** ; 25 mg , 0.0395 mmol)於DCE (197 μ L)中的溶液依序用5-氟-6-甲氧基菸鹼醛(12.2 mg , 0.0789 mmol)及NaBH(AcO)₃ (25.1 mg , 0.118 mmol)處理。

在環境溫度下攪拌1小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% DCM)/DCM作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(8.17 mg，38%產率)。MS (apci) m/z = 545.2 (M+H)。

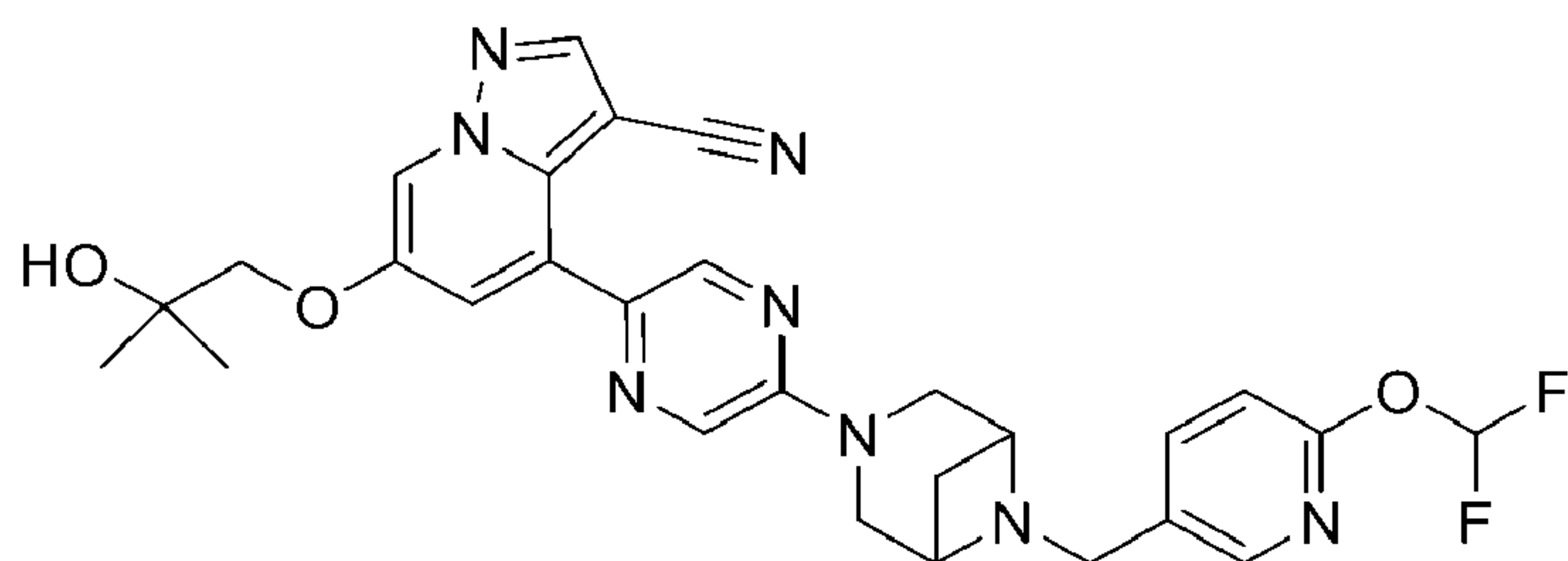
實例494



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(5-(6-((5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-3,6-二
氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(2.1 mg, 10%產率)係使用與針對**實例493**所述類似的程序、用5-甲氧基吡嗪-2-甲醛置換5-氟-6-甲氧基菸鹼醛來製備及純化。MS (apci) $m/z = 528.2$ (M+H)。

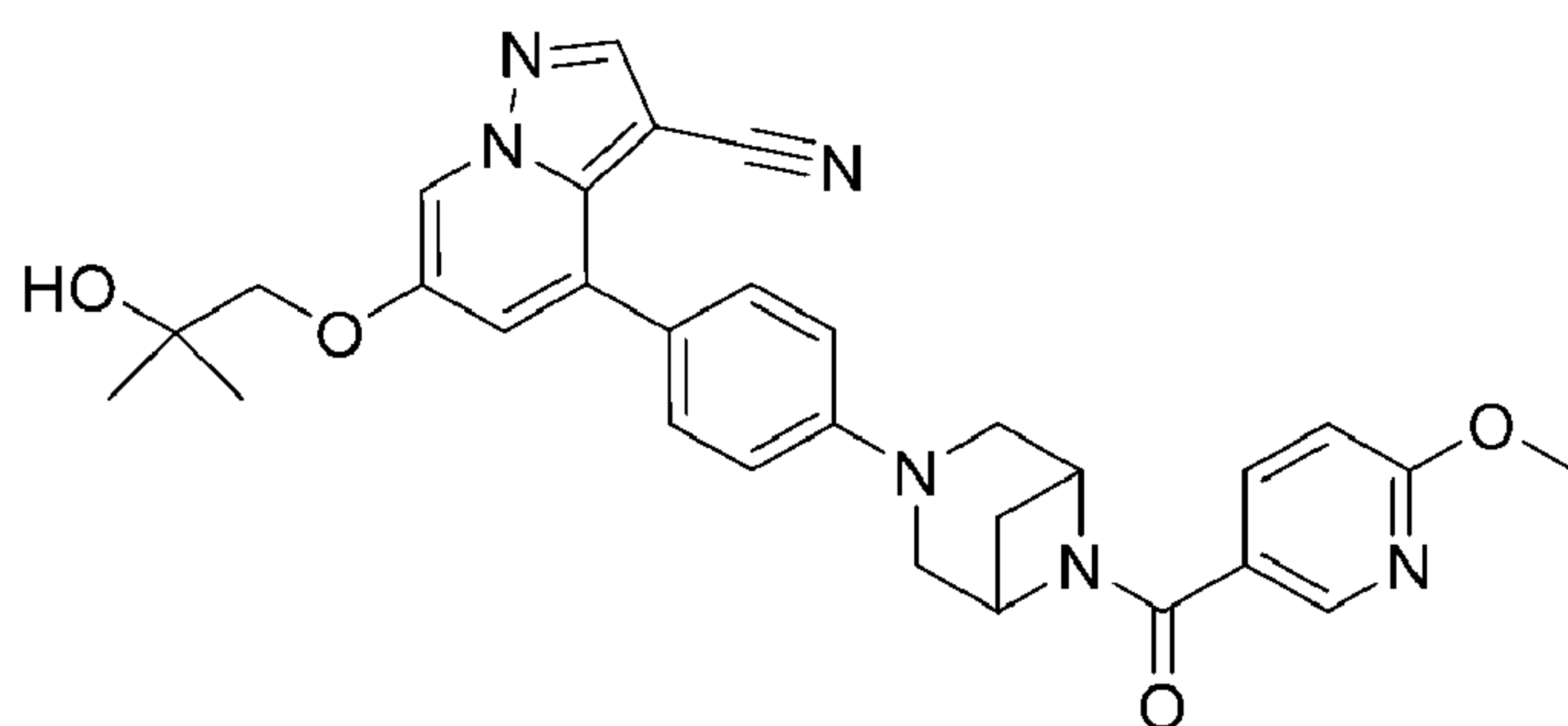
實例495



4-(5-(6-((6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(3.81 mg, 17%產率)係使用與針對**實例493**所述類似的程序、用6-(二氟甲氧基)菸鹼醛置換5-氟-6-甲氧基菸鹼醛來製備及純化。MS (apci) m/z = 563.2 (M+H)。

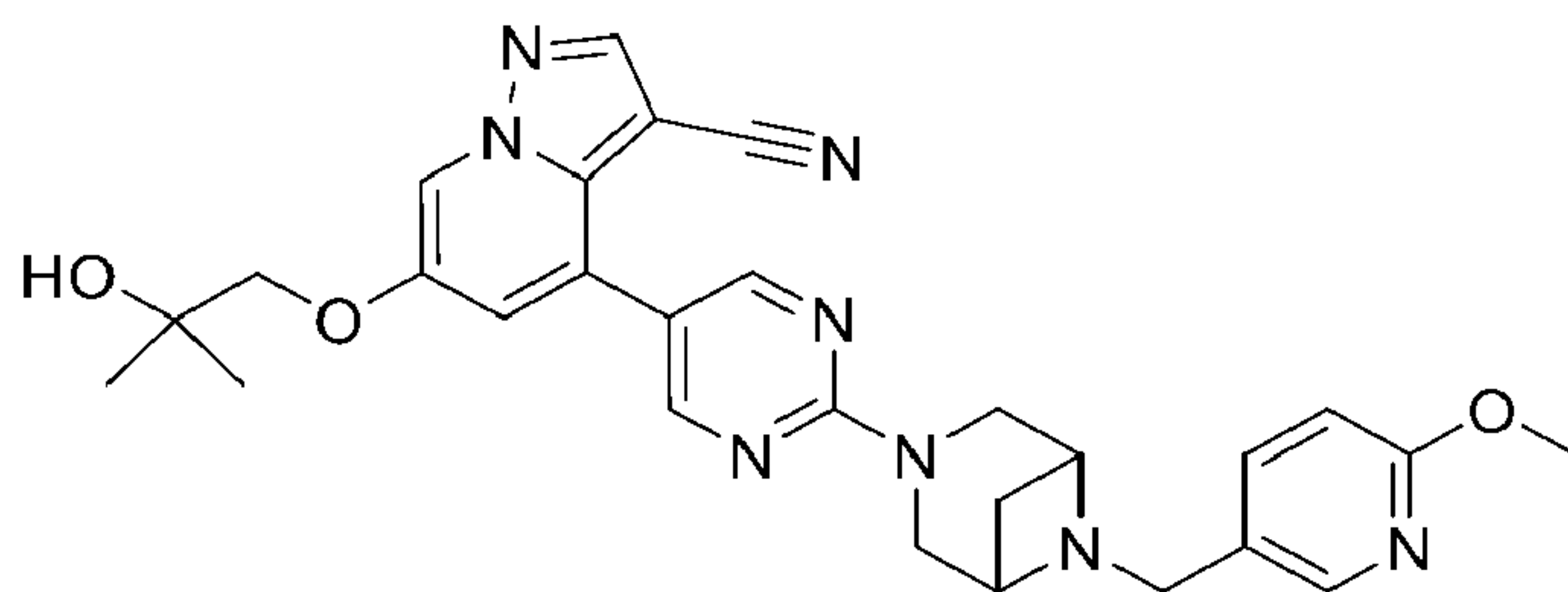
實例496



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(4-(6-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(4-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P49** ; 20 mg , 0.05 mmol)於DCM (600 μ L)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼酸(8.350 mg , 0.05452 mmol)、HATU (22.62 mg , 0.05948 mmol)及DIEA (34.54 μ L , 0.1983 mmol)處理。在環境溫度下攪拌4小時之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用50-100% EtOAc/己烷、接著0-20% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(20.48 mg , 77%產率)。MS (apci) m/z = 539.2 (M+H)。

實例497

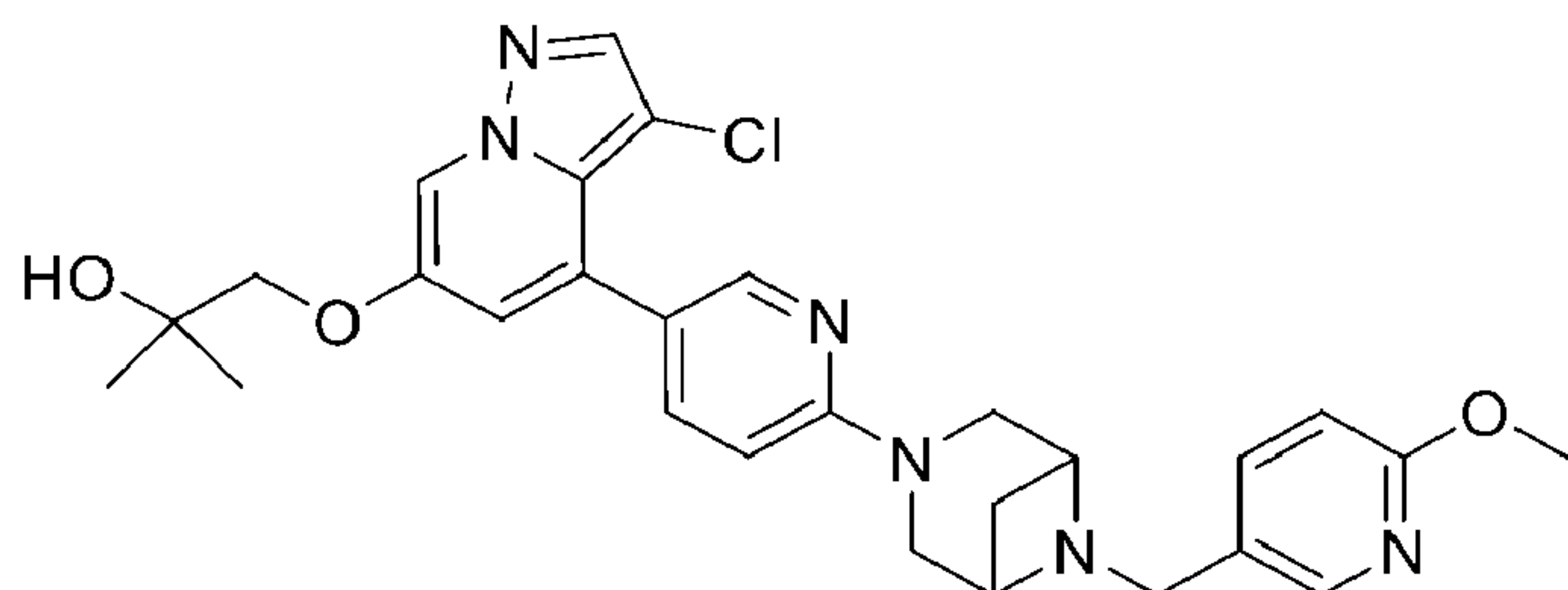


6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(2-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)嘧啶-5-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)嘧啶-5-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P91** ; 54 mg , 0.11 mmol)於DCM (1mL)中的溶液依序用6-甲氧基菸鹼醛(23 mg , 0.17

mmol)、 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (120 mg, 0.56 mmol)及DMA (500 μL)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用5% MeOH/DCM作為溶離劑)純化，得到標題化合物(29 mg, 48%產率)。MS (apci) $m/z = 527.2$ (M+H)。

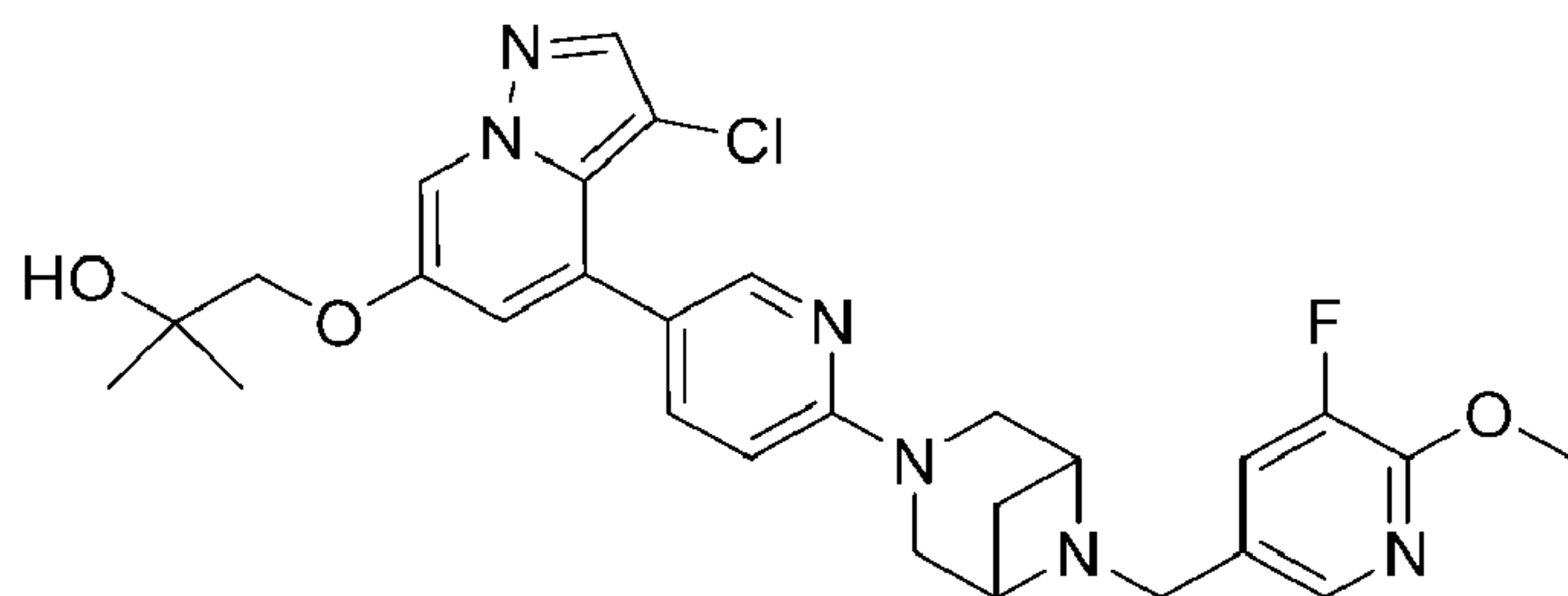
實例498



1-((3-氯-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇

1-((4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-3-二氯吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物P92; 50 mg, 0.098 mmol)於DMA (750 μ L)中的溶液用TEA (150 μ L, 0.098 mmol)、6-甲氧基菸鹼醛(40 mg, 0.29 mmol)及NaBH(AcO)₃ (62.1 mg, 0.293 mmol)處理。在環境溫度下攪拌3小時之後，反應混合物用水淬滅且用DCM萃取(3次)。合併之有機萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-20% MeOH (2% NH₄OH)/DCM作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，得到標題化合物(49.5 mg, 95%產率)。MS (apci) m/z = 535.2 (M+H)。

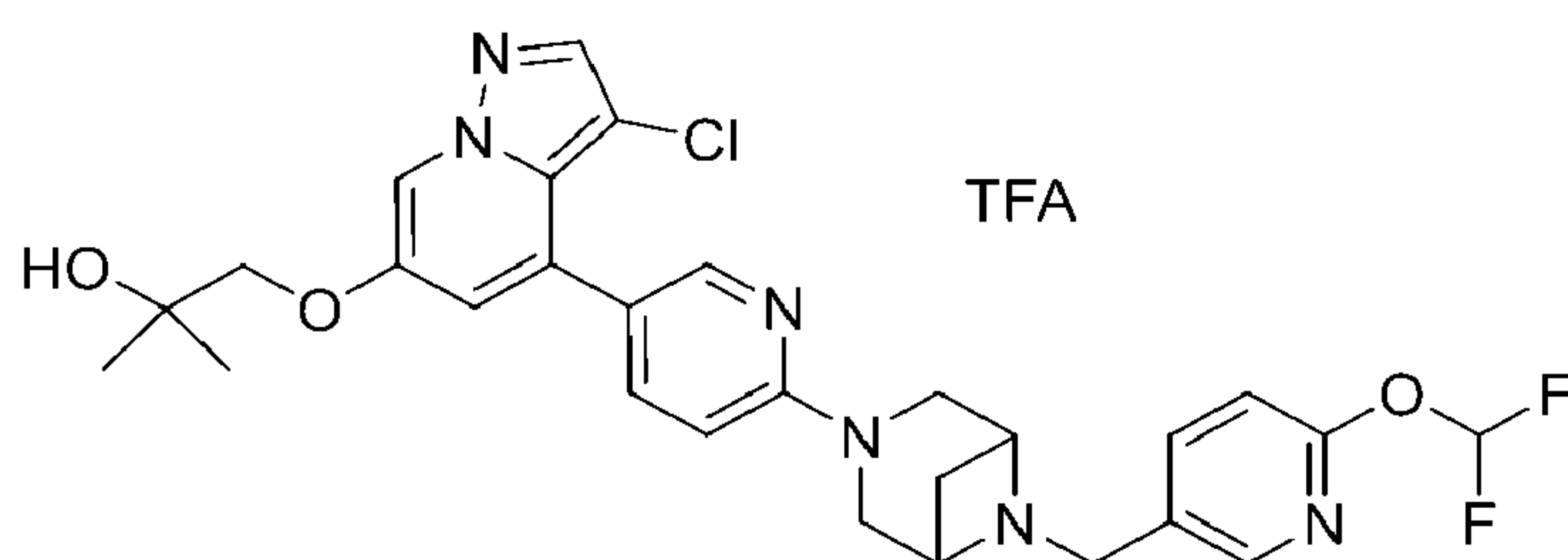
實例499



1-((3-氯-4-(6-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇

標題化合物(45 mg, 83%產率)係使用與針對**實例498**所述類似的程序、用5-氟-6-甲氧基菸鹼醛置換6-甲氧基菸鹼醛來製備及純化。MS (apci) $m/z = 553.2$ (M+H)。

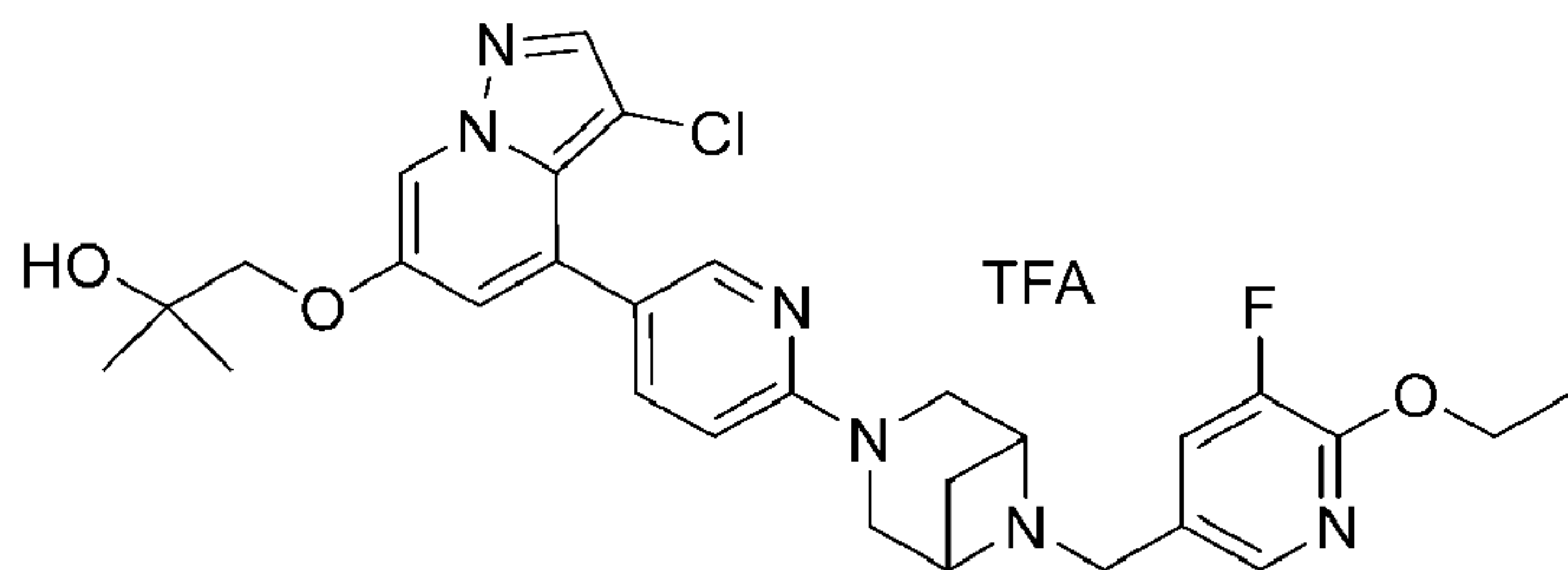
實例500



1-((3-氯-4-(6-(6-((6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽

標題化合物係使用與針對**實例498**所述類似的程序、用6-(二氟甲氧基)菸鹼醛置換6-甲氧基菸鹼醛、使用過量TEA (6當量)及將反應持續時間自3小時延長至隔夜來製備。C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)之後，分離出標題化合物(17.2 mg, 44%產率)。MS (apci) $m/z = 571.2$ (M+H)。

實例501

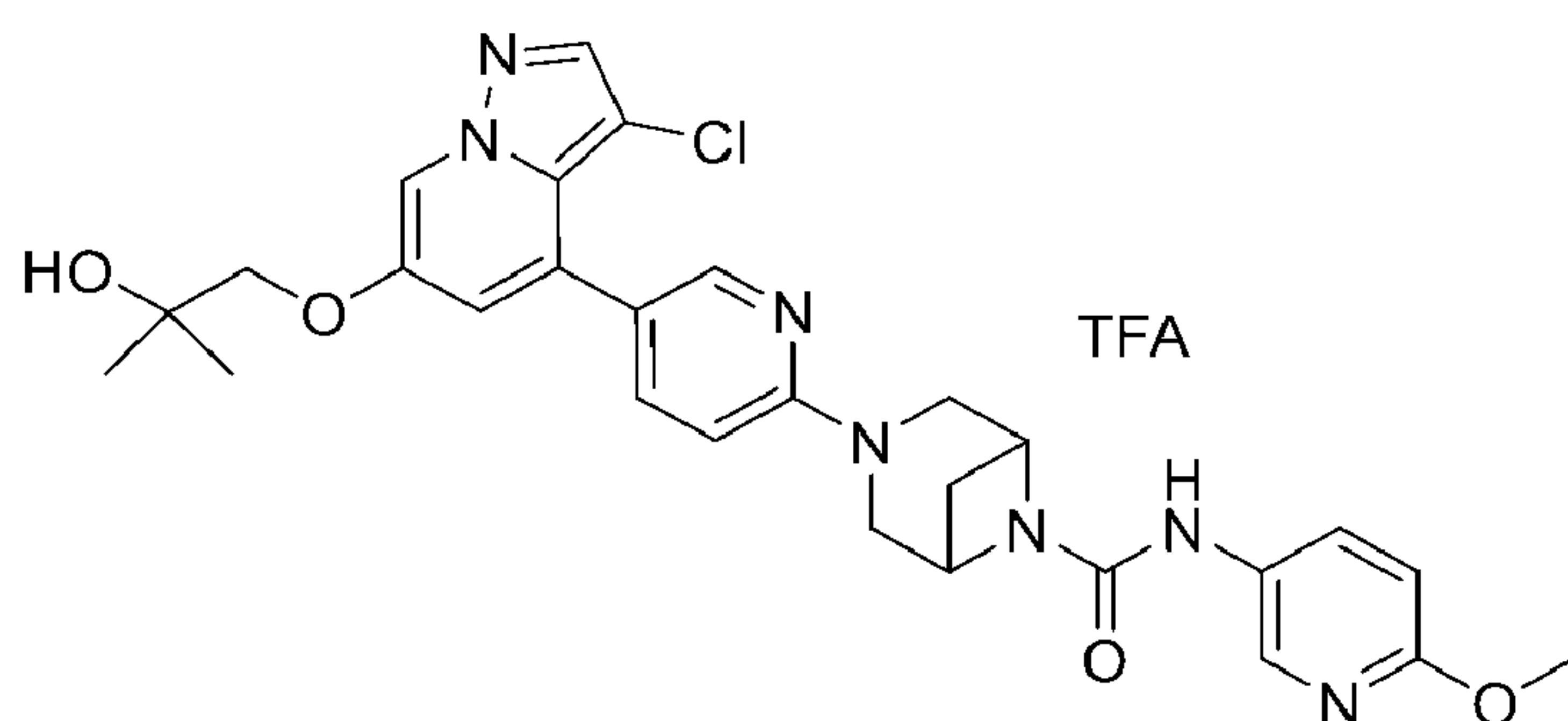


1-((3-氯-4-(6-(6-((6-乙氧基-5-氟吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇

2,2,2-三氟乙酸鹽

標題化合物係使用與針對**實例498**所述類似的程序、用6-乙氧基-5-氟菸鹼醛置換6-甲氧基菸鹼醛、使用過量TEA (6當量)及將反應持續時間自3小時延長至隔夜來製備。C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)之後，分離出標題化合物(13.5 mg，33%產率)。MS (apci) $m/z = 567.2$ (M+H)。

實例502

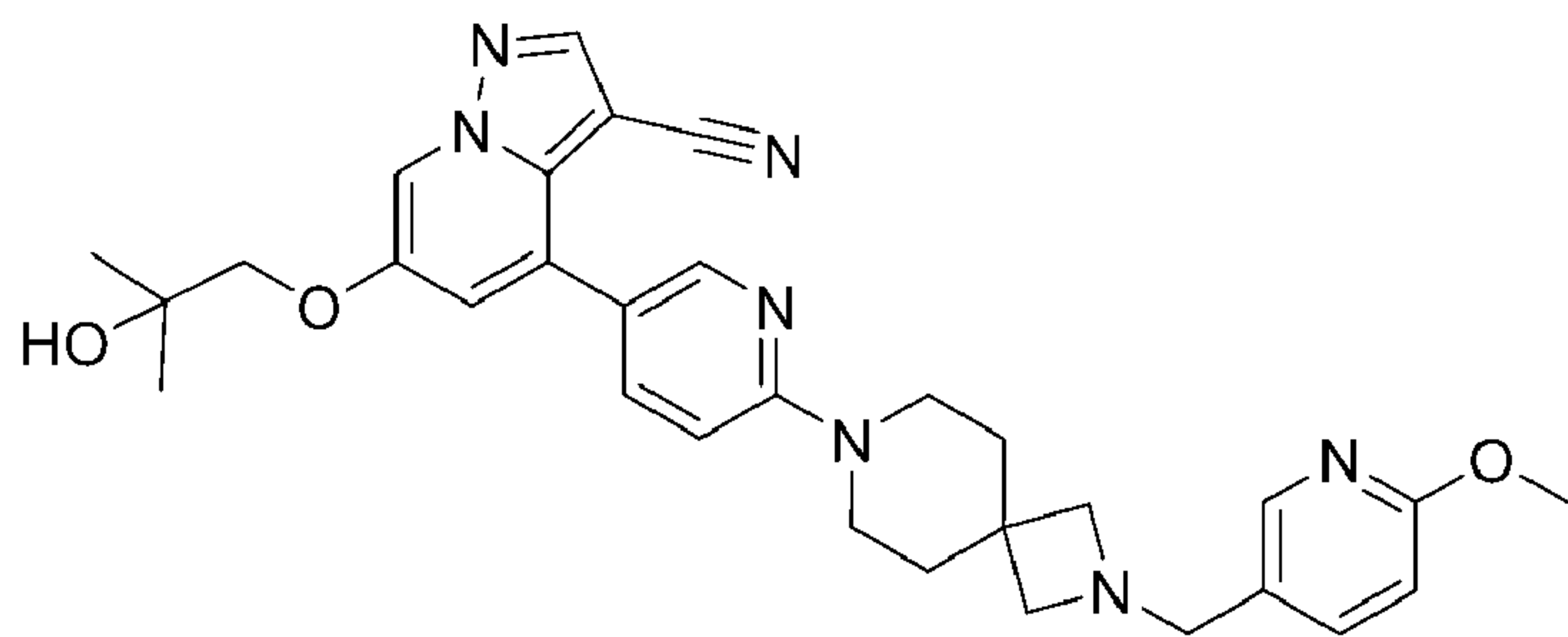


3-(5-(3-氯-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽

三光氣(16.6 mg，0.0561 mmol)於DCM (250 μ L)中的冷(0 $^{\circ}$ C)溶液用DIEA (64.6 μ L，0.374 mmol)及6-甲氧基吡啶-3-胺(8.70 mg，0.0701 mmol)處理。所得混合物在0 $^{\circ}$ C攪拌1小時。將1-((4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-3-二氯吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇2,2,2-三氟乙酸鹽(**中間物P92**；30 mg，0.0467 mmol)為添加至冷(0 $^{\circ}$ C)三光氣溶液中。所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，隨後用水淬滅。兩相混合物在PS玻璃料中用DCM萃取(3次)。將合併之有機萃取物真空濃縮，且粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95%水 - 具有0.1% TFA之ACN作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(11.5 mg，44%產率)。MS

(apci) $m/z = 564.2$ (M+H)。

實例503



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

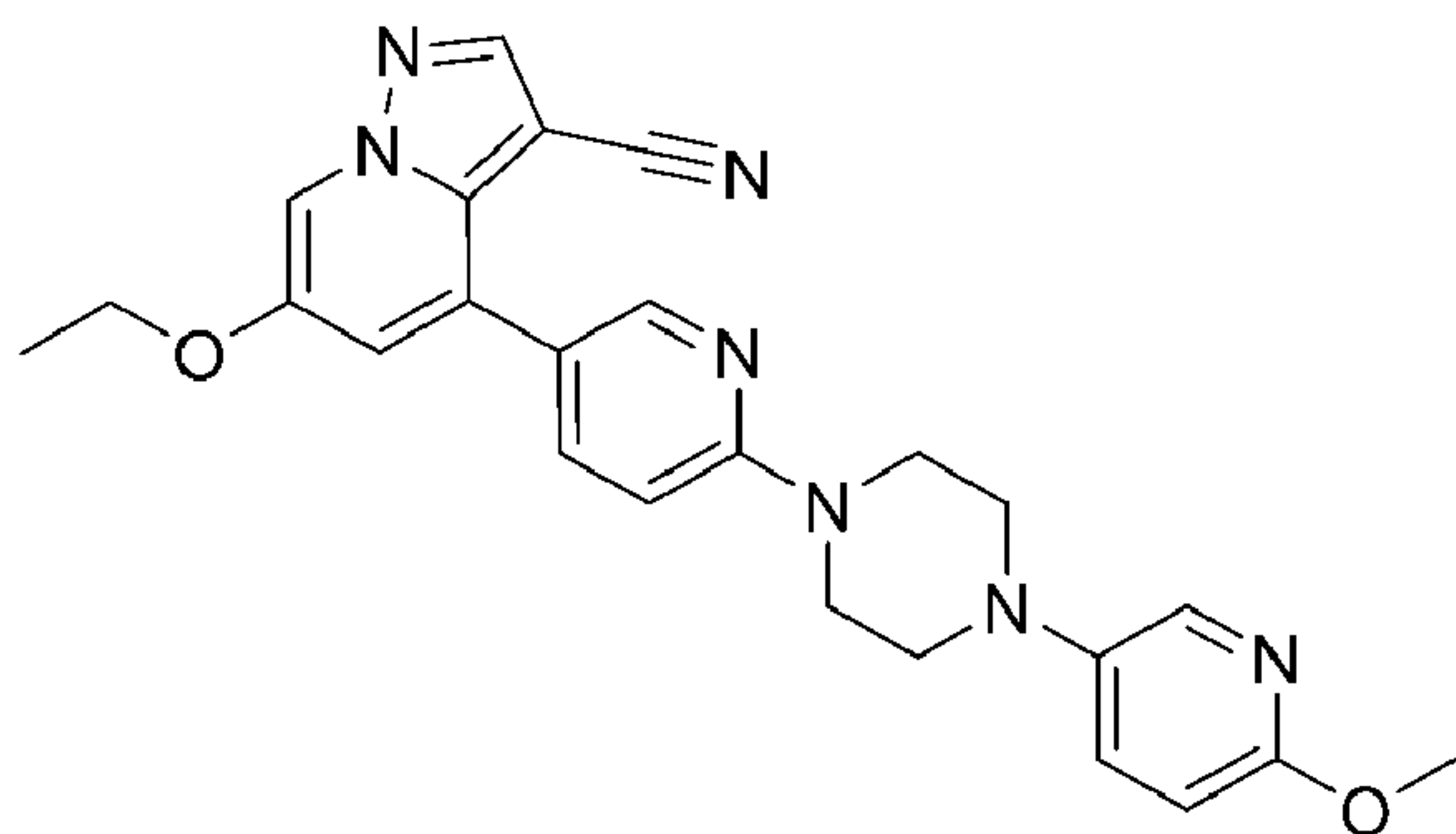
步驟1：製備2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯。向2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯鹽酸鹽(100 mg, 0.381 mmol)於1,2-二氯乙烷(761 μ L)中之懸浮液中添加6-甲氧基菸鹼醛(104 mg, 0.761 mmol)，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(242 mg, 1.14 mmol)。在環境溫度下攪拌隔夜之後，反應物直接藉由二氧化矽層析(30-100% EtOAc/己烷)純化，產生標題化合物(100 mg, 76%產率)。LCMS m/z 348.2 (M+H)。

步驟2：製備2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。向2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.288 mmol)於DCM (3 mL)中的溶液中添加TFA (3 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，真空濃縮反應物，產生標題化合物，其直接用於下一步驟中(假設定量產量)。LCMS m/z 248.1 (M+H)。

步驟3.製備6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。
2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷雙(2,2,2-三氟乙酸

鹽)(131.1 mg, 0.27 mmol)、4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P42; 40 mg, 0.12 mmol)及K₂CO₃ (169 mg, 1.2 mmol)於DMSO (613 µL)中的混合物在80℃攪拌隔夜。使反應混合物分配於DCM與水之間(各10 mL)。相分離之後，水層用DCM (3 x 10 mL)萃取。合併有機萃取物且用鹽水(10 mL)洗滌，接著乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮。殘餘物經由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷，隨後0-20% MeOH/EtOAc)純化，產生呈固體狀之標題產物(16 mg, 24%產率)。LCMS m/z: 554.2 (M+H)。

實例504

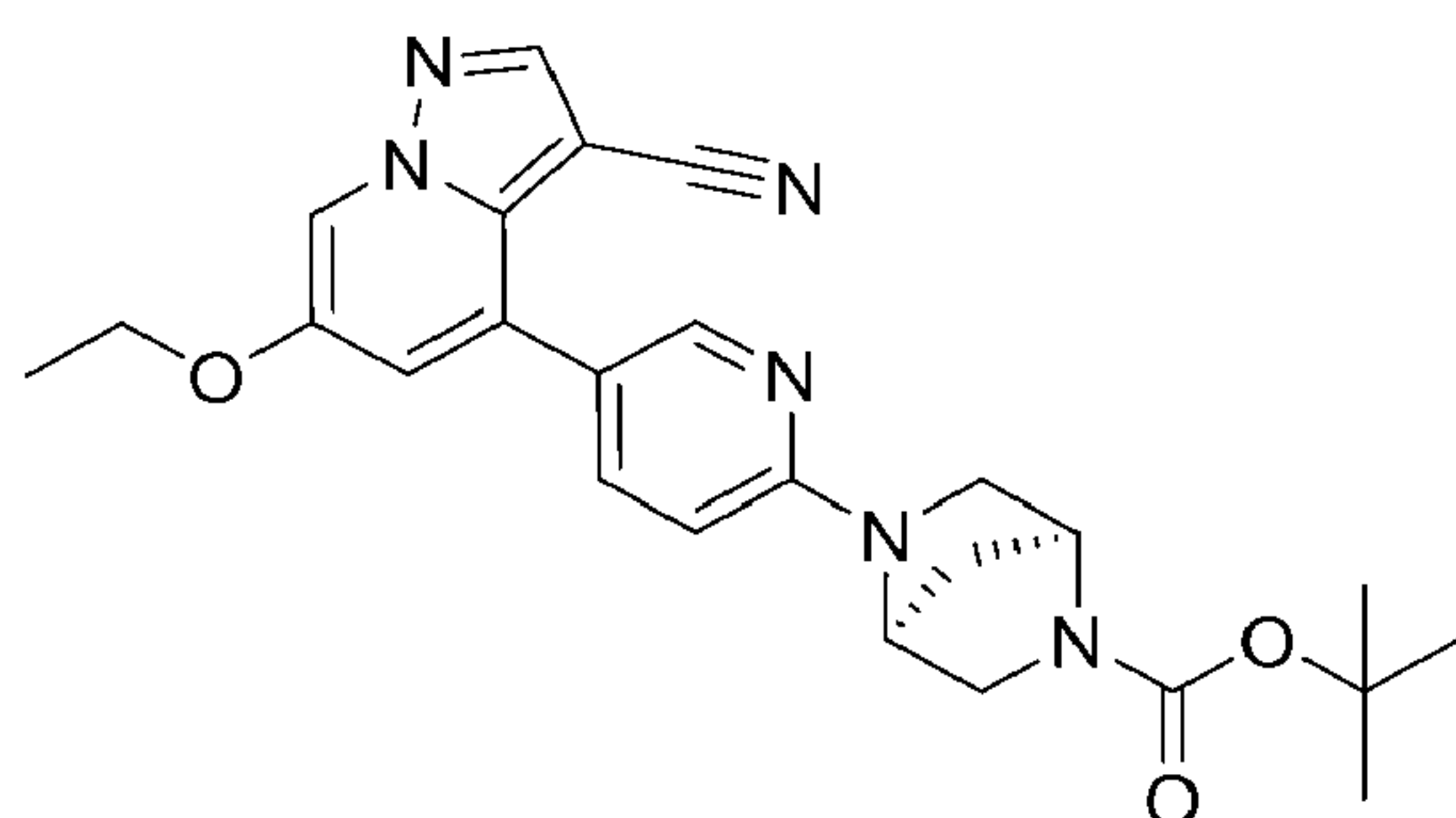


6-乙氧基-4-(6-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-乙氧基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P94; 50 mg, 0.12 mmol)、5-溴-2-甲氧基吡啶(23.04 µL, 0.1780 mmol)、KOtBu (66.58 mg, 0.5934 mmol)、Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ (6.142 mg, 0.005934 mmol)及X-phos (11.31 mg, 0.02373 mmol)於甲苯(1187 µL)中的混合物用N_{2(g)}鼓泡30秒。密封反應容器後，在100℃攪拌反應混合物17小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且分配於水(10 mL)與DCM (10 mL)之間。相分離之後，水性萃取物用額外的DCM (3 x 5 mL)洗滌。合併之DCM萃取物經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘

餘物藉由C18逆相層析(使用5-55% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(2.8 mg，5%產率)。水性萃取物中仍存在大量額外的標題化合物。真空濃縮水性萃取物，且殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-45% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到額外標題化合物(6 mg，11%產率)。將兩次層析純化分離出的標題化合物合併(9 mg，16%產率)。MS (apci) $m/z = 456.2$ (M+H)。

實例505

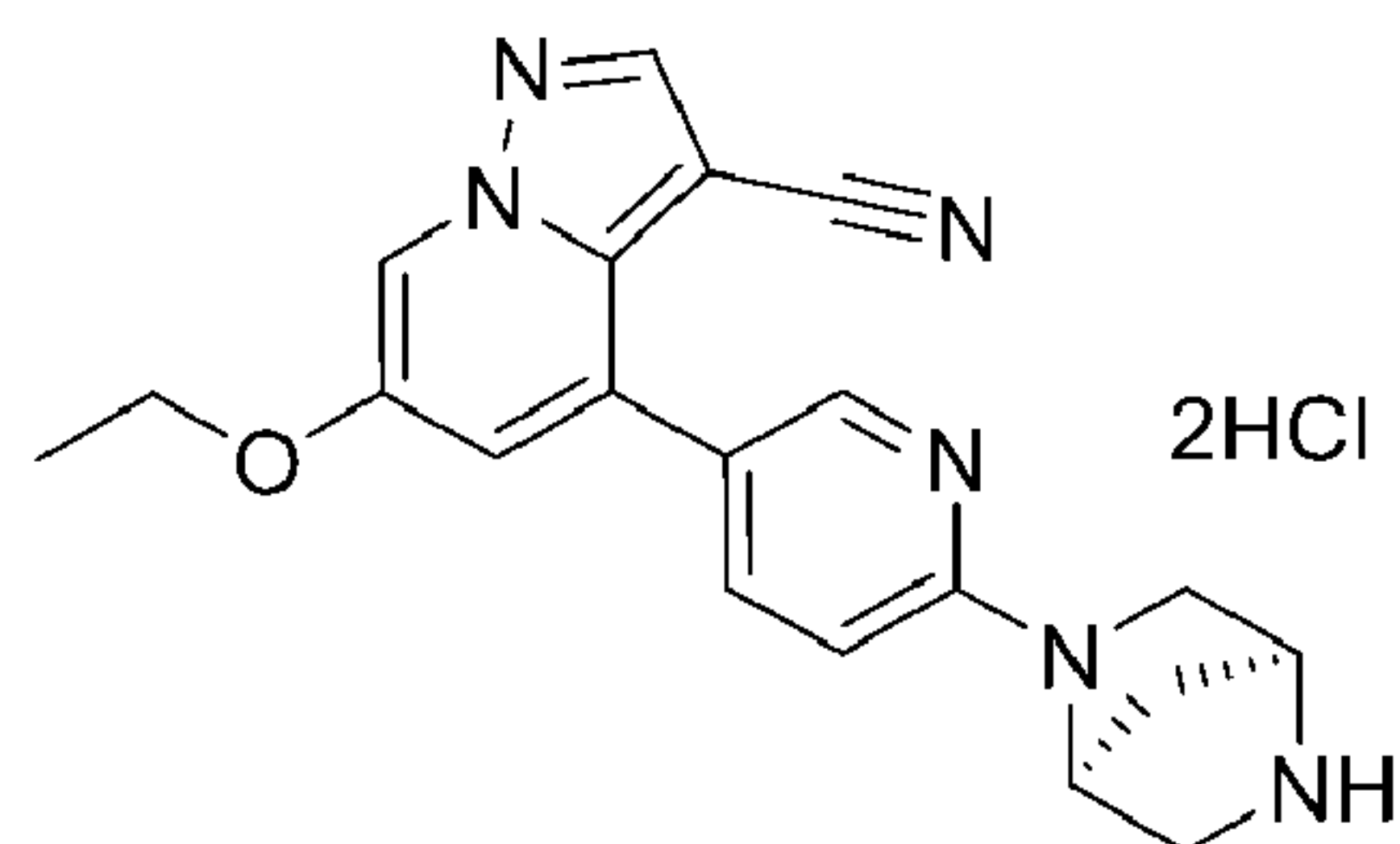


(1S,4S)-5-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯

6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6；100 mg，0.354 mmol)、(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(84.3 mg，0.425 mmol)及DIEA (185 μ L，1.06 mmol)於DMSO (886 μ L)中的漿液在90℃攪拌23小時。引入額外的(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(約20 mg，0.10 mmol)，且在90℃攪拌混合物額外3天。冷卻至環境溫度後，所得漿液攪拌2小時。真空過濾漿液，依序用數滴DMSO及MTBE (3 x 1 mL)沖洗固體。將濾液緩慢傾入水(7 mL)中，且懸浮液在環境溫度下攪拌1小時。真空過濾水性懸浮液，且固體用水(3 x 5 mL)及庚烷(3 x 5 mL)沖洗。將兩次過濾分離出之固體合併，純淨地得到標題化合物(149.2 g，90%產率)。MS (apci) $m/z = 461.2$

(M+H)。

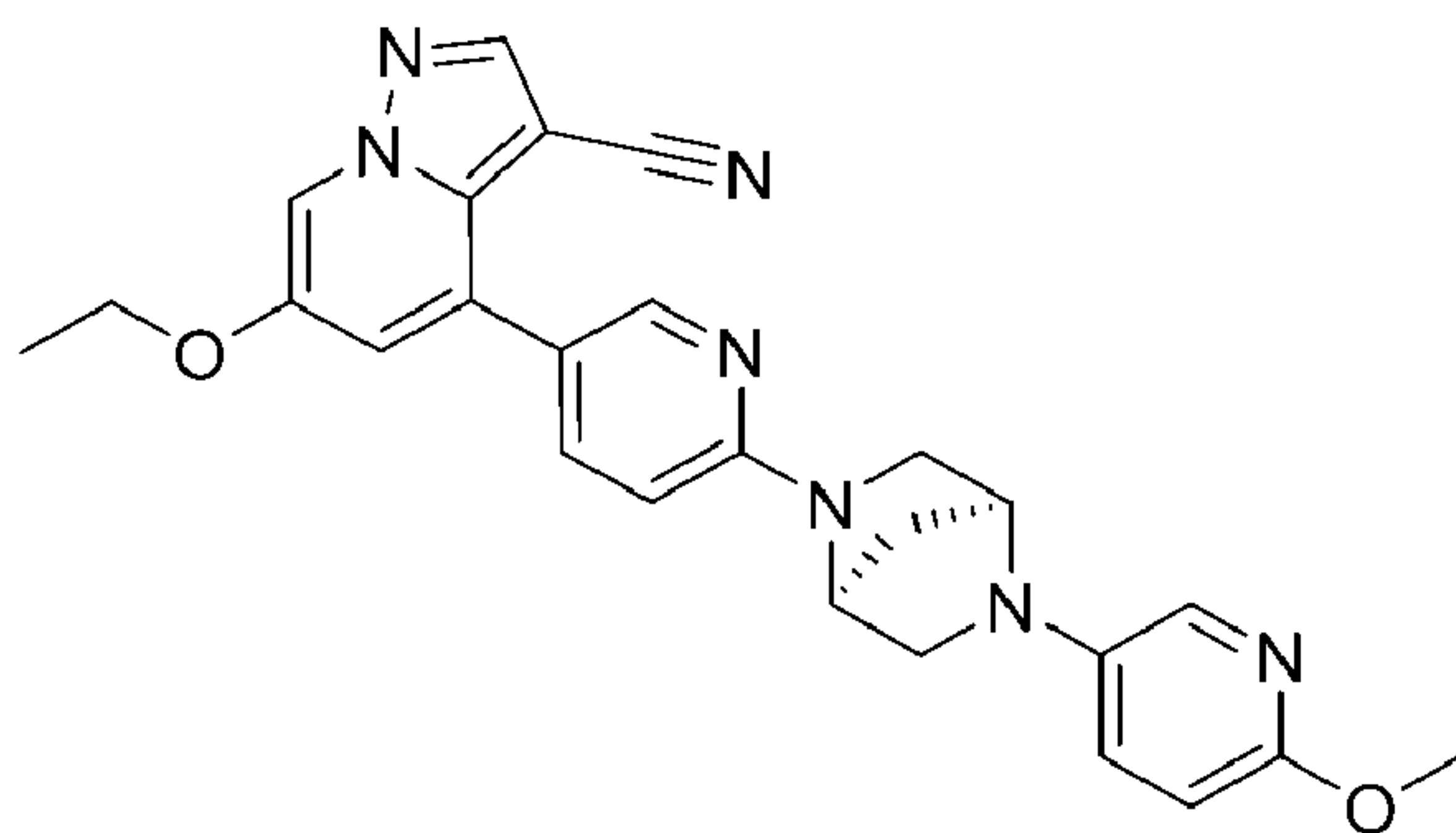
實例506



4-(6-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

在環境溫度下，(1S,4S)-5-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(實例505；88.8 mg，0.193 mmol)於MeOH (386 μ L)中的懸浮液用濃(12 M) HCl (321 μ L，3.86 mmol)處理。所得溶液在環境溫度下攪拌17小時，隨後用額外MeOH (1 mL)稀釋。真空濃縮混合物，且將殘餘物懸浮於MTBE (2 mL)及MeOH (0.5 mL)中。所得漿液渦旋且短暫音波處理且接著真空過濾。固體用MTBE及EtOAc沖洗且真空乾燥，純淨地得到標題化合物(64.2 mg，77%產率)。MS (apci) m/z = 361.2 (M+H)。

實例507

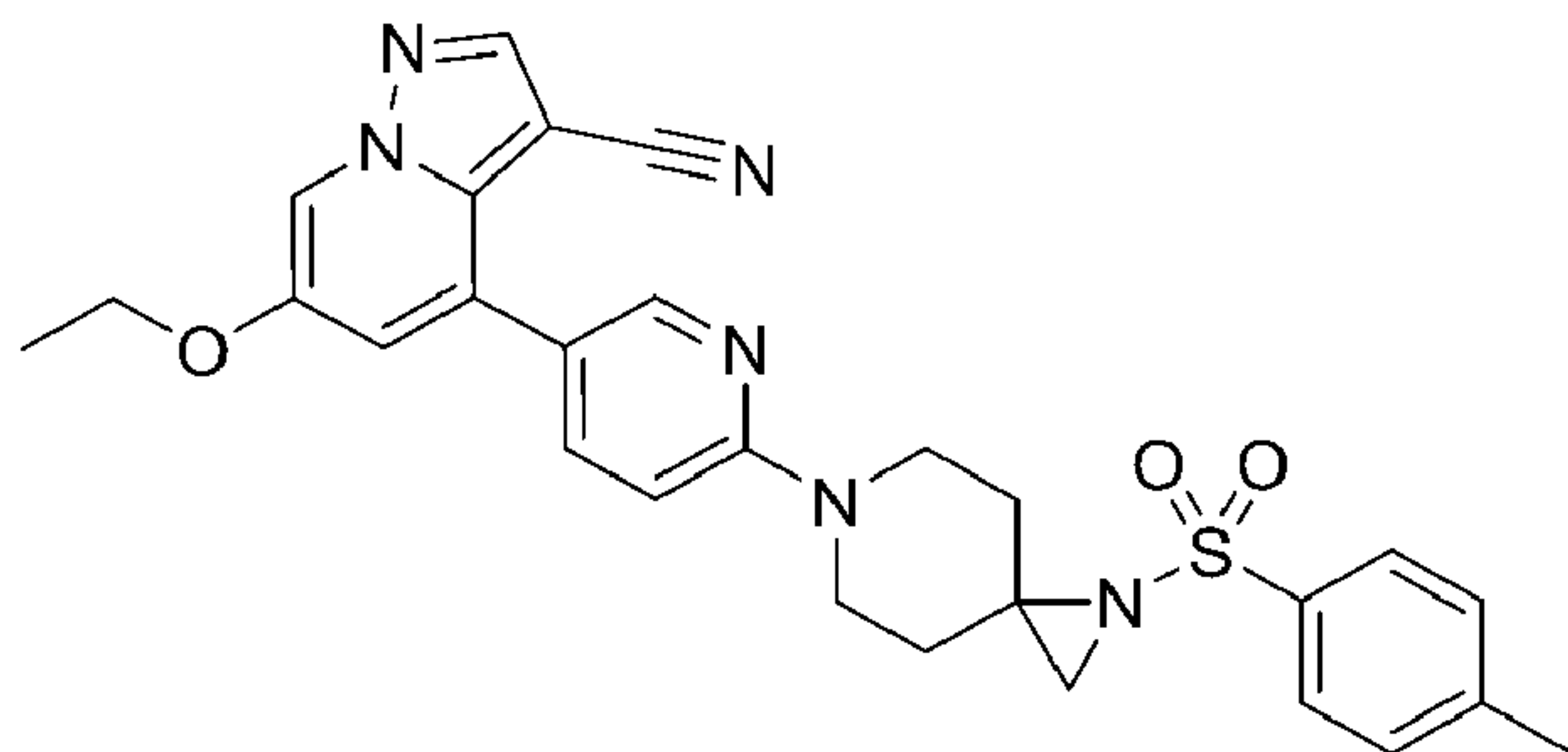


6-乙氧基-4-(6-((1S,4S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡

唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例506**；25 mg，0.058 mmol)、5-溴-2-甲氧基吡啶(11.20 μ L，0.08654 mmol)、KOtBu (22.66 mg，0.2019 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2.986 mg，0.002885 mmol)及X-phos (5.501 mg，0.01154 mmol)於甲苯(576.9 μ L)中的混合物用N_{2(g)}鼓泡30秒。密封反應容器後，在100℃攪拌反應混合物2天。將反應混合物冷卻至環境溫度，接著直接藉由C18逆相層析(使用5-65% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(12.5 mg，44%產率)。MS (apci) m/z = 468.2 (M+H)。

實例508

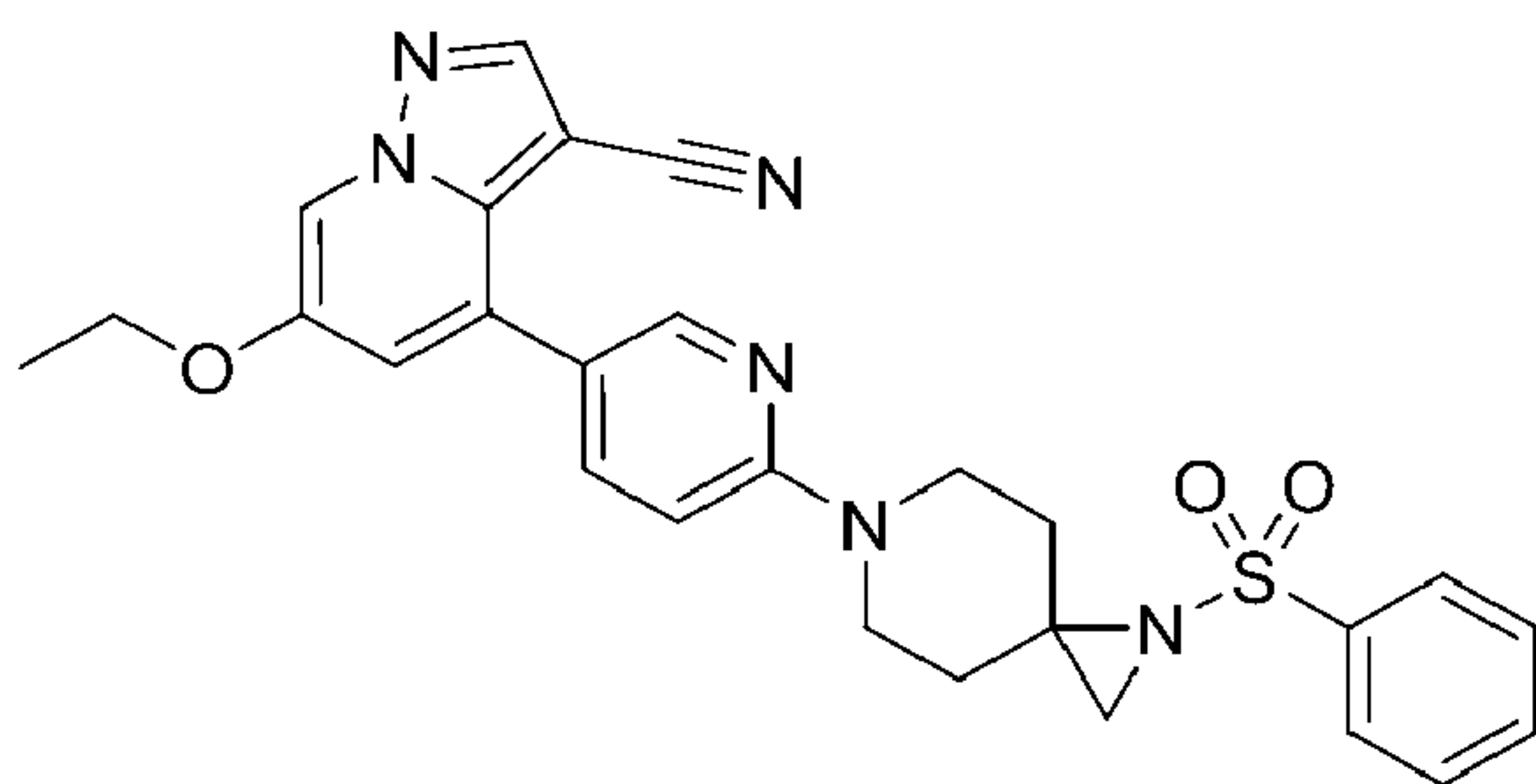


6-乙氧基-4-(6-(1-甲苯磺酰基-1,6-二氫雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)

吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(4-氨基-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P93**；78.5 mg，0.200 mmol)、TsCl (114 mg，0.600 mmol)、DMAP (4.89 mg，0.0400 mmol)及TEA (139 μ L，1.00 mmol)於DCM (3 mL)中的混合物在環境溫度下攪拌1.5小時。添加額外TsCl (38 mg，0.20 mmol)。在環境溫度下攪拌額外15小時後，混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-50% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(55 mg，52%產率)。MS (apci) m/z = 529.2 (M+H)。

實例509



6-乙氧基-4-(6-(1-(苯基磺醯基)-1,6-二氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

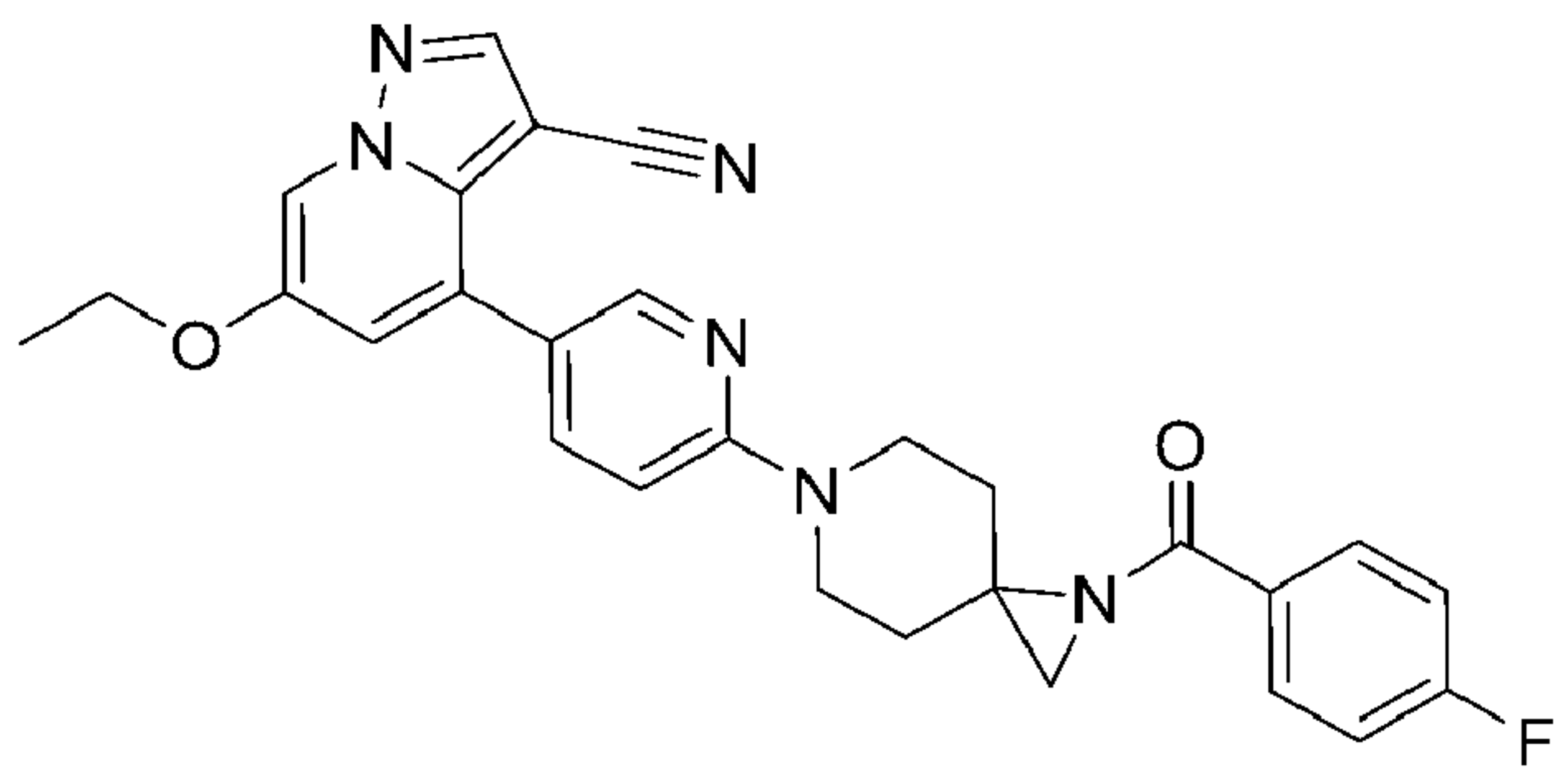
4-(6-(4-胺基-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**中間物P93**，40 mg，0.10 mmol)及TEA (57 μ L，0.41 mmol)於DCM (2 mL)中之懸浮液依序用苯磺醯氯(32.52 μ L，0.2548 mmol)及DMAP (1.245 mg，0.01019 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌22小時。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-70% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(26 mg，50%產率)。MS (apci) m/z = 515.2 (M+H)。

表**FF**中之化合物係使用與6-乙氧基-4-(6-(1-(苯基磺醯基)-1,6-二氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例509**)之合成中所述類似的方法、用適當磺醯氯置換苯磺醯氯來製備。製備實例510時省去DMAP。藉由LCMS監測反應完成。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，分離出標題化合物。

表FF

實 例 編號	結構	化學名稱	MS apci (m/z)
510		6- 乙 氧 基 -4-(6-(1-((4- 氟 苯 基)磺 酰 基)-1,6-二 氮 雜 螺[2.5]辛-6-基)吡 啶-3-基)吡 啶 并[1,5-a] 吡 啶-3-甲 腈	533.1 (M+H)
511		6- 乙 氧 基 -4-(6-(1-((6- 甲 氧 基 吡 啶-3-基)磺 酰 基)-1,6-二 氮 雜 螺[2.5] 辛-6-基)吡 啶-3-基)吡 啶 并[1,5-a]吡 啶 -3- 甲 腈	546.1 (M+H)
512		6- 乙 氧 基 -4-(6-(1-((4- 甲 氧 基 苯 基)磺 酰 基)- 1,6-二 氮 雜 螺[2.5]辛-6- 基)吡 啶-3-基)吡 啶 并 [1,5-a]吡 啶-3-甲 腈	545.2 (M+H)

實例513

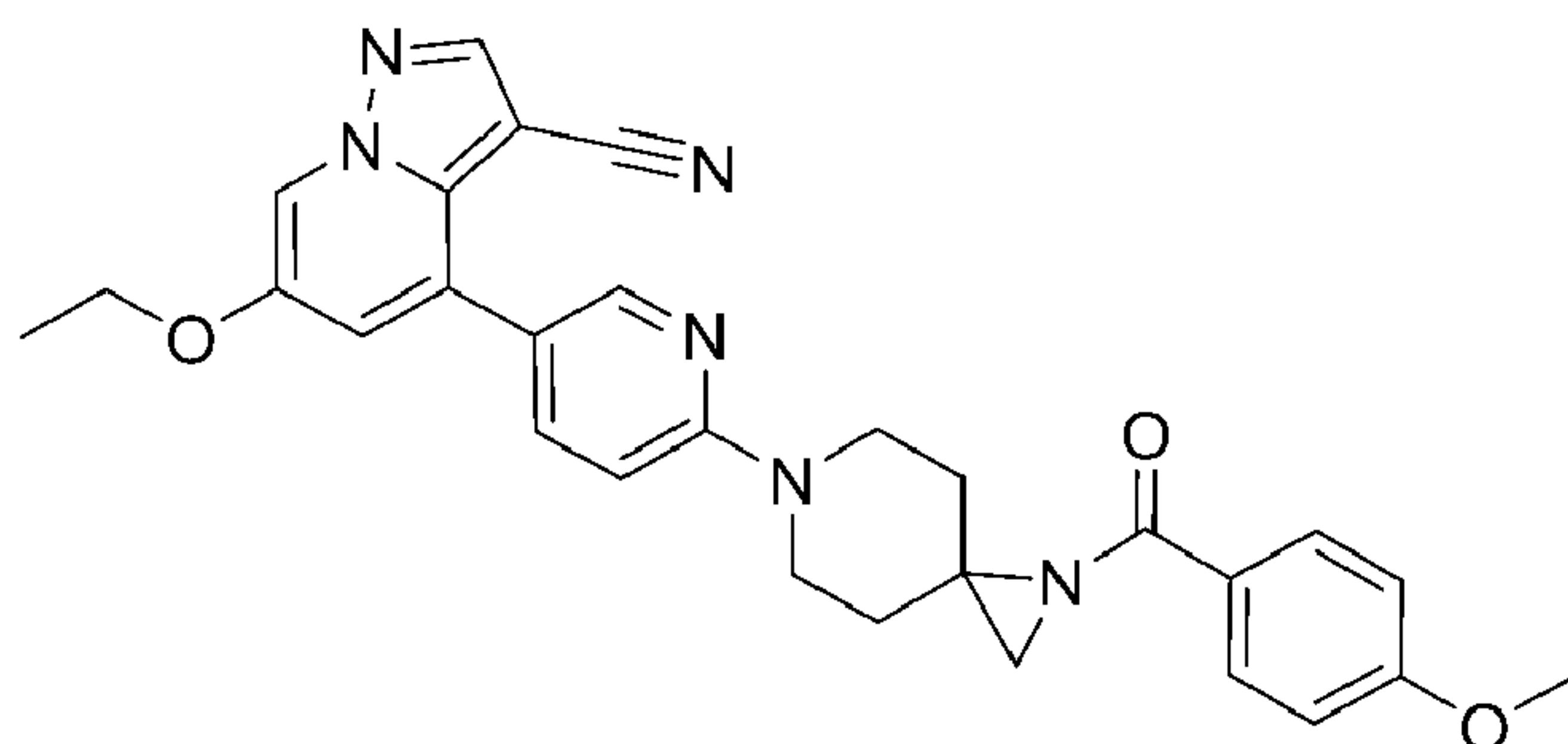


6-乙氧基-4-(6-(1-(4-氟苯甲酰基)-1,6-二氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(4-胺基-4-(經甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P93；40 mg，0.10 mmol)及TEA (56.82 μL，

0.4077 mmol)於DCM (2 mL)中的懸浮液用4-氟苯甲醯氯(14.67 μ L , 0.1223 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌45分鐘。混合物用MsCl (9.466 μ L , 0.1223 mmol)處理，在環境溫度下攪拌1小時，且接著用DBU (2滴)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌額外15小時且接著在40 $^{\circ}$ C攪拌1.5小時。冷卻至環境溫度後，真空濃縮反應混合物。藉由二氧化矽層析(使用0-50% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化殘餘物，得到標題化合物(11 mg，22%產率)。MS (apci) m/z = 497.1 (M+H)。

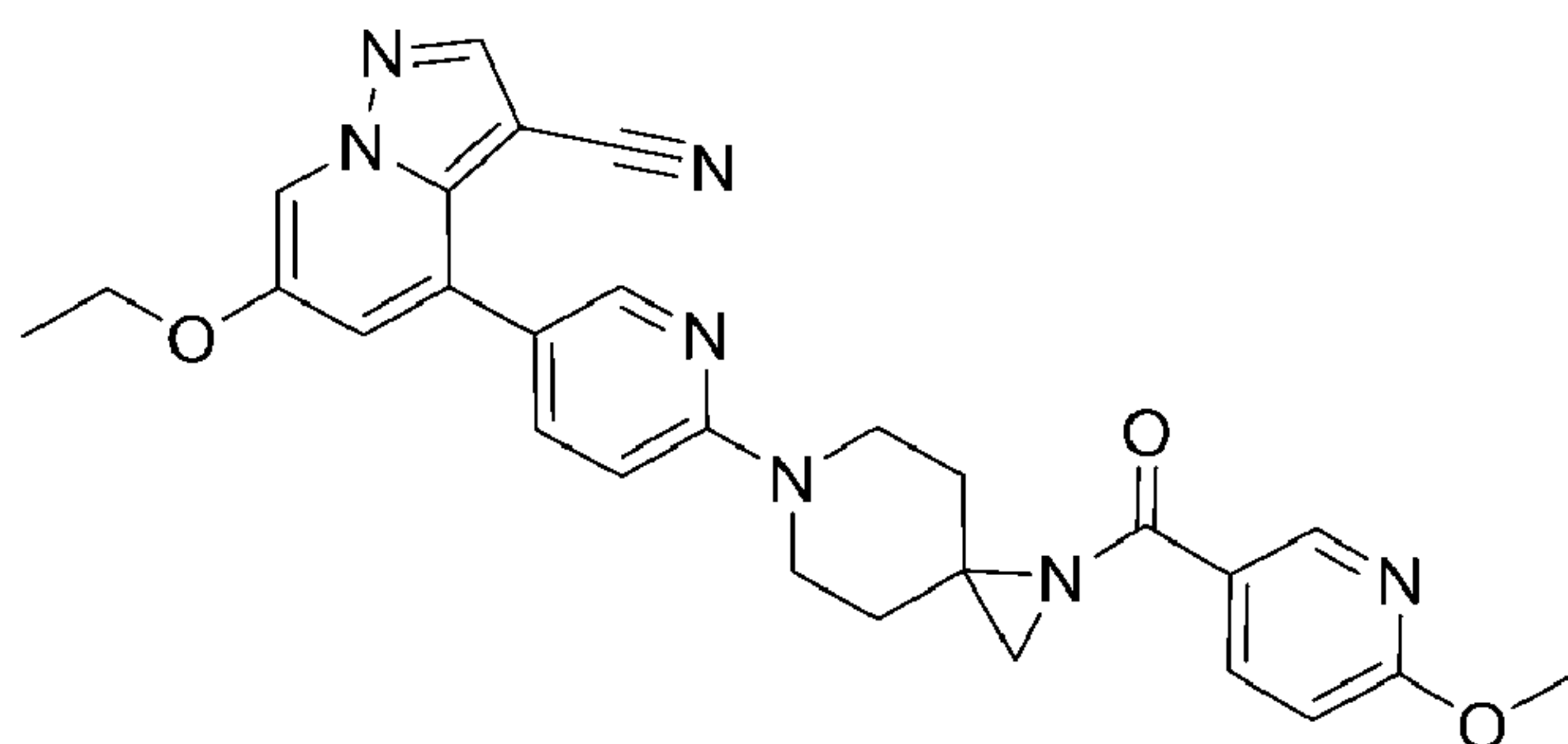
實例514



6-乙氧基-4-(6-(1-(4-甲氧基苯甲醯基)-1,6-二氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(4-胺基-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P93；40 mg，0.10 mmol)及TEA (56.8 μ L，0.408 mmol)於DCM (2 mL)中的懸浮液用4-甲氧基苯甲醯氯(16.6 μ L，0.122 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌45分鐘。混合物用MsCl (9.47 μ L，0.122 mmol)處理，在環境溫度下攪拌2小時，且接著用DBU (2滴)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌額外15小時且接著在40 $^{\circ}$ C攪拌1.5小時。冷卻至環境溫度後，真空濃縮反應混合物。藉由二氧化矽層析(使用0-50% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化殘餘物，得到標題化合物(3 mg，6%產率)。MS (apci) m/z = 509.2 (M+H)。

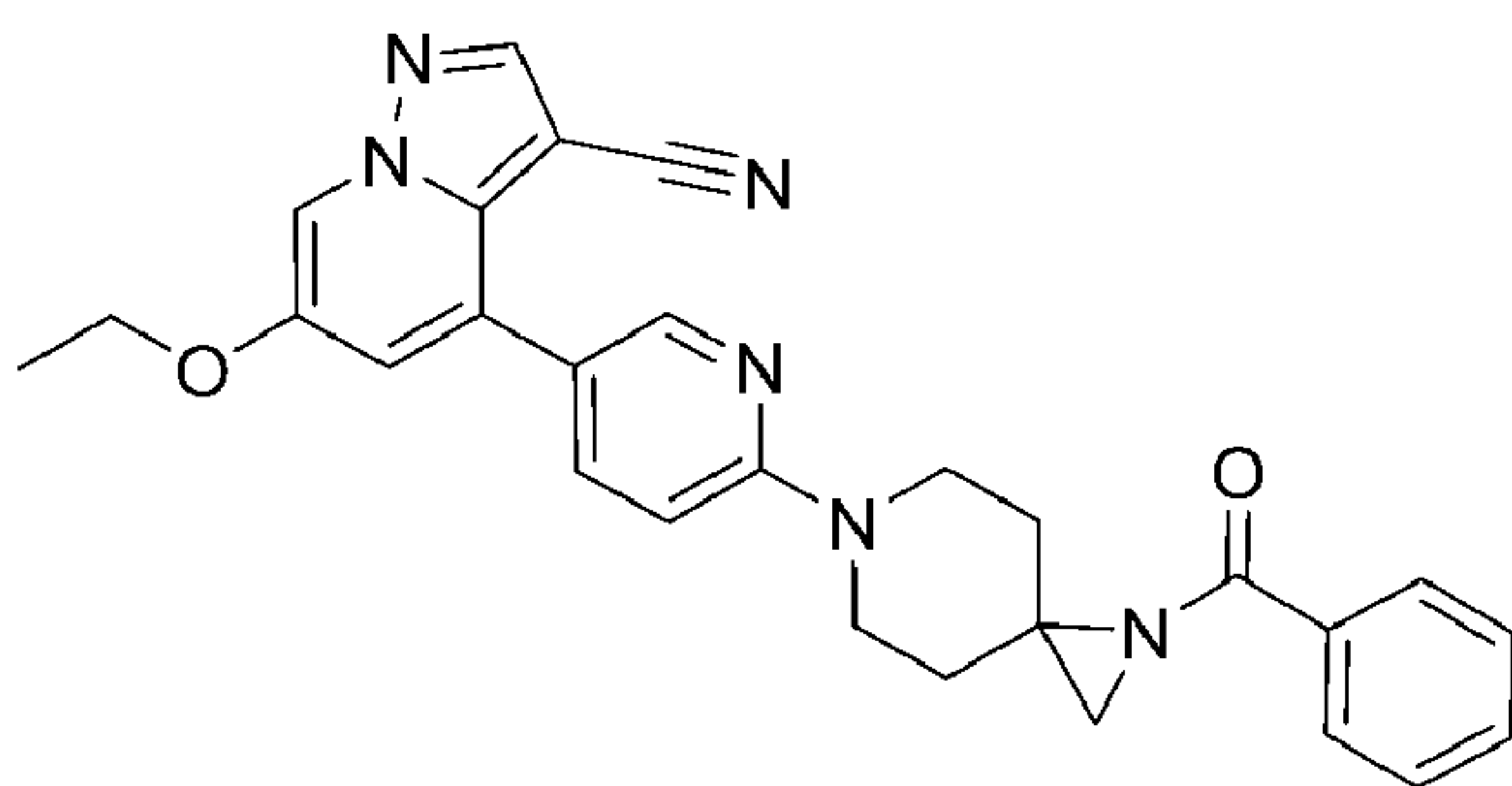
實例515



6-乙氧基-4-(6-(1-(6-甲氧基菸鹼醯基)-1,6-二氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(4-胺基-4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P93；40 mg，0.10 mmol)及TEA (56.8 μ L，0.408 mmol)於DCM (1 mL)中的懸浮液用6-甲氧基菸鹼醯氯鹽酸鹽(中間物R22；21.0 mg，0.122 mmol)於DCM (0.5 mL)中的溶液處理且在環境溫度下攪拌45分鐘。混合物用MsCl (9.46 μ L，0.122 mmol)處理，在環境溫度下攪拌30分鐘，且接著用DBU (61.6 μ L，0.408 mmol)處理。所得混合物在40℃攪拌2小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-50% EtOAc/具有2% TEA之己烷作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(12 mg，23%產率)。MS (apci) m/z = 510.2 (M+H)。

實例516



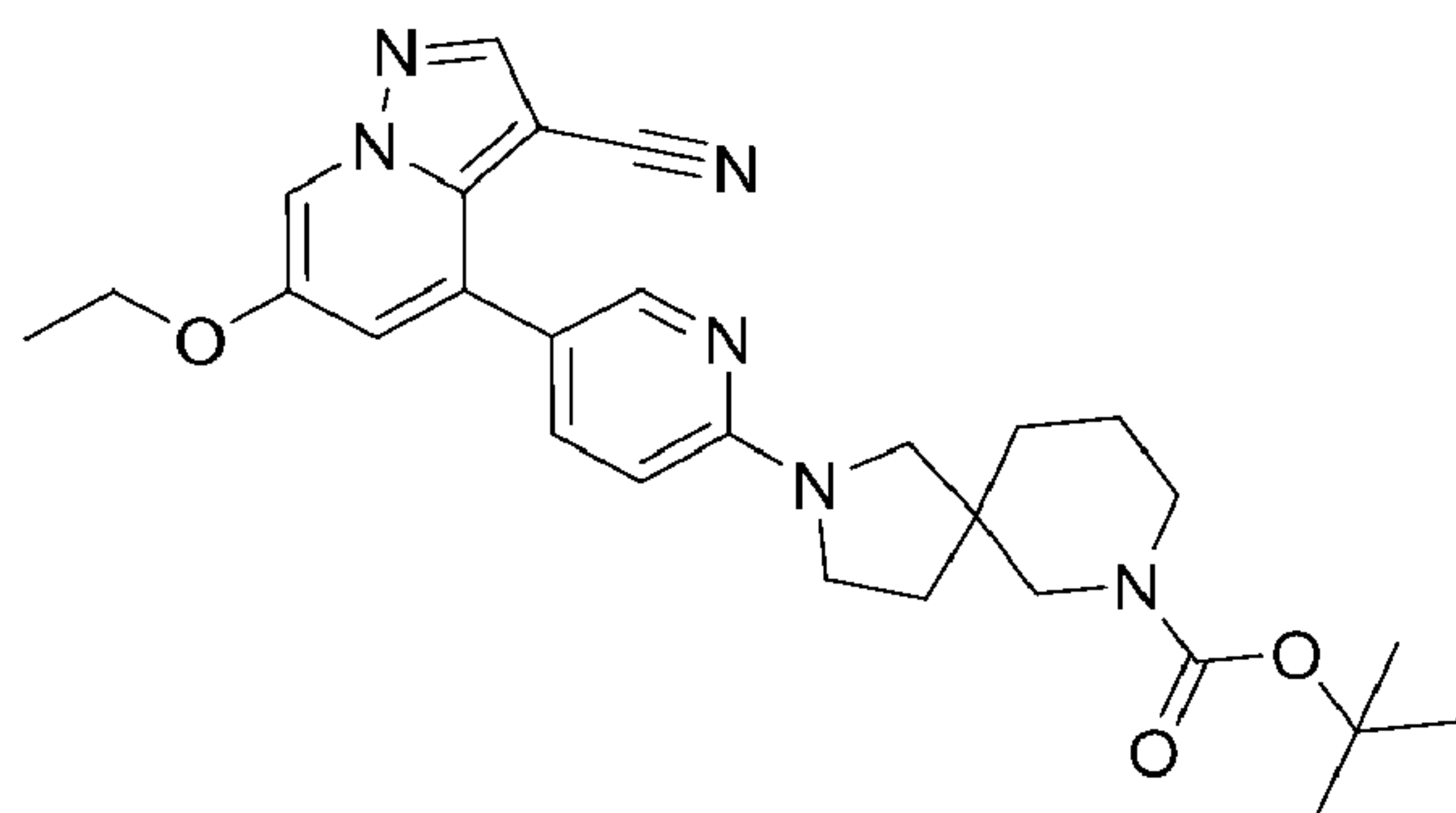
4-(6-(1-苯甲醯基-1,6-二氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

步驟1：製備甲烷磺酸(4-苯甲醯胺基-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酯。4-(6-(4-胺基-4-(羥甲基)哌

啖-1-基)吡啖-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啖-3-甲腈(中間物P93；40 mg，0.10 mmol)及TEA (56.8 μ L，0.408 mmol)於DCM (2 mL)中的懸浮液用苯甲醯氯(14.2 μ L，0.122 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌30分鐘。混合物用MsCl (9.47 μ L，0.122 mmol)處理且在環境溫度下攪拌1.5小時。真空濃縮混合物。藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化殘餘物，得到標題化合物(28 mg，48%產率)。MS (apci) m/z = 479.1 (M+H)。

步驟2：製備4-(6-(1-苯甲醯基-1,6-二氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啖-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啖-3-甲腈。甲烷磺酸(4-苯甲醯胺基-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啖-4-基)吡啖-2-基)哌啖-4-基)甲酯(步驟1；28 mg，0.049 mmol)於THF (1 mL)中的溶液用DBU (15 μ L，0.097 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌15小時，接著在50℃攪拌1小時。冷卻至環境溫度後，真空濃縮反應混合物。藉由二氧化矽層析(使用0-50% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑)純化殘餘物，得到標題化合物(22 mg，94%產率)。MS (apci) m/z = 479.1 (M+H)。

實例517

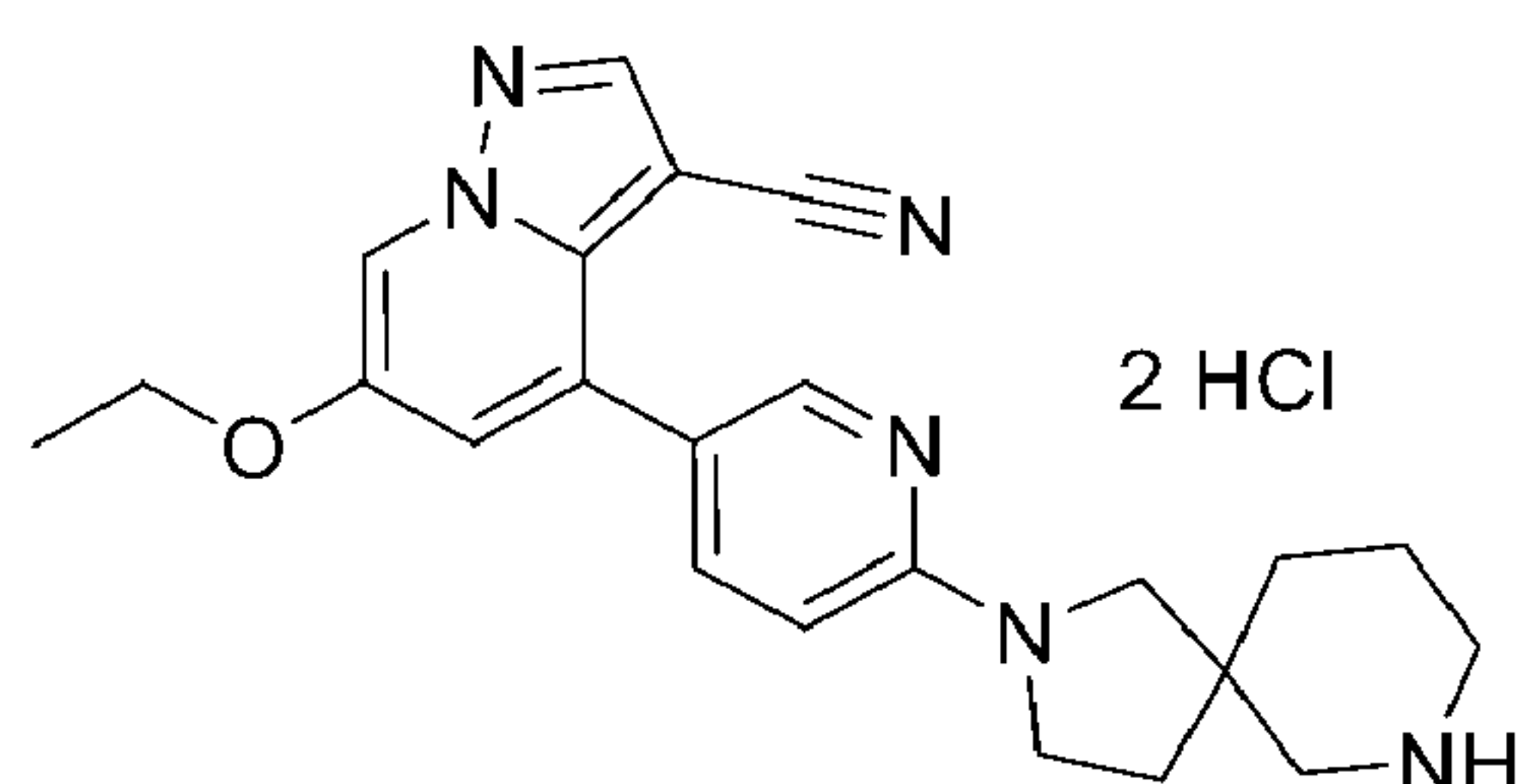


2-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啖-4-基)吡啖-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯

6-乙氧基-4-(6-氟吡啖-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啖-3-甲腈(中間物P6；

108 mg, 0.383 mmol)、2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯(110 mg, 0.459 mmol)及DIEA (200 μ L, 1.15 mmol)於DMSO (957 μ L)中的漿液在90°C攪拌23小時。引入額外的2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯(約20 mg, 0.083 mmol)。所得混合物在90°C攪拌額外3天。冷卻至環境溫度後，將反應混合物緩慢傾入水(8 mL)中。所得懸浮液在環境溫度下攪拌2小時，隨後真空過濾。經分離的固體用水(3 x 5 mL)沖洗，接著溶解於MTBE (25 mL)中。MTBE溶液經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-55% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(56 mg, 29%產率)。MS (apci) m/z = 503.25 (M+H)。

實例518

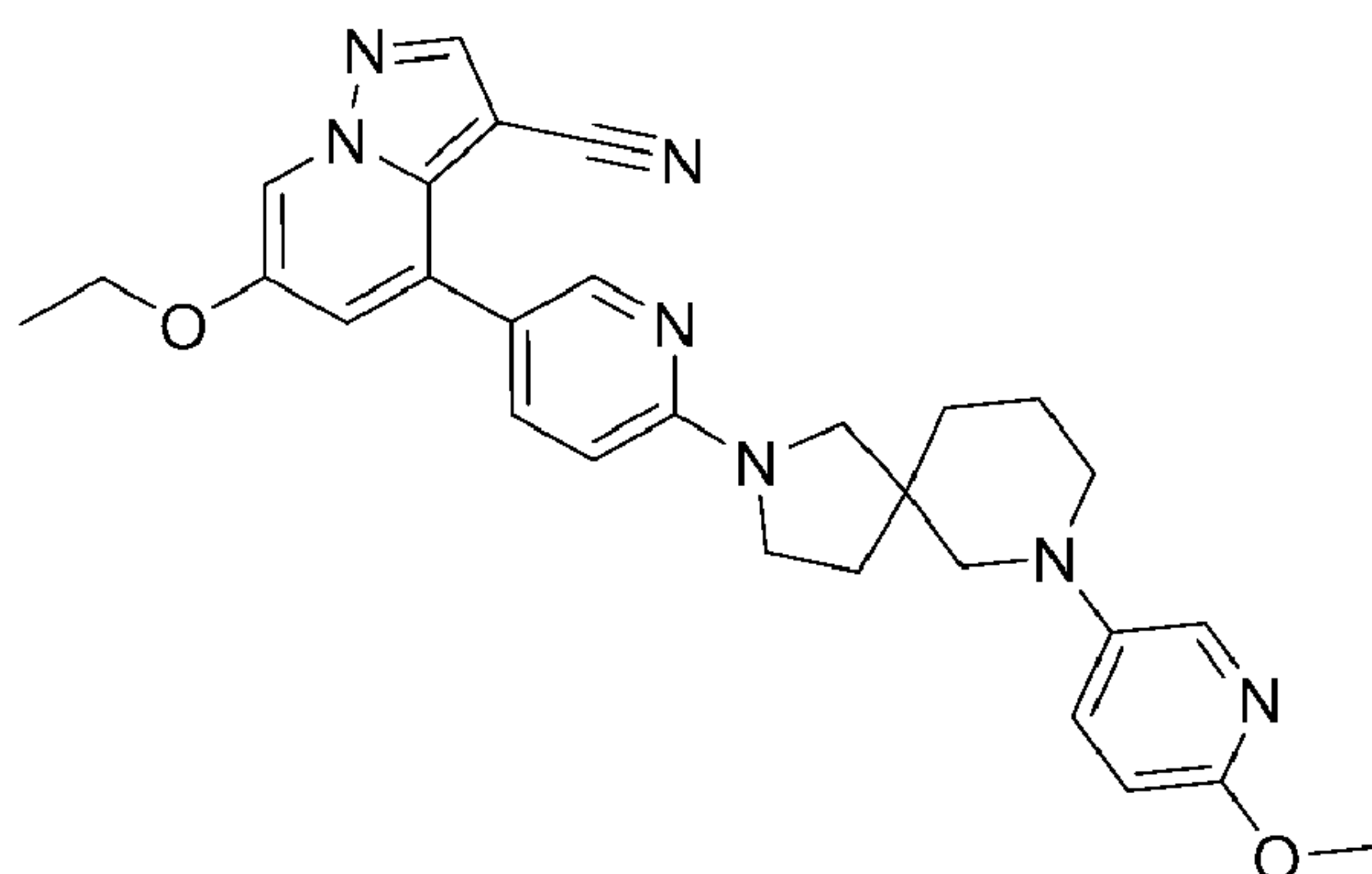


4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]

吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

2-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯(實例517; 54 mg, 0.11 mmol)於DCM (1.1 mL)中的溶液用5-6 N HCl之iPrOH溶液(430 μ L, 2.1 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，隨後用MTBE (2 mL)稀釋。真空過濾所得懸浮液，且收集固體，得到標題化合物(45 mg, 87%產率)。MS (apci) m/z = 403.2 (M+H)。

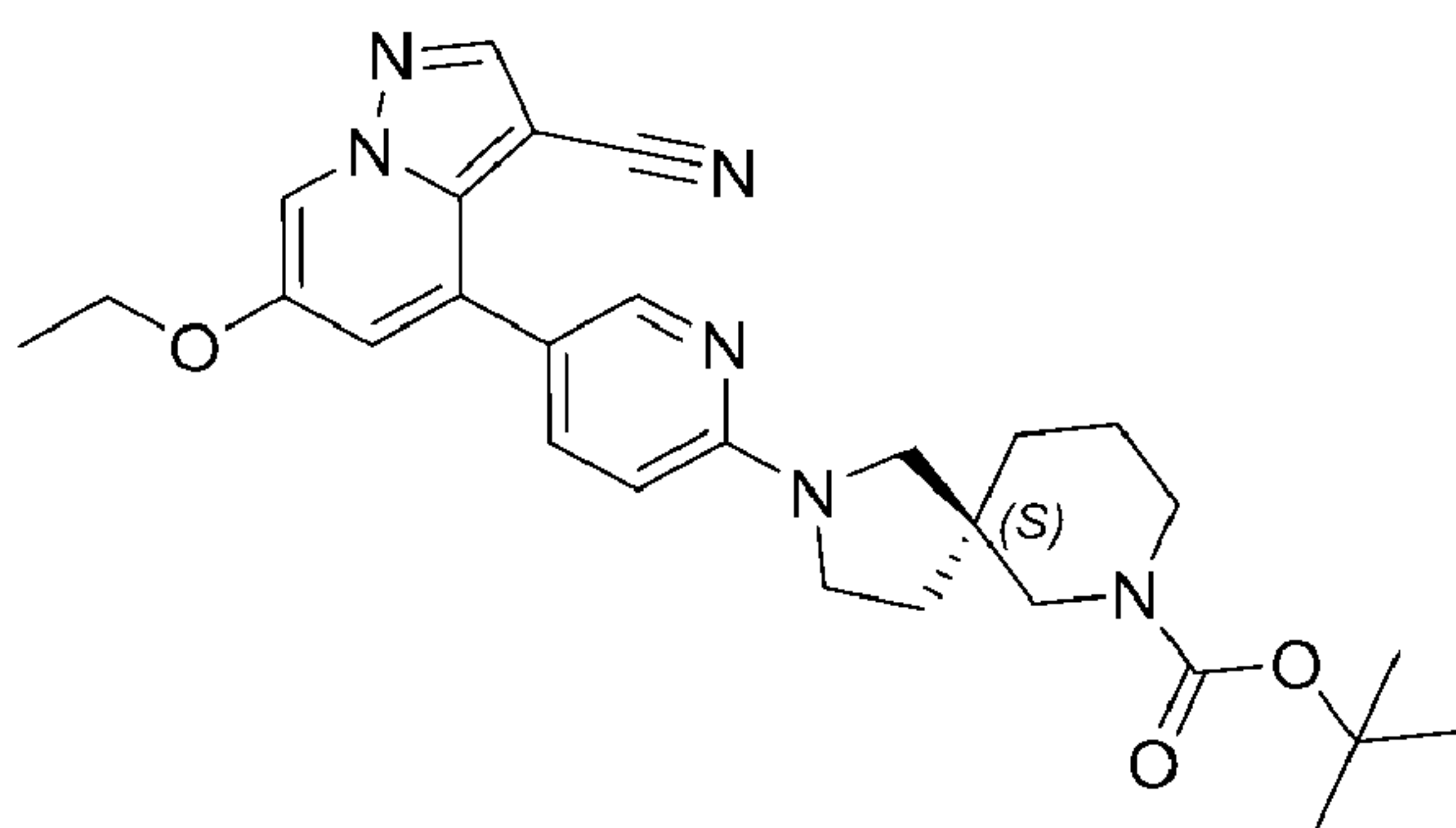
實例519



6-乙氧基-4-(6-(7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例518**；25 mg，0.053 mmol)、5-溴-2-甲氧基吡啶(10.21 μ L，0.07888 mmol)、KOtBu (29.50 mg，0.2629 mmol)、Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ (2.722 mg，0.002629 mmol)及X-phos (5.014 mg，0.01052 mmol)於甲苯(525.9 μ L)中的混合物用N_{2(g)}鼓泡30秒。在N_{2(g)}下密封反應容器之後，反應混合物在100℃攪拌26小時。冷卻至環境溫度後，真空濃縮反應混合物。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-50% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(14 mg，50%產率)。MS (apci) m/z = 510.2 (M+H)。

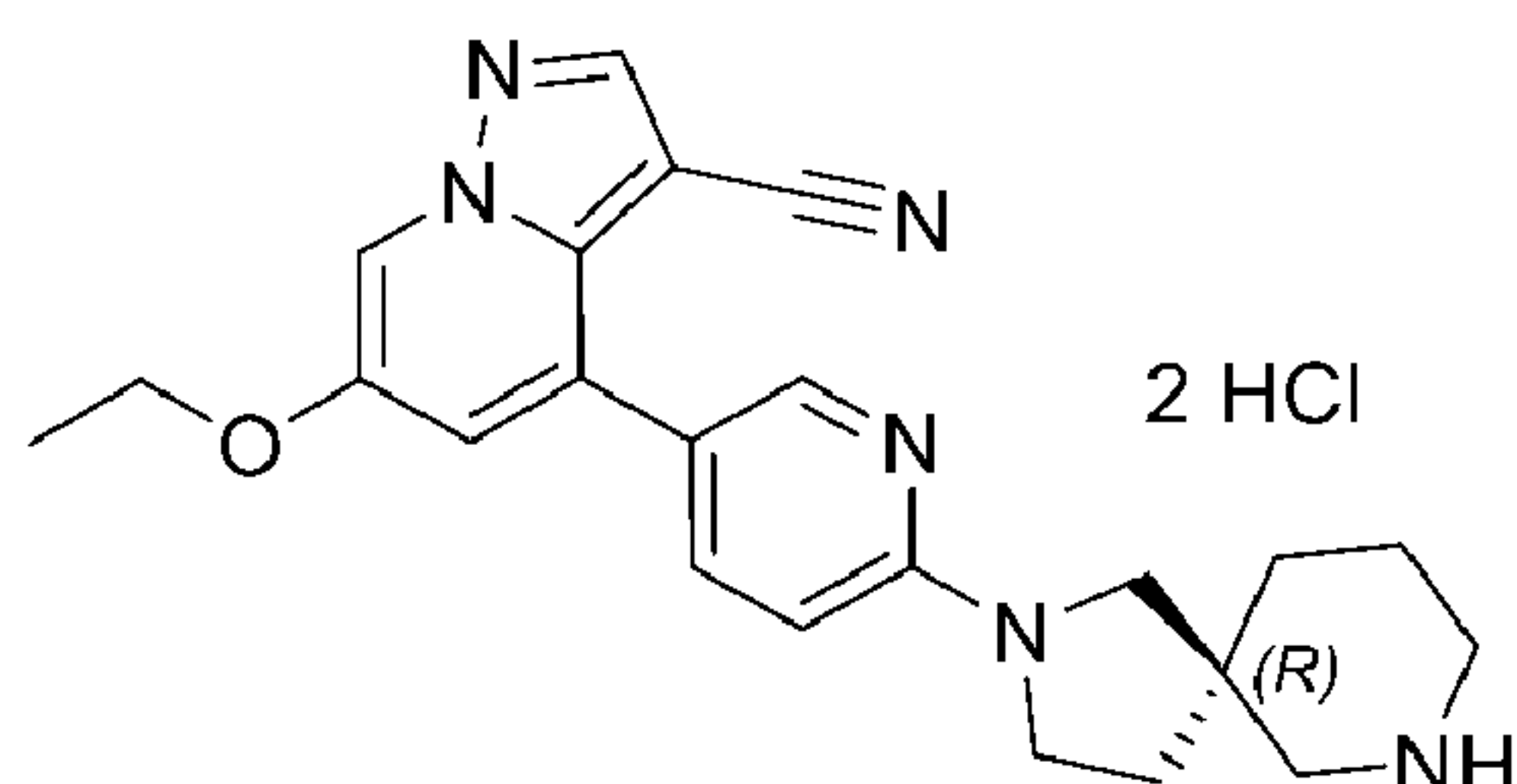
實例520



(S)-2-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯

6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6；108 mg，0.383 mmol)、(S)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯(購自WuXi AppTec，110 mg，0.459 mmol)及DIEA (200 μ L，1.15 mmol)於DMSO (957 μ L)中的漿液在90 $^{\circ}$ C攪拌3小時。引入額外的(S)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯(18 mg，0.075 mmol)。所得混合物在90 $^{\circ}$ C攪拌額外24小時。冷卻至環境溫度後，將反應混合物緩慢傾入水(8 mL)中。所得懸浮液在環境溫度下攪拌15分鐘且接著真空過濾。經分離的固體用水(3 x 5 mL)沖洗且在高真空下乾燥隔夜，純淨地得到標題化合物(166 mg，84%產率)。MS (apci) m/z = 503.2 (M+H)。

實例521

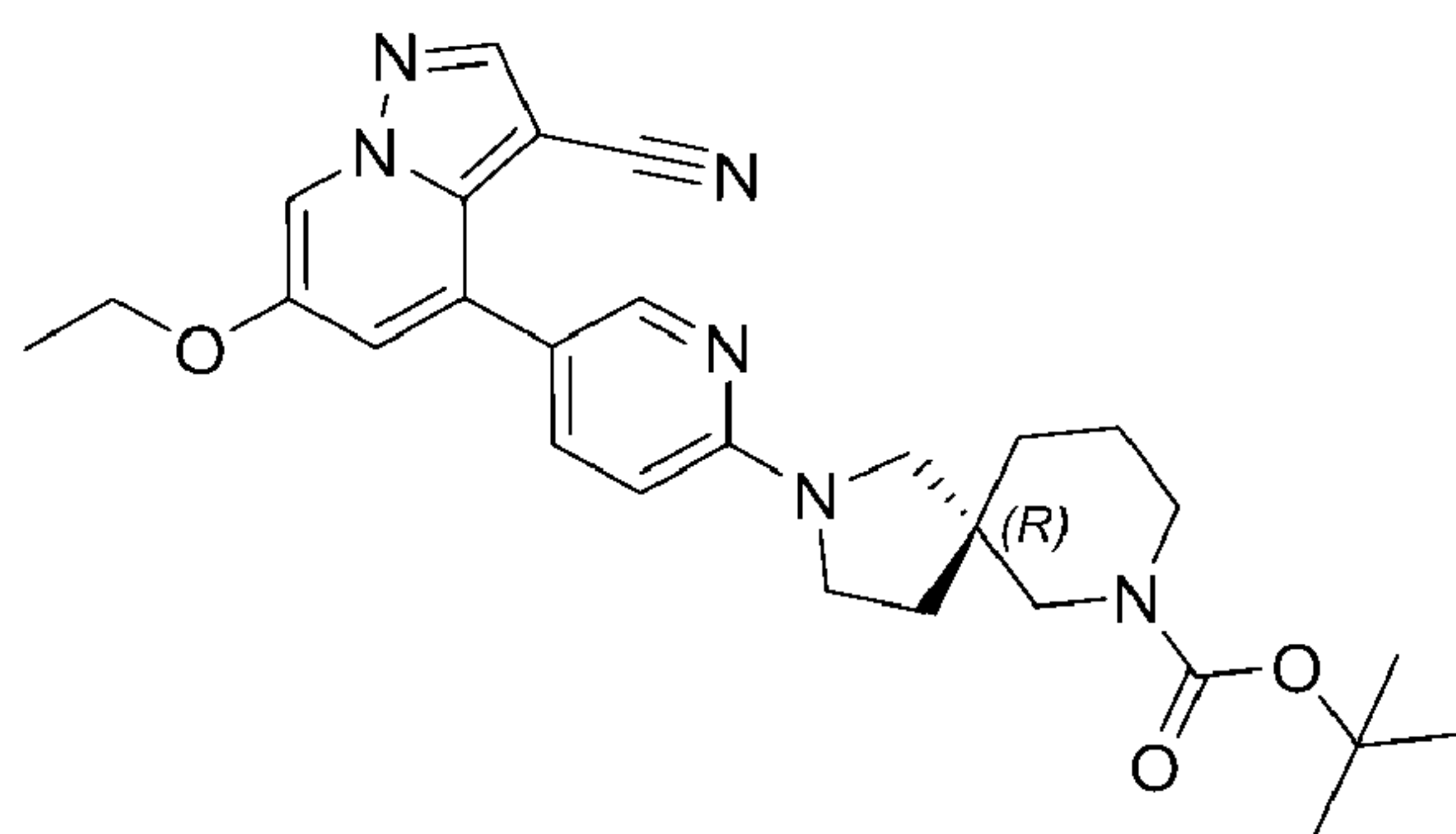


(R)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

方法A. (S)-2-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯(實例520；150 mg，0.298 mmol)於5-6 N HCl之iPrOH溶液(1.19 mL，5.97 mmol)中的溶液在環境溫度下攪拌2小時，隨後用EtOH (1 mL)稀釋。所得懸浮液攪拌15分鐘且接著真空過濾。經分離的固體依序用EtOH (3 x 200 μ L)及Et₂O (3 x 1 mL)沖洗且擱置一旁。濾液用MeOH稀釋且真空濃縮。將固體殘餘物與得自過濾之固體合併且在高真空下乾燥隔夜，純淨地得到標題化合物(141 mg，99%產率)。MS (apci) m/z = 403.2 (M+H)。

方法B. 將外消旋4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例518**；10 mg，0.021 mmol)分配於飽和 Na_2CO_3 (aq)與 CHCl_3 之間。相分離之後，將有機萃取物溶解於 $\text{MeOH}:\text{IPA}:\text{DIEA}$ (80:20:0.1)混合溶劑中，接著經受SFC對掌性HPLC (ChiralTech IA；5至70%溶劑A/溶劑B；溶劑A = $\text{MeOH}:\text{IPA}:\text{DIEA}/80:20:0.1$ ；溶劑B = CO_2)。將含有此對掌性分離峰1之溶離份分離，合併且真空濃縮，得到(R)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(3.5 mg，83%產率)。MS (apci) m/z = 403.2 (M+H)。藉由對自峰1收集之物質與根據方法A所製備之用於製備(R)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(3.5 mg，83%產率)之(R)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽進行對掌性HPLC比較來指定對掌性。

實例522

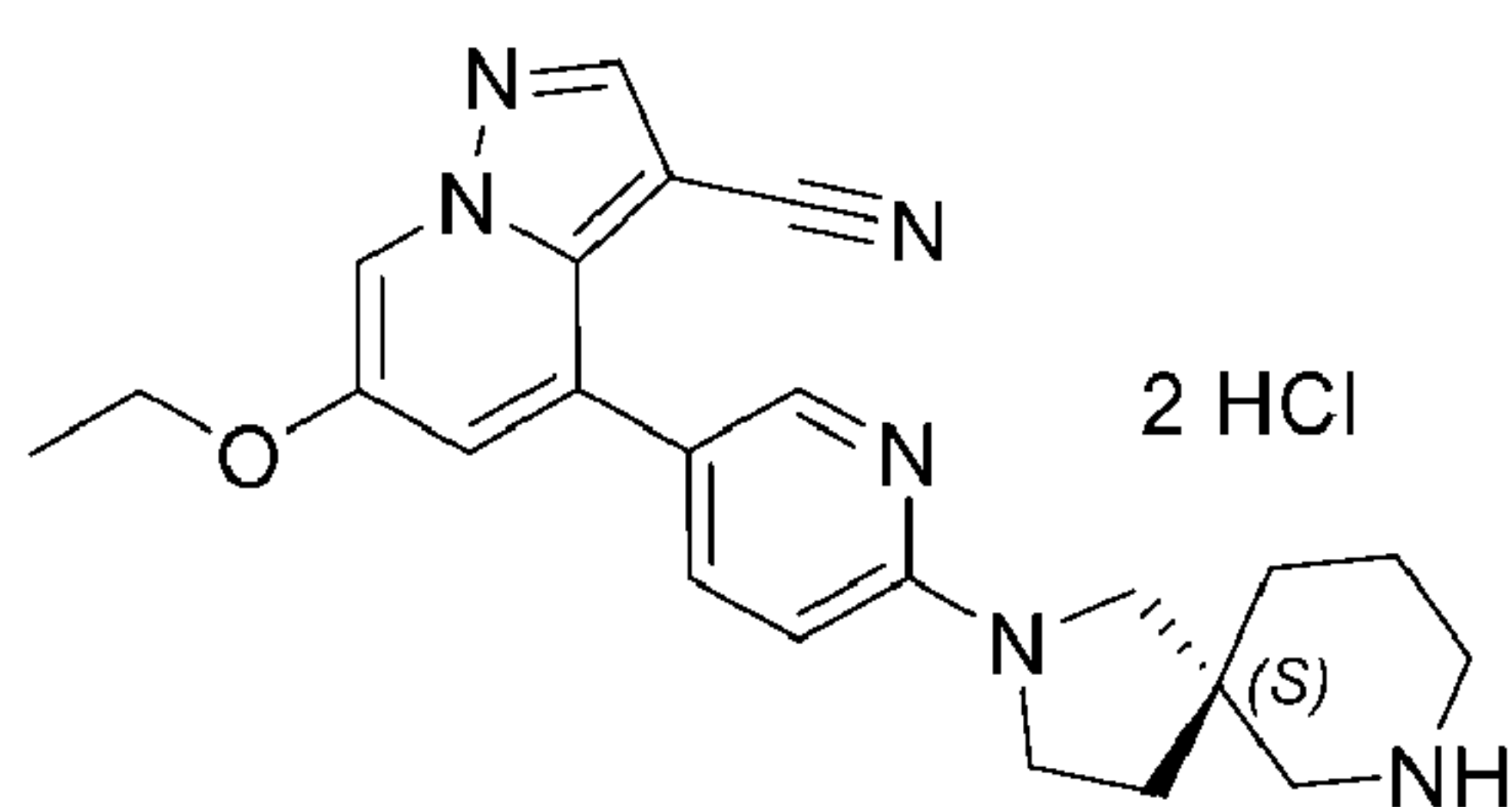


(R)-2-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯

6-乙氧基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P6；108 mg，0.383 mmol)、(R)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯(購自WuXi AppTec，110 mg，0.459 mmol)及DIEA (200 μL ，1.15 mmol)

於DMSO (957 μ L)中的漿液在90°C攪拌3小時。引入額外的(R)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯(18 mg, 0.075 mmol)。所得混合物在90°C攪拌額外24小時。冷卻至環境溫度後，將反應混合物緩慢傾入水(8 mL)中。所得懸浮液在環境溫度下攪拌2小時，隨後真空過濾。經分離的固體用水(3 x 5 mL)沖洗且接著在高真空下乾燥隔夜，純淨地得到標題化合物(180 mg, 93%產率)。MS (apci) m/z = 503.2 (M+H)。

實例523



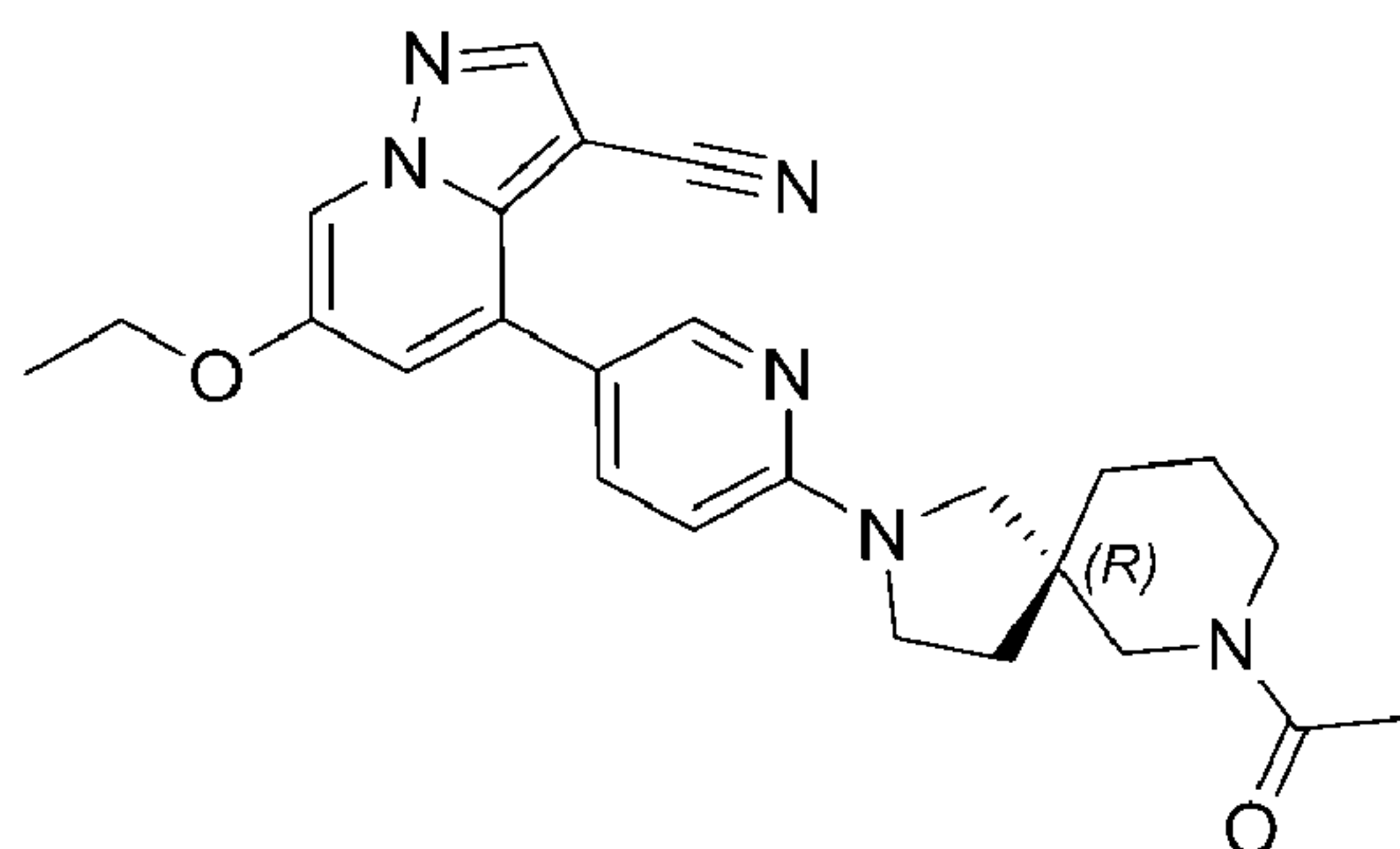
(S)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

方法A. (R)-2-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸第三丁酯(**實例522**; 160 mg, 0.318 mmol)於5-6 N HCl之iPrOH溶液(1.27 mL, 6.37 mmol)中的溶液在環境溫度下攪拌2小時，隨後用EtOH (1 mL)稀釋。所得懸浮液攪拌15分鐘且接著真空過濾。經分離的固體依序用EtOH (3 x 200 μ L)及Et₂O (3 x 1 mL)沖洗且擱置一旁。濾液用MeOH稀釋且真空濃縮。將固體殘餘物與得自過濾之固體合併且在高真空下乾燥隔夜，純淨地得到標題化合物(141 mg, 93%產率)。MS (apci) m/z = 403.2 (M+H)。

方法B. 將外消旋4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例518**; 10 mg, 0.021 mmol)分配於飽和Na₂CO_{3(aq)}與CHCl₃之間。相分離之後，將有機萃取物溶解於

MeOH:IPA:DIEA (80:20:0.1)混合溶劑中，接著經受SFC對掌性HPLC (ChiralTech IA；5至70%溶劑A/溶劑B；溶劑A = MeOH:IPA:DIEA/80:20:0.1；溶劑B = CO₂)。獨立地將含有此對掌性分離峰2之溶離份分離，合併且真空濃縮，得到(S)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(4 mg，94%產率)。MS (apci) m/z = 403.2 (M+H)。藉由對根據方法A所製備之用於製備(S)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈之物質進行對掌性HPLC比較來指定對掌性。

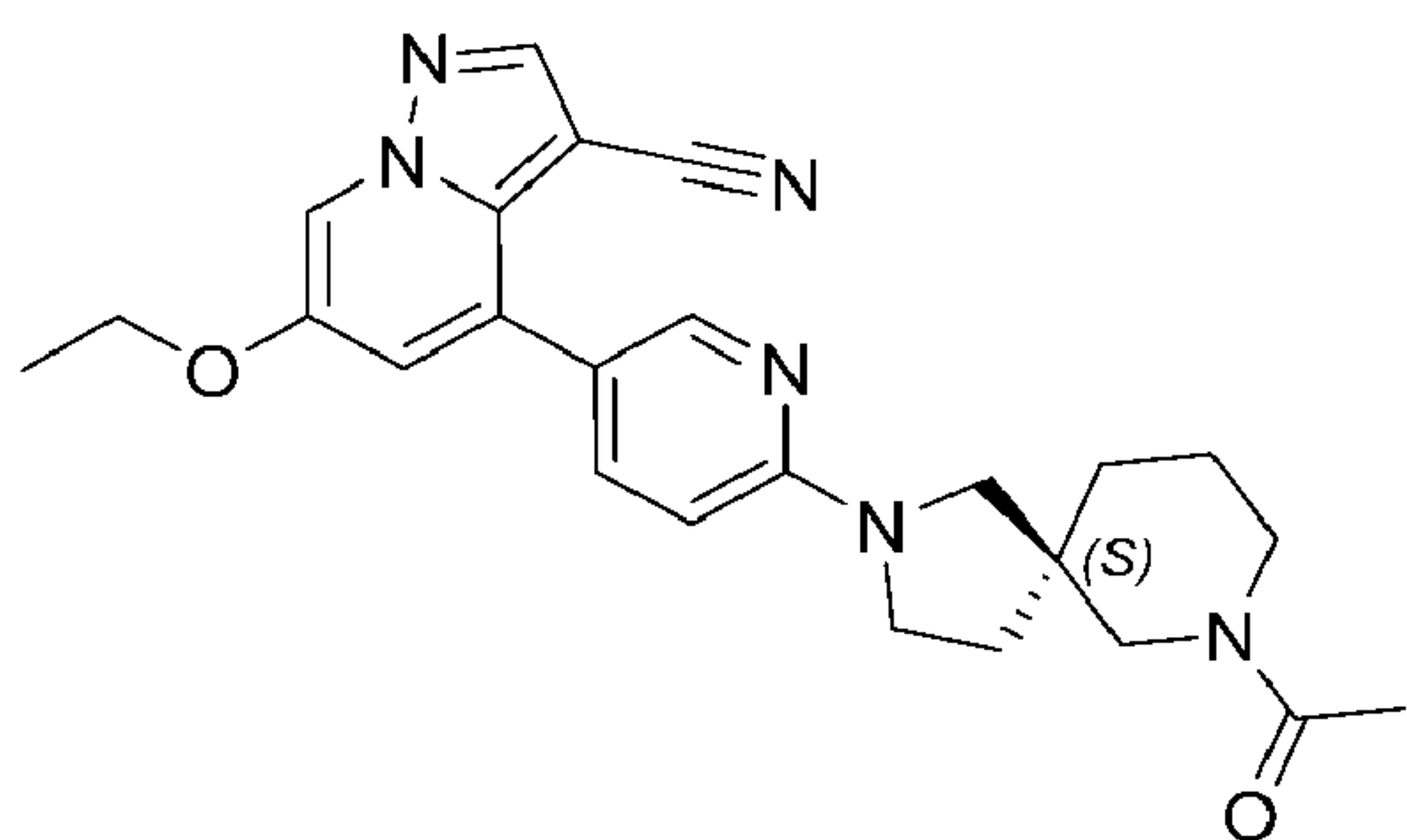
實例524



(R)-4-(6-(7-乙醯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例523**；5.7 mg，0.012 mmol)及乙醯氯(1.3 μL，0.018 mmol)於DCM (60 μL)中的混合物用DIEA (6.3 μL，0.036 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌30分鐘。混合物用DCM (1 mL)稀釋，接著依序用飽和NaHCO_{3(aq)}(1 mL)及水(1 mL)洗滌，經由PS玻璃料過濾且真空濃縮，得到標題化合物(2.5 mg，47%產率)。MS (apci) m/z = 445.2 (M+H)。

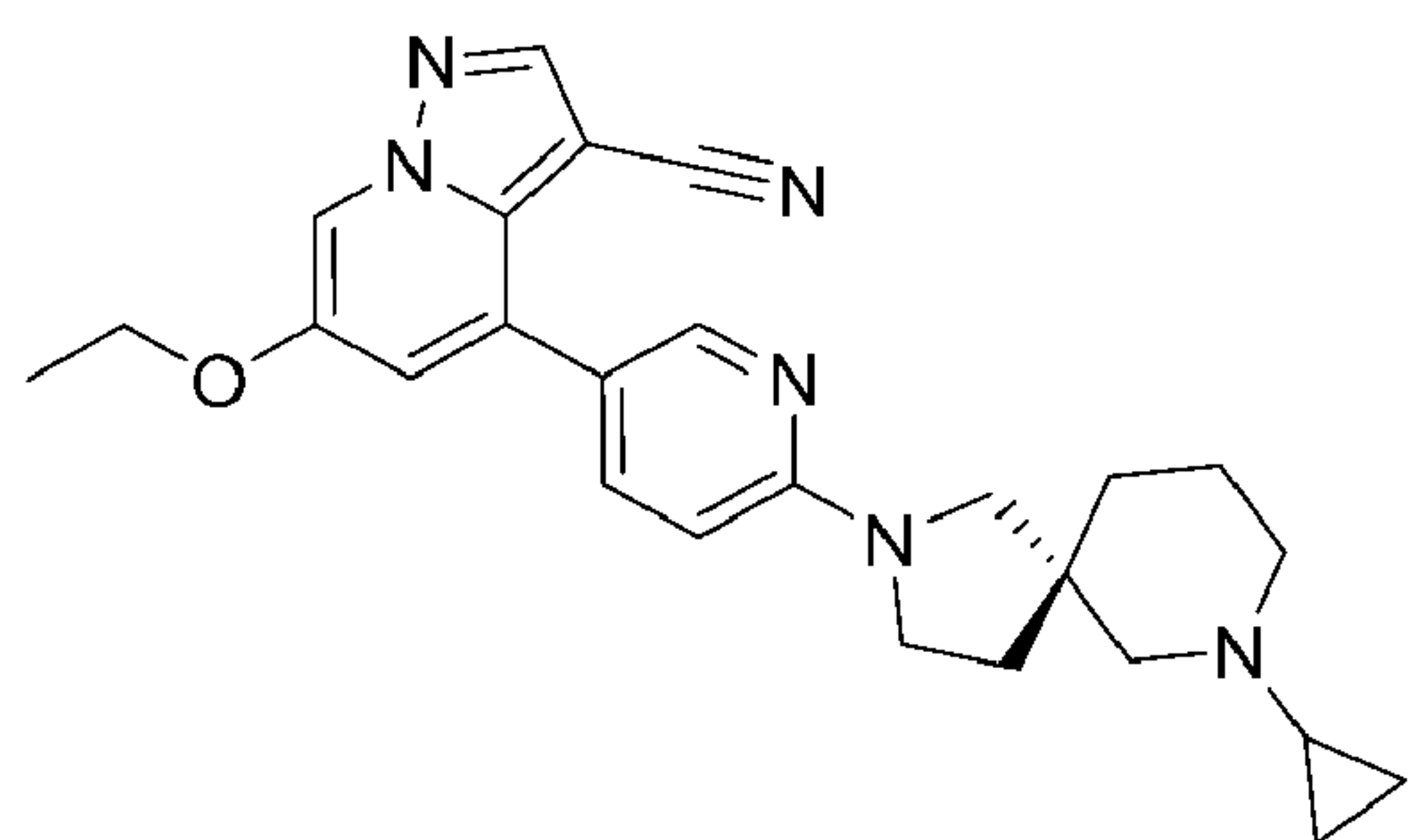
實例525



(S)-4-(6-(7-乙醯基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例521**；5.3 mg，0.011 mmol)及乙醯氯(1.2 μL，0.017 mmol)於DCM (56 μL)中的混合物用DIEA (5.8 μL，0.033 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌30分鐘。混合物用DCM (1 mL)稀釋，接著依序用飽和NaHCO_{3(aq)}(1 mL)及水(1 mL)洗滌，經由PS玻璃料過濾且真空濃縮，得到標題化合物(1.6 mg，32%產率)。MS (apci) m/z = 445.2 (M+H)。

實例526

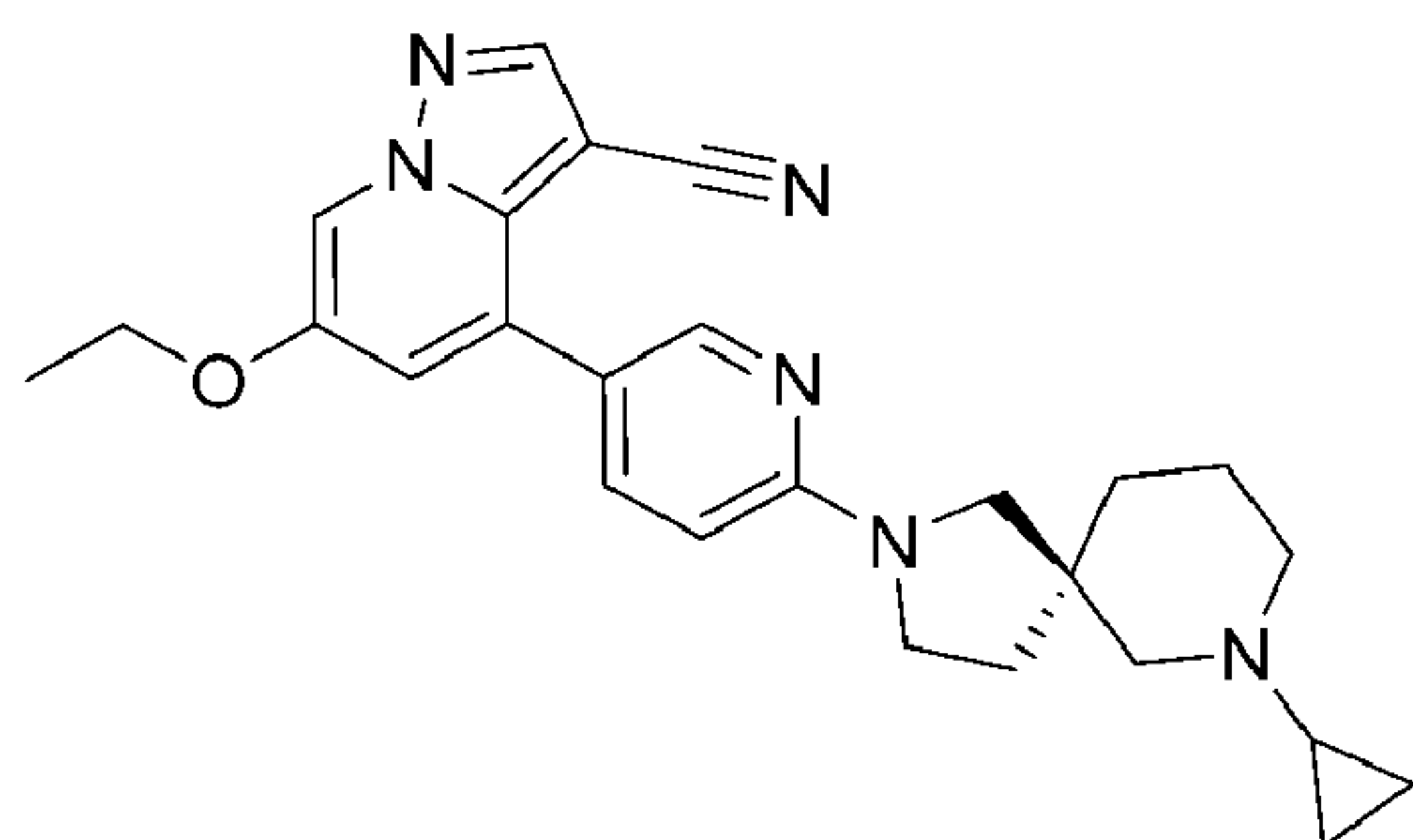


(S)-4-(6-(7-環丙基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例523**；25 mg，0.0526 mmol)、(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(52.9 μL，0.263 mmol)、乾燥4Å分子篩及乙酸

(63.2 μL , 1.05 mmol)於MeOH (526 μL)中的混合物在環境溫度下攪拌5分鐘，隨後引入 NaBH_3CN (19.8 mg , 0.316 mmol)。所得混合物在50°C攪拌27小時，接著冷卻至環境溫度且過濾。濾液直接藉由C18逆相層析(5至50% ACN/水)純化，得到標題化合物(9.7 mg , 42%產率)。MS (apci) $m/z = 443.2$ (M+H)。

實例527

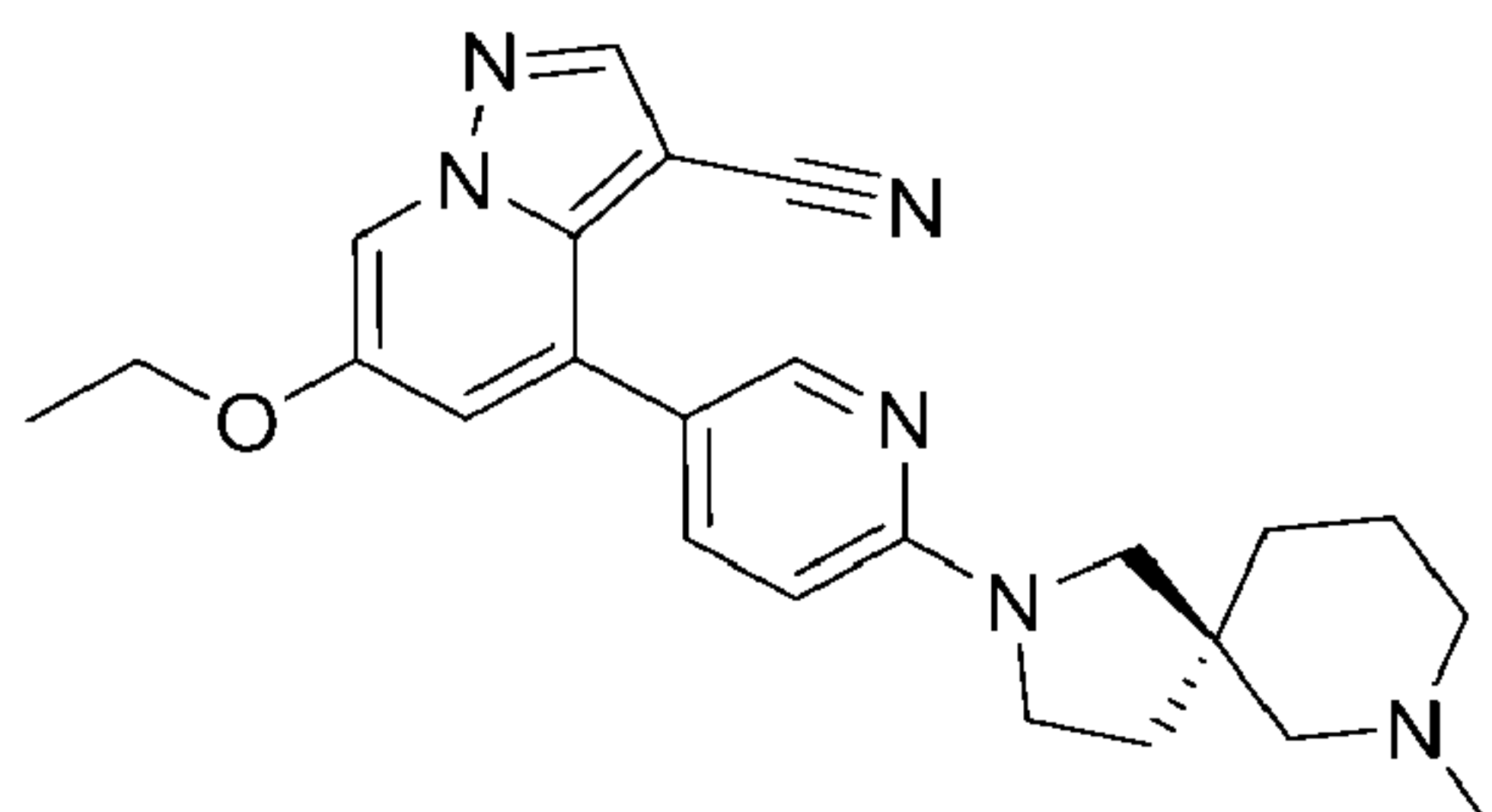


(R)-4-(6-(7-環丙基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例521；10 mg , 0.025 mmol)於DCM (1 mL)中的溶液依序用(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(20 μL , 0.099 mmol)及 NaBH_3CN (3.1 mg , 0.050 mmol)處理。在環境溫度下攪拌隔夜之後，反應混合物依序用乙酸(14 μL , 0.25 mmol)及 $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (13 mg , 0.050 mmol)處理。攪拌反應混合物3天，隨後依序引入額外的(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(20 μL , 0.099 mmol)及 NaBH_3CN (3.1 mg , 0.050 mmol)。攪拌混合物額外2天時段，隨後添加乾燥分子篩(20 mg)。混合物在環境溫度下攪拌最後24小時時段。過濾所得懸浮液，且固體用DCM (2 x 2 mL)洗滌。DCM濾液在PS玻璃料中用1 N $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (1 mL)洗滌，接著真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用0-60% ACN/水作為梯度溶離

劑)純化，得到標題化合物(1.3 mg，12%產率)。MS (apci) m/z = 443.2 (M+H)。

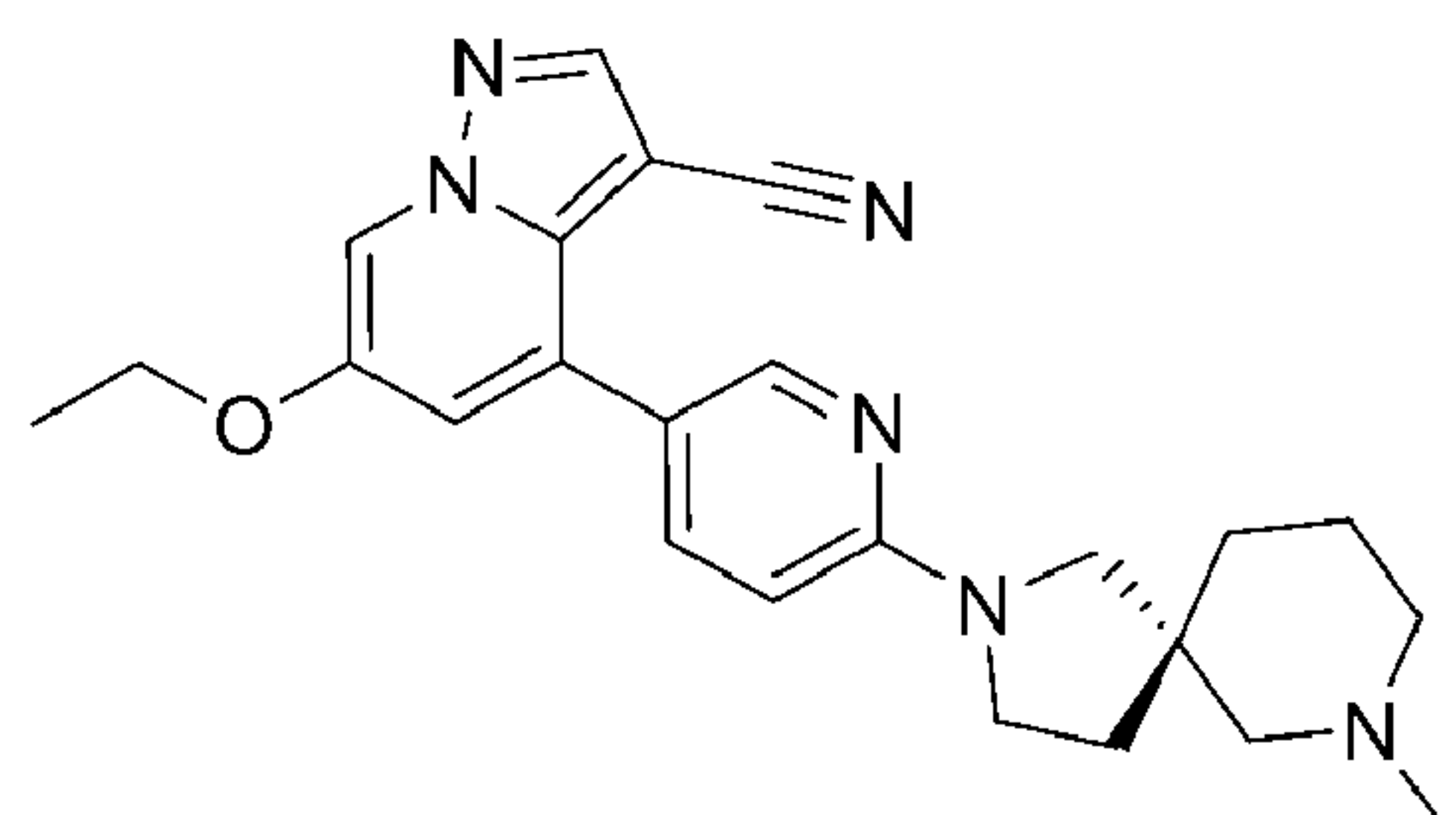
實例528



(R)-6-乙氧基-4-(6-(7-甲基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(R)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例521**；20 mg，0.042 mmol)及甲醛(37 wt.%於水中；31.52 μ L，0.4207 mmol)於DCM (210.3 μ L)中的混合物用NaBH(AcO)₃ (178.3 mg，0.8414 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌10分鐘。使反應混合物分配於EtOAc (1 mL)與2 M NaOH_(aq)(1 mL)之間。相分離之後，真空濃縮有機萃取物。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-40% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(9.6 mg，55%產率)。MS (apci) m/z = 417.2 (M+H)。

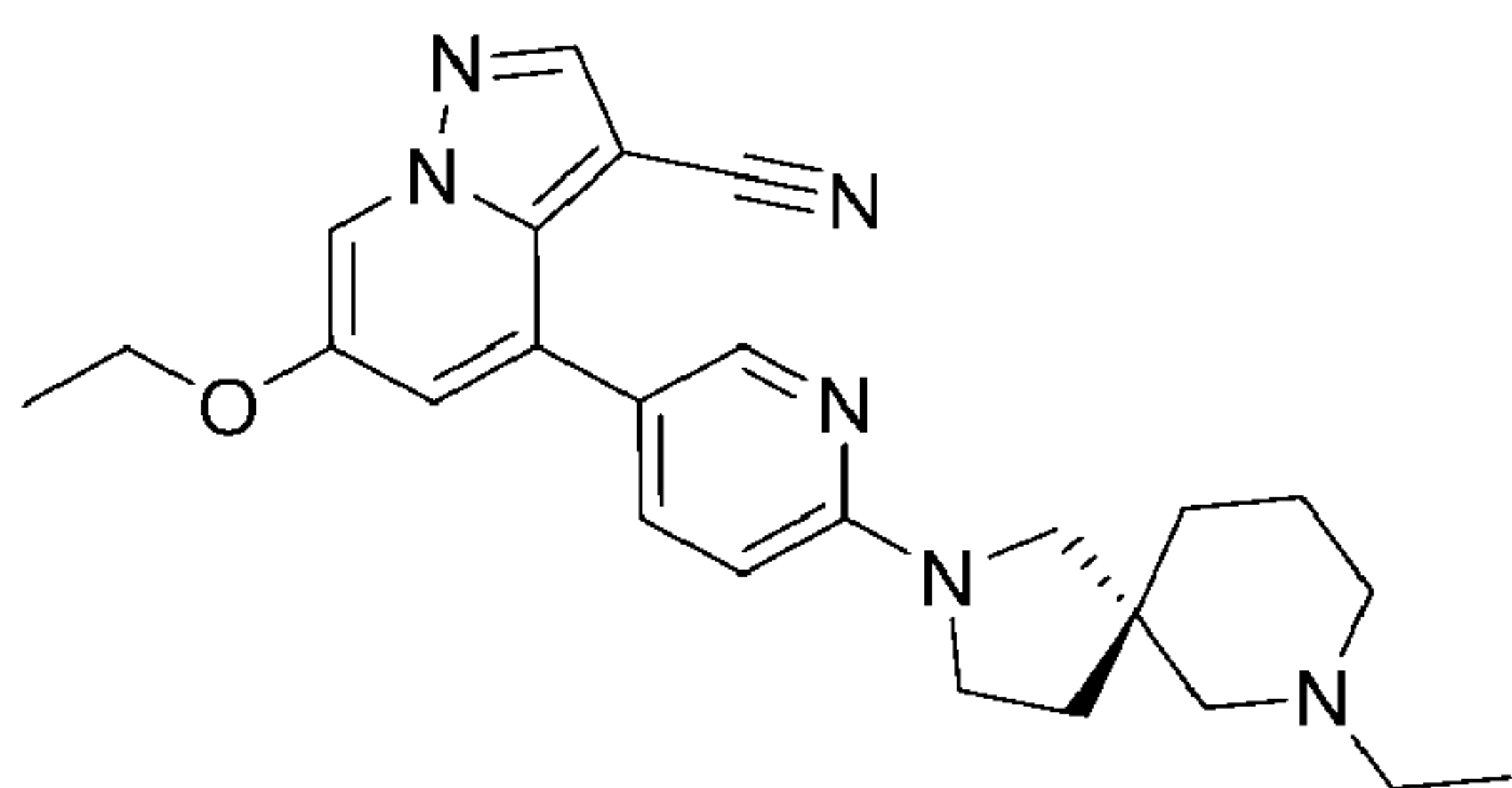
實例529



(S)-6-乙氧基-4-(6-(7-甲基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

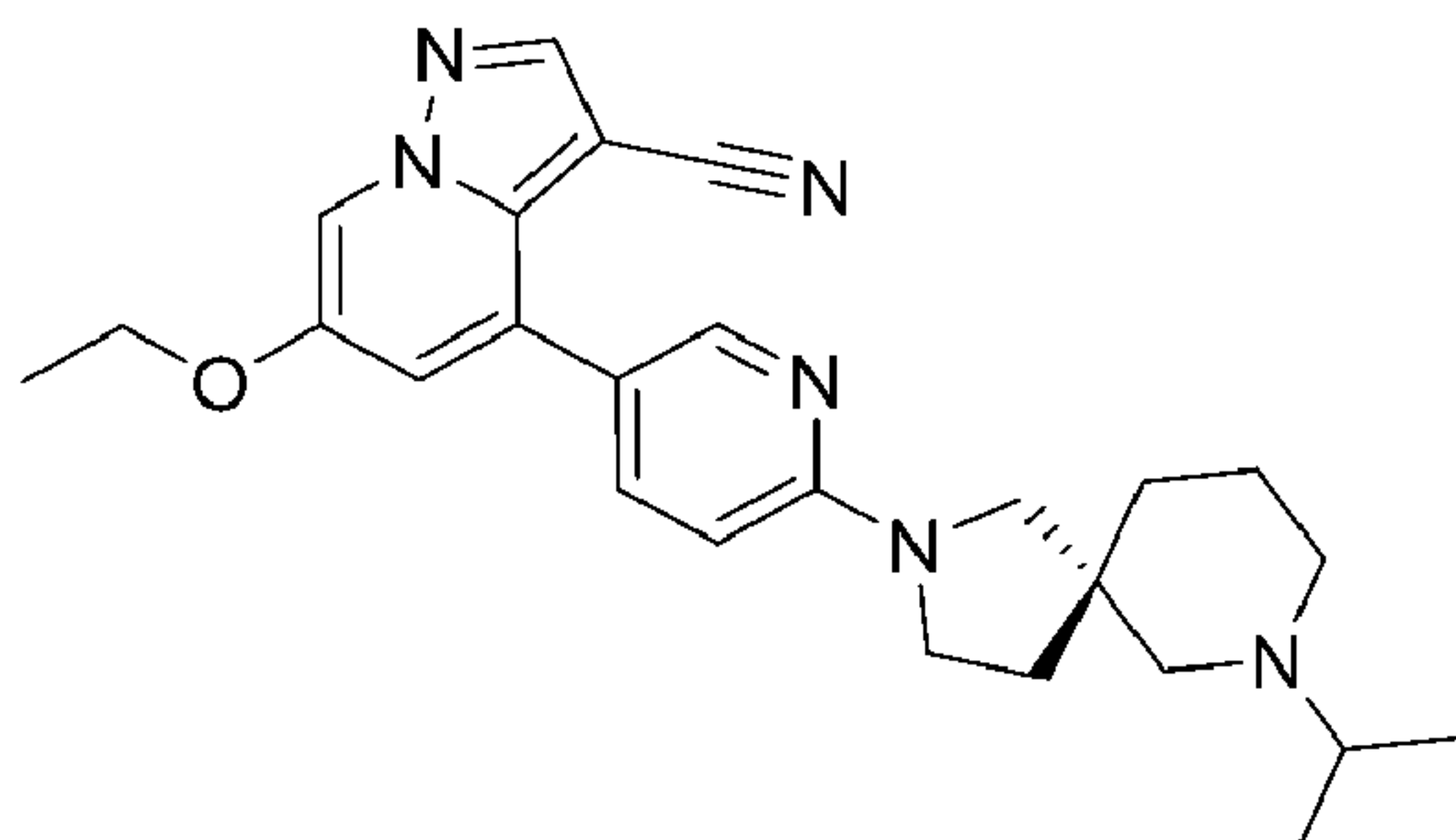
((S)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例523**；15 mg，0.032 mmol)及甲醛(37 wt.%於水中；23.7 μ L，0.316 mmol)於DCM (158 μ L)中的混合物用NaBH(AcO)₃ (134 mg，0.631 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌10分鐘。使反應混合物分配於EtOAc (1 mL)與2 M NaOH_(aq)(1 mL)之間。相分離之後，水相用額外EtOAc (1 mL)反萃取。合併有機萃取物且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(13 mg，99%產率)。MS (apci) m/z = 417.25 (M+H)。

實例530



(S)-6-乙氧基-4-(6-(7-乙基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

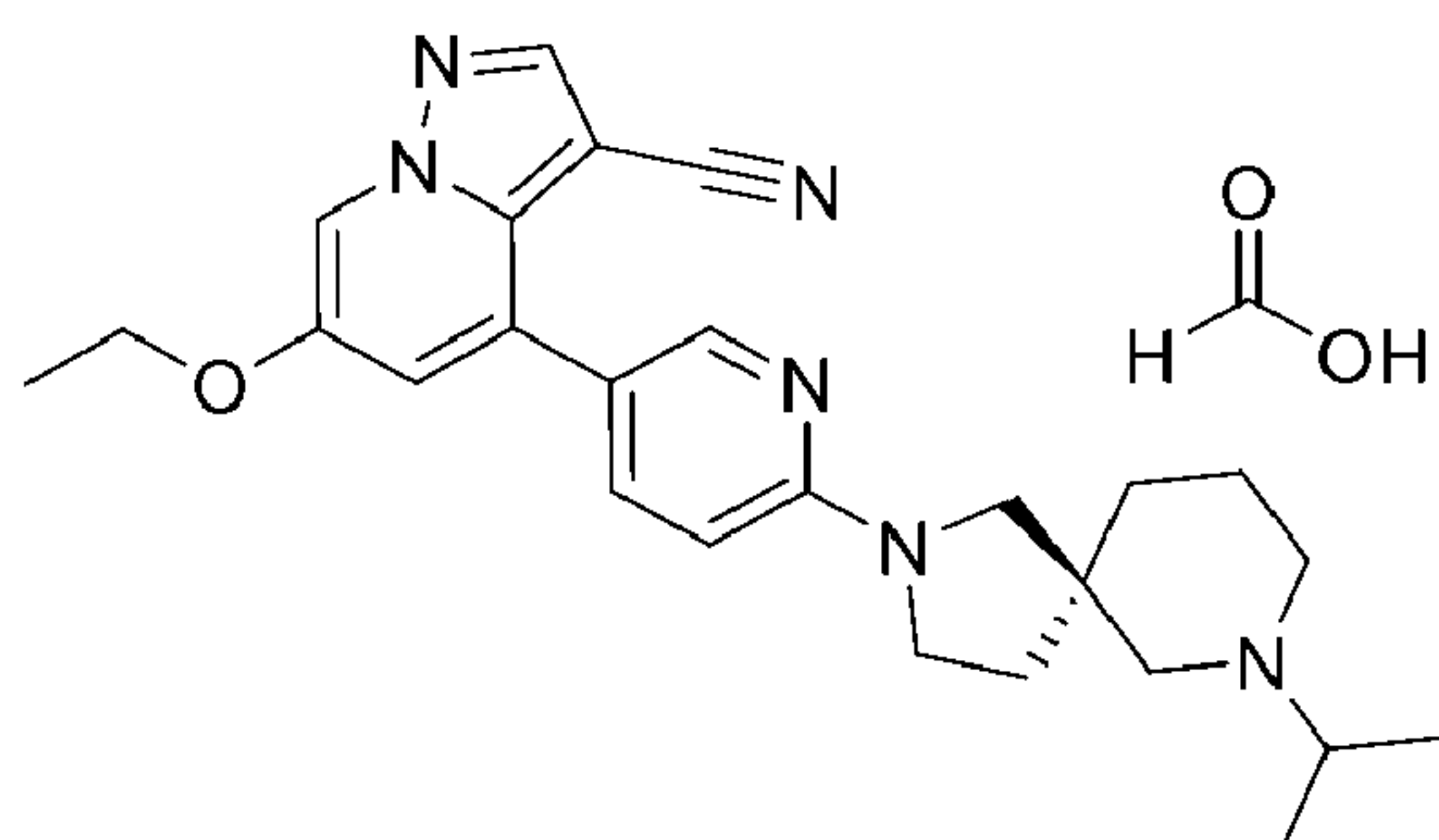
((S)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例523**；15 mg，0.032 mmol)與乙醛(7.5 mg，0.063 mmol)於DCM (158 μ L)中的混合物用NaBH(AcO)₃ (40 mg，0.19 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。使反應混合物分配於EtOAc (1 mL)與2 M NaOH_(aq)(1 mL)之間。相分離之後，水相用額外EtOAc (1 mL)反萃取。合併有機萃取物且真空濃縮。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-60% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(8.5 mg，63%產率)。MS (apci) m/z = 431.2 (M+H)。

實例531

(S)-6-乙氧基-4-(6-(7-異丙基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)

吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(S)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例523**；15 mg，0.032 mmol)及2-碘丙烷(5.90 mg，0.0347 mmol)於DCM (158 μ L)中的混合物用DIEA (5.50 μ L，0.0316 mmol)處理，接著密封反應容器。在50 $^{\circ}$ C攪拌反應混合物18小時。引入額外的2-碘丙烷(一滴)及DIEA (一滴)，將容器再密封，且混合物在50 $^{\circ}$ C攪拌額外2小時。冷卻至環境溫度後，混合物直接藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(10.3 mg，73%產率)。MS (apci) m/z = 445.3 (M+H)。

實例532

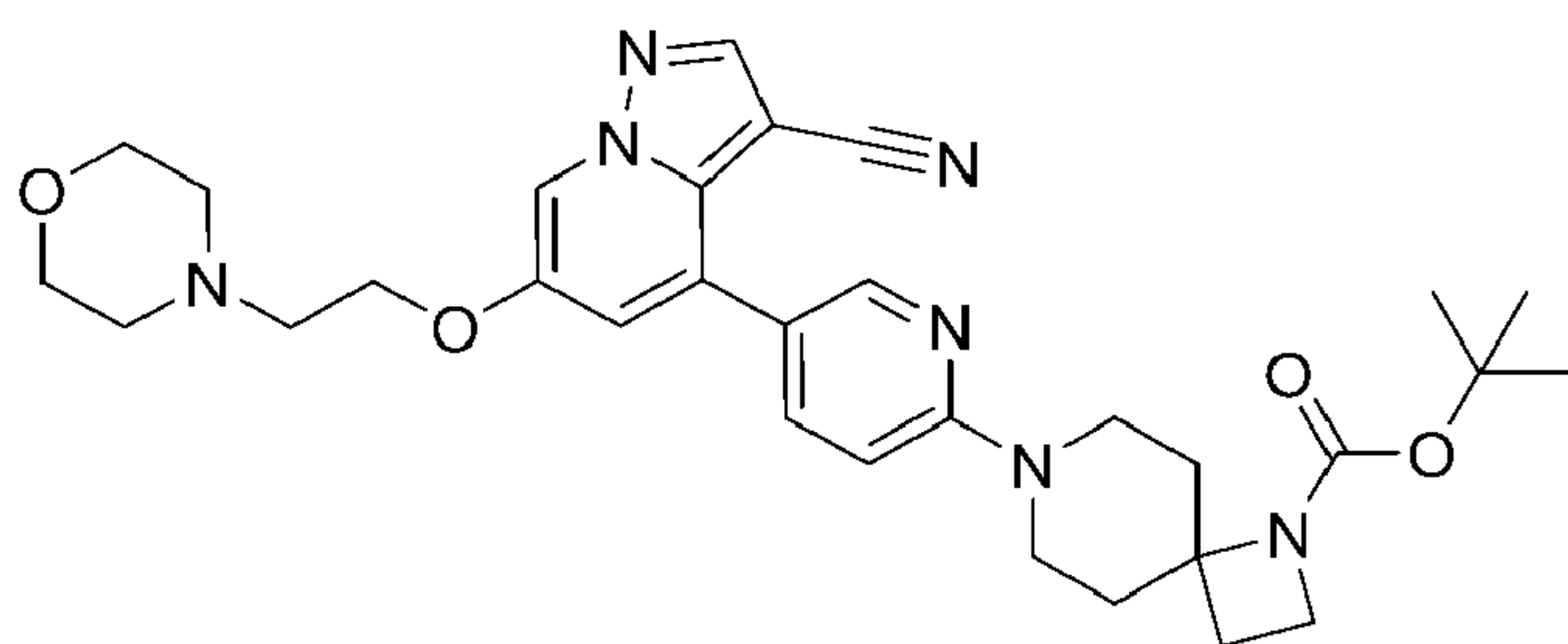
(R)-6-乙氧基-4-(6-(7-異丙基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)

吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈甲酸鹽

(R)-4-(6-(2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例521**；15 mg，0.032 mmol)及2-碘丙烷

(5.9 mg, 0.035 mmol)於DCM (158 μ L)中的混合物用DIEA (16 μ L, 0.035 mmol)處理，接著密封反應容器。在環境溫度下攪拌反應混合物18小時。引入額外的2-碘丙烷(一滴)及DIEA (一滴)，將容器再密封，且混合物在50 $^{\circ}$ C攪拌2小時。冷卻至環境溫度後，混合物直接藉由C18逆相層析(使用5-40% ACN/具有0.1%甲酸之水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(6.7 mg, 48%產率)。MS (apci) m/z = 445.3 (M+H)。

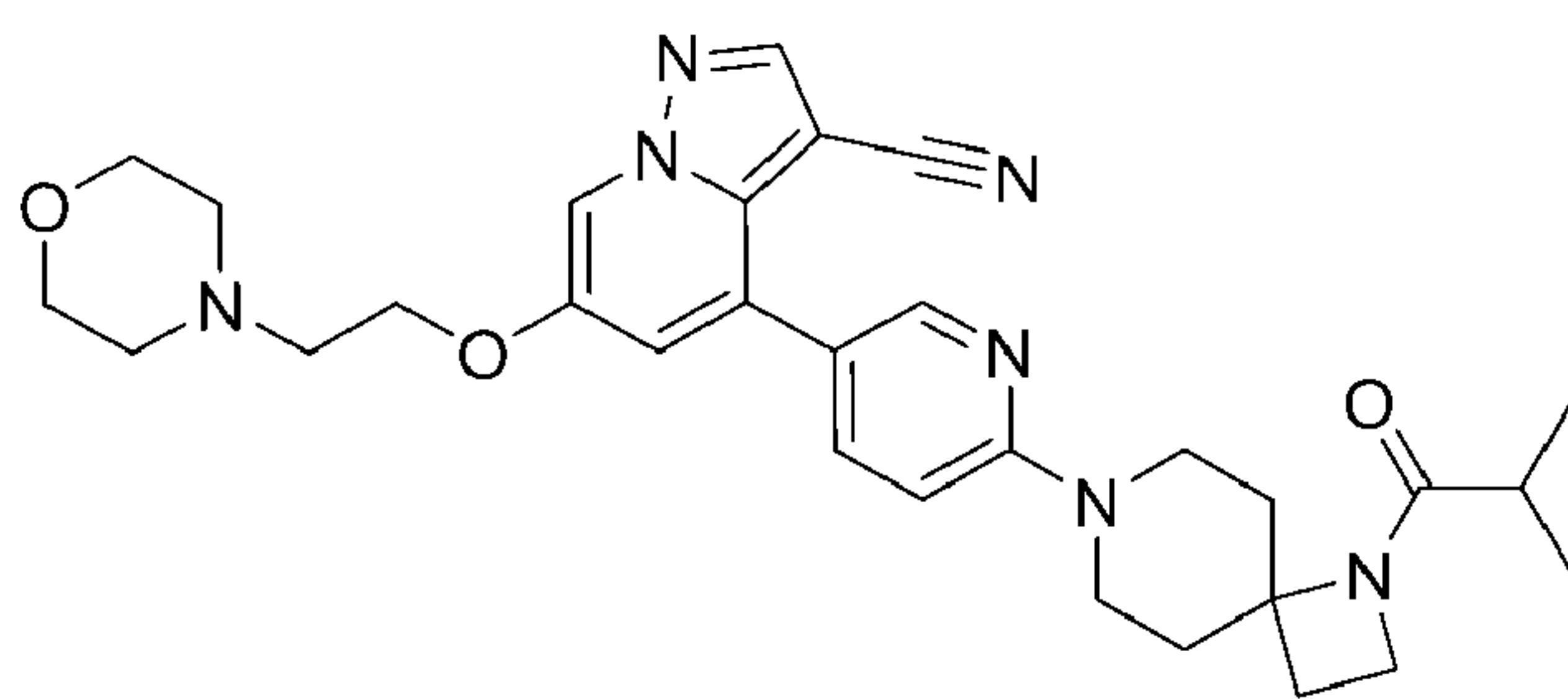
實例533



7-(5-(3-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯

4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P95; 400 mg, 1.09 mmol)於DMSO (2.5 mL)中的懸浮液用DIEA (570.5 μ L, 3.266 mmol)及1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯(345.0 mg, 1.524 mmol)處理，且接著在90 $^{\circ}$ C攪拌17小時。冷卻至環境溫度後，所得懸浮液用水(10 mL)稀釋，在環境溫度下攪拌1小時且接著過濾。經分離的固體用水沖洗且在高真空下乾燥隔夜，純淨地得到標題化合物(650.6 mg, 定量產量)。MS (apci) m/z = 574.3 (M+H)。

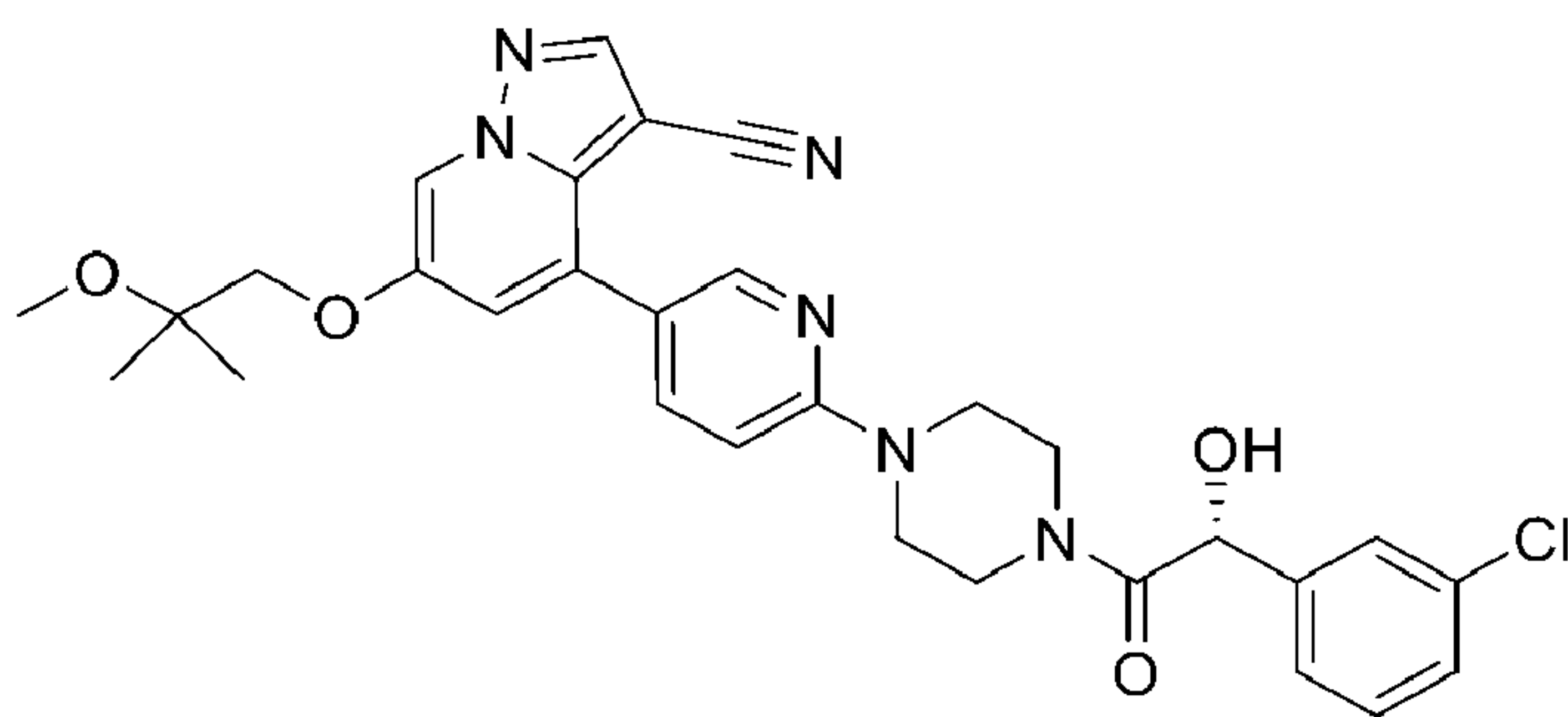
實例534



4-(6-(1-異丁醯基-1,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(1,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**中間物P96**；25 mg，0.046 mmol)於DMA (500 μ L)中的溶液依序用DIEA (23.9 μ L，0.137 mmol)、異丁酸(6.36 μ L，0.0686 mmol)及HATU (26.1 mg，0.0686 mmol)處理。反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。所得懸浮液用水稀釋以溶解沈澱物，且溶液直接藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(10.4 mg，42%產率)。MS (apci) m/z = 544.3 (M+H)。

實例535

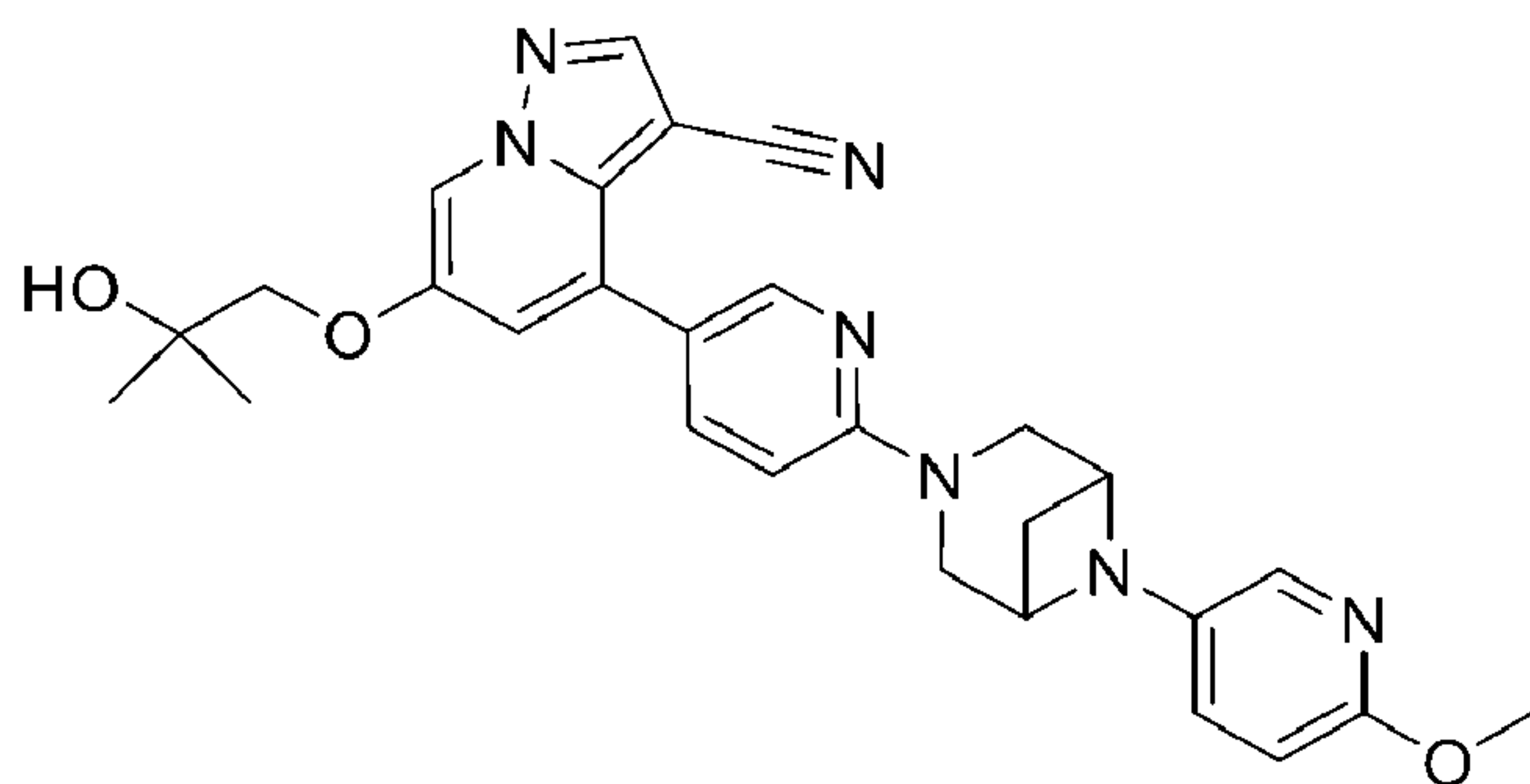


(R)-4-(6-(4-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(**實例246**；25 mg，0.052 mmol)及(R)-2-(3-氯苯基)-2-羥基乙酸(10 mg，0.052 mmol)於DCM (520 μ L)中的溶液依序用DIEA (55 μ L，0.313 mmol)及HATU (22 mg，0.057 mmol)處理，接著在

環境溫度下攪拌16小時。所得混合物用水(20 mL)稀釋，且用DCM (3×20 mL)萃取。合併有機萃取物且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-100% 丙酮/己烷作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(27 mg，42%產率)。MS (apci) $m/z = 575.2$ (M+H)。

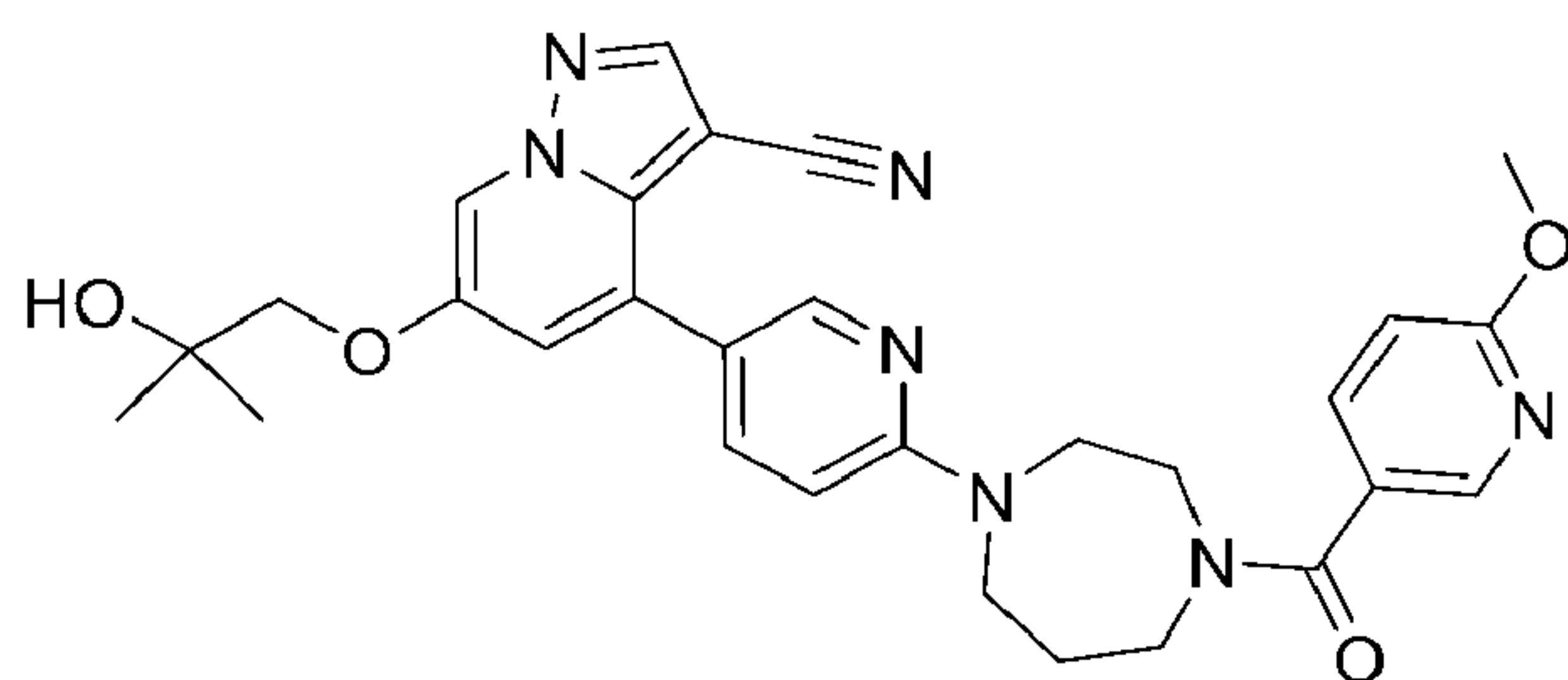
實例536



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物P43；100 mg，0.210 mmol)、5-溴-2-甲氧基吡啶(40.66 μL ，0.3142 mmol)、KOtBu (117.5 mg，1.047 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (10.84 mg，0.01047 mmol)及X-phos (19.97 mg，0.04189 mmol)於甲苯(1047 μL)中的混合物用 $\text{N}_2(\text{g})$ 鼓泡30秒。在 $\text{N}_2(\text{g})$ 下密封容器之後，反應混合物在100℃攪拌90分鐘。冷卻至環境溫度後，使反應混合物分配於DCM (10 mL)與水(10 mL)之間。相分離之後，水性萃取物用額外的DCM (3 x 5 mL)洗滌。合併有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮。所得粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用5-55% ACN/水，且再次使用5-45% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(4 mg，4%產率)。MS (apci) $m/z = 512.2$ (M+H)。

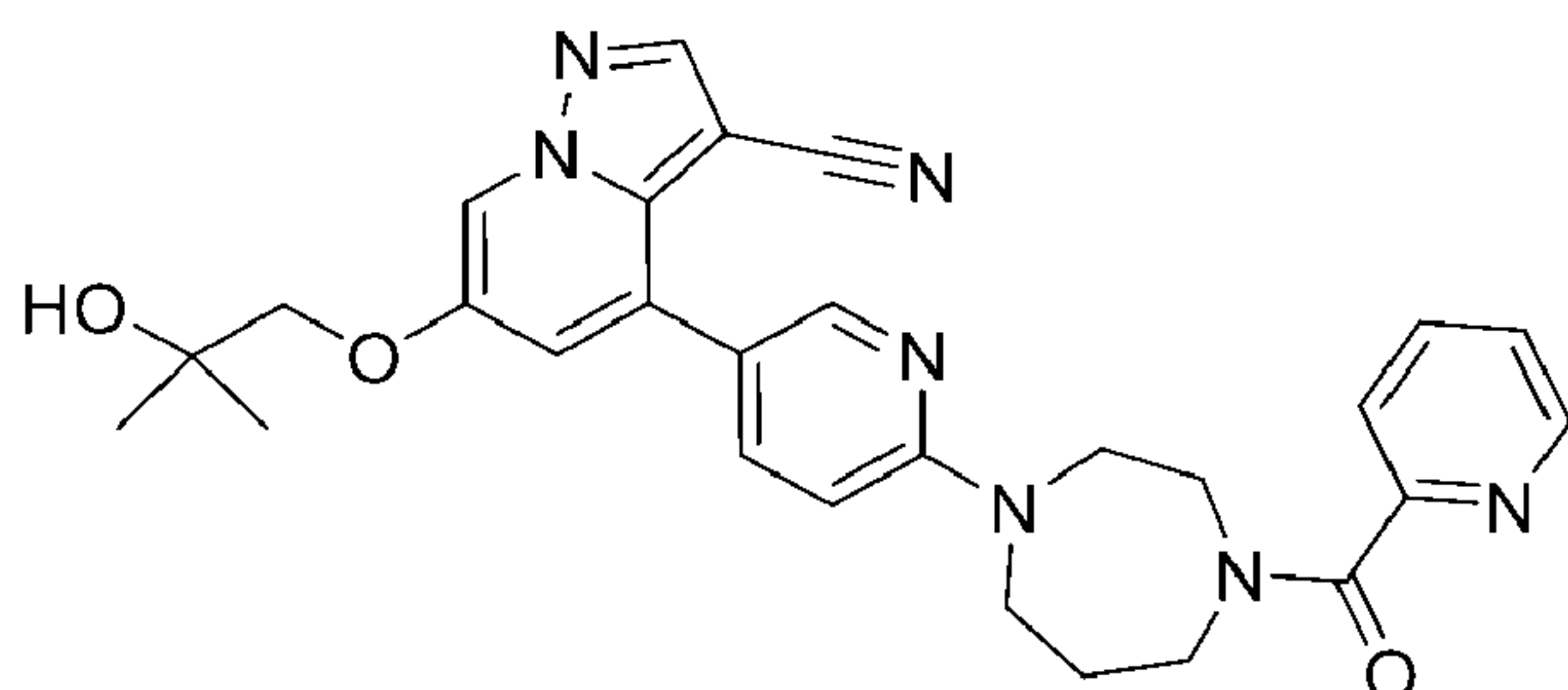
實例537



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-(6-甲氧基菸鹼醯基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物P98；50 mg，0.0788 mmol)、DIEA (68.6 μ L，0.394 mmol)、HATU (89.9 mg，0.236 mmol)及6-甲氧基菸鹼酸(36.2 mg，0.236 mmol)於DMF (500 μ L)中的混合物在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物用額外的DIEA (50 μ L，0.287 mmol)、6-甲氧基菸鹼酸(30 mg，0.196 mmol)及HATU (50 mg，0.131 mmol)處理且在環境溫度下攪拌額外5小時。反應混合物用DCM稀釋，且用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ 淬滅。相分離之後，水性萃取物用額外的DCM洗滌(3次)。合併之有機萃取物接著經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-20% MeOH [1% NH_4OH]/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(42.7 mg，定量產量)。MS (apci) $m/z = 542.3$ (M+H)。

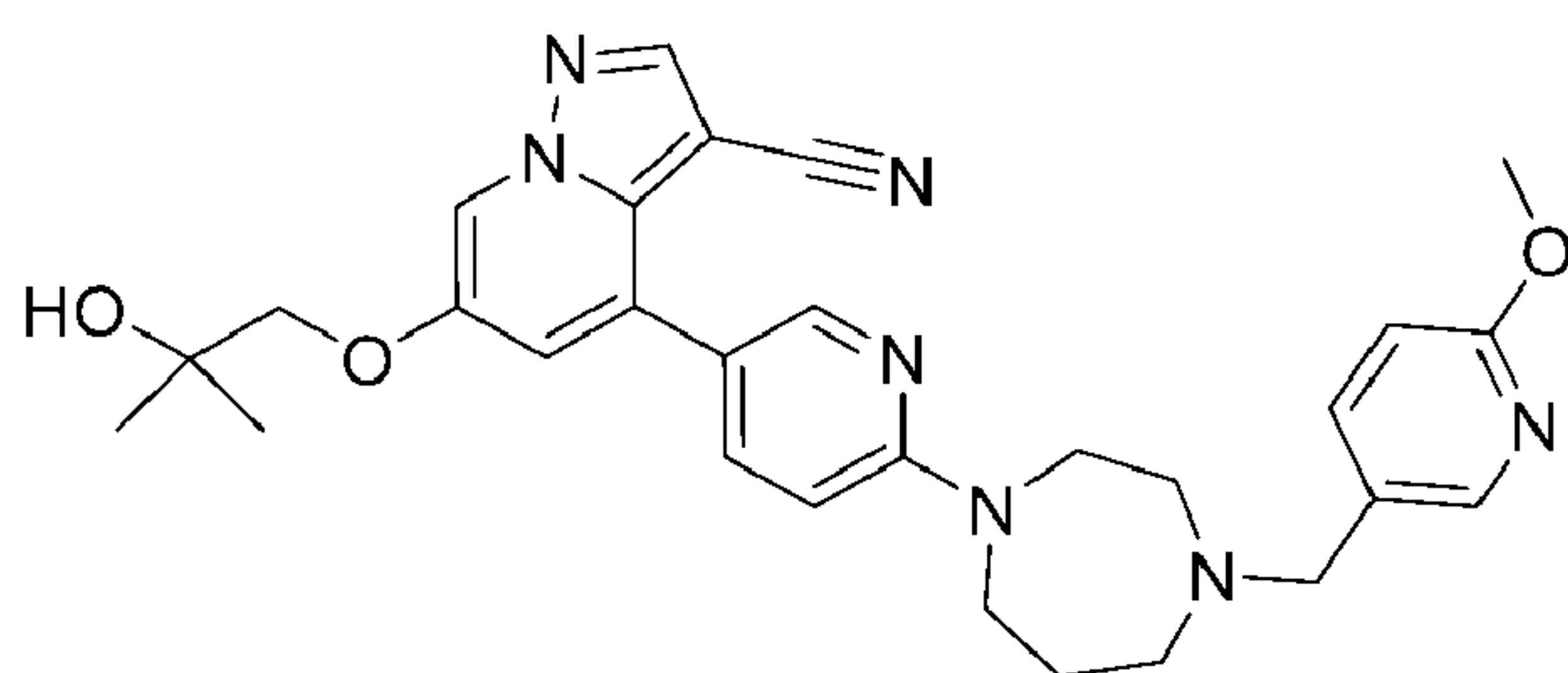
實例538



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-甲基吡啶鹽基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(37.5 mg, 93%產率)係使用與針對(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-(6-甲氧基菸鹼鹽基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例537**)所述類似的程序、用吡啶甲酸置換6-甲氧基菸鹼酸來製備。MS (apci) m/z = 512.25 (M+H)。

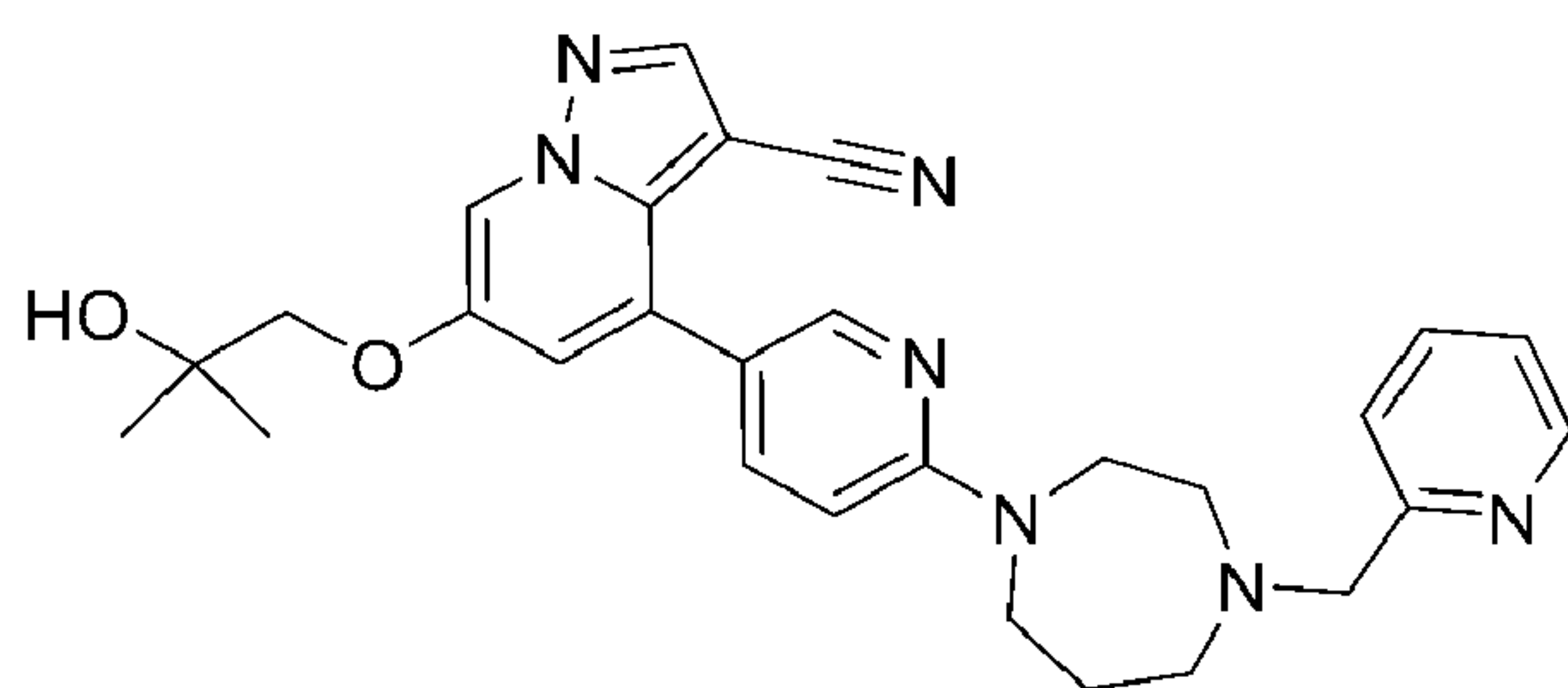
實例539



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P98**; 50 mg, 0.0788 mmol)、TEA (54.9 μ L, 0.394 mmol)、NaBH(AcO)₃ (50.1 mg, 0.236 mmol)及6-甲氧基菸鹼醛(32.4 mg, 0.236 mmol)於DMF (500 μ L)中的混合物在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物用DCM稀釋，且用飽和NH₄Cl_(aq)淬滅。相分離之後，水性萃取物用額外的DCM洗滌(3次)。合併之有機萃取物接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(使用0-20% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(33.8 mg, 81%產率)。MS (apci) m/z = 528.3 (M+H)。

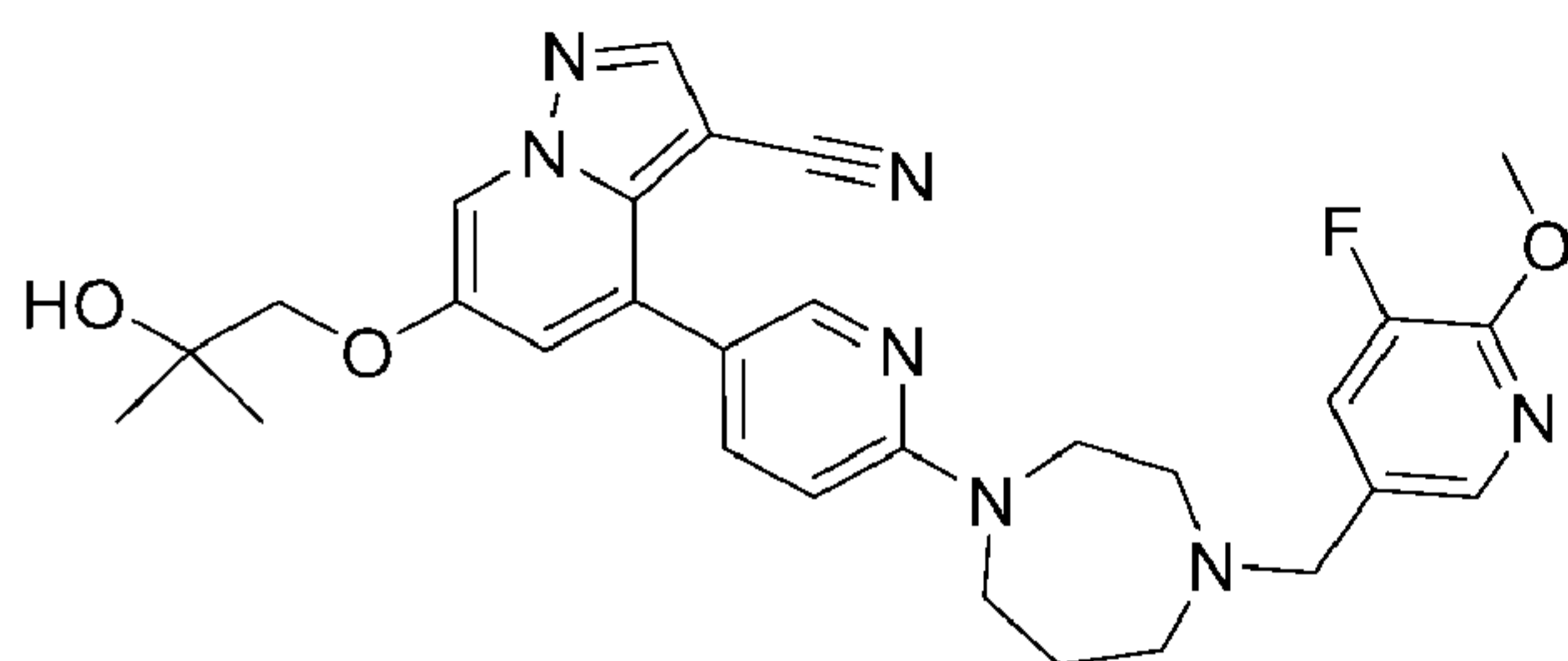
實例540



6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(39 mg, 99%產率)係使用與針對6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例539**)所述類似的程序、用吡啶甲醛置換6-甲氧基菸鹼醛來製備。MS (apci) $m/z = 498.3$ (M+H)。

實例541

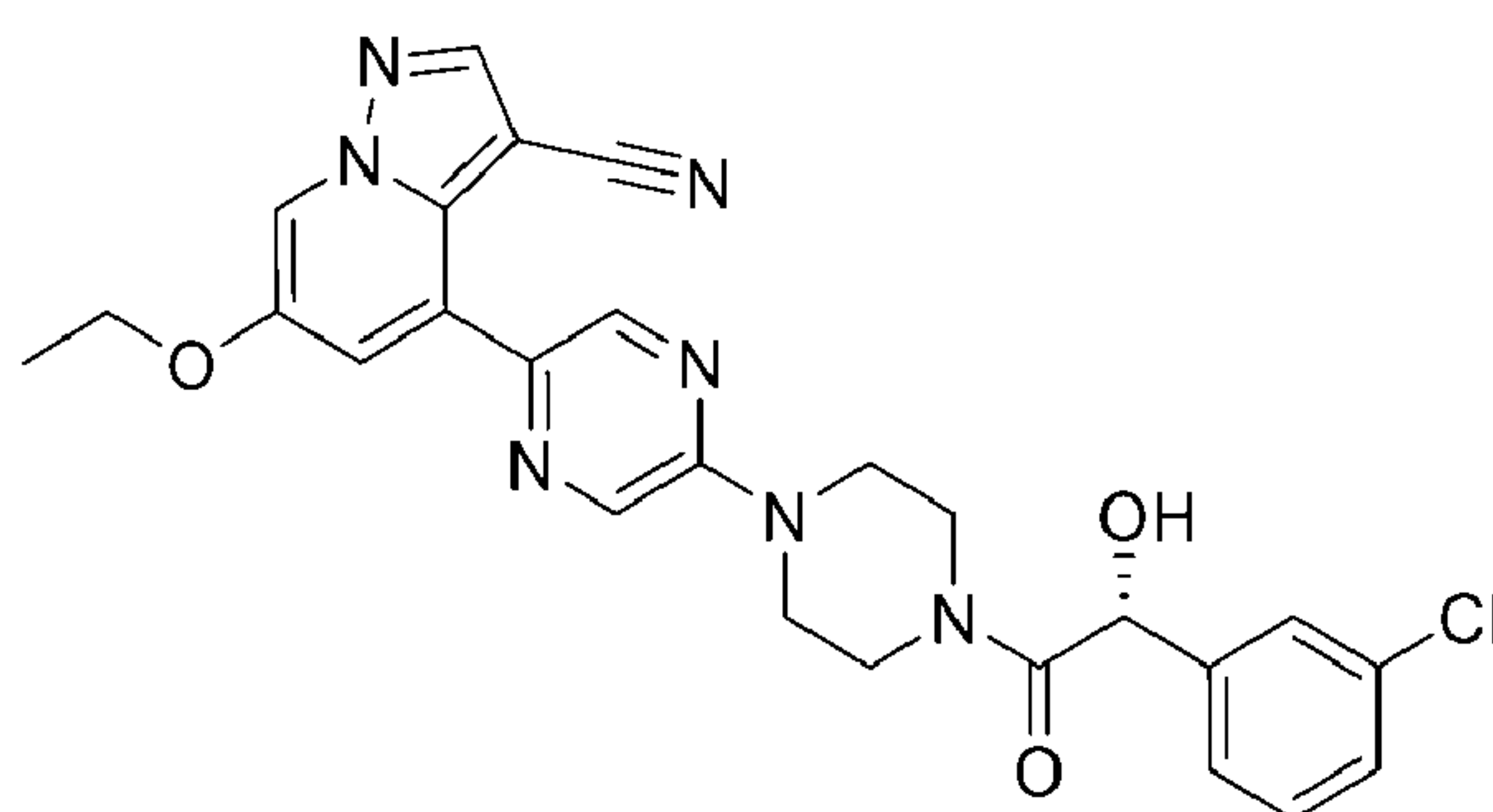


4-(6-(4-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(6-(1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P98**; 50 mg, 0.0788 mmol)於DMA (500 μ L)中的溶液用5-氟-6-甲氧基菸鹼醛(36.7 mg, 0.237 mmol)、TEA (77 μ L, 0.55 mmol)及NaBH(AcO)₃ (50 mg, 0.237 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物用額外的TEA (77 μ L, 0.55 mmol)、NaBH(AcO)₃ (50 mg, 0.237 mmol)及5-氟-6-甲氧基菸鹼醛(36.7 mg, 0.237 mmol)處理，且接著在環境溫度下攪拌直至LCMS指示起始物質完全消耗。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使

用0-25% EtOAc/MeOH作為梯度溶離劑)純化且再次藉由C18逆相層析(使用5-95% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，得到呈TFA鹽形式之不純標題化合物。TFA鹽用1 M NaOH及鹽水中和，且接著用EtOAc萃取。有機萃取物接著經無水Na₂SO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮，純淨地得到標題化合物(30 mg，70%產率)。MS (apci) m/z = 546.2 (M+H)。

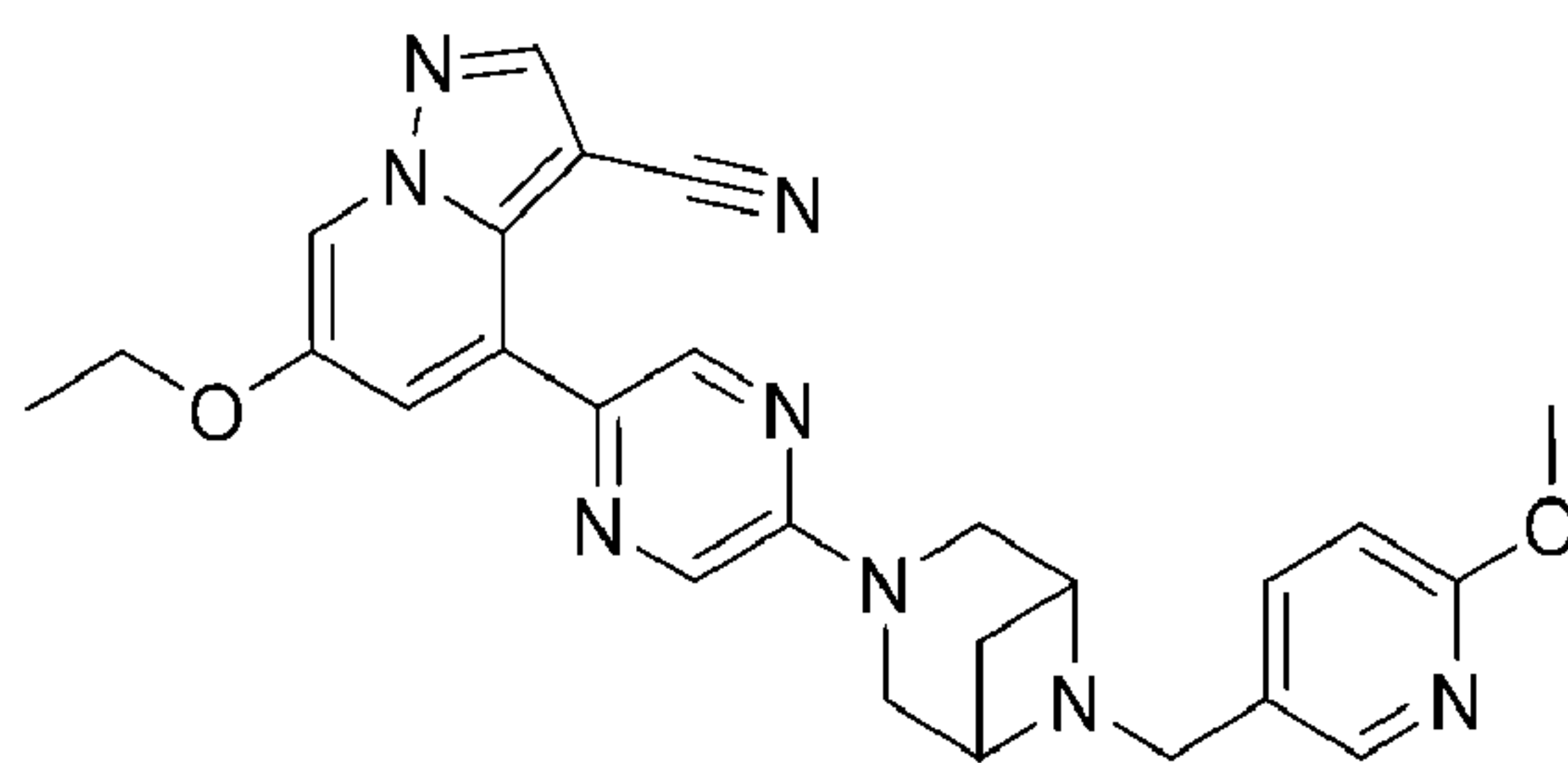
實例542



(R)-4-(5-(4-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-乙氧基-4-(5-(哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物P101；35 mg，0.061 mmol)、(R)-(-)-3-氯杏仁酸(14 mg，0.073 mmol)、HATU (25 mg，0.067 mmol)於DCM (606 μ L)中的混合物用DIEA (32 μ L，0.18 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物。粗殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-100% EtOAc/己烷、接著0-10% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)純化，且將含有所需產物的溶離份合併，且真空濃縮。殘餘物用MeOH濕磨。所得沈澱物藉由過濾收集，純淨地得到標題化合物(6 mg，19%產率)。MS (apci) m/z = 518.1 (M+H)。

實例543

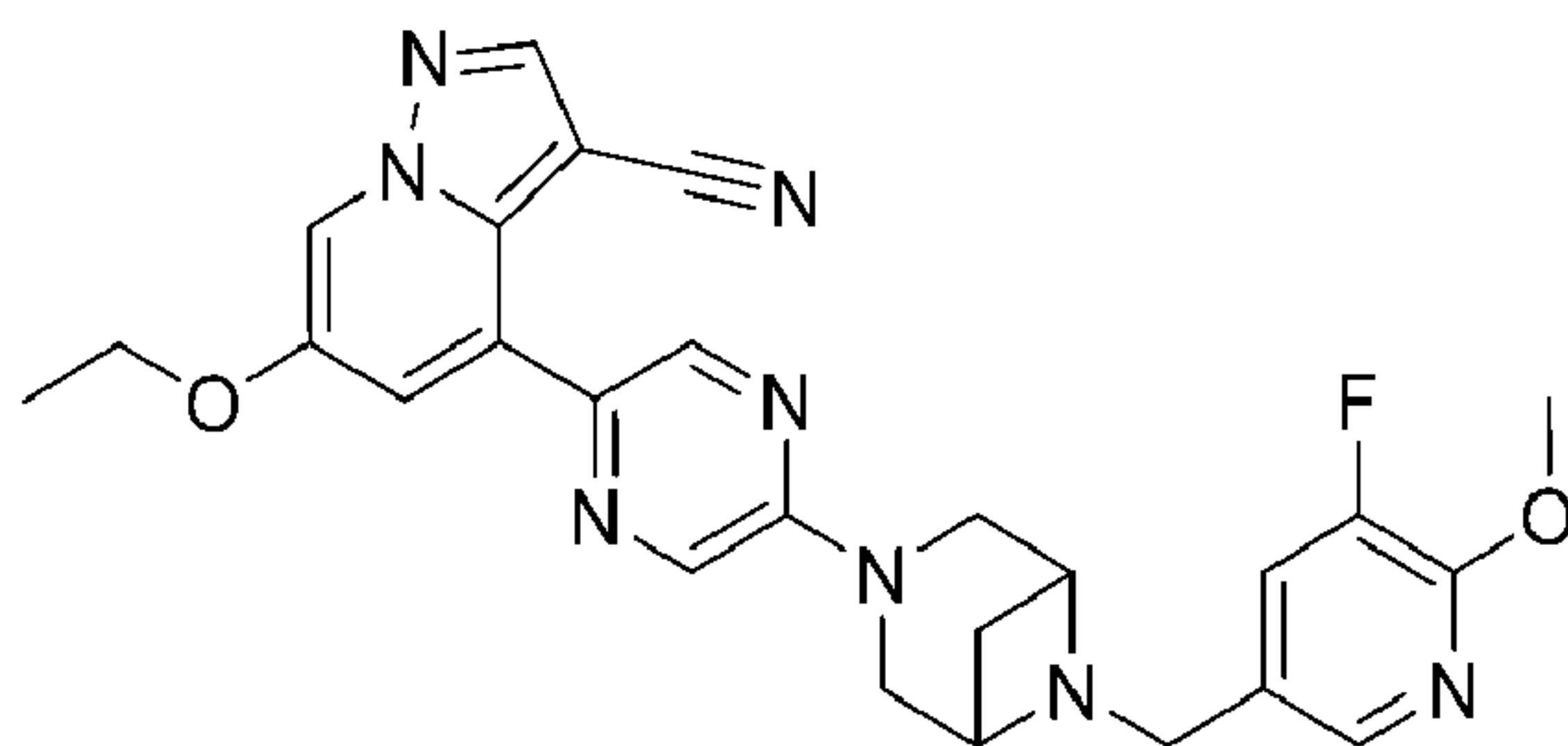


6-乙氧基-4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]

庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(5-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P103**；20 mg，0.034 mmol)於DCM (679 μ L)中的混合物用6-甲氧基菸鹼醛(14 mg，0.10 mmol)及NaBH(AcO)₃ (36 mg，0.17 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(0-10% MeOH/具有0.1% NH₄OH之DCM)純化，純淨地得到標題化合物(15 mg，92%產率)。MS (apci) m/z = 483.2 (M+H)。

實例544



6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環

[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(5-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(**中間物P103**；20 mg，0.034 mmol)於DCM (679 μ L)中的混合物用5-氟-6-甲氧基菸鹼醛(16 mg，0.10 mmol)及NaBH(AcO)₃ (36 mg，0.17 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌

隔夜。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/具有0.1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(14 mg，82%產率)。MS (apci) m/z = 501.2 (M+H)。

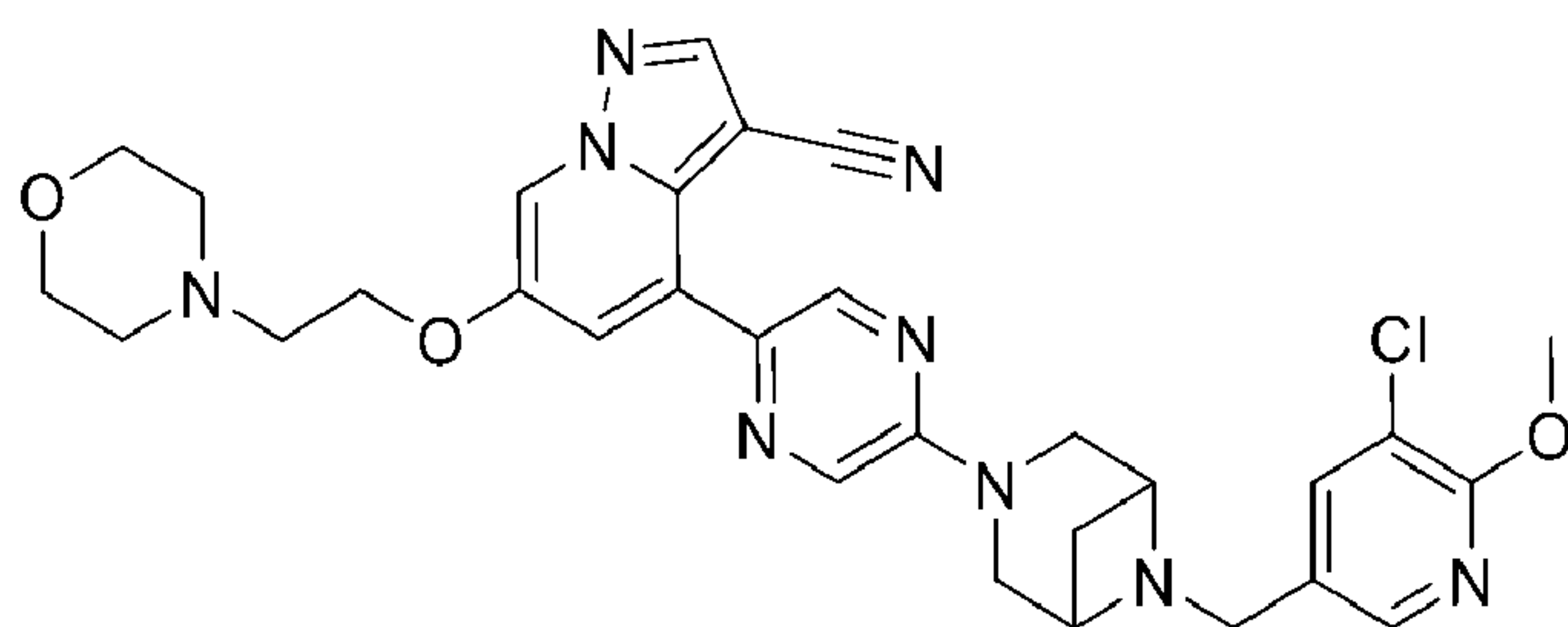
表GG中之化合物係使用與6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例544)之合成中所述類似的方法、用適當醛置換5-氟-6-甲氧基菸鹼醛來製備。藉由LCMS監測反應完成，同樣，相應地調整反應持續時間。使用適當梯度溶離劑層析純化之後，分離出標題化合物。

表GG

實 例 編號	結構	化學名稱	MS apci (m/z)
545		4-(5-(6-((5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	517.1 (M+H)
546		6-乙氧基-4-(5-(6-((6-乙基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	481.2 (M+H)
547		6-乙氧基-4-(5-(6-(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	500.2 (M+H)

實例編號	結構	化學名稱	MS apci (m/z)
548		6-乙氧基-4-(5-(6-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)吡啶-3-甲腈	483.2 (M+H)

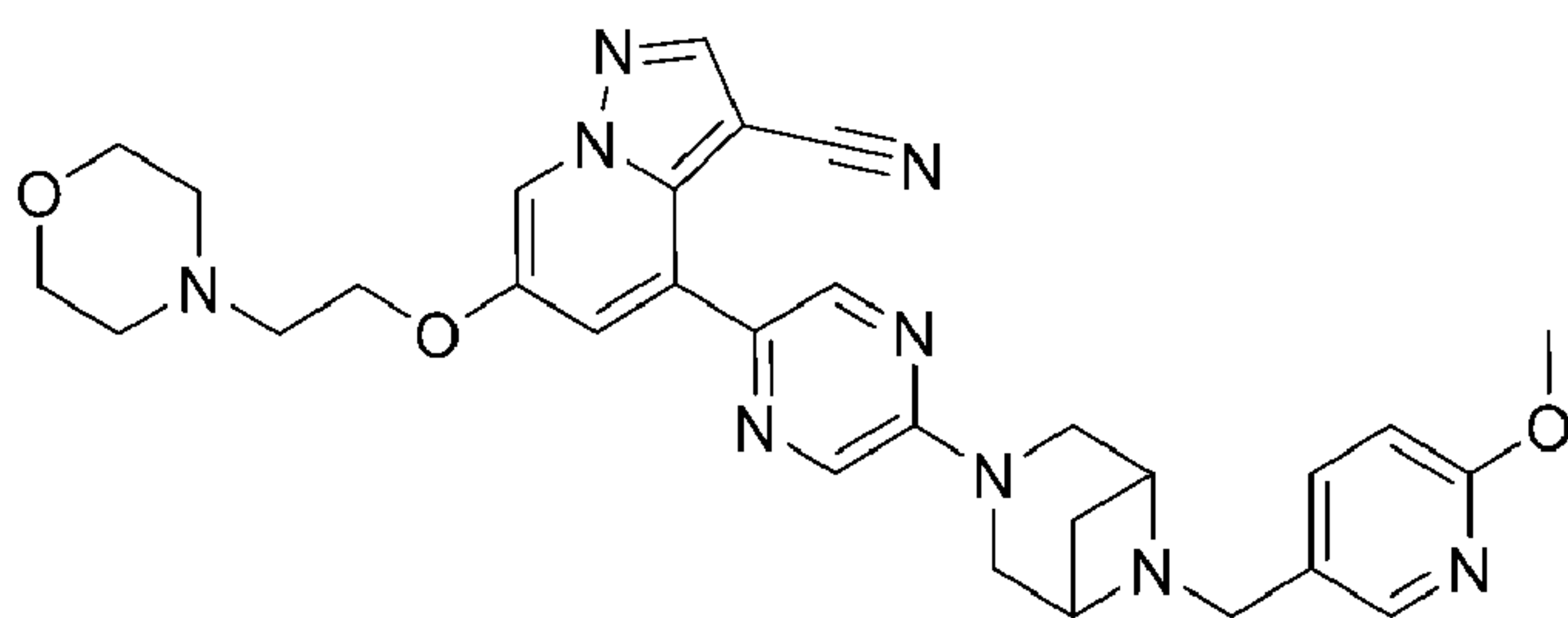
實例549



4-(5-(6-((5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(2-吗啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

4-(5-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(中間物P106; 22.2 mg, 0.0329 mmol)於DCM (658.2 μ L)中的溶液依序用5-氯-6-甲氧基菸鹼醛 (28.23 mg, 0.1646 mmol)及NaBH(AcO)₃ (69.75 mg, 0.3291 mmol)處理，接著在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物經由PVDF (0.45 μ m)盤式針筒過濾器過濾。濾液直接藉由二氧化矽層析(使用0-100% DCM/己烷、接著0-10% MeOH/具有0.1% NH₄OH之DCM作為梯度溶離劑)純化。將含有所需產物的溶離份真空濃縮，與Et₂O共沸，純淨地得到標題化合物 (13.08 mg, 66%產率)。MS (apci) m/z = 602.2 (M+H)。

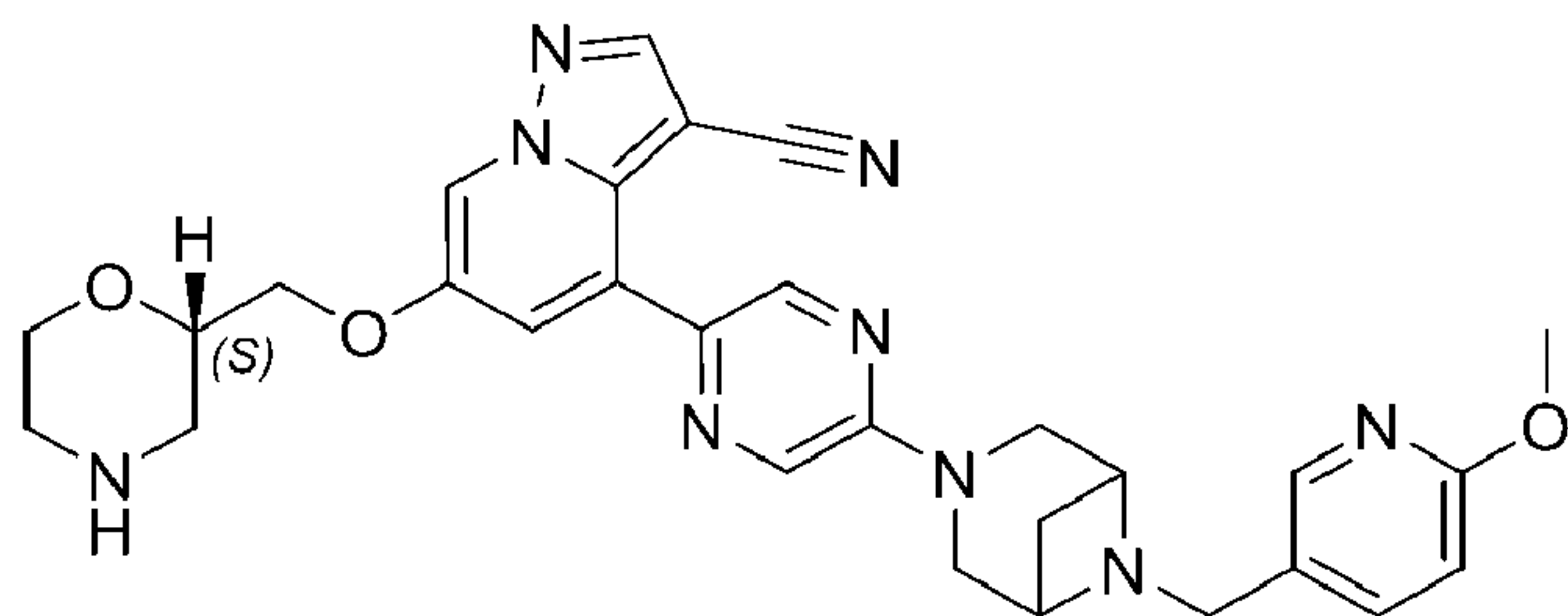
實例550



4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(2.07 mg, 7%產率)係使用與針對4-(5-(6-((5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例549**)之合成所述類似的程序、用6-甲氧基菸鹼醛置換(5-氯-6-甲氧基菸鹼醛及添加額外的層析純化(使用二氧化矽管柱及0-10% MeOH/EtOAc作為梯度溶離劑)來製備。MS (apci) m/z = 568.3 (M+H)。

實例551

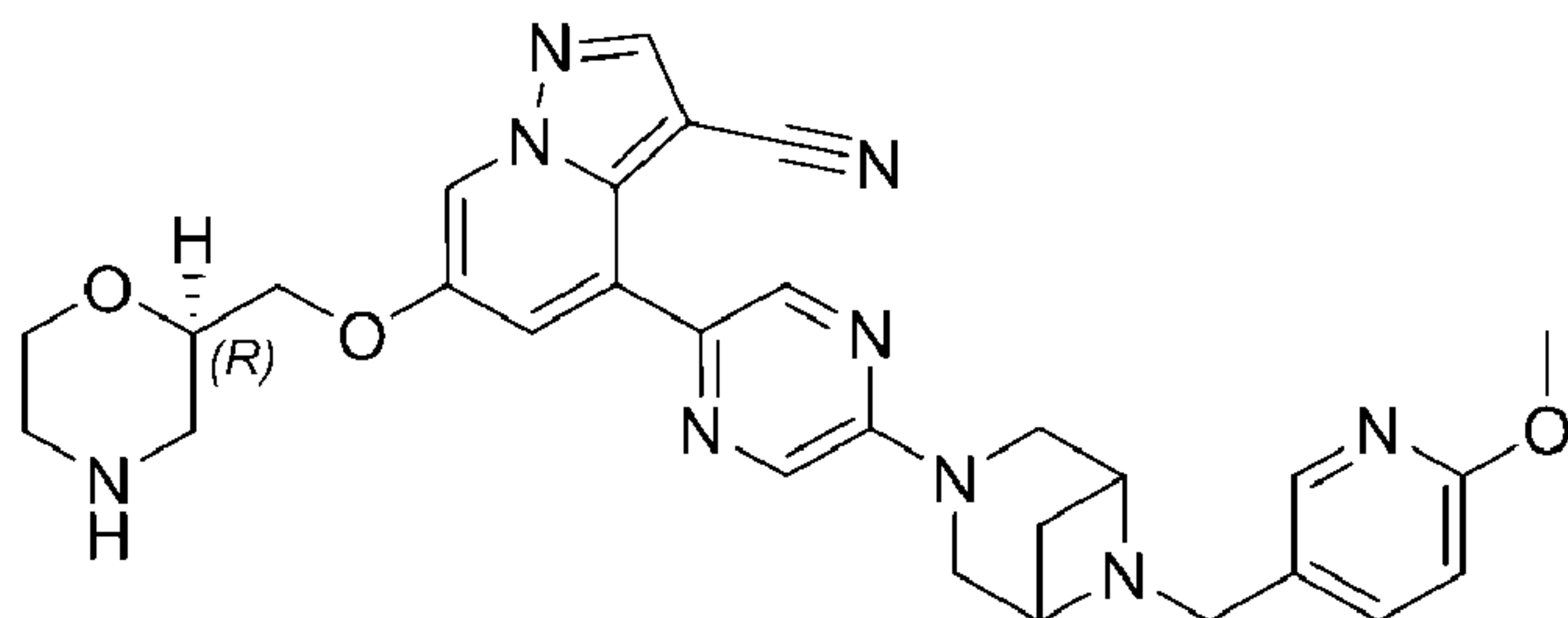


4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(((S)-嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

(2S)-2-(((3-氰基-4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(**中間物P112** ; 55.9 mg , 0.0855 mmol)於DCM (2.0 mL)中的溶液用TFA (1 mL , 13.1 mmol)處理 , 且在環境溫度下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物 , 得到TFA鹽。TFA鹽殘餘物藉由二氧化矽層析(使用0-20% DCM/MeOH/2% NH₄OH作為梯度溶離劑)純化及轉化成游離鹼 , 純

淨地得到標題化合物(19 mg , 40%產率)。MS (apci) m/z = 554.3 (M+H)。

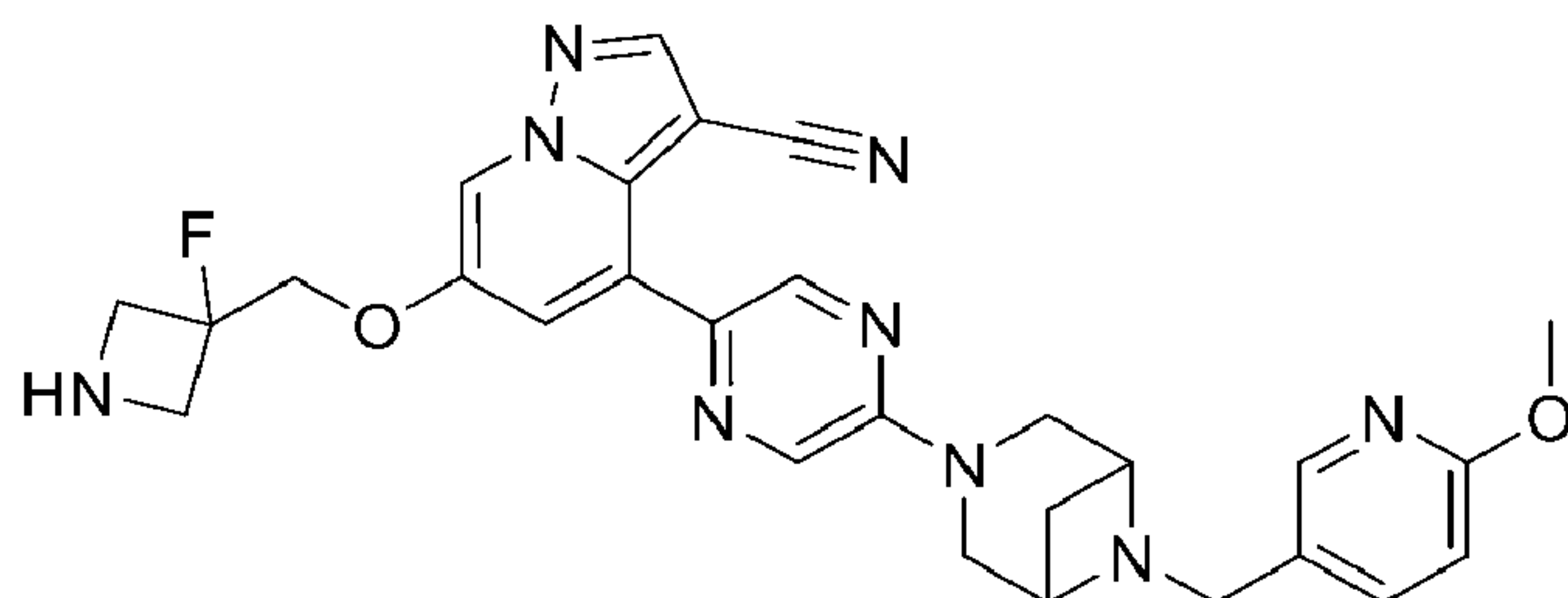
實例552



4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(((R)-嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

標題化合物(1.6 mg, 3%產率)係使用與針對4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)-6-(((S)-嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例551**)之合成所述類似的程序、用(2R)-2-(((3-氰基-4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(**中間物P111**)置換(2S)-2-(((3-氰基-4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(**中間物P112**)來製備。MS (apci) m/z = 554.3 (M+H)。

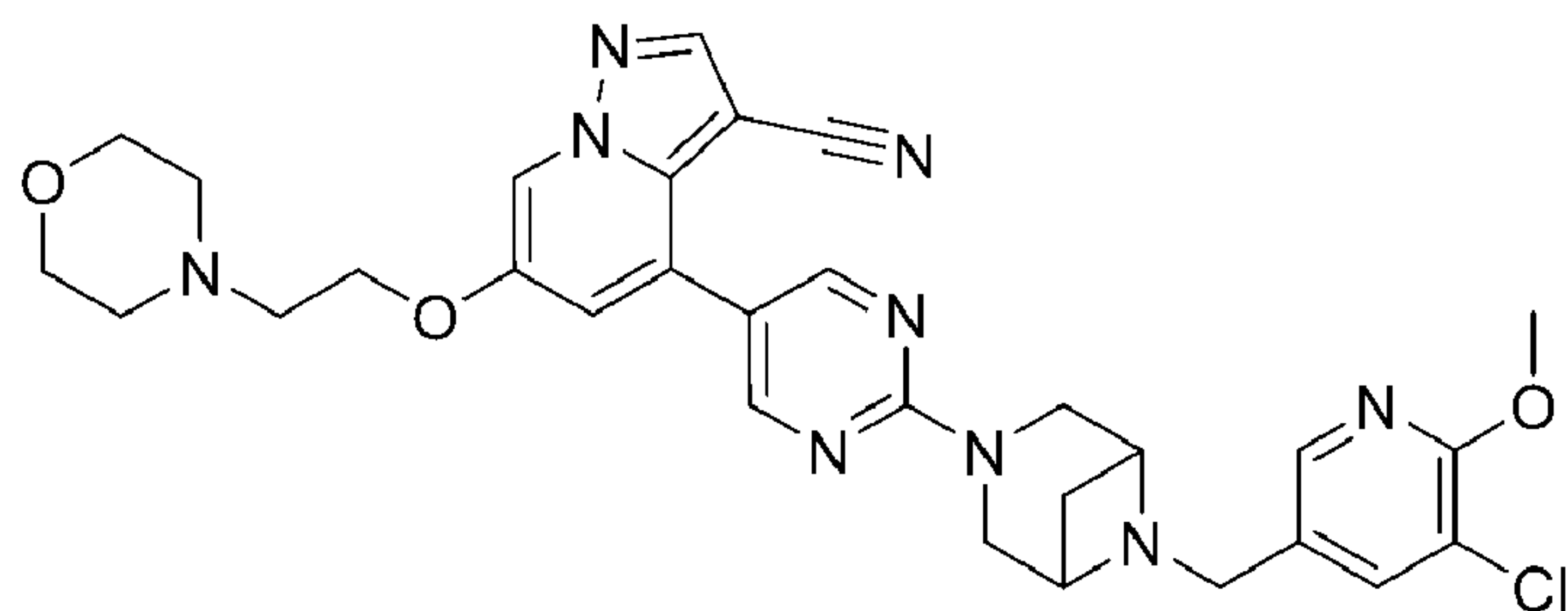
實例553



6-((3-氟氮杂环丁-3-基)甲氧基)-4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

3-(((3-氰基-4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(中間物P115; 48 mg, 0.075 mmol)於DCM (1.0 mL)中的溶液用TFA (1 mL, 13.1 mmol)處理, 且在環境溫度下攪拌1小時。所得混合物用DCM (10 mL)稀釋且藉由用飽和NaHCO_{3(aq)} (10 mL)萃取來中和。兩相混合物用額外DCM萃取(3次), 且將合併的DCM萃取物真空濃縮。殘餘物用DCM (1 mL)及戊烷(5 mL)濕磨。所形成的沈澱物藉由真空過濾收集, 且在高真空下乾燥, 純淨地得到標題化合物(20 mg, 49%產率)。MS (apci) m/z = 542.2 (M+H)。

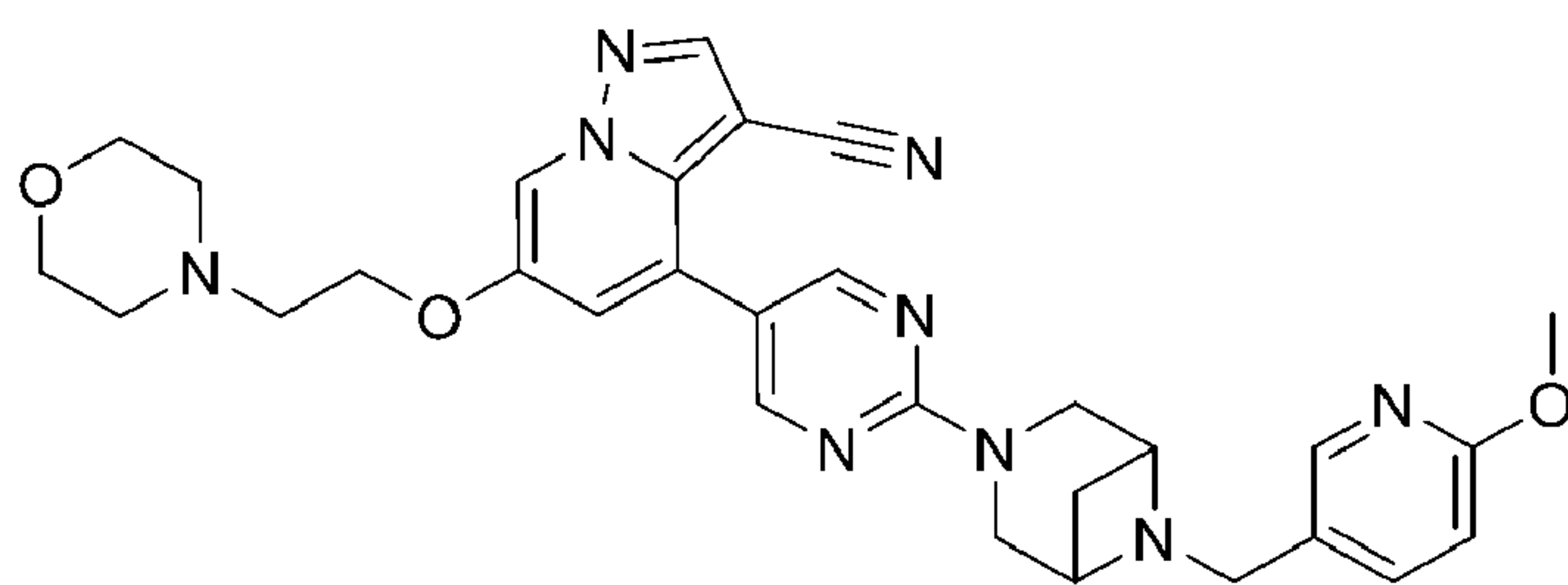
實例554



4-(2-(6-((5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)嘧啶-5-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

5-氯-6-甲氧基菸鹼醛(59.56 mg, 0.3471 mmol)、4-(2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)嘧啶-5-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物P117; 31 mg, 0.069 mmol)及NaBH(AcO)₃ (147.1 mg, 0.6943 mmol)於DCM (694.3 µL)中的混合物在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/具有0.1% NH₄OH之EtOAc作為梯度溶離劑)純化, 純淨地得到標題化合物(15.19 mg, 35%產率)。MS (apci) m/z = 602.3 (M+H)。

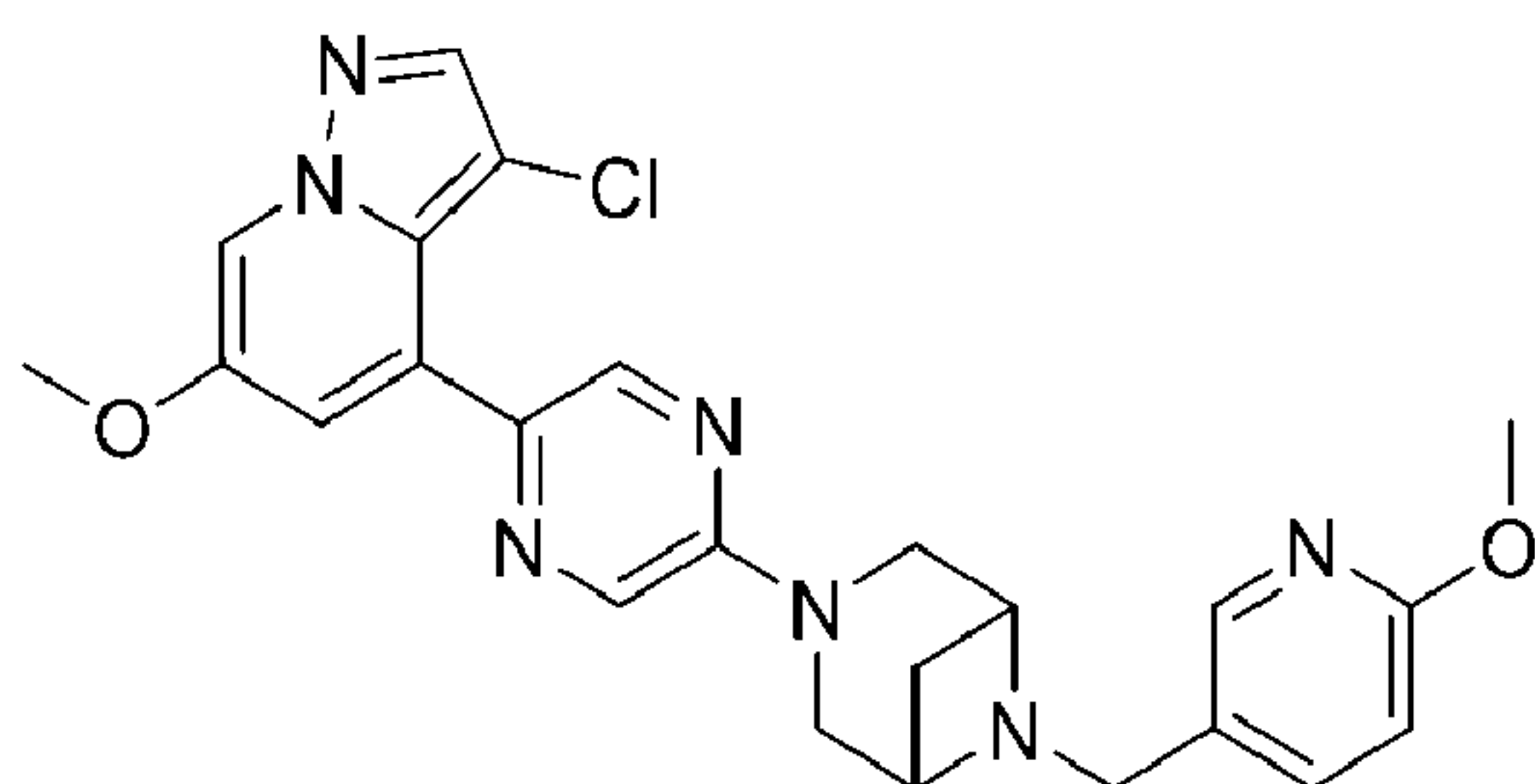
實例555



4-(2-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-5-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

6-甲氧基菸鹼醛 (47.6 mg, 0.347 mmol)、4-(2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-5-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (中間物P117; 31 mg, 0.069 mmol) 及 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (147 mg, 0.694 mmol) 於 DCM (694 μL) 中的混合物在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物直接藉由二氧化矽層析(使用0-10% MeOH/具有0.1% NH_4OH 之DCM作為梯度溶離劑)純化，純淨地得到標題化合物(7.37 mg, 19%產率)。MS (apci) $m/z = 568.3$ (M+H)。

實例556

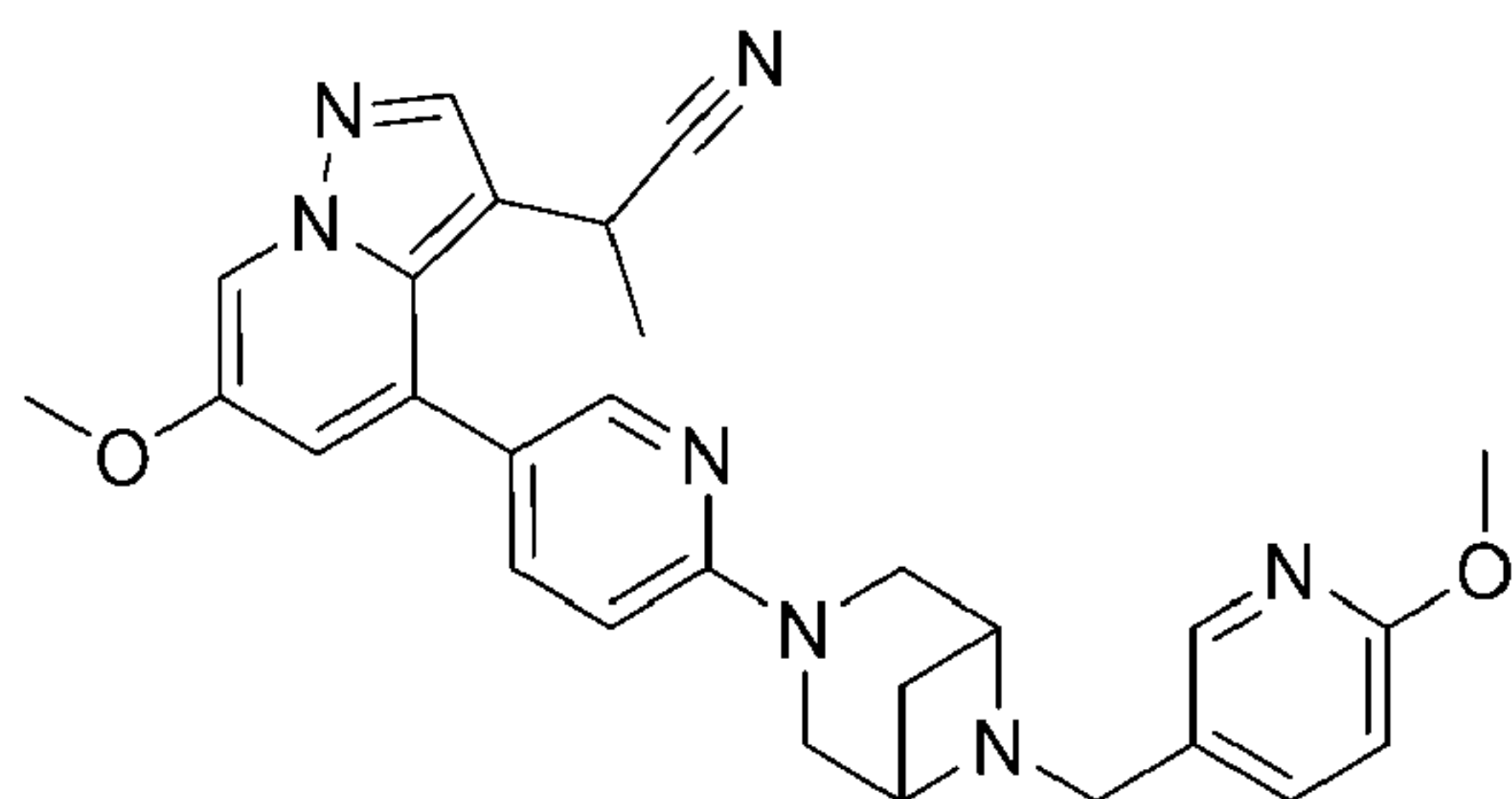


3-(5-(3-氯-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷

3-氯-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(中間物P98; 75 mg, 0.24 mmol)、3-(5-氯吡啶-2-基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷(中間物R25; 108 mg, 0.16 mmol)、X-phos (15 mg, 0.032 mmol) 及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.4 mg,

0.0081 mmol)於二噁烷(810 μ L)中的混合物用2 M $\text{K}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ (243 μ L, 0.49 mmol)處理。混合物用 $\text{Ar}(\text{g})$ 鼓泡，且接著密封反應容器。在80°C攪拌反應混合物隔夜。冷卻至環境溫度後，反應混合物用DCM稀釋且依序用水及鹽水萃取。有機萃取物經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由二氧化矽層析(使用10% MeOH/具有0.1% NH_4OH 之DCM作為梯度溶離劑)純化。將含有所需產物的溶離份真空濃縮，且殘餘物用DCM (0.5 mL)及戊烷(1 mL)濕磨。藉由過濾收集沈澱物，且真空乾燥，純淨地得到標題化合物(10 mg, 13%產率)。MS (apci) $m/z = 478.1$ (M+H)。

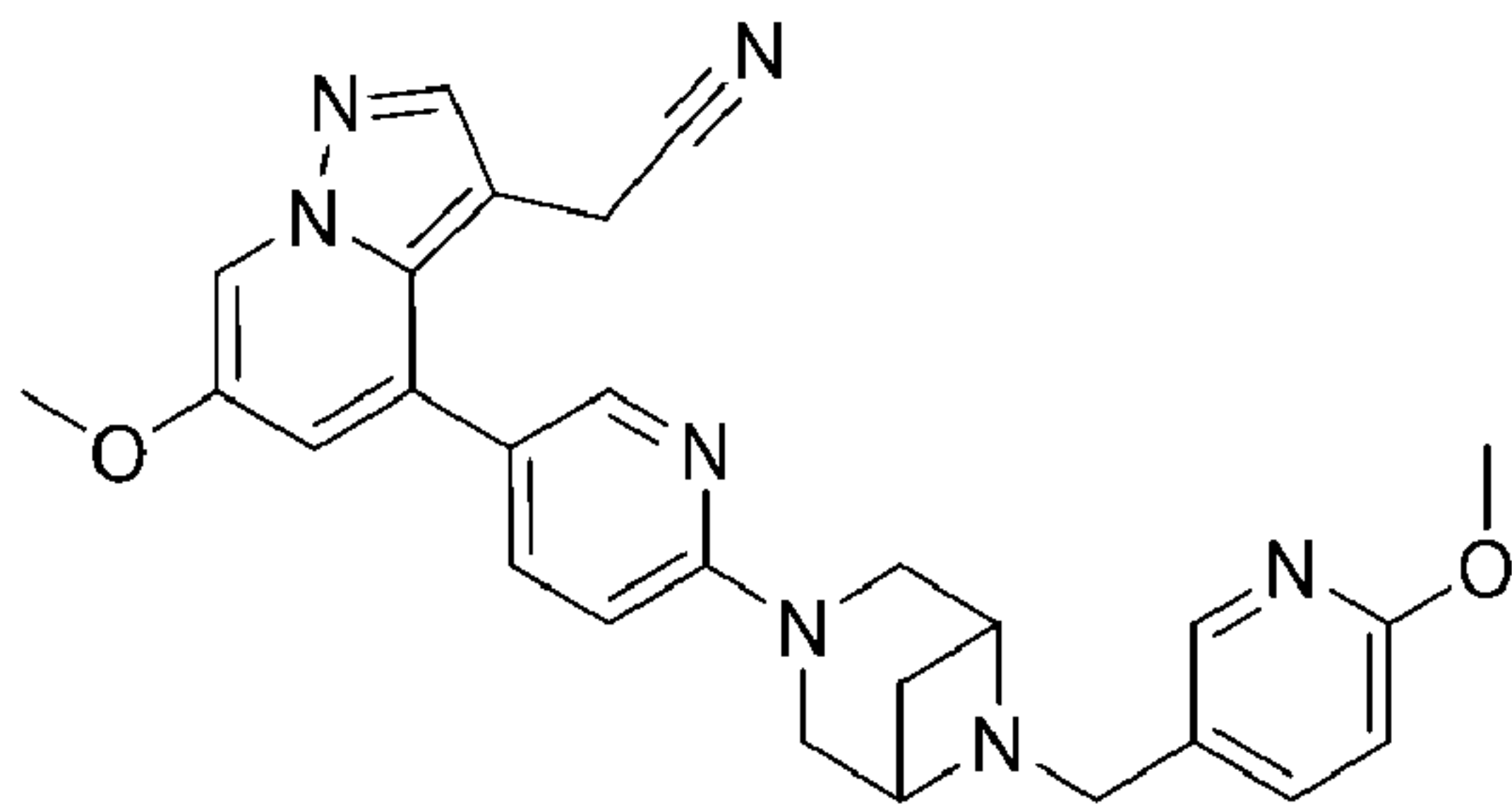
實例557



2-(6-甲氧基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)丙腈

2-(4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)丙腈(中間物P120; 33 mg, 0.12 mmol)、6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷(中間物R28; 42 mg, 0.099 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 mg, 0.0099 mmol)及2 M $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (250 μ L, 0.50 mmol)於二噁烷(1 mL)中的混合物在80°C攪拌15小時。真空濃縮反應混合物。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用0-30% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，用飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 轉化成游離鹼，用DCM萃取且濃縮，純淨地得到標題化合物(33 mg, 67%產率)。MS (apci) $m/z = 496.2$ (M+H)。

實例558



2-(6-甲氧基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環
[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)乙腈

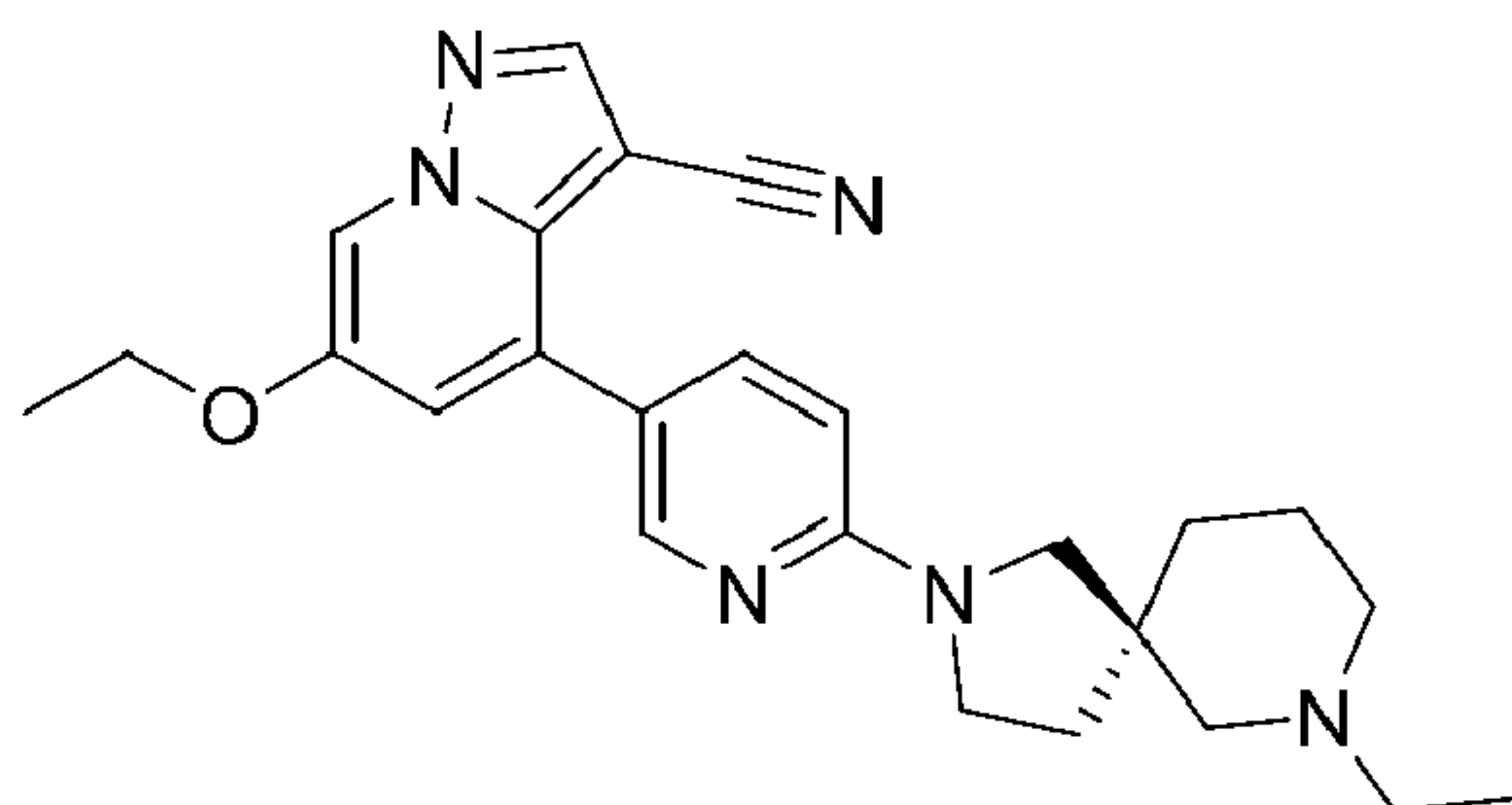
2-(4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)乙腈(中間物P122 ; 32 mg , 0.12 mmol)、6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷(中間物R28 ; 42 mg , 0.099 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (11 mg , 0.0099 mmol)及2 M Na₂CO_{3(aq)} (250 μL , 0.50 mmol)於二噁烷(1 mL)中的混合物在80℃攪拌15小時。真空濃縮反應混合物。粗殘餘物藉由C18逆相層析(使用0-30% ACN/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化，用飽和NaHCO_{3(aq)}轉化成游離鹼，用DCM萃取且濃縮，純淨地得到標題化合物(36 mg , 75%產率)。MS (apci) m/z = 482.2 (M+H)。

表HH中之化合物係使用與6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(實例544)之合成所述類似的方法、用適當醛置換5-氟-6-甲氧基菸鹼醛來製備。

表HH

實 例 編號	結構	化學名稱	MS apci (m/z)
559		6-乙氧基-4-(5-(6-((6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	497.2 (M+H)
560		6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈	471.2 (M+H)

實例561



(R)-6-乙氧基-4-(6-(7-乙基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

化合物係使用與(R)-6-乙氧基-4-(6-(7-甲基-2,7-二氫雜螺[4.5]癸-2-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(**實例528**)之合成所述類似的方法、用乙醛置換甲醛來製備。粗物質藉由逆相層析(5至45% ACN/具有0.1% TFA之水)純化，隨後用NaHCO₃(sat.)進行自由鹼化，產生呈固體狀之標題產物(3.9 mg，29%產率)。MS (apci) m/z = 431.3 (M+H)。

縮寫：

18-Crown-6	1,4,7,10,13,16-六氧雜環十八烷
ACN	乙腈

AcOH	乙酸
(±)-BINAP	2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯二萘
雙(頻哪醇根基)二硼	4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)
BF ₃ · Et ₂ O	三氟化硼合二乙醚
Boc	羧酸第三丁酯基團
Boc酸酐	二碳酸二第三丁酯
n-BuLi	正丁基鋰或1-丁基鋰
s-BuOH	第二丁醇或2-丁醇
t-BuOH	第三丁醇或2-甲基丙-2-醇
CuI	碘化銅(I)
Cu(OAc) ₂	二乙酸銅(II)
d	天數
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DI水	去離子水
二噁烷	1,4-二噁烷
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMP	戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin Periodinane)；1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜環戊-3-(1H)-酮
DMSO	二甲亞砷
二噁烷	1,4-二噁烷
EDC-HCl	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq	當量
GF/F紙	GF/F玻璃微纖維濾紙
h	小時

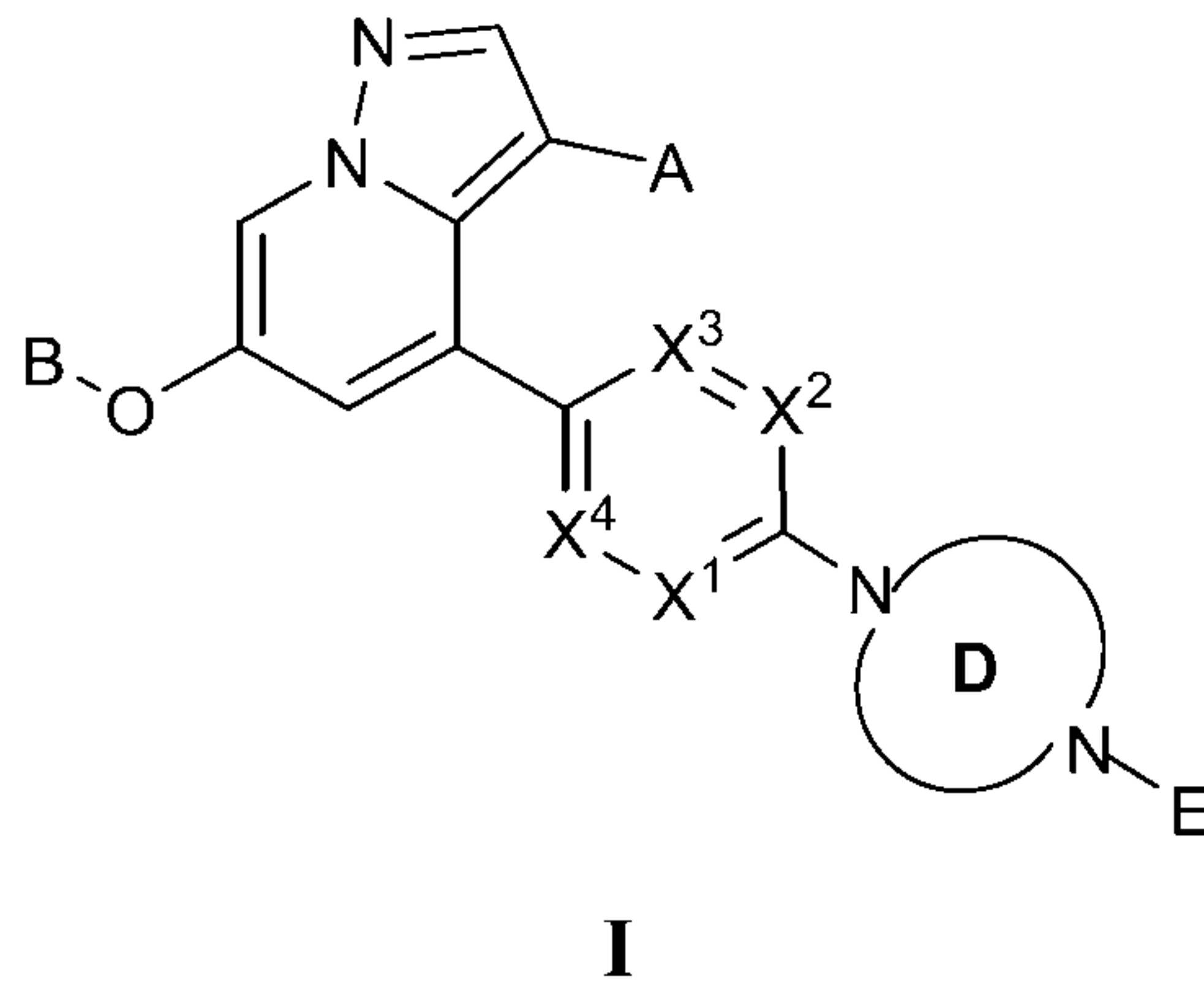
HATU	六氟磷酸1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物或六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄
HBTU	六氟磷酸3-[雙(二甲基胺基)甲基鎗]-3H-苯并三唑-1-氧化物或六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄
HOAc	乙酸
iPrOH	異丙醇
<i>i</i> -PrMgCl	氯化異丙基鎂
KOAc	乙酸鉀
LCMS	液相層析質譜
LiHMDS	雙(三甲基矽烷)胺基鋰
MeOH	甲醇
Me ₄ N(AcO) ₃ BH	四甲銨三乙醯氧基硼氫化物
min	分鐘
MsCl	甲磺醯氯
MSH	o-(均三甲苯磺醯基)脛胺
MTBE	甲基第三丁基醚
NCS	N-氯丁二醯亞胺
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NIS	N-碘丁二醯亞胺
NaBH(AcO) ₃	三乙醯氧基硼氫化鈉
NH ₄ OAc	乙酸銨
10% Pd/C	10 wt.%鈀(乾基)，濕活性碳，Degussa
Pd(PPh ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈀(0)
Pd ₂ (dba) ₃	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
PdCl ₂ (dppf) • CH ₂ Cl ₂	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物
Pd ₂ (dba) ₃ • CHCl ₃	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)氯仿錯合物
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	雙(三苯膦)二氯化鈀(II)
PPh ₃	三苯膦
P1-HCO ₃ 樹脂	Stratospheres MP-HCO3
PPTS	對甲苯磺酸吡錠
PS玻璃料	Biotage [®] 「Isolute [®] 相分離器」
PS紙	Whatman [®] 聚矽氧處理相分離器濾紙
PVDF (0.45 μm)盤	具有0.45微米孔隙尺寸的聚偏二氟乙烯膜

rt	室溫
TBAF	氟化肆正丁基銨
TEA	三乙胺
Tf-O-Tf	三氟甲烷磺酸酐
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMSCN	氰化三甲基矽烷
三光氣	(雙(三氯甲基)碳酸酯
TsCl	4-甲苯磺醯氯
X-Phos	二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為CH、CF、CCH₃或N，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中之零、一或兩者為N；

A為H、CN、Cl、CH₃-、CH₃CH₂-、環丙基、-CH₂CN或-CH(CN)CH₃；

B 為

(a) 氫，

(b)視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基，

(c) 經基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟或C3-C6亞環烷基環取代，

(d)二羥基C3-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代，

(e)視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-

(f) $(R^1R^2N)C1-C6$ 烷基-，其中該烷基部分視情況經OH取代且其中 R^1 及 R^2 獨立地為H或未經取代或經1-3個氟取代之C1-C6烷基；

(g) $\text{hetAr}^1\text{C1-C3烷基-}$ ，其中 hetAr^1 為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選擇之C1-C6烷基取代基取代；

(h) $(\text{C3-C6環烷基})\text{C1-C3烷基-}$ ，其中該環烷基視情況經OH取代，

(i) $(\text{hetCyc}^a)\text{C1-C3烷基-}$ ，

(j) hetCyc^a- ；

(k) C3-C6環烷基- ，其中該環烷基視情況經OH取代，

(l) $(\text{C1-C4烷基})\text{C(=O)O-C1-C6烷基-}$ ，其中該C1-C4烷基及C1-C6烷基部分各視情況且獨立地經1-3個氟取代，或

(m) $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})\text{C(=O)C1-C6烷基-}$ ，其中 R^1 及 R^2 獨立地為H或未經取代或經1-3個氟取代之C1-C6烷基；

hetCyc^a- 為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子且視情況經一或多個取代基取代之4員至6員雜環，該等取代基獨立地選自OH、未經取代或經1-3個氟取代之C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、 $(\text{C1-C6烷基})\text{C(=O)-}$ 、 $(\text{C1-C6烷氧基})\text{C1-C6烷基-}$ 及氟，或其中 hetCyc^a 經側氧基取代；

環D為(i)具有兩個環氮原子之4至7員飽和雜環；(ii)具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員飽和橋接雜環；(iii)具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環；或(iv)具有兩個環氮原子的9至10員飽和雙環稠合雜環，其中該等環各視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基的基團，(b)C3-C6亞環烷基

環，或(c)側氧基；

E為

(a)氫，

(b)視情況經1-3個氟取代之C1-C6烷基，

(c)視情況經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，

(d) (C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟或 R^gR^hN -取代基取代，其中 R^g 及 R^h 獨立地為H或C1-C6烷基，

(e)視情況經1-3個氟取代之(羥基C2-C6烷基)C(=O)-，

(f) (C1-C6烷氧基)C(=O)-，

(g) (C3-C6環烷基)C(=O)-，其中該環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、OH及(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，或該環烷基經具有1-3個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環取代，

(h) Ar^1 C1-C6烷基，

(i) Ar^1 (C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、 R^mR^nN -或 $R^mR^nN-CH_2$ -取代，其中各 R^m 及 R^n 獨立地為H或C1-C6烷基，

(j) $hetAr^2$ C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代，

(k) $hetAr^2$ (C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代，

(l) $hetAr^2$ C(=O)-，

(m) $hetCyc^1$ C(=O)-，

(n) $hetCyc^1$ C1-C6烷基-，

- (o) $R^3R^4NC(=O)-$,
- (p) $Ar^1N(R^3)C(=O)-$,
- (q) $hetAr^2N(R^3)C(=O)-$,
- (r) (C1-C6烷基)SO₂- , 其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代 ,
- (s) Ar^1SO_2- ,
- (t) $hetAr^2SO_2-$,
- (u) N-(C1-C6烷基)吡啶酮基 ,
- (v) $Ar^1C(=O)-$,
- (w) $Ar^1O-C(=O)-$,
- (x) (C3-C6環烷基)(C1-C6烷基)C(=O)- ,
- (y) (C3-C6環烷基)(C1-C6烷基)SO₂- , 其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代 ,
- (z) $Ar^1(C1-C6烷基)SO_2-$,
- (aa) $hetCyc^1-O-C(=O)-$,
- (bb) $hetCyc^1CH_2C(=O)-$,
- (cc) $hetAr^2$, 或
- (dd) C3-C6環烷基 ;

Ar^1 為苯基 , 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代 : 鹵素、CN、未經取代或經1-3個氟取代之C1-C6烷基、未經取代或經1-3個氟取代之C1-C6烷氧基、 R^eR^fN- , 其中 R^e 及 R^f 獨立地為H或C1-C6烷基、 $(R^pR^qN)C1-C6$ 烷氧基- , 其中 R^p 及 R^q 獨立地為H或C1-C6烷基 , 及 $(hetAr^a)C1-C6$ 烷基- , 其中 $hetAr^a$ 為具有1-2個環氮原子的5至6員雜芳基環 , 或 Ar^1 為與5至6員雜環稠合之苯環 , 該雜環

具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子；

hetAr²為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環或具有1-3個環氮原子之9至10員雙環雜芳基環，其中hetAr²視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、未經取代或經1-3個氟取代之C1-C6烷基、未經取代或經1-3個氟取代之C1-C6烷氧基、未經取代或經1-3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、R^eR^fN-，其中R^e及R^f獨立地為H或C1-C6烷基、OH、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷氧基-及C3-C6環烷基；

hetCyc¹為具有1-2個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4至6員飽和雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷氧基及鹵素的取代基取代；

R³為H或C1-C6烷基；且

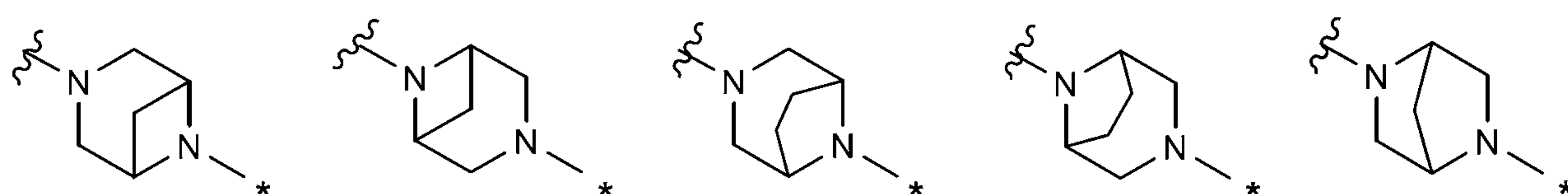
R⁴為C1-C6烷基。

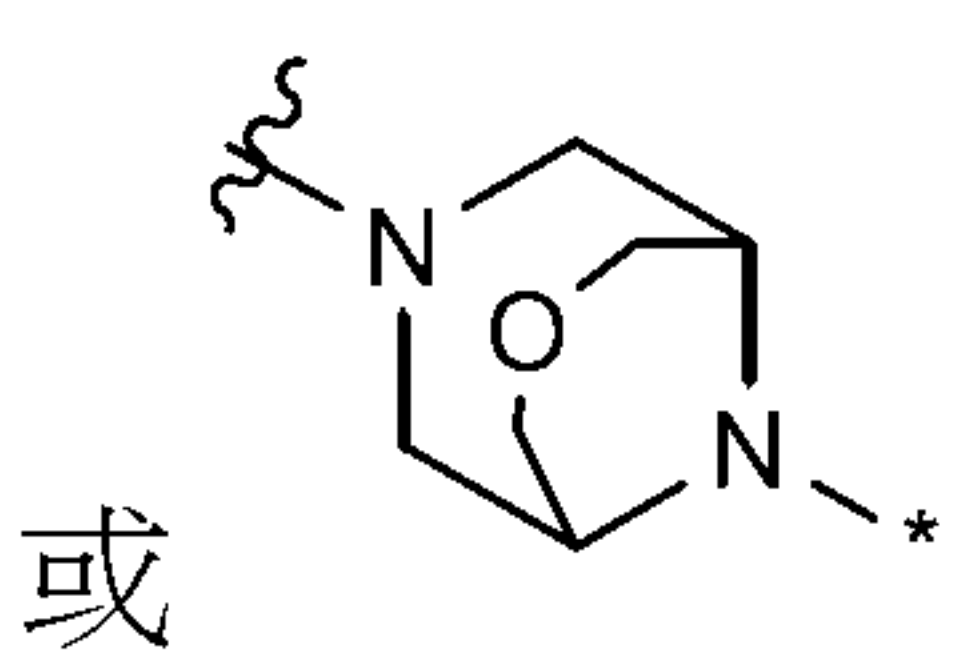
【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環D為具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至8員飽和橋接雜環，其中該環視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基；(b) C3-C6亞環烷基環；或(c)側氧基。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環D為

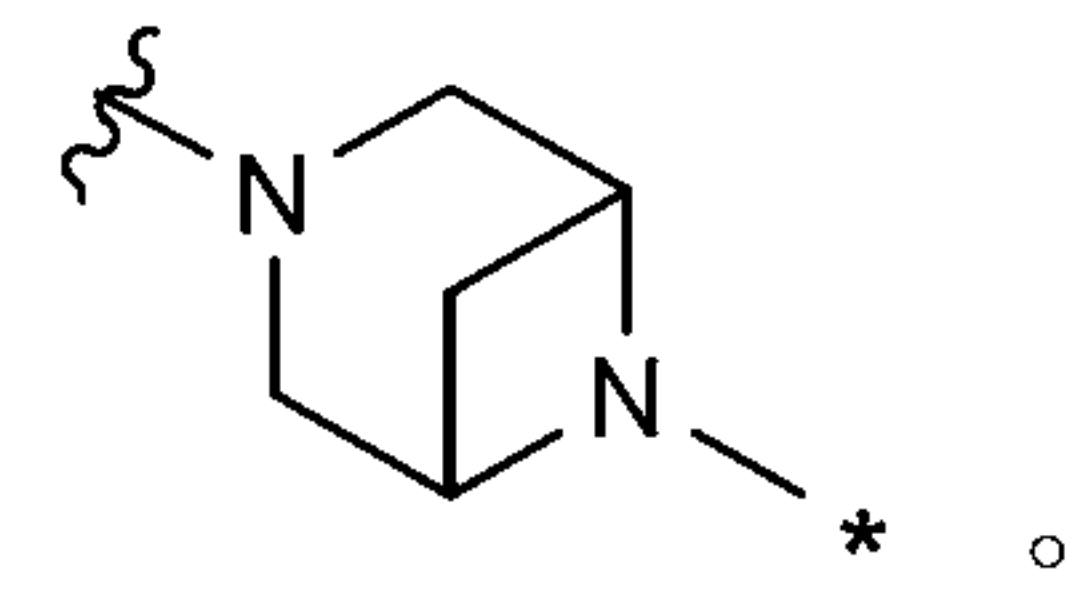




其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至E的連接點。

【請求項4】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環D為



【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為經基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為(hetCyc^a)C1-C3烷基-。

【請求項7】

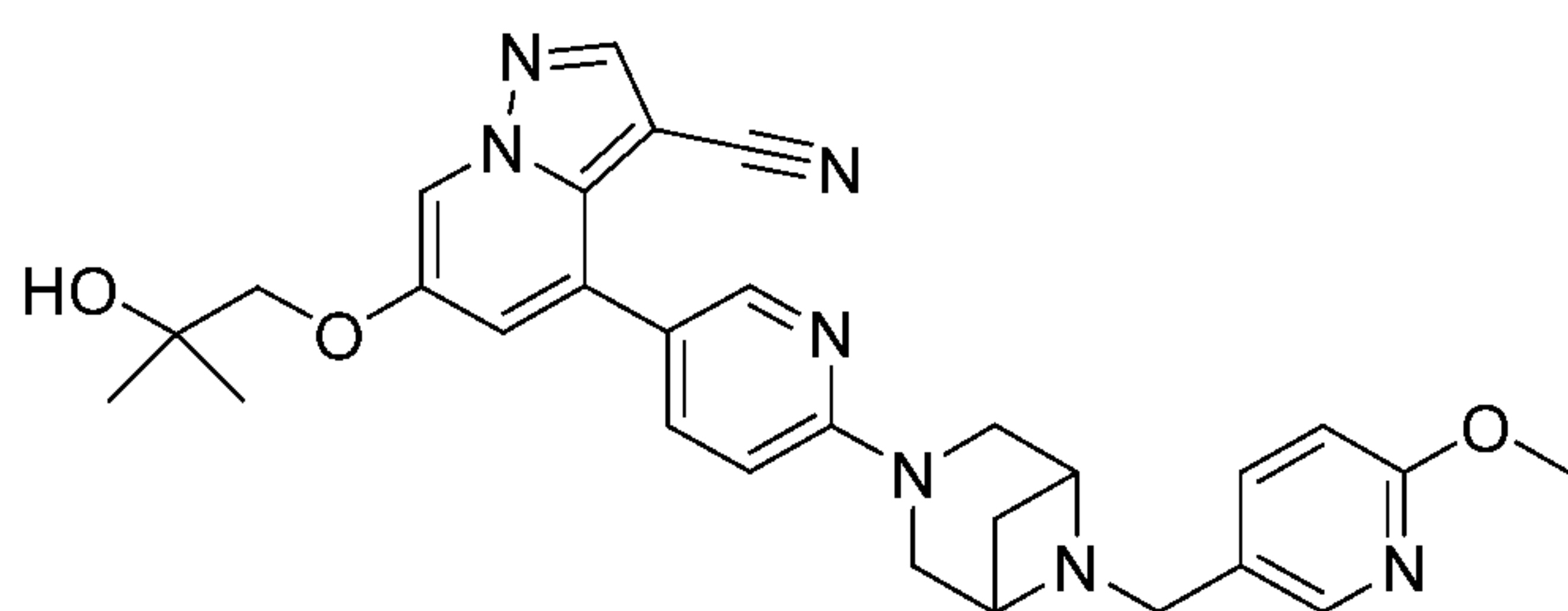
如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X¹為N，且X²、X³及X⁴為CH。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為CN。

【請求項9】

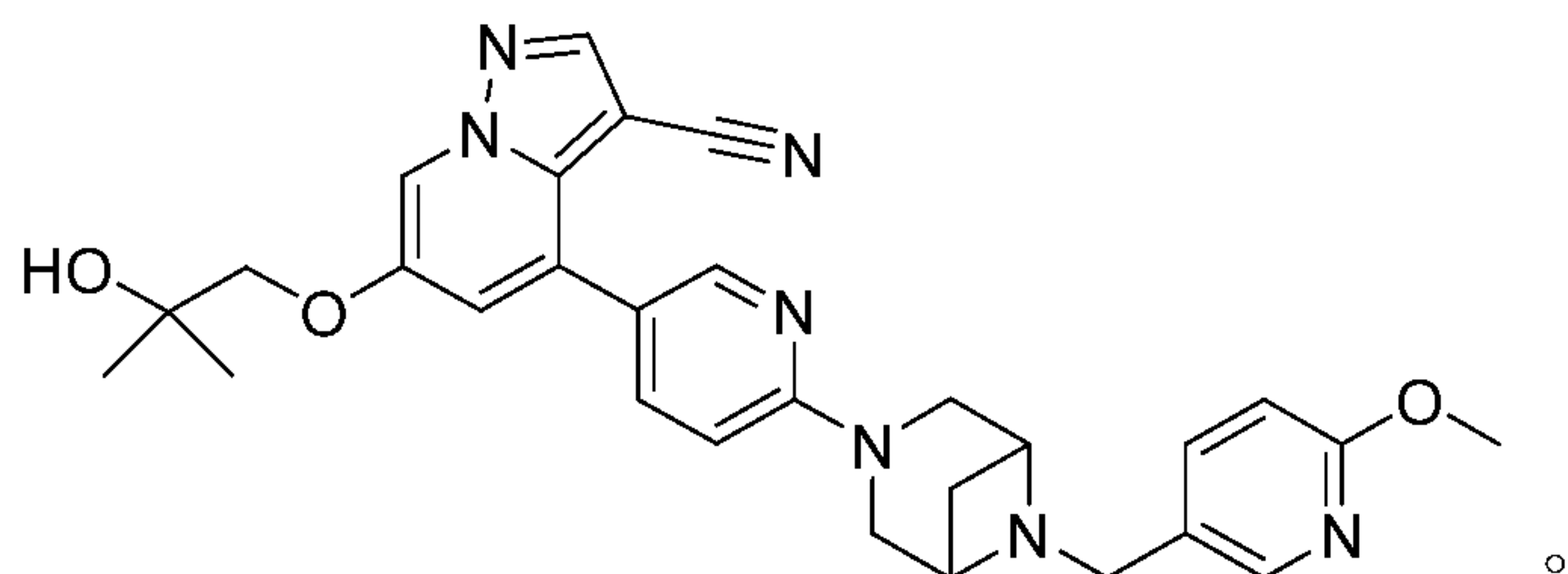
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項10】

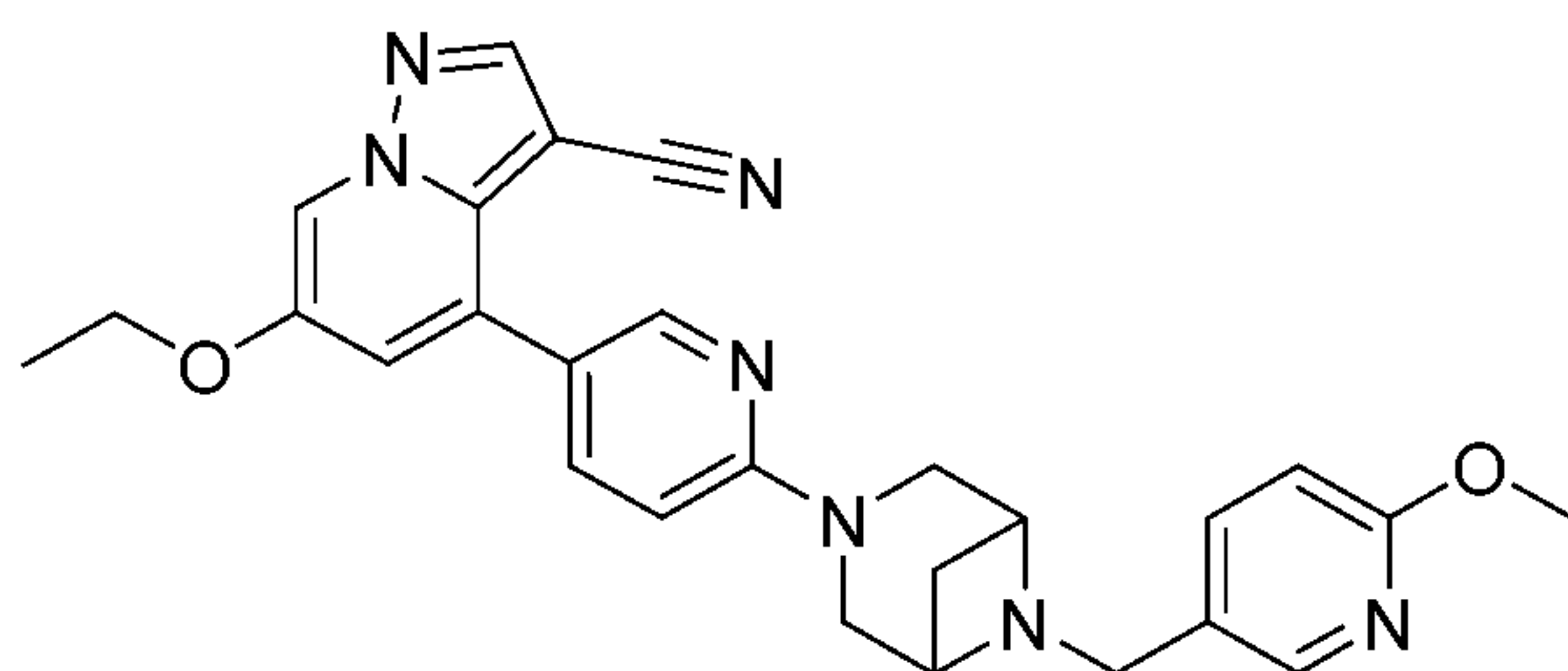
如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為



。

【請求項11】

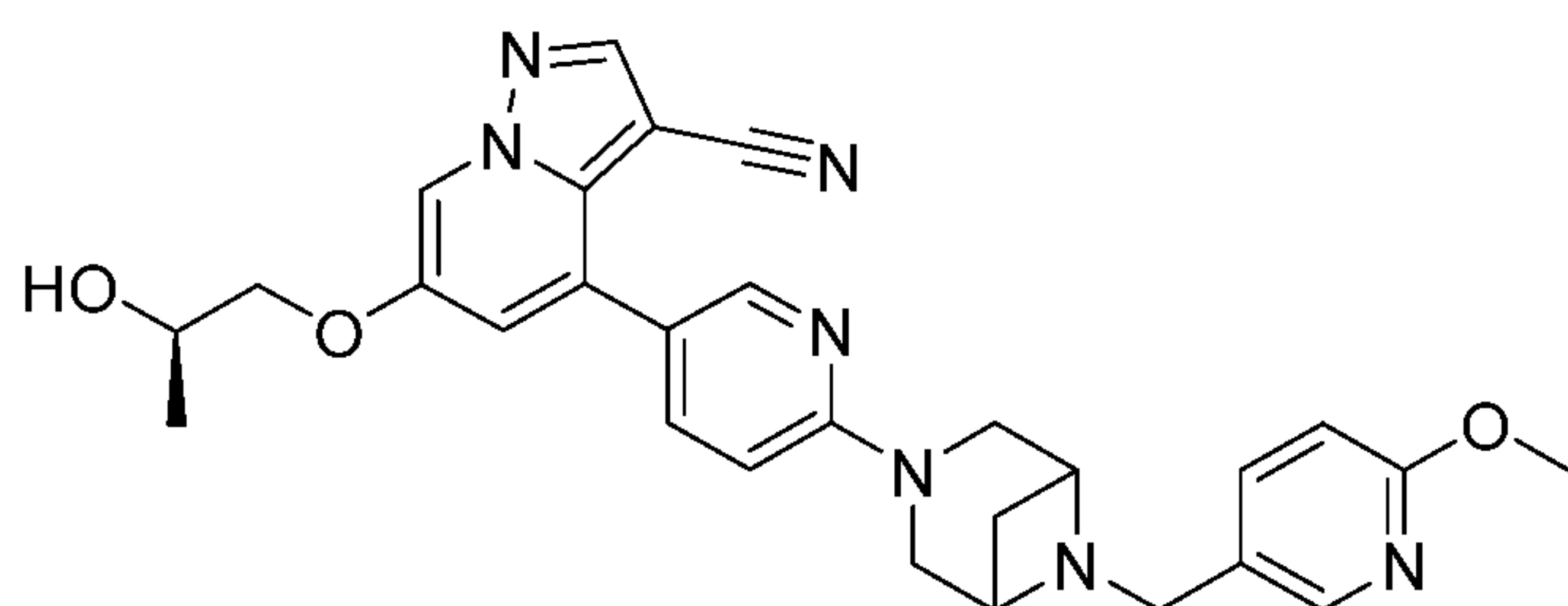
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項12】

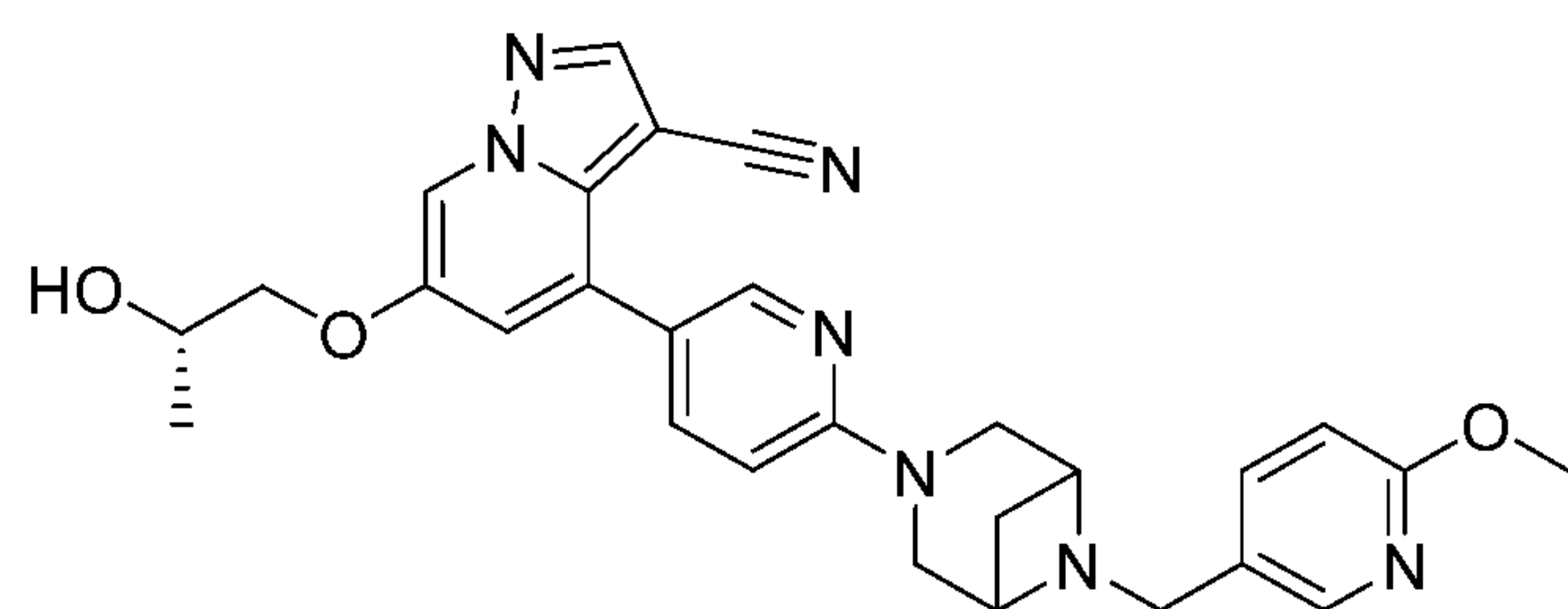
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項13】

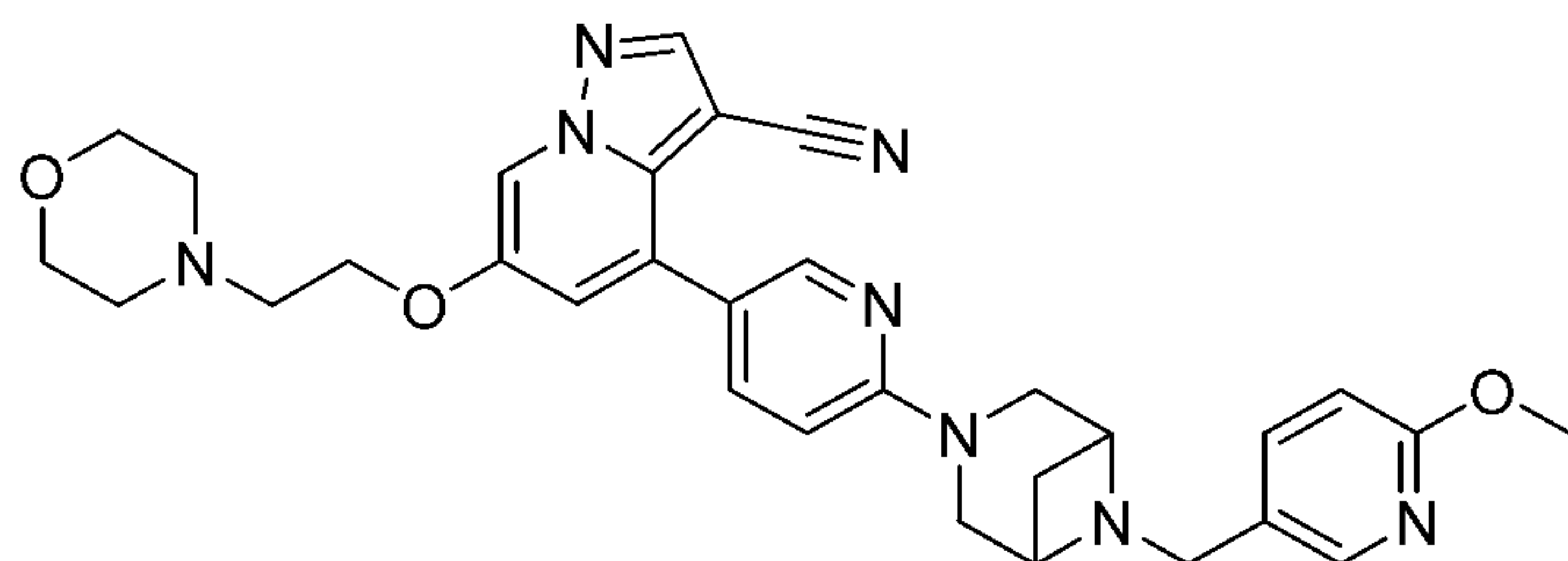
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項14】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為



，或其醫藥學上可接受之

鹽。

【請求項15】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑之混合物。

【請求項16】

一種醫藥組合物，其包含如請求項8至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑之混合物。

【請求項17】

一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療癌症之藥劑。

【請求項18】

一種如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療患者之RET相關癌症用的藥劑。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該RET相關癌症為具有RET基因、RET激

酶蛋白質或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的癌症。

【請求項20】

如請求項18至19中任一項之用途，其中該RET相關癌症係選自由以下組成之群：肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌、分化甲狀腺癌、復發性甲狀腺癌、難治性分化甲狀腺癌、2A型或2B型多發性內分泌瘤(分別為MEN2A或MEN2B)、嗜鉻細胞瘤、副甲狀腺增生、乳癌、結腸直腸癌、乳頭狀腎細胞癌、胃腸黏膜之神經節瘤病，及子宮頸癌。

【請求項21】

如請求項20之用途，其中該肺癌為RET融合體肺癌或該癌症為髓質甲狀腺癌。

【請求項22】

如請求項20之用途，其中該肺癌為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、小氣管肺細胞癌或肺腺癌。

【請求項23】

如請求項17至19中任一項之用途，其中該藥劑係針對經口投與而調配。