



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202115073 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：109120820

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 19 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/04 (2006.01)**C07D417/14 (2006.01)**A61K31/427 (2006.01)**A61K31/454 (2006.01)**A61K31/55 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/06/21

歐洲專利局

19181772.5

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：多藍提 可西摩 DOLENTE, COSIMO (IT)；喬葛勒 安尼克 GOERGLER, ANNICK

(FR)；赫溫 大衛 史蒂芬 HEWINGS, DAVID STEPHEN (GB)；傑許柯 喬治

JAESCHKE, GEORG (DE)；庫恩 伯恩德 KUHN, BERND (CH)；內格爾 依凡

艾莉絲 NAGEL, YVONNE ALICE (DE)；諾克羅斯 羅傑 大衛 NORCROSS,

ROGER DAVID (GB)；歐斯特 山德 克麗希塔 奧瑞克 OBST-SANDER,

CHRISTA ULRIKE (DE)；瑞奇 安東尼歐 RICCI, ANTONIO (IT)；路荷 丹尼

爾 RUEHER, DANIEL (CH)；史戴樂 珊卓 STEINER, SANDRA (CH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 53 頁

(54)名稱

新穎的 EGFR 抑制劑

(57)摘要

本發明提供如本文所描述之新穎化合物、包括該等化合物之組合物及使用該等化合物之方法。

The invention provides novel compounds as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds.



202115073

【發明摘要】

【中文發明名稱】

新穎的EGFR抑制劑

【英文發明名稱】

NEW EGFR INHIBITORS

【中文】

本發明提供如本文所描述之新穎化合物、包括該等化合物之組合物及使用該等化合物之方法。

【英文】

The invention provides novel compounds as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎的EGFR抑制劑

【英文發明名稱】

NEW EGFR INHIBITORS

【技術領域】

【0001】本發明提供作為含有T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R、L858R/C797S之EGFR突變體之選擇性立體異位抑制劑的化合物、其製造、含有其之醫藥組合物以及其作為治療活性物質之用途。

【先前技術】

【0002】HER家族受體酪胺酸激酶係細胞生長、分化及存活之介體。該受體家族包括四個不同的成員，亦即，表皮成長因子受體(EGFR、ErbB1或HER1)、HER2 (ErbB2)、HER3 (ErbB3)及HER4 (ErbB4)。在配體結合時，受體形成同二聚體及異二聚體且隨後固有酪胺酸激酶活性活化引起受體自磷酸化及下游信號傳導分子之活化(Yarden, Y., Slwkowski, MX. Untangling the ErbB signalling network. Nature Review Mol Cell Biol. 2001年2月;2(2): 127-37)。由過度表現或突變引起之EGFR失調已牽涉到許多類型之人類癌症，包括結腸直腸癌、胰臟癌、神經膠質瘤、頭頸癌及肺癌，尤其是非小細胞肺癌(NSCLC)且在數年間已開發出若干EGFR靶向劑(Ciardiello, F.,及Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. The New England journal of medicine 358, 1160-1174)。埃羅替尼(Erlotinib)(Tarceva[®])，作為EGFR酪胺酸激酶之可逆抑制劑，已在許

多國家被批准用於治療復發性NSCLC。

【0003】 在腫瘤具有體細胞激酶結構域突變之一小群NSCLC患者中觀察到EGFR酪胺酸激酶抑制劑的令人印象深刻之單藥活性，而在野生型EGFR患者中之臨床益處大幅降低(Paez, J.等人(2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science (New York, NY 304, 1497-1500)。EGFR之最常見體細胞突變係作為最普遍突變的具有 δ 746-750之外顯子19缺失及作為最常見突變的具有L858R之外顯子21胺基酸取代(Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007年3月;7(3): 169-81)。

【0004】 治療抗性通常歸因於受體ATP位點內之二級T790M突變而頻繁出現。一些開發的突變體選擇性不可逆抑制劑對T790M突變體具有高活性，但其功效可能因獲得性C797S突變而受損，C797S係與其形成關鍵共價鍵之半胱胺酸殘基(Thress, K. S.等人, Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. Nat. Med. 21, 560-562 (2015))。Wang進一步報導C797S突變係對靶向T790M之EGFR抑制劑產生抗性的主要機制(Wang等人, **EGFR** C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer, J Hematol Oncol. 2016; 9: 59)。Yang描述了引起對奧希替尼(Osimertinib)之抗性的其他突變，例如L718Q。(Yang等人, Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients, Clinical Cancer

Research, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2310)。Lu等 人(Targeting EGFR^{L858R/T790M} and EGFR^{L858R/T790M/C797S} resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry, Med Res Rev 2018; 1-32)在文獻綜述中報導在NSCLC治療中靶向EGFR^{L858R/T790M}及EGFR^{L858R/T790M/C797S}抗性突變。

【0005】 由於最易得到的EGFR酪胺酸激酶抑制劑靶向激酶之ATP位點，故需要以不同方式起作用，例如經由靶向抗藥性EGFR突變體起作用之新穎治療劑。

【0006】 近期研究表明，有目的地靶向立體異位位點可能產生突變體選擇性抑制劑(Jia等人, Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors, 2016年6月, Nature 534, 129-132)。

【0007】 僅需要產生特異性抑制含有T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R、L858R/C797S之EGFR突變體，特別是含有T790M及C797S之EGFR突變體的選擇性分子，其可用於治療性及/或預防性治療癌症。

【0008】 WO2009158369描述某些雜環抗細菌劑。WO2016183534描述適用作EBNA1抑制劑之某些雜環化合物。WO2011128279描述適用作mGluR5調節劑之某些雜環化合物。

【發明內容】

【0009】 本發明提供一種新穎化合物，其選自：

2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-1-側氧基-6-[4-[外消旋-(3R,4R)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[(4-羥基氮雜環庚烷-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

或醫藥學上可接受之鹽。

【實施方式】

【0010】術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保持游離鹼或游離酸之生物有效性及特性，且不會在生物學上或在其他方面不合需要的鹽。該等鹽係用以下形成：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸，尤其是鹽酸；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、N-乙醯基半胱胺酸及其類似酸。此外，此等鹽可藉由將無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺；經取代之胺，包括天然存在之經取代胺；環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亞胺樹脂及其類似物。本發明化合物之特定醫藥學上可接受之鹽係鹽酸鹽、甲烷磺酸鹽及檸檬酸鹽。

【0011】縮寫uM意謂微莫耳濃度且等效於符號 μM 。

【0012】縮寫uL意謂微升且等效於符號 μL 。

【0013】縮寫ug意謂微克且等效於符號 μg 。

【0014】本發明化合物可含有若干個不對稱中心且可以光學純對映異構體、對映異構體混合物(諸如外消旋體)、光學純非對映異構體、非對

映異構體混合物、非對映異構外消旋體或非對映異構外消旋體之混合物的形式存在。

【0015】 根據Cahn-Ingold-Prelog慣例，不對稱碳原子可具有「R」或「S」組態。

【0016】 此外，本發明之一個實施例係如本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，更特定言之，如本文所描述之化合物。

【0017】 在另一個實施例中，本文所描述之化合物選自

2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-1-側氧基-6-[4-[外消旋-(3R,4R)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[(4-羥基氮雜環庚烷-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺。

【0018】 用於製造如本文所描述之本發明化合物的方法亦為本發明之目的。

【0019】 與酸形成的相應醫藥學上可接受之鹽可藉由熟習此項技術者已知之標準方法，例如藉由將本發明化合物溶解於諸如二噁烷或四氫呋喃之類適合溶劑中，並添加適當量之相應酸來獲得。產物通常可藉由過濾或藉由層析法分離。用鹼將本發明化合物轉化成醫藥學上可接受之鹽可藉由用此類鹼處理此類化合物進行。形成此類鹽的一種可能方法係例如藉由向化合物於適合溶劑(例如乙醇、乙醇-水混合物、四氫呋喃-水混合物)中之溶液中添加1/n當量之鹼性鹽(諸如 $M(OH)_n$ ，其中M =金屬或銨陽離子且n =氫氧根陰離子之數量)，且藉由蒸發或凍乾移除溶劑。特定鹽係鹽酸鹽、甲酸鹽及三氟乙酸鹽。

【0020】 在實例中未描述製備方法之情況下，本發明化合物以及所有中間產物均可根據類似方法或根據本文所闡述之方法製備。起始物質係可商購的、此項技術中已知的或可藉由此項技術中已知之方法或其類似方法製備。

【0021】 應瞭解，本發明化合物可在官能基處衍生化以提供能夠在活體內轉化回母體化合物之衍生物。

【0022】 本發明之某一實施例係關於如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作治療活性物質。

【0023】 本發明之某一實施例係關於如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療性及/或預防性治療癌症，特別是非小細胞肺癌。

【0024】 本發明之某一實施例係關於如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療性及/或預防性治療非小細胞肺癌。

【0025】 本發明之某一實施例係關於如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製造供治療性及/或預防性治療癌症，特別是非小細胞肺癌用之藥劑。

【0026】 本發明之某一實施例係關於一種醫藥組合物，其包含如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之輔助物質。

【0027】 本發明之某一實施例係關於一種藉由向患者投與如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽來治療性及/或預防性治療癌症，特別是非小細胞肺癌的方法。

【0028】 本發明之某一實施例係關於如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作治療性及/或預防性治療具有EGFR活化突變的罹患癌症，特別是罹患非小細胞肺癌之患者的藥劑，該治療性及/或預防性治療包含確定該患者之EGFR活化突變狀態且接著向該患者投與如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0029】 本發明之某一實施例係關於如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作治療性及/或預防性治療具有EGFR突變T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R及/或L858R/C797S的 罹患癌症，特別是罹患非小細胞肺癌之患者的藥劑，該治療性及/或預防性治療包含確定該患者之EGFR活化突變狀態且接著向該患者投與如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0030】 本發明之某一實施例係關於如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作治療性及/或預防性治療如用cobas® EGFR突變測試v2確定具有EGFR活化突變的罹患癌症，特別是罹患非小細胞肺癌之患者的藥劑，該治療性及/或預防性治療包含確定該患者之EGFR活化突變狀態且接著向該患者投與如本文所描述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0031】 另外，在適用的情況下，本發明包括本發明化合物的呈相應氙化形式之所有取代基。

【0032】 此外，在適用的情況下，本發明包括本發明化合物的所有光學異構體，亦即，非對映異構體、非對映異構體混合物、外消旋混合物、所有其對應的對映異構體及/或互變異構體以及其溶劑合物。

【0033】 本發明化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可以外消

旋體、外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物及個別非對映異構體形式存在。取決於分子上各種取代基之性質，可存在額外不對稱中心。每個此類不對稱中心將獨立地產生兩種光學異構體，且預期呈混合物形式及呈純化合物或部分純化之化合物形式的所有可能光學異構體及非對映異構體均包括在本發明中。本發明意欲涵蓋此等化合物之所有此類異構形式。如此項技術中所知，可藉由適當修改本文所揭示之方法實現此等非對映異構體之獨立合成或其層析分離。其絕對立體化學可藉由對結晶產物或結晶中間物進行x射線結晶學來確定，必要時，該等結晶產物或結晶中間物用含有已知絕對組態之不對稱中心的試劑衍生化。必要時，可分離化合物之外消旋混合物以分離出個別對映異構體。該分離可藉由此項技術中熟知之方法進行，諸如使化合物之外消旋混合物與對映異構性純之化合物偶合以形成非對映異構體混合物，隨後藉由標準方法，諸如分級結晶或層析法分離個別非對映異構體。

【0034】 在提供光學純對映異構體之實施例中，光學純對映異構體意謂化合物含有> 90重量%之所需異構體，具體而言> 95重量%之所需異構體，或更具體而言>99重量%之所需異構體，該重量%係以化合物之異構體之總重量計。可藉由對掌性選擇性合成或藉由分離對映異構體來製備對掌性純化合物或對掌性增濃化合物。可對最終產物或替代地對適合中間物進行對映異構體之分離。

【0035】 此外，本發明之一個實施例係當根據所述方法中之任一種製造時，如本文所描述之本發明化合物。

分析程序

【0036】

HTRF磷酸化EGFR TMLRCS分析(細胞)

細胞株及培養基

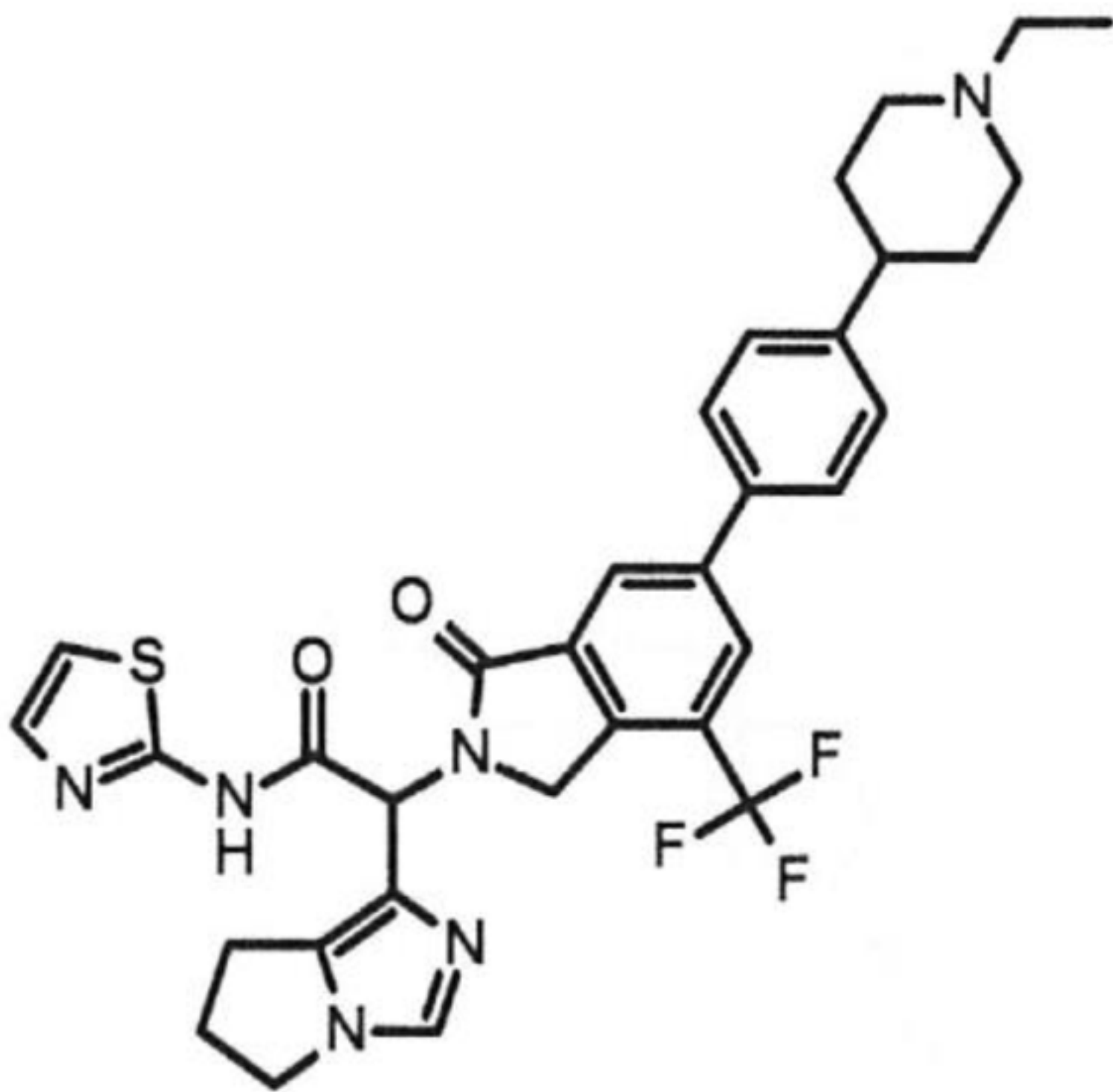
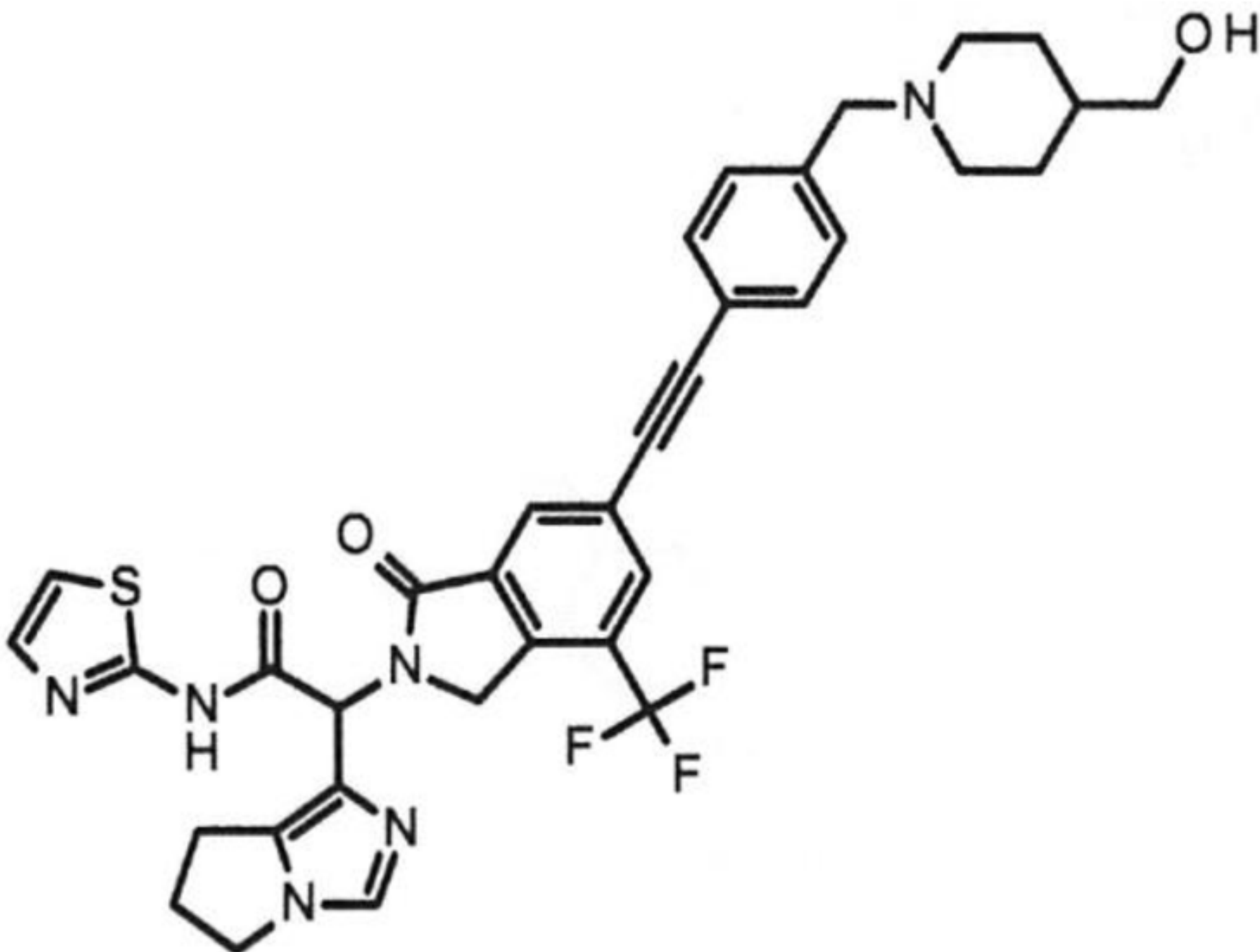
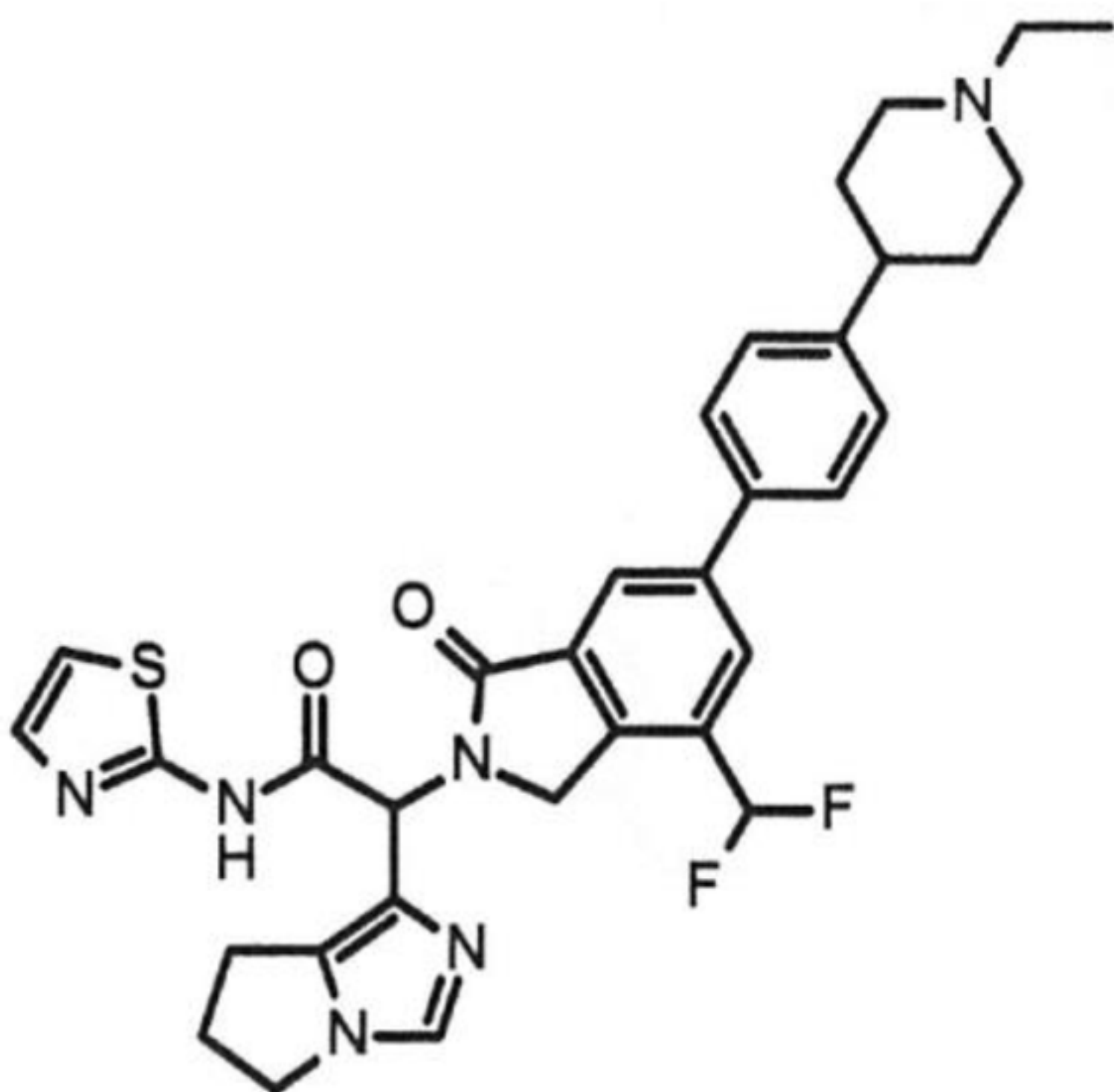
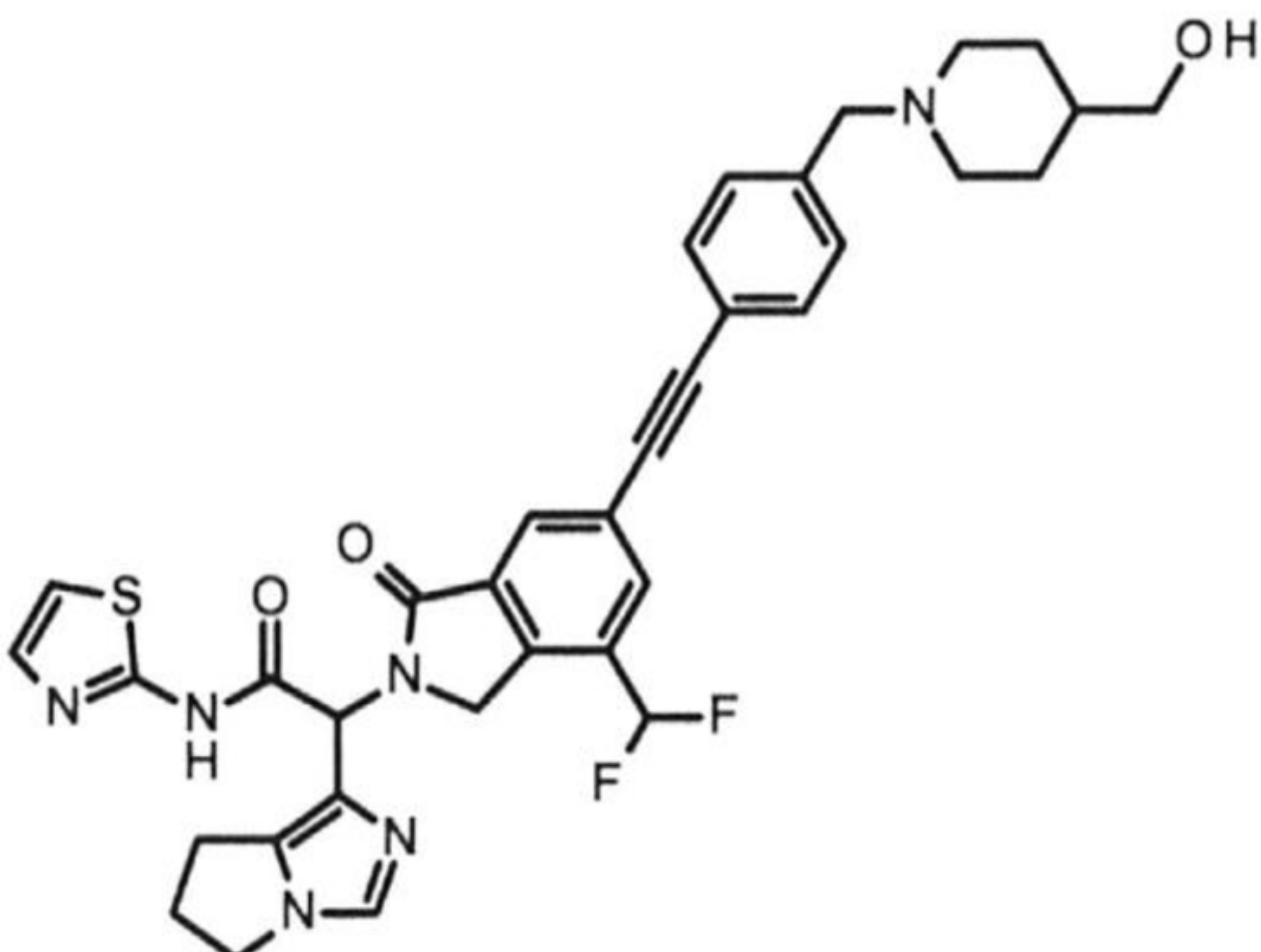
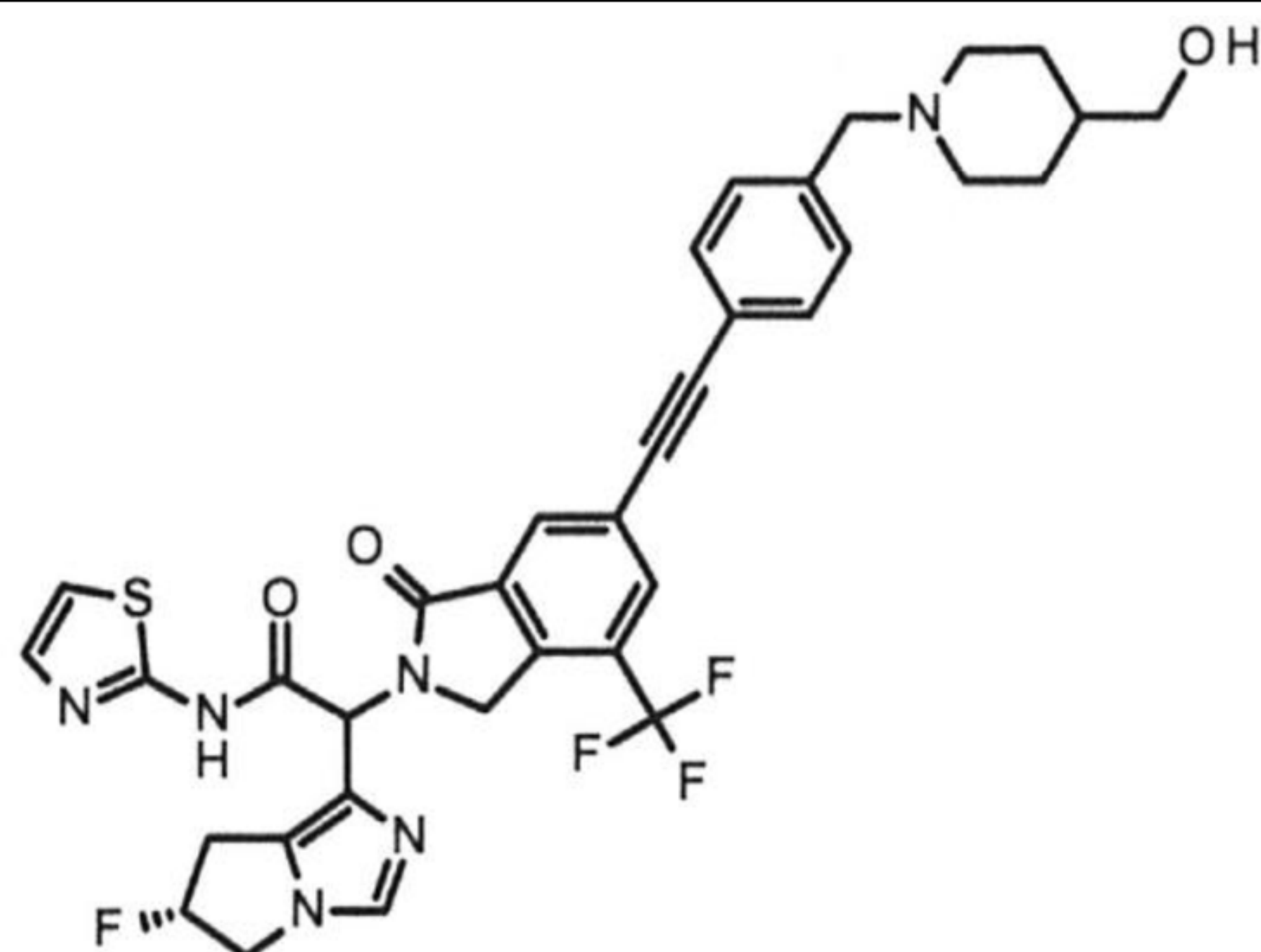
【0037】 BaF3-TMLRCS細胞株係自Crownbio (San Diego, CA, USA)獲得。在37℃、5% CO₂下，將細胞維持於補充有10%胎牛血清(FBS)(Gibco)的RPMI ATCC(Gibco 31870)+ 2 mM麩醯胺酸+0.5 µg/ml嘌呤黴素中。

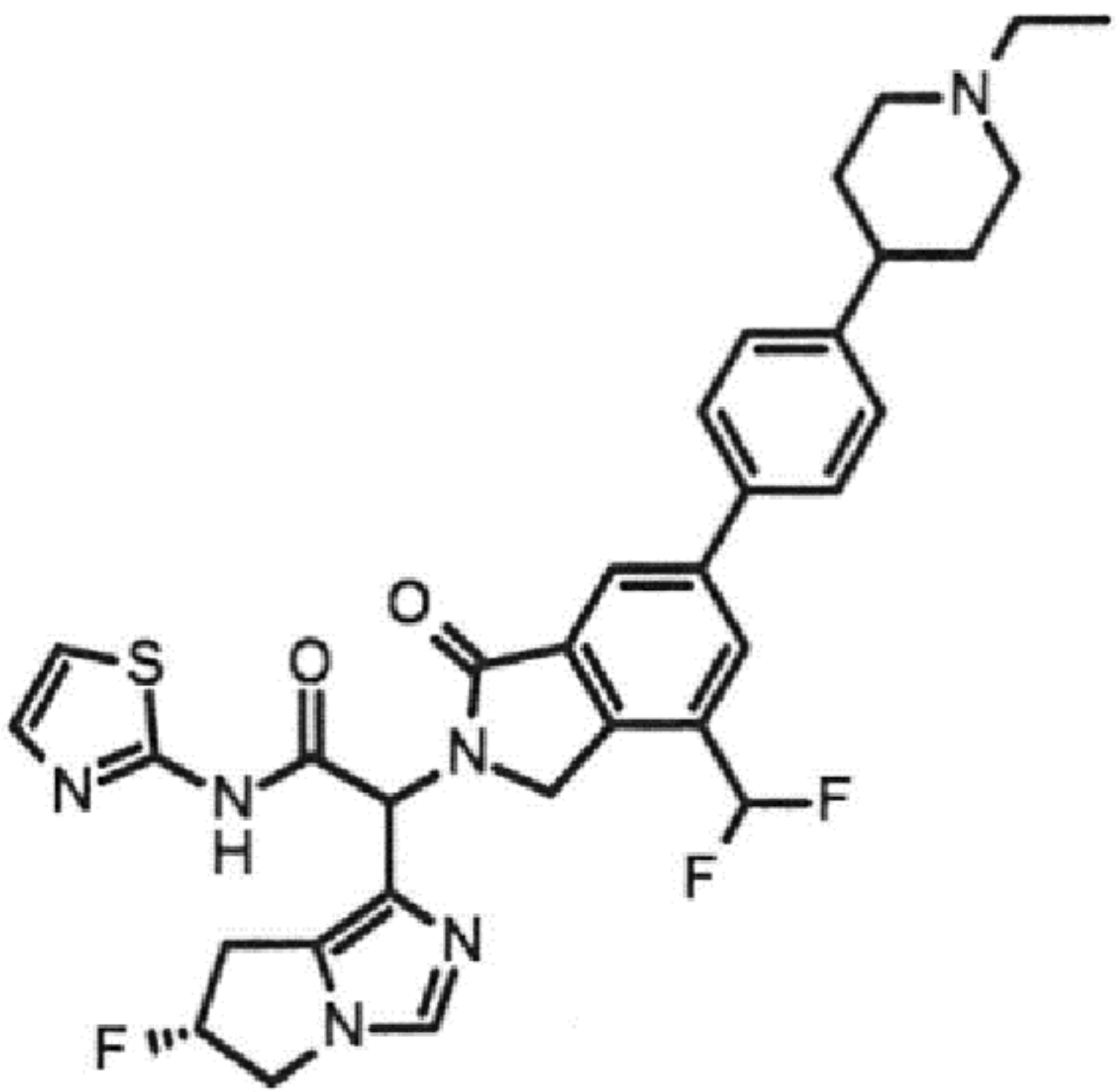
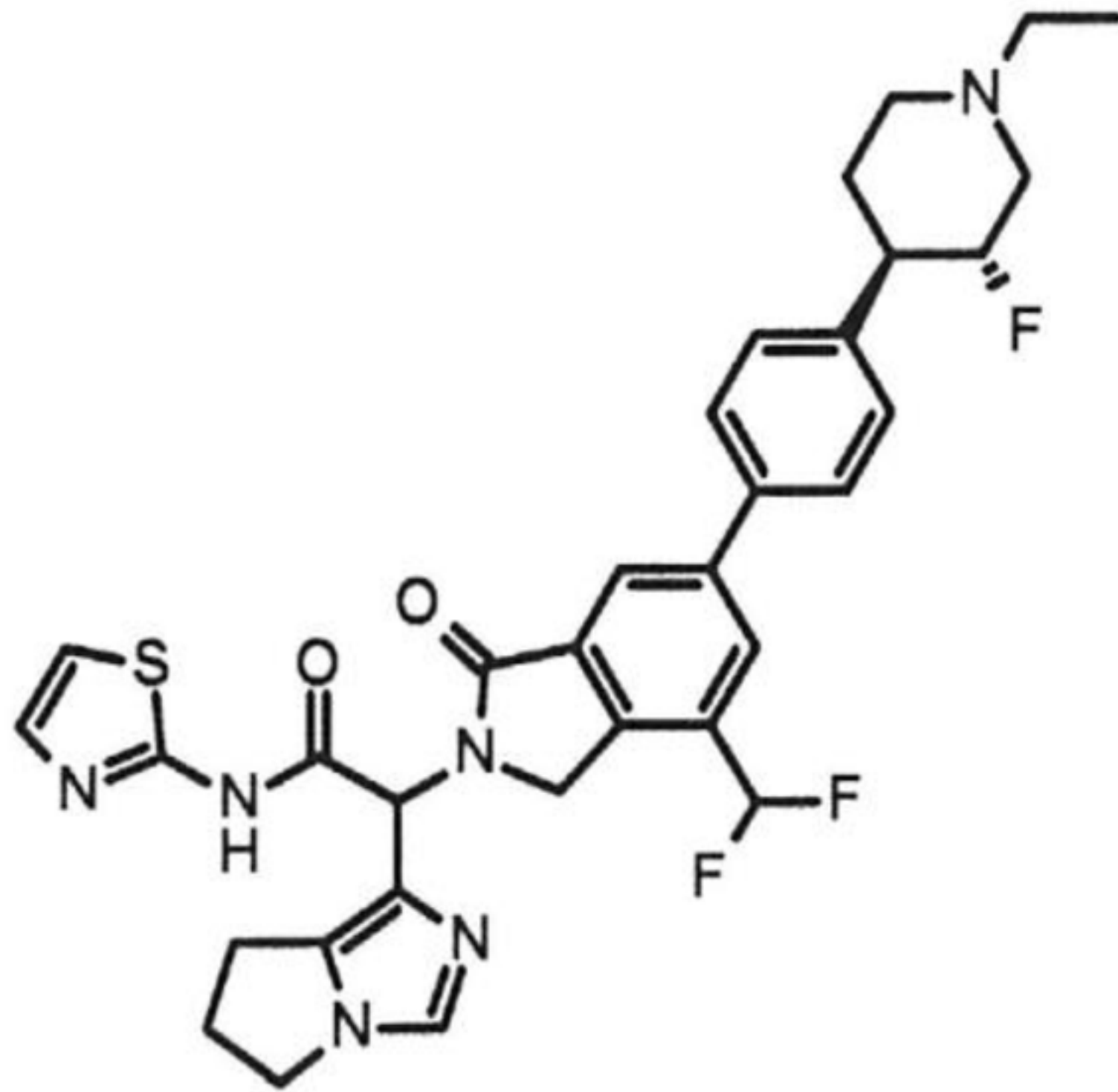
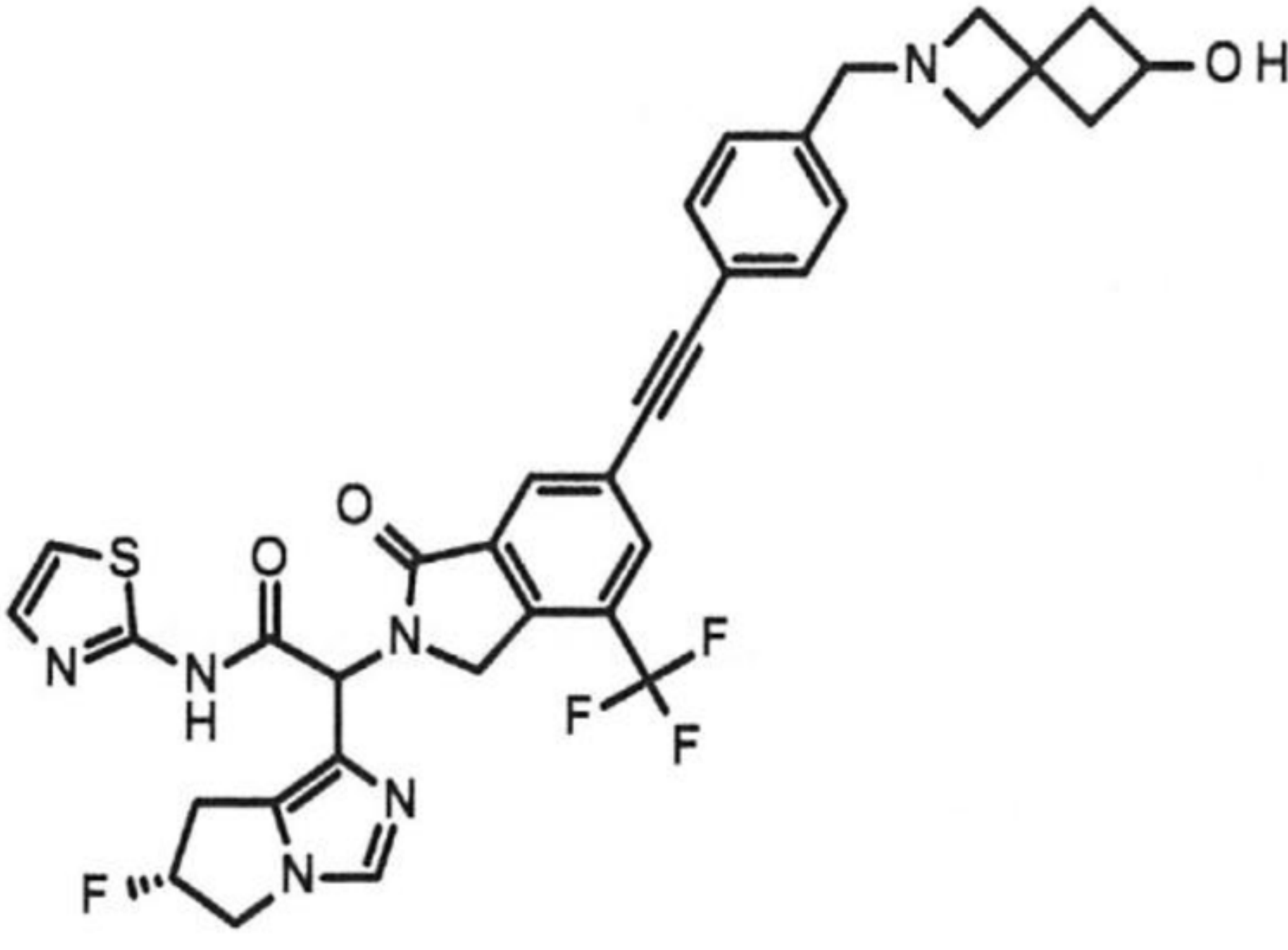
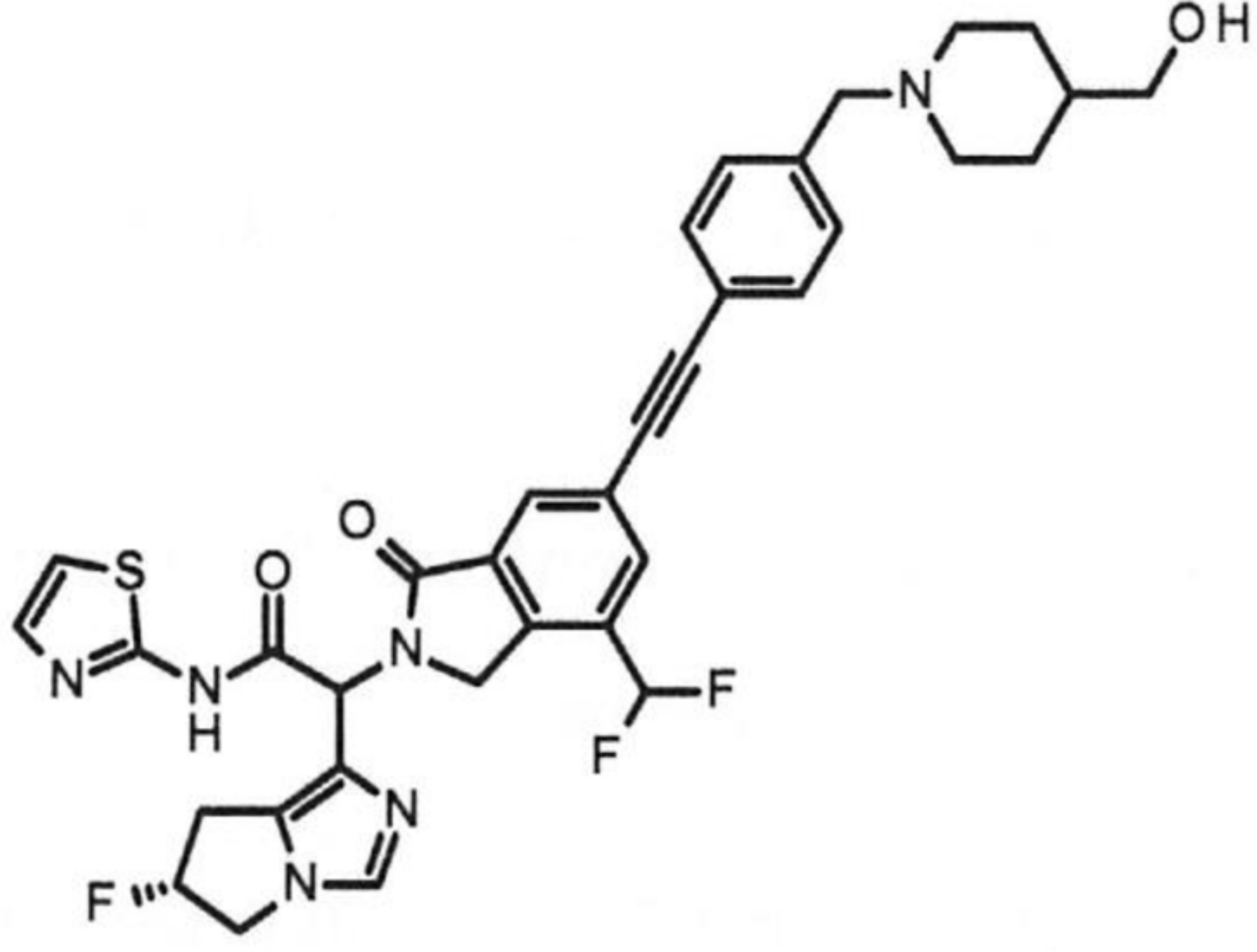
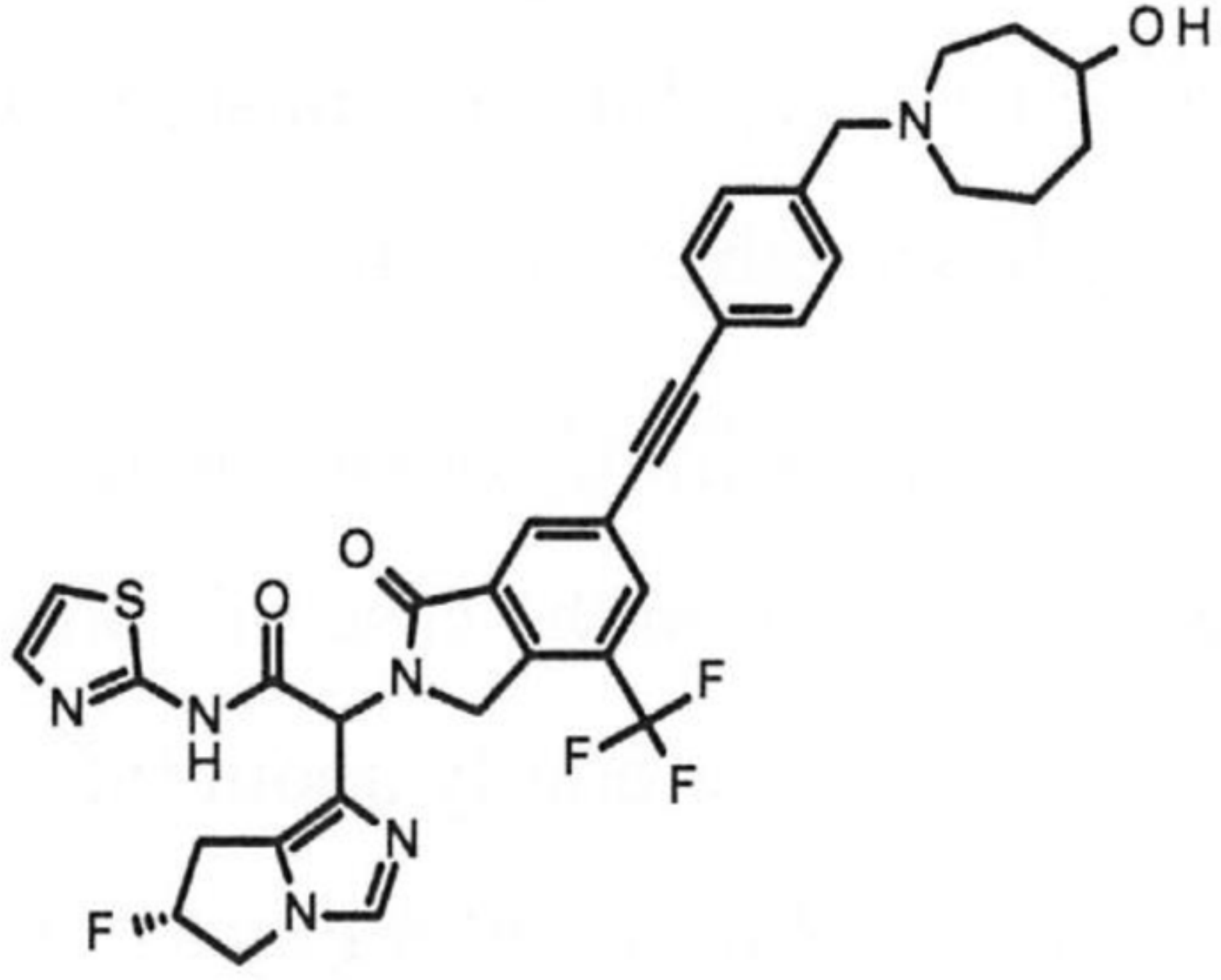
【0038】

方案

在向Greiner Bio-One, Nr. 784-08微量滴定盤中預填充12.5 nl待測試化合物之DMSO溶液(在劑量反應中)或僅DMSO之後，如上所述，將細胞以20000個細胞/孔轉移至該等盤中的每孔12.5 µl生長培養基中。在將該等盤以300 x g離心30秒之後，在37℃、5% CO₂、95%濕度下，將細胞培育4小時。藉由將每孔4 µl補充的溶解緩衝液(Cis-bio, 磷酸化EGFR HTRF套組, 64EG1PEH)添加至化合物混合物中，隨後在振盪(400 rpm)下，在室溫下培育30分鐘，將細胞溶解。接著，將該等盤冷凍並在-80℃下儲存隔夜。次日，以及在將該等盤解凍之後，將4 µl抗磷酸化EGFR穴狀化合物與在供應之偵測緩衝液中製備之抗磷酸化EGFR-d2抗體溶液的混合物添加至各孔中。接著，在室溫下培育帶蓋盤4小時，隨後使用Envision讀取器(Perkin Elmer)讀取在616及665 nm下之螢光發射。以與上述類似之方式，使用正規化的該665比616信號比率乘以10000，分析資料。

【0039】 結果顯示於表1中。

實例	結構	IC ₅₀ (BaF3 TMLRCS)
2		20nM
3		1nM
4		11nM
5		3nM
6		1nM

實例	結構	IC ₅₀ (BaF3 TMLRCS)
7		16nM
8		18nM
9		3nM
10		2nM
11		2nM

【0040】 本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作藥劑(例如呈醫藥製劑形式)。醫藥製劑可經內部投與，諸如經口(例如以錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬明膠膠囊及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式)、經鼻(例如以鼻噴霧劑形式)、經直腸(例如以栓劑形式)或局部經眼(例如以溶液、軟膏、凝膠或水溶性聚合插入物形式)投與。然而，投與亦可非經腸進行，諸如經肌肉內、靜脈內或眼內(例如以無菌注射溶液形式)投與。

【0041】 本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用醫藥學上呈惰性的無機或有機佐劑處理以製造錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬明膠膠囊、注射溶液或局部用調配物。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等可例如用作用於錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之該等佐劑。

【0042】 軟明膠膠囊之適合佐劑係例如植物油、蠟、脂肪、半固體物質及液體多元醇等。

【0043】 用於製造溶液及糖漿之適合佐劑係例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

【0044】 注射溶液之適合佐劑係例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

【0045】 栓劑之適合佐劑係例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等。

【0046】 局部眼用調配物之適合佐劑係例如環糊精、甘露糖醇或此項技術中已知之多種其他載劑及賦形劑。

【0047】 此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、增黏物質、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可仍含有其他有治療價值之物質。

【0048】 劑量可在寬界限內變化且當然，將適合各特定情況下之個別要求。一般而言，在經口投與的情況下，每公斤體重約0.1 mg至20 mg、較佳地每公斤體重約0.5 mg至4 mg(例如每人約300 mg)之每日劑量應較佳適當地分成1-3次個別劑量，該等劑量可由例如相同量組成。在局部投與的情況下，調配物可含有0.001重量%至15重量%藥劑，且在0.1與25 mg之間的所需劑量可藉由每天或每週單次劑量，或藉由每天多次劑量(2至4次劑量)，或藉由每週多次劑量投與。然而，應清楚，當上限或下限顯示為指定時，可超過本文所給出之上限或下限。

【0049】

製備包含本發明化合物之醫藥組合物：

以常用方式製造具有以下組成之錠劑：

成分	毫克/錠劑			
	5	25	100	500
化合物	5	25	100	500
無水乳糖DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
微晶纖維素	30	30	30	450
硬脂酸鎂	1	1	1	1
總計	167	167	167	831

【0050】

製造程序

- 1. 將成分1、2、3及4混合且用純化水造粒。
- 2. 在50℃下乾燥顆粒。
- 3. 使顆粒通過適合的研磨設備。
- 4. 添加成分5並混合三分鐘；在適合壓錠機上壓縮。

【0051】 製造具有以下組成之膠囊：

成分	毫克/膠囊			
	5	25	100	500
化合物	5	25	100	500
水合乳糖	159	123	148	-
玉米澱粉	25	35	40	70
滑石	10	15	10	25
硬脂酸鎂	1	2	2	5
總計	200	200	300	600

【0052】

製造程序

- 1. 在適合混合器中將成分1、2及3混合30分鐘。
- 2. 添加成分4及5並混合3分鐘。
- 3. 將其填充至適合膠囊中。

【0053】 首先在混合器中且接著在粉碎機中混合本發明化合物、乳糖及玉米澱粉。將混合物放回混合器；向其中添加滑石並充分混合。藉由機器將混合物填充至適合膠囊，例如硬明膠膠囊中。

【0054】 製造具有以下組成之注射溶液：

成分	毫克/注射溶液
化合物	3
聚乙二醇400	150
乙酸	適量調至pH 5.0
注射用水	補足至1.0 ml

【0055】 本發明在下文中藉由實例說明，該等實例無限制特徵。

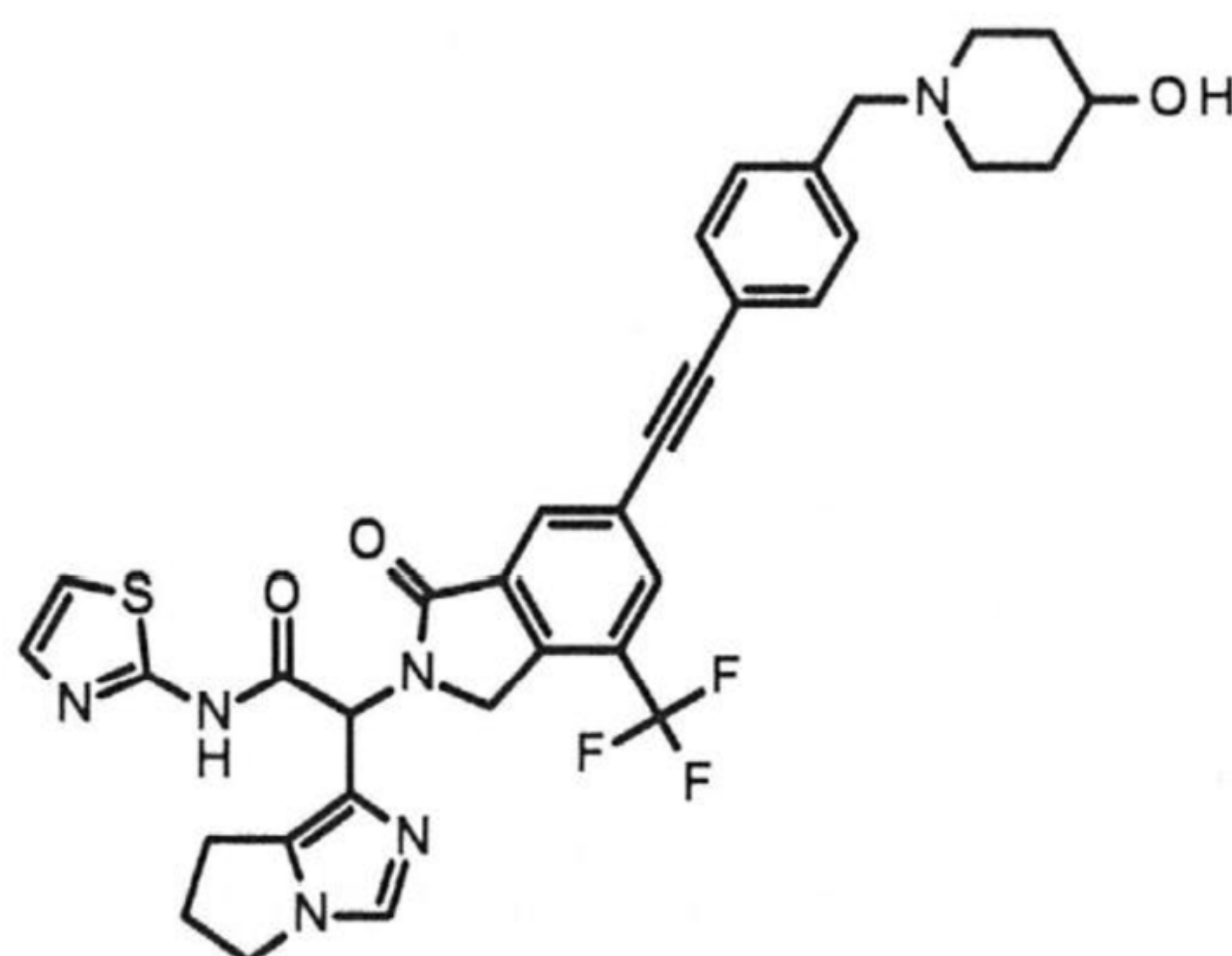
【0056】 在製備實例係以對映異構體混合物形式獲得的情況下，純對映異構體可藉由本文所描述之方法或藉由熟習此項技術者已知之方法，諸如對掌性層析或結晶獲得。

實驗部分

【0057】

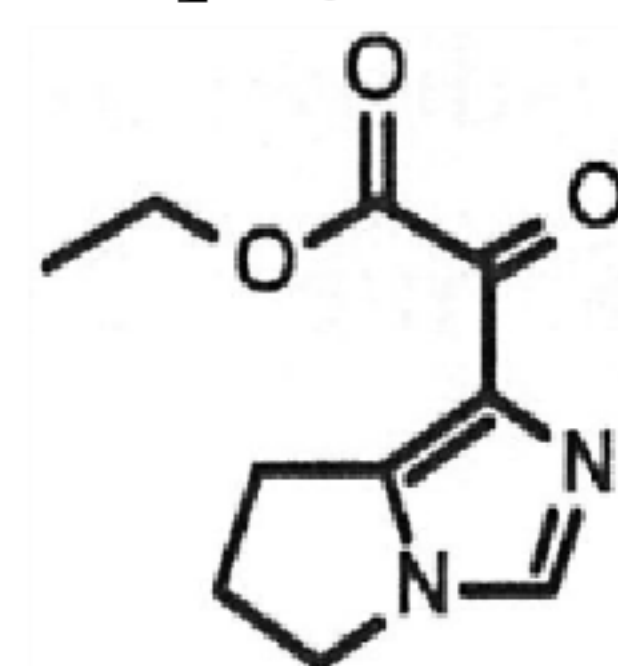
使用參考化合物1之通用合成

(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[2-[4-[(4-羥基-1-哌啶基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



【0058】

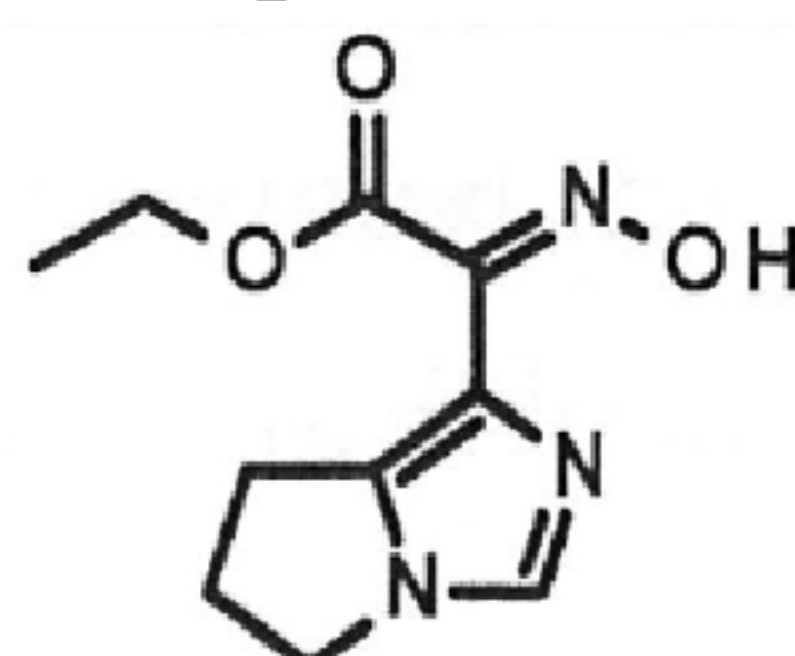
步驟1：2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-側氧基-乙酸乙酯



向溶解於200 ml 1,4-二噁烷中之2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(20.0 g, 102.97 mmol)之溶液中添加二氧化硒(22.85 g, 205.94 mmol, 2當量)。在80℃下將反應混合物攪拌5小時。真空濃縮反應混合物，得到殘餘物。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層析法，用石油醚:乙酸乙酯2:1至乙酸乙酯:乙醇10:1梯度溶離進行純化，得到呈淺褐色油狀之所需2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-側氧基-乙酸乙酯(定量產率)，MS: $m/e = 209.1$ ($M+H^+$)。

【0059】

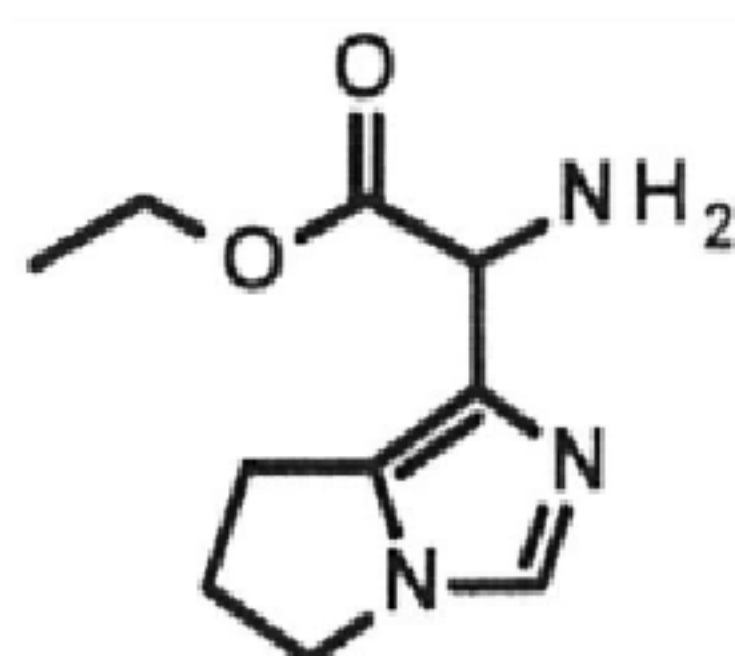
步驟2：2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-羥基亞胺基-乙酸乙酯



在室溫下，向溶解於145 ml乙醇中之2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-側氧基-乙酸乙酯(參考化合物1步驟1) (17.5 g, 84.05 mmol)之溶液中添加脛胺鹽酸鹽(6.42 g, 92.45 mmol, 1.1當量)及乙酸鈉(13.79 g, 168.1 mmol, 2當量)。在80°C下將反應混合物攪拌3.5小時。濃縮反應混合物並用水萃取且用乙醇/THF/乙酸乙酯1:1:8混合物萃取五次。將有機層濃縮至乾。獲得呈黃色固體狀之所需2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-脛基亞胺基-乙酸乙酯(15 g, 80%產率), MS: $m/e = 224.1$ ($M+H^+$)並直接用於下一步驟中。

【0060】

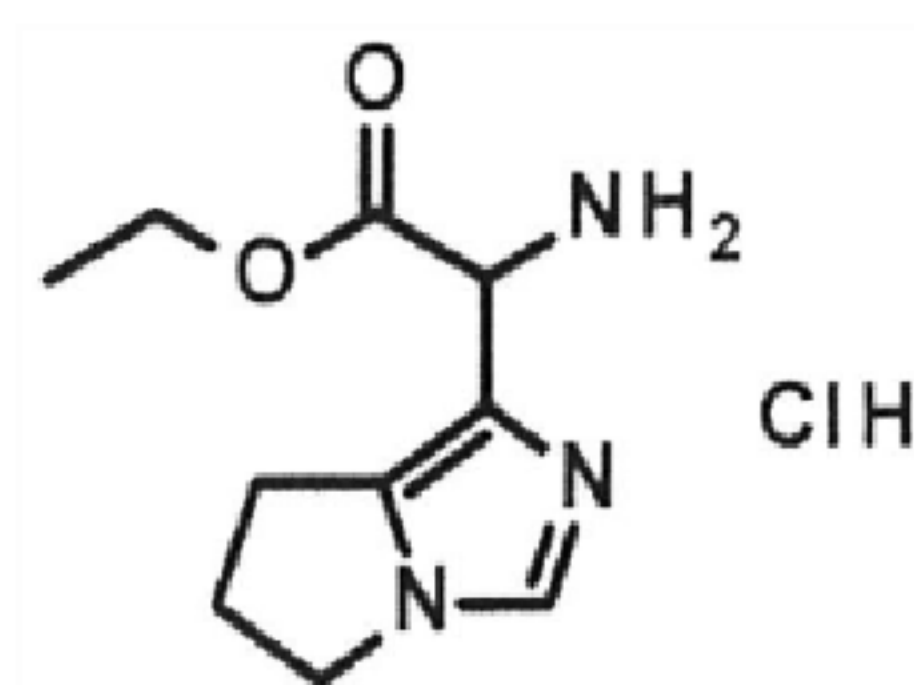
步驟3：(2RS)-2-胺基-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯



在室溫下，向溶解於225 ml乙醇及120 ml THF中之2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-脛基亞胺基-乙酸乙酯(參考化合物1步驟2) (15.0 g, 67.2 mmol)之溶液中添加Pd/C (30.0g, 67.2 mmol, 1 eq, 10%)。在45°C下，將混合物用H₂氫化24小時。過濾反應混合物並真空濃縮濾液。獲得呈褐色油狀之所需(2RS)-2-胺基-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(定量產率), MS: $m/e = 210.1$ ($M+H^+$)並直接用於下一步驟中。

【0061】

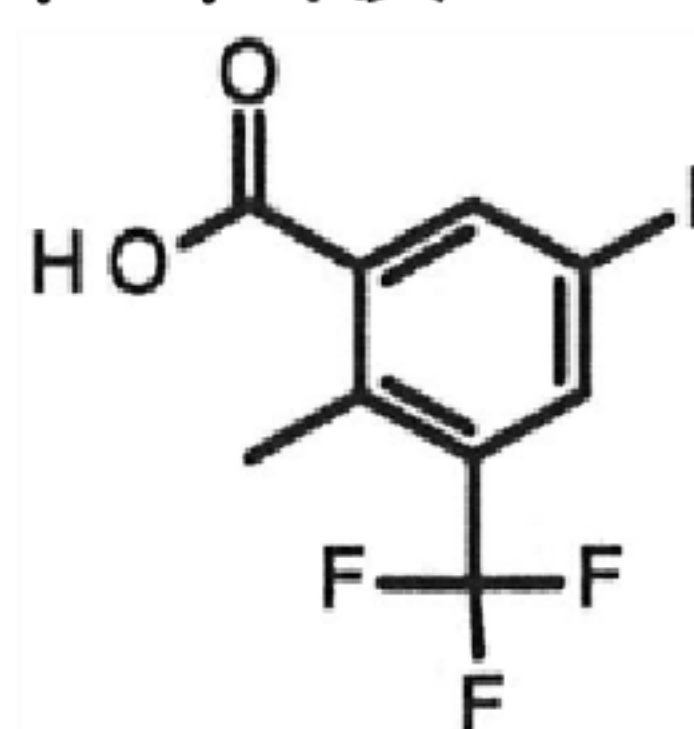
步驟4：(2RS)-2-胺基-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯鹽酸鹽



在25℃下，將(2*RS*)-2-胺基-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)乙酸乙酯(參考化合物1步驟3) (15.0 g，82.79 mmol)於HCl/EtOH (300 ml，1200 mmol，14.5當量，2.5 mol/L)中之溶液攪拌36小時。在低於25℃下，真空濃縮反應混合物，得到呈褐色油狀之殘餘物。將150 ml乙腈添加至殘餘物中且收集沈澱之黃色固體，並在低於25℃下真空乾燥，得到呈黃色固體狀之所需(2*RS*)-2-胺基-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)乙酸乙酯鹽酸鹽(定量產率)，MS: $m/e = 210.1$ ($M+H^+$)。

【0062】

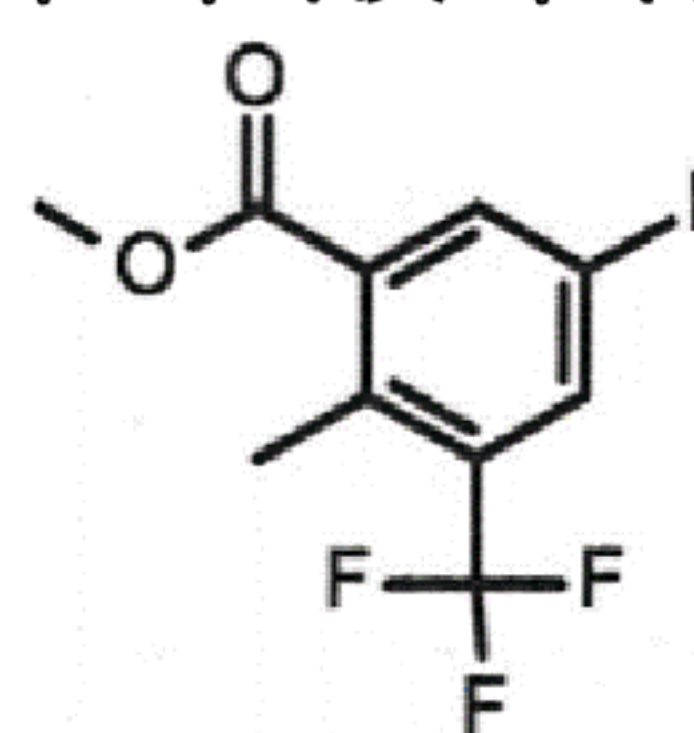
步驟5：5-碘-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸



將2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸(3.4 g，16.9 mmol)溶解於20 ml硫酸中。在室溫下，添加1,3-二碘-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮(3.35 g，8.82 mmol，0.52當量)。在室溫下將混合物攪拌1小時。將反應混合物倒至水上並濾出所得沈澱。乾燥固體，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(5.6 g，定量產率)，MS: $m/e = 329.1$ ($M-H^+$)。

【0063】

步驟6：5-碘-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

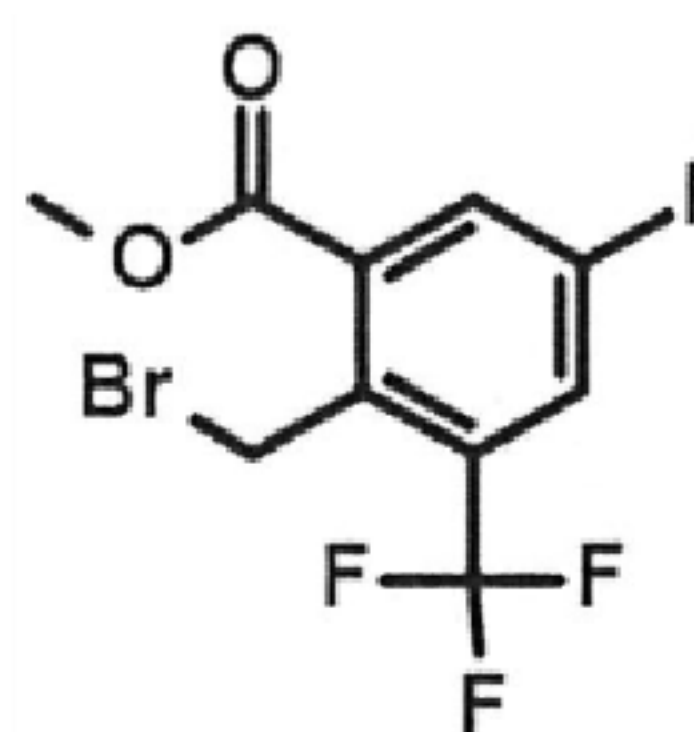


將5-碘-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸(5.6 g，16.6 mmol)溶解於40 ml

DMF中。在室溫下，添加碳酸鉀(4.6 g，33.3 mmol，2當量)及碘甲烷(1.09 ml，2.48 g，17.5 mmol，1.05當量)。將混合物攪拌2.5小時。用乙酸乙酯及飽和NaHCO₃溶液萃取反應混合物。用乙酸乙酯反萃取水層。用水洗滌有機層。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至乾。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層析法，用乙酸乙酯:庚烷0:100至50:50梯度溶離進行純化。獲得呈白色固體狀之所需產物(4.5 g，71%產率)。

【0064】

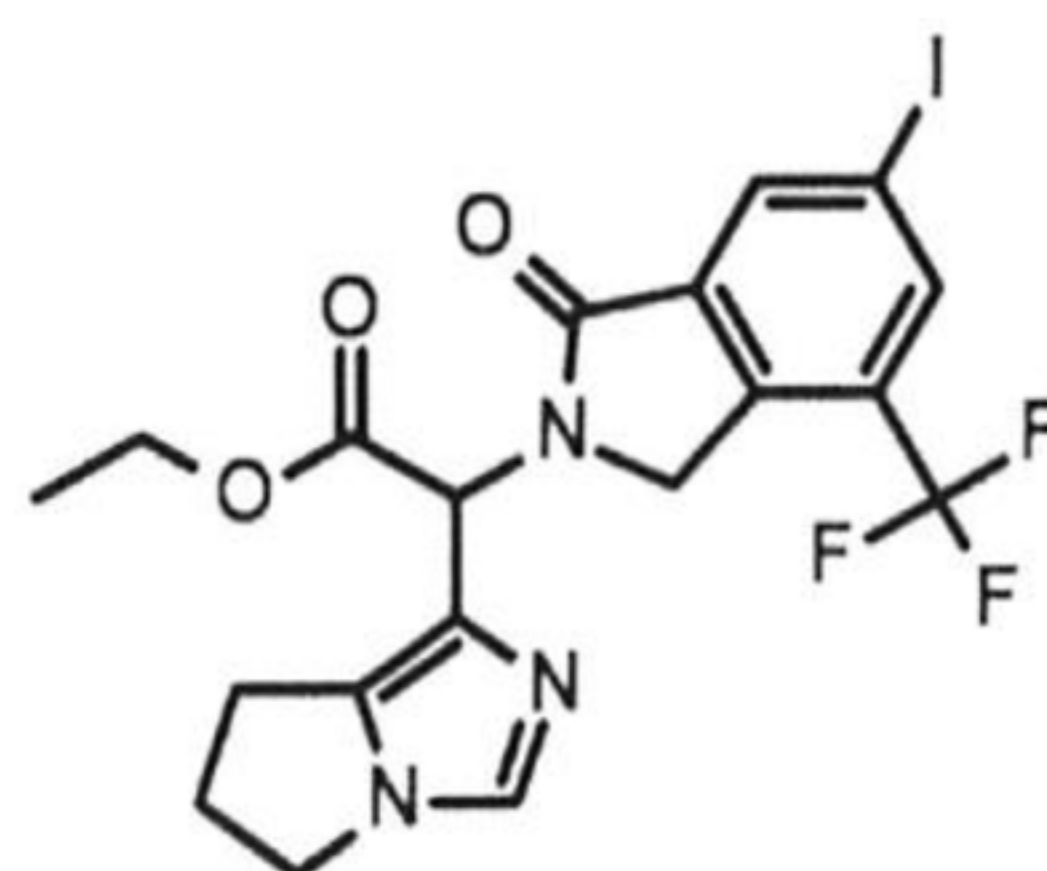
步驟7：2-(溴甲基)-5-碘-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯



將5-碘-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(參考化合物1步驟6) (4.8 g，11.8 mmol)溶解於60 ml三氟甲苯中並在室溫下添加N-溴琥珀醯亞胺(2.34 g，13.1 mmol，1當量)及AIBN (200 mg，1.2 mmol，0.1當量)。在110℃下將混合物攪拌3小時。將反應混合物冷卻，用水萃取並用乙酸乙酯萃取兩次。有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮至乾。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層析法，用乙酸乙酯:庚烷0:100至30:70梯度溶離進行純化，得到呈無色油狀之所需產物(4.94 g，75%純度，75%產率)。

【0065】

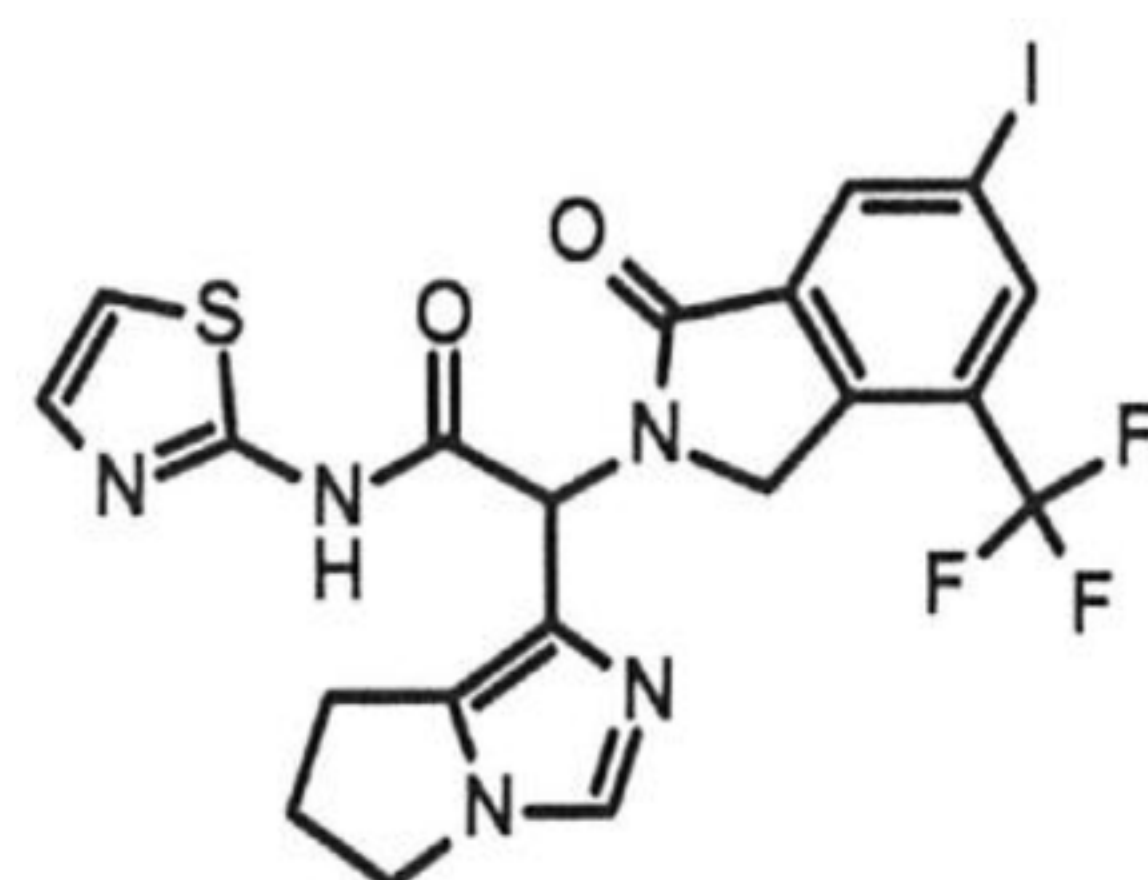
步驟8：(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-碘-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]乙酸乙酯



將(2*RS*)-2-胺基-2-(6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)乙酸乙酯鹽酸鹽(參考化合物1步驟4) (930 mg, 3.78 mmol, 1當量)溶解於1.5 ml DMF中。在室溫下添加2-(溴甲基)-5-碘-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(參考化合物1步驟7) (1.6 g, 3.78 mmol)及三乙胺(1.6 ml, 11.3 mmol, 3當量)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘並在100°C下攪拌1小時。將反應混合物用水萃取並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮至乾。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層析法，用二氯甲烷:甲醇100:0至90:10梯度溶離進行純化，得到呈深褐色油狀之所需產物(1.13 g, 56%產率)，MS: $m/e = 520.0$ ($M+H^+$)。

【0066】

步驟9：(2*RS*)-2-(6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-2-[6-碘-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-*N*-噻唑-2-基-乙醯胺

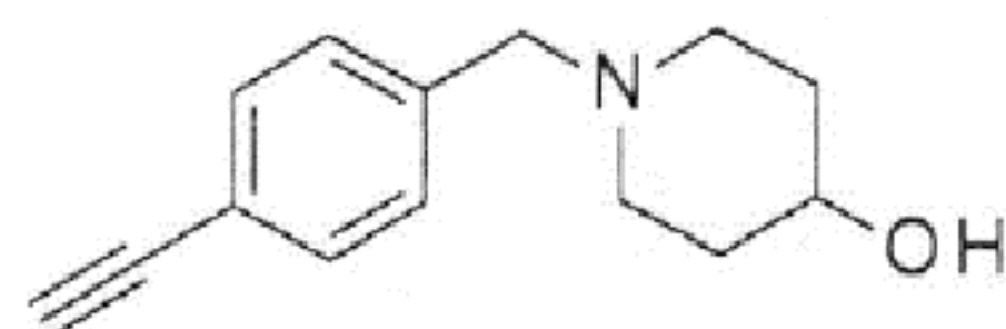


將(2*RS*)-2-(6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-2-[6-碘-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]乙酸乙酯(參考化合物1步驟8) (550 mg, 1.06 mmol)溶解於20 ml 甲醇及20 ml THF中。在室溫下添加LiOH (1M之水溶液) (1.27 ml, 1.27 mmol, 1.2當量)。在室溫下將混合物攪拌1小時。真空濃縮反應混合物並將殘餘物溶解於20 ml DMF中。在室溫下添加噻唑-2-胺(138 mg, 1.38 mmol, 1.3當量)、漢尼格氏鹼(0.92 ml, 5.3 mmol, 5當量)及HATU (480 mg, 1.27 mmol, 1.2當量)。在室溫下將混合物攪拌30分鐘。將反應混合物用水萃取並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用水萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮至乾。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層

析法，用二氯甲烷:甲醇100:0至90:10梯度溶離進行純化，得到呈橙色半固體狀之所需產物(420 mg，68%產率)，MS: $m/e = 574.0$ ($M+H^+$)。

【0067】

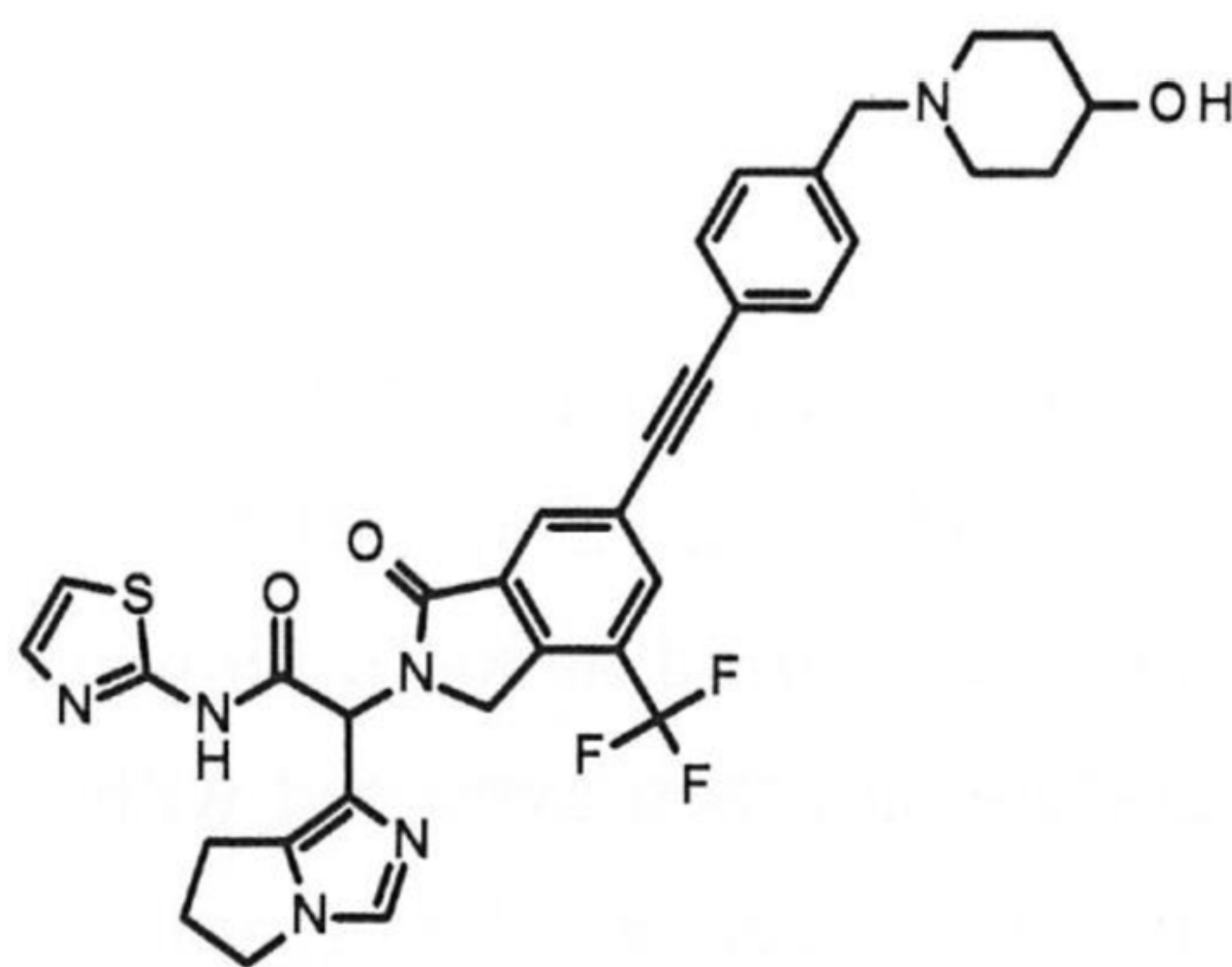
步驟10：1-[(4-乙炔基苯基)甲基]哌啶-4-醇



將4-乙炔基苯甲醛(2.8 g，21.5 mmol)溶解於85 ml二氯甲烷中。在室溫下添加哌啶-4-醇(2.1 g，21.5 mmol，1.0當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(7.75 g，36.6 mmol，1.7當量)。在室溫下將混合物攪拌5小時。將反應混合物用水萃取並用二氯甲烷萃取兩次。將有機層用鹽水萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮至乾。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層析法，用二氯甲烷:甲醇100:0至80:20梯度溶離進行純化，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(3.06 g，66%產率)，MS: $m/e = 216.3$ ($M+H^+$)。

【0068】

步驟11：(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[2-[4-[(4-羥基-1-哌啶基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



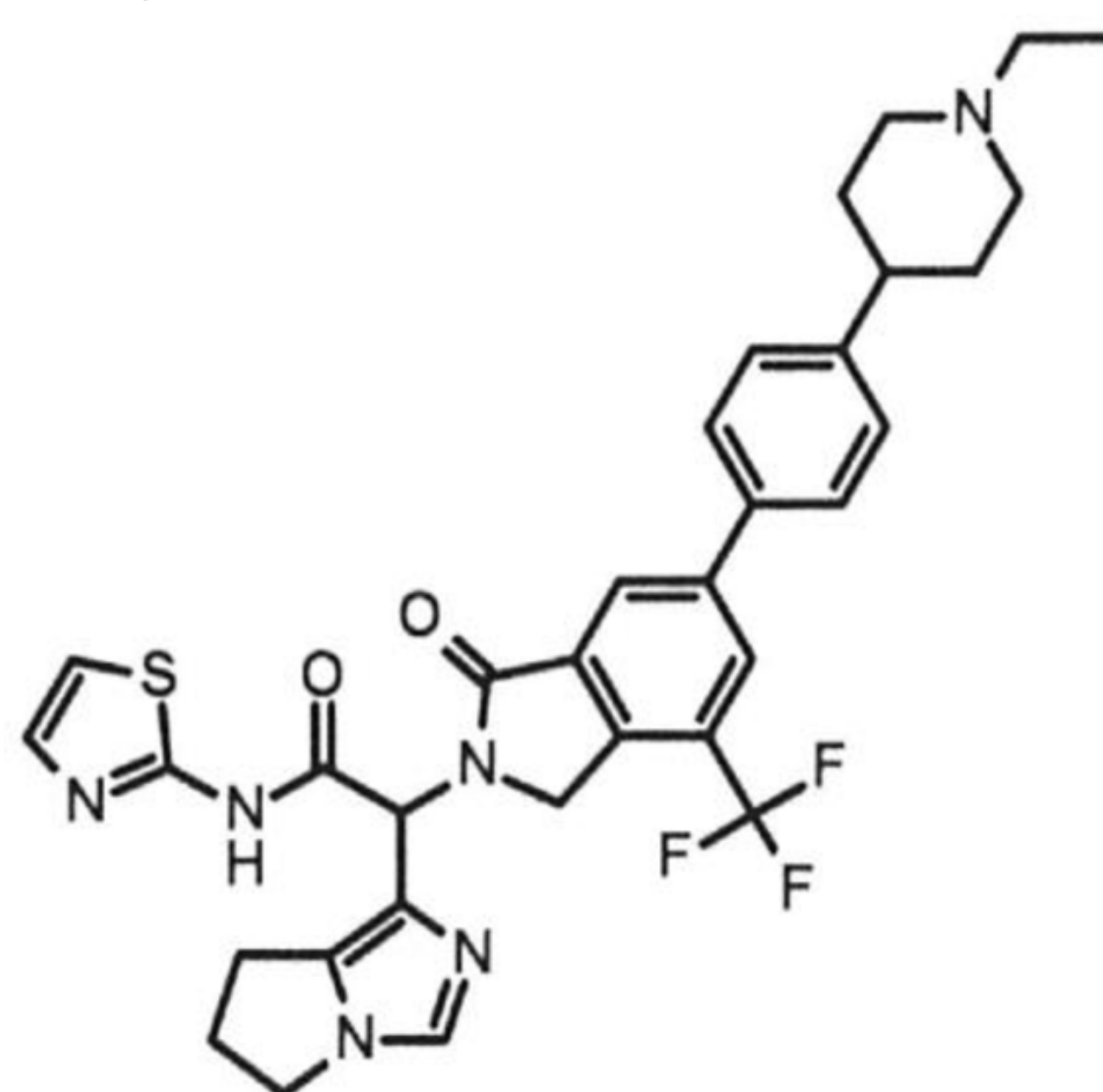
將(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-碘-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(參考化合物1步驟9)(210 mg，0.37 mmol)及1-[(4-乙炔基苯基)甲基]哌啶-4-醇(參考化合物1

步驟10) (118 mg, 0.55 mmol, 1.5當量)溶解於4 ml DMF中。添加三乙胺(111 mg, 0.15 ml, 1.1 mmol, 3當量)、雙(三苯基膦)-二氯化鈣(II) (13 mg, 0.018 mmol, 0.05當量)、三苯基膦(10 mg, 0.04 mmol, 0.1當量)及碘化銅(I)(3 mg, 0.018 mmol, 0.05當量)並在80℃下將混合物攪拌2小時。將反應混合物用水萃取並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮至乾。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層析法，用二氯甲烷:甲醇100:0至90:10梯度溶離進行純化，得到呈白色固體狀之所需產物(144 mg, 59%產率)，MS: $m/e = 661.4 (M+H^+)$ 。

【0069】

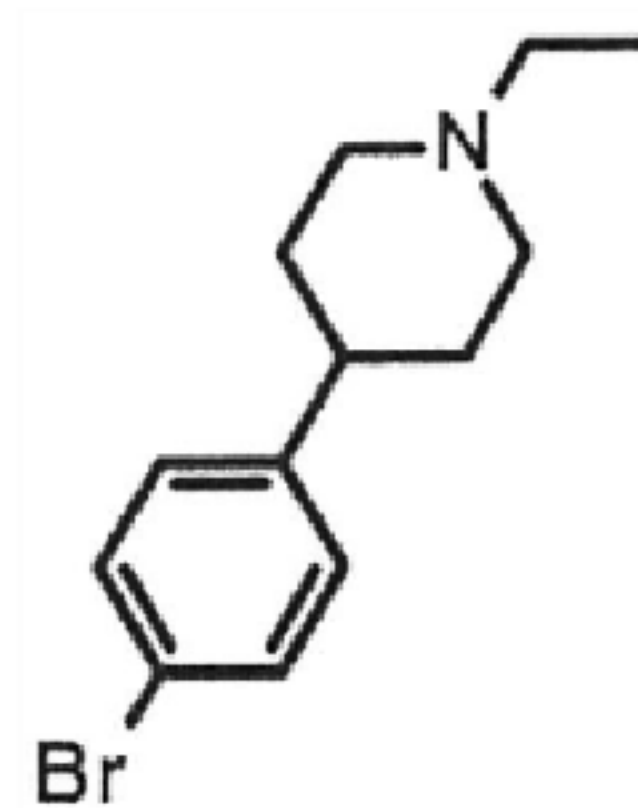
實例2

(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



【0070】

步驟1：4-(4-溴苯基)-1-乙基-哌啶

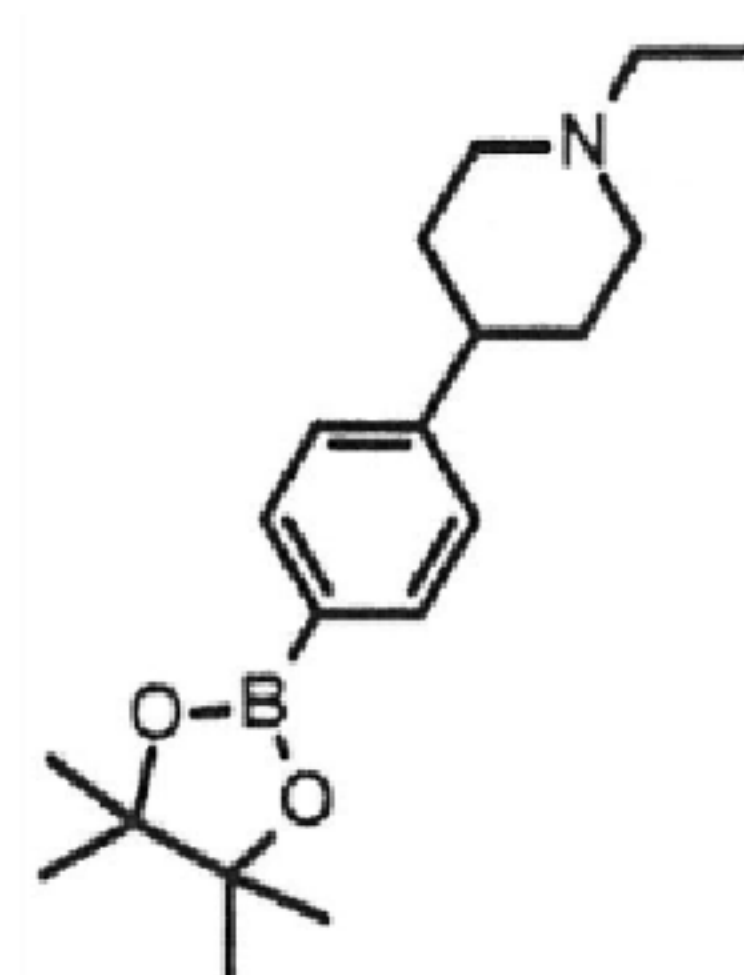


將4-(4-溴苯基)哌啶(5 g, 20.8 mmol)溶解於25 ml DMF中。在室溫下添加碘乙烷(3.57 g, 1.85 ml, 22.9 mmol, 1.1當量)及漢尼格氏鹼(5.38

g，7.3 ml，41.6 mmol，2當量)。在室溫下將反應混合物攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫且接著用乙酸乙酯及水萃取。用乙酸乙酯反萃取水層。用鹽水洗滌有機層。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至乾。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層析法，用乙酸乙酯:甲醇100:0至80:20梯度溶離進行純化，得到呈黃色液體狀之所需產物(4.6 g，78%產率)，MS: $m/e = 268.1/270.1$ ($M+H^+$)。

【0071】

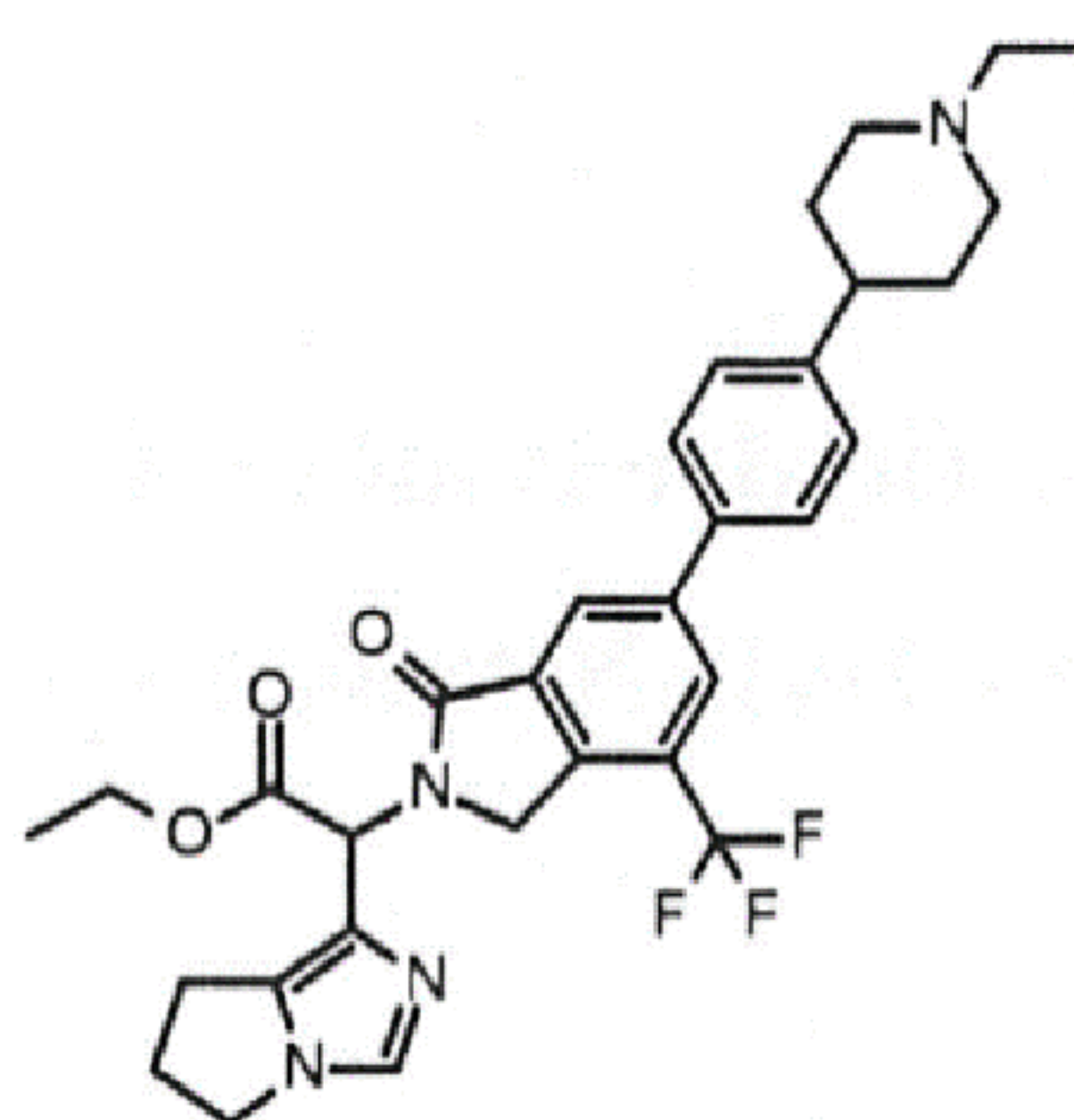
步驟2：1-乙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]哌啶



將4-(4-溴苯基)哌啶(實例2步驟1) (4.6 g，15.4 mmol，1.0當量)及雙(頻哪醇根基)二硼(4.31 g，17 mmol，1.1當量)溶解於10 ml二噁烷中。添加乙酸鉀(4.54 g，46.3 mmol，3.0當量)及二氯1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈹(II)二氯甲烷加合物(630 mg，0.77 mmol，0.05當量)並在90℃下將反應混合物攪拌20小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮至乾。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層析法，用二氯甲烷:甲醇100:0至80:20梯度溶離進行純化，得到呈深褐色油狀之所需產物(5.6 g，92%產率)，MS: $m/e = 316.2$ ($M+H^+$)。

【0072】

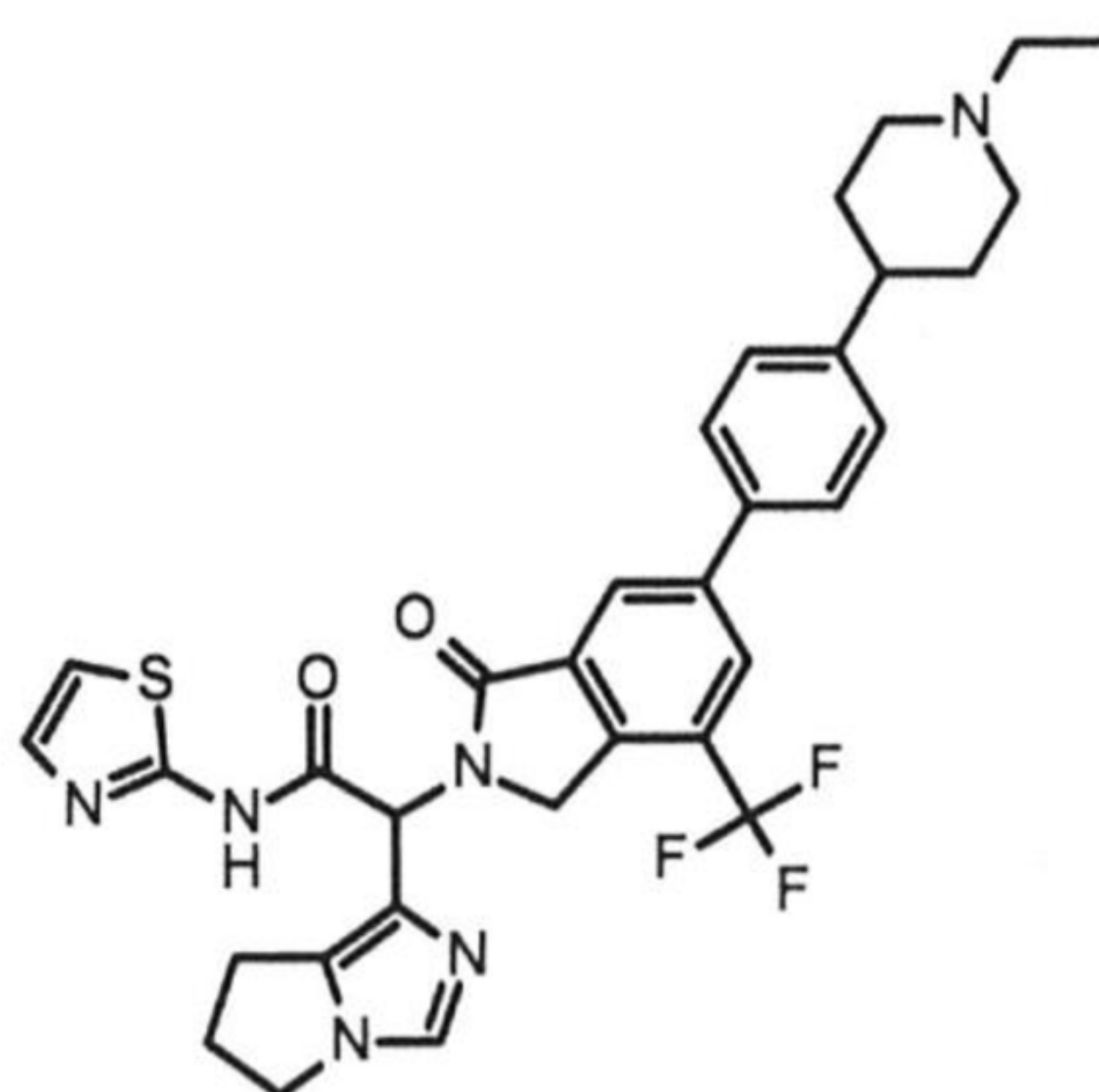
步驟3：(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]乙酸乙酯



將(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-碘-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]乙酸乙酯(參考化合物I步驟8) (150 mg, 0.29 mmol)及1-乙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]哌啶(實例2步驟2) (118 mg, 0.37 mmol, 1.3當量)溶解於1.5 ml THF及0.25 ml水中。添加碳酸銨(280 mg, 0.87 mmol, 3.0當量)及PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂加合物(24 mg, 0.029 mmol, 0.1當量)並在60℃下將反應混合物攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫且接著用乙酸乙酯及飽和NaHCO₃溶液萃取。用乙酸乙酯反萃取水層。用水及鹽水洗滌有機層。將有機層合併, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮至乾。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層析法, 用二氯甲烷:甲醇100:0至90:10梯度溶離進行純化。獲得呈黃色油狀之所需產物(75 mg, 45%產率), MS: m/e = 581.5 (M+H⁺)。

【0073】

步驟4：(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

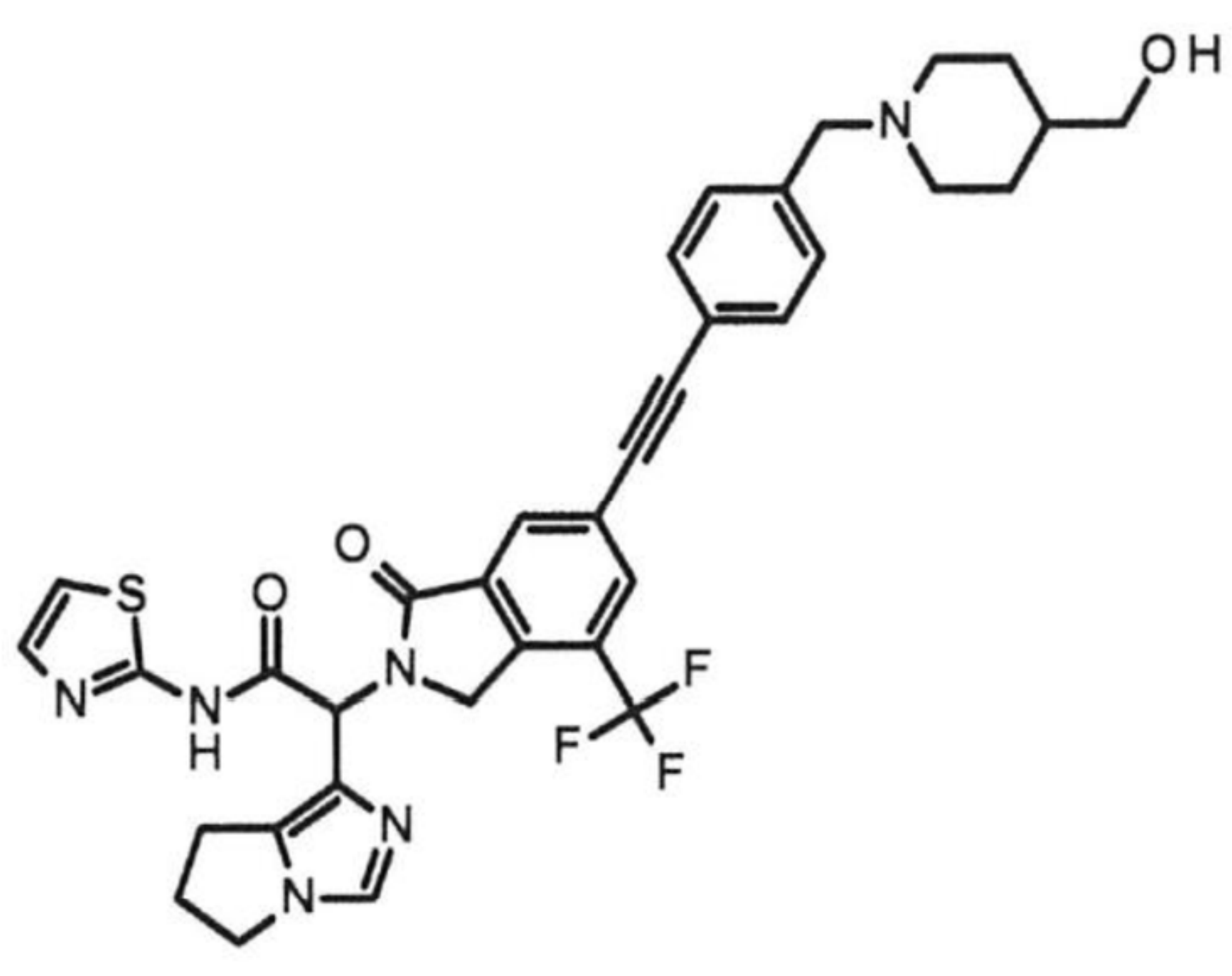


使用與參考化合物1步驟9中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]乙酸乙酯(實例2步驟3)及噻唑-2-胺為起始物質，獲得呈淺褐色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 635.6 (M+H⁺)。

【0074】

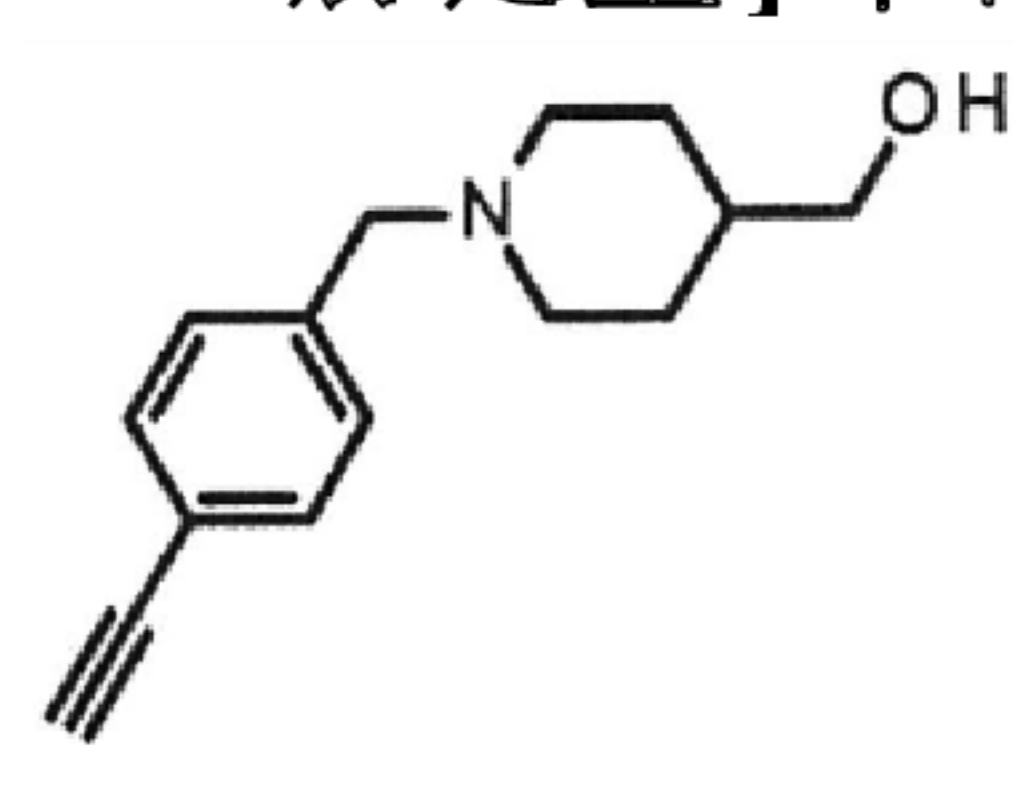
實例3

(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



【0075】

步驟1：[1-[(4-乙炔基苯基)甲基]-4-哌啶基]甲醇

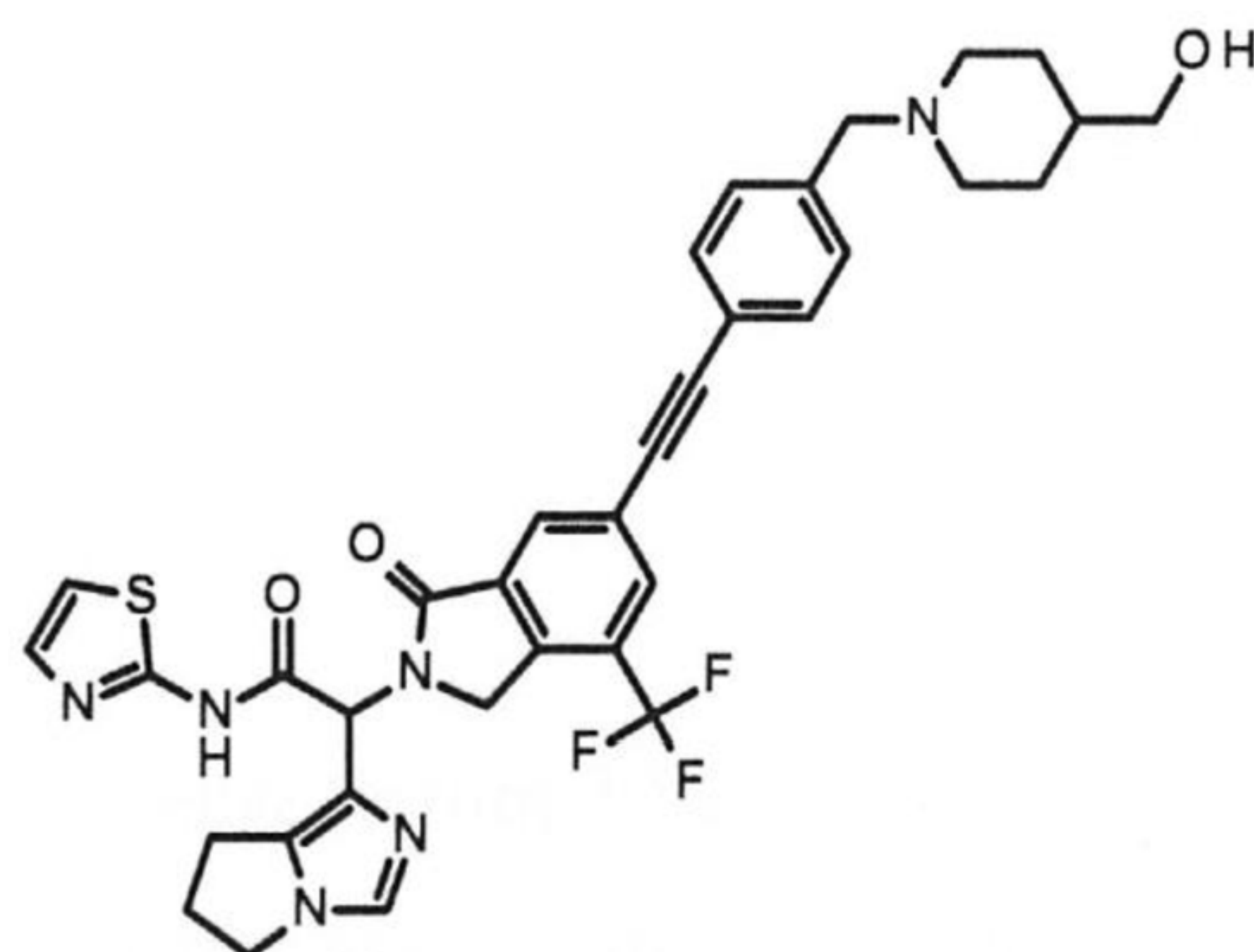


使用與參考化合物1步驟10中所描述之化學方法類似之化學方法，以4-乙炔基苯甲醛及哌啶-4-基甲醇為起始物質，獲得呈橙色油狀之標題化合物，MS: m/e = 230.2 (M+H⁺)。

【0076】

步驟2：(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[2-[4-[[4-

(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

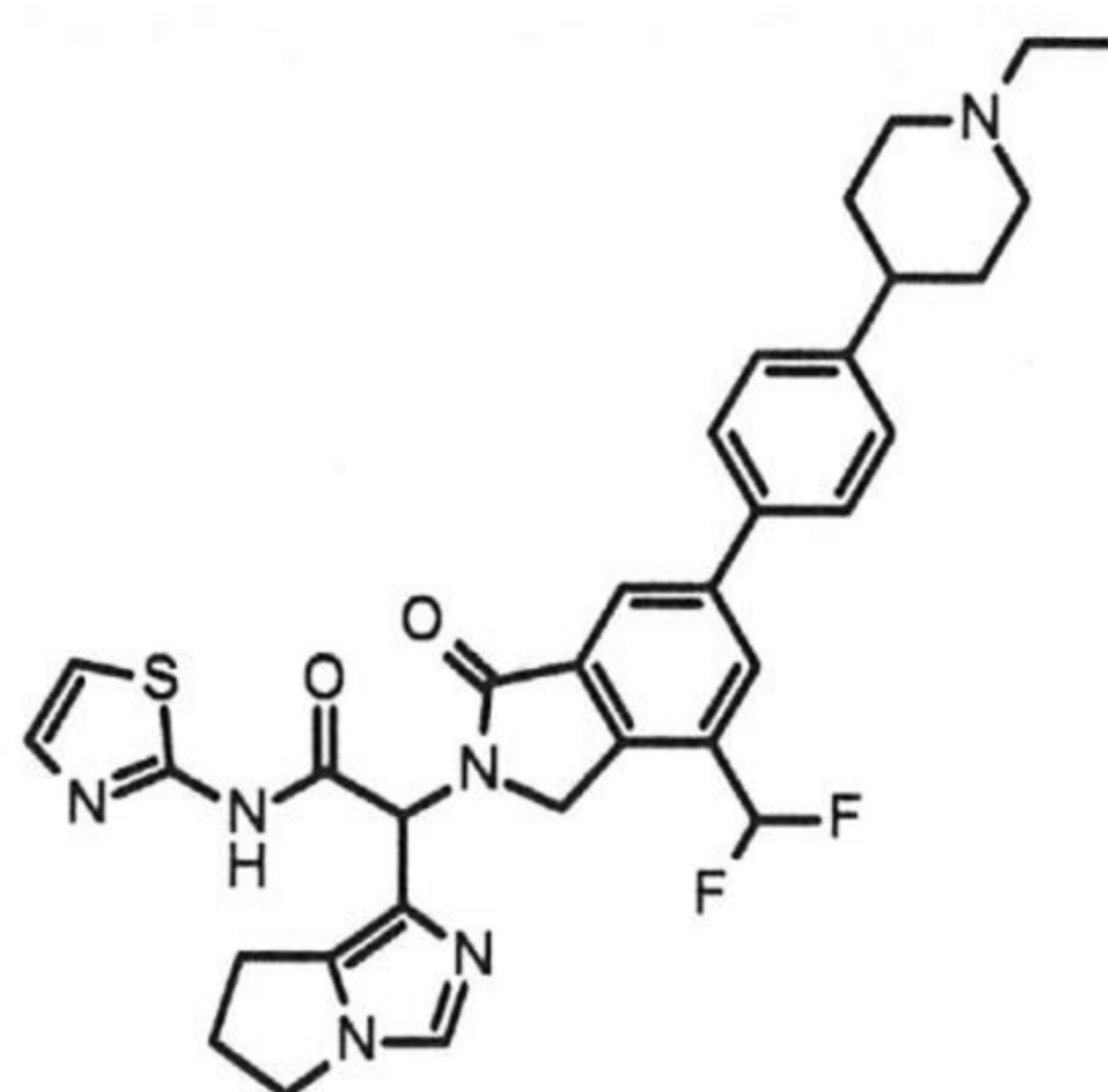


使用與參考化合物1步驟11中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-碘-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(參考化合物1步驟9)及[1-[(4-乙炔基苯基)甲基]-4-哌啶基]甲醇(實例3步驟1)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS: $m/e = 675.4$ ($M+H^+$)。

【0077】

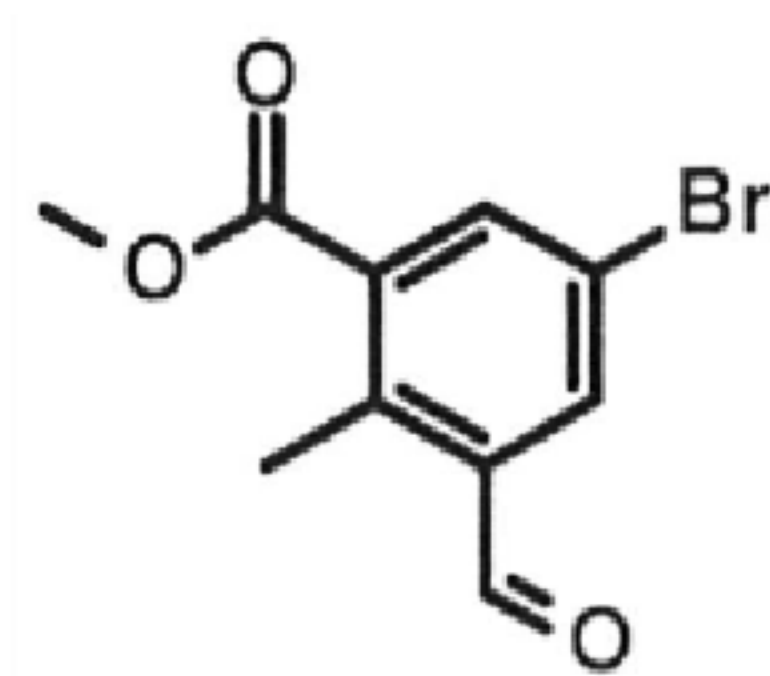
實例4

(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺



【0078】

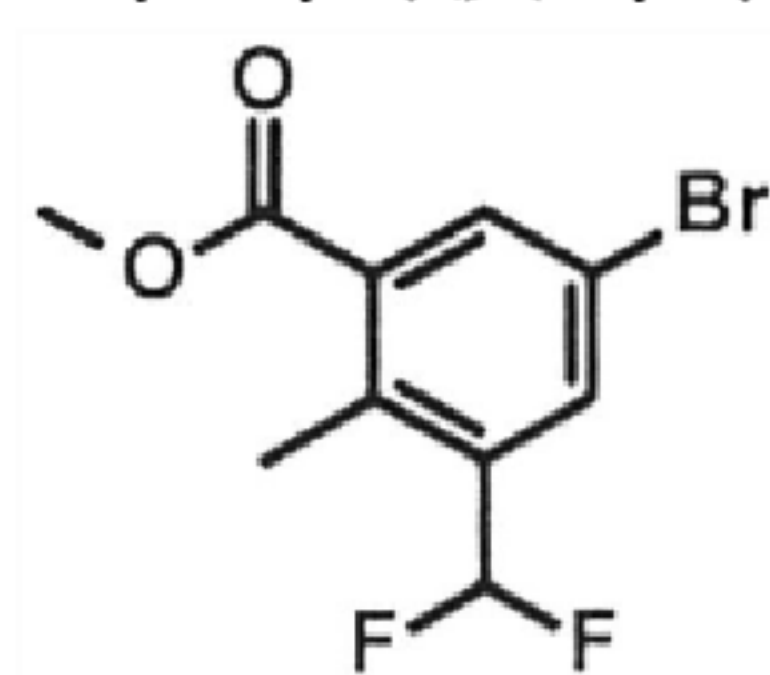
步驟1：5-溴-3-甲醯基-2-甲基-苯甲酸甲酯



使用與參考化合物1步驟6中所描述之化學方法類似之化學方法，以3-甲醯基-2-甲基-苯甲酸甲酯(CAS 1460037-59-5)及NBS為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物。

【0079】

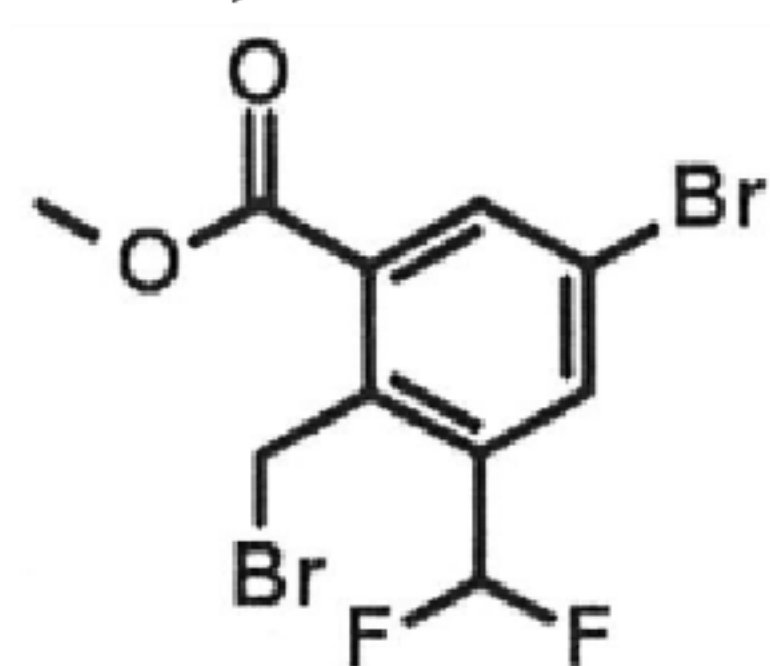
步驟2：5-溴-3-(二氟甲基)-2-甲基-苯甲酸甲酯



將5-溴-3-甲醯基-2-甲基-苯甲酸甲酯(實例4步驟1) (4.5 g, 17.5 mmol)溶解於180 ml二氯甲烷中。在室內0-5℃下，添加DAST (14.1 g, 87.52 mmol, 5.0當量)。在室溫下將混合物攪拌3小時。真空濃縮反應混合物，得到殘餘物。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層析法，用石油醚:乙酸乙酯20:1至3:1梯度溶離進行純化。獲得呈白色固體狀之所需產物(3.7 g, 76%產率)。

【0080】

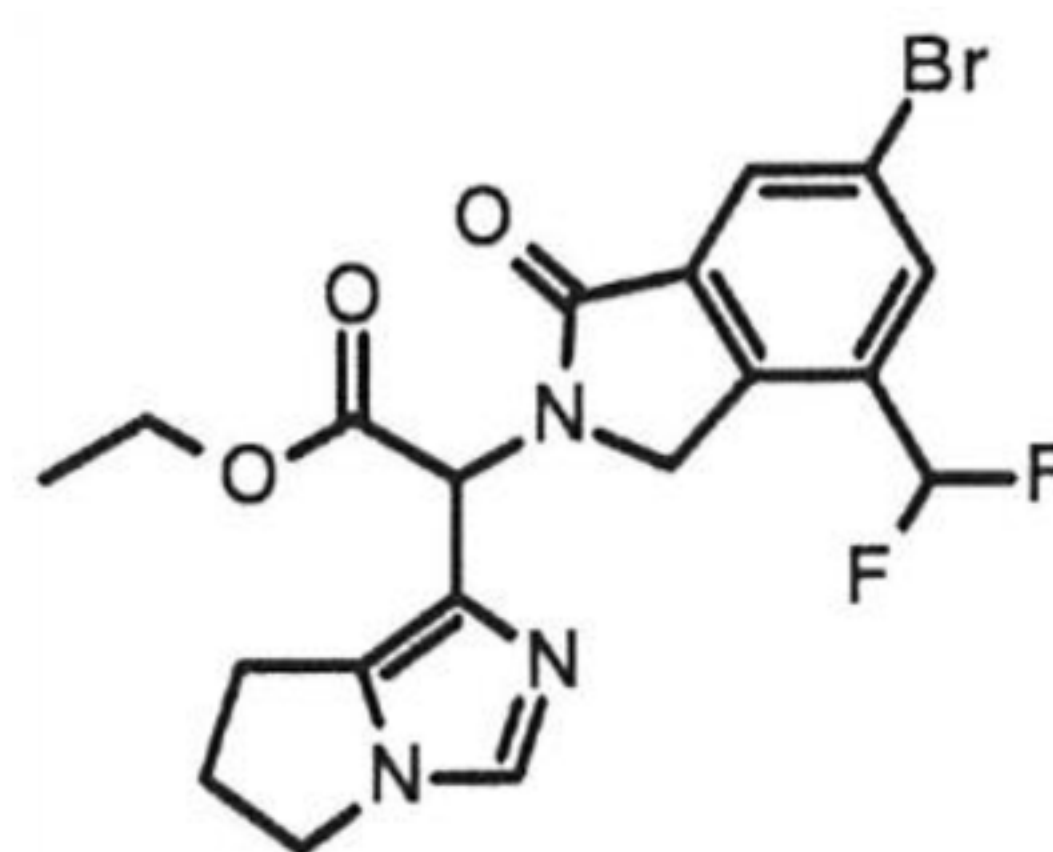
步驟3：5-溴-2-(溴甲基)-3-(二氟甲基)苯甲酸甲酯



使用與參考化合物1步驟7中所描述之化學方法類似之化學方法，以5-溴-3-(二氟甲基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(實例4步驟2)為起始物質，獲得呈無色油狀之標題化合物。

【0081】

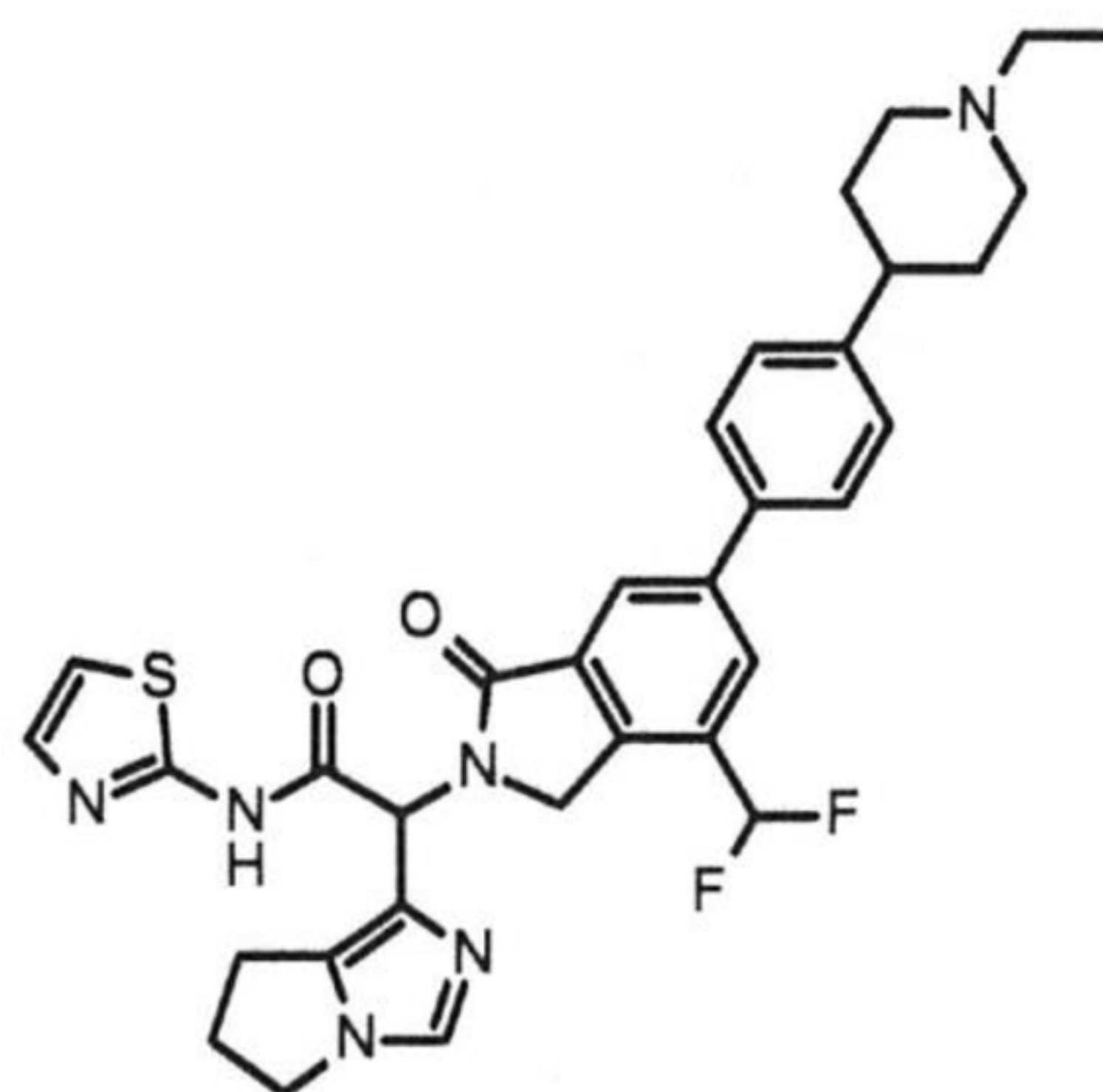
步驟4：(2RS)-2-[6-溴-4-(二氟甲基)-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯



使用與參考化合物1步驟8中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-胺基-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯鹽酸鹽(參考化合物1步驟4)及5-溴-2-(溴甲基)-3-(二氟甲基)苯甲酸甲酯(實例4步驟3)為起始物質，獲得呈紫色固體狀之標題化合物，MS: $m/e = 456.0$ ($M+H^+$)。

【0082】

步驟5：(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺

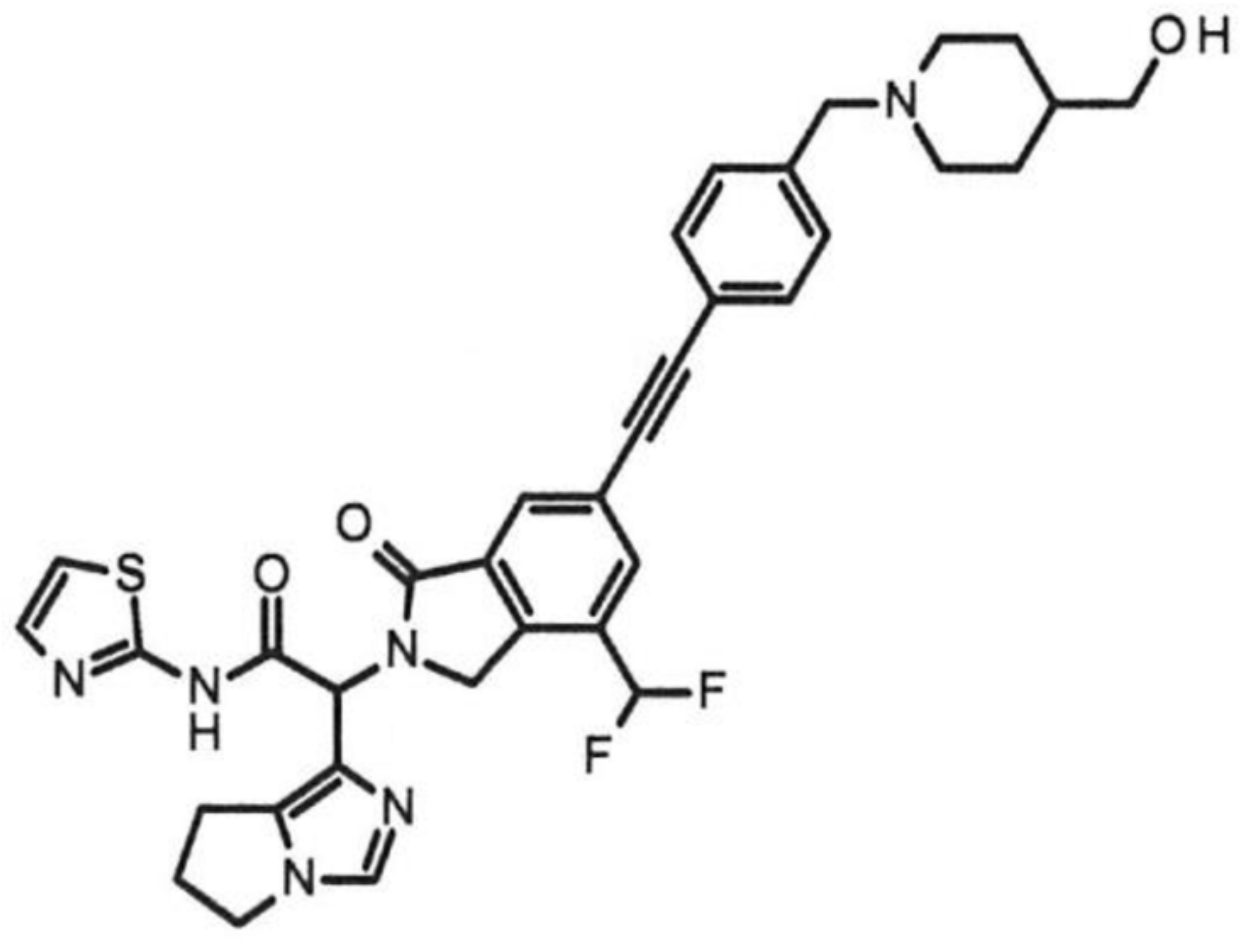


使用與實例2步驟3及參考化合物1步驟9中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-[6-溴-4-(二氟甲基)-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(實例4步驟4)及1-乙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]哌啶(實例2步驟2)為起始物質，獲得呈紫色固體狀之標題化合物，MS: $m/e = 456.0$ ($M+H^+$)。

【0083】

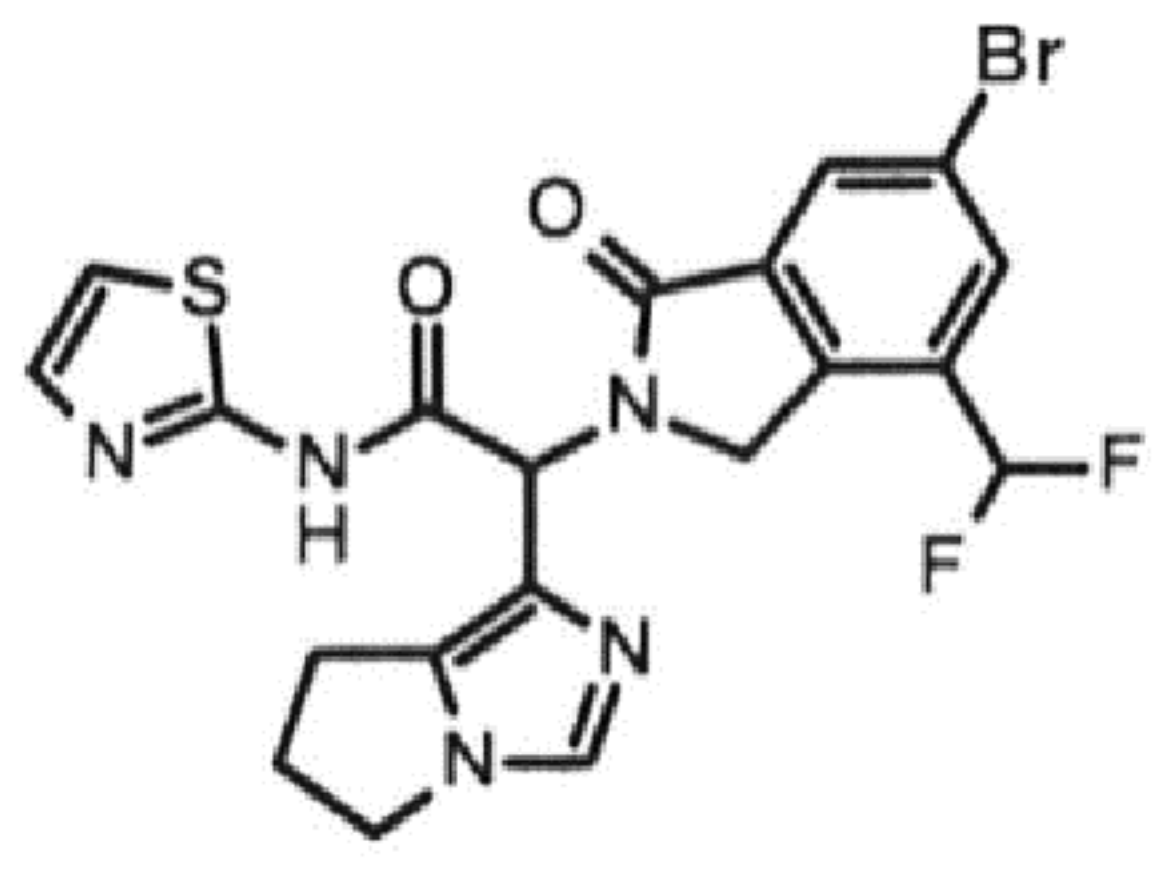
實例5

(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺



【0084】

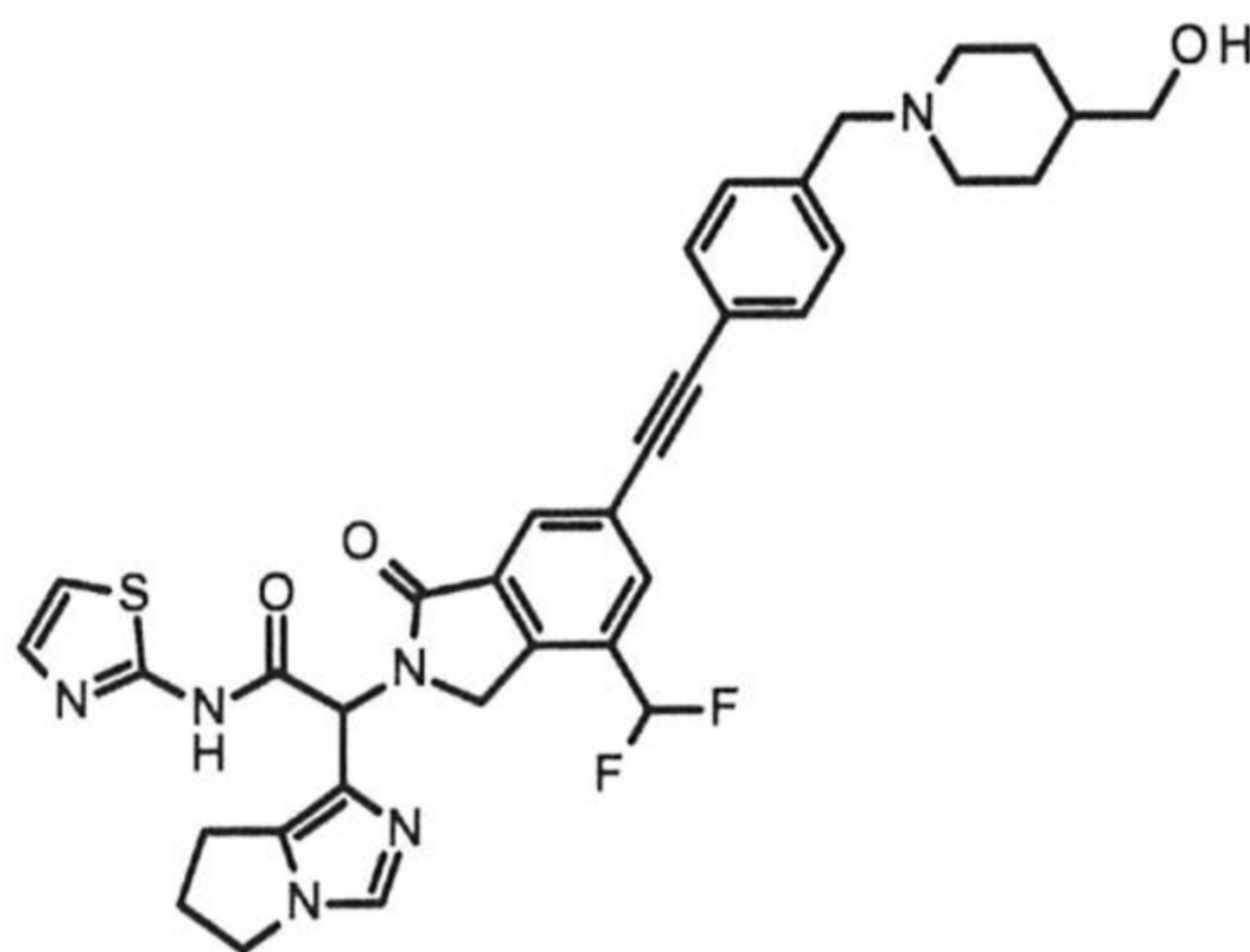
步驟1：(2RS)-2-[6-溴-4-(二氟甲基)-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺



使用與參考化合物1步驟9中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-[6-溴-4-(二氟甲基)-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(實例4步驟4)及噻唑-2-胺為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 510.1 (M+H⁺)。

【0085】

步驟2：(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺

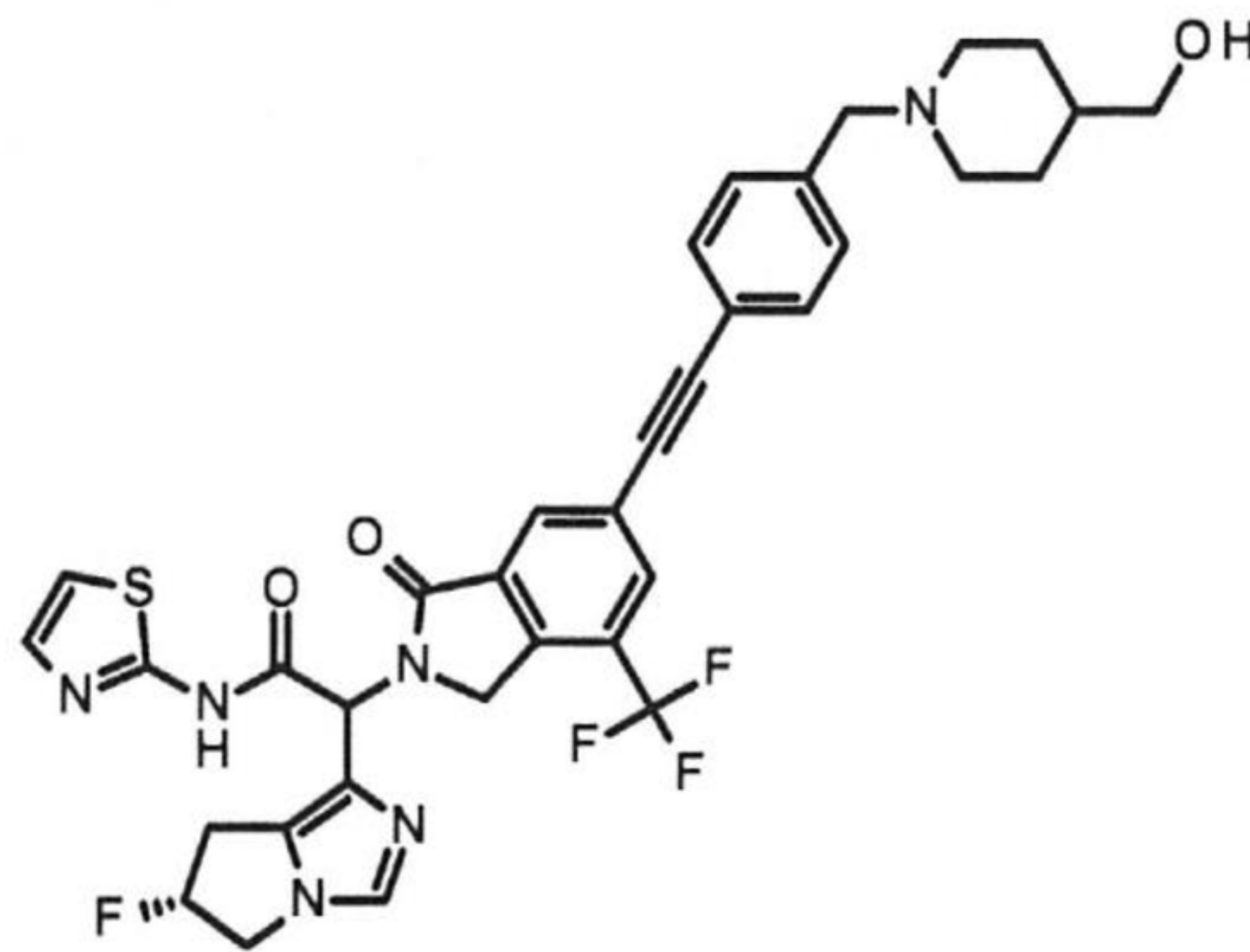


使用與參考化合物1步驟11中所描述之化學方法類似之化學方法，以 (2RS)-2-[6-溴-4-(二氟甲基)-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例5 步驟1)及[1-[(4-乙炔基苯基)甲基]-4-哌啶基]甲醇(實例3 步驟1)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 657.4 (M+H⁺)。

【0086】

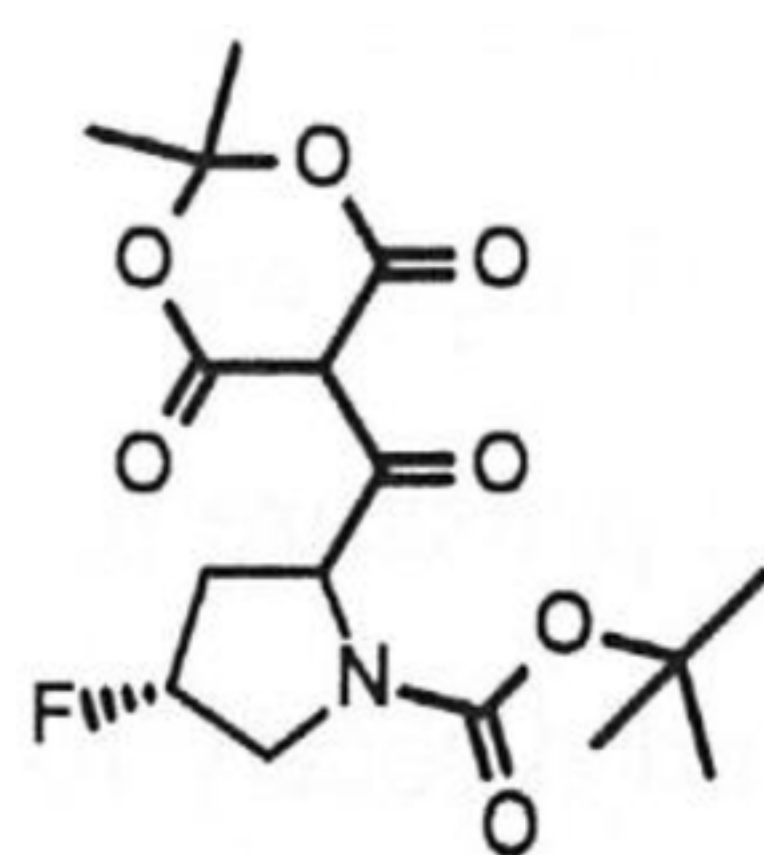
實例6

(2RS)-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-[6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



【0087】

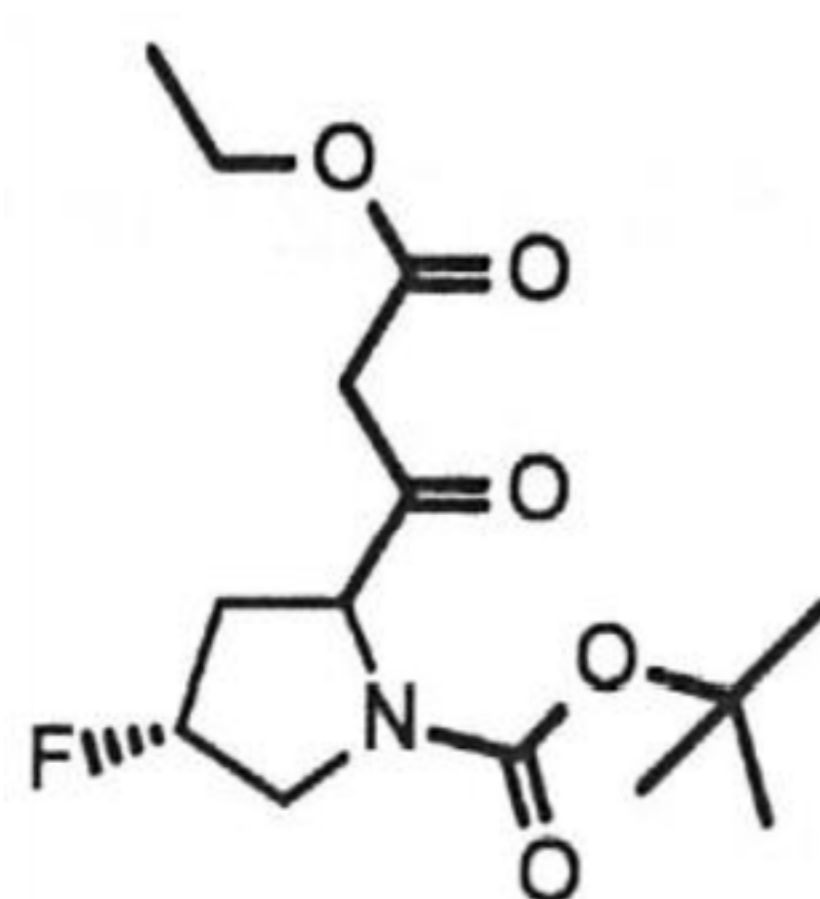
步驟1：(2RS,4R)-2-(2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二噁烷-5-羰基)-4-氟-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



向(2S,4R)-1-第三丁氧羰基-4-氟-吡咯啉-2-甲酸(450.0 g, 1.93 mol, 1.00 eq.)及2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(278.0 g, 1.93 mol, 1.00eq.)於二氯甲烷(3.00 L)中之溶液中添加DMAP (471.4 g, 3.86 mol, 2.00 eq.)並將混合物冷卻至0℃。分數份添加DCC (398.0 g, 1.93 mol, 390.3 mL, 1.00 eq.)並在25℃下將反應混合物攪拌12小時。過濾反應混合物，且接著用1M HCl (2.00 L)洗滌濾液，且接著真空濃縮有機層，得到呈黃色固體狀之所需產物(1.20 kg, 3.34 mol, 86.5%產率)，其直接用於下一步驟。

【0088】

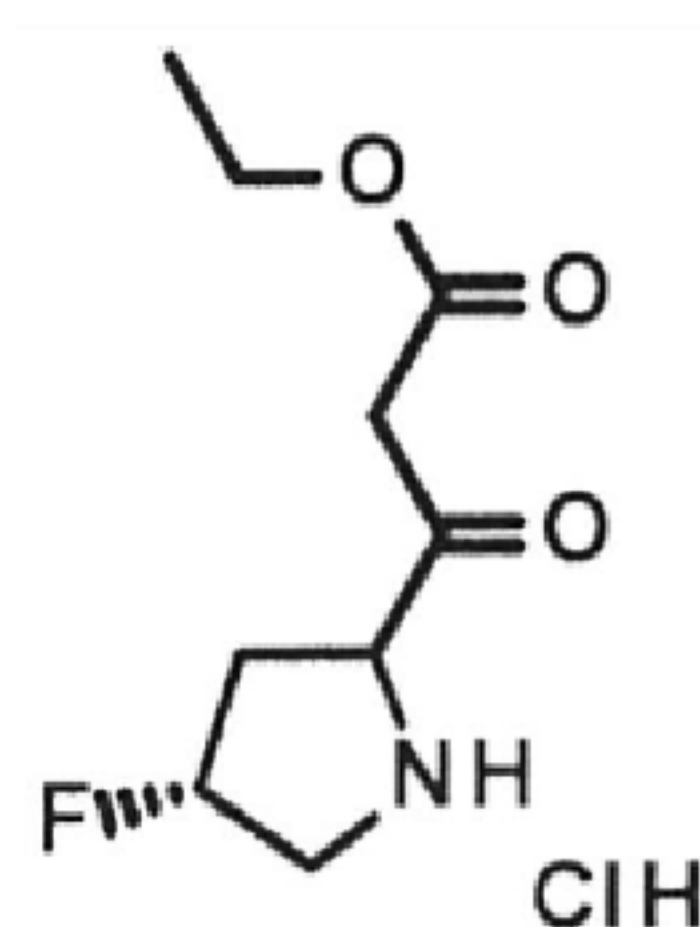
步驟2：(2RS,4R)-2-(3-乙氧基-3-側氧基-丙醯基)-4-氟-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在95℃下，將(2RS,4R)-2-(2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二噁烷-5-羰基)-4-氟-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(實例6步驟1) (650.0 g, 1.81 mol, 1.00 eq.)於EtOH (2.00 L)中之混合物攪拌12小時。減壓濃縮反應混合物，得到呈淺黃色油狀之所需產物(1.00 kg, 3.30 mol, 91.1%產率)，其直接用於下一步驟。

【0089】

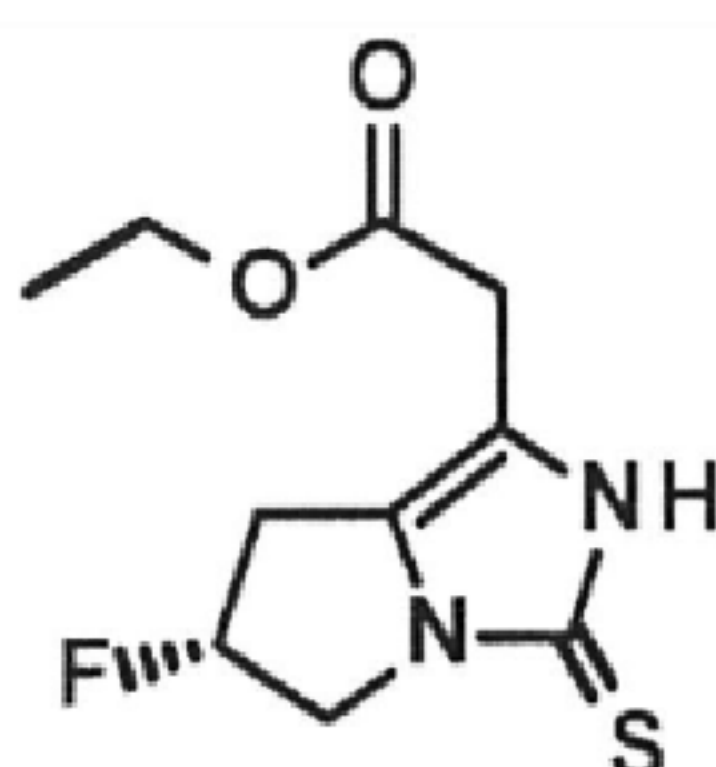
步驟3：3-[(2RS,4R)-4-氟吡咯啉-2-基]-3-側氧基-丙酸乙酯鹽酸鹽



在25℃下，將(2RS,4R)-2-(3-乙氧基-3-側氧基-丙醯基)-4-氟-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(320.0 g，1.05 mol，1.00 eq.)及HCl/EtOAc (4.00 M，800.0 mL，3.03 eq.)之混合物攪拌2小時。減壓濃縮反應混合物，得到呈紅色油狀之所需產物(603.0 g，2.97 mol，93.8%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一反應。

【0090】

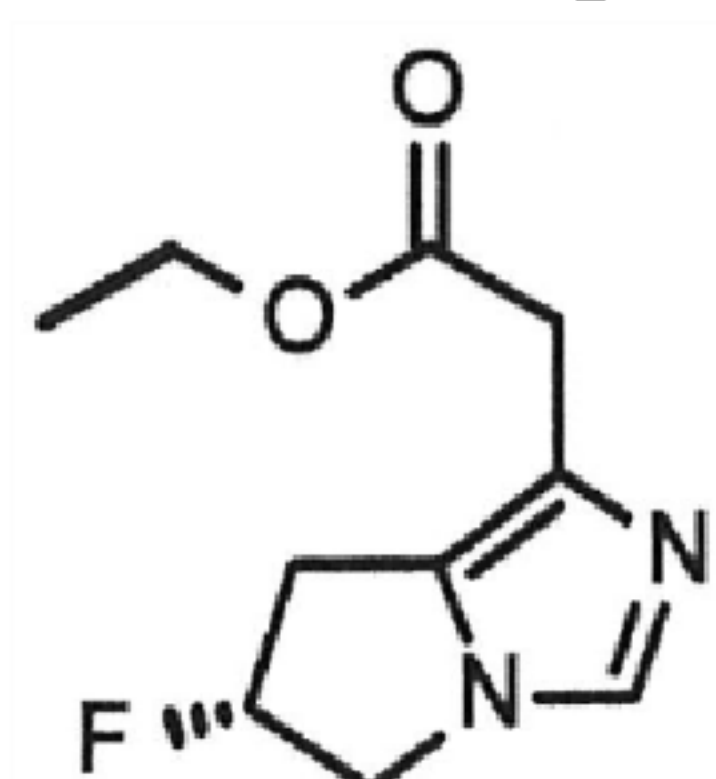
步驟4：2-[(6R)-6-氟-3-硫酮基-2,5,6,7-四氫吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]乙酸乙酯



向3-[(2RS,4R)-4-氟吡咯啉-2-基]-3-側氧基-丙酸乙酯鹽酸鹽(200.0 g，834.5 mmol，1.00 eq.，HCl)於EtOH (1.20 L)中之溶液中添加KSCN (89.20 g，917.9 mmol，89.2 mL，1.10 eq.)並將混合物加熱至90℃，並攪拌12小時。真空濃縮混合物，得到粗固體。用EtOAc (5.00 L)及H₂O (3.00 L)洗滌粗固體並真空濃縮，得到呈白色固體狀之化合物5 (555.0 g，2.27 mol，90.7%產率)。

【0091】

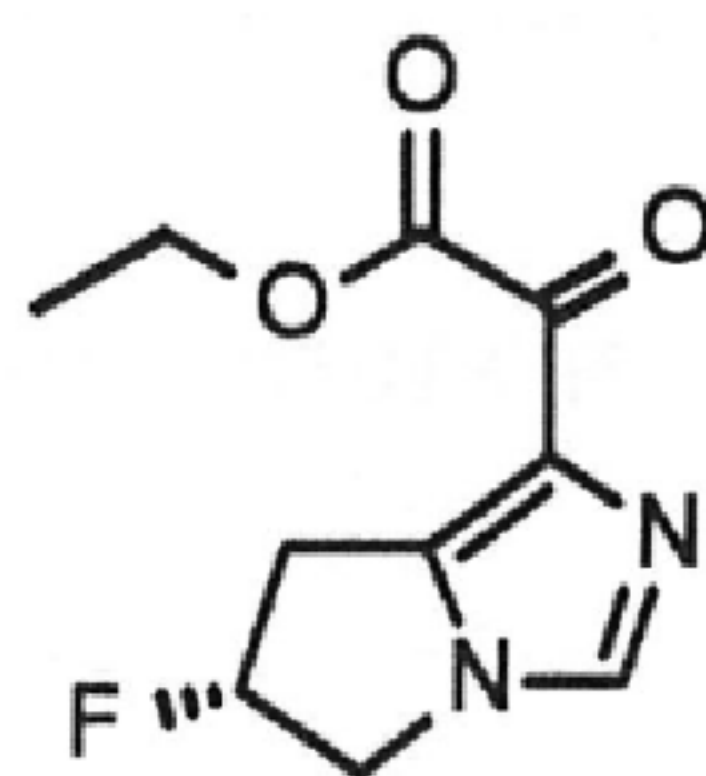
步驟5：2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]乙酸乙酯



在0-25℃下，向2-[(6R)-6-氟-3-硫酮基-2,5,6,7-四氫吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]乙酸乙酯(285.0 g，1.17 mol，1.00 eq)於AcOH (1.14 L)中之混合物中逐滴添加H₂O₂ (529.1 g，4.67 mol，448.4 mL，30%純度，4.00 eq.)。在25℃下將反應混合物攪拌30分鐘。將反應混合物用水(4.00 L)稀釋且接著藉由在0℃下添加固體NaHCO₃調至pH = 9。用DCM (各1.00 L)萃取混合物六次。合併之有機層用飽和NaCl溶液(3.00 L)洗滌且合併之有機層用飽和Na₂S₂O₃溶液(各2.00 L)洗滌三次。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並減壓濃縮，得到呈褐色油狀之所需產物(156.0 g，粗品)。

【0092】

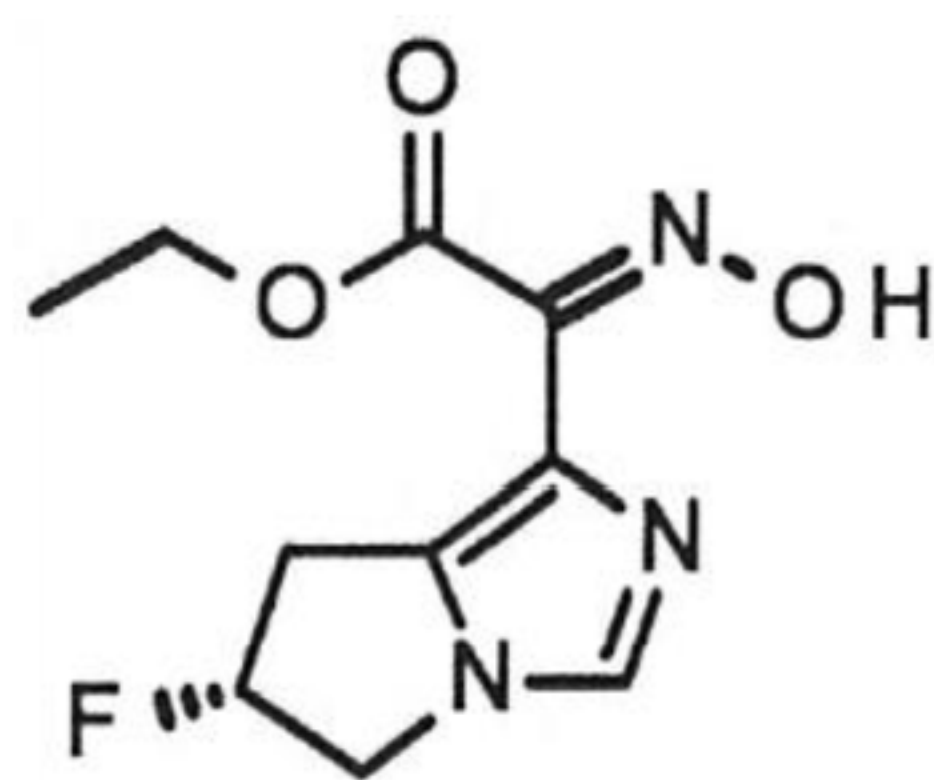
步驟6：2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-側氧基-乙酸乙酯



向2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]乙酸乙酯(42.3 g，199.3 mmol，1.00 eq.)於二噁烷(450.0 mL)中之溶液中添加SeO₂ (44.2 g，398.6 mmol，43.3 mL，2.00 eq.)並將混合物加熱至80℃，並攪拌2小時。向混合物中添加矽膠並濃縮，得到殘餘物，其藉由矽膠層析法(純EtOAc)純化，得到呈黑褐色油狀之所需產物(54.0 g，238.7 mmol，59.8%產率)。

【0093】

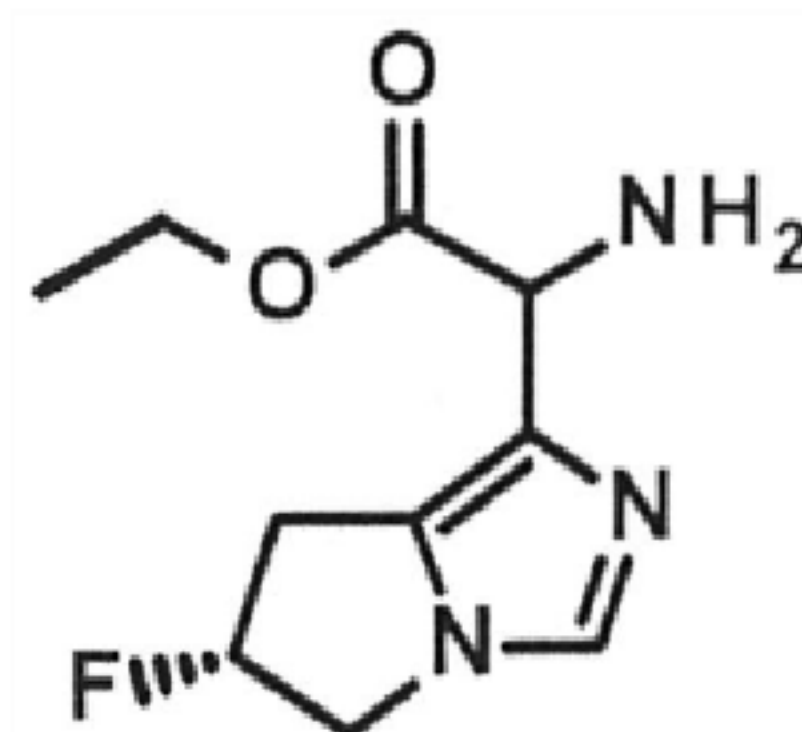
步驟7：2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-羥基亞胺基-乙酸乙酯



向2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-側氧基-乙酸乙酯(18.6 g, 82.2 mmol, 1.00 eq.)於EtOH (90.0 mL)中之溶液中添加NaOAc (13.5 g, 164.5 mmol, 2.00 eq.)及NH₂OHHCl (6.30 g, 90.5 mmol, 1.10 eq.)。在80℃下將反應混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至25℃並過濾，接著濃縮，得到殘餘物，用EtOAc: EtOH (20:1)(300.0 mL)稀釋並用水(200.0 mL)及飽和NaCl溶液(200.0 mL)洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，得到呈黑褐色油狀之所需產物(18.0 g, 74.6 mmol, 90.8%產率)，其不經進一步純化即直接使用。

【0094】

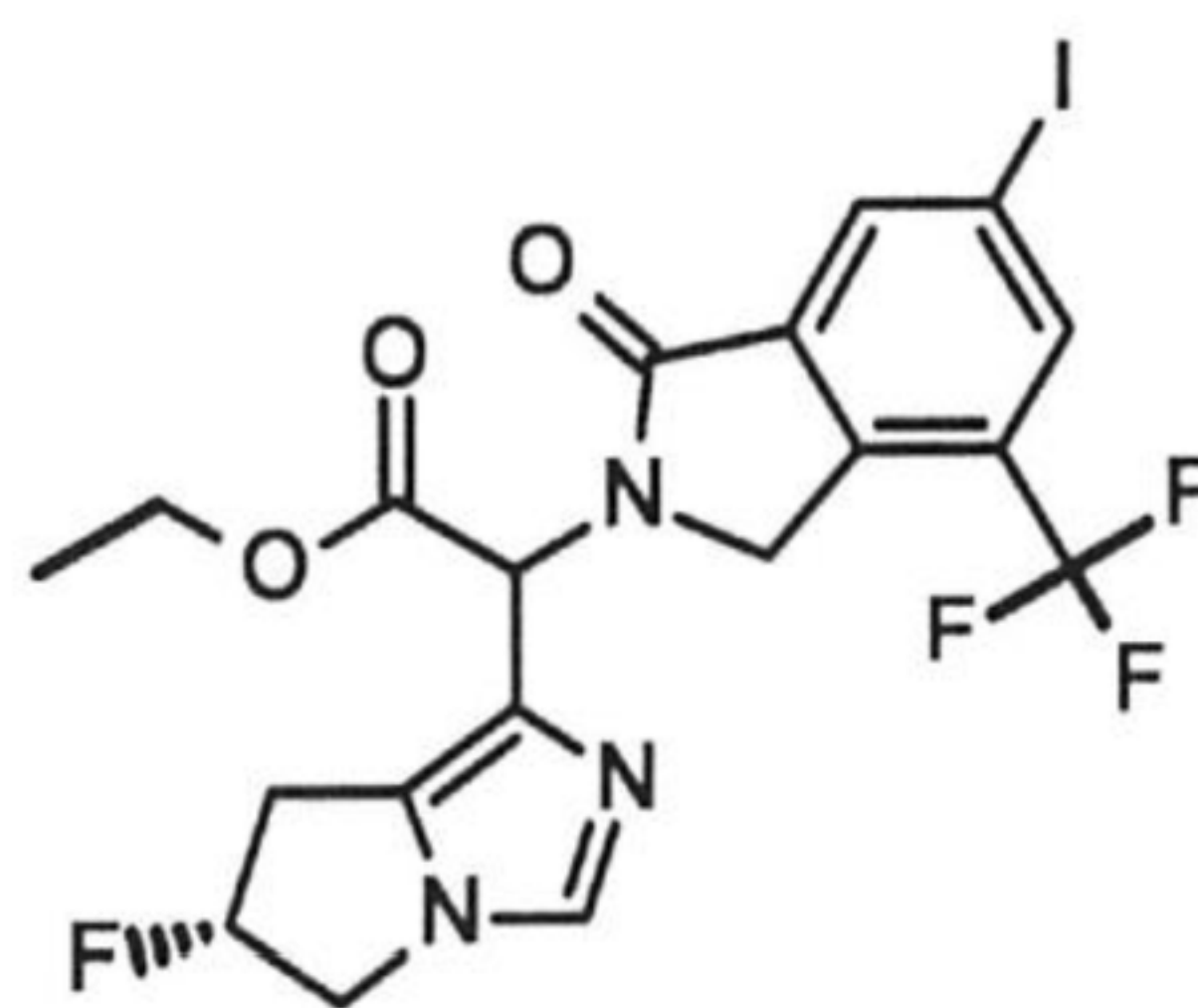
步驟8：(2RS)-2-胺基-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]乙酸乙酯



在H₂ (15.0 Psi)下，在50℃下將2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-羥基亞胺基-乙酸乙酯(18.0 g, 70.9 mmol, 1.00 eq.)及Pd/C (36.0 g, 10%純度)於THF (90.0 mL)及EtOH (180.0 mL)中之溶液攪拌16小時。過濾混合物並用EtOAc洗滌濾餅。濃縮濾液，得到呈綠色油狀之所需產物(11.0 g, 43.3 mmol, 61.1%產率, 89.5%純度)。

【0095】

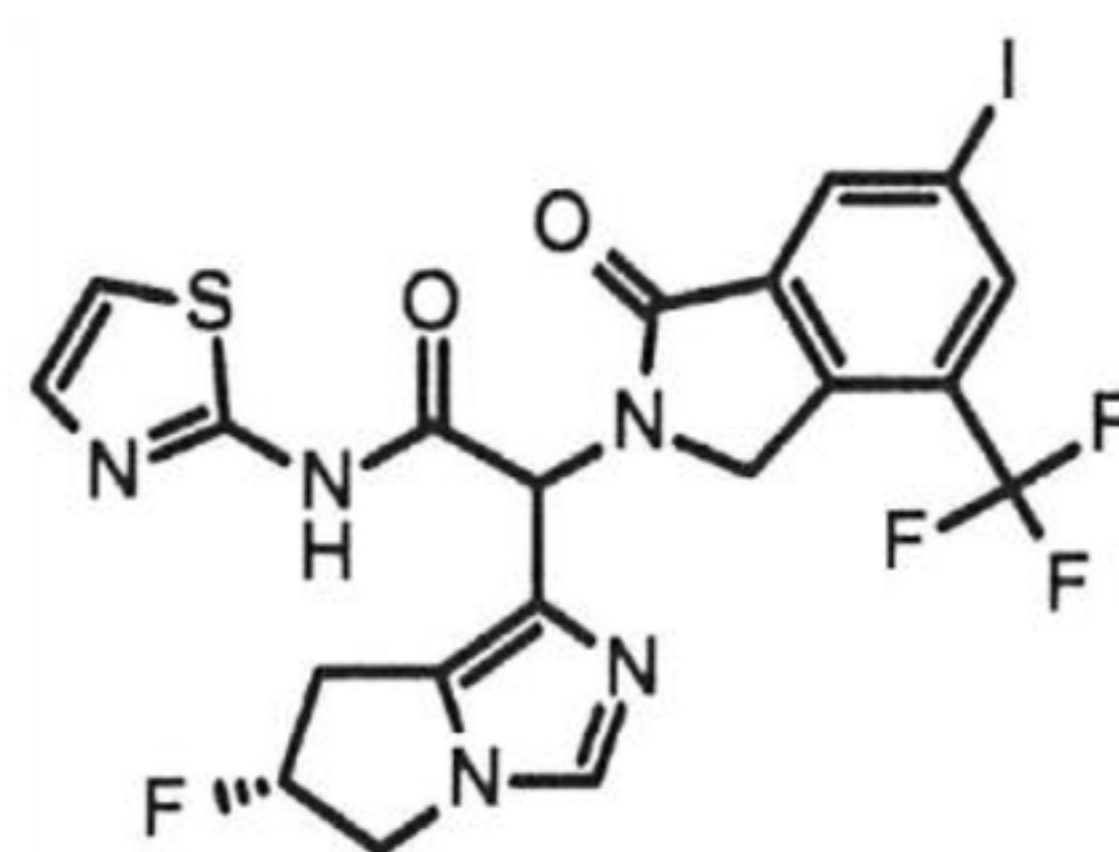
步驟9：(2RS)-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-[6-碘-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]乙酸乙酯



使用與參考化合物1步驟8中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-胺基-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]乙酸乙酯(實例6步驟8)及2-(溴甲基)-5-碘-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(參考化合物1步驟7)為起始物質，獲得呈淺褐色固體狀之標題化合物，MS: $m/e = 538.1$ ($M+H^+$)。

【0096】

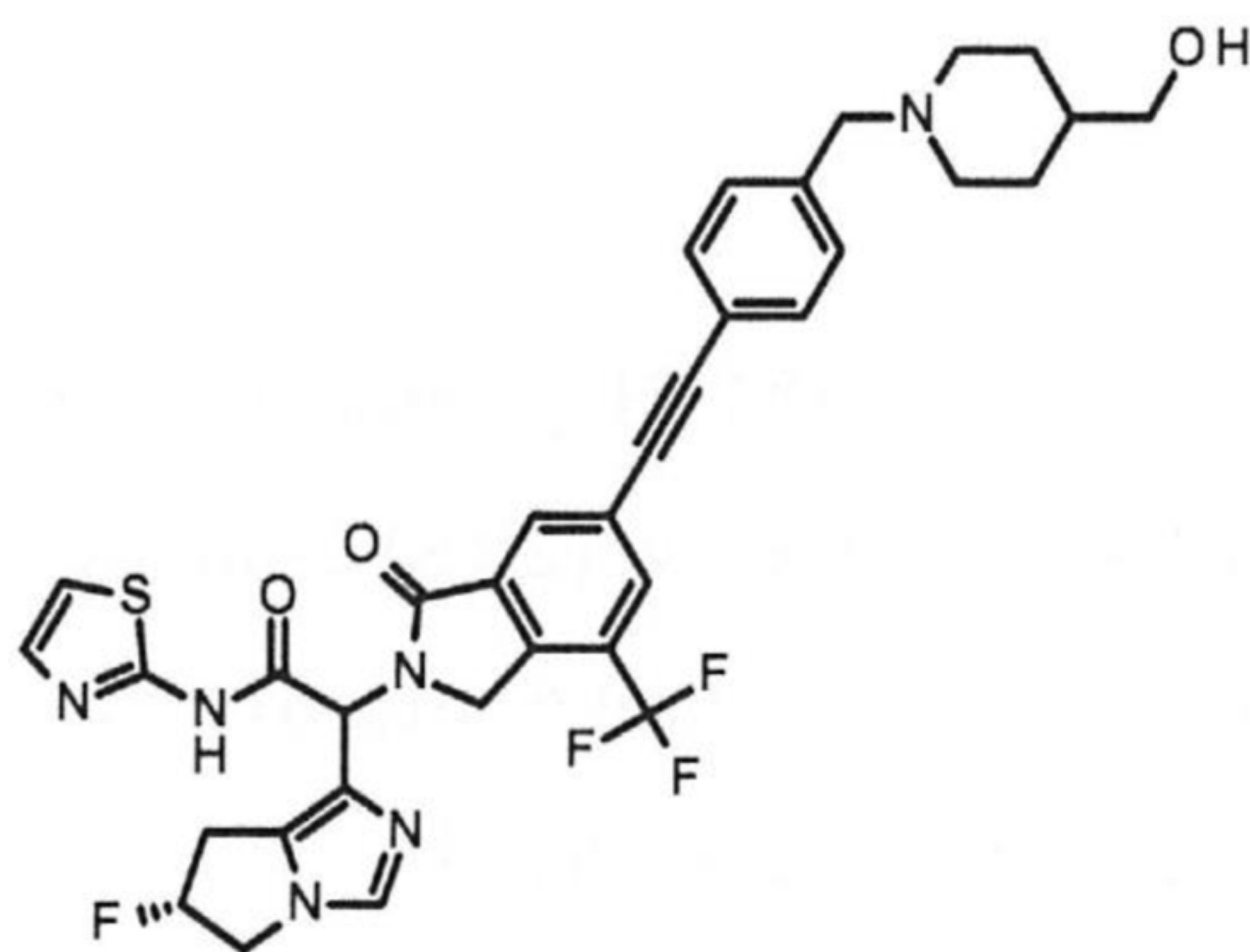
步驟10：(2RS)-2-[6-碘-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



使用與參考化合物1步驟9中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-[6-碘-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]乙酸乙酯(實例6步驟9)及噻唑-2-胺為起始物質，獲得呈淺褐色固體狀之標題化合物，MS: $m/e = 592.1$ ($M+H^+$)。

【0097】

步驟11：(2RS)-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-[6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

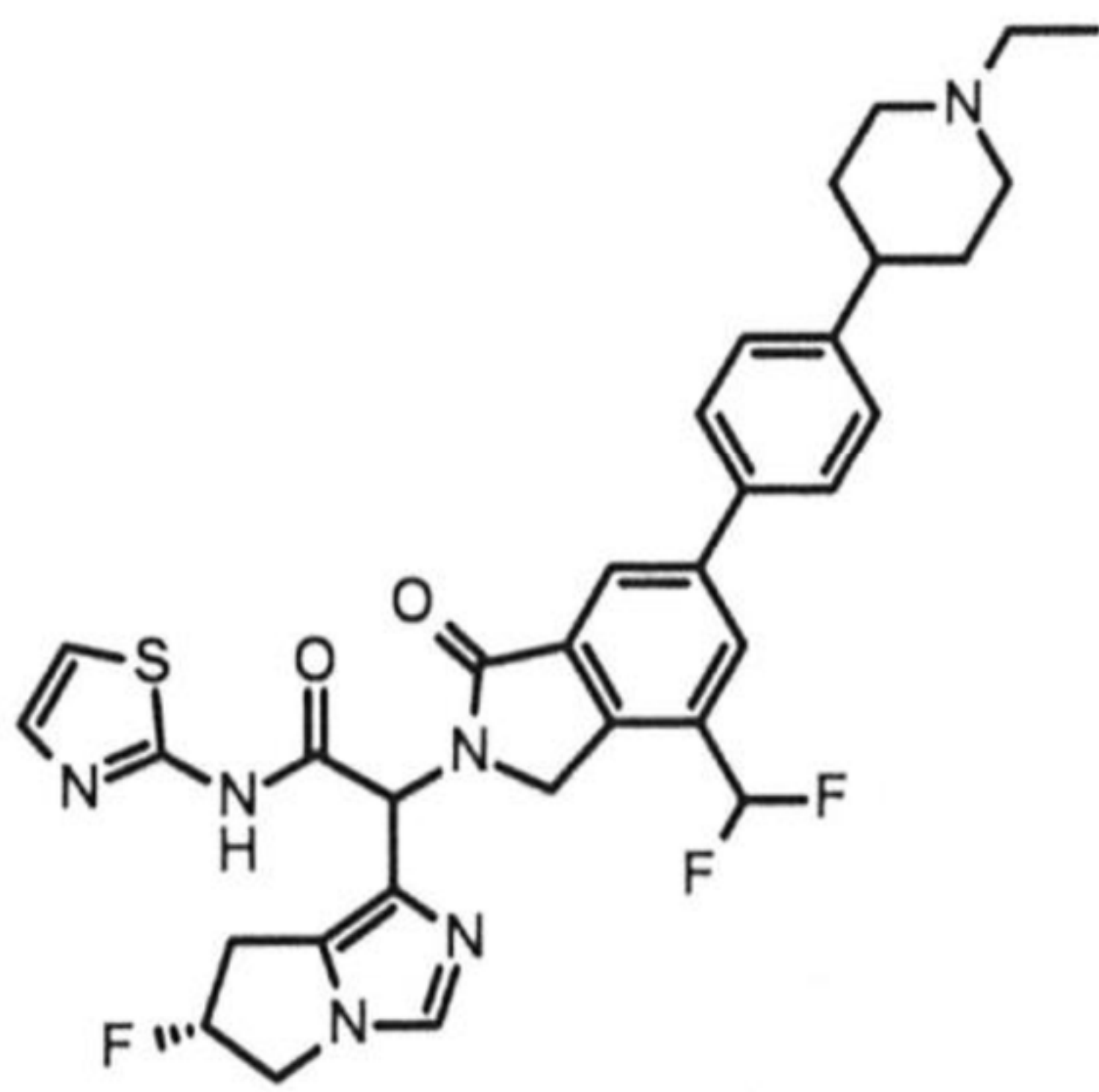


使用與參考化合物1步驟11中所描述之化學方法類似之化學方法，以 (2RS)-2-[6-碘-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例6步驟10)及 [1-[(4-乙炔基苯基)甲基]-4-哌啶基]甲醇(實例3步驟1)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 693.4 (M+H⁺)。

【0098】

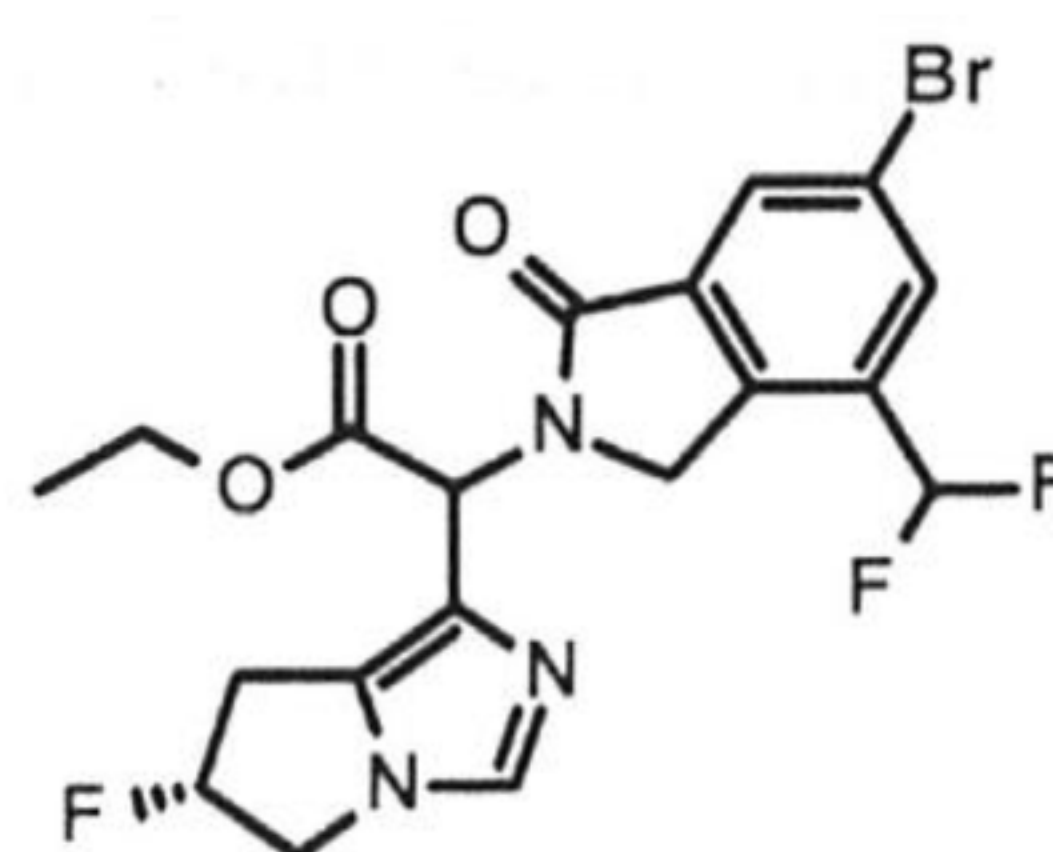
實例7

(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



【0099】

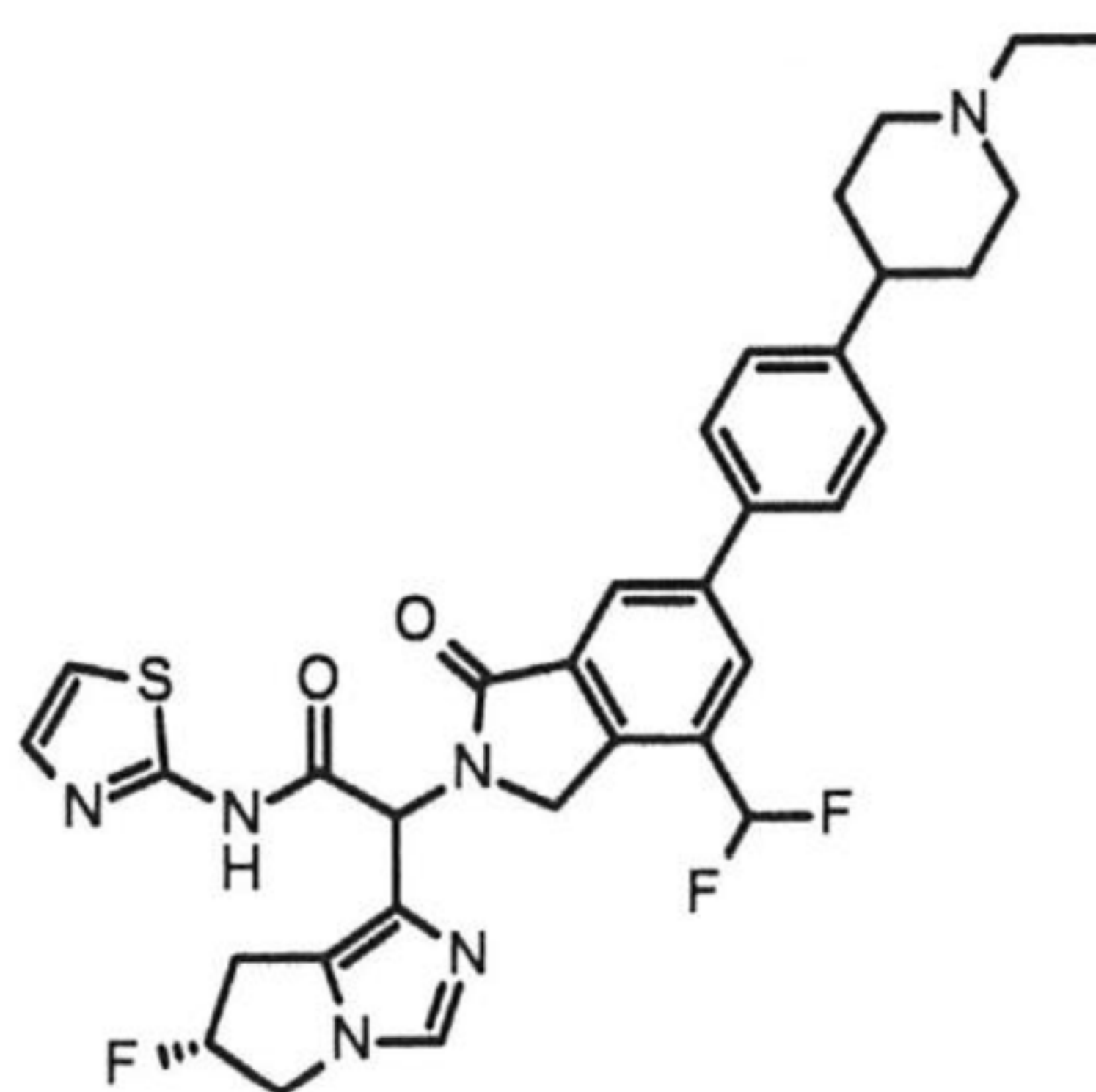
步驟1：(2RS)-2-[6-溴-4-(二氟甲基)-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]乙酸乙酯



使用與參考化合物1步驟8中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-胺基-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]乙酸乙酯(實例6步驟8)及5-溴-2-(溴甲基)-3-(二氟甲基)苯甲酸甲酯(實例4步驟3)為起始物質，獲得呈橙色固體狀之標題化合物，MS: $m/e = 473.9$ ($M+H^+$)。

【0100】

步驟2：(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



使用與實例2步驟3及參考化合物1步驟9中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-[6-溴-4-(二氟甲基)-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]乙酸乙酯(實例7步驟1)及1-乙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]哌啶(實例2步驟2)為起始物質，獲得呈淺褐色固體狀之標題化合物，MS: $m/e = 635.4$ ($M+H^+$)。

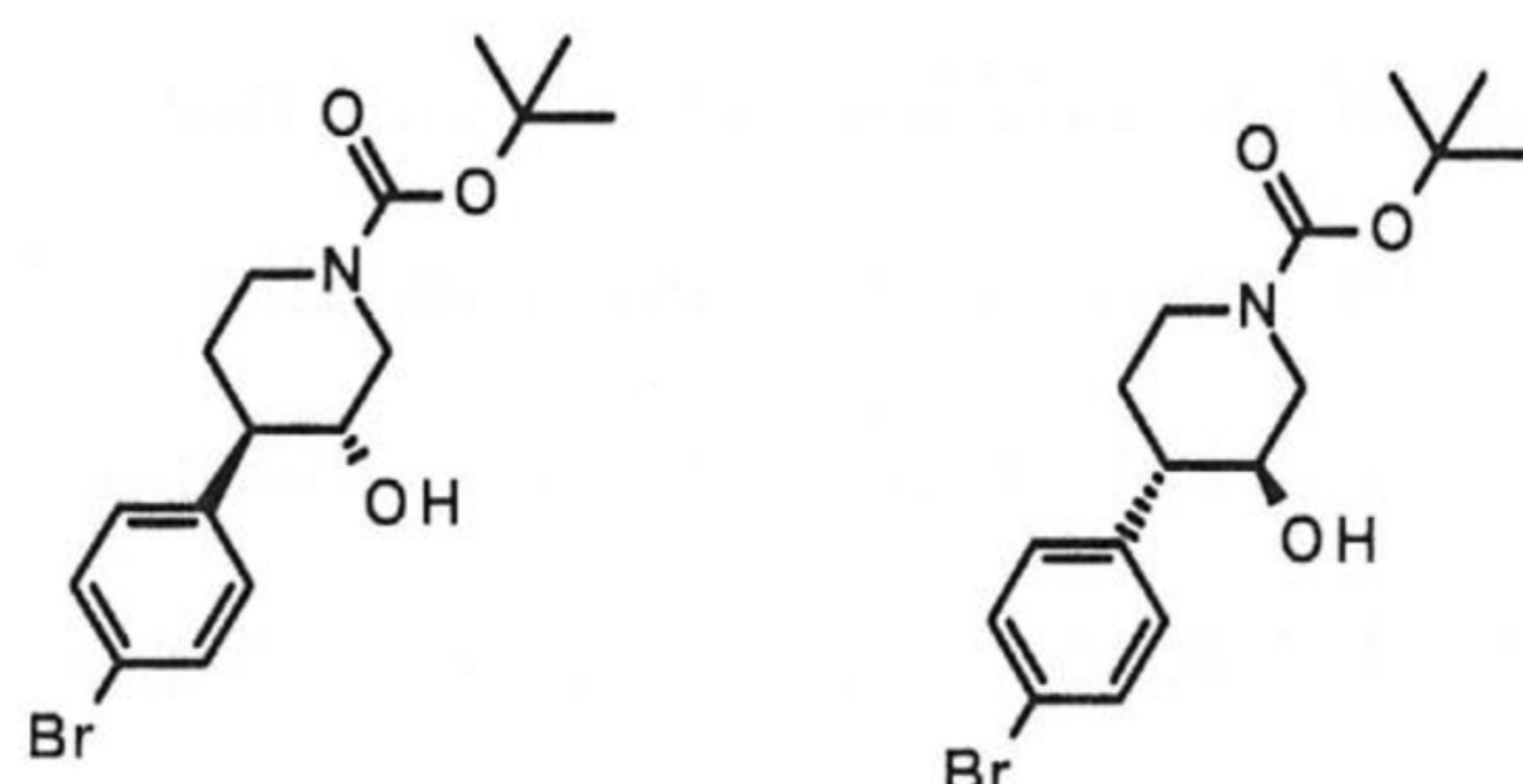
【0101】

實例8

(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-[(3R,4R)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺及(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-[(3S,4S)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺

【0102】

步驟1：(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

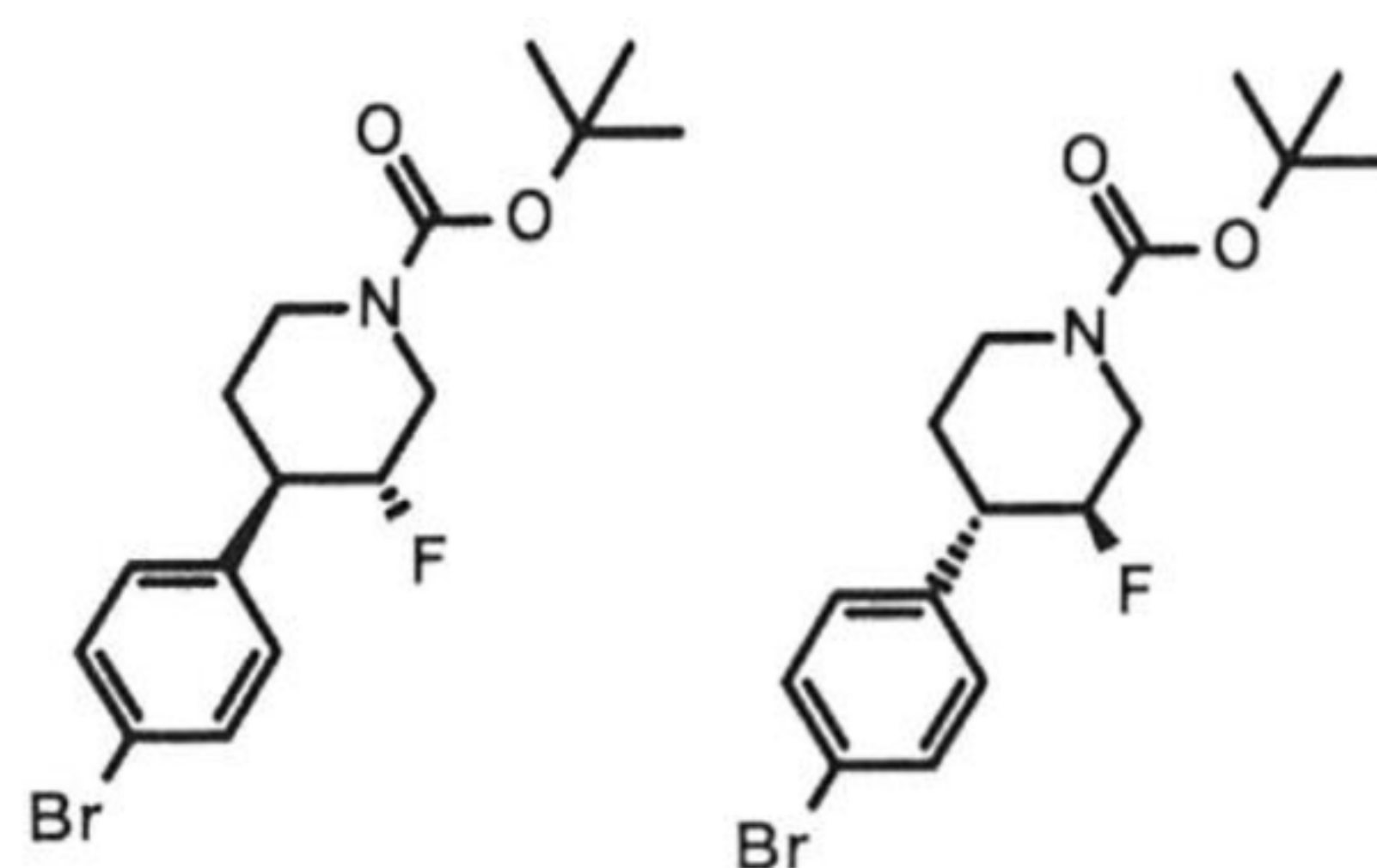


將4-(4-溴苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 273727-44-9) (1.060 g, 3.13 mmol)溶解於24 ml THF中並冷卻至0℃。在0℃下逐滴添加1.0 M硼烷四氫呋喃錯合物之THF溶液(CAS 14044-65-6) (6.6 ml, 6.6 mmol, 2.11當量)。添加完成後，移除冰浴並在室溫下將反應混合物攪拌16小時。將反應混合物冷卻至0℃。添加氫氧化鈉(6 M之水溶液) (1.7 ml, 10.2 mmol, 3.25當量)並在0℃下將反應混合物攪拌10分鐘。添加35wt.%過氧化氫之水溶液(977 mg, 0.88 ml, 10.1 mmol, 3.21當量)並在50℃下將反應混合物攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫並藉由添加Na₂S₂O₃溶液(10%水溶液)淬滅過量之過氧化物。用乙酸乙酯及飽和NaHCO₃溶液萃取混合物。用乙酸乙酯萃取水層兩次。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾並在isolute®上濃縮至乾。粗產物在矽膠管柱上藉由急

驟層析法，用酸乙酯:庚烷0:100至30:70梯度溶離進行純化。獲得呈灰白色固體狀之所需產物(894 mg，76%產率，純度 = 95 %)，MS: m/e = 300.0/302.0 (M-tBu+H⁺)。

【0103】

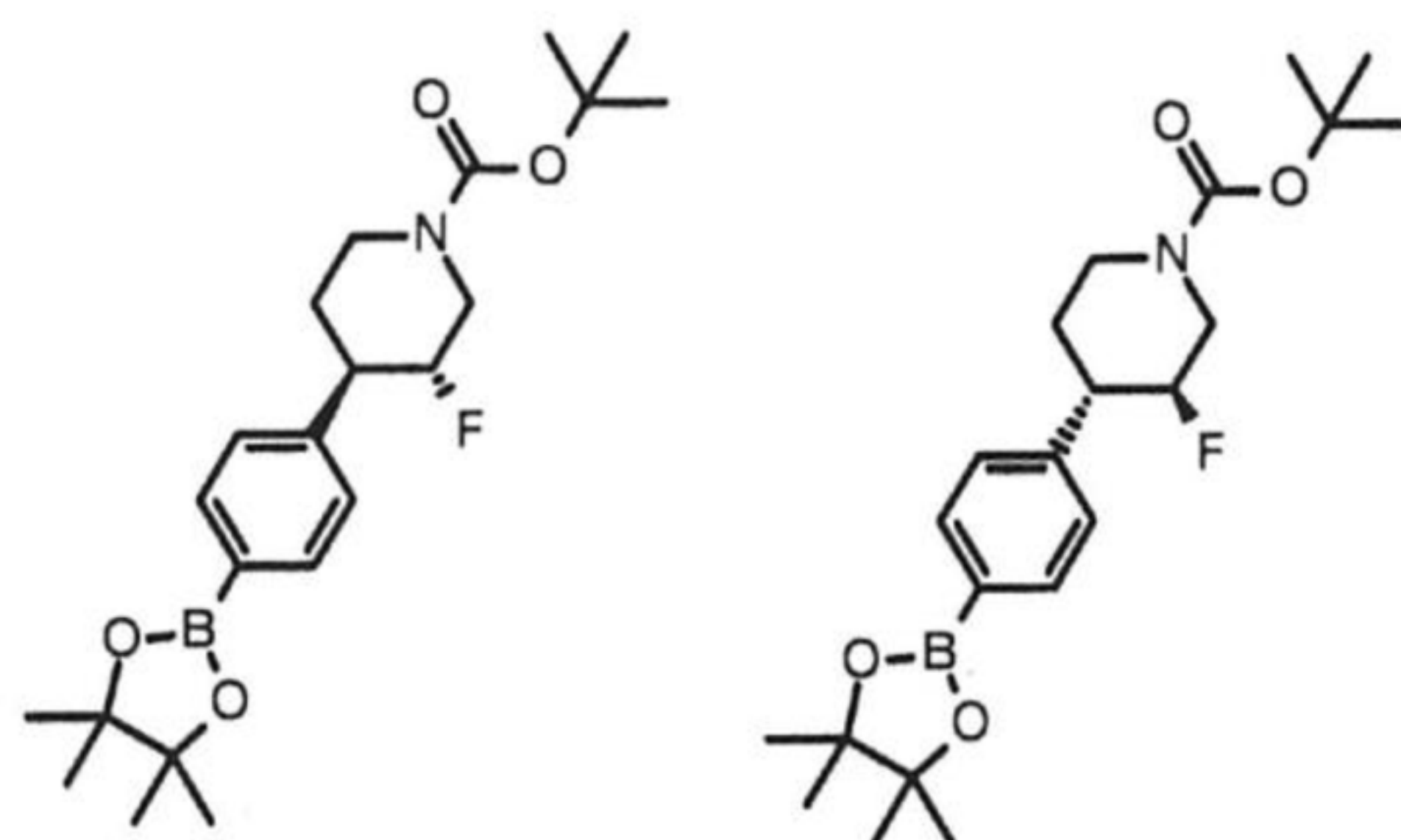
步驟2：(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯



將(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例8步驟1) (0.492 g，1.31 mmol，Eq: 1；純度=95%)之混合物溶解於13 ml二氯甲烷中並冷卻至-76℃。在-76℃下逐滴添加三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(CAS 202289-38-1) (312 mg，0.26 ml，1.41 mmol，1.07當量)。使反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16小時。用飽和NaHCO₃溶液淬滅反應混合物並用二氯甲烷萃取三次。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾並在isolute®上濃縮至乾。粗產物在矽膠管柱上藉由急驟層析法，用乙酸乙酯:庚烷0:100至20:80梯度溶離進行純化。獲得呈無色油狀之所需產物(300 mg，61%產率，純度=95 %)，MS: m/e = 302.0/304.0 (M-tBu+H⁺)。

【0104】

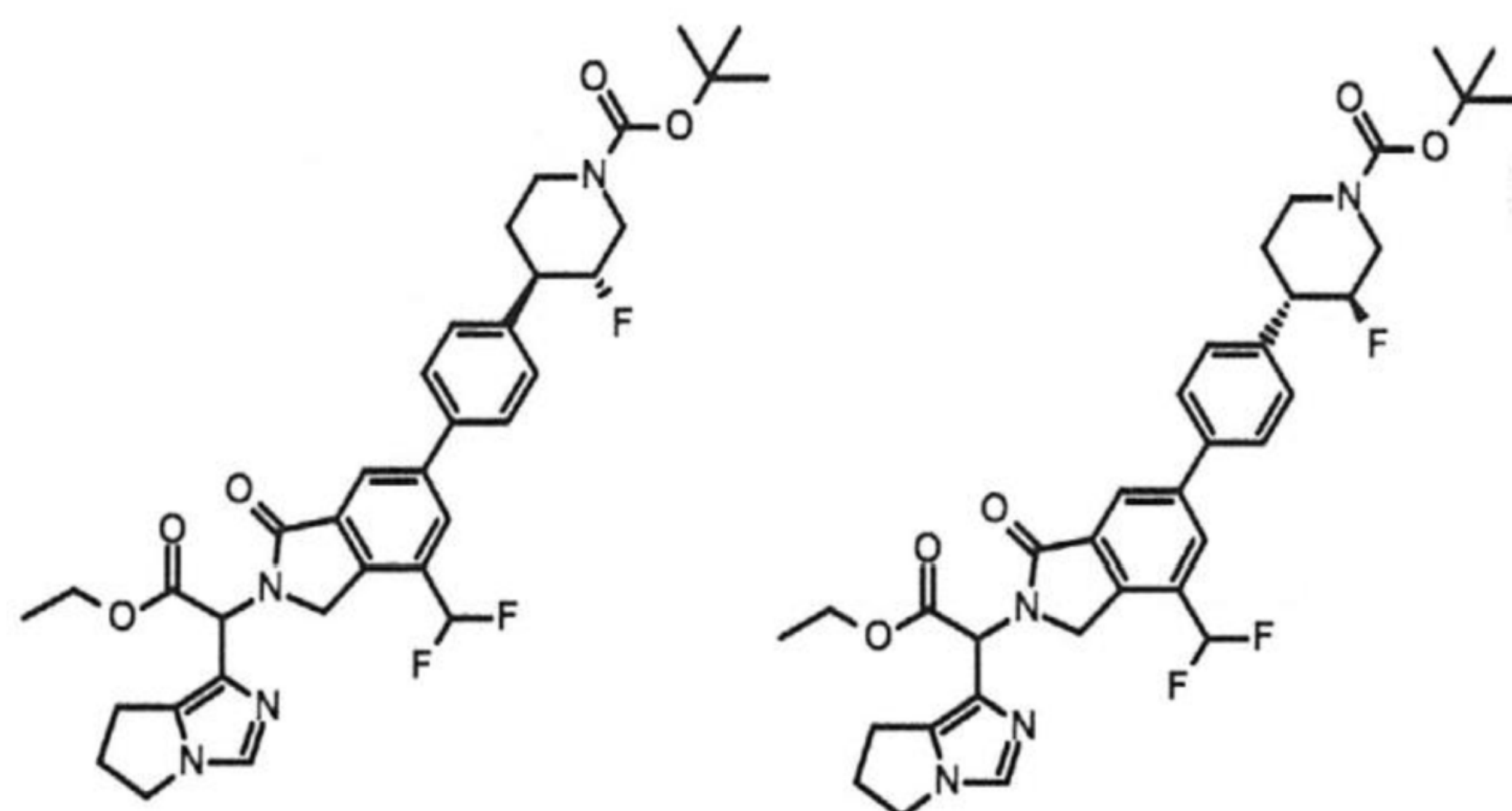
步驟3：(3R,4R)-3-氟-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-3-氟-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯



使用與實例2步驟2中所描述之化學方法類似之化學方法，以(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例8步驟2)為起始物質，獲得呈反式混合物形式且呈灰白色泡沫狀之標題化合物，MS: $m/e = 350.0$ ($M-tBu+H^+$)。

【0105】

步驟4：(3R,4R)-4-[4-[7-(二氟甲基)-2-[(1RS)-1-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-乙氧基-2-側氧基-乙基]-3-側氧基-異吲哚啉-5-基]苯基]-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-4-[4-[7-(二氟甲基)-2-[(1RS)-1-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-乙氧基-2-側氧基-乙基]-3-側氧基-異吲哚啉-5-基]苯基]-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯

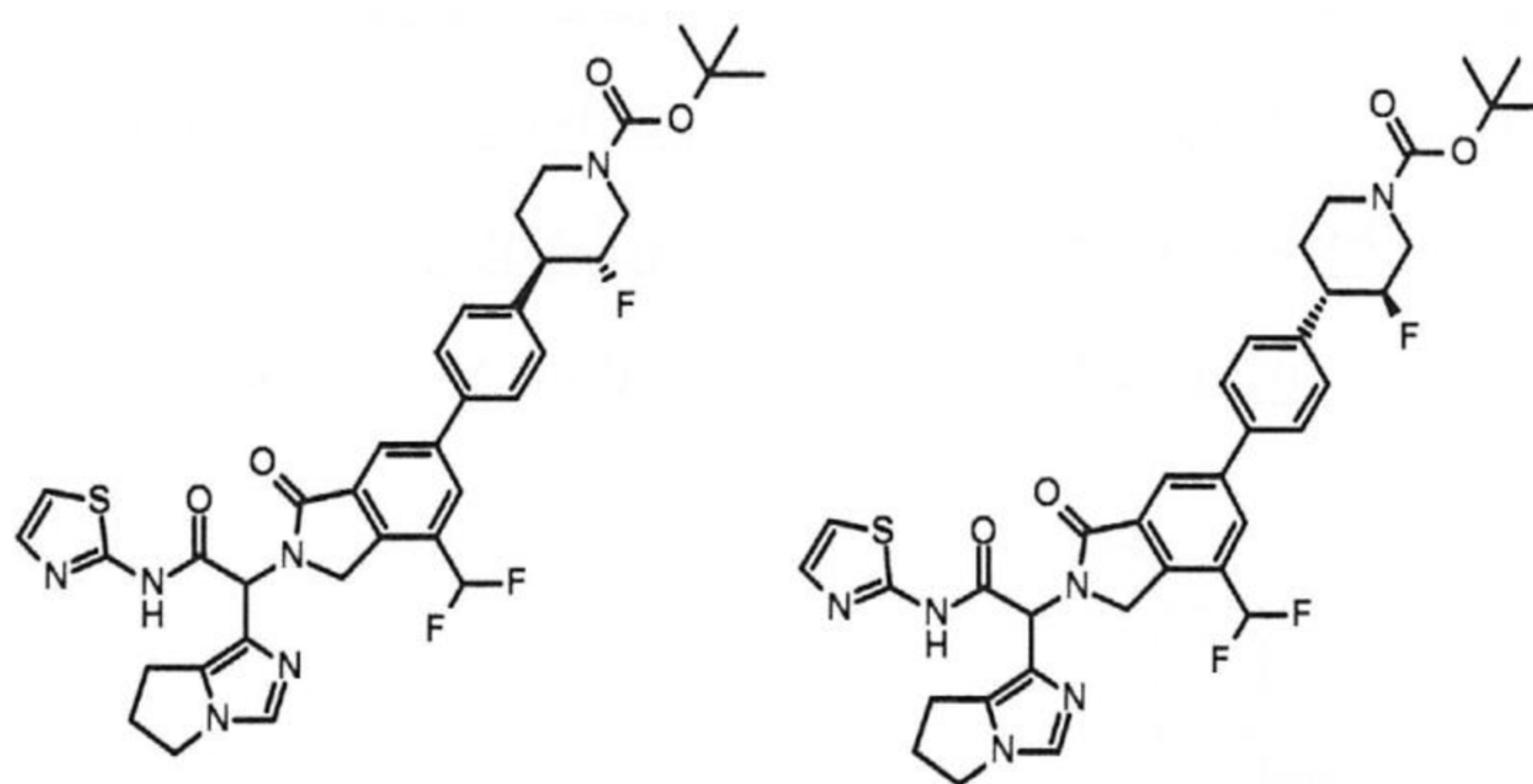


使用與實例2步驟3中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-[6-溴-4-(二氟甲基)-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(實例4步驟4)以及(3R,4R)-3-氟-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-3-氟-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例8步驟3)為起始物質，獲得呈混合物形式且呈褐色泡沫狀之標題化合

物，MS: $m/e = 653.4$ ($M+H^+$)。

【0106】

步驟5：(3R,4R)-4-[4-[7-(二氟甲基)-2-[(1R)-1-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]-3-側氧基-異吲哚啉-5-基]苯基]-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-4-[4-[7-(二氟甲基)-2-[(1R)-1-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]-3-側氧基-異吲哚啉-5-基]苯基]-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯

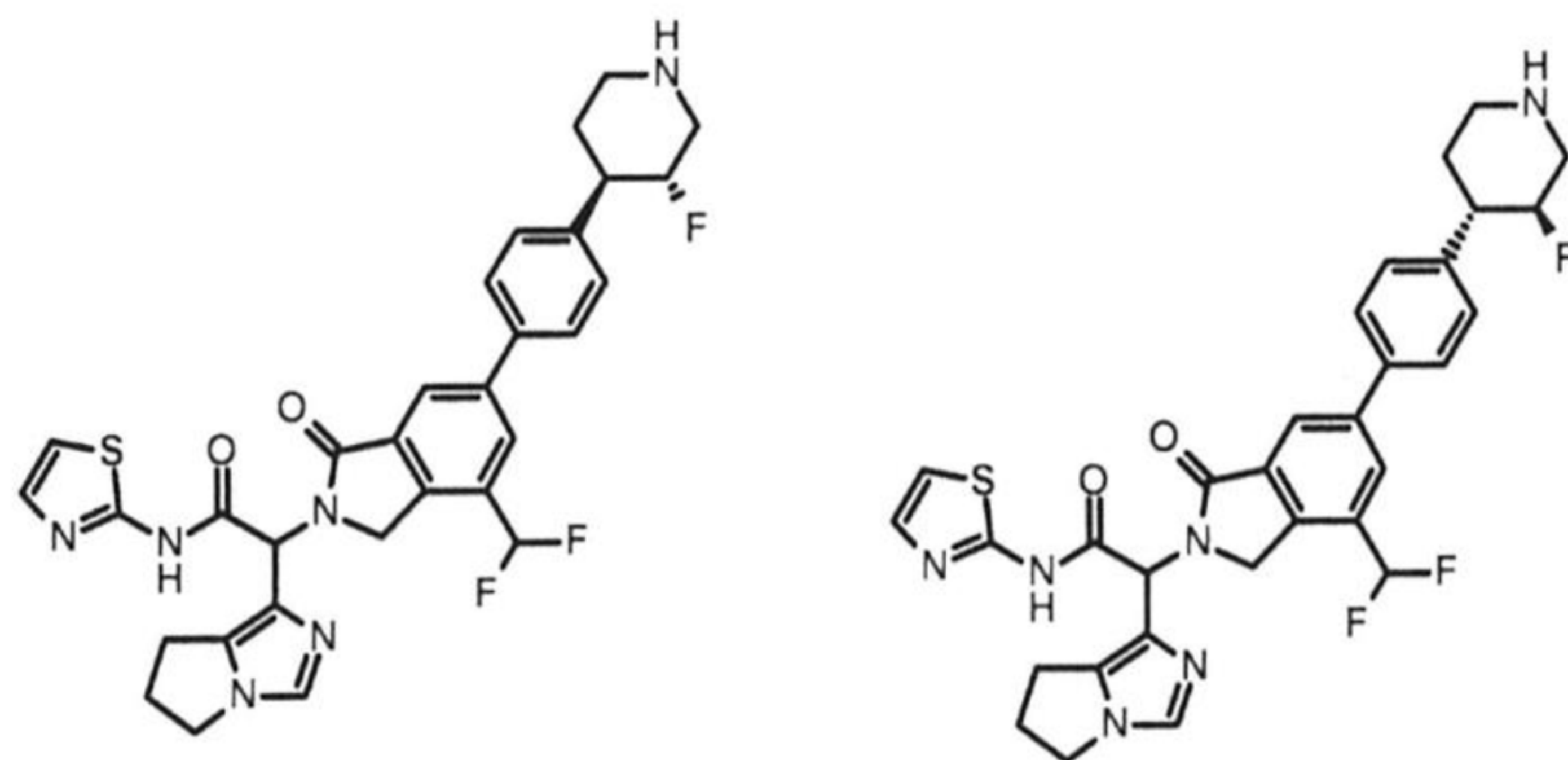


使用與參考化合物1步驟9中所描述之化學方法類似之化學方法，以(3R,4R)-4-[4-[7-(二氟甲基)-2-[(1RS)-1-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-乙氧基-2-側氧基-乙基]-3-側氧基-異吲哚啉-5-基]苯基]-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-4-[4-[7-(二氟甲基)-2-[(1RS)-1-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-乙氧基-2-側氧基-乙基]-3-側氧基-異吲哚啉-5-基]苯基]-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯之混合物(實例8步驟4)及噻唑-2-胺為起始物質，獲得呈混合物形式且呈褐色泡沫狀之標題化合物，MS: $m/e = 707.4 (M+H^+)$ 。

【0107】

步驟6：(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-[(3R,4R)-3-氟-4-哌啶基]苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺及(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-[(3S,4S)-3-氟-4-哌啶基]苯基]-

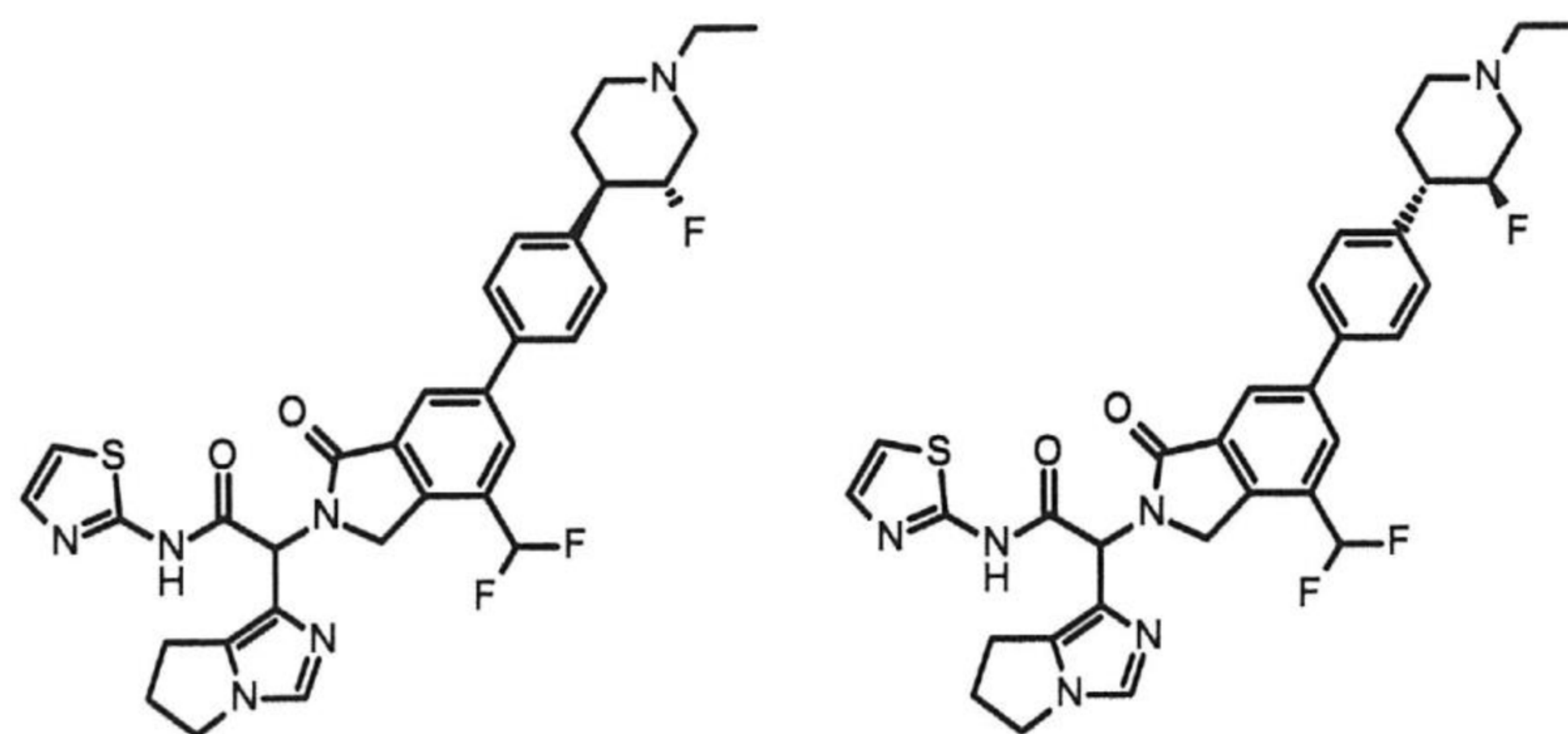
1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻
唑-2-基-乙醯胺



使用與實例6步驟3中所描述之化學方法類似之化學方法，以(3R,4R)-4-[4-[7-(二氟甲基)-2-[(1RS)-1-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]-3-側氧基-異吲哚啉-5-基]苯基]-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3S,4S)-4-[4-[7-(二氟甲基)-2-[(1RS)-1-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]-3-側氧基-異吲哚啉-5-基]苯基]-3-氟-哌啶-1-甲酸第三丁酯之混合物(實例8步驟5)為起始物質，獲得呈混合物形式且呈褐色油狀之標題化合物，MS: $m/e = 607.3 (M+H^+)$ 。

【0108】

步驟7：(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-[(3R,4R)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噁唑-2-基-乙醯胺及(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-[(3S,4S)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噁唑-2-基-乙醯胺

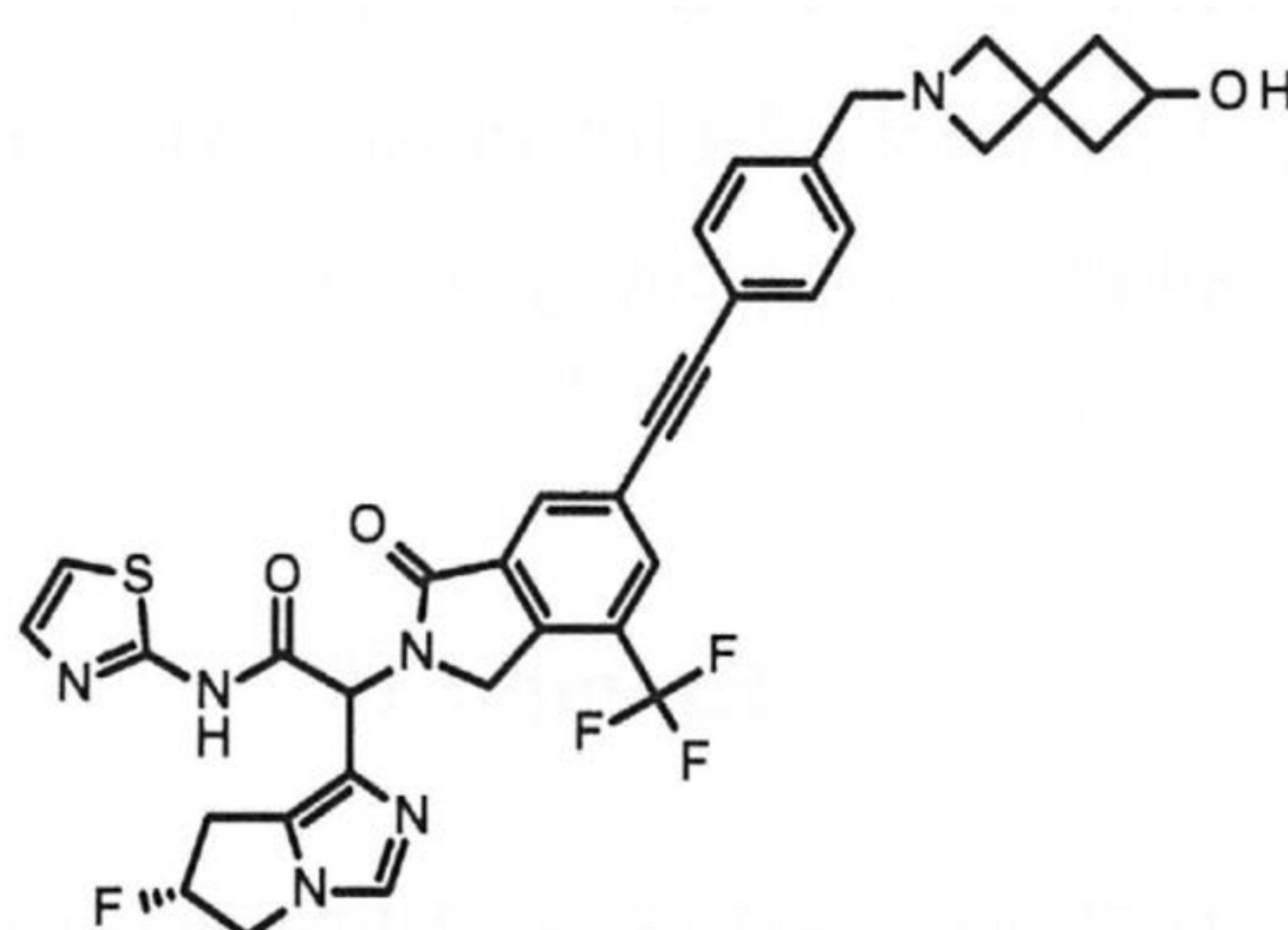


使用與實例2步驟1中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-[(3R,4R)-3-氟-4-哌啶基]苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噁唑-2-基-乙醯胺及(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[4-[(3S,4S)-3-氟-4-哌啶基]苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噁唑-2-基-乙醯胺之混合物(實例8步驟6)及碘乙烷為起始物質，獲得呈混合物形式且呈灰白色泡沫狀之標題化合物，MS: $m/e = 635.3$ ($M+H^+$)。

【0109】

實例9

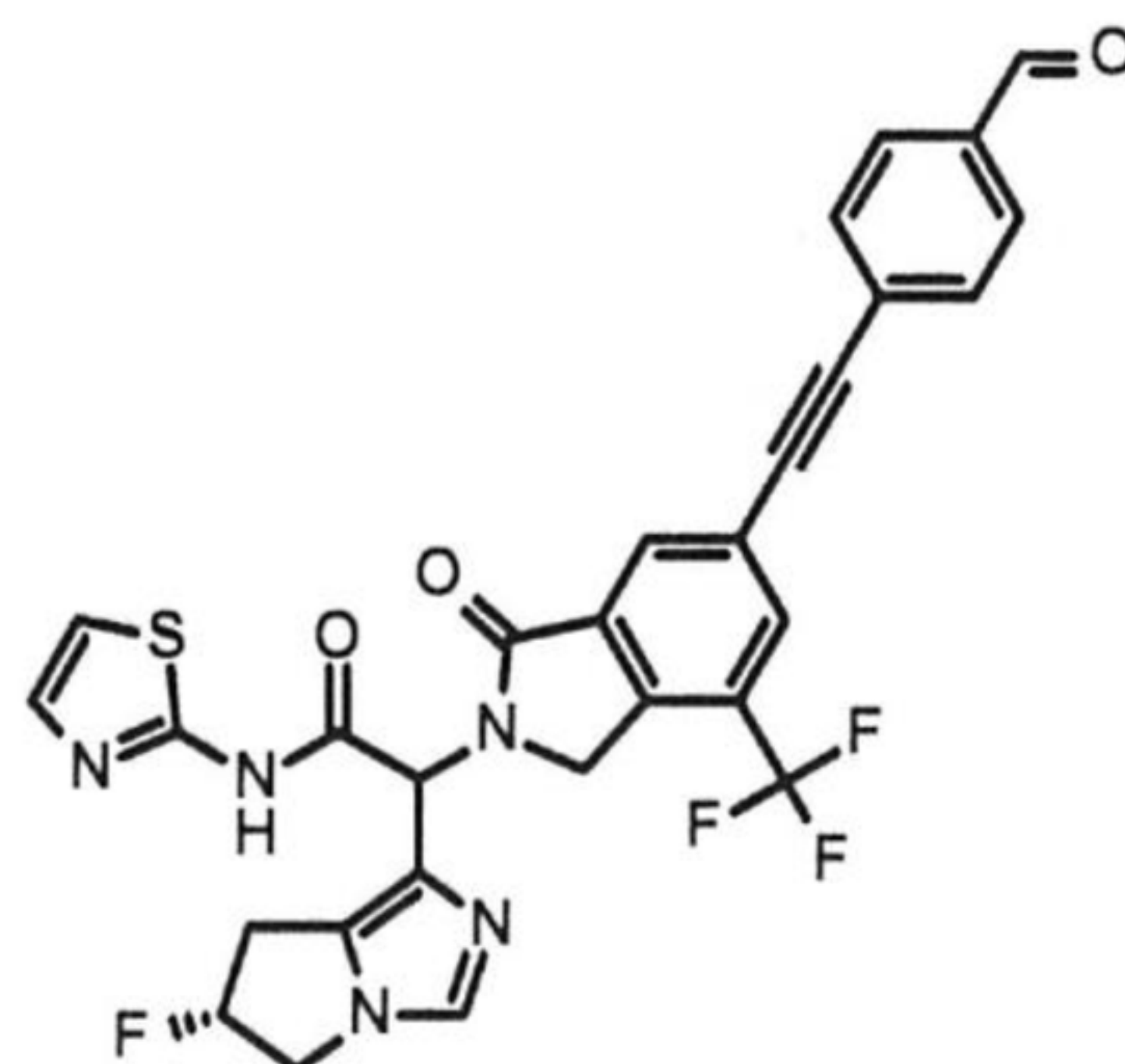
(2RS)-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-[6-[2-[4-[(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噁唑-2-基-乙醯胺



【0110】

步驟1：(2RS)-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-[6-

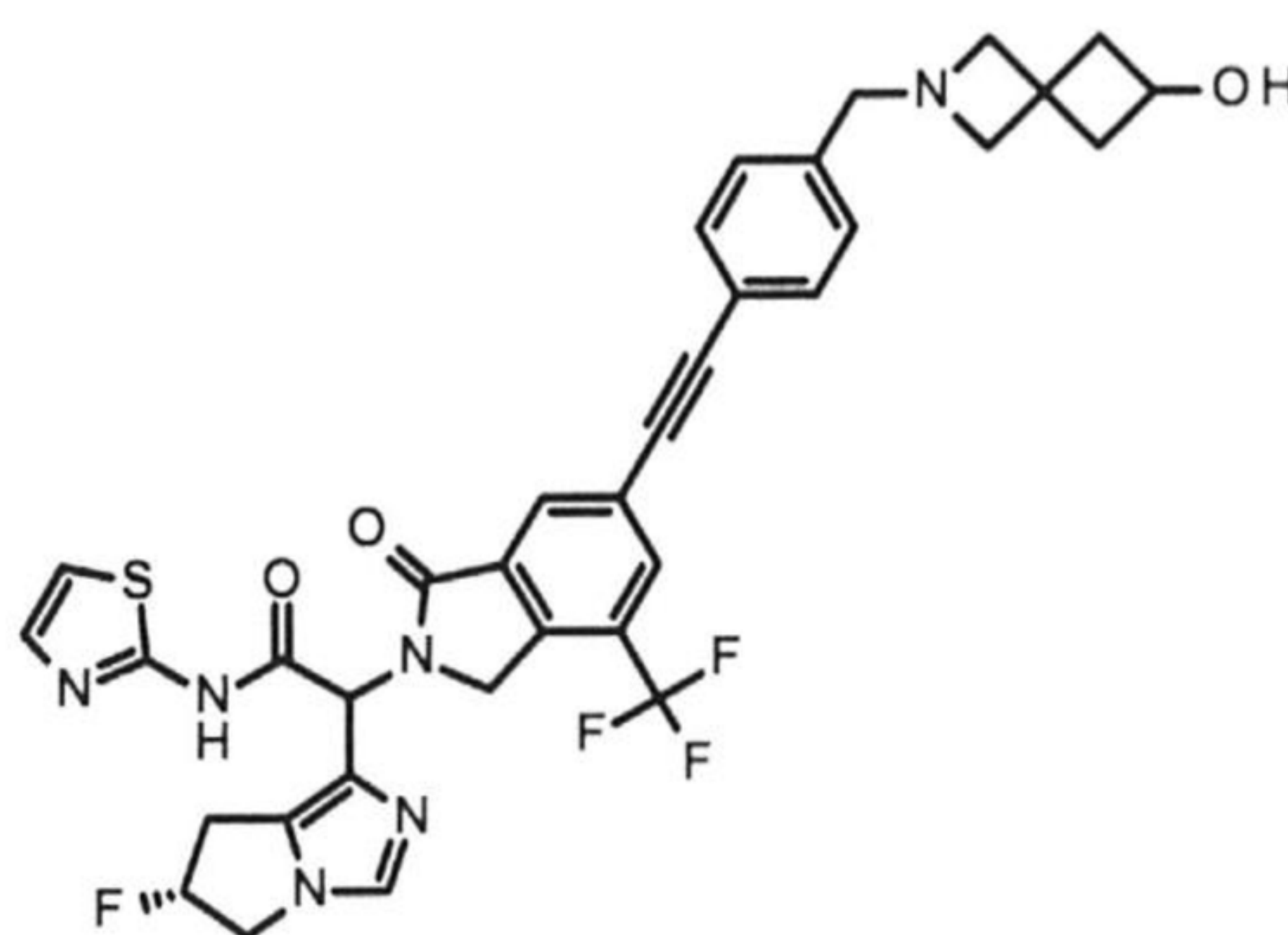
[2-(4-甲醯基苯基)乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



使用與參考化合物1步驟11中所描述之化學方法類似之化學方法，以 (2RS)-2-[6-碘-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例6步驟10)及4-乙炔基苯甲醛為起始物質，獲得呈淺褐色固體狀之標題化合物，MS: $m/e = 594.2$ ($M+H^+$)。

【0111】

步驟2：(2RS)-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-[6-[2-[4-[(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



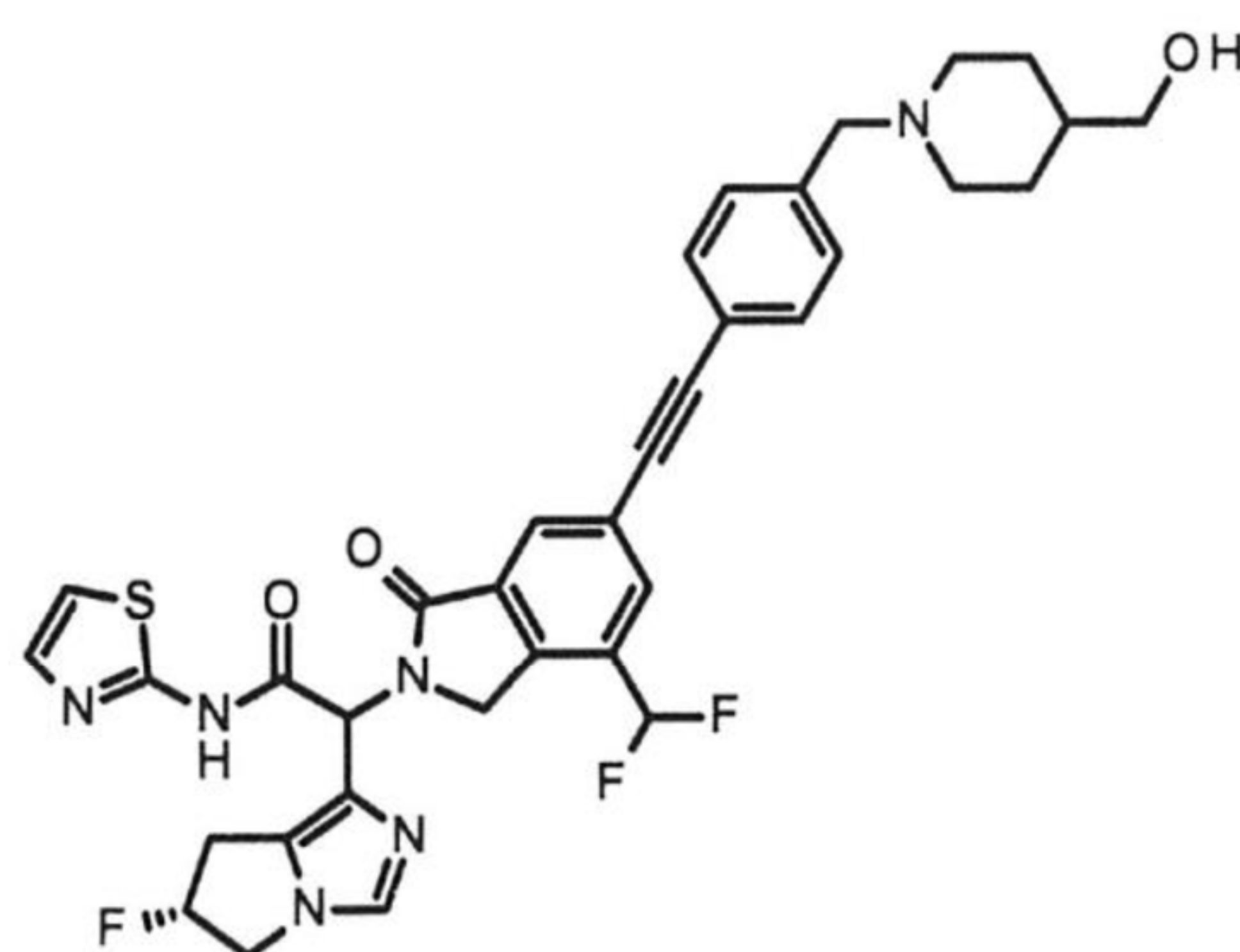
使用與參考化合物1步驟10中所描述之化學方法類似之化學方法，以 (2RS)-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-[6-[2-(4-甲醯基苯基)乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例9步驟1)及2-氮雜螺[3.3]庚-6-醇鹽酸鹽為起始物質，獲得呈黃

色固體狀之標題化合物，MS: $m/e = 691.3$ ($M+H^+$)。

【0112】

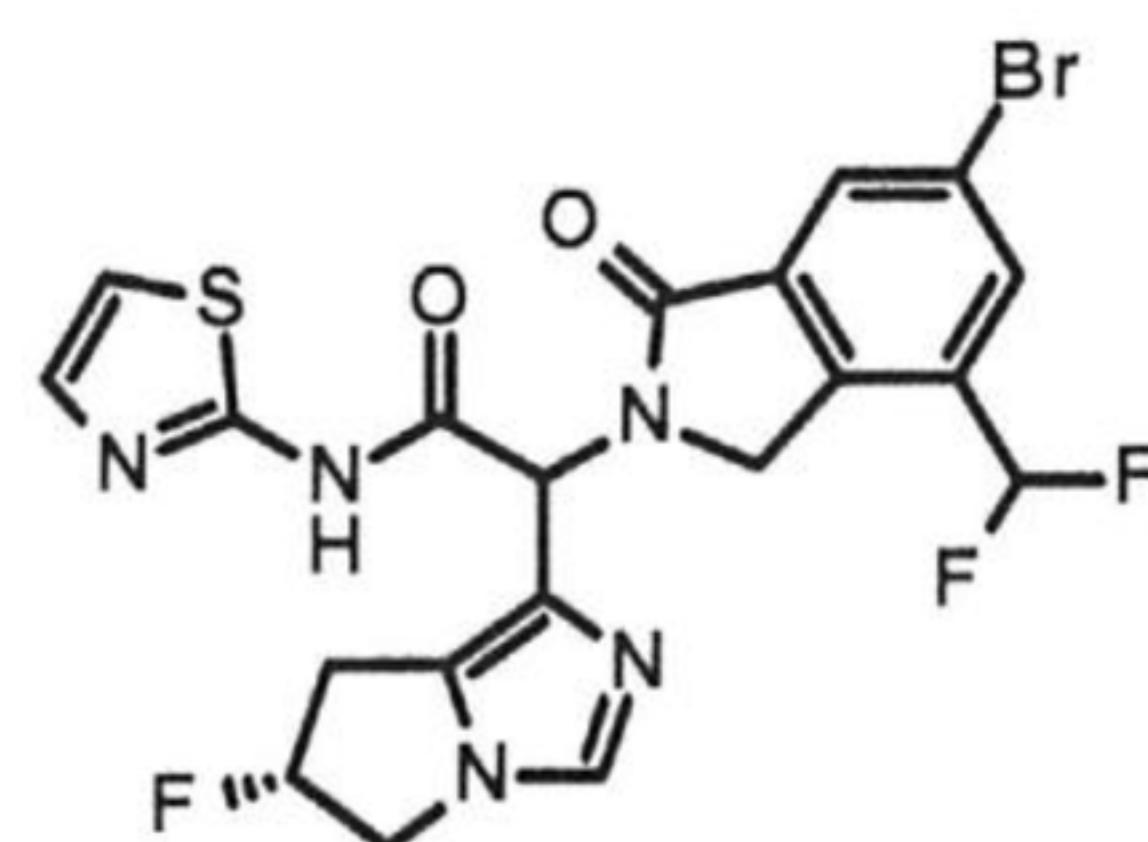
實例10

(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



【0113】

步驟1：(2RS)-2-[6-溴-4-(二氟甲基)-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-[(6R)-6-
 氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

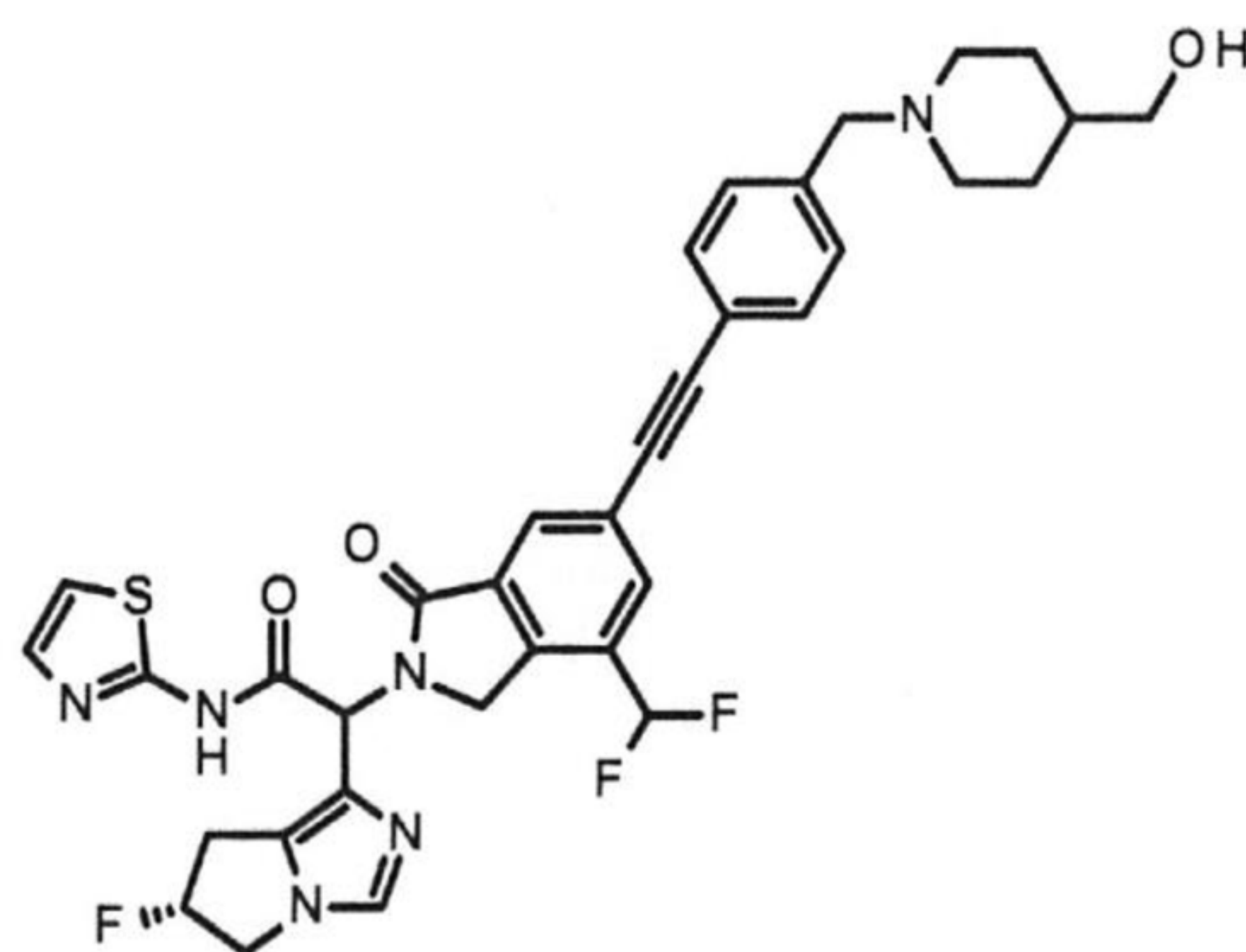


使用與參考化合物1步驟9中所描述之化學方法類似之化學方法，以 (2RS)-2-[6-溴-4-(二氟甲基)-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]乙酸乙酯(實例7步驟1)及噻唑-2-胺為起始物質，獲得呈淺褐色固體狀之標題化合物，MS: $m/e = 528.1$ ($M+H^+$)。

【0114】

步驟2：(2RS)-2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并

[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

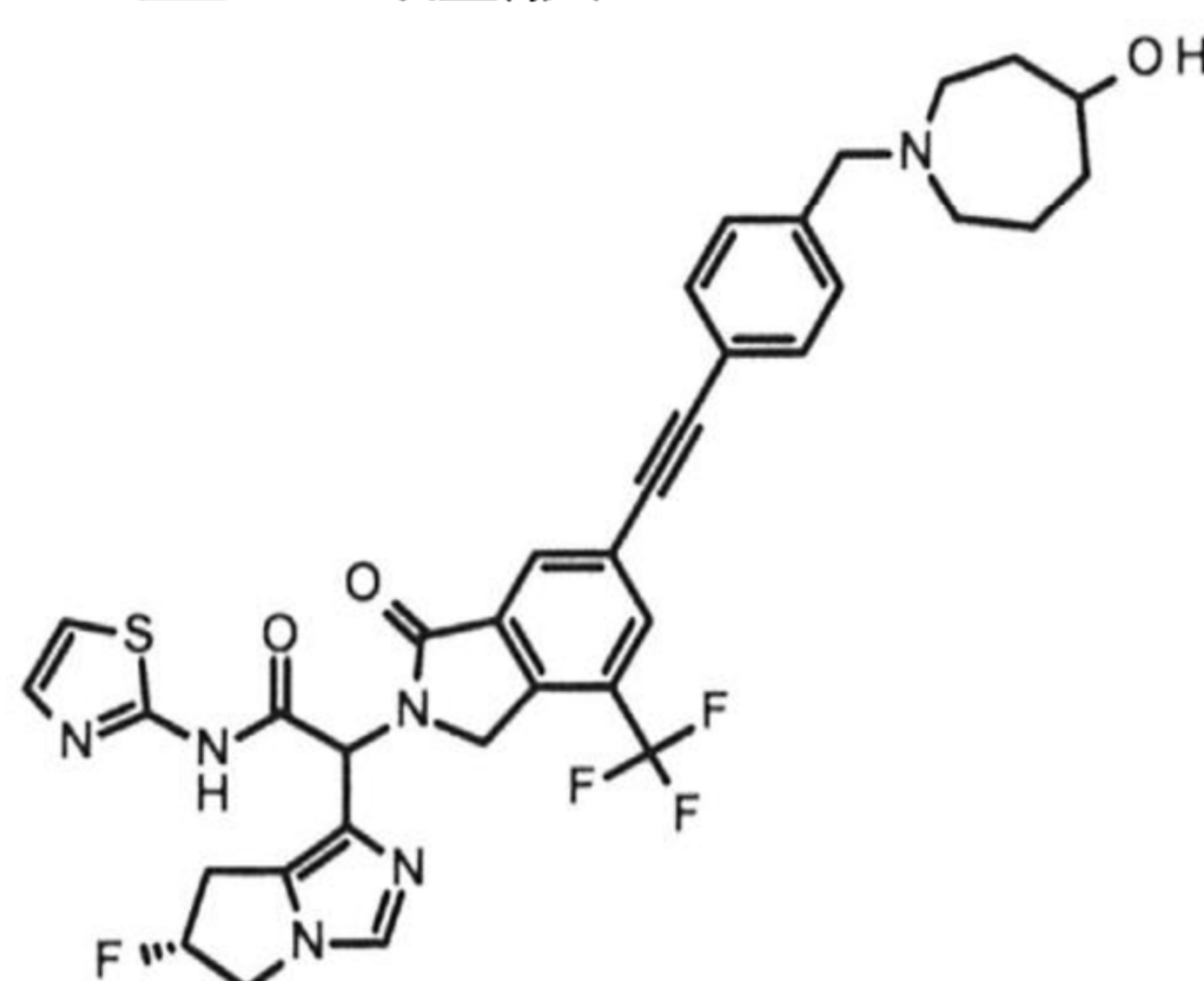


使用與參考化合物1步驟11中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-[6-溴-4-(二氟甲基)-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例10步驟1)及[1-[(4-乙炔基苯基)甲基]-4-哌啶基]甲醇(實例3步驟1)為起始物質，獲得呈淺褐色固體狀之標題化合物，MS: $m/e = 675.4$ ($M+H^+$)。

【0115】

實例11

(2RS)-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-[6-[2-[4-[(4RS)-4-羥基氮雜環庚烷-1-基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺



使用與參考化合物1步驟10中所描述之化學方法類似之化學方法，以(2RS)-2-[(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-2-[6-[2-(4-甲醯基苯基)乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙

醯胺(實例9步驟1)及氮雜環庚烷-4-醇為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 693.3 (M+H⁺)。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物，其選自：

2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-1-側氧基-6-[4-[外消旋-(3R,4R)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側

氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[(4-羥基氮雜環庚烷-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

或醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其選自

2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-

c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[4-(1-乙基-4-哌啶基)苯基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-1-側氧基-6-[4-[外消旋-(3R,4R)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]異吲哚啉-2-基]-2-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[4-(二氟甲基)-6-[2-[4-[[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺；

2-[6-[2-[4-[(4-羥基氮雜環庚烷-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-4-(三氟甲基)異吲哚啉-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺。

【請求項3】

如請求項1或2中任一項之化合物，其用作治療活性物質。

【請求項4】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1或2中任一項之化合物及治療惰性載劑。

【請求項5】

如請求項1或2中任一項之化合物，其用於治療或預防癌症。

【請求項6】

如請求項1至2中任一項之化合物，其用於治療或預防非小細胞肺癌。

【請求項7】

一種如請求項1至2中任一項之化合物之用途，其用於製備供治療或預防癌症用之藥劑。

【請求項8】

一種如請求項1至2中任一項之化合物之用途，其用於製備供治療或預防非小細胞肺癌用之藥劑。