



(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 I594997 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：105112499

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P31/16 (2006.01)

(30)優先權：2011/08/01 美國

61/513,793

(71)申請人：維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：查瑞弗森 保羅 S CHARIFSON, PAUL S. (US)；克拉克 麥可 P CLARK, MICHAEL P. (US)；班達瑞吉 烏保 K BANDARAGE, UPUL K. (US)；畢斯爾朗迪 S BETHIEL, RANDY S. (US)；波伊德 麥克 J BOYD, MICHAEL J. (CA)；戴維斯 艾歐納 DAVIES, IOANA (RO)；鄧紅波 DENG, HONGBO (CN)；杜菲約翰 P DUFFY, JOHN P. (US)；法默 路克 J FARMER, LUC J. (CA)；高淮 GAO, HUAI (US)；顧文鑫 GU, WENXIN (CN)；甘迺迪 約瑟夫 M KENNEDY, JOSEPH M. (US)；李弗 布萊恩 LEDFORD, BRIAN (US)；萊迪鮑爾 馬克 W LEDEBOER, MARK W. (US)；馬泰思 法蘭西斯 MALTAIS, FRANCOIS (US)；裴洛拉 艾曼紐 PEROLA, EMANUELE (IT)；王天沈 WANG, TIANSHENG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200804370A

TW 200927104A

TW 201103935A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：41 項 圖式數：1 共 224 頁

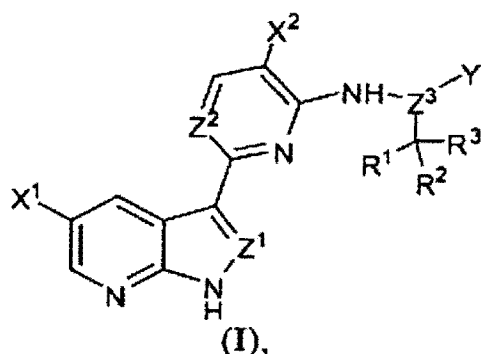
(54)名稱

流感病毒複製之抑制劑

INHIBITORS OF INFLUENZA VIRUSES REPLICATION

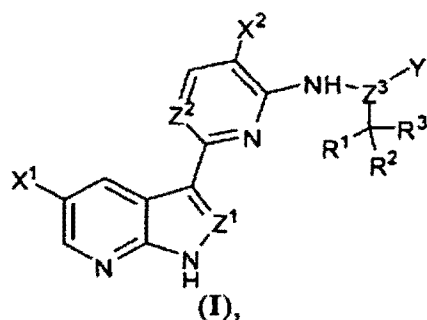
(57)摘要

本發明係關於抑制生物樣品或病患之流感病毒複製、降低生物樣品或病患之流感病毒量，及治療病患流感之方法，其包含對該生物樣品或病患投與有效量之由結構式(I)表示之化合物：



或其醫藥可接受鹽，其中結構式(I)之數值係如本文中所描述。化合物或其醫藥可接受鹽係由結構式(I)表示，其中結構式(I)之數值係如本文中所描述。醫藥組合物包含有效量之該化合物或其醫藥可接受鹽，及醫藥可接受載劑、佐劑或媒劑。

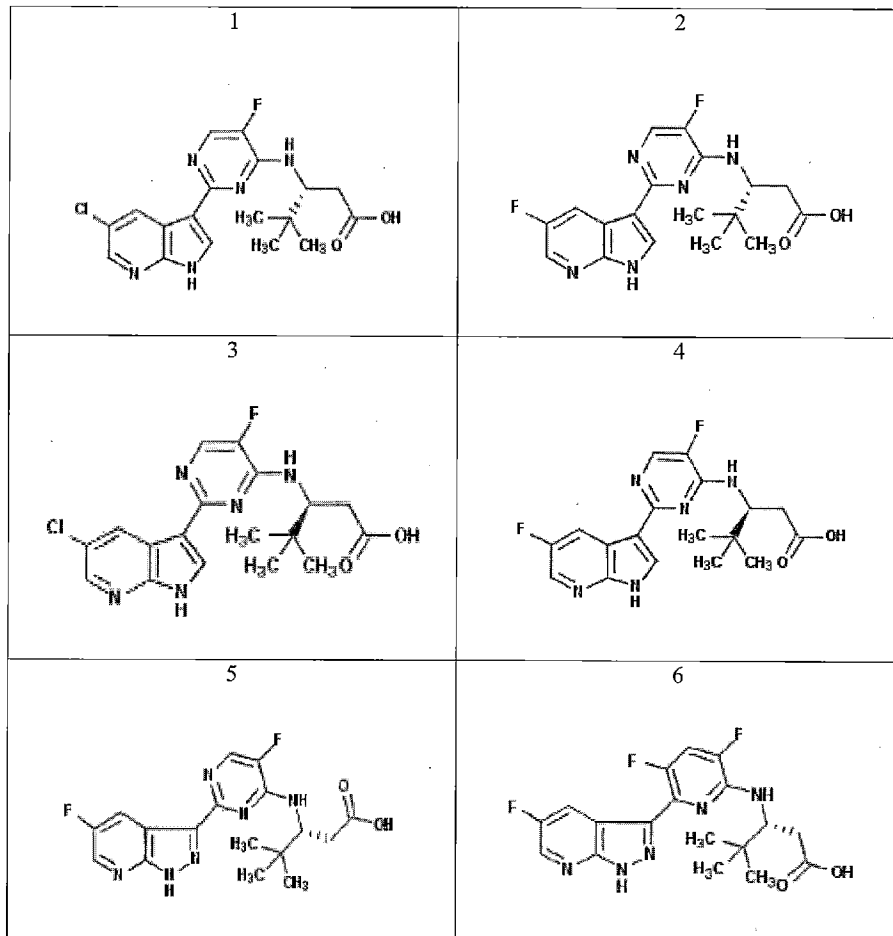
Methods of inhibiting the replication of influenza viruses in a biological sample or patient, of reducing the amount of influenza viruses in a biological sample or patient, and of treating influenza in a patient, comprises administering to said biological sample or patient an effective amount of a compound represented by Structural Formula (I):

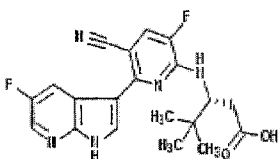
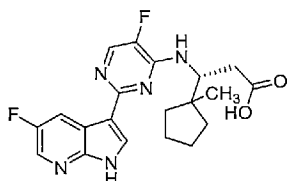
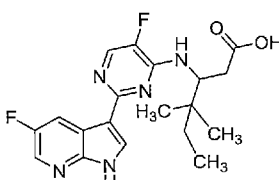
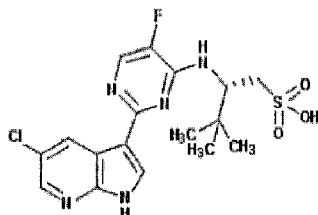
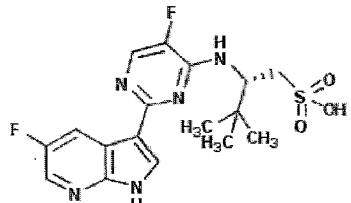
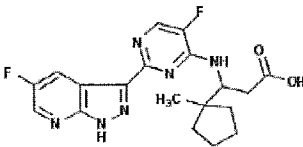
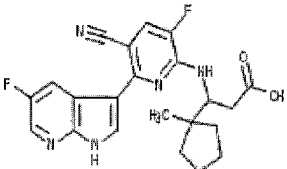
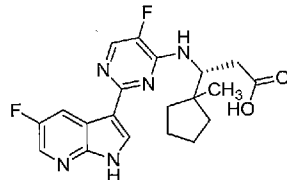


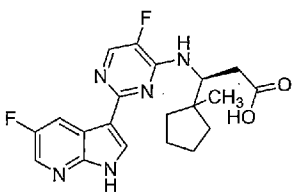
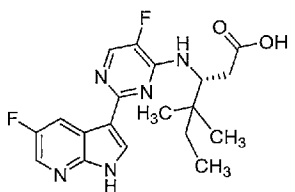
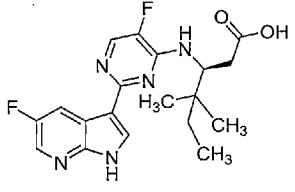
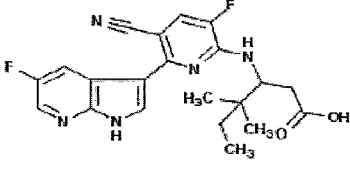
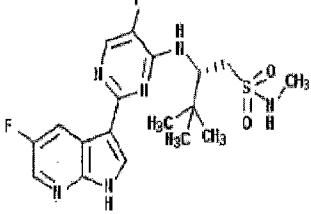
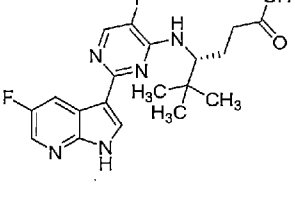
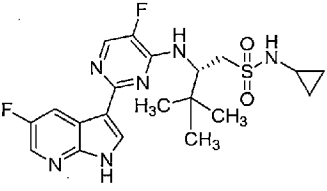
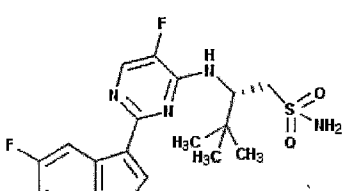
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the values of Structural Formula (I) are as described herein. A compound is represented by Structural Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the values of Structural Formula (I) are as described herein. A pharmaceutical composition comprises an effective amount of such a compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle.

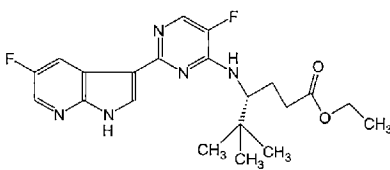
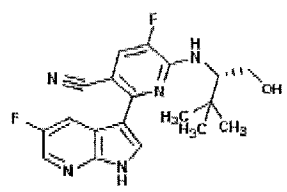
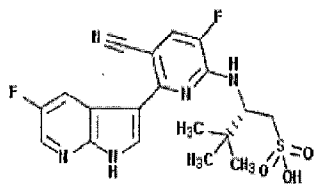
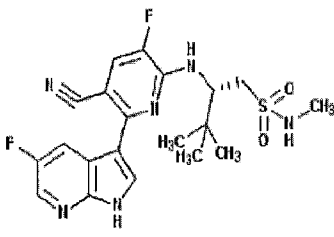
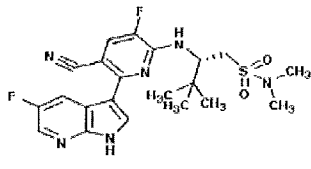
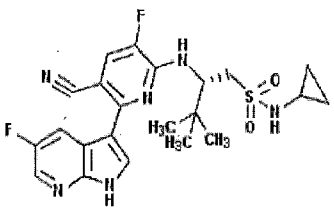
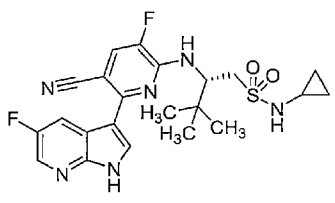
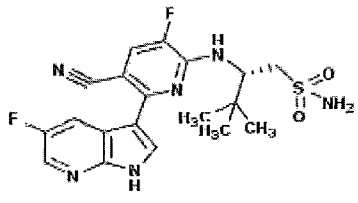
指定代表圖：

圖 1

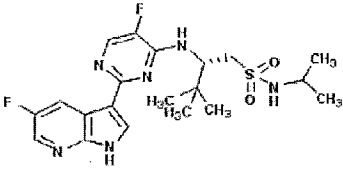
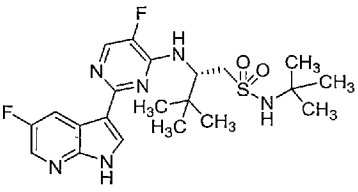
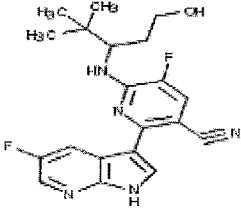
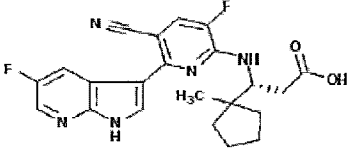
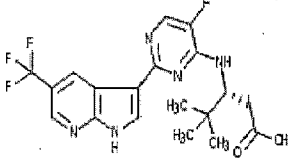
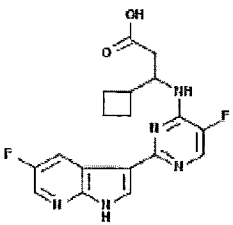
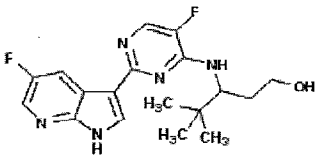
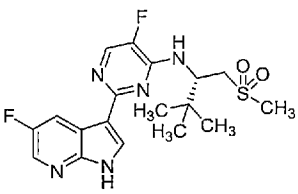


7 	8 
9 	10 
11 	12 
13 	14 

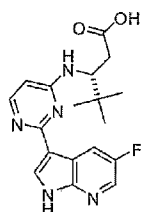
15 	16 
17 	18 
19 	20 
21 	22 

23 	24 
25 	26 
27 	28 
29 	30 

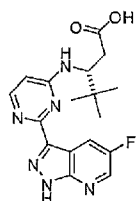
31 <chem>CCN(S(=O)(=O)N1C(C)(C)N(C1)c2cnc3c2C#Nc4cc(F)nc43)c5cnc6c5c(F)nc6</chem>	32 <chem>OC[C@H]1N(C(C)(C)N1)c2cnc3c2C#Nc4cc(F)nc43</chem>
33 <chem>CCN(S(=O)(=O)N1C(C)(C)N(C1)c2cnc3c2C#Nc4cc(F)nc43)c5cnc6c5c(F)nc6</chem>	34 <chem>CCN(S(=O)(=O)N1C(C)(C)N(C1)c2cnc3c2C#Nc4cc(F)nc43)c5cnc6c5c(F)nc6</chem>
35 <chem>COCN(S(=O)(=O)N1C(C)(C)N(C1)c2cnc3c2C#Nc4cc(F)nc43)c5cnc6c5c(F)nc6</chem>	36 <chem>CCN(S(=O)(=O)N1C(C)(C)N(C1)c2cnc3c2C#Nc4cc(F)nc43)c5cnc6c5c(F)nc6</chem>
37 <chem>OC[C@H]1N(C(C)(C)N1)c2cnc3c2C#Nc4cc(F)nc43</chem>	38 <chem>OC[C@H]1N(C(C)(C)N1)c2cnc3c2C#Nc4cc(F)nc43</chem>

39 	40 
41 	42 
43 	44 
45 	46 

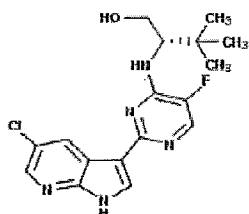
47



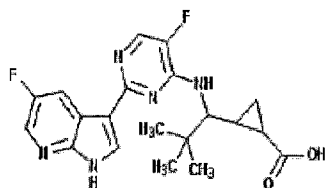
48



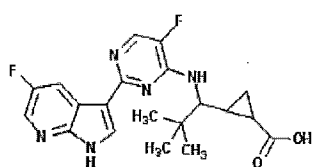
49



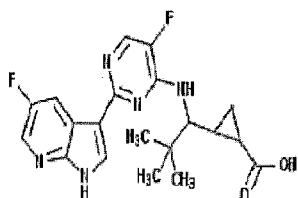
50



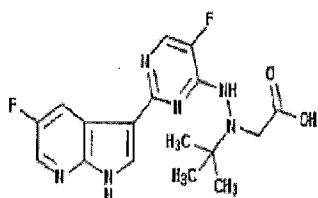
51



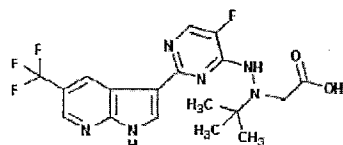
52

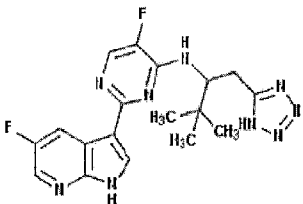
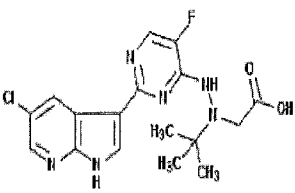
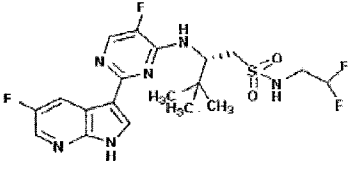
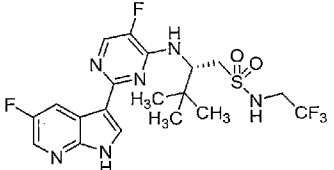
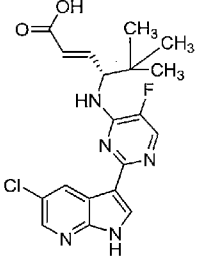
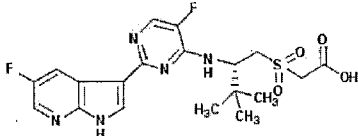
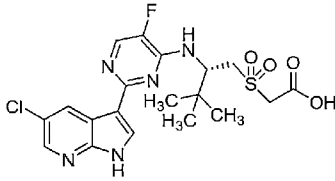
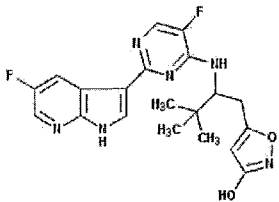


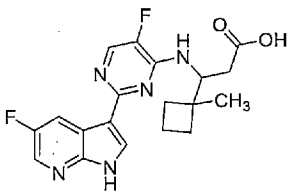
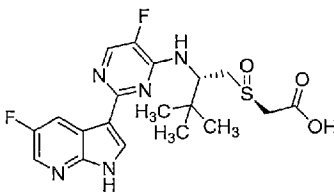
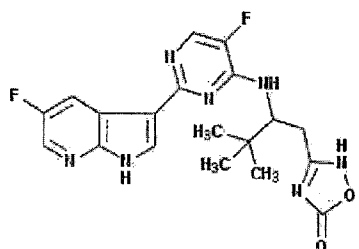
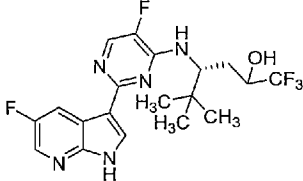
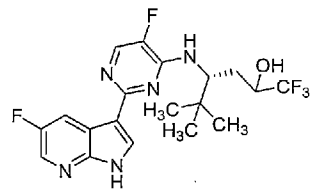
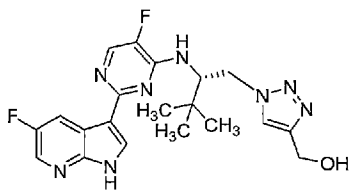
53

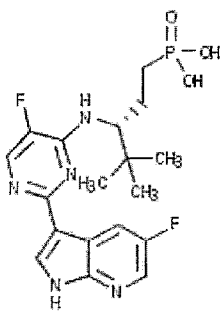
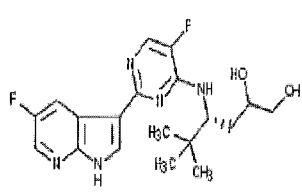
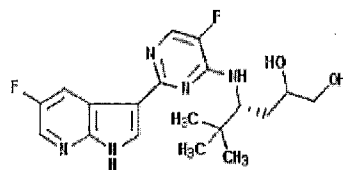
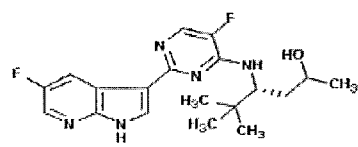
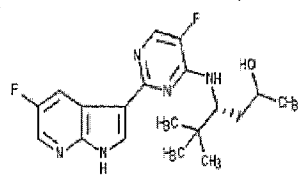
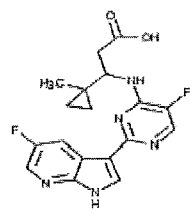


54

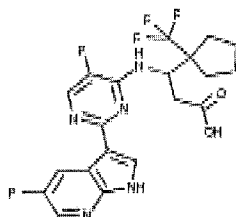


55 	56 
57 	58 
59 	60 
61 	62 

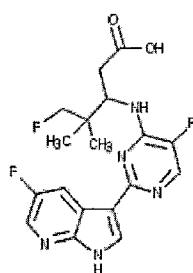
63  <chem>CC1(C)C(=O)CC1Nc2nc(F)c3c2c[nH]3C(F)c4c[nH]c5cc(F)ccn45</chem>	64  <chem>CC(C)(C)C(C)(C)S(=O)(=O)C[C@H]1Nc2nc(F)c3c2c[nH]3C(F)c4c[nH]c5cc(F)ccn45</chem>
65  <chem>CC(C)(C)C(C)(C)S(=O)(=O)C[C@H]1Nc2nc(F)c3c2c[nH]3C(F)c4c[nH]c5cc(F)ccn45</chem>	66  <chem>CC(C)(C)C(C)(C)S(=O)(=O)C[C@H]1Nc2nc(F)c3c2c[nH]3C(F)c4c[nH]c5cc(F)ccn45</chem>
67  <chem>CC(C)(C)C(C)(C)S(=O)(=O)C[C@H]1Nc2nc(F)c3c2c[nH]3C(F)c4c[nH]c5cc(F)ccn45</chem>	68  <chem>CC(C)(C)C(C)(C)S(=O)(=O)C[C@H]1Nc2nc(F)c3c2c[nH]3C(F)c4c[nH]c5cc(F)ccn45</chem>

69 	70 
71 	72 
73 	74 

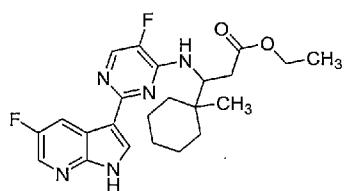
75



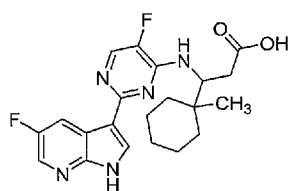
76



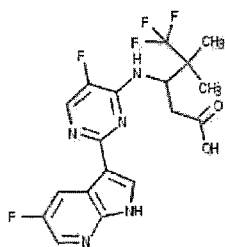
77



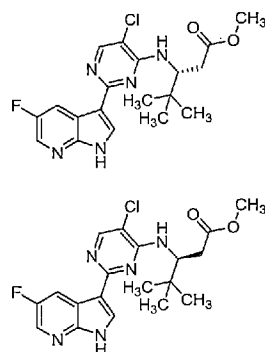
78

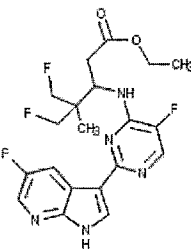
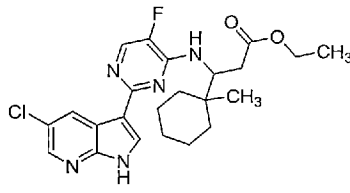
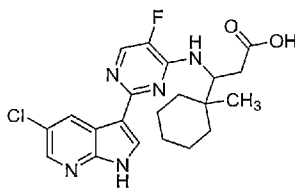
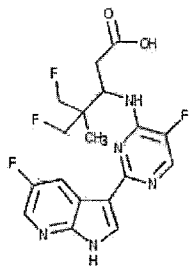
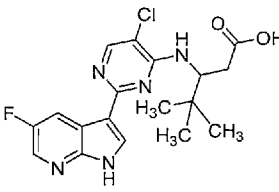
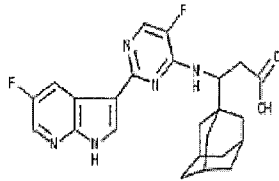


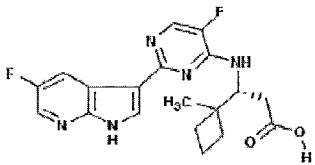
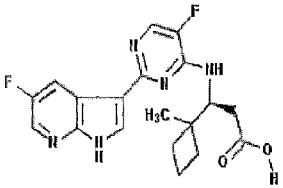
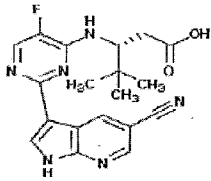
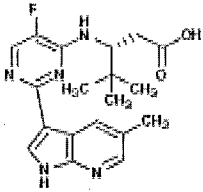
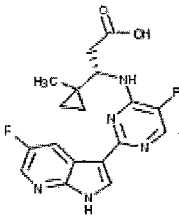
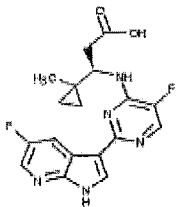
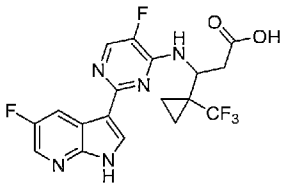
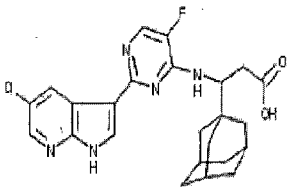
79

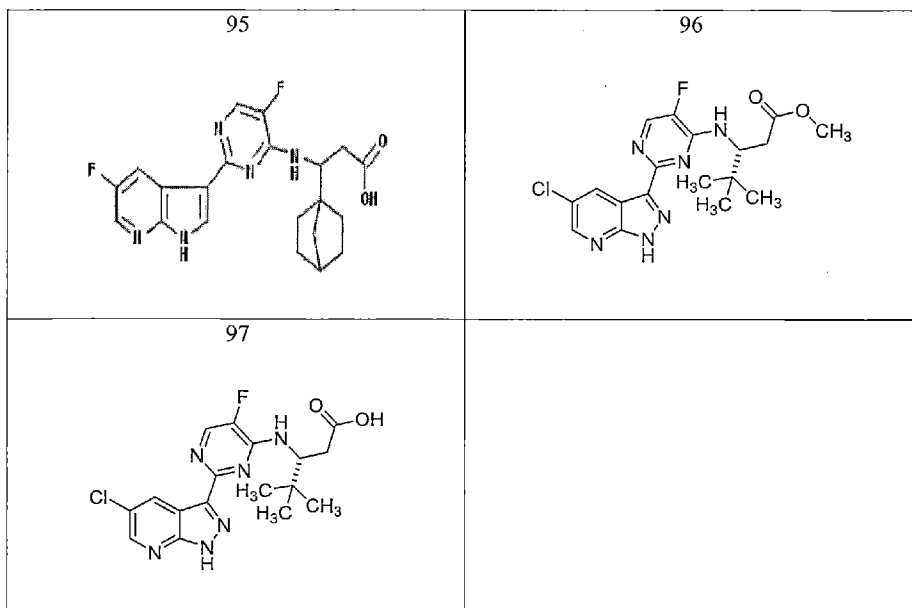


80

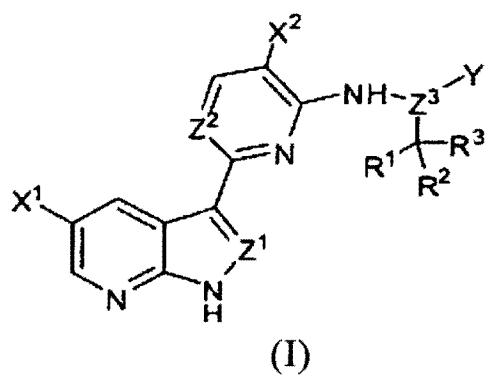


81 	82 
83 	84 
85 	86 

87 	88 
89 	90 
91 	92 
93 	94 



特徵化學式：



發明摘要

公告本

※ 申請案號：105112499 (由101127828分割)

※ 申請日：101. 8. 1

※ IPC 分類：C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

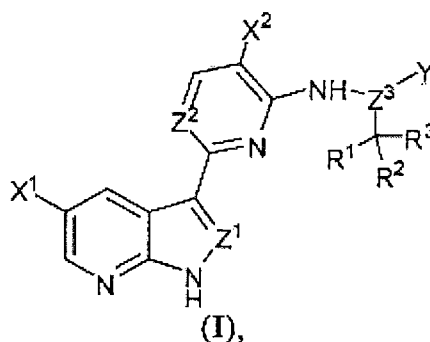
【發明名稱】

流感病毒複製之抑制劑

INHIBITORS OF INFLUENZA VIRUSES REPLICATION

【中文】

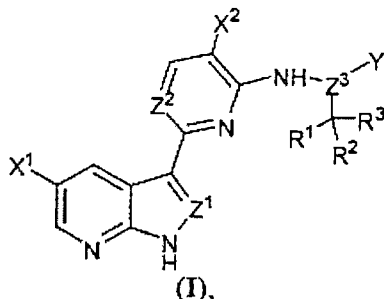
本發明係關於抑制生物樣品或病患之流感病毒複製、降低生物樣品或病患之流感病毒量，及治療病患流感之方法，其包含對該生物樣品或病患投與有效量之由結構式(I)表示之化合物：



或其醫藥可接受鹽，其中結構式(I)之數值係如本文中所描述。化合物或其醫藥可接受鹽係由結構式(I)表示，其中結構式(I)之數值係如本文中所描述。醫藥組合物包含有效量之該化合物或其醫藥可接受鹽，及醫藥可接受載劑、佐劑或媒劑。

【英文】

Methods of inhibiting the replication of influenza viruses in a biological sample or patient, of reducing the amount of influenza viruses in a biological sample or patient, and of treating influenza in a patient, comprises administering to said biological sample or patient an effective amount of a compound represented by Structural Formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the values of Structural Formula (I) are as described herein. A compound is represented by Structural Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the values of Structural Formula (I) are as described herein. A pharmaceutical composition comprises an effective amount of such a compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle.

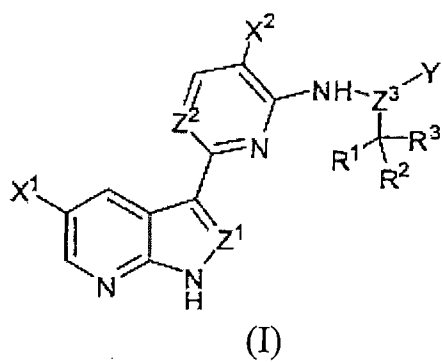
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

流感病毒複製之抑制劑

INHIBITORS OF INFLUENZA VIRUSES REPLICATION

相關申請案

本申請案主張2011年8月1日申請之美國臨時申請案61/513,793的優先權，該案之全文教義係以引用之方式併入本文。

【先前技術】

流感係遍佈全球的季節性流行病，其每年導致數百上千人死亡，在大流行年中，可達數百萬。例如，在20世紀發生三次流感大流行及導致數千萬人死亡，此等大流行各自係因在人類中出現新穎病毒菌株導致。經常，此等新穎菌株係由於現有流感病毒自其他動物物種蔓延至人類而引起。

流感大部分係透過佈滿病毒之巨大液滴在人類間傳播，此等液滴係於感染人群咳嗽或打噴嚏時產生；此等巨大液滴隨後可著於靠近(例如，約6尺內)感染人群的易感個體之上呼吸道之黏膜表面上。亦可透過直接接觸或間接接觸呼吸分泌物進行傳播，如觸摸污染流感病毒之表面及隨後觸摸眼睛、鼻或口。成人可在表現症狀前之1天至出現症狀後之約5天之間將流感傳染給他人。年幼兒童及免疫系統較弱之人士可能在症狀發作後存在10或更多天傳染性。

流感病毒係屬於正黏液病毒科之RNA病毒，其包含五個屬：A型流感病毒、B型流感病毒、C型流感病毒、貧病毒(Isavirus)及托高土(Thogoto)病毒。

A型流感病毒屬具有一個種類，即A型流感病毒。野生水鳥係許

多A型流感之天然宿主。偶然，病毒會傳播至其他物種及隨後可在家禽中毀滅式暴發或引發人類流感大流行。A型病毒係在三種病毒中最具毒力之人類致病原及導致最嚴重疾病。A型流感病毒可基於此等病毒之抗體細分為不同血清型。已在人類中證實、藉由已知人類流行病死亡數量編序之血清型係H1N1(其引發1918年之西班牙流感)、H2N2(其引發1957年之亞洲流感)、H3N2(其引發1968年香港流感)、H5N1(2007至08流感季節之大流行威脅)、H7N7(其具有異常動物傳染潛力)、H1N2(流行於人類及豬中)、H9N2、H7N2、H7N3及H10N7。

B型流感病毒屬具有一個種類，即B型流感病毒。B型流感幾乎不感染人類且較A型流感罕見。已知易受B型流感感染之唯一動物係海豹。此類流感以較A型慢2至3倍的速率突變及因此基因多樣性較低，僅有唯一一種B型流感血清型。由於缺少抗原多樣性，對B型流感之免疫度一般在早年獲得。然而，B型流感一旦突變，則足以令持久性免疫不再有效。抗原變化率低，且其宿主範圍有限(抑制交叉物種抗原性遷移)保證B型流感大流行無法發生。

C型流感病毒屬具有一個種類，即C型流感病毒，其感染人類及豬且可導致嚴重疾病及局部流行病。然而，C型流感較其他類型罕見且一般趨於導致兒童輕度患病。

A、B及C型流感病毒之結構極為相似。病毒粒子具有80至120奈米直徑且一般呈近似球形，但可存在絲狀形式。不經常地，對於病毒而言，其基因組並非係單片核酸；取而代之，其含有七或八片分段反義RNA。A型流感基因組編碼11種蛋白質：血球凝集素(HA)、神經胺酶(NA)、核蛋白(NP)、M1、M2、NS1、NS2(NEP)、PA、PB1、PB1-F2及PB2。

HA及NA係位於病毒粒子外部之大型糖蛋白。HA係介導病毒結合至標的細胞及病毒基因組進入標的細胞之植物凝血素，而NA透過

使結合成熟病毒粒子之糖裂解參與子代病毒自感染細胞釋放。因此，已將此等蛋白質用於抗病毒藥物。此外，其等係可誘發抗體產生之抗原。A型流感病毒基於對HA及NA之抗體反應分類為亞型，形成區別，例如，H5N1中H與N(見上)之基礎。

流感因生產能力喪失及相關醫學治療導致直接損失，及預防措施之間接損失。在美國，流感每年共耗費超過100億美元，同時估計未來大流行病可導致數千億美元之直接及間接損失。預防費用同樣高。全世界政府已花費數十億美元來針對潛在H5N1禽流感大流行進行準備及計劃，費用涉及購置藥物及疫苗及進行災難演練及策略以改善更廣泛控制。

當前流感治療選項包括疫苗接種及藉由抗病毒用藥進行化療或化學預防。藉由流感疫苗對抗流感之疫苗接種常推薦用於高風險人群，如兒童及老年人，或罹患哮喘、糖尿病或心臟疾病的人。然而，在疫苗接種後仍可感染流感。疫苗係於各個季節針對少數具體流感菌株重新調配但無法囊括在彼季節中在世界範圍內會主動感染人類之所有菌株。生產商需花費約六個月來調配及生產解決季節性流行病所要求之數百萬劑量藥物；偶然，新型或被忽視的菌株在彼段時間內佔主導並感染即使已接受疫苗接種之人群(如在2003至2004流感季節中受H3N2福建流感感染)。亦可能在疫苗接種前不久便受感染及剛好因該疫苗計劃預防之菌株而得病，係因為疫苗需經歷約兩週才生效。

此外，此等流感疫苗之有效性可變化。由於病毒具有高突變率，故特定流感疫苗一般至多在數年內提供保護。針對一年調配之疫苗可能在下一年失效，係因流感病毒會隨時間快速變化，及不同菌株將變為主導。

且，由於不存在RNA校對酶，故流感vRNA之RNA依賴型RNA聚合酶在約每1萬個核苷酸(其係流感vRNA之近似長度)中產生一個核苷

酸插入錯誤。因此，幾乎每個新生流感病毒即係一個突變體-抗原漂移。基因組分離成vRNA之八個分離片段容許vRNA混合或重配，若單個細胞已感染多於一種病毒株。所導致之病毒基因快速變化產生抗原漂移及容許病毒感染新宿主物種及快速攻克保護免疫系統。

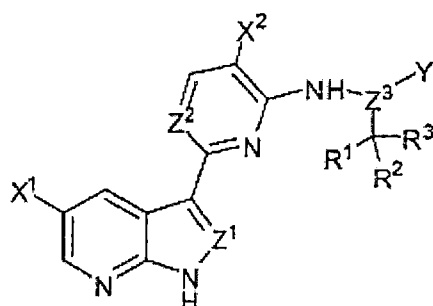
抗病毒藥物亦可用於治療流感，以神經胺酸酶抑制劑特別有效，但病毒可變得對標準抗病毒藥物耐受。

因此，仍需求治療流感感染之藥物，如具有擴大之治療範圍及/或對病毒效價之敏感度較低之藥物。

【發明內容】

本發明基本上係關於治療流感之方法，抑制流感病毒複製之方法、降低流感病毒量之方法，及可用於此等方法之化合物及組合物。

於一實施例中，本發明係關於由結構式(I)表示之化合物：



或其醫藥可接受鹽，其中：

X^1 係 -F、-Cl、-CF₃、-CN 或 CH₃；

X^2 係 -H、-F 或 -Cl；

Z^1 係 N 或 CH；

Z^2 係 N 或 CR⁰；

Z^3 係 CH 或 N；

Y 係 -C(R⁴R⁵)-[C(R⁶R⁷)]_n-Q 或 -C(R⁴)=C(R⁶)-Q；

R⁰ 係 -H、-F 或 CN；

R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、
-CH₂CH₂F、-CH₂CF₃；或視需要 R^2 及 R^3 ，或 R^1 、 R^2 及 R^3 與其等所連接
之碳原子一起形成3至10員碳環；

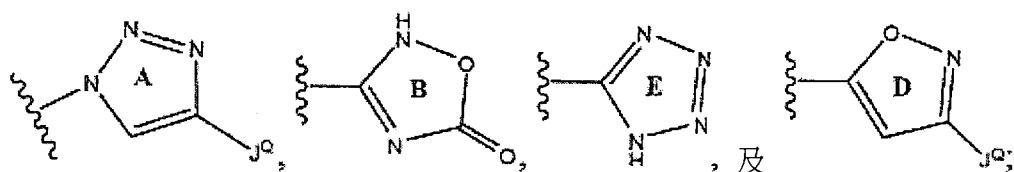
R^4 及 R^5 各自獨立地係-H；

R^6 及 R^7 各自獨立地係-H、-OH、-CH₃或-CF₃；或

視需要， R^5 及 R^7 與其等所連接之碳原子一起形成環丙烷環；及

各Q獨立地係-C(O)OR、-OH、-CH₂OH、-S(O)R'、-P(O)(OH)₂

、-S(O)₂R'、-S(O)₂-NR''R'''或選自由以下基團組成之群之5-員雜環：



J^Q 係-H、-OH或-CH₂OH；

R係-H或C₁₋₄烷基；

R'係-OH、C₁₋₄烷基或-CH₂C(O)OH；

R''係-H或-CH₃；

R'''係-H、3至6員碳環或視需要經一或多個選自由鹵素、-OR^a及-
C(O)OR^a組成之群之取代基取代之C₁₋₄烷基；

R^a係-H或C₁₋₄烷基；及

n為0或1。

於另一實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包含本文中所
揭示之化合物(例如，由結構式(I)至(X)中任一者表示之化合物，或其
醫藥可接受鹽)及醫藥可接受載劑、佐劑或媒劑。

於另一實施例中，本發明係關於一種抑制生物樣品或病患流感
病毒複製之方法，其包含步驟：對該生物樣品或病患投與有效量之本
文揭示之化合物(例如，由結構式(I)至(X)中任一者表示之化合物，或

其醫藥可接受鹽)。

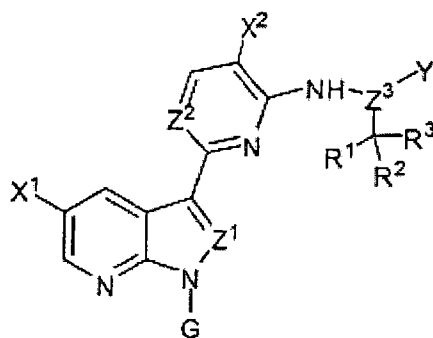
於另一實施例中，本發明係關於一種降低生物樣品或病患之流感病毒量之方法，其包含對該生物樣品或病患投與有效量之本文揭示之化合物(例如，由結構式(I)至(X)中任一者表示之化合物，或其醫藥可接受鹽)。

於另一實施例中，本發明係關於一種治療病患流感之方法，其包含對該病患投與有效量之本文揭示之化合物(例如，由結構式(I)至(X)中任一者表示之化合物，或其醫藥可接受鹽)。

本發明亦提供本文描述之化合物之用途，其用於抑制生物樣品或病患之流感病毒複製、降低生物樣品或病患之流感病毒數或治療病患流感。

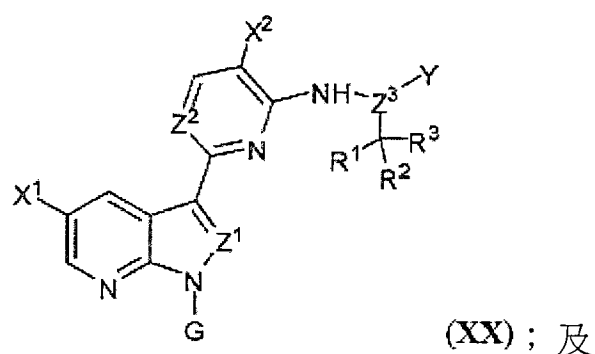
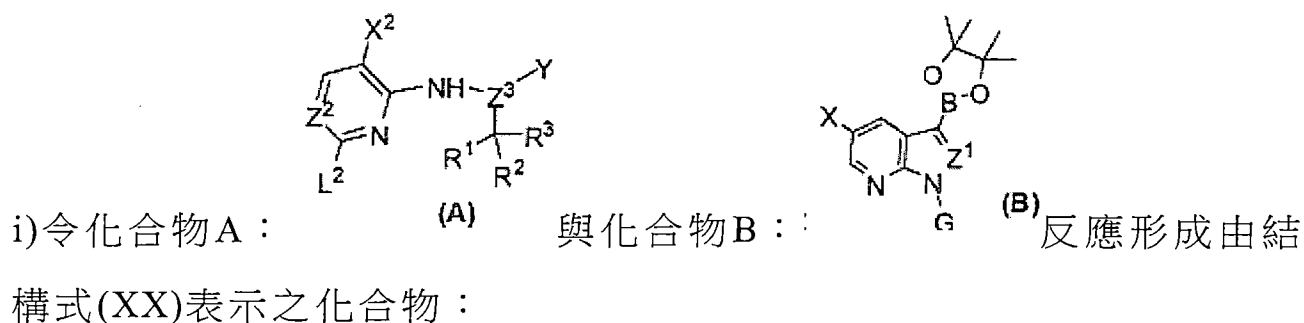
本文亦提供本文中所描述之化合物之用途，其用於製造治療病患流感、降低生物樣品或病患之流感病毒數或抑制生物樣品或病患之流感病毒複製之藥劑。

本文亦提供由結構式(XX)表示之化合物：



或其醫藥可接受鹽。在不受特定理論約束下，如結構式(XX)之化合物可用於合成如式(I)之化合物。結構式(XX)之變量係各自獨立地如本文中所定義；及當 Z^1 係N時，G係三苯甲基(即， $C(Ph)_3$ ，其中Ph係苯基)，及當 Z^1 係CH時，G係甲苯磺醯基(Ts： $CH_3C_6H_4SO_2$)或三苯甲基。

本發明亦提供製備以結構式(I)表示之化合物或其醫藥可接受鹽之方法。於一實施例中，該方法採用步驟：



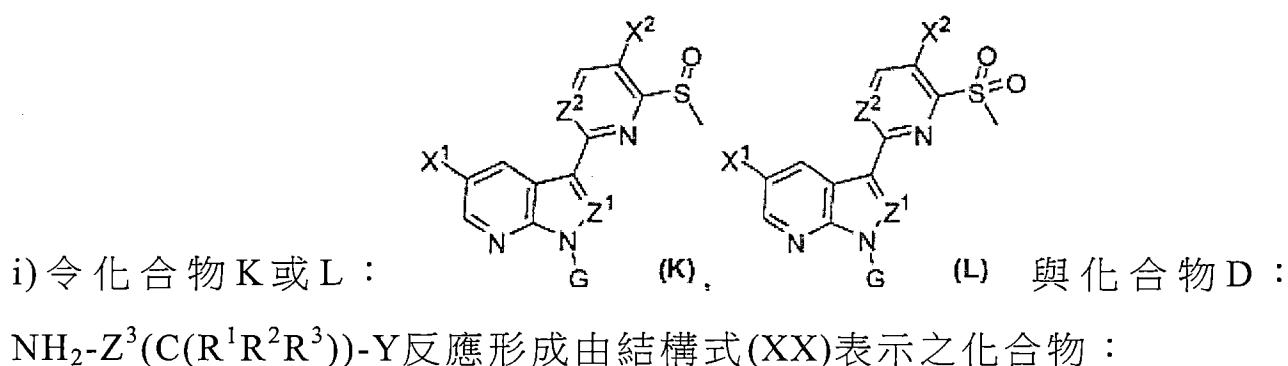
ii) 於適宜條件下使如結構式 (XX) 之化合物之 G 基團去保護以形成如結構式 (I) 之化合物，其中：

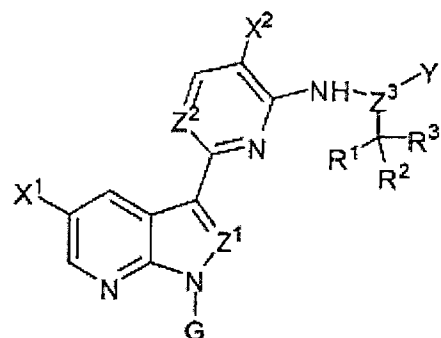
結構式 (I) 及 (XX)，及化合物 (A) 及 (B) 之變量係獨立地如本文中所定義；及

L^2 係鹵素；及

當 Z^1 係 N 時，G 係三苯甲基；當 Z^1 係 CH 時，G 係甲苯磺醯基或三苯甲基。

於另一實施例中，該等方法採用步驟：





(XX)；及

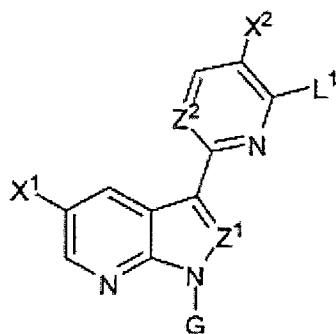
ii)於適宜條件下使如結構式(XX)之化合物之G基團去保護以形成如結構式(I)之化合物，其中：

結構式(I)及(XX)，及化合物(L)、(K)及(D)之變量係各自獨立地如本文中所定義；及

當Z¹係N時，G係三苯甲基；當Z¹係CH時，G係甲苯磺醯基或三苯甲基。

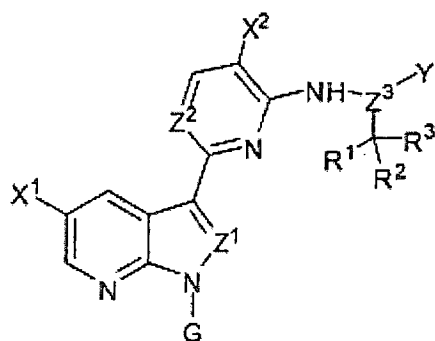
於另一實施例中，該等方法採用步驟：

i)令化合物(G)與化合物(D)於適宜條件下反應：



(G), NH₂-Z³(C(R¹R²R³))-Y (D),

以形成由結構式(XX)表示之化合物：



(XX)；及

ii)於適宜條件下使如結構式(XX)之化合物之G基團去保護以形成如結構式(I)之化合物，其中：

結構式(I)及(XX)，及化合物(G)及(D)之變量係各自獨立地如本文中所述定義；

L^1 係鹵素；及

當 Z^1 係N時，G係三苯甲基；當 Z^1 係CH時，G係甲苯磺醯基或三苯甲基。

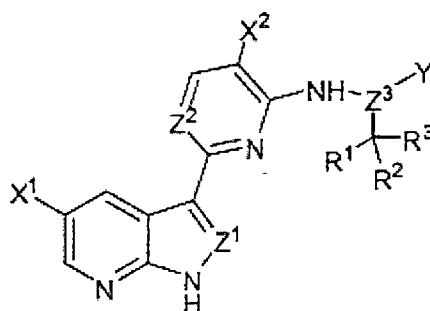
【圖式簡單說明】

圖1顯示本發明之特定化合物。

【實施方式】

本發明之化合物係如申請專利範圍中所描述。於一些實施例中，本發明之化合物係由結構式(I)至(X)中任一者或其等醫藥可接受鹽表示，其中變量係各自獨立地如申請專利範圍中任一項所描述。於一些實施例中，本發明之化合物係由表1及圖1中顯示之任一化學式或其等醫藥可接受鹽表示。於一些實施例中，本發明之化合物係由結構式(I)至(X)或其等醫藥可接受鹽表示，其中變量係各自獨立地如表1及圖1中之化學式所顯示。

於一實施例中，本發明之化合物係由結構式(I)或其醫藥可接受鹽表示：



其中結構式(I)之變量值係如下文所描述。

下列為結構式(I)之第一組變量值：

X^1 係-F、-Cl、-CF₃、-CN或CH₃。於一態樣中， X^1 係-F、-Cl或-CF₃。於另一態樣中， X^1 係-F或-Cl。

X^2 係-H、-F、-Cl或-CF₃。於一態樣中， X^2 係-F、-Cl或-CF₃。於另一態樣中， X^2 係-F或-Cl。

Z^1 係N或CN。於一態樣中， Z^1 係CH。於另一態樣中， Z^1 係N。

Z^2 係N或CR⁰。於一態樣中， Z^2 係N、C-F或C-CN。於另一態樣中， Z^2 係N。

Z^3 係CH或N。於一態樣中， Z^3 係CH。

Y係-C(R⁴R⁵)-[C(R⁶R⁷)]_n-Q或-C(R⁴)=C(R⁶)-Q。

R⁰係-H、-F或CN。

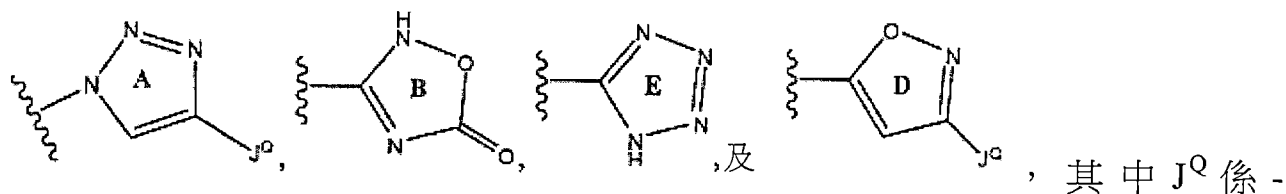
R¹、R²及R³各自獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、-CH₂CH₂F、-CH₂CF₃；或視需要地，R²及R³，或R¹、R²及R³與其等所連接之碳原子一起形成3至10員碳環(包括橋聯碳環，如金剛烷環)。於一態樣中，R¹、R²及R³各自獨立地係-CH₃或-C₂H₅，或視需要，R²及R³，或R¹、R²及R³與其等所連接之碳原子一起形成3至10員碳環。於另一態樣中，R¹、R²及R³中之各者獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃或-C₂H₅；或R¹係-CH₃，及R²及R³與其等所連接之碳原子一起形成3至6員碳環。於另一態樣中，R¹、R²及R³各自獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃或-C₂H₅。於另一態樣中，R¹、R²及R³各自獨立地係-CH₃，或視需要R²及R³，或R¹、R²及R³與其等所連接之碳原子一起形成3至6員碳環。碳環之具體實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及橋聯環，如金剛烷基。於另一態樣中，R¹、R²及R³各自獨立地係-CH₃。

R⁴及R⁵各自獨立地係-H。

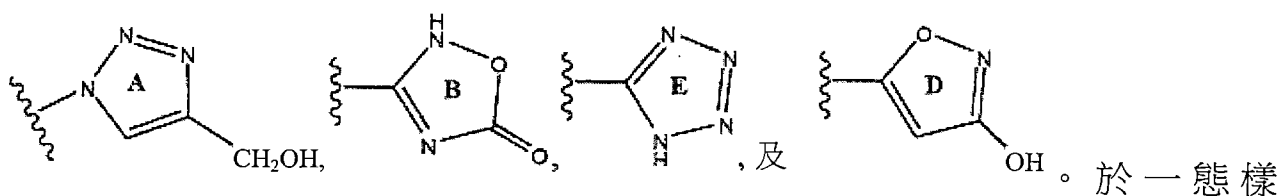
R⁶及R⁷各自獨立地係-H、-OH、-CH₃或-CF₃；或視需要，R⁵及R⁷與其等所連接之碳原子一起形成環丙烷環。於一態樣中，R⁶及R⁷各自

獨立地係-H、-OH、-CH₃或-CF₃。於另一態樣中，R⁶及R⁷各自獨立地係-H。

各Q獨立地係-C(O)OR、-OH、-CH₂OH、-S(O)R'、-P(O)(OH)₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂-NR''R'''或選自由以下基團組成之群之5-員雜環：

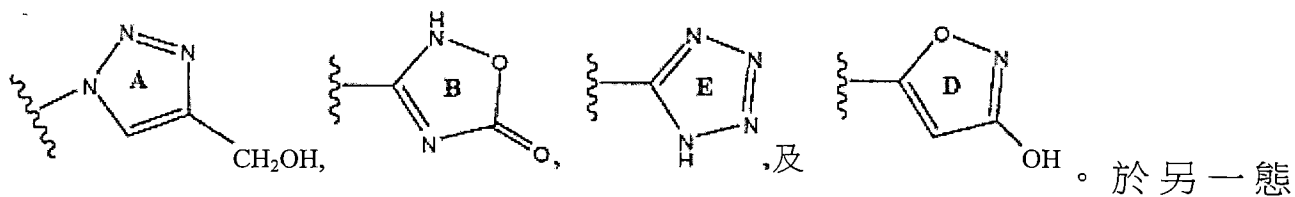


H、-OH或-CH₂OH。5-員雜環之具體實例包括：



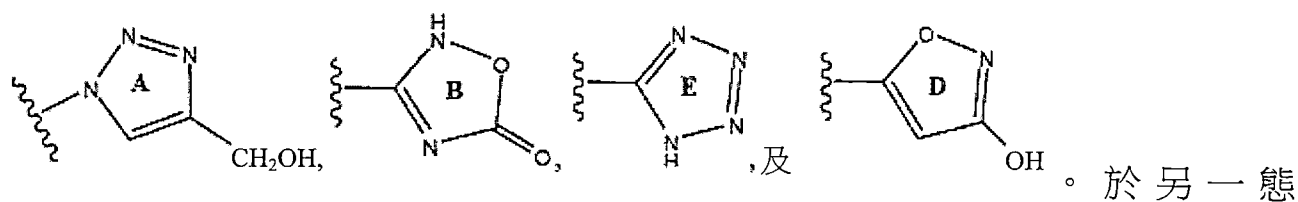
中，各Q獨立地係-C(O)OR、-OH、-CH₂OH、-S(O)₂R'

、-S(O)₂-NR''R'''或選自由以下基團組成之群之5-員雜環：



樣中，各Q獨立地係-C(O)OH、-OH、-CH₂OH、-S(O)₂R'

、-S(O)₂-NR''R'''或選自由以下基團組成之群之5-員雜環：



樣中，各Q獨立地係-C(O)OR、-OH、-S(O)₂R'、或-S(O)₂-NR''R'''。於

另一態樣中，各Q獨立地係-C(O)OH

、-OH、-S(O)₂R'或-S(O)₂-NR''R'''。

R係-H或C₁₋₄烷基。於一態樣中，R係-H。

R'係-OH、C₁₋₄烷基或-CH₂C(O)OH。於一態樣中，R'係-OH或-CH₂C(O)OH。

R''係-H或-CH₃。於一態樣中，R''係-H。

R'''係-H、3至6員碳環或視需要經一或多個選自由鹵素、-OR^a及-C(O)OR^a組成之群之取代基取代之C₁₋₄烷基。於一態樣中，R'''係-H、3至6員碳環或視需要經取代之C₁₋₄烷基。於另一態樣中，R'''係-H或視需要經取代之C₁₋₄烷基。

R^a係-H或C₁₋₄烷基。於一態樣中，R^a係-H。

n為0或1。

下列為結構式(I)之第二組變量值：

X¹係-F或-Cl。

X²係-F或-Cl。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第三組變量值：

X¹係-F或-Cl。

Z¹係CH。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第四組變量值：

X²係-F或-Cl。

Z¹係CH。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第五組變量值：

X¹係-F或-Cl。

Z^1 係N。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第六組變量值：

X^2 係-F或-Cl。

Z^1 係N。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第七組變量值：

X^1 係-F或-Cl。

X^2 係-F或-Cl。

Z^1 係CH。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第八組變量值：

X^1 係-F或-Cl。

X^2 係-F或-Cl。

Z^1 係N。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第九組變量值：

X^1 係-F或-Cl。

Z^2 係N、C-F或C-CN。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第十組變量值：

X^2 係-F或-Cl

Z^2 係N、C-F或C-CN。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第十一組變量值：

Z^1 係CH。

Z^2 係N、C-F或C-CN。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第十一組變量值：

Z^1 係CH。

Z^2 係N、C-F或C-CN。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第十二組變量值：

X^1 係-F或-Cl。

X^2 係-F或-Cl。

Z^1 係N。

Z^2 係N、C-F或C-CN。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第十三組變量值：

X^1 、 X^2 、 Z^1 及 Z^2 各自獨立地係如以上結構式(I)之第一至第十二組變量值中之任一組所描述。

R^1 、 R^2 及 R^3 中之各者獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃、或-C₂H₅；或
 R^1 係-CH₃，及 R^2 及 R^3 與其等所連接之碳原子一起形成3至6員碳環。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第十四組變量值：

X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係如以上結構式(I)之第一至第十三組變量值中之任一組所描述。

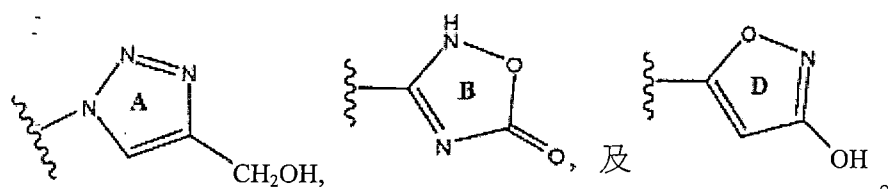
R^6 及 R^7 各自獨立地係-H、OH、-CH₃或-CF₃。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第十五組變量值：

X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及 R^7 各自獨立地係如以上結構式(I)之第一至第十四組變量值中之任一組所描述。

各Q獨立地係-C(O)OR、-OH、-CH₂OH、-S(O)₂R'、-S(O)₂-NR''R'''或選自由以下基團組成之群之5-員雜環：



其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第十六組變量值：

X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及 R^7 各自獨立地係如以上結構式(I)之第一至第十四組變量值中任一組所描述。

各Q獨立地係-C(O)OR、-OH、-S(O)₂R'、或-S(O)₂-NR''R'''。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第十七組變量值：

X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及 R^7 各自獨立地係如以上結構

式(I)之第一至第十四組變量值中任一組所描述。

各Q獨立地係-C(O)OH、-OH、-S(O)₂R'、或-S(O)₂-NR''R'''。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第十八組變量值：

X¹、X²、Z¹、Z²、R¹、R²、R³、R⁶及R⁷各自獨立地係如以上結構式(I)之第一至第十四組變量值中任一組所描述。

各Q獨立地係-C(O)OH、-S(O)₂R'、或-S(O)₂-NR''R'''。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第十九組變量值：

X¹、X²、Z¹、Z²、R¹、R²、R³、R⁶、R⁷及Q各自獨立地係如以上結構式(I)之第一至第十六組變量值中任一組所描述。

R'係-OH或-CH₂C(O)OH。

R''係-H。

R'''係-H、3至6員碳環或視需要經取代之C₁₋₄烷基。

其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

下列為結構式(I)之第二十組變量值：

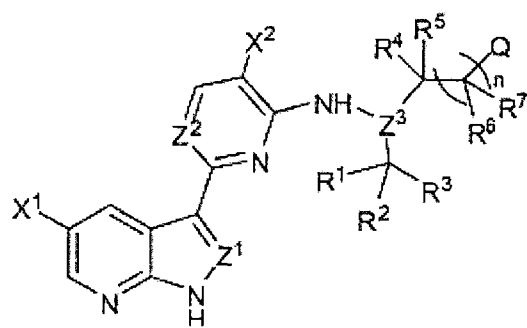
X¹、X²、Z¹、Z²、R¹、R²、R³、R⁶及R⁷各自獨立地係如以上結構式(I)之第一至第十六組變量值中任一組所描述。

各Q獨立地係-C(O)OH、-S(O)₂OH、-S(O)₂CH₂C(O)OH、
-S(O)₂-NH(C₁₋₄烷基)。

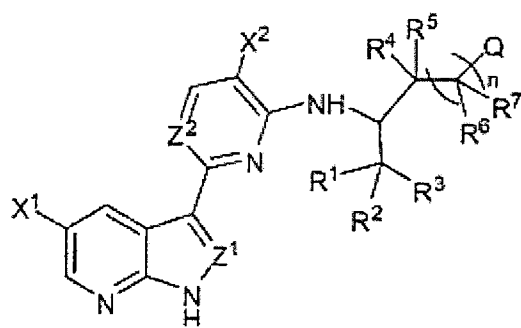
其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一組變量值中所描述。

於另一實施例中，本發明之化合物係由結構式(II)至(V)中任一

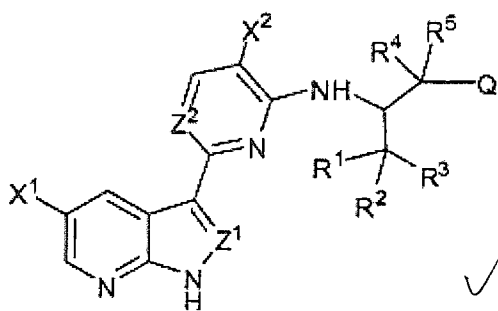
者，或其等醫藥可接受鹽表示：



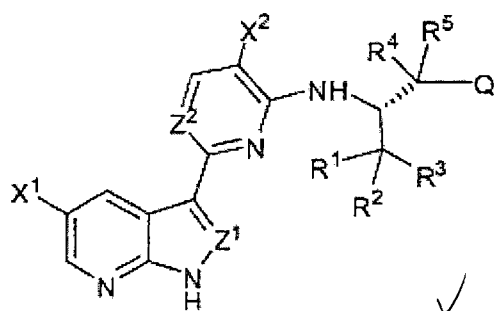
(II),



(III),



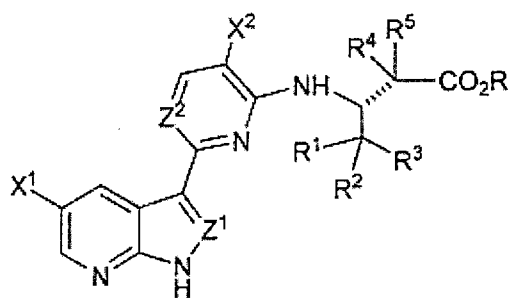
✓ (IV), 及



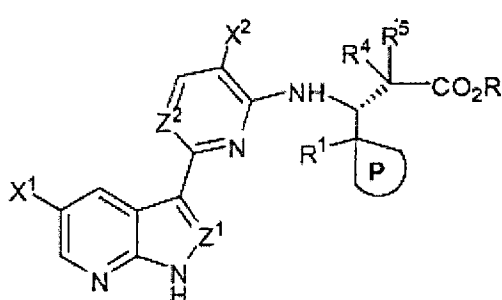
✓ (V)

其中結構式(II)至(V)之變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一至第十二組變量值中任一組所描述。

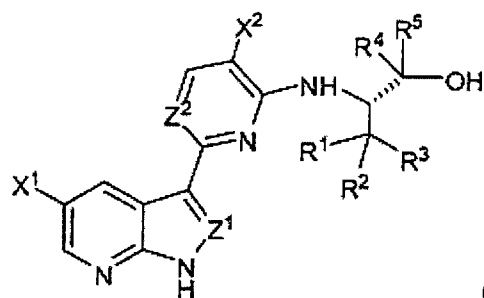
於另一實施例中，本發明之化合物係藉由結構式(VI)至(X)中任一者，或其等醫藥可接受鹽表示：



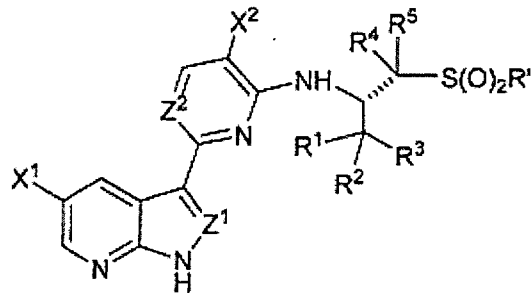
(VI),



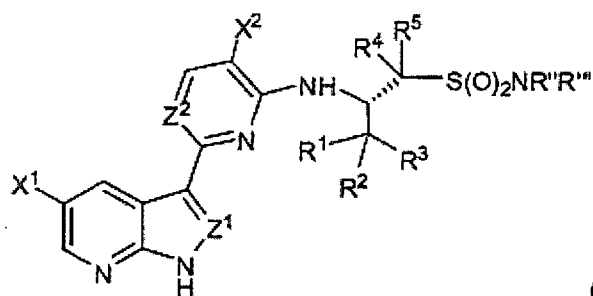
(VII),



(VIII),



(IX),



(X),

或其等醫藥可接受鹽，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ；及環P係3至6員碳環；及其中結構式(VI)及(X)之其他變量值各自獨立地係如以上結構式(I)之第一至第二十組變量值中任一組所描述。

下列為結構式(II)至(X)之第二十一組變量值：

R 係H；

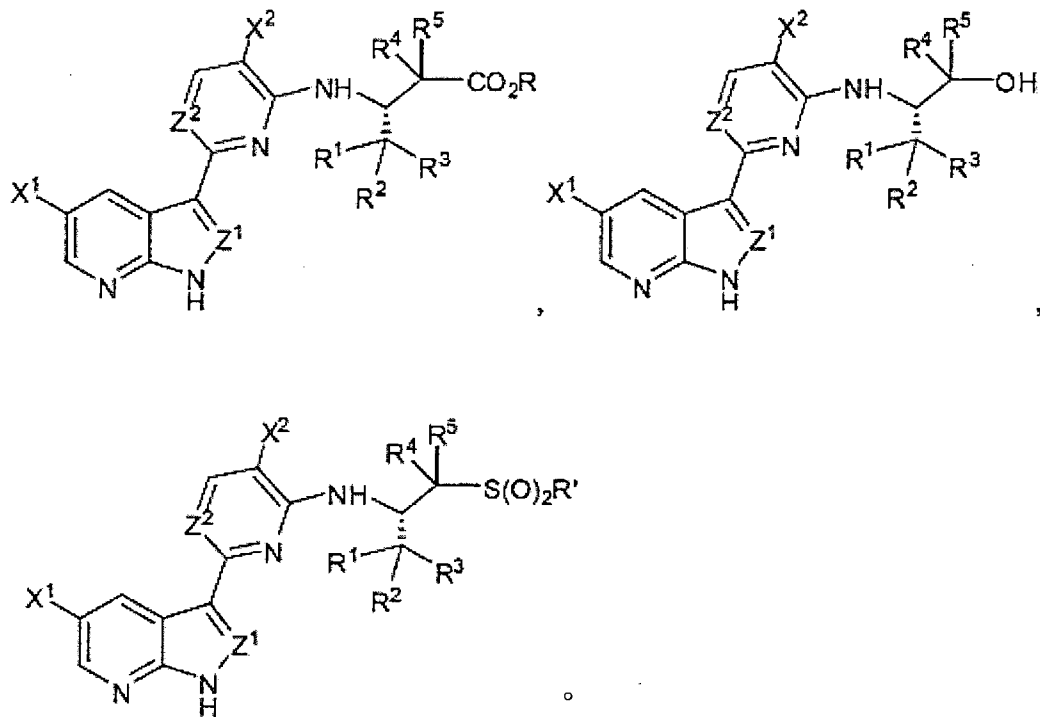
R' 係 $-\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

R'' 係 $-\text{H}$ 。

R''' 係 $-\text{H}$ 、3至6員碳環或視需要經取代之 C_{1-4} 烷。

其他變量值各自獨立地係如上所述。

注意，例如，結構式(VI)、(VIII)及(IX)亦可分別顯示如下：



於另一實施例中，本發明之化合物係由結構式(I)至(X)中任一者或其醫藥可接受鹽表示，其中變量值各自獨立地係如表1或圖1中所顯示。

於另一實施例中，本發明之化合物係由表1及圖1中所顯示之結構式中任一者或其醫藥可接受鹽表示。

如本文中所使用，關於本發明化合物之引述(例如，如結構式(I)之化合物，或如技術方案1之化合物)包括其等醫藥可接受鹽。

本文中所描述之本發明化合物可透過本技藝已知之任何適宜方法製備。例如，其等可依照WO 2005/095400、WO 2007/084557、WO 2010/011768、WO 2010/011756、WO 2010/011772、WO 2009/073300、及2010年6月17日申請之PCT/US 2010/038988中所描述的製程製備。例如，於表1及圖1中所顯示之化合物及上述具體化合物可透過文獻(例如，WO 2005/095400、WO 2007/084557、WO 2010/011768、WO 2010/011756、WP 2010/011772、WO 2009/073300、及PCT/US 2010/038988)中已知之任何適宜方法及透過

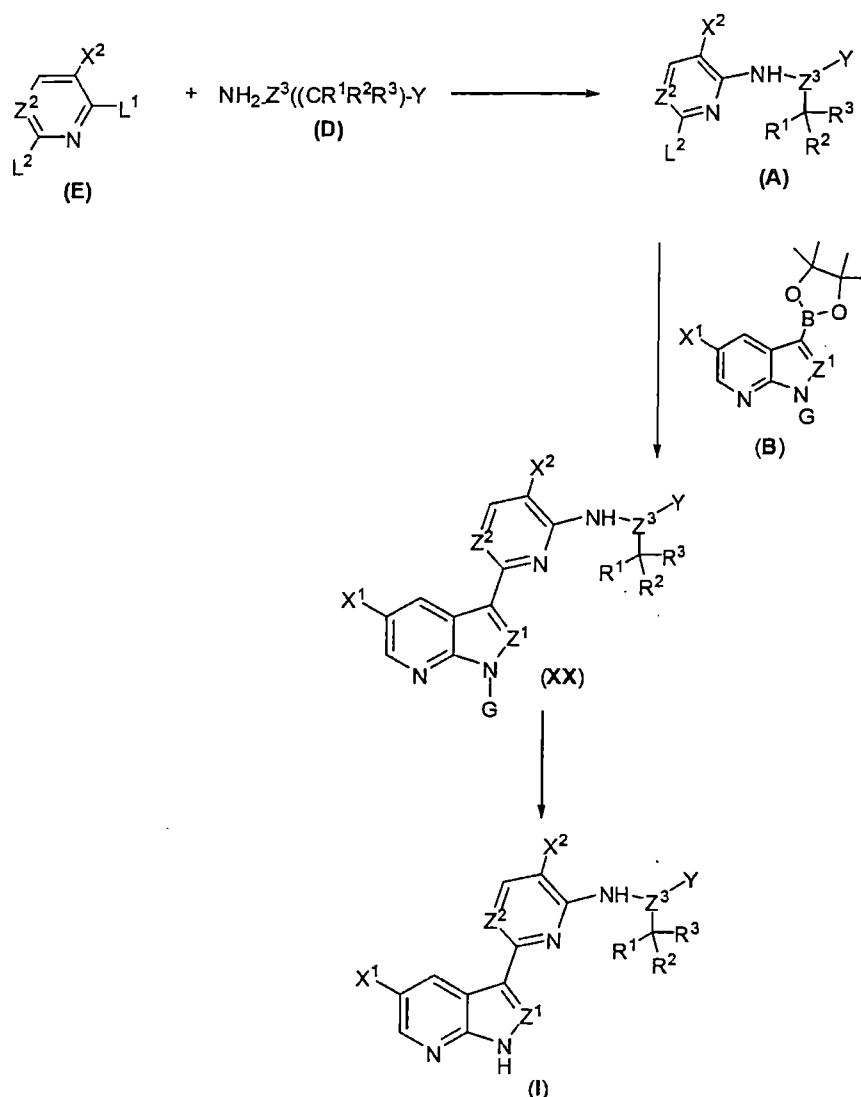
以下實例化所描述之示例性合成方法製備。

本發明提供製備由結構式(I)至(X)中任一者表示之化合物之方法。於一實施例中，本發明之化合物可如基本方案1至4中所顯示般製備。對於方案中所顯示之各步驟而言，本技藝已知之任何適宜條件均可用於本發明中。

於具體實施例中，如基本方案1所顯示，該等方法包含步驟：令化合物(A)與化合物(B)於適宜條件下反應形成如結構式(XX)之化合物，其中 L^1 及 L^2 中各者獨立地係鹵素(F、Cl、Br或I)，G係三苯甲基及化合物(A)、(B)及結構式(XX)的餘下變量各自獨立地係如以上結構式(I)至(X)中所描述。 L^1 及 L^2 之常見實例各自獨立地係Cl或Br。該等方法進一步包含步驟：使G基團在適宜條件下去保護以形成如結構式(I)之化合物。對於方案中所顯示之各步驟而言，本技藝中已知之任何適宜條件可用於本發明中。例如，在WO 2005/095400及WO 2007/084557中針對二氧雜硼烷與氯嘧啶偶合所描述之任何適宜條件可用於化合物(A)與(B)之間之反應。具體言之，化合物(A)與(B)之間之反應可在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba係二苄叉基丙酮)存在下進行。例如，去三苯甲基化步驟可在酸性條件(例如，三氟乙酸(TFA))下，於，例如， Et_3SiH (Et係乙基)存在下進行。具體示例性條件描述於以下實例化中。

視需要，該方法進一步包含步驟：令化合物(E)與化合物(D)反應製備化合物(A)。本技藝中已知之任何適宜條件可用於此步驟，及化合物(E)及(D)可透過本技藝已知之任何適宜方法製備。具體示例性條件描述於以下實例化中。

基本方案1

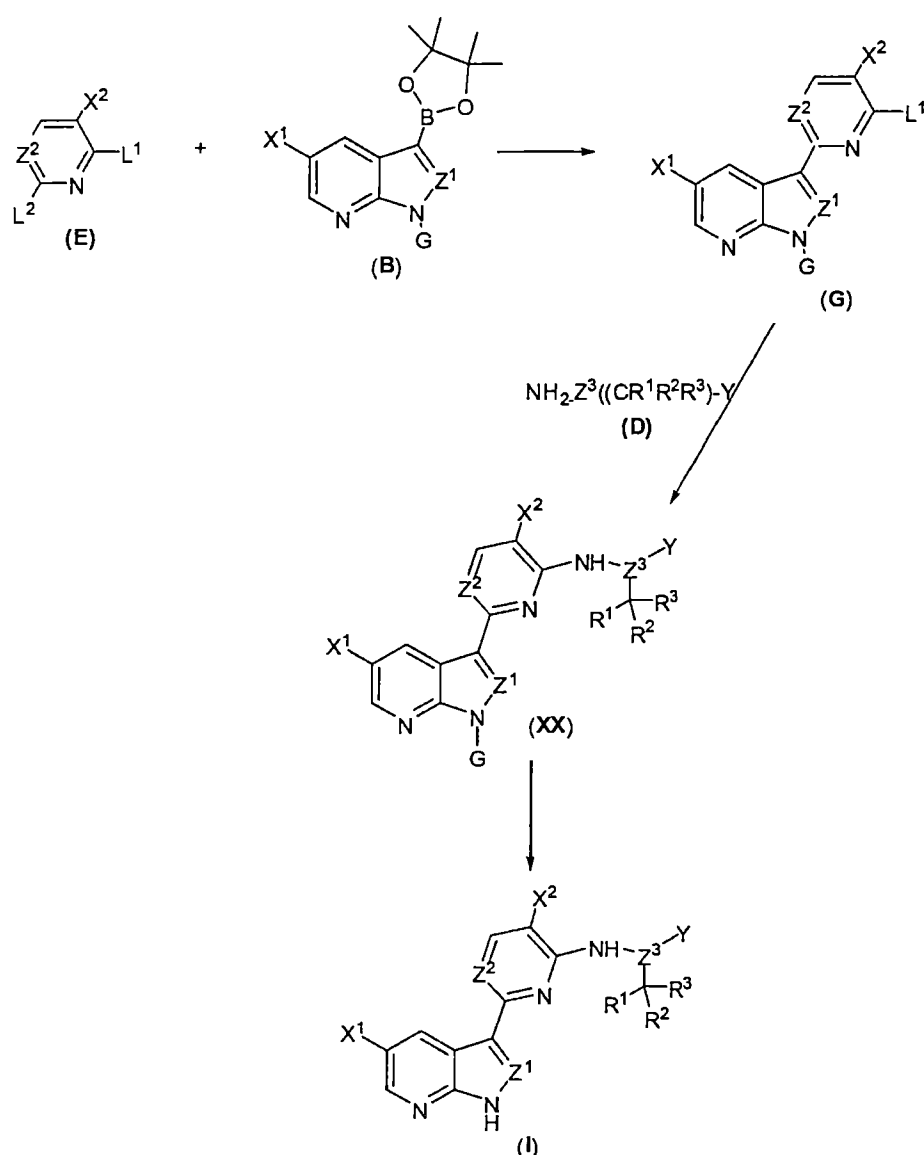


於另一具體實施例中，如基本方案2中所顯示，該等方法包含步驟：令化合物(G)與化合物(D)在適宜條件下反應形成如結構式(XX)之化合物，其中 L^1 及 L^2 中各者獨立地係鹵素(F、Cl、Br或I)，G係三苯甲基，及化合物(G)、(D)及結構式(XX)的餘下變量各自獨立地係如以上結構式(I)至(X)中所描述。 L^1 及 L^2 之常見實例各自獨立地係Cl或Br。該等方法進一步包含步驟：使G基團於適宜條件下去保護以形成如結構式(I)之化合物。對於方案中所描述之各步驟而言，本技藝中已知之任何適宜條件可用於本發明中。例如，對於化合物(G)及(D)之反應而言，可將本技藝中已知之任何適宜胺化條件用於本發明中，及對於去保護步驟而言，可於本發明中採用任何使Tr基團去保護之適宜條

件。例如，胺化步驟可於諸如 NEt_3 或 $\text{N}(\text{iPr})_2\text{Et}$ 之鹼存在下進行。例如，去三苯甲基化步驟可在酸性條件(例如，三氟乙酸(TFA))下，於，例如， Et_3SiH (Et係乙基)存在下進行。其他具體示例性條件描述於以下實例化中。

視需要，該方法進一步包含步驟：令化合物(E)與化合物(B)反應製備化合物(G)。本技藝中已知之任何適宜條件可用於此步驟中。例如，於WO 2005/095400及WO 2007/084557中針對二氧雜硼烷與氮嘧啶偶合所描述之任何適宜條件可用於化合物(E)與(B)之間之反應。具體言之，化合物(E)與(B)之間之反應可於 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba係二苄叉基丙酮)存在下進行。具體示例性條件描述於以下實例化中。

基本方案2



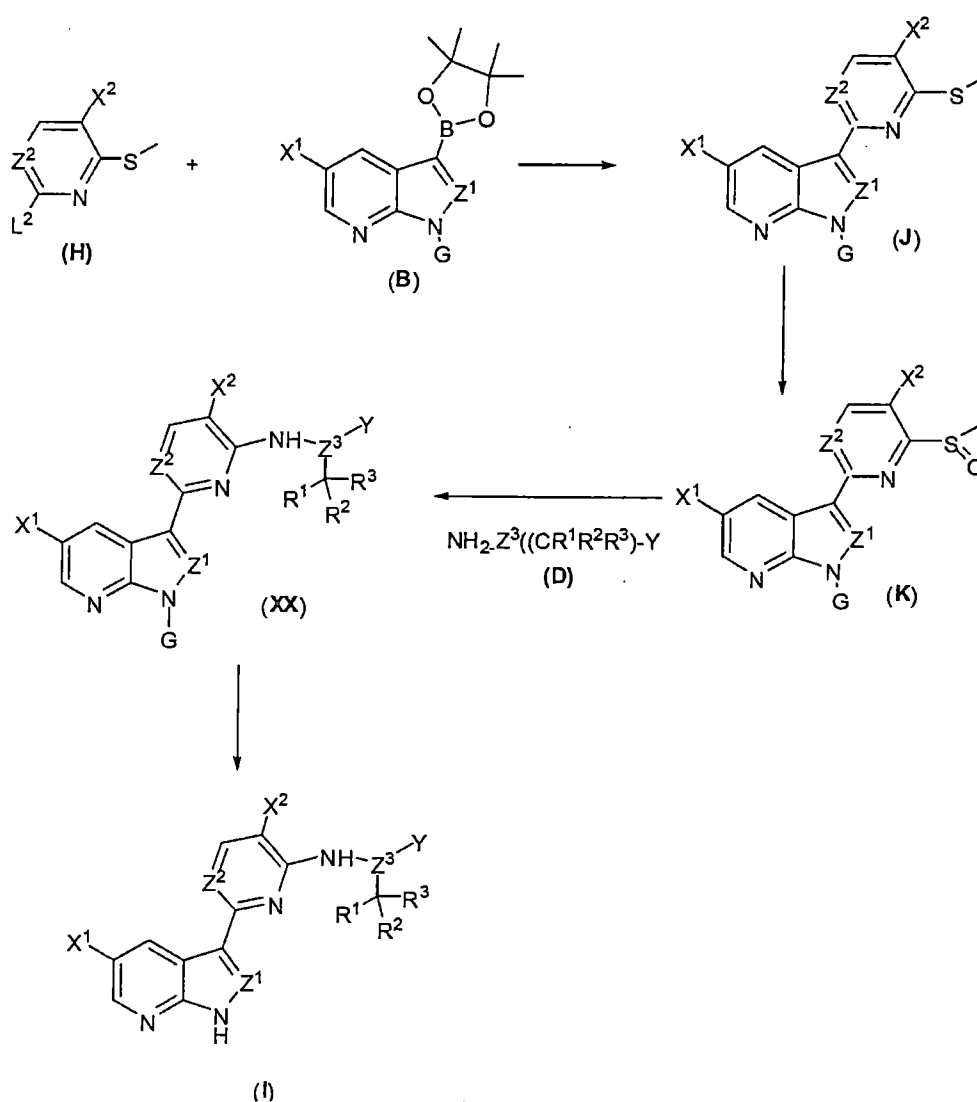
於另一具體實施例中，如基本方案3所顯示，該等方法包含步驟：令化合物(K)與化合物(D)於適宜條件下反應形成如結構式(XX)之化合物，其中G係三苯甲基及化合物(K)、(D)及結構式(XX)的餘下變量各自獨立地係如以上結構式(I)至(X)中所描述。該等方法進一步包含步驟：使G基團於適宜條件下去保護以形成如結構式(I)之化合物。對於方案中所顯示之各步驟而言，本技藝中已知之任何適宜條件可用於本發明中。例如，對於化合物(K)與化合物D之反應，可採用文獻(例如，WO 2005/095400及WO 2007/084557)中已知之用於胺與亞磺醯

基之偶合的任何適宜反應條件。例如，化合物(D)及(K)可於諸如 NEt_3 或 $\text{N}(\text{iPr})_2(\text{Et})$ 之鹼存在下反應。例如，去三苯甲基化步驟可在酸性條件(例如，三氟乙酸(TFA))下，於，例如， Et_3SiH (Et係乙基)存在下進行。其他具體示例性條件描述於以下實例化中。

視需要，該方法進一步包含步驟：透過，例如，以間氯過苯甲酸處理氧化化合物(J)來製備化合物(K)。

視需要，該方法進一步包含步驟：令化合物(H)與化合物(B)反應製備化合物(J)。本技藝中已知之任何適宜條件可用於此步驟中。例如，在WO 2005/095400及WO 2007/084557中針對二氧雜硼烷與氯嘧啶之偶合所描述之任何適宜條件可用於化合物(H)與(B)之間之反應。具體言之，化合物(H)與(B)之間之反應可在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba係二苄叉基丙酮)存在下進行。具體示例性條件描述於以下實例化中。

基本方案3



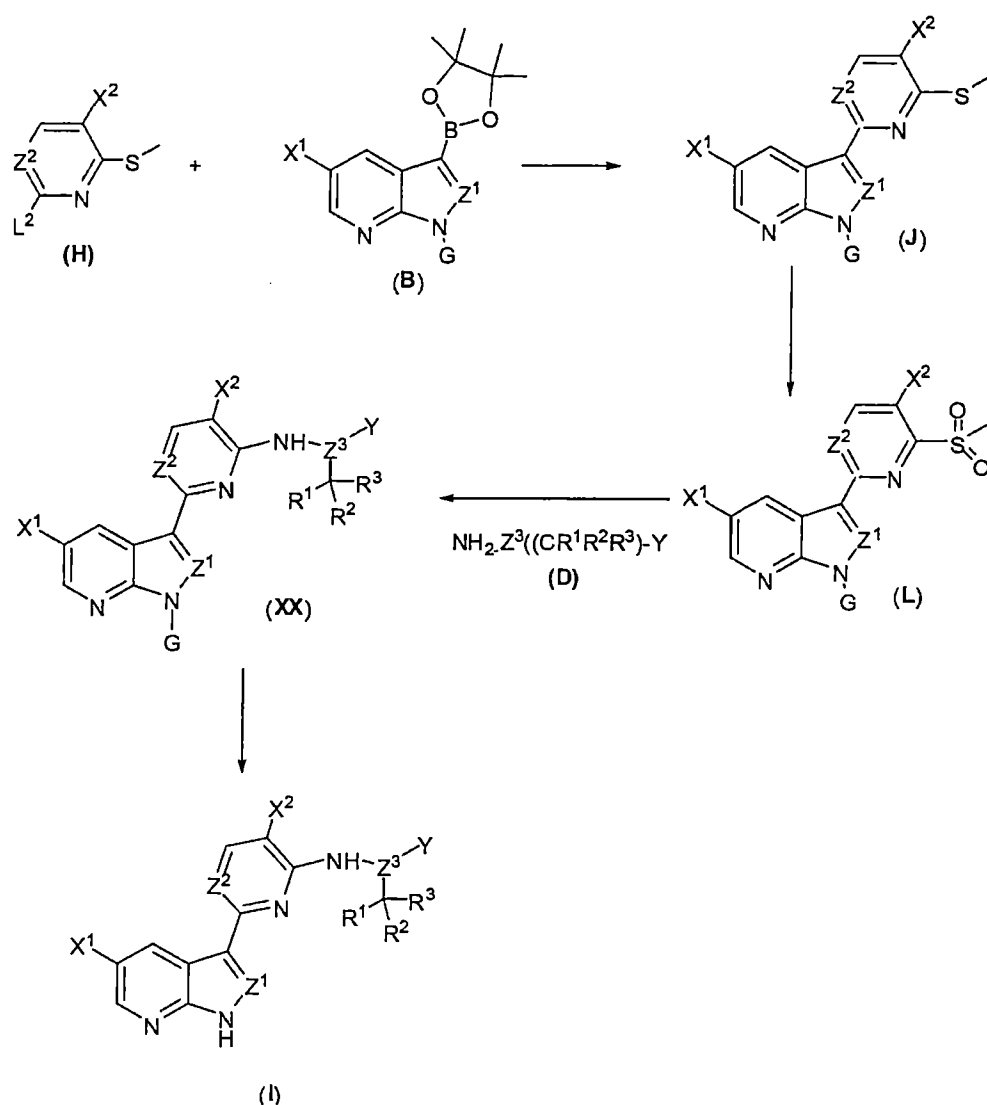
於另一具體實施例中，如基本方案4所顯示，該等方法包含步驟：令化合物(L)與化合物(D)於適宜條件下反應形成如結構式(XX)之化合物，其中G係三苯甲基及化合物(L)、(D)及結構式(XX)的餘下變量各自獨立地係如以上結構式(I)至(X)中所描述。該等方法進一步包含步驟：使G基團於適宜條件下去保護以形成如結構式(I)之化合物。對於方案中所顯示之各步驟，本技藝中已知之任何適宜條件可用於本發明中。例如，文獻(例如，WO 2005/095400及WO 2007/084557)中已知之用於胺與亞磺醯基之偶合的任何適宜反應條件可用於化合物(L)

與化合物(D)之反應。例如，化合物(D)與(L)可在諸如 NEt_3 或 $\text{N}(\text{iPr})_2(\text{Et})$ 之鹼存在下反應。例如，去三苯甲基化步驟可在酸性條件(例如，三氟乙酸(TFA))下，於，例如， Et_3SiH (Et係乙基)存在下進行。其他具體示例性條件描述於以下實例化中。

視需要，該方法進一步包含步驟：例如以間氯過苯甲酸處理氧化化合物(J)來製備化合物(L)。

視需要，該方法進一步包含步驟：令化合物(H)與化合物(B)反應製備化合物(J)。反應條件係如以上基本方案3所描述。

基本方案4



化合物(A)至(K)可透過本技藝中已知之任何適宜方法製備。此等化合物之具體示例性合成方法描述於以下實例化中。於一實施例中，化合物(A)、(G)、(J)、(K)及(L)可如基本方案1至4中所描述般製備。

於一些實施例中，本發明係關於由結構式(XX)表示之化合物，其中結構式(XX)之變量各自獨立地係如技術方案中任一項所定義及G係三苯甲基。由結構式(XX)表示之化合物之具體實例出示於以下實例化中。一些具體實例包括化合物3a、8a、28a、34a、39a、42a、51a、57a、80a、84a、90a、101a、119a、144a、148a、154a、159a、

170a、176a、182a、184a、191a、197a、207a、及218a，其等出示於以下實例中。

定義及通用術語

就本發明之目的而言，化學元素係參照元素週期表，CAS版，Handbook of Chemistry and Physics，第75版確定。此外，有機化學之基本原理描述於「Organic Chemistry」，Tomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999，及「March's Advanced Organic Chemistry」，第5版，Ed.: Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中，此以引用全文之方式併入本文。

如本文中所描述，本發明之化合物可經一或多個取代基取代，如下文中大致說明者，或以本發明之特定類別、子類及種類之方式例舉者。將瞭解，用語「視需要經取代」可與用語「經取代或未經取代」交換使用。一般而言，術語「經取代」，不論是否前置有術語「視需要」，係指以指定取代基替代指定結構中之一或多種氫自由基。除非另外說明，否則視需要經取代之基團可在該基團之各個可取代位置上具有取代基。當指定結構中多於一處位置可經多於一個選自指定基團之取代基取代時，各位置之取代基可相同或不同。當術語「視需要經取代」前置於一系列用詞前時，該術語係指在彼系列中的全部後續可取代基團。若取代自由基或結構不確定或定義為「視需要經取代」時，該取代自由基或結構係未經取代。例如，若X係視需要經取代之C₁至C₃烷基或苯基時；X可為視需要經取代之C₁至C₃烷基或視需要經取代之苯基。類似地，除非另外說明，否則若術語「視需要經取代」後接某一系列用詞，則該術語亦係指在以上系列中之全部可取代基團。例如：若X係C₁至C₃烷基或苯基，其中X係視需要及獨立地經J^X取代，則C₁至C₃烷基及苯基均可視需要經J^X取代。

如本文中所使用之用語「至多」係指零或等於或小於該用語後

接數字之任何整數。例如，「至多3」意指0、1、2及3中任一者。如本文中所描述，指定原子數量範圍包括其中的任何整數。例如，具有1至4個原子之基團具有1、2、3或4個原子。

本發明設想之取代基選擇及取代基組合將形成穩定或化學可行化合物。如本文中所使用之術語「穩定」係指當經受條件進行製造、檢測及，具體言之，回收、純化及用於本文所揭示目的中之一或多者時不會實質改變之化合物。於一些實施例中，穩定化合物或化學可行化合物係當維持在40°C或更低溫度下，於不存在水分或其他化學反應性條件下，在至少一週內不實質改變者。僅涵蓋彼等獲得穩定結構之取代基選擇及組合。此等選擇及組合將為一般技術者所瞭解且可在不過度實驗下確定。

如本文中所使用，術語「脂族」或「脂族基團」意指完全飽和或含有一或多個非芳族不飽和單元之直鏈(即，非支化)或支化烴鏈。除非另外說明，否則脂族基團含有1至20個脂族碳原子。於一些實施例中，脂族基團含有1至10個脂族碳原子。於其他實施例中，脂族基團含有1至8個脂族碳原子。於其他實施例中，脂族基團含有1至6個脂族碳原子，及於其他實施例中，脂族基團含有1至4個脂族碳原子。脂族基團可為直線或支化，經取代或未經取代之烷基、烯基或炔基。具體實例包括，但不限於，甲基、乙基、異丙基、正丙基、第二丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基及第三丁基及乙炔。

如本文中所使用，術語「烷基」意指飽和直鏈或支鏈烴。如本文中所使用，術語「烯基」意指包含一或多個雙鍵之直鏈或支鏈烴。如本文中所使用，術語「炔基」意指包含一或多個三鍵之直鏈或支鏈烴。如本文中所使用之「烷基」、「烯基」或「炔基」皆可如下文所述般視需要經取代。於一些實施例中，「烷基」係C₁至C₆烷基或C₁至C₄烷基。於一些實施例中，「烯基」係C₂至C₆烯基或C₂至C₄烯基。於一

些實施例中，「炔基」係C₂至C₆炔基或C₂至C₄炔基。

術語「環脂族」(或「碳環」或「碳環基」或「碳環狀」)係指僅含有非芳族碳之環系統，其可係飽和或含有一或多個不飽和單元，具有三至十四個環碳原子。於一些實施例中，碳原子之數量為3至10。於其他實施例中，碳原子之數量為4至7。於其他實施例中，碳原子之數量為5或6。該術語包括單環、雙環或多環稠合、螺旋或橋聯碳環狀環系統。該術語亦包括多環狀環系統，於該多環狀系統中，碳環可「稠合」至一或多個非芳族碳環或雜環或一或多個芳族環或其組合，其中自由基或連接點係於碳環上。「稠合」雙環狀環系統包含共用兩個接合環原子之兩個環。橋聯雙環狀基團包含共用三個或四個鄰接環原子之兩個環。螺旋雙環狀環系統共用一個環原子。環脂族基團之實例包括，但不限於，環烷基及環烯基。具體實例包括，但不限於，環己基、環丙烯基及環丁基。

如本文中所使用，術語「雜環」(或「雜環基」、或「雜環狀」或「非芳族雜環」)係指非芳族環系統，其可係飽和或含有一或多個不飽和單元，具有三至十四個環原子，其中一或多個環碳係經諸如N、S或O之雜原子替代及系統中中之各環含有3至7個成員。於一些實施例中，非芳族碳環在環中包含至多三個選自N、S及O之雜原子。於其他實施例中，非芳族雜環在環系統中包含至多兩個選自N、S及O之雜原子。於其他實施例中，非芳族雜環在環系統中包含至多兩個選自N及O之雜原子。該術語包括單環、雙環或多環稠合、螺旋或橋聯雜環狀環系統。該術語亦包括多環狀環系統，於其中，雜環可稠合至一或多個非芳族碳環或雜環或一或多個芳族環或其組合，其中自由基或連接點係於雜環上。雜環實例包括，但不限於，吡啶基、吡嗪基、吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、三氮雜環庚烷基、偶氮環辛烷基、二偶氮環辛烷基、三偶氮環辛烷基、噁

唑烷基、異噁唑烷基、噻唑烷基、異噻唑烷基、噁唑并環辛烷基、氧氮雜環庚烷基、硫氮雜環庚烷基(thiazepanyl)、硫氮雜環辛烷基(thiazocanyl)、苯并咪唑啉酮基(benzimidazolonyl)、四氫呋喃基、四氫苯硫基、嗎啉基，包括，例如，3-嗎啉基、4-嗎啉基、2-硫嗎啉基、3-硫嗎啉基、4-硫嗎啉基；1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、1-四氫吡啶基、2-四氫吡啶基、3-四氫吡啶基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑啉基、3-噻唑啉基、4-噻唑啉基、1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、5-咪唑啉基、吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并硫雜環戊基、苯并二噻烷基、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮基及1,3-二氫-咪唑-2-酮基。

單獨使用或作為較大基團(如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧烷基」)一部分之術語「芳基」(或「芳基環」或「芳基基團」)係指碳環芳族環系統。術語「芳基」可與術語「芳基環」或「芳基基團」交換使用。

「碳環芳族環」基團僅具有碳環原子(一般六至十四個)及包括單環芳族環，如苯基及稠合多環芳族環系統，於其中，兩或更多個碳環芳族環彼此稠合。實例包括1-萘基、2-萘基、1-蒽基及2-蒽基。在本文中所使用之術語「碳環芳族環」或「碳環芳族」之範圍內亦包括其中芳族環「稠合」至一或多個非芳族環(碳環或雜環)之基團，如氫茛基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基(naphthimidyl)、菲啉基或四氫萘基，其中自由基或連接點係於芳族環上。

單獨使用或作為較大基團(如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)一部分之術語「雜芳基」、「雜芳族」、「雜芳基環」、「雜芳基基團」、「芳族雜環」或「雜芳族基團」係指具有五至十四個成員之雜芳族環基

團，包括單環雜芳族環及多環芳族環，其中單環芳族環稠合至一或多個其他芳族環。雜芳基具有一或多個環雜原子。本文中所使用之術語「雜芳基」之範圍亦包括其中芳族環「稠合」至一或多個非芳族環(碳環或雜環)之基團，其中自由基或連接點係於芳族環上。如本文中所使用，雙環6,5雜芳族環係稠合至另一五員環之六員雜芳族環，其中自由基或連接點係於六員環上。雜芳基之實例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基，包括，例如，2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁二唑基、5-噁二唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-噻嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-三唑基、5-三唑基、四唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、呋唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、異喹啉基、吲哚基、異吲哚基、吡啶基、苯并異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基(例如，2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)及異喹啉基(例如，1-異喹啉基、3-異喹啉基、或4-異喹啉基)。

如本文中所使用，「環」、「環狀」、「環狀基團」或「環狀部分」包括單、雙-及三-環狀環系統，包括環脂族、雜環脂族、碳環芳基或雜芳基，其等各者已於前文定義。

如本文中所使用，「雙環狀環系統」包括形成兩環之8至12(例如，9、10或11)個成員結構，其中兩環具有至少一共用原子(例如，2

個共用原子)。雙環狀環系統包括雙環脂族(例如，雙環烷基或雙環烯基)、雙環雜脂族、雙環碳環芳基及雙環雜芳基。

如本文中所使用，「橋聯雙環狀環系統」係指環橋聯之雙環狀雜環脂族環系統或雙環狀環脂族環系統。橋聯雙環狀環系統之實例包括，但不限於，金剛烷基、降冰片基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.3.1]壬基、雙環[3.2.3]壬基、2-氧雜-雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜-雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜-雙環[3.2.1]辛基及2,6-二氧雜-三環[3.3.1.0^{3,7}]壬基。橋聯雙環狀環系統可視需要經一或多個取代基取代，如烷基(包括羧烷基、羧烷基及鹵烷基，如三氟甲基)、烯基、炔基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、碳環芳基、雜芳基、烷氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、(碳環芳基)氧極、雜芳氧基、芳烷氧基、雜芳烷氧基、芳醯基、雜芳醯基、硝基、羧基、烷氧羰基、烷羰氧基、胺基羰基、烷羰基胺基、環烷羰基胺基、(環烷基烷基)羰基胺基、(碳環芳基)羰基胺基、芳烷羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(雜環烷基烷基)羰基胺基、雜芳基羰基胺基、雜芳烷基羰基胺基、氰基、鹵基、羧基、醯基、巰基、烷基硫基、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、磺醯胺、側氧基或胺甲醯基。

如本文中所使用，「橋」係指連接分子之兩個不同部分之鍵或原子或非支化原子鏈。藉由橋連接之兩原子(一般，但不必係兩個三級碳原子)指定為「橋頭」。

如本文中所使用，術語「螺旋」係指一個原子(常為四級碳)作為兩個環之間的唯一共用原子之環系統。

術語「環原子」係諸如C、N、O或S之原子，其係於芳基、環烷基或非芳族雜環之環中。

芳基中之「可取代環原子」係鍵結至氫原子之環碳或氮原子。氫可視需要經適宜取代基替換。因此，術語「可取代環原子」不包括

當兩個環稠合時共用之環氮或碳原子。此外，「可取代環原子」不包括在結構中已連接至非氫部分之環碳或氮原子。

術語「雜原子」意指氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括，氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級化形式；或雜環之可取代氮，例如N(如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉基中)或NR⁺(如在N-取代吡咯啉基中))。

如本文中所使用，視需要經取代之芳烷基可在烷基及芳基部分經取代。除非另外說明，否則如本文中所使用之視需要經取代之芳烷基在芳基部分視需要經取代。

於一些實施例中，脂族或雜脂族基團，或非芳族雜環可含有一或多個取代基。於脂族或雜脂族基團或雜環之飽和碳上之適宜取代基係選自如上列舉之彼等物。其他適宜取代基包括列舉為適宜用於碳環芳基或雜芳基的不飽和碳之彼等物且另外包括下列基團： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $=NNHSO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、或 $=NR^*$ ，其中各R^{*}係獨立地選自氫或視需要經取代之C₁₋₆脂族。於R^{*}之脂族基團上的視需要取代基係選自NH₂、NH(C₁₋₄脂族)、N(C₁₋₄脂族)₂、鹵素、C₁₋₄脂族、OH、O(C₁₋₄脂族)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄脂族)、O(鹵代C₁₋₄脂族)、或鹵代(C₁₋₄脂族)，其中以上R^{*}之C₁₋₄脂族基團中之各者係未經取代。

於一些實施例中，雜環中氮的視需要取代基包括以上使用之彼等物。其他適宜取代基包括-R⁺、-N(R⁺)₂、-C(O)R⁺、-CO₂R⁺、-C(O)C(O)R⁺、-C(O)CH₂C(O)R⁺、-SO₂R⁺、-SO₂N(R⁺)₂、-C(=S)N(R⁺)₂、-C(=NH)-N(R⁺)₂、或-NR⁺SO₂R⁺；其中R⁺係氫、視需要經取代之C₁₋₆脂族、視需要經取代之苯基、視需要經取代之-O(Ph)、視需要經取代之-CH₂(Ph)、視需要經取代之-(CH₂)₁₋₂(Ph)；視需要經取代之-CH=CH(Ph)；或未經取代之5-6員雜芳基或雜環，其具有獨立

地選自氧、氮或硫之一至四個雜原子；或在同一或不同取代基上兩次獨立出現之 R^+ 與鍵結至各 R^+ 基團之原子一起形成5至8-員雜環基、碳環芳基或雜芳基環或3至8-員環烷基環，其中該雜芳基或雜環基環具有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。於 R^+ 之脂族基或苯基環上的視需要取代基係選自 NH_2 、 $NH(C_{1-4}脂族)$ 、 $N(C_{1-4}脂族)_2$ 、鹵素、 $C_{1-4}脂族$ 、 OH 、 $O(C_{1-4}脂族)$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}脂族)$ 、 $O(鹵代C_{1-4}脂族)$ 、或鹵代($C_{1-4}脂族$)，其中以上 R^+ 之 $C_{1-4}脂族$ 基團中之各者係未經取代。

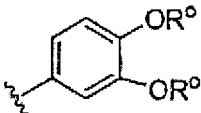
於一些實施例中，芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧烷基及類似者)或雜芳基(包括雜芳烷基及雜芳烷氧基及類似者)可含有一或多個取代基。碳環芳基或雜芳基中不飽和碳原子的適宜取代基係選自以上列舉之彼等物。其他適宜取代基包括：鹵素； $-R^\circ$ ； $-OR^\circ$ ； $-SR$ ；1,2-亞甲基二氧基；1,2-伸乙基二氧基；視需要經 R° 取代之苯基(Ph)；視需要經 R° 取代之 $-O(Ph)$ ；視需要經 R° 取代之 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ；視需要經 R° 取代之 $-CH=CH(Ph)$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R^\circ)_2$ ； $-NR^\circ C(O)R^\circ$ ； $-NR^\circ C(S)R^\circ$ ； $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ； $-NR^\circ C(S)N(R^\circ)_2$ ； $-NR^\circ CO_2R^\circ$ ； $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$ ； $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ； $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-CO_2R^\circ$ ； $-C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-C(O)N(R^\circ)_2$ ； $-C(S)N(R^\circ)_2$ ； $-OC(O)N(R^\circ)_2$ ； $-OC(O)R^\circ$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-S(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_3R^\circ$ ； $-SO_2N(R^\circ)_2$ ； $-S(O)R^\circ$ ； $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$ ； $-NR^\circ SO_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$ ；或 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$ ；其中各次獨立地出現之 R° 係選自氫、視需要經取代之 $C_{1-6}脂族$ 、未經取代之5至6員雜芳基或雜環、苯基、 $-O(Ph)$ 或 $-CH_2(Ph)$ ，或於同一取代基或不同取代基上兩次獨立出現之 R° 與鍵結至各 R° 基團之原子一起形成5至8員雜環基、碳環芳基或雜芳基環，或3至8-員環烷基環，其中該雜芳基或雜環基環具有1至3個獨

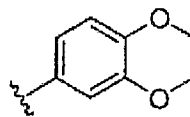
立地選自氮、氧或硫之雜原子。 R^0 中脂族基團的視需要取代基係選自 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂族})_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $O(\text{鹵代}C_{1-4} \text{脂族})$ 、或鹵代 C_{1-4} 脂族、 CHO 、 $N(CO)(C_{1-4} \text{脂族})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{脂族})$ ，其中以上 R^0 之 C_{1-4} 脂族基團中之各者係未經取代。

據稱於環氮上經取代且經一環碳原子連接分子餘下部分之非芳族含氮雜環係N取代者。例如，N烷基哌啶基係於哌啶基環之兩、三或四個位置上連接至分子餘下部分及在環氮上經烷基取代。據稱在環氮上經取代及經另一環氮原子連接至分子餘下部分之非芳族含氮雜環(如吡嗪基)係N'取代-N-雜環。例如，N'醯基N-吡嗪基係經一環氮原子連接至分子餘下部分及另一環氮原子經醯基取代。

如本文中所使用，術語「不飽和」意指某一部分具有一或多個不飽和單元。

如上詳細說明，於一些實施例中，兩次獨立出現之 R^0 (或 R^+ ，或在本文中類似定義的任何其他變量)可與鍵結至各變量之原子一起形成5至8員雜環基、碳環芳基或雜芳基環或3至8-員環烷基環。當兩次獨立出現之 R^0 (或 R^+ ，或在本文中類似定義的任何其他變量)與鍵結至各變量之原子組合一起而形成的示例性環包括，但不限於，下列：a) 鍵結至同一原子的兩次獨立出現之 R^0 (或 R^+ ，或在本文中類似定義的任何其他變量)且與彼原子組合在一起形成環，例如， $N(R^0)_2$ ，其中兩次出現之 R^0 係與氮原子組合在一起形成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或嗎啉-4-基；及b) 鍵結至不同原子之兩次獨立出現之 R^0 (或 R^+ ，或在本文中類似定義的任何其他變量)與彼等原子組合一起形成環，例如，其中苯

基係經兩次出現之 OR^0 取代，此兩次出現之 R^0 與鍵結至其



等之氧原子組合一起形成稠合6員含氧環：。將瞭解，當兩次獨立出現之 R° (或 R^{+} ，或在本文中類似定義的任何其他變量)與連接至各變量之原子組合一起時可形成各種不同的其他環且不意欲限制於上述實例。

術語「羥基」或「醇部分」係指-OH。

如本文中所使用，「烷氧羰基」，涵蓋於術語羧基內，當單獨使用或與另一基團組合時係指諸如(烷基-O)-C(O)-之基團。

如本文中所使用，「羰基」係指-C(O)-。

如本文中所使用，「側氧基」係指=O。

如本文中所使用，術語「烷氧基」或「烷硫基」，如本文中所使用，係指如上定義，藉由氧(「烷氧基」，例如，-O-烷基)或硫(「烷硫基」，例如，-S-烷基)原子連接至分子之烷基。

如本文中所使用，術語「鹵素」、「鹵代」及「鹵」意指F、Cl、Br或I。

如本文中所使用，術語「氰基」或「腈」係指-CN或-C≡N。

術語「烷氧烷基」、「烷氧烯基」、「烷氧脂族」及「烷氧烷基」意指可經一或多個烷氧基取代之烷基、烯基、脂族基團或烷氧基。

術語「鹵代烷基」、「鹵代烯基」、「鹵代脂族」及「鹵代烷氧基」意指可經一或多個鹵素原子取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基。此術語包括全氟化烷基，如-CF₃及-CF₂CF₃。

術語「氰基烷基」、「氰基烯基」、「氰基脂族」及「氰基烷氧基」意指可經一或多個氰基取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基。於一些實施例中，氰基烷基係(NC)-烷基-。

術語「胺基烷基」、「胺基烯基」、「胺基脂族」及「胺基烷氧

基」意指可經一或多個胺基取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基，其中胺基係如上定義。於一些實施例中，胺基脂族係經一或多個-NH₂基團取代之C₁至C₆脂族基團。於一些實施例中，胺基烷基係指結構(R^XR^Y)N-烷基-，其中R^X及R^Y中之各者獨立地係如上定義。於一些具體實施例中，胺基烷基係經一或多個-NH₂基團取代之C₁至C₆烷基。於一些具體實施例中，烷基烯基係經一或多個-NH₂基團取代之C₁至C₆烯基。於一些實施例中，胺基烷氧基係-O(C₁-C₆烷基)，其中烷基係經一或多個-NH₂基團取代。

術語「羥烷基」、「羥基脂族」及「羥基烷氧基」意指可經一或多個-OH基團取代之烷基、脂族或烷氧基。

術語「烷氧烷基」、「烷氧脂族」及「烷氧烷氧基」意指可經一或多個烷氧基團取代之烷基、脂族或烷氧基。例如，「烷氧烷基」係指諸如(烷基-O)-烷基-之烷基，其中烷基係如上定義。

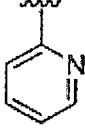
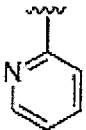
術語「羧烷基」意指經一或多個羧基取代之烷基，其中烷基及羧基係如上定義。

如本文中所使用，術語「保護基」與「保護性基團」可交換及係指用於暫時封阻含有多個反應性位置之化合物中的一或多個所需官能基之基團。於特定實施例中，保護基具有以下特性中之一或多者，或具體言之，全部：a)以良好產率選擇性加成至官能基以提供受保護基質，b)該受保護基質對於發生在其他反應性位置中之一或多處的反應穩定；及c)可藉由不攻擊再生去保護官能基之反應物以良好產率選擇性移除。熟習本項技術者將理解，於一些情況中，該等反應物不攻擊化合物中之其他反應性基團。於其他情況中，該等反應物亦可與化合物中之其他反應性基團反應。保護基之實例詳述於Greene, T.W.、Wuts, P.G., 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, John Wiley & Sons, New York: 1999(及該書之其他版)中，該文獻係以引用

其全文之方式併入本文。如本文中所使用，術語「氮保護基」係指用於暫時封阻多官能化合物中的一或多個所需的氮反應性位置之基團。較佳氮保護基亦具有以上保護基所例舉之特性，及特定示例性氮保護基亦詳述於Greene, T.W.、Wuts, P.G., 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, John Wiley & Sons, New York: 1999第7章中，其係以引用全文之方式併入本文。

如本文中所使用，術語「可脫離部分」或「離去基」係指與本文中所定義之脂族或芳族基團有關且透過親核物進行親核攻擊而脫離之基團。

除非另外說明，否則本文中所描述之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如，對映體、非對映異構體、順式-反式、構形及旋轉)形式。例如，各不對稱中心之R及S組態、(Z)及(E)雙鍵異構體，及(Z)及(E)構形異構體包含於本發明中，除非僅具體出示異構體中的一者。熟習本項技術者將理解，取代基可圍繞任何可旋轉鍵自由旋轉。例

如，表示為  之取代基亦表示 。

因此，本發明化合物之單種立體化學異構體，及對映體、非對映異構體、順式/反式、構形及旋轉混合物係於本發明之範圍內。

除非另外說明，否則本發明化合物之全部互變異構形式係於本發明之範圍內。

此外，除非另外說明，否則本文中所描述之結構亦意欲包括僅因存在一或多個同位素富集原子而不同的化合物。例如，具有本發明結構但氫由氘或氚替換，或碳由¹³C-或¹⁴C-富集碳替換之化合物係於本發明之範圍內。此類化合物可用作，例如，生物檢定中之分析工具或探針。此類化合物，尤其是氘類似物，亦係可用於治療。

術語「鍵」及「不存在」可交換使用以說明基團不存在。

本發明之化合物係由其等化學結構及/或化學名稱於本文定義。當化合物由化學結構及化學名稱指出，且化學結構與化學名稱矛盾時，以化學結構決定化合物身份。

醫藥可接受鹽、溶劑化物、包合物、前藥及其他衍生物

本文中所描述之化合物可以自由形式，或若合適，以鹽形式存在。彼等鹽係醫學可接受鹽，其等特別受關注，係因其等可針對醫療目的投與下文中所描述之化合物。非醫藥可接受鹽可用於製程中，以用於單離及純化目的，及於一些情況中，用於分離本發明化合物之立體異構形式或其中間物。

如本文中所使用，術語「醫藥可接受鹽」係指在合理醫學判斷範圍內，適於與人類及較低等動物之組織接觸而不存在過度副作用(如毒性、放射、過敏反應及類似者)，且具有合理效益風險比之化合物之鹽。

醫藥可接受鹽係為本技藝熟知。例如，S.M. Berge等人在以引用方式併入本文之J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥可接受鹽。本文中所描述之化合物之醫藥可接受鹽包括自適宜無機及有機酸及鹼獲得之彼等物。此等鹽可於化合物之最終單離及純化期間原位製備。

當本文中所描述之化合物含有鹼性基團，或充足鹼性生物電等排體時，可透過以下製備酸加成鹽：1)使經純化之化合物以自由鹼形式與合適有機或無機酸反應，及2)單離藉此形成之鹽。在實際中，酸加成鹽可能係更便利之使用方式及使用鹽等於使用自由鹼形式。

醫藥可接受、無毒性酸加成鹽之實例為與諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸之無機酸或與諸如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸的有機酸，或透過使用本技藝中所使用

的其他方法(如離子交換)而形成之胺基鹽。其他醫藥可接受鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及類似者。

當本文中所描述之化合物含有羧基或充足酸性生物電等排體時，鹼加成鹽可透過以下製備：1)使經純化之化合物以其酸形式與合適無機或有機鹼反應，及2)單離藉此形成之鹽。在實際中，使用鹼加成鹽可能更便利及使用鹽形式本質上等於使用自由酸形式。自合適鹼獲得之鹽包括鹼金屬(例如，鈉、鋰及鉀)、鹼土金屬(例如，鎂及鈣)、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦假定使本文中所揭示之化合物之任何鹼性含氮基團四級化。水或油可溶性或可分散性產物可透過此四級化獲得。

鹼加成鹽包括醫藥可接受金屬及胺鹽。合適金屬鹽包括鈉、鉀、鈣、鋇、鋅、鎂及鋁。常以鈉及鉀鹽為較佳。其他醫藥可接受鹽包括，當合適時，利用諸如鹵基、氫氧根、碳酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根之抗衡離子形成之無毒性銨、四級銨及胺陽離子鹽。合適無機鹼加成鹽係自金屬鹼製備，金屬鹼包括氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鋁、氫氧

化鋰、氫氧化鎂、氫氧化鋅及類似者。適宜胺加成鹽係自胺製備，胺因其低毒性及醫用可接受性而頻繁用於醫療化學中。氨、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苳基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、二乙醇胺、普魯卡因、N-苳基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三(羥甲基)-胺基甲烷、氫氧化四甲基銨、三乙胺、二苳基胺、安非胺(ephedrine)、脫氫松香胺、N-乙基哌啶、苳胺、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、鹼性胺基酸、二環己基胺及類似者。

其他酸及鹼，雖然本身非醫藥可接受，但仍可用於製備可用作中間物之鹽以獲得本文中所描述之化合物及其等醫藥可接受酸或鹼加成鹽。

應理解，本發明包括不同醫藥可接受鹽之混合物/組合及呈自由形式之化合物與醫藥可接受鹽之混合物/組合。

本文中所描述之化合物亦可以醫藥可接受溶劑化物(例如，水合物)及包合物形式存在。如本文中所使用，術語「醫藥可接受溶劑化物」係透過一或多種醫藥可接受溶劑分子締合至本文中所描述化合物中之一者而形成之溶劑化物。術語溶劑化物包括水合物(例如，半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物及類似者)。

如本文中所使用，術語「水合物」意指進一步包含化學計量或非化學計量量的透過非共價分子間力結合的水之本文中所描述之化合物或其鹽。

如本文中所使用，術語「包合物」意指呈晶格形式之包含其中包埋客體分子(例如，溶劑或水)之空間(例如，通道)之本文所描述之化合物或其鹽。

除本文中所描述之化合物，亦可以組合物方式使用此等化合物之醫藥可接受衍生物或前藥以治療或預防本文指出之障礙。

「醫藥可接受衍生物或前藥」包括在對受試者投與後，可直接或非直接提供本文中所描述之化合物或其抑制型活性代謝物或殘餘物之本文中所描述之化合物之任何醫藥可接受酯、酯鹽或其他衍生物或其等鹽。特別適宜的衍生物或前藥係當將化合物對病患投與時提高此類化合物之生物利用率(例如，透過讓經口投與化合物更輕易吸收於血液中)或相對於原物質增強原化合物向生物學分室(例如，大腦或淋巴系統)之遞送之彼等物。

如本文中所使用及除非另外說明，否者術語「前藥」意指可在生物條件(體外或體內)下水解、氧化或以其他方式反應以提供本文中所描述之化合物之化合物衍生物。前藥可因在生物條件下發生此反應而變為活性，或其等可在其等未反應形式下具有活性。屬於本發明之前藥之實例包括，但不限於，包含生物可水解部分(如生物可水解醯胺、生物可水解酯、生物可水解胺基甲酸酯、生物可水解碳酸酯、生物可水解醯脲及生物可水解磷酸鹽類似物)之本發明化合物之類似物或衍生物。前藥之其他實例包括包含-NO、-NO₂、-ONO或-ONO₂部分之本文中所描述之化合物之衍生物。前藥一般可利用熟知方法製備，如BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982(Manfred E. Wolff編著，第5版)所描述之彼等方法。

「醫藥可接受衍生物」係在對有需求的病患投與後，可直接或非直接提供在本文中以其他方式描述之化合物，或其等代謝物或殘餘物之加成物或衍生物。醫藥可接受衍生物之實例包括，但不限於，酯及此類酯之鹽。本文中所描述之化合物之醫藥可接受前藥包括，但不限於，酯、胺基酸酯、磷酸酯、金屬鹽及磺酸酯。

所揭示化合物之用途

本發明之一態樣基本上係關於本文中所描述之化合物或醫藥可

接受鹽，或包含此化合物或其醫藥可接受鹽之醫藥可接受組合物之用途，其用於抑制生物樣品或病患中之流感病毒複製、降低生物樣品或病患中之流感病毒量(降低病毒效價)，及治療病患流感。

於一實施例中，本發明基本上係關於由結構式(I)至(X)中之任一者表示之化合物或其等醫藥可接受鹽之用途，其用於上文指出的用途中之任一者。

於另一實施例中，本發明係關於選自表1中所展示之化合物之任何化合物或其等醫藥可接受鹽之用途，其用於上文指出的用途中之任一者。

於一些實施例中，該等化合物係由結構式(I)至(X)中之任一者表示，及變量各自獨立地係如表1之化合物中所展示。

於另一實施例中，本文中所描述之化合物或其醫藥可接受鹽可用於降低生物樣品(例如，受感染之細胞培養物)或人類之病毒效價(例如，病患肺部病毒效價)。

如本文中所使用，術語「流感病毒介導病況」、「流感感染」或「流感」可交換使用以意指由流感病毒感染而導致之疾病。

流感係因流感病毒所導致而影響禽類及哺乳動物之傳染性疾病。流感病毒係正黏液病毒科RNA病毒，包含五個屬：A型流感病毒、B型流感病毒、C型流感病毒、貧病毒(Isavirus)及托高土病毒(Thogotovirus)。A型流感病毒屬具有一個種，即A型流感病毒，其可基於對此等病毒之抗體反應細分為不同血清型：H1N1、H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H7N3及H10N7。B型流感病毒屬具有一個種，即B型流感病毒。B型流感幾乎不感染人類且較A型流感罕見。C型流感病毒屬具有一個種，即C型流感病毒，其感染人類和豬且可導致嚴重患病及形成局部流行病。然而，C型流感病毒較其他類型罕見且一般導致兒童輕度患病。

於本發明之一些實施例中，流感或流感病毒係與A型或B型流感病毒有關。於本發明之一些實施例中，流感或流感病毒係與A型流感病毒有關。於本發明之一些具體實施例中，A型流感病毒為H1N1、H2N2、H3N2或H5N1。

於人類中，流感之常見症狀係寒顫、發熱、咽炎、肌肉疼痛、嚴重頭痛、咳嗽、虛弱及全身不適。於更嚴重案例中，流感導致肺炎，肺炎可以致命，尤其對於幼年兒童及年長者而言。雖然經常受感冒困擾，然而流感係嚴重得多之疾病且係由不同類型之病毒導致。流感可產生噁心及嘔吐，尤其對於兒童而言，然而此等症狀更多係以非相關胃腸炎特徵，其有時稱為「胃流感」或「24小時流感」。

流感之症狀可在感染後之一至兩天時極其突然地開始。一般而言，第一症狀係寒顫或寒冷感覺，但發熱亦在感染早期常見，令體溫達38至39°C (約100至103°F)範圍。許多人會因此病而不得不臥床數天，同時全身隱痛和疼痛，且在背部及腿部表現得更嚴重。流感症狀可包括：身體疼痛，尤其在關節及喉嚨，嚴重發冷及發熱，疲勞、頭痛、受刺激流眼淚、眼睛、皮膚(尤其面部)、口部、咽喉及鼻發紅，腹痛(在罹患B型流感之兒童中)。流感之症狀並不獨有，會與許多病原菌(「類流感病」)重疊。一般而言，需要實驗室數據以確診。

術語「疾病」、「障礙」及「病況」可在本文中交換使用以指流感病毒介導之醫學或病理學病況。

如本文中所使用，術語「個體」及「病患」可交換使用。術語「個體」及「病患」係指動物(例如，禽類，如雞、鵝或火雞)，或哺乳動物，具體是包括非靈長類(例如，牛、豬、馬、羊、兔、豚鼠、家鼠、貓、狗及小鼠)及靈長類(例如，猴、黑猩猩及人類)之「哺乳動物」，更具體係人類。於一實施例中，個體係非人動物，如家畜(例如，馬、牛、豬或羊)，或寵物(例如，狗、貓、豚鼠或兔)。於一

較佳實施例中，個體係「人類」。

如本文中所使用，術語「生物樣品」包括，但不限於，細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之活體組織材料或其提取物；血液、唾液、尿液、精液、淚液或其他體液或其等提取物。

如本文中所使用，「感染倍率」或「MOI」係感染劑(例如，噬菌體或病毒)對感染目標(例如，細胞)之比。例如，當指利用感染病毒粒子培養之細胞群時，感染倍率或MOI係透過沉積在孔中之感染病毒粒子之數量除以存在於彼孔中之標的細胞之數量而定義之比。

如本文中所使用，術語「抑制流感病毒複製」包括降低病毒複製之量(例如，降低達至少10%)及完全終止病毒複製(即，病毒複製之量下降100%)。於一些實施例中，流感病毒之複製抑制達至少50%，至少65%，至少75%，至少85%，至少90%或至少95%。

流感病毒複製可透過本技藝中已知之任何合適方法測量。例如，可測量生物樣品(例如，受感染的細胞培養物)中或人類中之流感病毒效價(例如，病患肺部病毒效價)。更具體言之，就基於細胞之檢定而言，於各情況中，體外培養細胞，將病毒添加至存在或不存在測試劑之培養物，及於一段合適時間後，評估病毒依賴性終點。就常見檢定而言，可使用麻丁-戴比氏(Madin-Darby)牛腎細胞(MDCK)及標準組織培養物適應流感菌株A/Puerto Rico/8/34。可用於本發明中之第一類細胞檢定係基於受感染標的細胞之死亡進行，該過程稱為細胞病變效應(CPE)，其中病毒感染會導致細胞資源耗竭及細胞最終裂解。於第一類細胞檢定中，使微量滴定盤之孔中的細胞以低比例感染(一般為1/10至1/1000)，讓病毒在48至72小時內經歷數輪複製，隨後利用相較於未受感染對照之細胞ATP含量下降測量細胞死亡量。可用於本發明中之第二類細胞檢定係基於受感染細胞中之病毒特異RNA分子之增殖進行，利用支鏈DNA雜交方法(bDNA)直接測量RNA濃度。於第二

類細胞檢定中，首先使微量滴定盤之孔中的細胞以低比例感染，讓病毒在受感染細胞中複製及繼續傳染至細胞數輪，隨後細胞裂解及測量病毒RNA含量。此檢定不久結束，一般18至36小時後，但所有標的細胞仍存活。透過與固定於檢定板的孔之特異寡核苷酸探針雜交來量化病毒RNA，隨後透過與連接至受體酶之其他探針雜交來擴增信號。

如本文中所使用，「病毒效價(或效價)」係病毒濃度之測量方式。效價測試可採取連續稀釋以獲得來自分析程式之近似定量資訊，其本質上僅評估為正或負。效價對應仍產生正讀數之最高稀釋因子；例如，在第一個8次連續兩倍稀釋時之正讀數翻譯為1:256之效價。具體實例係病毒效價。為確定效價，將製備數個稀釋，如 10^{-1} 、 10^{-2} 、 10^{-3} 、...、 10^{-8} 。仍可感染細胞之最低病毒濃度即係病毒效價。

如本文中所使用，術語「治療」係指治療性和預防性治療。例如，治療性治療包括降低或改善流感病毒介導病況之進程、嚴重性及/或持續時間，或改善流感病毒介導病況之一或多種症狀(具體言之，一或多種可識別症狀)，此治療係透過投與一或多種療法(例如，一或多種治療劑，如本發明之化合物或組合物)達成。於具體實施例中，治療性治療包括改善流感病毒介導病況之至少一可測量物理參數。於其他實施例中，治療性治療包括抑制流感病毒介導病況之進展，物理上透過，例如，穩定可識別症狀，生理上透過，例如，穩定物理參數，或兩者。於其他實施例中，治療性治療包括降低或穩定流感病毒介導感染。抗病毒藥物可用於社區設施中以治療已罹患流感的人群以降低症狀嚴重性及減少其等患病天數。

術語「化學療法」係指使用藥療法(例如，小分子藥物(而非「疫苗」))來治療障礙或疾病。

如本文中所使用，術語「預防」或「預防用途」及「預防治療」係指目的在於防止而非治療或治愈疾病之任何醫學或公共健康程

式。如本文中所使用，術語「防止」係指降低獲得或發展指定病況之風險，或降低或抑制該病況在患過該病但現在不患病或可能靠近患病人員的個體中復發。術語「化學預防」係指使用藥療法，例如小分子藥物(而非「疫苗」)來防止障礙或疾病。

如本文中所使用，預防用途包括用於已檢測到暴發的情況中，以防止彼此親密接觸地生活著具有嚴重流感併發症高風險之人員的地方(例如，醫院病房、日托中心、監獄、療養院等)之感染傳染或蔓延。亦包括用於需要保護以免感染流感的人群，其等在接種疫苗後無法獲得保護(例如，由於免疫系統虛弱)，或疫苗對其無效，或因副作用而無法接種疫苗。亦包括在接種疫苗後兩週內使用，係因在彼段時間內疫苗仍未生效。預防性用途亦可包括治療未因流感患病或對併發症不表現高風險之人員，以降低受流感感染及將流感傳染至與其親密接觸的高風險人員(例如，護理工作者、療養院員工等)之機率。

根據US CDC，將流感「爆發」定義為在48至72小時內，於彼此接近(例如，在同一輔助起居設施區域，於同一所房屋中等)的人群中，急性發熱性呼吸系統疾病(AFRI)超過正常基準速率地突然增加或在受分析之人群中的任何個體對流感測試呈陽性。透過任何測試方法發現一例確認流感即視為爆發。

將「群體」定義為於48至72小時內，於彼此接近(例如，在同一輔助起居設施區域，於同一所房屋中等)的人群中發生三或更多例AFRI之群組。

如本文中所使用，「指示病例」、「原發病例」或「零號病患」係在流行病學研究之人群樣本中之首個病患。當通用地用於指流行病學研究中之此等病患時，該術語首字母不大寫。當該術語用於指具體人員而代替關於具體研究之報告中的彼人員名字時，該術語首字母大寫為零號病患(Patient Zero)。科學家通常研究指示病例以確定疾病如何

蔓延及在兩次爆發之間何種攜帶者攜帶該疾病。注意，指示病例係指示爆發存在之首個病患。可發現更早期病例並標記為原發、二代、三代等。

於一實施例中，本發明之方法係針對因受流感病毒感染而具有併發症傾向之病患(具體言之，人類)所作之預防性或「先佔」措施。如本文中所使用，如，例如，在先佔式使用、「先佔地」等中，術語「先佔」係在已確認「指示病例」或「爆發」之情況中為了預防感染在其他社區或人群中蔓延所作之預防使用。

於另一實施例中，本發明之方法係以「先佔」措施之方式應用於社區或人群成員，具體言之，人類，以防止感染蔓延。

如本文中所使用，「有效量」係指足以誘發所需生物反應之量。於本發明中，所需之生物反應係抑制流感病毒複製、降低流感病毒量或降低或改善流感病毒感染之嚴重性、持續時間、進程或發作、防止流感病毒感染進展、防止與流感病毒感染相關的症狀復發、形成、發作或進展，或增強或改良針對流感感染而使用之另一療法之預防性或治療性作用。投與個體之化合物之準確量係視投藥模式、感染類型及嚴重性及個體特性(如基本健康狀況、年齡、性別、體重及藥物耐受性)而定。熟練技術者可基於此等及其他因素確定合適劑量。當與其他抗病毒藥共投與時，例如，當與抗流感藥劑共投與時，第二藥劑之「有效量」係視所使用之藥物類型而定。合適劑量對於所已批准藥物係明確的且由熟練醫師根據個體病況、待治療病況之類型及本文中所描述之化合物之用量調整。於量未明確出示之情況中，應假定有效量。例如，本文中所描述之化合物可以介於約0.01至100 mg/kg體重/日之劑量範圍內之量投與個體用於治療性或預防性治療。

一般而言，給藥方案可根據各種不同因素選擇，包括所治療之障礙及該障礙之嚴重性；所採用之具體化合物之活性；所採用之具體

組合物；病患之年齡、體重、基本健康狀況、性別及膳食；投藥時間、投藥路徑及所採用之具體化合物之排泄速率；個體之腎及肝功能；及所採用之特定化合物或其鹽、治療持續時間；與所採用之具體化合物組合或同時使用之藥物，及醫學領域熟知之類似因素。熟練醫師可輕易確定及規定治療、防止、抑制(完全或部分)或終止疾病進展所需之本文中所描述之化合物之有效量。

本文中所描述之化合物之劑量可在約0.01至約100 mg/kg體重/日，約0.01至約50 mg/kg體重/日，約0.1至約50 mg/kg體重/日，或約1至約25 mg/kg體重/日之範圍內。應理解，每日總量可以單劑投與或可以多劑投與，如每日兩次(例如，每12小時一次)、每日三次(例如，每8小時一次)或每日四次(例如，每6小時一次)。

就治療性治療而言，本文中所描述之化合物可在，例如，症狀發作(例如，鼻塞、喉嚨痛、咳嗽、疼痛、疲乏、頭痛及寒顫/出汗)之48小時內(或40小時內，或少於2天，或少於1.5天，或在24小時內)投與病患。治療性治療可持續任何合適時間，例如，持續5天、7天、10天、14天等。就社區爆發期間之預防性治療而言，本文中所描述之化合物可在，例如，指示病例中之症狀發作之2天內投與病患，及可持續任何合適時間，例如，持續7天、10天、14天、20天、28天、35天、42天等。

各種類型之投藥方法可用於本發明中，及詳細描述於以下標題為「投藥方法」之章節中。

組合療法

有效量可於本發明之方法或醫藥組合物中透過單獨採用本發明之化合物(包括醫藥可接受鹽或溶劑化物(例如，水合物))或與其他合適治療劑，例如，抗病毒藥劑或疫苗組合而達成。當採用「組合療法」時，有效量可利用第一量之本發明化合物及第二量之其他合適治

療劑(例如，抗病毒藥或疫苗)達成。

於本發明之另一實施例中，本發明之化合物及其他治療劑係各自以有效量投與(即，各自以單獨投與時達到有效治療之量)。於另一實施例中，本發明之化合物及其他治療劑係各自以單獨無法提供治療作用之量(低於治療劑量)投與。於另一實施例中，本發明之化合物可以有效量投與，而另一治療劑係以低於治療劑量投與。於另一實施例中，本發明之化合物可以低於治療劑量投與，而另一治療劑，例如，合適癌症治療劑係以有效量投與。

如本文中所使用，術語「組合」或「共投與」可交換使用以指使用多於一種療法(例如，一或多種預防性及/或治療性藥劑)。該術語之使用不限制投與個體之療法(例如，預防性及/或治療性藥劑)之順序。

共投與涵蓋以實質同時方式投與第一及第二量之共投與化合物，如以單個醫藥組合物之方式，例如，具有第一與第二量固定比之膠囊或錠劑，或每次投與多個分開之膠囊或錠劑。此外，此共投與亦涵蓋以接續方式按任何順序使用各種化合物。

於一實施例中，本發明係關於組合療法利用本發明之化合物或醫藥組合物抑制生物樣品或病患中之流感病毒複製，或治療或防止病患中之流感病毒感染之方法。因此，本發明之醫藥組合物亦包括含本發明之流感病毒複製抑制劑與展現抗流感病毒活性之抗病毒化合物之彼等物。

使用本發明化合物及組合物之方法亦包括將化學療法與本發明之化合物或組合物組合，或結合本發明化合物或組合物與另一抗病毒藥劑及使用流感疫苗進行疫苗接種之組合。

當共投與涉及分開投與第一量之本發明化合物及第二量之另一治療劑時，該等化合物投與時間充分接近以得到所需治療作用。例

如，可獲得所需治療作用之各次投與之間之時間段可在數分鐘至數小時範圍內及可根據各種化合物之性質(如，效力、溶解度、生物利用率、血漿半週期及動力學概況)決定。例如，本發明之化合物及第二治療劑可以任意順序，於彼此相隔約24小時內，於彼此相隔約16小時內，於彼此相隔約8小時內，於彼此相隔約4小時內，於彼此相隔約1小時內，或於彼此相隔約30分鐘內投與。

更具體言之，第一療法(例如，諸如本發明化合物之預防性或治療性藥劑)可在將第二療法(例如，諸如抗癌藥劑之預防性或治療性藥劑)投與個體之前(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)，同時，或之後(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之後)投與第一療法(例如，諸如本發明化合物之預防性或治療性藥劑)。

應理解，共投與第一量本發明化合物及第二量另一治療劑之方法可獲得增強或協同治療作用，其中組合作用大於分開投與第一量本發明化合物及第二量另一治療劑所獲得之加和作用。

如本文中所使用，術語「協同」係指本發明化合物與另一療法(例如，預防性或治療性藥劑)之組合，其較療法之加和作用更有效。組合療法(例如，預防性或治療性藥劑組合)之協同作用可容許使用較低劑量之療法中之一或多者及/或較低頻率地將該等療法投與個體。使用較低劑量療法(例如，預防性或治療性藥劑)及/或以較低頻率投與該療法可降低將該療法投與個體相關之毒性，而不降低該療法在防止、管理或治療障礙中之效能。此外，協同作用可改良藥劑防止、管理或治療障礙之效能。最後，組合療法(例如，預防性或治療性藥劑

之組合)之協同作用可避免或降低與單獨使用任一療法相關之負面或非所需副作用。

當使用本發明化合物之組合療法係與流感疫苗組合時，可投與該兩種治療劑以使各次投藥之時間間隔可更長(例如，數天、數週或數月)。

協同作用之存在可利用評價藥物相互作用之合適方法確定。合適方法包括，例如，Sigmoid-Emax方程(Holford, N.H.G.及Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6:429-453 (1981))、Loewe疊加性方程(Loewe, S.及Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114 : 313-326 (1926))及中間效應方程(Chou, T.C.及Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22:27-55(1984))。上述各方程可應用於實驗數據以獲得對應圖以輔助評估藥物組合之作用。與上述方程有關之對應圖分別係濃度-作用曲線、等效線圖曲線及組合指數曲線。

可與本文中所描述之化合物共投與之具體實例包括神經胺酸酶抑制劑，如奧塞米韋(oseltamivir)(Tamiflu®)及扎那米韋(Zanamivir)(Rlenza®)；病毒離子通道(M2蛋白)封阻劑，如金剛烷胺(Symmetrel®)及金剛乙胺(Flumadine®)；及WO 2003/015798中描述之抗病毒藥物，包括由Toyama Chemical of Japan正開發之T-705(亦參見Ruruta 等人，Antiviral Research, 82:95-102(2009)，「T-705 (flavipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections」)。於某些實施例中，本文中所描述之化合物可與傳統流感疫苗共投與。於某些實施例中，本文中所描述之化合物可與扎那米韋共投與。於某些實施例中，本文中所描述之化合物可與奧塞米韋共投與。於某些實施例中，本文中所描述之化合物可與T-705共投與。

醫藥組合物

可將本文中所描述之化合物調配成醫藥組合物，其進一步包含醫藥可接受載劑、稀釋劑、佐劑或媒劑。於一實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含上述本發明化合物及醫藥可接受載劑、稀釋劑、佐劑或媒劑。於一實施例中，本發明係一種醫藥組合物，其包含有效量之本發明化合物或其醫藥可接受鹽及醫藥可接受載劑、稀釋劑、佐劑或媒劑。醫藥可接受載劑包括，例如，針對投藥預期形式適當選擇且符合習知醫藥實踐之醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑。

「有效量」包括「治療有效量」及「預防有效量」。術語「治療有效量」係指有效治療及/或改善流感感染病患之流感病毒感染量。術語「預防有效量」係指有效防止及/或實質上減小流感病毒感染爆發之機率或規模的量。有效量之具體實例已描述於以上標題為所揭示化合物之使用之章節中。

醫藥可接受載劑可含有不過度抑制化合物之生物活性之惰性成分。醫藥可接受載劑應可生物相容，例如，無毒性、非發炎性、非免疫原性或當投與個體時不產生其他非所需反應或副作用。可採用標準醫藥調配技術。

如本文中所使用，醫藥可接受載劑、佐劑或媒劑包括任何及所有適合所需特定劑型之溶劑、稀釋劑、或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲劑、增稠或乳化劑、防腐劑、固體黏結劑、潤滑劑及類似者。Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)揭示用於調配醫藥可接受組合物之各種載劑及其製備之已知技術。除非任何習知載劑介體與本文中所描述之化合物不相容，如產生任何非所需生物作用或在其他情況中以有害方式與醫藥可接受組合物之任何其他組分相互作用，否則其使用涵蓋於本發明之範圍內。如本文中所使用，用語「副作用」涵蓋療法(例如，預防性或治療性藥劑)之非所需及負面作用。



副作用係非所需的，但非所需作用不一定負面。療法(例如，預防性或治療性藥劑)之負面作用可能有害或令人不適或有風險。副作用包括，但不限於，發熱、寒顫、昏睡、胃腸道中毒(包括胃及腸潰瘍及腐蝕)、噁心、嘔吐、神經中毒、腎中毒、腎臟中毒(包括諸如乳頭狀壞死及慢性間質性腎炎的症狀)、肝中毒(包括血清肝酶濃度升高)、骨髓中毒(包括白血球減少症、骨髓抑制、血小板減少症及貧血症)、口乾、口腔金屬味、妊娠延長、虛弱、嗜睡、疼痛(包括肌肉疼痛、骨疼痛及頭痛)、脫髮、無力、頭昏、錐體外系症狀、靜坐不能、心血管失常及性功能障礙。

● 可用作醫藥可接受載劑之材料之一些實例包括，但不限於，離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(如，人類血清白蛋白)、緩衝物質(如，twin 80、磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀)、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(如，硫酸鉀、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉或鋅鹽)、膠狀矽石、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚環氧丙烷-嵌段聚合物、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羊毛脂、糖(如乳糖、葡萄糖及蔗糖)；澱粉(如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉)；纖維素及其衍生物(如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素)；粉末狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，如可可脂及栓劑蠟；油，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，如丙二醇或聚乙二醇；酯，如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，如氫氧化鎂及氫氧化鋁；藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏(Ringer's)溶液；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒性相容潤滑劑，如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及著色劑、釋放劑、塗覆劑、甜味劑、調味劑及香味劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中，依調配人員的判斷而定。

投藥方法

上述化合物及醫藥可接受組合物可經口、經直腸、經腸外、經腦池內、經陰道內、經腹膜內、經局部(如，以粉末、軟膏或液滴方式)、經口腔，以經口或經鼻噴霧方式，或類似方式，視所治療之感染的嚴重性對人類及其他動物投與。

用於經口投與之液體劑型包括，但不限於，醫藥可接受乳化液、微乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物外，液體劑型亦可含有本技藝常用之惰性稀釋劑，如，例如，水或其他溶劑、增溶劑及乳化液，如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧基醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及山梨糖醇脂肪酸酯及其等混合物。除惰性稀釋劑外，經口組合物亦可包含佐劑，如潤濕劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、調味劑及香味劑。

可注射製劑，例如，無菌可注射水性或油性懸浮液可根據已知技藝，利用合適分散或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可係溶於無毒性腸外可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳化液，例如，如1,3-丁二醇溶液。其中可採用之可接受媒劑及溶劑為水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。此外，習慣上將無菌固定油用作溶劑或懸浮介質。就此目的而言，可採用任何無刺激性固定油，包括合成單-或二甘油酯。此外，將諸如油酸之脂肪酸用於製備可注射物。

可注射調配物可透過，例如，過濾通過細菌截留過濾器，或透過併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑(其可在使用前溶於或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中)滅菌。

為了延長本文中所描述之化合物之作用，通常宜減緩自皮下或



肌肉內注射之化合物之吸收。此可透過使用具有不良水溶性之晶體或非晶形材料之液體懸浮液實現。化合物之吸收速率則係視其溶解速率而定，溶解速率則可由晶體尺寸及結晶形式決定。或者，經腸外投與之化合物形式之延遲吸收係透過將化合物溶解或懸浮於油媒劑中實現。可注射儲存物形式係透過在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中形成化合物微膠囊基質而製成。基於化合物對聚合物之比及所採用之特定聚合物之屬性，可控制化合物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。儲存物可注射調配物亦係透過以與體組織相容之脂質體或微乳化液方式包埋化合物製備。

● 用於經直腸或經陰道投與之組合物具體係栓劑，其可透過將本文中所描述之化合物與合適無放射賦形劑或載劑(如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟，其等在室溫下為固體但於體溫下為液體及因此在直腸或陰道腔內會熔化並釋放活性化合物)混合製備。

經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。於此等固體劑型中，活性化合物係與至少一種惰性醫藥可接受賦形劑或載劑(如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或a)填充劑或增充劑，如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏結劑，如，例如，羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，如甘油，d)崩解劑，如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、藻酸、特定矽酸鹽及碳酸鈉，e)阻溶劑，如石蠟，f)吸收加速劑，如四級銨化合物，g)潤濕劑，如，例如，鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，如高嶺土及膨潤土，及i)潤滑劑，如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其等混合物混合。於膠囊、錠劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。

類似類型之固體組合物亦可在使用諸如乳糖或牛乳糖及高分子量聚乙二醇及類似者之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中用作填充劑。

錠劑、糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可製備有塗層及諸如腸溶衣及在醫藥調配技藝中熟知之其他塗層之外殼。其等可視需要含有乳濁劑及亦可係組合物，該組合物僅釋放活性成分，或優先，在腸道之特定部分中，視需要以延遲方式釋放活性成分。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可在使用諸如乳糖或牛乳糖及高分子量聚乙二醇及類似者之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中用作填充劑。

活性化合物亦可呈含有上述一或多種賦形劑之微囊封形式。錠劑、糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可製備有塗層及諸如腸溶衣、釋放控制塗層及在醫藥調配技藝中熟知之其他塗層之外殼。於此等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。此等劑型亦可(在常規做法中)包含除惰性稀釋劑外之其他物質，例如，製錠潤滑劑及其他製錠助劑，如硬脂酸鎂及微晶纖維素。於膠囊、錠劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。其等可視需要含有乳濁劑及亦可呈組合物形式，該組合物僅釋放活性成分，或優先，在腸道之特定部分中，視需要以延遲方式釋放活性成分。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本文中所描述之化合物之劑型包括軟膏、糊膏、乳霜、乳液、凝膠、粉末、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。活性組分係於無菌條件下與醫藥可接受載劑及可能需要的任何所需防腐劑或緩衝劑混合。眼用調配物、滴耳液及滴眼液亦包含於本發明之範圍內。此外，本發明包括經皮貼片之使用，該等經皮貼片具有將化合物控制遞送至軀體之額外優勢。此等劑型可透過將化合物溶解或分散於合適介質中製得。亦可使用吸收增強劑以提高化合物之皮膚通量。速率可透過提供速率控制膜或透過將化合物分散於聚合物基質或凝膠中控制。



本文中所描述之組合物可經口、經腸外、透過吸入噴霧、經局部、經直腸、經鼻、經口含、經陰道或經由植入型容器投與。如本文中所使用之術語「腸外」包括，但不限於，皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病竈內及顱內注射或輸注技術。具體言之，組合物係經口、經腹膜內或經靜脈內投與。

本文中所描述之組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可依照本技藝中已知之技術，利用合適分散或潤濕劑及懸浮劑調配而成。無菌可注射製劑亦可係溶於無毒性腸外可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如，1,3-丁二醇溶液。

其中可使用之可接受媒劑及溶劑為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習慣上將無菌固定油用作溶劑或懸浮介質。就此目的而言，可採用任何無刺激性固定油，包括合成單-或二-甘油酯。脂肪酸，如油酸及其甘油酯衍生物可用於製備可注射物，如可使用天然醫藥可接受油，如橄欖油或蓖麻油，尤其是其等聚氧乙基化形式。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，如羧甲基纖維素或常用於醫藥可接受劑型(包括乳化液及懸浮液)調配中之類似分散劑。其他常用表面活性劑，如 Tween、Span 及常用於製造醫藥可接受固體、液體或其他劑型之其他乳化劑或生物利用率增強劑亦可用於調配目的。

本文中所描述之醫藥組合物可經口以任何經口可接受劑型方式投與，包括，但不限於，以膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液方式。於口服用錠劑之情況中，常用載劑包括，但不限於，乳糖及玉米澱粉。一般亦添加潤滑劑，如硬脂酸鎂。就以膠囊形式經口投與而言，可使用稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於口服時，將活性成分與乳化及懸浮劑組合。若需要，亦可添加特定甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本文中所描述之醫藥組合物可以經直腸投與用之栓劑形式投與。此等可透過將製劑與在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體及因此在直腸中會熔化以釋放藥物之合適非刺激賦形劑混合而製備。此等材料包括，但不限於，可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本文中所描述之醫藥組合物亦可經局部投與，尤其當治療目標包括可透過局部施藥而輕易到達之區域或器官時，包括眼睛、皮膚或下腸道疾病。針對此等區域或器官中各者之合適局部調配物可輕易製備。

針對下腸道之局部施藥可利用直腸栓劑調配物(參見上文)或以合適灌腸調配物之方式達成。亦可使用局部經皮貼片。

就局部施藥而言，醫藥組合物可調配於合適軟膏中，軟膏含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分。用於局部投與本發明化合物之載劑包括，但不限於，礦物油、液體石蠟、白礦脂、丙二醇、聚環氧乙烷、聚環氧丙烷化合物、乳化蠟及水。或者，醫藥組合物可調配於合適乳液或乳霜中，其等含有懸浮或溶解於一或多種醫藥可接受載劑中之活性組分。合適載劑包括，但不限於，礦物油、單硬脂酸山梨糖醇酐酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧基醇及水。

就眼用而言，醫藥組合物可調配成溶於等滲、pH調節無菌鹽水中之超微懸浮液，或具體言之，溶於等滲、pH調節無菌鹽水中之溶液，含有或不含防腐劑(如氯苧烷銨)。或者，就眼用而言，醫藥組合物可調配於軟膏(如石蠟酯)中。

醫藥組合物亦可以鼻氣霧劑或吸入液方式投與。此等組合物係依照醫藥調配物技藝中熟知之技術製備及可調配成溶於鹽水中之溶液，使用苧基醇或其他合適防腐劑、增強生物利用率之吸收促進劑、氟碳化合物及/或其他習知增溶或分散劑。

用於本發明方法中之化合物可以單位劑型之方式調配。術語「單位劑型」係指適宜以單元劑量方式用於正在接受治療之個體之物理離散單位，其中各單位含有預確定量之經計算將產生所需治療作用之活性材料，該活性材料視需要與合適醫藥載劑締合。單位劑型可用於單投藥日劑量或多投藥日劑量(例如，每日約1至4或更多次)中之一次。當使用多次日劑量時，各次之單位劑型可相同或不同。

實例化

實例1：本發明化合物之合成

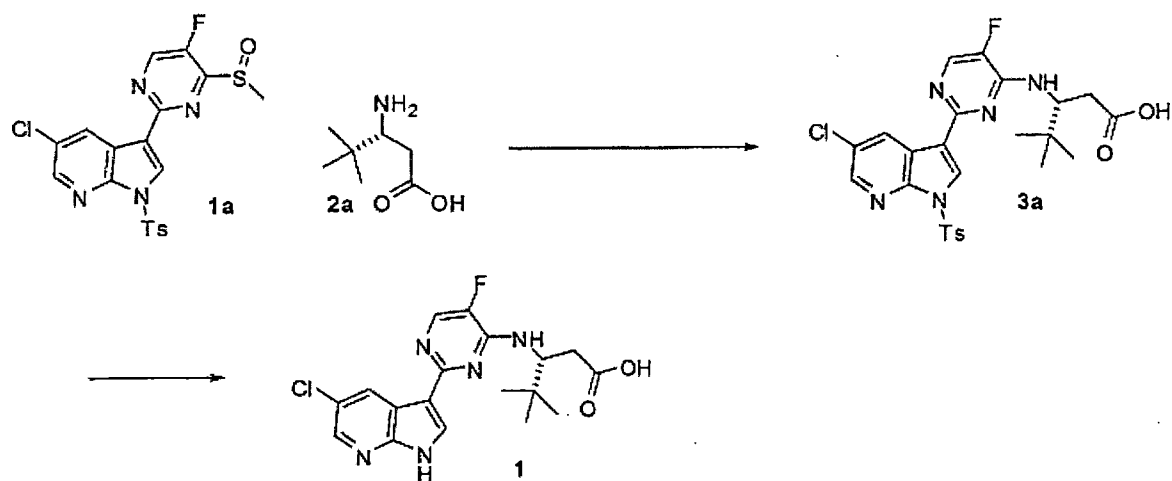
本文中所描述之化合物可透過本技藝(例如，WO 2005/095400、
● WO 2007/084557、WO 2010/011768、WO 2010/011756、WP 2010/011772、WO 2009/073300及2010年6月17日申請之PCT/US2010/038988)中已知之任何合適方法製備。例如，表1及圖1中所顯示之化合物可透過在本技藝(例如，WO 2005/095400、WO 2007/084557、WO 2010/011768、WO 2010/011756、WP 2010/011772、WO 2009/073300、及PCT/US2010/038988)中已知之任何合適方法及透過下文描述之示例性合成方法製備。一般而言，本發明之化合物可如彼等合成方法所顯示般，視需要進行任何所需適當修
● 改來製備。

用於化合物之合成及特徵化之方法

本發明之特定示例性化合物之合成描述於下文中。特定具體化合物之NMR及質譜數據出示於表1中。如本文中所使用，術語RT(分鐘)係指與化合物有關之LCMS滯留時間，以分鐘計。

化合物1之製備

合成方案1



(a) Na_2CO_3 , THF , CH_3CN , 微波 , 135°C ; (b) NaOMe , MeOH , 0°C ;

(R)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-4,4-二甲基戊酸(3a)之形成

陸續將新研磨出之 Na_2CO_3 (0.068 g , 0.645 mmol)和乙腈(0.331 ml)添加至5-氯-3-(5-氟-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 1a(0.100 g , 0.215 mmol : 以下文方案4中針對化合物25a描述之類似方式製備)及(R)-3-胺基-4,4-二甲基戊酸, 2a(0.031 g , 0.215 mmol)之四氫呋喃(1.66 ml)溶液。於微波反應器中將反應混合物加熱至 135°C 並維持30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至75 ml之1 N HCl 中。將最終溶液之pH調節至1。以 EtOAc (3×5 ml)萃取水相, 以鹽水清洗, 經 Na_2SO_4 乾燥及過濾以獲得粗製固體殘餘物。粗製殘餘物係藉由矽膠層析(0-10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度)純化, 得到78 mg所需產物3a : LCMS梯度10-90% , 0.1%甲酸, 5分鐘, $\text{C18}/\text{ACN}$, $\text{RT}=3.9$ 分鐘($\text{M}+\text{H}$)546.22。

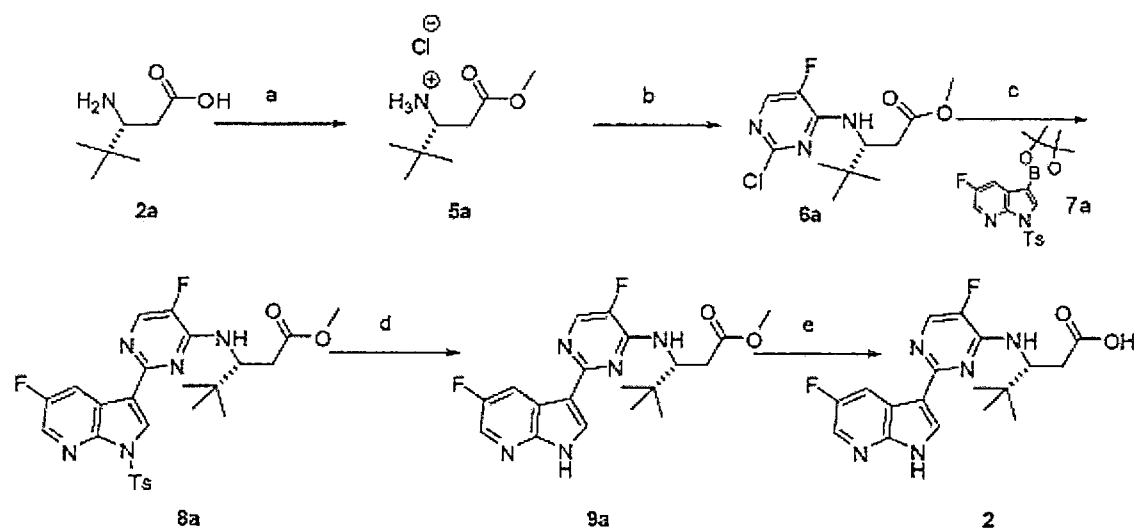
(R)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-4,4-二甲基戊酸(1)

將甲醇鈉(2.91 ml , 25重量/體積% , 13.46 mmol)添加至(R)-3-(2-

(5-氯-1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基胺基)-4,4-二甲基戊酸，3a(0.08 g, 0.14 mmol)的MeOH(2.6 ml)冷(0℃)溶液。於室溫下將反應攪拌30分鐘及隨後藉由稀釋至飽和氯化銨水溶液中淬冷。真空蒸發MeOH及以EtOAc稀釋所獲得之水相，然後以EtOAc(3×)萃取。乾燥(Na_2SO_4)有機物，過濾及真空濃縮。自MeOH再結晶，得到52 mg呈白色粉末形式之所需之產物1： ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 12.25 (s, 1H): 12.0 (bs, 1H): 8.8 (s, 1H): 8.3 (s, 1H): 8.25 (s, 1H); 8.1 (s, 1H): 7.45 (d, 1H); 4.75 (t, 1H); 2.5 (m, 2H), 1.0 (s, 9H); LCMS 梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.06分鐘 (M+H) 392.21。

化合物2、43、89及90之製備

合成方案2



(a) AcCl , MeOH, 回流；(b) 2,4-二氯-5-氟嘧啶， Et_3H ，EtOH，THF，55℃；(c) 5-氟-1-(對甲苄磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，**7a**； $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，XPhos， K_3PO_4 ，2-MeTHF， H_2O ，115℃；(d) HCl，二噁烷，乙腈，65℃；(e) LiOH，THF， H_2O ，50℃。

氯化(R)-1-甲氧基-4,4-二甲基-1-側氧基戊-3-胺鎗(5a)之形成

將(R)-3-胺基-4,4-二甲基戊酸，2a溶於甲醇(1.4 L)中。於冰浴中冷卻該溶液及逐滴添加乙醯氯(67.0 ml, 947.0 mmol)(維持溫度低於10 °C)。將反應混合物加熱至65 °C及於彼溫度下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫及隨後藉由甲苯沖洗以移除揮發物。粗材料無需進一步純化即可使用：¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 3.75 (s, 3H), 3.41 (t, 1H), 2.88 (dd, 1H), 2.64-2.46 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)。

3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(R)-甲基酯(6a)之形成

將氯化(R)-1-甲氧基-4,4-二甲基-1-側氧基戊-3-胺鎗，5a(37 g, 189 mmol)溶於四氫呋喃(667 ml)與EtOH(74 ml)之混合物中。使溶液於冰浴中冷卻。添加2,4-二氯-5-氟-嘧啶(35 g, 208 mmol)，接著逐滴添加三乙胺(85 ml, 606 mmol)。於55 °C下將反應混合物加熱17小時。隨後將反應混合物冷卻至室溫，然後添加水(625 ml)及二氯甲烷(625 ml)。分離相及以二氯甲烷(625 ml)清洗水層。合併有機層及以鹽水清洗。移除溶劑及經矽膠(EtOAc/己烷)純化殘餘物：LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=3.10分鐘(M+H)291.02。

3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(R)-甲基酯(8a)之形成

以氮氣淨化5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a(24.3 g, 58.3 mmol)、(R)-甲基3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸甲酯，6a(14.1 g, 48.6 mmol)及K₃PO₄(30.9 g, 146 mmol)之2-MeTHF(253 ml)/水(56 ml)溶液0.75小時。添加XPhos(2.8 g, 5.8 mmol)及Pd₂(dba)₃(1.1 g, 1.2 mmol)及於密封管中在115 °C下將反應混合物攪拌2小時。冷卻反應混合物及移除水相。使有機相經矽藻土墊過濾及濃縮混合物至乾。使殘餘物經矽膠(EA/Hex)純化以得到所需產物8a(23.2 g)：LCMS梯度10-90%，

0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.18分鐘(M+H)245.28。

3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(R)-甲基酯(9a)之形成

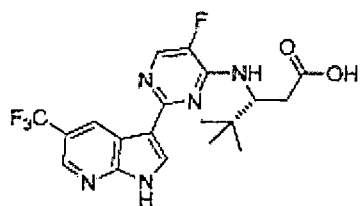
將4 M HCl之二噁烷(174 ml)溶液添加至3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(R)-甲基酯，8a(21 g，39 mmol)之乙腈(157 ml)溶液。將反應混合物加熱至65℃並維持4小時。將溶液冷卻至室溫及在減壓下移除溶劑。以乙腈沖洗混合物，然後添加二氯甲烷(100 ml)、飽和NaHCO₃水溶液(355 ml)及乙酸乙酯(400 ml)。分離相及以乙酸乙酯(500 ml)清洗水層。合併有機層，乾燥(Na₂SO₄)，過濾及真空濃縮。所獲得之殘餘物經矽膠(EtOAc/己烷)純化以得到所需產物9a(12.1 g)：LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.26分鐘(M+H)391.05。

(R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(2)之形成

將3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(R)-甲基酯，9a(18.4 g，47.1 mmol)溶於四氫呋喃(275 ml)中及添加1 M LiOH水溶液(141 ml)。將混合物加熱至50℃並維持3.5小時。將反應混合物冷卻至室溫及添加180 ml水。減壓下移除四氫呋喃及隨後以己烷沖洗殘餘物兩次。添加二乙醚(60 ml)及分離層。利用1 N HCl將水層之pH調節至6。添加乙酸乙酯(540 ml)，分離層及以乙酸乙酯(720 ml)萃取水層，隨後再次以乙酸乙酯(300 ml)萃取。合併有機層，以鹽水(100 ml)清洗及乾燥(Na₂SO₄)。移除溶劑，同時以己烷沖洗以得到所需產物2(17.5 g)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 8.68-8.52 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.83 (t, J=9.3 Hz, 1H), 2.71-2.51 (m, 2H), 0.97 (s, 9H)；LCMS梯度10-90%，

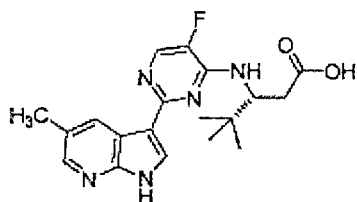
0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=1.96分鐘(M+H) 377.02。

以下類似物係依照以上針對化合物2所描述之製程之類似方式製備：



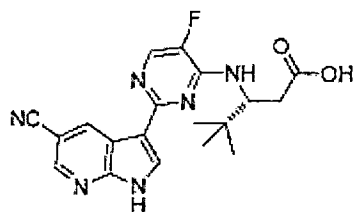
(R)-3-(((5-氟-2-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(43)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.02 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.34 (t, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.14 (s, 9H); LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.49分鐘(M+H) 426.47。



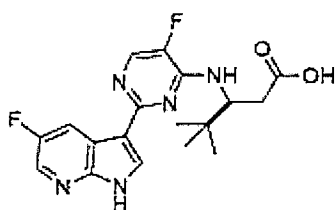
(R)-3-(((5-氟-2-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(90)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.88-2.55 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.00 (s, 9H); LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=1.8分鐘(M+H) 372.5。



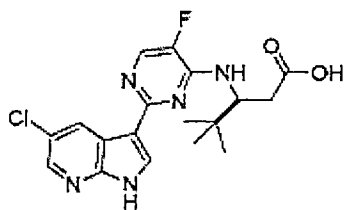
(R)-3-((2-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(89)

LCMS 梯度 10-90%，0.1% 甲酸，5 分鐘，C18/ACN，滯留時間 = 2.1 分鐘(M+H) 383.38。



(S)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(4)

LCMS 梯度 10-90%，0.1% 甲酸，5 分鐘，C18/ACN，滯留時間 = 1.93 分鐘(M+H) 376.21。

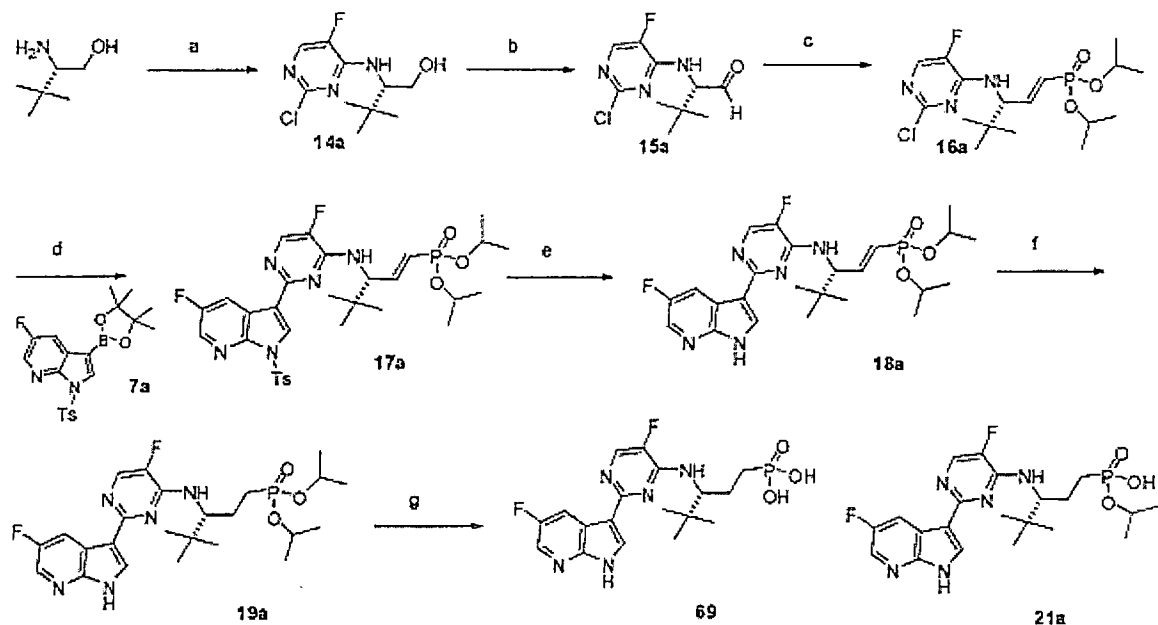


(S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(3)

LCMS 梯度 10-90%，0.1% 甲酸，5 分鐘，C18/ACN，滯留時間 = 2.06 分鐘(M+H) 392.21。

化合物 69 之製備

合成方案 3



(a) 2,4-二氯-5-氟嘧啶， Et_3N ，DMF；(b) 草醯氯，DMF，DMSO， Et_3N ， CH_2Cl_2 ；(c) $[(^i\text{PrO})_2\text{PO}]_2\text{CH}_2$ ，NaH，THF；(d) 5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，XPhos， K_3PO_4 ，2-MeTHF， H_2O ， 100°C ；(e) NaOMe，MeOH；(f) H_2 ，Pd/C，MeOH，40 psi；(g) 碘化三甲基矽烷， CH_2Cl_2 。

(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁-1-醇(14a)之形成

將三乙胺(7.1 ml，51.2 mmol)添加至(2S)-2-胺基-3,3-二甲基丁-1-醇(5.0 g，42.7 mmol)與2,4-二氯-5-氟-嘧啶(5.7 g，42.7 mmol)於DMF(50 ml)溶液中的混合物。90分鐘後，將反應稀釋至飽和 NH_4Cl 水溶液中及以EtOAc萃取兩次。以鹽水清洗合併的有機相兩次，乾燥(MgSO_4)，過濾及真空濃縮。使粗製殘餘物經矽膠層析(0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 梯度)純化以得到6.7 g所需產物1，呈黏稠固體形式：LCMS梯度 10-90%，0.1% 甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.48分鐘(M+H)248.32。

(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁醛(15a)之形成

將二甲亞碲(1.43 ml，20.18 mmol)逐滴添加至草醯氯(1.06 ml，

12.11 mmol)的二氯甲烷(10 ml)冷(-78°C)溶液。將混合物於-78°C下攪拌10分鐘後，添加(2S)-2-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)胺基]-3,3-二甲基-丁-1-醇，14a(1.0 g, 4.04 mmol)的二氯甲烷(10 ml)懸浮液。將反應混合物於-78°C下攪拌30分鐘及添加三乙胺(3.38 ml, 24.22 mmol)。使混合物於2小時內緩慢升溫至0°C。將混合物稀釋至飽和NaHCO₃水溶液中及以EtOAc萃取兩次。乾燥合併的有機相(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。使粗製殘餘物經矽膠層析(0-15% EtOAc/CH₂Cl₂梯度)純化以得到680 mg呈白色固體形式之所需產物。

(3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基) 膦酸(R,E)-二異丙基酯(16a)之形成

將2-(二異丙氧基磷醯基甲基(異丙氧基)磷醯基)-氧基丙烷(1.220 g, 3.542 mmol)添加至氫化鈉(0.163 g, 7.083 mmol)的THF(8.0 ml)冷(0°C)懸浮液。15分鐘後，逐滴添加(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁醛，15a (0.580 g, 2.361 mmol)的THF(4 ml)溶液。使反應混合物於1小時內緩慢升溫至室溫。將混合物稀釋至飽和NH₄Cl水溶液中及以EtOAc萃取。乾燥有機相(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。使所獲得之粗製殘餘物經矽膠層析(10-50% EtOAc/CH₂Cl₂梯度)純化以得到810 mg所需產物：LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=3.28分鐘(M+H) 408.36。

(3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苄磷醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基)膦酸(R,E)-二異丙基酯(17a)之形成

將K₃PO₄(1.27 g, 3.00 mmol)及水(4 ml)添加至(3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基)膦酸(R,E)-二異丙基酯，16a(0.81 g, 1.99 mmol)及5-氟-1-(對甲苄磷醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a(1.24 g, 3.00 mmol)於2-Me-THF(16 ml)中之溶液。於氮氣流下使二相混合物脫氣15分鐘。隨後，

將X-Phos(0.11 g, 0.24 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.06 g, 0.06 mmol)添加至混合物。藉由氬氣再脫氣5分鐘後，密封容器及在100℃下加熱2小時。將混合物冷卻至室溫及由EtOAc稀釋，矽藻土過濾。藉由鹽水清洗濾液，乾燥(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。使粗製殘餘物經矽膠層析(0-50% EtOAc/CH₂Cl₂梯度)純化以得到1.123 g所需產物：¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.55-8.42 (m, 3H), 8.31 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.80 (ddd, J=22.2, 17.1, 6.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J=20.3, 17.1 Hz, 1H), 4.95 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.51-4.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.19-1.14 (m, 6H), 1.11 (dd, J=6.0, 4.4 Hz, 6H), 1.02 (s, 9H).; LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=4.06分鐘(M+H) 662.35。

(3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基)膦酸(R,E)-二異丙基酯(18a)之形成

將甲醇鈉(8.2 ml 25重量% MeOH溶液)添加至(3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基)膦酸(R,E)-二異丙基酯，17a(1.0 g, 1.51 mmol)的甲醇(30 ml)溶液。3分鐘後，將混合物稀釋至飽和NH₄Cl水溶液中及以EtOAc萃取兩次。乾燥合併的有機相(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。使粗製殘餘物經矽膠層析(0-15% MeOH/CH₂Cl₂梯度)純化以得到724 mg所需產物：LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.76分鐘(M+H)508.13。

(R)-二異丙基-(3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊基)膦酸酯(19a)之形成

將Pd覆碳(10%，濕潤，Degussa，0.07 g, 0.07 mmol)添加至(3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基)膦酸(R,E)-二異丙基酯，18a(0.36 g, 0.71 mmol)的

MeOH(7 ml)溶液。於Parr氫化燒瓶中在50 psi氫氣下將反應混合物攪拌過夜。藉由EtOAc稀釋混合物及矽藻土過濾。真空濃縮濾液以得到呈暗灰色固體形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 8.46 (dd, J=9.9, 2.7 Hz, 1H), 8.30-8.21 (m, 2H), 8.15 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.51 (dt, J=12.3, 6.2 Hz, 2H), 4.37 (t, J=9.8 Hz, 1H), 1.95-1.60 (m, 3H), 1.59-1.35 (m, 1H), 1.24-1.09 (m, 12H), 0.99 (s, 9H)；LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.46分鐘(M+H) 510.56。

(R)-(3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊基)膦酸(69)之形成

將碘化三甲基矽烷(0.45 ml, 3.18 mmol)添加至(R)-二異丙基-(3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊基)膦酸酯，19a(0.16 g, 0.32 mmol)的二氯甲烷(8 ml)溶液。於室溫下攪拌反應混合物。1小時後，LCMS顯示反應未完全。將額外0.90 ml碘化三甲基矽烷(0.64 mmol)添加至反應混合物。5小時後，真空濃縮混合物及藉由製備型HPLC(CH₃CN/1% TFA水溶液)純化所獲得之殘餘物以得到8 mg膦酸69及34 mg膦酸酯21a。

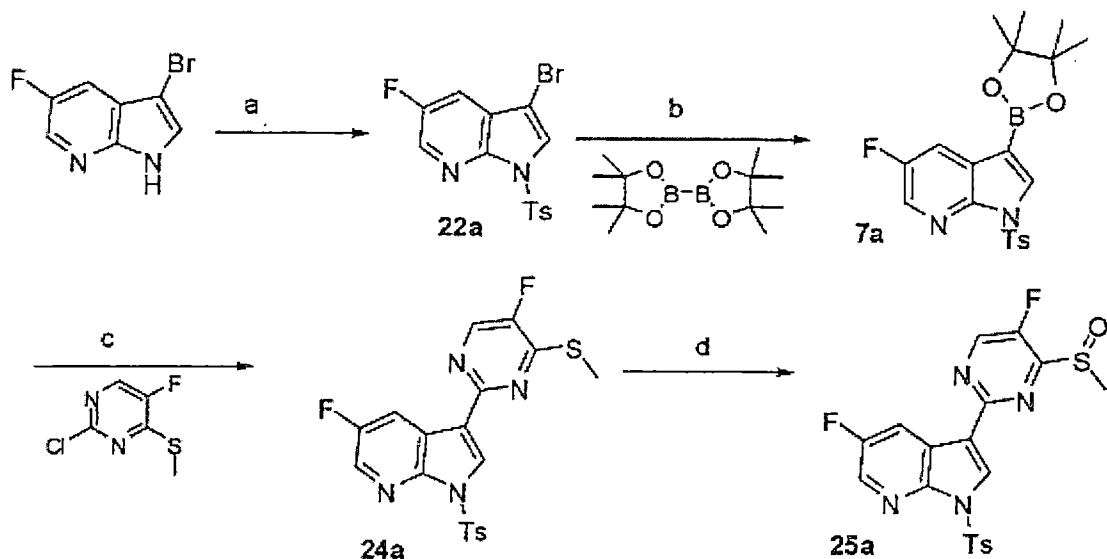
膦酸69之光譜數據：¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.59-8.39 (m, 2H), 8.32 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.59 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.79 (dddd, J=28.6, 23.0, 13.2, 6.9 Hz, 3H), 1.11 (d, J=9.5 Hz, 9H)；LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=1.81分鐘(M+H) 426.09。

膦酸酯21a之光譜數據：¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.57-8.41 (m, 2H), 8.32 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.73-4.41 (m, 2H), 2.25 (d, J=25.7 Hz, 1H), 2.06-1.43 (m, 3H), 1.32-1.20 (m, 6H), 1.11 (d, J=11.2 Hz, 9H)；LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.06分鐘

(M+H) 468.13。

化合物16及17之製備

合成方案4



(a) NaH, TsCl, DMF; (b) KOAc, PdCl₂(dppf), 二噁烷, 水, 回流; (c) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DMF, 水; (d) 嗎啉-4-羰基氯, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂;

3-溴-5-氟-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶(22a)之形成

將 3-溴-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (5.0 g, 23.3 mmol) 溶於 DMF (37.5 ml) 中及冷卻至 0°C。添加氫化鈉 (1.5 g, 37.2 mmol) 及將反應混合物攪拌 10 分鐘及隨後藉由對甲苯磺醯氯 (6.6 g, 34.9 mmol) 處理。將混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘及在室溫下再攪拌 90 分鐘。將反應混合物傾入水 (100 ml) 中及收集所獲得之固體，藉由水及己烷清洗三次及真空乾燥以得到 8.26 g 3-溴-5-氟-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶，22a：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.92 (dd, J=8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)。

5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯

并[2,3-b]吡啶(7a)之形成

將3-溴-5-氟-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶，22a(4.0 g，10.8 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(8.3 g，32.5 mmol)及乙酸鉀(3.2 g，32.5 mmol)溶於含有數滴水之二噁烷(40 ml)中。氮氣淨化30分鐘後，添加PdCl₂(dppf)(0.8 g，1.1 mmol)。繼續氮氣淨化40分鐘，隨後將反應混合物加熱至回流過夜。冷卻後，使混合物Florasil(60 g)過濾，藉由二氯甲烷(220 ml)清洗及真空濃縮以得到棕色油。將粗產物溶於己烷(40 ml)及TBME(14 ml)中及加熱至回流。冷卻至室溫後，過濾所獲得之懸浮液以得到2.6 g呈白色固體形式之所需產物：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (dd, J=2.7, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.85 (dd, J=8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (s, 12H)。

5-氟-3-(5-氟-4-甲基硫基-嘧啶-2-基)-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶(24a)之形成

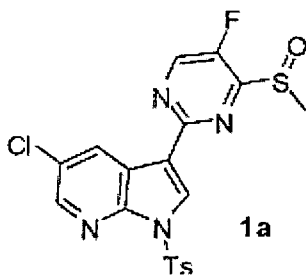
將2-氯-5-氟-4-甲基硫基-嘧啶(1.6 g，9.0 mmol)、5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a(2.5 g，6.0 mmol)及Na₂CO₃(1.9 g，18.0 mmol)溶於DME(37.5 ml)及水(7.5 ml)中。氮氣淨化混合物20分鐘，藉由Pd(PPh₃)₄處理，氮氣再淨化20分鐘及加熱至回流過夜。冷卻至室溫後，添加水(35 ml)及將所獲得之懸浮液攪拌30分鐘。過濾收集沉澱物，藉由水及乙腈清洗及在50℃下乾燥過夜，得到2.3 g(88.5%)呈白色固體形式之所需產物：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70-8.57 (m, 2H), 8.55-8.42 (m, 2H), 8.09 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

5-氟-3-(5-氟-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并

[2,3-b]吡啶(25a)之形成

將5-氟-3-(5-氟-4-甲基硫基-嘧啶-2-基)-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶，24a(2.30 g, 5.32 mmol)溶於二氯甲烷(107 ml)中及藉由3-氯過苯甲酸(1.19 g, 5.30 mmol)逐份處理，維持溫度低於20℃。攪拌2小時後，再添加一份3-氯過苯甲酸(0.18 g, 0.80 mmol)，及繼續再攪拌一小時。添加第三份3-氯過苯甲酸(0.07 g, 0.05 mmol)及繼續攪拌30分鐘。藉由15% K₂CO₃水溶液(30 ml)處理反應混合物及分離層。藉由15% K₂CO₃及鹽水清洗有機層，乾燥(Na₂SO₄)，過濾及真空濃縮以得到2.3 g(96%)呈黃色固體形式之所需產物，該產物無需進一步純化即可使用：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

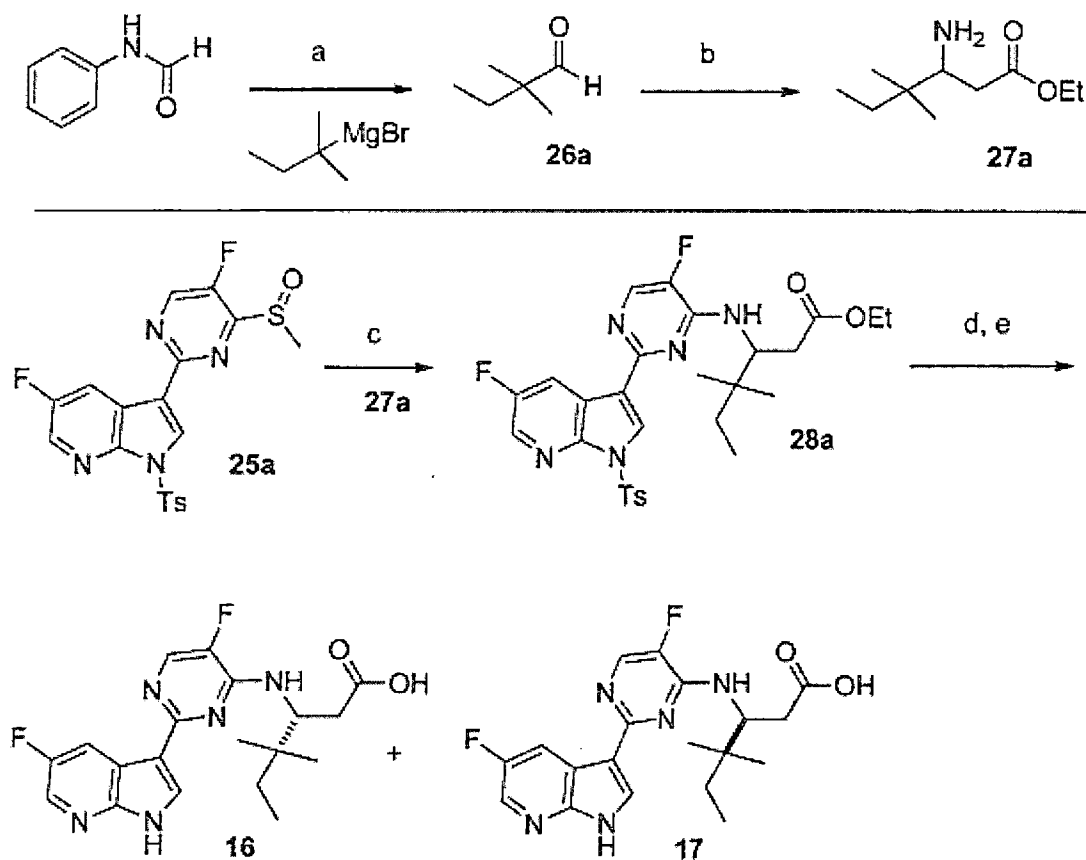
以下類似物係依照以上針對亞碲25a所描述之製程之類似方式製備：



5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 9.12 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.54-2.48 (m, 3H), 2.36 (s, 3H)。

合成方案5



a) Et₂O ; b) 丙二酸，乙酸銨，乙醇，80℃；c) 5-氟-3-(5-氟-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，25a，ⁱPr₂Net，THF，80℃；(d) LiOH，THF-H₂O (3:1)，130℃微波；e) SFC 對掌性分離

2,2-二甲基丁醛(26a)之形成

將N-甲基-N-苯基甲醯胺(5.26 ml，20.0 mmol)一次性地添加至氯化1,1-二甲基丙基鎂(20.0 ml，1 M，20.0 mmol)的醚(25 ml)溶液中(放熱)。使黃色溶液緩慢回流兩小時及在室溫下攪拌三小時。結束時，藉由傾至500 g碎冰及20 ml濃硫酸上淬冷格利雅(Grignard)錯合物。分離醚層及藉由50 ml醚份萃取水相三次。乾燥合併之醚萃取液(MgSO₄)及真空濃縮。使粗製殘餘物經短程蒸餾純化以得到1.0 g呈無色油形式之純2,2-二甲基丁醛：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.03 (dd, J=10.9, 2.3 Hz, 1H), 2.53 (dd, J=15.3, 2.3 Hz, 1H), 2.15

(dd, $J=15.3, 10.9$ Hz, 1H), 1.50-1.33 (m, 3H), 1.28 (dd, $J=9.0, 5.3$ Hz, 3H), 1.26-1.17 (m, 1H), 0.85 (d, $J=5.8$ Hz, 6H)。

3-胺基-4,4-二甲基己酸乙酯(27a)之形成

使2,2-二甲基丁醛，26a(3.00 g, 26.75 mmol)、丙二酸(2.08 g, 1.29 ml, 20.00 mmol)、乙酸銨(3.08 g, 40.00 mmol)溶於乙醇(5 ml)中之混合物回流三小時。過濾移除沉澱物及藉由乙醇清洗。溶液無需進一步純化即可使用。

將硫酸(1.962 g, 1.066 ml, 20.00 mmol)添加至以上乙醇溶液及使所獲得之混合物加熱至回流並回流兩小時。減壓下移除溶劑。將水(20 ml)及醚(10 ml)添加至粗製殘餘物。分離水層及藉由醚(10 ml)清洗。丟棄有機層。藉由氫氧化鈉溶液(6N)中和水溶液及藉由飽和碳酸氫鈉溶液調節至鹼性，及藉由乙酸乙酯(3×10 ml)萃取。藉由水(10 ml)、鹽水(10 ml)清洗合併之有機層，過濾，乾燥(MgSO_4)，過濾及真空濃縮以得到0.5 g呈淺黃色黏稠油形式之所需產物，其於靜置後變為固體。粗產物無需進一步純化即可使用： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.17 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.03 (dd, $J=10.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J=15.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J=15.3, 10.9$ Hz, 1H), 1.50-1.33 (m, 3H), 1.28 (dd, $J=9.0, 5.3$ Hz, 3H), 1.26-1.17 (m, 1H), 0.85 (d, $J=5.8$ Hz, 6H)。

3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基己酸乙酯(28a)之形成

將N,N-二異丙基乙胺(0.26 ml, 1.50 mmol)加入3-胺基-4,4-二甲基己酸乙酯，27a(0.19 g, 1.00 mmol)及5-氟-3-(5-氟-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對甲苄磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶，25a(0.54 g, 1.20 mmol)的THF(14.4 ml)懸浮液中。使混合物在80°C下回流過夜。減壓移除溶劑後，使粗產物經矽膠層析(0-50% EtOAc/己烷梯度)純化以得

到155 mg呈淺黃色固體形式之所需產物：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (dd, J=2.7, 1.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.19 (dd, J=10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.94 (td, J=10.0, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (dt, J=13.7, 6.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.42 (dt, J=14.1, 6.9 Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.01-0.94 (m, 8H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -130.39-133.75 (dd, J=9.0, 1.1 Hz, 1F), -158.56 (s, 1F); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, RT=4.18分鐘(M+H) 572.07。

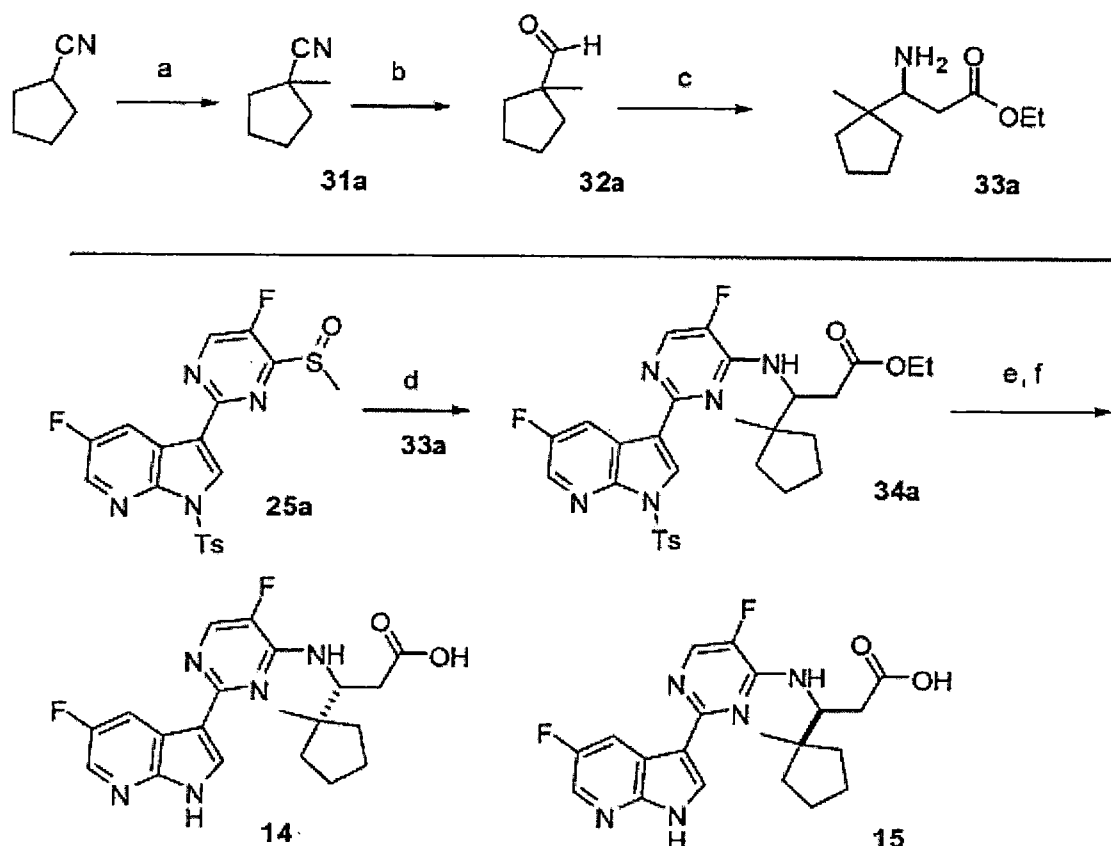
3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基己酸(16、17)之形成

將LiOH(1.50 ml, 1 M溶液, 1.50 mmol)加入3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基己酸乙酯, 28a(0.16 g, 0.27 mmol)的THF (6 ml)溶液中。於微波反應器中, 在130℃下將反應混合物加熱三十分鐘。藉由添加飽和NH₄Cl水溶液淬冷反應。收集所獲得之白色沉澱物及藉由水、乙腈及醚清洗。隨後真空濃縮合併之有機相以得到呈固體形式之所需純羧酸。藉由鹽酸(2 ml, 1 N溶液)稀釋固體及凍乾得到110 mg呈鹽酸鹽形式之所需產物(淺黃色粉末): ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.73 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.93 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.75 (ddd, J=6.7, 4.2, 2.5 Hz, 3H), 2.66 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.45 (dd, J=14.0, 9.9 Hz, 1H), 1.93-1.83 (m, 3H), 1.46 (d, J=7.5 Hz, 2H), 1.05-0.93 (m, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOD) δ -139.17 (s, 1F), -160.86 (s, 1F); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, RT=2.04分鐘(M+H) 390.23。

使外消旋混合物經由SFC對掌性分離以得到單獨對映異構體16及17。

化合物14及15之製備

合成方案6



a) LiHMDS, MeI, THF, -78°C ; b) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C ; c) 丙二酸, 乙酸銨, 乙醇, 80°C ; d) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF, 80°C ; e) LiOH, THF- H_2O (3:1), 130°C , 微波, f) SFC對掌性分離

2-甲基環戊烷甲腈(31a)之形成

於5分鐘內，將環戊烷甲腈(3.81 g, 40.0 mmol)的四氫呋喃(10 ml)溶液添加至LiHMDS的四氫呋喃冷(-78°C)溶液(48.0 ml, 1 M四氫呋喃溶液, 48.0 mmol)中。在 -78°C 下攪拌三十分鐘後，一次性地添加甲基碘(3.74 ml, 60.00 mmol)。使反應升溫至室溫並過夜。將溶液冷卻至 0°C ，添加乙酸乙酯(50 ml)及飽和氯化銨水溶液(20 ml)。再添加水(10 ml)以溶解固體。分離有機層及藉由飽和氯化銨水溶液(20 ml)清洗。藉由乙酸乙酯(2×20 ml)萃取水層。藉由鹽水清洗合併之有機相，

乾燥(MgSO₄)，過濾及真空濃縮以得到4.7 g黃色油，其無需進一步純化即可使用：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.04-1.93 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)。

1-甲基環戊烷甲醛(32a)之形成

將1-甲基環戊烷甲腈，31a(4.3 g，40.0 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液逐滴加入氫化二異丁基鋁(100.0 ml，1 M溶液，100.0 mmol)的二氯甲烷冷(-78℃)溶液中。將反應維持在-78℃下三十分鐘。移除乾冰浴及添加甲醇(1 ml)以淬冷反應。添加酒石酸鉀鈉溶液(30 ml，10%溶液)及劇烈攪拌混合物。分離有機層及藉由二氯甲烷(3×20 ml)萃取水層。藉由鹽水清洗合併之有機相，藉由硫酸鈉乾燥，過濾及真空濃縮以得到3 g淺黃色油，其無需進一步純化即可使用：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.04-1.93 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)。

3-胺基-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯(33a)之形成

使1-甲基環戊烷甲醛，32a(3.00 g，26.75 mmol)、丙二酸(1.29 ml，20.00 mmol)及乙酸銨(3.08 g，40.00 mmol)於乙醇(5 ml)中的混合物回流12小時。過濾移除沉澱物及藉由乙醇清洗。濾液無需進一步純化即可使用。

將硫酸(1.07 ml，20.00 mmol)添加至以上乙醇溶液及加熱至回流並回流2小時。減壓下移除溶劑。藉由水(20 ml)及醚(10 ml)稀釋殘餘物。分離水層及藉由醚(10 ml)清洗。丟棄有機層。藉由氫氧化鈉溶液(6N)將水溶液中和至鹼性，及藉由乙酸乙酯(3×10 ml)萃取。藉由水(10 ml)、鹽水(10 ml)清洗合併的有機層，過濾，乾燥(MgSO₄)，過濾及真空濃縮以得到1.5 g淺黃色黏稠油，其於靜置後變為固體。粗產物無需進一步純化即可使用：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.25-4.14 (q, 2H), 3.40 (bs, 2H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.48 (ddd, J=26.2, 16.0, 6.6 Hz,

2H), 1.77-1.58 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.47-1.32 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 0.94 (s, 3H)。

3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯(34a)之形成

使3-胺基-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯，33a(0.20 g，1.00 mmol)、5-氟-3-(5-氟-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對甲苯磺醯基)-吡咯并[2,3-b]吡啶，25a(0.54 g，1.20 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.26 ml，1.50 mmol)的THF(14.4 ml)懸浮液於80℃下回流過夜。真空移除溶劑後，使粗產物經矽膠層析(0-50% EtOAc/己烷梯度)純化以得到300 mg呈淺黃色固體形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.23 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.80 (td, J=9.7, 3.6 Hz, 1H), 4.04 (q, J=7.1 Hz, 1H), 3.91 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.44 (dd, J=14.7, 9.6 Hz, 1H), 2.33-2.21 (m, 3H), 1.72-1.46 (m, 7H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.28 (t, J=6.1 Hz, 1H), 1.17 (dd, J=13.4, 6.2 Hz, 2H), 0.98 (t, J=7.1 Hz, 6H)；LCMS 梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=4.25分鐘(M+H) 584.29。

3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯(14、15)之形成

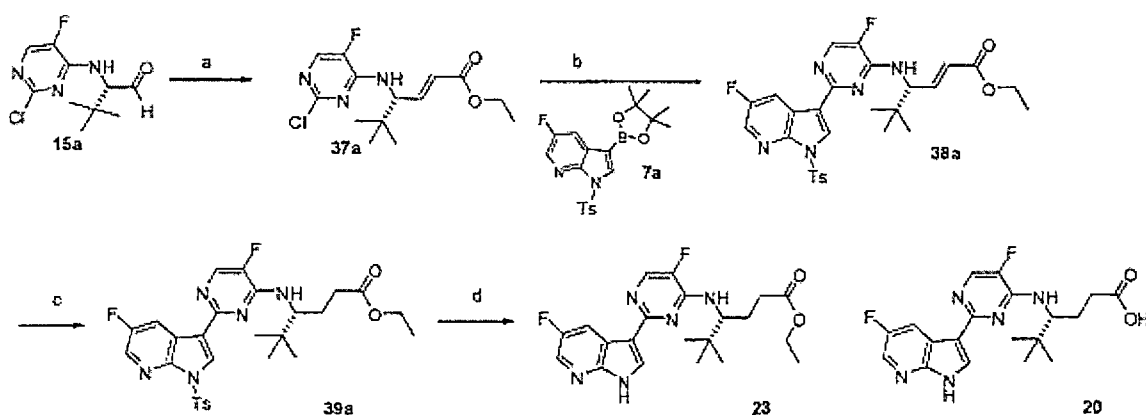
將LiOH(1.50 ml，1 M溶液，1.50 mmol)加入3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯，34a(0.16 g，0.27 mmol)的THF(6 ml)溶液中。使反應混合物在微波反應器中於130℃下照射30分鐘。添加飽和NH₄Cl水溶液以酸化混合物。收集所獲得之白色沉澱物及藉由水、乙腈及醚清洗。隨後真空乾燥固體以得到所需純酸。將鹽酸(2 ml 1 N溶液)加入

固體及凍乾混合物以得到120 mg呈鹽酸鹽形式之所需產物(淺黃色粉末): ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.75 (dd, $J=14.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J=14.8, 9.7$ Hz, 1H), 1.83-1.57 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.37 (dd, $J=11.9, 5.6$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J=19.2$ Hz, 3H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, RT=2.10分鐘(M+H) 401.94。

使羧酸外消旋混合物經由SFC對掌性分離以得到個別對映體14及15。

化合物20及23之製備

合成方案7



(a) 2-三苯基亞磷烷基乙酸乙酯, CH_2Cl_2 ; (b) 5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a、 K_3PO_4 水溶液、2-Me-THF、 H_2O 、X-Phos、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; (c) H_2 , 10% Pd/C, MeOH; (d) CH_3CN , 4 N HCl/二噁烷

4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-2-烯酸(R,E)-乙酯(37a)之形成

將2-三苯基亞磷烷基乙酸乙酯(0.96 g, 2.75 mmol)添加至(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁醛15a(0.45 g, 1.84 mmol)的

二氯甲烷(9.0 ml)溶液。於室溫下將反應混合物攪拌過夜之後，減壓下移除約一半溶劑。藉由直接上料至矽膠柱(0-100% EtOAc/己烷)上來純化餘下粗製混合物以得到535 mg所需產物：LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=3.41分鐘(M+H) 316.32。

4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-2-烯酸(R,E)-乙酯(38a)之形成

將K₃PO₄(1.078 g，5.079 mmol)溶於水(3.2 ml)中及添加至4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-2-烯酸(R,E)-乙酯，37a(0.534 g，1.693 mmol)於2-甲基-THF(10.7 ml)中之溶液及藉由氮氣淨化混合物30分鐘。添加5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a(0.775 g，1.862 mmol)及繼續氮氣淨化15分鐘。添加X-Phos(0.048 g，0.102 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.031 g，0.034 mmol)及於80℃下將混合物加熱過夜。冷卻至室溫後，藉由水稀釋反應混合物及藉由EtOAc萃取。分離層及藉由鹽水清洗有機相，MgSO₄乾燥，過濾及蒸發至乾。將粗製殘餘物溶於極小體積二氯甲烷中及藉由矽膠層析(0-100% EtOAc/己烷梯度)純化以得到650 mg所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57-8.38 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (dd, J=10.5, 5.5 Hz, 3H), 7.08 (dt, J=36.7, 18.3 Hz, 1H), 6.01 (d, J=15.7 Hz, 1H), 5.11 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.97-4.77 (m, 1H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.39 (d, J=10.7 Hz, 3H), 1.27 (q, J=7.4 Hz, 4H), 1.10 (s, 9H)；LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=3.99分鐘(M+H) 570.01。

4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己酸(R)-乙酯(39a)之形成

將足量甲醇加入裝有10% Pd/C(0.033 g，0.310 mmol)之氮氣淨化燒瓶以覆蓋觸媒。將4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-2-烯酸(R,E)-乙酯 38a(0.330 g, 0.579 mmol)的 MeOH 溶液加入此混合物中。注意，添加少量 EtOAc 以完全溶解初始材料。隨後於 1 大氣壓氫氣下將反應混合物攪拌 3 小時。LCMS 顯示存在大量起始材料。將反應混合物之內容物轉移至含有新鈀源(0.033 g, 0.310 mmol)之壓力容器。於 Parr 氫化燒瓶中，在 46 psi 氫氣下將反應混合物攪拌過夜。藉由甲醇稀釋反應混合物及矽藻土過濾。真空濃縮濾液以得到 331 mg 所需產物，其無需進一步純化即可使用：LCMS 梯度 10-90%，0.1% 甲酸，5 分鐘，C18/ACN，RT=3.75 分鐘(M+H) 572.35。

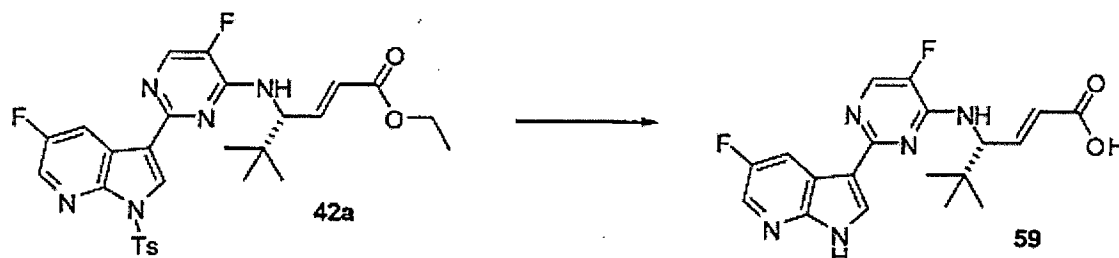
● (R)-4-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己酸(20)之形成

將 HCl(0.70 ml, 4 M 二噁烷溶液, 2.80 mmol)加入 4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己酸(R)-乙酯, 39a(0.30 g, 0.53 mmol)的乙腈(5 ml)溶液中。於 60°C 下將反應混合物加熱 3 小時及隨後加熱至 80°C 並維持 6 小時以使反應完全。冷卻至室溫後，隨後將混合物攪拌過夜。LCMS 顯示存在殘餘起始材料。添加新鮮 HCl(0.7 ml, 4 M 二噁烷溶液, 2.80 mmol)及將混合物加熱至 80°C 並過夜。減壓移除所有揮發性物質及以 EtOAc 及飽和 NaHCO₃ 水溶液稀釋殘餘物。分離層及以鹽水清洗有機相，經 MgSO₄ 乾燥，過濾及蒸發至乾。藉由矽膠層析(0 至 100% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到 144 mg 4-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己酸(R)-乙酯, 23, 及 29 mg (R)-4-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己酸, 20。20 之光譜數據：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.48 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.33-8.07 (m, 3H), 7.18 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.39 (t, J=10.2 Hz, 1H), 2.38-2.07 (m, 2H), 1.99-1.92

(m, 1H), 1.80-1.64 (m, 1H), 1.00 (d, $J=20.2$ Hz, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, RT= 2.14分鐘(M+H) 390.06。

化合物59之製備

合成方案8



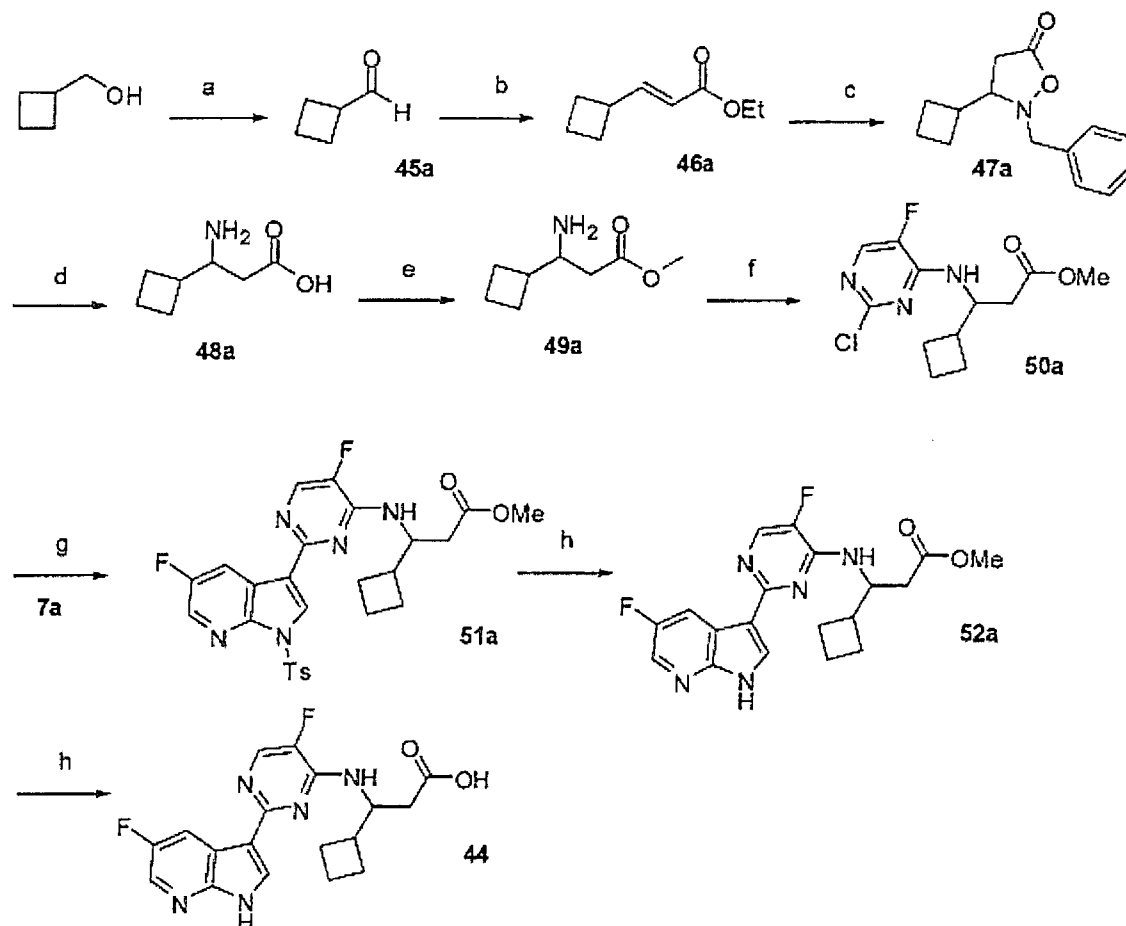
(R,E)-4-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-2-烯酸(59)之形成

依照合成方案7中所顯示之對映體乙酯38a之相同方式製備起始乙酯42a。

將LiOH(2 ml 2 N溶液)加入4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-2-烯酸(S,E)-乙酯, 42a(0.064 g, 0.112 mmol)的二噁烷(2 ml)溶液。於100°C下加熱2小時後, 藉由2 N HCl將混合物酸化至pH 6。藉由乙酸乙酯(3×)萃取水相, 乾燥(MgSO₄), 過濾及真空濃縮。藉由製備型HPLC(CH₃CN/H₂O-TFA改質劑)純化所獲得之殘餘物以得到35 mg呈TFA鹽形式之所需產物: ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.54 (s, 1H), 8.50-8.18 (m, 3H), 7.18 (dd, $J=15.7, 7.1$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J=15.7, 1.3$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J=22.5$ Hz, 1H), 1.12 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, (M+H) 388.23。

化合物44之製備

合成方案9



(a) 氯鉻酸吡啶鎊， CH_2Cl_2 ；(b) 乙基-2-三苯基-亞磷烷基乙酸酯， CH_2Cl_2 ；(c) N-苄基脛胺， Et_3N ， CH_2Cl_2 ；(d) H_2 ，氫氧化鈣， EtOH ；(e) 重氮甲基-三甲基矽烷， MeOH ，苯；(f) 2,4-二氯-5-氟-嘓啶， Et_3N ， THF ， EtOH ；(g) 5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，7a， K_3PO_4 水溶液，2-Me- THF ， H_2O ，X-Phos， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ， 80°C ；(h) MeOH ， NaOMe ；(i) NaOH 水溶液， THF ， MeOH

氯丁烷甲醛(45a)之形成

將氯丁基甲醇(4.0 g，46.4 mmol)的二氯甲烷(60 ml)溶液加入氯鉻酸吡啶鎊(14.9 g，69.1 mmol)的二氯甲烷(150 ml)攪拌懸浮液中。反應混合物在數分鐘內變黑及在室溫下攪拌1小時。藉由二乙醚(500 ml)稀釋混合物及florisil床(100至200目)過濾。粗材料無需進一步純化即可使用。注意：產物具揮發性，溶劑與產物一起帶到下一步驟。

3-環丁基丙烯酸(E)-乙酯(46a)之形成

將2-三苯基亞磷烷基乙酸乙酯(9.32 g, 26.74 mmol)加入氯丁烷甲醛, 45a(1.50 g, 17.83 mmol)的二氯甲烷(30 ml)溶液中。藉由氮氣簡單淨化反應混合物及封蓋, 在室溫中攪拌過夜。減壓移除所有揮發性物質及將殘餘物溶於Et₂O(100 ml)及己烷(25 ml)中。濾出所獲得之粉紅色沉澱物及丟棄。減壓下將溶劑自濾液移除。藉由矽膠層析(0-20% EtOAc/己烷梯度)純化粗產物以得到646 mg(23%)所需產物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (dd, J=15.6, 6.8 Hz, 1H), 5.73 (dd, J=15.6, 1.4 Hz, 1H), 4.29-4.09 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 1H), 2.28-2.09 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 4H), 1.36-1.18 (m, 3H)。

2-苄基-3-環丁基異噁唑啉-5-酮(47a)之形成

依序將N-苄基羥胺鹽酸鹽(0.77 g, 4.82 mmol)及三乙胺(0.76 ml, 5.45 mmol)加入3-環丁基丙烯酸(E)-乙酯, 46a(0.65 g, 4.19 mmol)的無水二氯甲烷(23.5 ml)溶液中。於室溫下, 在氮氣氛圍中將反應混合物攪拌3天。藉由75 ml水稀釋混合物及分離層。藉由二氯甲烷(50 ml)萃取水相兩次以上。藉由MgSO₄乾燥合併之有機相, 過濾及蒸發至乾。藉由矽膠層析(0-100% EtOAc/己烷梯度)純化殘餘物以得到834 mg(86%)所需產物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.64 (s, 1H), 3.82 (q, J=13.5 Hz, 2H), 3.37-3.18 (m, 1H), 2.80-2.52 (m, 2H), 2.33 (dd, J=14.5, 5.1 Hz, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.01-1.68 (m, 5H)。

(+/-)-3-胺基-3-環丁基丙酸(48a)之形成

將二羥基鈹(0.252 g, 1.794 mmol)填料至燒瓶中及藉由氮氣沖洗。添加乙醇(30 ml), 接著添加2-苄基-3-環丁基-異噁唑啉-5-酮, 47a(0.834 g, 3.605 mmol)的約90 ml乙醇溶液。使反應混合物經受50 psi氮氣4小時。排空壓力及濾出觸媒。減壓移除所有揮發性物質。¹H

NMR顯示存在起始材料，47a。將混合物溶於約100 ml MeOH中及添加至83 mg已藉由20 ml MeOH潤濕之10% Pd/C。使混合物經受50 psi H₂過夜。排空壓力及濾出觸媒。減壓移除所有揮發性物質以得到340 mg產物。所獲得之粗製殘餘物無需進一步純化即可使用：¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 3.06-2.83 (m, 1H), 2.28 (ddd, J=23.7, 11.8, 7.7 Hz, 1H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.99-1.56 (m, 6H)。

3-胺基-3-環丁基丙酸(+/-)-甲酯(49a)之形成

將重氮甲基三甲基矽烷(3.56 ml, 2 M溶液, 7.13 mmol)加入消旋3-胺基-3-環丁基-丙酸, 48a(0.34 g, 2.38 mmol)的MeOH(10.2 ml)及苯(10.2 ml)溶液中及在室溫下於氮氣氛圍中將反應混合物攪拌過夜。藉由EtOAc及鹽水稀釋混合物。分離層及乾燥有機相(MgSO₄)，過濾及真空濃縮以得到354 mg(95%)粗產物，其無需進一步純化即可使用：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.71-3.66 (m, 3H), 3.18-2.98 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.27-1.63 (m, 10H)。

(+/-)-3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3-環丁基丙酸甲酯(50a)之形成

將三乙胺(0.628 ml, 4.504 mmol)加入3-胺基-3-環丁基丙酸甲酯, 49a(0.354 g, 2.252 mmol)及2,4-二氯-5-氟-嘧啶(0.414 g, 2.477 mmol)的THF(10 ml)及乙醇(1 ml)消旋溶液中。加熱反應混合物及於70 °C下攪拌5小時。過濾混合物及真空濃縮濾液至約5 ml最終體積。藉由矽膠層析(0-100% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到289 mg(45%)所需產物：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.71-4.38 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.84-2.37 (m, 3H), 2.23-1.67 (m, 6H)；LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=3.08分鐘(M+H) 287.98。

(+/-)-3-環丁基-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苄磺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)丙酸酯(51a)之形成

將磷酸三鉀(0.640 g, 3.021 mmol)水(1.735 ml)溶液加入3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)胺基]-3-環丁基-丙酸甲酯, 50a(0.289 g, 1.005 mmol)之2-甲基四氫呋喃(5.782 ml)消旋溶液中。隨後藉由氮氣淨化混合物20分鐘。添加5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a(0.460 g, 1.106 mmol)及藉由氮氣將混合物再淨化10分鐘。添加二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦烷(X-Phos: 0.029 g, 0.060 mmol)及Pd₂{dba}₃(0.018 g, 0.020 mmol)及使反應混合物升溫至80℃及於此溫度下攪拌5小時。使混合物冷卻至室溫。藉由水稀釋反應混合物及藉由EtOAc萃取。分離層及藉由鹽水清洗有機相, 藉由MgSO₄乾燥, 過濾及蒸發至乾。將粗產物溶於極小體積二氯甲烷中及藉由矽膠層析(0至100% EtOAc/己烷)純化以得到385 mg(71%)所需產物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, RT=3.68分鐘(M+H) 542.27。

3-環丁基-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)丙酸(+/-)-甲酯(52a)之形成

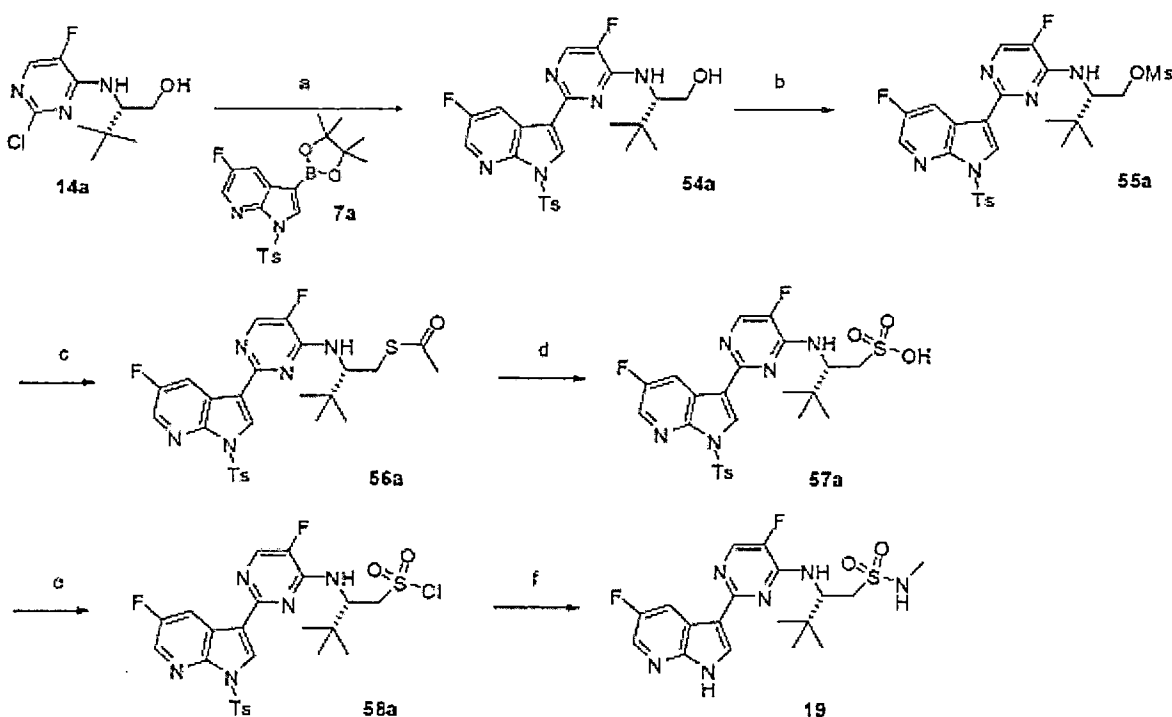
將NaOMe(1.5 ml, 25重量/體積%溶液, 6.941 mmol)加入3-環丁基-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)丙酸甲酯, 51a(0.151 g, 0.280 mmol)的甲醇(1.5 ml)消旋溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌5分鐘後, 藉由飽和NH₄Cl水溶液淬冷混合物及藉由EtOAc及水稀釋。分離層及藉由鹽水清洗有機相, 乾燥(MgSO₄), 過濾及蒸發至乾。將所獲得之粗製殘餘物溶於極小體積的二氯甲烷中及藉由矽膠層析(0-100% EtOAc/己烷梯度)純化以得到108 mg所需產物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, RT=2.29分鐘(M+H) 388.07。

(+/-)-3-環丁基-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)丙酸(44)之形成

將NaOH(0.300 ml, 2 M溶液, 0.600 mmol)加入3-環丁基-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)丙酸甲酯(0.042 g, 0.109 mmol)的THF(1.5 ml)及MeOH(0.5 ml)消旋溶液中及使反應混合物升溫至50°C。將反應混合物攪拌1小時後,藉由飽和NH₄Cl水溶液及EtOAc稀釋混合物。乾燥有機層(MgSO₄),過濾及蒸發至乾以得到36 mg所需產物,無需進一步純化即可使用:¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.26 (s, 2H), 8.55 (d, J=9.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=45.1, 15.8 Hz, 3H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 2.58 (dd, J=20.6, 12.2 Hz, 2H), 1.85 (ddd, J=29.4, 26.5, 21.1 Hz, 7H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, RT=2.10分鐘(M+H) 374.02。

化合物10、11、19、21、22、32、33、34、35、38、39、40、49、57及58之製備

合成方案10



(a) 5-氟-1-(對甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, K₃PO₄, X-Phos, Pd₂(dba)₃, 2-MeTHF,

水，120℃；(b) MsCl，CH₂Cl₂；(c) KOAc，DMF，80℃；(d) 30% H₂O₂，HCOOH，RT，2小時；(e)草醯氯，DMF，CH₂Cl₂；(f)(i)甲胺，THF(ii) 4 M HCl，CH₃CN，65℃。

(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁-1-醇(54a)

藉由氮氣將5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a(11.09 g，26.64 mmol)、(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁-1-醇，14a(6.00 g，24.22 mmol)及K₃PO₄(15.42 g，72.66 mmol)於2-甲基THF(90 ml)及水(12.00 ml)中之混合物淨化30分鐘。添加X-Phos(0.92 g，1.94 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.44 g，0.48 mmol)及於120℃下在壓力小瓶中將反應混合物加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾及真空濃縮。將殘餘物溶於EtOAc(100 ml)中及藉由水清洗。乾燥有機層(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(0-40% EtOAc/己烷梯度)純化粗產物以得到10 g呈泡沫固體形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54-8.40 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 3H), 7.29-7.16 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.32-4.14 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.01 (m, 9H); LC/MS (60至90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA, C4) m/z 502.43 (M+H) RT=1.52 分鐘。

(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基甲烷磺酸酯(55a)

將甲磺醯氯(1.83 ml，23.67 mmol)加入(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁-1-醇，54a(9.50 g，18.94 mmol)及三乙胺(3.30 ml，23.67 mmol)的二氯甲烷(118 ml)冷(0℃)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌1小時。減壓移除溶劑及藉由水(100 ml)及EtOAc(200 ml)稀釋殘餘物。分離有機

層，乾燥(MgSO₄)，過濾及減壓濃縮以得到10.5 g呈淺黃色泡沫形式之所需產物：LC/MS(60至90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA，C4)m/z 580.41 (M+H) RT=2.00分鐘。

(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基硫代乙酸酯(56a)

將硫代乙酸鉀(3.1 g，27.1 mmol)加入(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基甲烷磺酸酯，55a(10.5 g，18.11 mmol)的無水DMF(200 ml)溶液中。於80℃，攪拌下將棕色溶液加熱1小時。將濃稠棕色懸浮液傾入水中及藉由EtOAc(3×100 ml)萃取。乾燥合併之有機相(MgSO₄)，過濾及減壓濃縮。藉由矽膠層析(0-30% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到6.8 g呈淺棕色固體形式之所需產物，56a：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.99 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.21 (dd, J=13.8, 2.3 Hz, 1H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.02 (s, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水 5分鐘，0.9% FA) m/z 560.99 (M+H) RT=4.14分鐘。

(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸(57a)

將H₂O₂(34.2 ml，30%溶液，0.3 mol)加入冷(0℃)甲酸溶液(103.4 ml，2.7 mol)中。於0℃下將溶液攪拌1小時。逐滴添加(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基硫代乙酸酯56a(6.7 g，12.0 mmol)的甲酸(20.0 ml)溶液。於室溫下將反應混合物攪拌2小時以得到黃色溶液。減壓移除溶劑以得到呈泡沫狀淺黃色固體形式之所需產物，其無需進一步純化即可使用：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.08 (d,

$J=10.0$ Hz, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.04(m, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% TFA, C18) m/z 566.0 (M+H) RT=2.66分鐘。

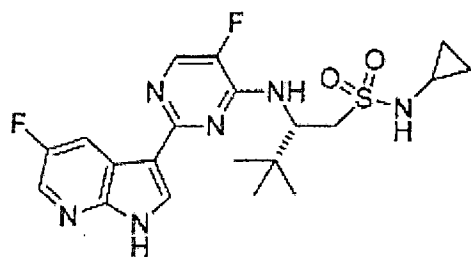
(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺醯氯(58a)

將草磺醯氯(3.5 ml, 38.7 mmol)加入(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺醯酸, 57a(7.3 g, 12.9 mmol)的二氯甲烷(130 ml)溶液中, 接著緩慢滴加DMF(2 ml)。於室溫下將黃色溶液攪拌1小時。減壓移除溶劑以得到8.4 g呈泡沫狀黃色固體形式之所需產物: LC/MS(60-90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 585.72 (M+H) RT=2.30分鐘。

(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-N,3,3-三甲基丁烷-1-磺醯胺(19)

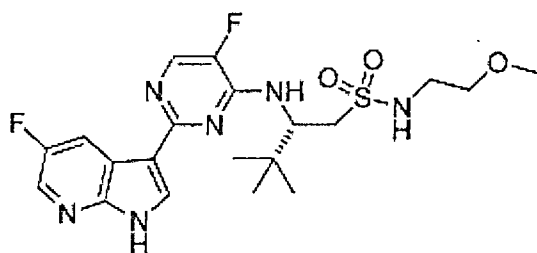
將甲胺(0.75 ml, 2 M溶液, 1.53 mmol)加入(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺醯氯, 58a(0.15 g, 0.26 mmol)的THF(1 ml)溶液中。於室溫下將溶液攪拌1小時及隨後減壓移除溶劑。將粗製磺醯胺溶於乙腈(3 ml)中及添加HCl(2 ml, 4 M二噁烷溶液)。於65°C下將混合物加熱3小時及隨後冷卻至室溫。減壓移除溶劑及藉由製備型HPLC層析(10-80% CH₃CN/水, 0.5% TFA, 15分鐘)純化所獲得之粗製殘餘物以得到26 mg呈白色固體形式之所需產物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.12 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.67 (brs, 1H), 4.93-4.78 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 0.99 (m, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 425.3 (M+H), RT=2.0分鐘。

以下化合物可依照以上針對化合物19所描述之製程之類似方式製備:



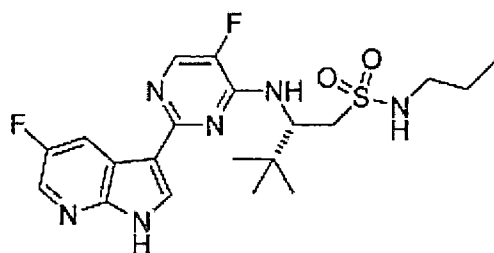
(S)-N-環丙基-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺醯胺(21)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (dd, $J=9.6, 2.5$ Hz, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.60-2.47 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.68-0.48 (m, 4H): LC/MS (10-90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 451.14 ($\text{M}+\text{H}$) $\text{RT}=2.2$ 分鐘。



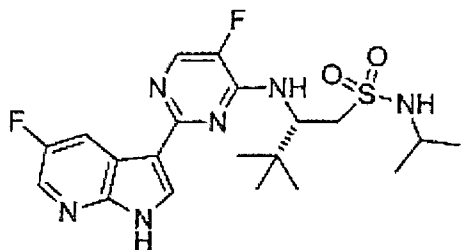
(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-N-(2-甲氧基乙基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺醯胺(35)

LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 469.28 ($\text{M}+\text{H}$) $\text{RT}=2.11$ 分鐘。



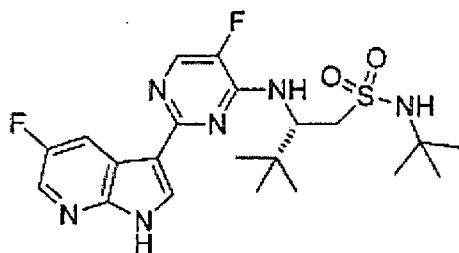
(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基-N-丙基丁烷-1-磺醯胺(34)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (s, 1H), 8.10 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.41 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.19-2.84 (m, 3H), 1.59-1.38 (m, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.84 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 453.44 ($\text{M}+\text{H}$) $\text{RT}=2.42$ 分鐘。



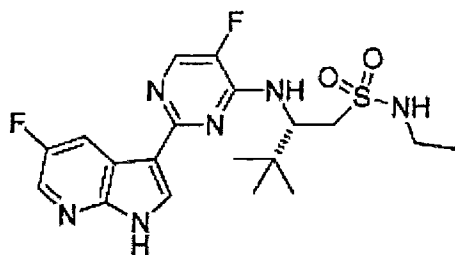
(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-N-異丙基-3,3-二甲基-N-丙基丁烷-1-磺醯胺(39)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 4.96 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J=13.0, 6.6$ Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.09-2.86 (m, 1H), 1.20 (d, $J=4.9$ Hz, 6H), 0.97 (s, 9H); LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 453.19 ($\text{M}+\text{H}$) $\text{RT}=2.22$ 分鐘。



(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-N-第三丁基-3,3-二甲基-N-丙基丁烷-1-磺醯胺(40)

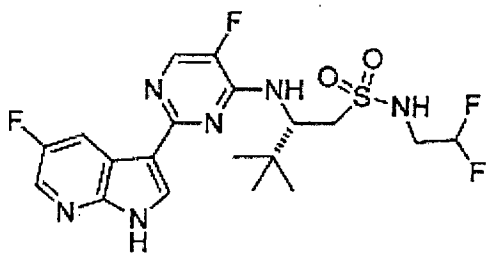
LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 467.20 ($\text{M}+\text{H}$) $\text{RT}=2.36$ 分鐘。



(S)-N-乙基-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺醯胺(33)

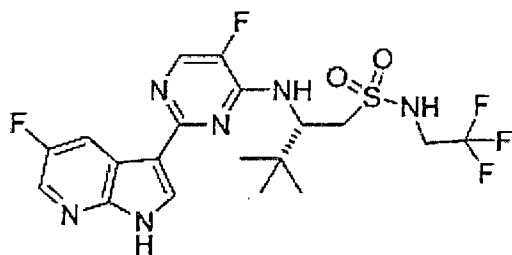
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (brs, 1H), 8.07 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 4.95 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18-2.96 (m, 3H), 1.35-1.12 (m, 3H), 0.90 (m, 9H);

LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 439.30 ($M+H$)
RT=2.25分鐘。



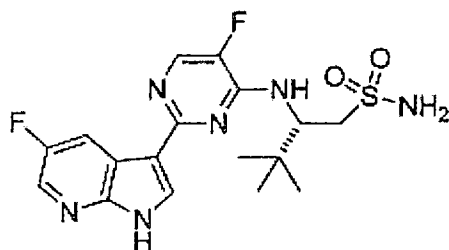
(S)-N-(2,2-二氟乙基)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺醯胺(57)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.87 (t, $J=54.9$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.68 (brs, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 0.94 (s, 9H); LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 475.23 ($M+H$) RT=2.26分鐘。



(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁烷-1-磺醯胺(58)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (dd, $J=9.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.07 (t, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.16-2.99 (m, 1H), 0.97-0.86 (m, 9H); LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 493.31 ($M+H$) $RT=2.37$ 分鐘。

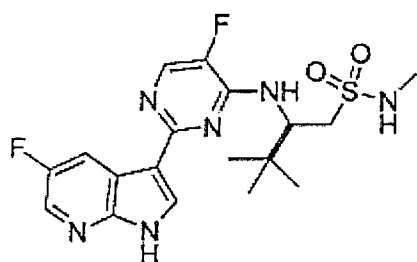


(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺醯胺(22)

將濃 NH_4OH (1.0 ml, 25.7 mmol)逐滴加入(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺醯氯58a(0.3 g, 0.5 mmol)的THF(3 ml)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌15分鐘, 獲得所需磺醯胺與磺酸之1:1混合物。減壓移除溶劑。藉由矽膠層析(0-70% EtOAc/己烷梯度)純化粗產物以得到93 mg呈泡沫固體形式之甲苯磺醯化磺醯胺中間物。

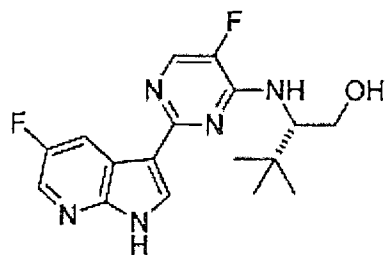
將該甲苯磺醯化磺醯胺(93 mg)溶於THF(10 ml)中及添加NaOMe溶液(0.15 ml, 25% MeOH溶液, 0.66 mmol)。於室溫下將所獲得之黃色溶

液攪拌15分鐘及隨後稀釋至飽和NH₄Cl水溶液(5 ml)中。減壓移除溶劑及將殘餘物溶於水(10 ml)中。藉由EtOAc(3×10 ml)萃取水層及乾燥(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。藉由HPLC製備型層析(10至80% CH₃CN/水，0.5% TFA，15分鐘)純化粗製殘餘物以得到40 mg呈白色固體形式之所需產物22：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65 (d, J=9.3, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (m, 2H), 5.28 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 1.10 (m, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA) m/z 411.0, 1.96 (M+H) RT=1.96分鐘。



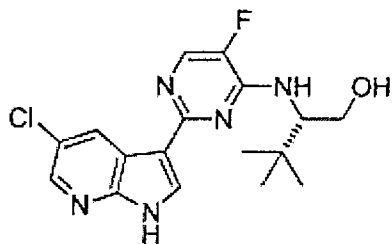
(R)-2-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-N,3,3-三甲基丁烷-1-磺醯胺(38)

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 8.55 (dd, J=10.0, 2.8 Hz, 1H), 8.29-8.23 (m, 1H), 8.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 4.88 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, J=10.5 Hz, 1H), 2.55 (t, J=5.6 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H); LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.11分鐘(M+H) 425.03。



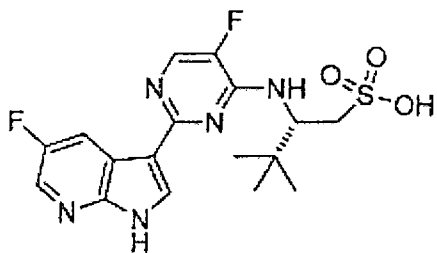
(S)-2-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁-1-醇(32)

醇32係依化合物70a之類似方式，利用相同去保護製程，自化合物54a開始合成：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.77 (brs, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.59 (brs, 1H), 4.36 (t, J=8.3 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 1.06 (s, 9H); LC/MS (10至90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA) m/z 348.13 (M+H) RT=1.83分鐘。



(S)-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁-1-醇(49)

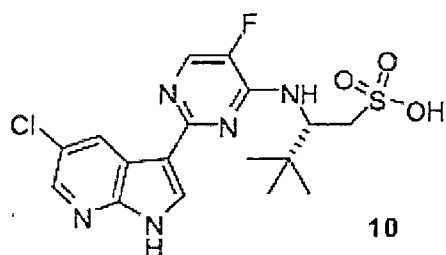
醇49係依類似於化合物32之方式合成：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.77 (brs, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.59 (brs, 1H), 4.36 (t, J=8.3 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 1.06 (s, 9H); LC/MS (10至90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA) m/z 348.13 (M+H) RT=1.83分鐘。



(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸(11)

磺酸11係依類似於下文描述之化合物25之方式，將化合物57a用作起始材料合成：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (dd, J=9.2, 2.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.16 (d, J=4.1 Hz, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 1.10 (d, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水，5

分鐘，0.9% TFA, C18) m/z 412.19 (M+H) 滯留時間=1.91分鐘。

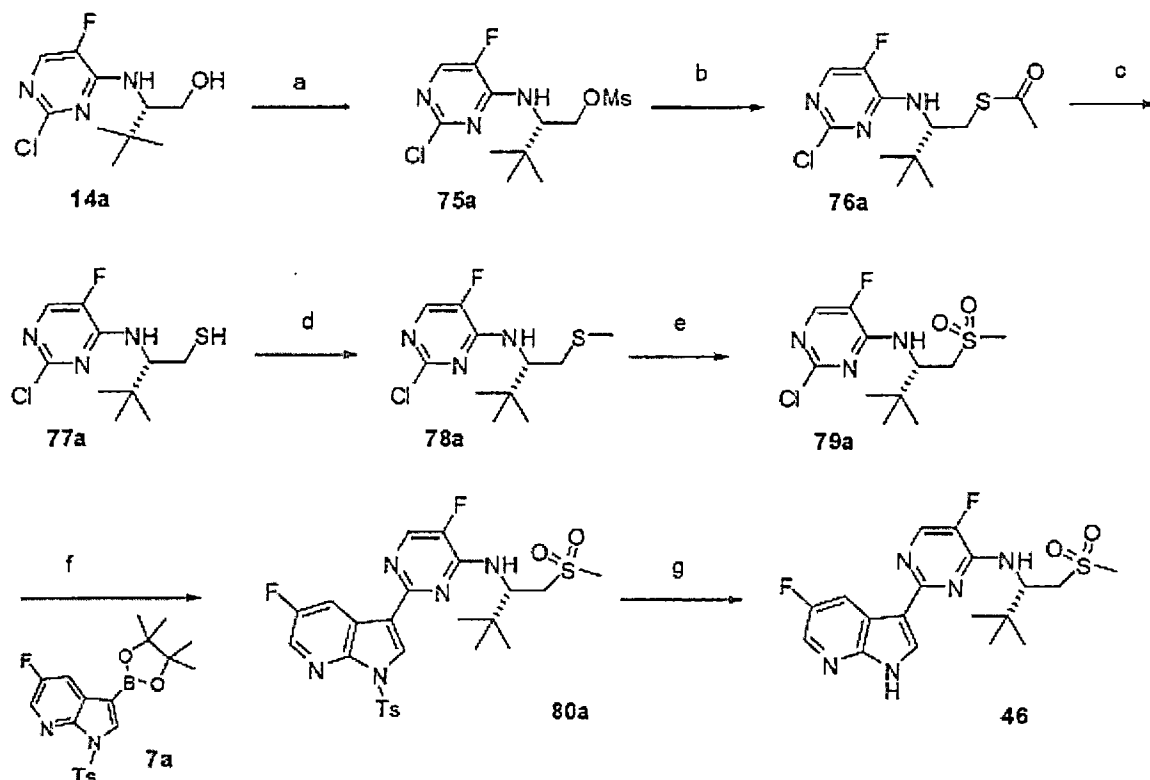


(S)-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸(10)

磺酸10係依類似於化合物11之方式，使用5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶替代硼酸酯7a作為起始材料而合成： ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (dd, $J=9.2, 2.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.16 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 1.10 (d, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水，5分鐘，0.9% TFA，C18) m/z 412.19 (M+H) 滯留時間=1.91分鐘。

化合物46之製備

合成方案11



(a) MsCl , CH_2Cl_2 ; (b) KOAc , DMF ; (c) NaOMe , MeOH ; (d) MeI , K_2CO_3 , 丙酮, 70°C ; (e) 發氧方, 水, MeOH , 3小時, RT ; (f) 5-氟-1-(對甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, K_3PO_4 , X-Phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 2-MeTHF, 水, 120°C , 3小時, 隨後 80°C , 1小時; (g) NaOMe , MeOH .

(S)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基甲磺酸酯(75a)

將甲磺酸氯(0.76 ml, 9.84 mmol)加入(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁-1-醇, 14a(1.95 g, 7.87 mmol)及三乙胺(1.37 ml, 9.84 mmol)的二氯甲烷(25 ml)冷(0°C)溶液中。於室溫下將溶液攪拌1小時。減壓移除溶劑及添加水(100 ml)及EtOAc(50 ml)。分離有機相, 乾燥(MgSO_4)及減壓濃縮以得到2.55 g呈淺黃色泡沫固體形式之所需產物: LC/MS(10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA, C4) m/z 326.99 ($\text{M}+\text{H}$) $\text{RT}=2.96$ 分鐘。

(S)-S-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基硫代乙酸酯(76a)

將硫代乙酸鉀(1.30 g, 11.51 mmol)加入(S)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-

基胺基)-3,3-二甲基丁基甲磺酸酯，75a(2.50 g，7.67 mmol)的無水DMF(50 ml)攪拌溶液中。於78℃，攪拌下將所獲得之棕色溶液加熱1小時。將棕色懸浮液傾入水中及藉由EtOAc(3×100 ml)萃取。乾燥合併之有機相(MgSO₄)，過濾及減壓濃縮。藉由矽膠層析(0至30% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到2.1 g呈淺棕色固體形式之化合物76a：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.21 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.95 (m, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA) m/z 306.02 (M+H) RT=3.32分鐘。

● (S)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁-1-硫醇(77a)

將NaOMe(1.457 ml，25% MeOH溶液，6.540 mmol)加入(S)-S-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基硫代乙酸酯，76a(1.00 g，3.27 mmol)的甲醇(20 ml)氮氣淨化溶液中及於室溫下將溶液攪拌1小時。真空濃縮反應混合物及將殘餘物溶於水(25 ml)中及藉由2 N HCl緩慢酸化以得到白色沉澱物，此藉由EtOAc萃取兩次。乾燥合併之有機相(MgSO₄)，過濾及減壓濃縮以得到0.85 g呈淺灰棕色固體形式之所需產物：LC/MS(10至90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA)m/z 264.92(M+H) RT=3.32分鐘。

● (S)-2-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲硫基)丁-2-基)-5-氟嘧啶-4-胺(78a)

將碘甲烷(0.82 ml，13.08 mmol)加入(S)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁-1-硫醇，77a(0.85 g，3.60 mmol)及K₂CO₃(2.26 g，16.35 mmol)的丙酮懸浮液中。於70℃下將懸浮液加熱1.30小時及隨後冷卻至室溫。過濾固體及減壓濃縮溶液。藉由矽膠層析(0至10% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到310 mg呈白色固體形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.21 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.95 (m, 9H); LC/MS

(60-90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA) m/z 278.29 (M+H) RT=1.35分鐘。

(S)-2-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲基磺醯基)丁-2-基)-5-氟嘧啶-4-胺(79a)

將發氧方(0.50 g, 0.81 mmol)加入(S)-2-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲基磺醯基)丁-2-基)-5-氟嘧啶-4-胺，78a(0.15 g, 0.54 mmol)的甲醇(10 ml)冷(0°C)溶液中。於室溫下將溶液攪拌3小時。真空濃縮溶液以得到白色殘餘物，將該殘餘物溶於水(10 ml)中。藉由EtOAc(3×10 ml)萃取水層。乾燥合併之有機相(MgSO₄)，過濾及真空濃縮以得到150 mg呈白色固體形式之所需產物：LC/MS(60至90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA) m/z 310.31(M+H)RT=2.60分鐘。

(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲基磺醯基)丁-2-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(80a)

藉由氮氣對(S)-2-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲基磺醯基)丁-2-基)-5-氟嘧啶-4-胺，79a(0.15 g, 0.48 mmol)、5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.24 g, 0.58 mmol)及K₃PO₄(0.25 g, 1.16 mmol)於2-甲基THF(5 ml)及水(1 ml)中之溶液淨化30分鐘。添加X-Phos(0.015 g, 0.031 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.007 g, 0.008 mmol)及於120°C下，於壓力小瓶中將反應混合物加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾及真空濃縮。將殘餘物溶於EtOAc(50 ml)中及藉由水清洗。乾燥有機層(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(0至40% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到210 mg呈白色泡沫固體形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54-8.43 (m, 2H), 8.24 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.99 (dt, J=20.3, 10.1 Hz, 2H), 3.37 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.07 (dt, J=31.3, 15.7 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.33 (d, J=19.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J=20.7 Hz, 9H); LC/MS (10至90% ACN/水，5

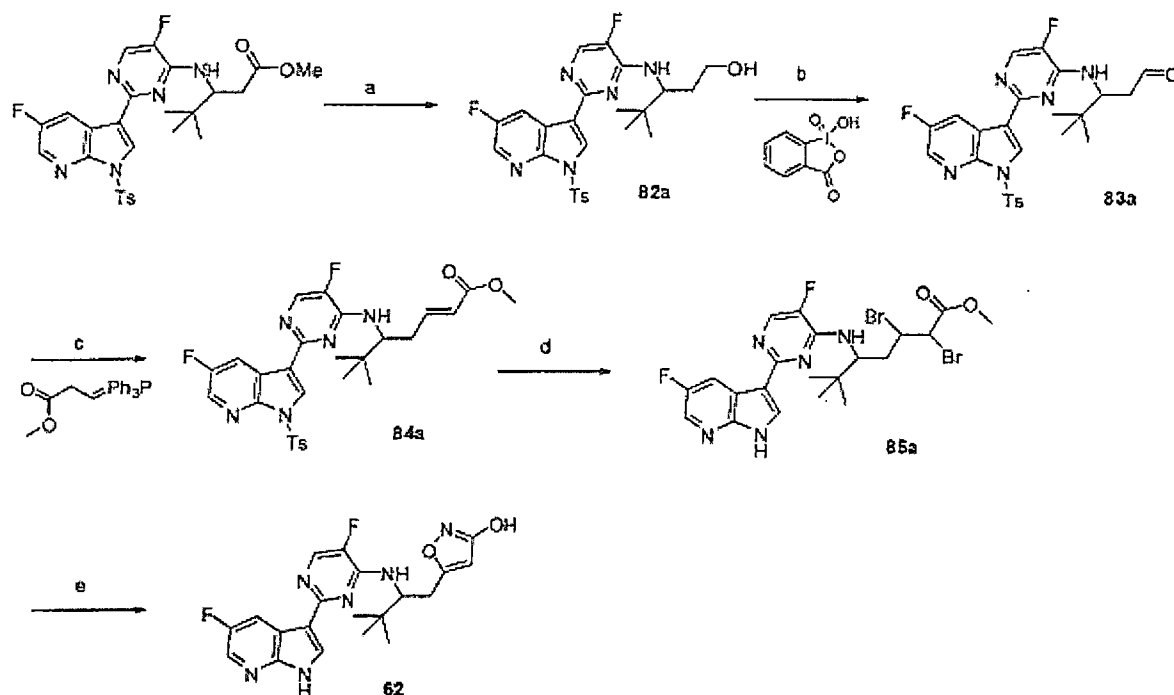
分鐘，0.9% FA，C4) m/z 564.20 (M+H) RT=3.70分鐘。

(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲基磺醯基)丁-2-基)-5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(46)

將NaOMe(0.33 ml，25% MeOH溶液，1.45 mmol)加入(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲基磺醯基)丁-2-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺，80a (0.21 g，0.37 mmol)的THF(10 ml)溶液中。於室溫下將溶液攪拌10分鐘，隨後稀釋至飽和NH₄Cl水溶液中。減壓移除溶劑及將殘餘物溶於水(10 ml)中。藉由EtOAc(3×10 ml)萃取水層，乾燥(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(0至10% MeOH/CH₂Cl₂梯度)純化產物以得到109 mg呈白色固體形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1H), 8.53 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 5.09-4.89 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.00 (s, 9H); LC/MS (10至90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA) m/z 410.19 (M+H) RT=2.03分鐘。

化合物62之製備

合成方案12



(a) LiBH₄, THF, 1 N HCl; (b) 2-碘氧基苯甲酸, THF, 回流;
 (c) 甲苯; (d) Br₂, HBr, AcOH, 65°C; (e) NaOH, 羟基脒, MeOH。
 (+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊-1-醇(82a)之形成

將硼氫化鋰(29.44 ml, 2 M溶液, 58.87 mmol)於30分鐘內逐滴加入消旋3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸甲酯(4.00 g, 7.36 mmol)的THF(160 ml)及MeOH(10 ml)冷(0°C)溶液中。使反應混合物緩慢升溫至室溫及隨後再冷卻至0°C。逐滴添加1 N HCl溶液(294 ml, 294 mmol)。將混合物攪拌15分鐘及隨後藉由二氯甲烷稀釋。分離相及再藉由二氯甲烷萃取水相。藉由飽和NaHCO₃水溶液及鹽水清洗合併之有機相, 乾燥(Na₂SO₄), 過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化所獲得之殘餘物以得到3.79 g所需產物。

(+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊醛(83a)之形成

將2-碘氧基苯甲酸(Ibx)(3.86 g, 6.21 mmol)加入消旋3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊-1-醇, 82a(1.60 g, 3.10 mmol)的THF(64 ml)溶液中。於氮氣氛圍下將反應混合物加熱至回流並保持30分鐘。將混合物冷卻至室溫後, 過濾固體。將飽和NaHCO₃水溶液加入濾液中及將兩相混合物攪拌30分鐘。藉由二氯甲烷進一步稀釋混合物及分離相。再藉由二氯甲烷萃取水層。乾燥合併之有機相(Na₂SO₄), 過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化所獲得之殘餘物以得到1.59 g所需產物。

5-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-6,6-二甲基庚-2-烯酸(+/-)-甲酯(84a)之形成

將2-(三苯基亞磷烷基)乙酸甲酯(0.300 g, 0.862 mmol)加入3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊醛, 83a(0.295 g, 0.574 mmol)的甲苯(5.9 ml)溶液中。於室溫下將混合物攪拌過夜及隨後直接於矽膠(EtOAc/己烷)上純化以得到278 mg所需產物: LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, RT=2.54分鐘(M+H) 584.12。

2,3-二溴-5-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-6,6-二甲基庚酸(+/-)-甲酯(85a)之形成

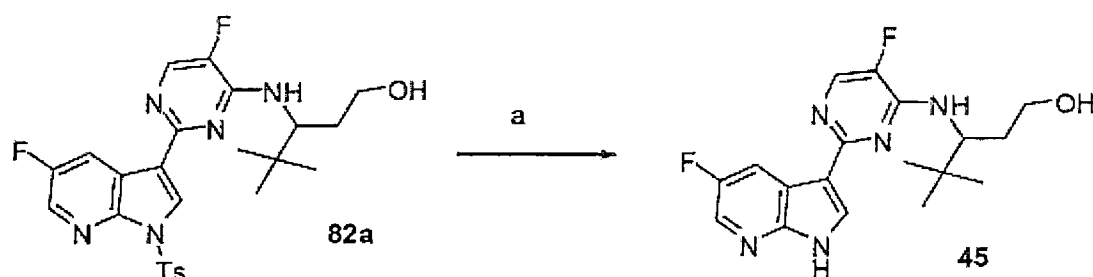
陸續將溴(0.099 g, 0.620 mmol)及HBr(0.085 ml, 5.6 M AcOH溶液)加入消旋5-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-6,6-二甲基庚-2-烯酸甲酯, 84a(0.278 g, 0.476 mmol)的乙酸(2.5 ml)溶液中。於65°C下將反應混合物加熱過夜。將混合物稀釋至二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液中。分離相及藉由二氯甲烷清洗水層。合併有機層及減壓移除溶劑。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化殘餘物以得到所需產物: LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, RT=3.00分鐘(M+H) 590.94。

(+/-)-5-(2-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁基)異噁唑-3-醇(62)之形成

將羥基脲(0.008 g, 0.100 mmol)加入NaOH(0.015 g)的水(0.410 ml)溶液中。將所獲得之混合物攪拌30分鐘，然後逐滴添加2,3-二溴-5-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-6,6-二甲基庚酸甲酯，85a(0.064 g, 0.110 mmol)的MeOH(0.150 ml)溶液。將溶液攪拌6小時，然後添加AcOH(0.031 ml)。藉由反相製備型HPLC純化殘餘物以得到所需產物：¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.57 (dd, $J=9.7$, 2.8 Hz, 1H), 8.16 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.03 (ddd, $J=27.4$, 15.4, 12.3 Hz, 2H), 1.10 (d, $J=3.3$ Hz, 11H)；LCMS 梯度 10-90%，0.1% 甲酸，5 分鐘，C18/ACN，RT=2.15 分鐘 (M+H) 416.04。

化合物45之製備

合成方案13



(a) LiOH，二噁烷，H₂O，100°C。

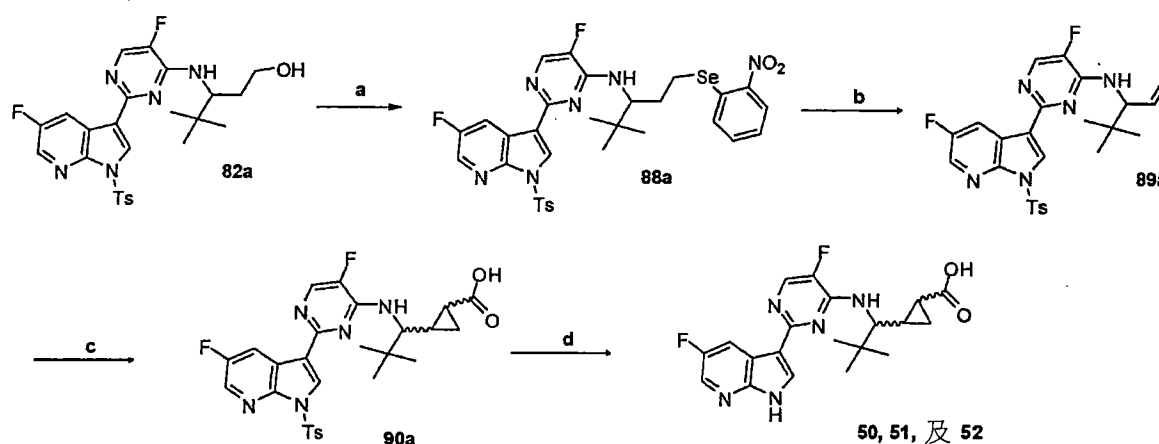
(+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊-1-醇(45)之形成

將LiOH(0.91 ml, 2 M溶液, 1.81 mmol)加入消旋3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊-1-醇，82a(0.187 g, 0.363 mmol)的二噁烷(4 ml)溶液中。於100°C下將反應混合物加熱2小時。藉由水(30 ml)稀釋混合物及藉由

EtOAc萃取兩次。藉由鹽水清洗合併之有機相，乾燥(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。藉由己烷清洗粗製殘餘物以得到76 mg所需產物：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.42 (s, 1H), 8.47 (dd, J=9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=11.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J=9.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.54 (td, J=11.4, 2.9 Hz, 1H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.40 (dd, J=14.0, 11.9 Hz, 1H), 0.96 (d, J=18.4 Hz, 9H), 0.90-0.73 (m, 1H); LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN, (M+H) 362。

化合物50、51及52之製備

合成方案14



(a) 2-硝基苯基硒氰酸酯，Bu₃P，THF；(b) mCPBA，CHCl₃；(c) Rh₂(OAc)₄，N₂CH₂CO₂Et，CH₂Cl₂；(d) LiOH，二噁烷，H₂O。

(+/-)-N-(4,4-二甲基-1-((2-硝基苯基)硒基)戊-3-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(88a)之形成

將三丁基磷(0.792 ml，3.180 mmol)加入消旋3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(對甲磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]-4,4-二甲基戊-1-醇，82a(1.093 g，2.120 mmol)及(2-硝基苯基)硒氰酸酯(0.722 g，

3.180 mmol)的THF(8 ml)溶液中。將反應混合物攪拌過夜及隨後減壓濃縮。藉由矽膠(0至100% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到1.20 g所需產物。

(+/-)-N-(4,4-二甲基戊-1-烯-3-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(89a)之形成

將mCPBA(0.40 g, 77%, 1.79 mmol)加入消旋N-(4,4-二甲基-1-((2-硝基苯基)磺基)戊-3-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺, 88a(1.01 g, 1.45 mmol)的氯仿(15 ml)冷(0°C)溶液中。於室溫下攪拌1小時後, 藉由二氯甲烷(100 ml)稀釋混合物及藉由碳酸氫鈉水溶液清洗所獲得之溶液。乾燥有機相(MgSO₄), 過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(0至100% EtOAc/己烷)純化粗製殘餘物以得到623 mg所需產物: LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, (M+H) 496.76。

2-(1-((5-氟-2-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基丙基)環戊烷甲酸(50、51及52)之形成

將2-重氮乙酸乙酯(0.181 g, 0.166 ml, 1.582 mmol)的2 ml二氯甲烷溶液於30分鐘內逐滴加入消旋N-(4,4-二甲基戊-1-烯-3-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺, 89a(0.105 g, 0.211 mmol)及乙酸銻(II)(0.019 g, 0.042 mmol)的二氯甲烷(6.2 ml)溶液中。添加Pd(OAc)₂(0.019 g, 0.042 mmol)的二氯甲烷(2 ml)溶液, 接著逐滴添加2-重氮乙酸乙酯(0.181 g, 0.166 ml, 1.582 mmol)的二氯甲烷(2 ml)溶液。將反應攪拌過夜及真空濃縮溶劑。藉由矽膠層析(0至100% EtOAc/己烷梯度)純化所獲得之粗製殘餘物以得到非對映異構酯90a之消旋混合物。將酯混合物溶於二噁烷(2 ml)及2 N LiOH(1 ml)中。於100°C下加熱2小時及冷卻至室溫後, 藉由2 N HCl將混合物酸化至pH 6.5。藉由EtOAc萃取水相兩次及藉由二氯甲烷萃取一次。乾

燥合併之有機相(MgSO₄)，過濾及減壓濃縮。對粗製殘餘物實施矽膠層析(0-20% MeOH/EtOAc梯度)以單離非對映異構酸混合物，透過製備型HPLC (CH₃CN/H₂O-TFA改質劑)進一步純化以得到3種非對映異構體。將非對映異構體中之兩者51及52單離成單純各非對映異構體。將第三非對映異構體50單離成非對映異構體之混合物。所有三種非對映異構體顯示相同LCMS：LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，(M+H) 402.45。

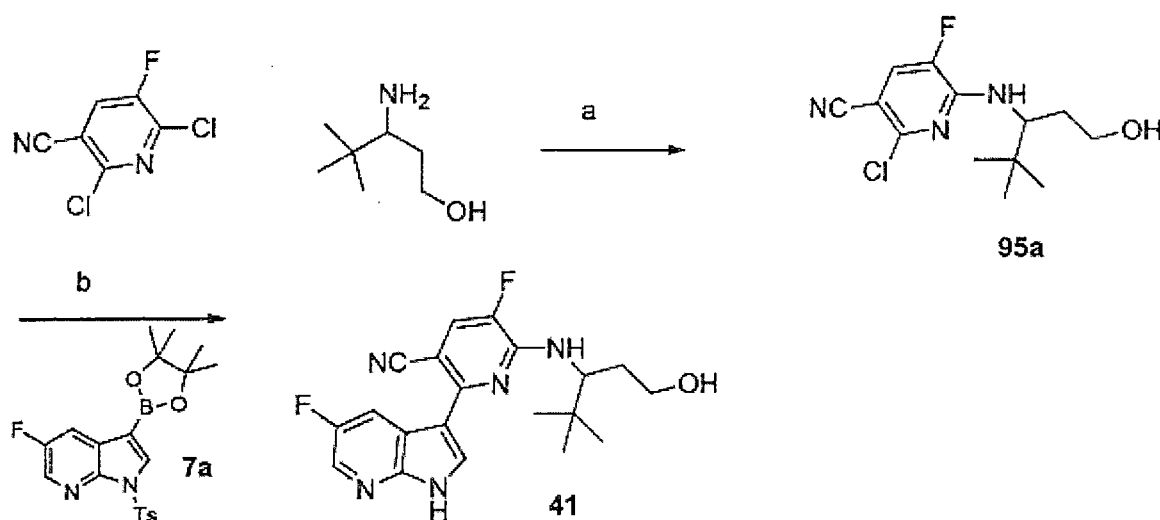
第1溶離份-具有在1.8、1.9、2.06及2.16分鐘處之4個峰之非對映異構體混合物，含有50；

第2溶離份-在2.06分鐘處之單峰-(51)

第3溶離份-在2.16分鐘處之單峰-(52)

化合物41之製備

合成方案15



(a) ⁱPr₂NEt，EtOH，75 °C；(b) Pd₂(dba)₃，XPhos，K₃PO₄，THF，H₂O，135 °C，微波。

(+/-)-2-氯-5-氟-6-(1-羥基-4,4-二甲基戊-3-基胺基)吡啶-3-甲腈(95a)之形成

將消旋2,6-二氯-5-氟-吡啶-3-甲腈(1.65 g，8.64 mmol)及5 ml

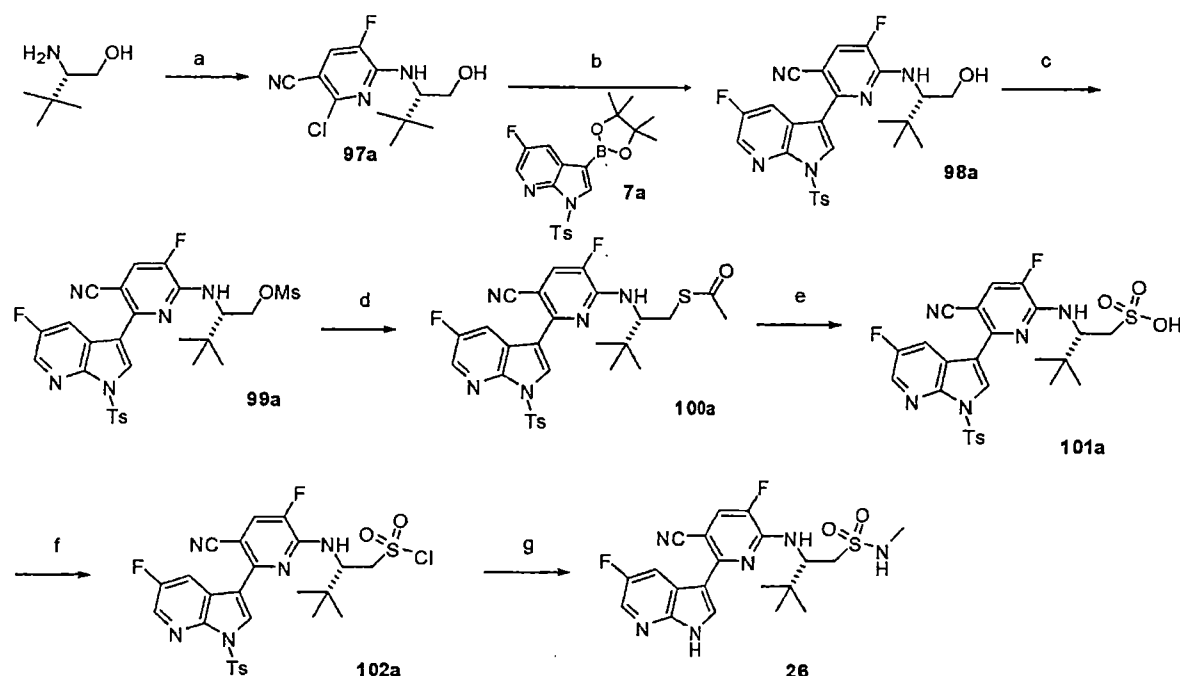
N,N-二異丙基乙胺加入3-胺基-4,4-二甲基戊-1-醇(2.00 g, 8.64 mmol)的乙醇(20 ml)溶液中。於75°C下將溶液攪拌12小時及真空濃縮。藉由矽膠層析(二氯甲烷)純化殘餘物，獲得2.2 g 2-氯-5-氟-6-(1-羥基-4,4-二甲基戊-3-基胺基)吡啶-3-甲腈，95a：LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=3.02分鐘(M+H) 286.16。

(+/-)-5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-(1-羥基-4,4-二甲基戊-3-基胺基)吡啶-3-甲腈(41)之形成

將磷酸鉀(0.45 g)的3 ml水溶液加入2-氯-5-氟-6-(1-羥基-4,4-二甲基戊-3-基胺基)吡啶-3-甲腈，95a(0.20 g, 0.70 mmol)及5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，7a(0.44 g, 1.05 mmol)的THF(15 ml)消旋溶液中。於氮氣流下使所獲得之混合物脫氣15分鐘。隨後將X-Phos(0.03 g, 0.07 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.02 g, 0.04 mmol)加入混合物中。藉由微波照射使反應升溫至135°C並維持15分鐘及隨後萃取至EtOAc(3×15 ml)對水中。合併有機層及真空濃縮成深色油，將該油再溶於20 ml THF中。將5 ml 2-N LiOH加入該溶液中及使反應升溫至65°C並維持12小時及隨後真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc)純化所獲得之殘餘物以得到108 mg呈黃色固體形式之所需產物41：¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12.40 (s, H), 8.63 (dd, J=2.8, 10.1 Hz, H), 8.37-8.32 (m, H), 7.83 (d, J=11.4 Hz, H), 7.31 (d, J=9.7 Hz, H), 4.56-4.50 (m, H), 4.41 (dd, J=4.1, 5.2 Hz, H), 3.69 (s, H), 3.57 (s, H), 3.49 (t, J=6.6 Hz, H), 3.48 (s, H), 3.36-3.28 (m, H), 2.50 (qn, J=1.8 Hz, H), 1.86-1.67 (m, 2 H), 1.21 (dd, J=7.0, 16.1 Hz, H)及0.94 (s, 9 H) ppm; LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=3.09分鐘(M+H) 386.39。

化合物11、24、25、26、27、28、29、30及31之製備

合成方案16



(a) 2-氯-5,6-二氟吡啶-3-甲腈， $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ，THF，MeOH，95℃；

(b) 5-氟-1-(對甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a， K_3PO_4 ，X-Phos， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，2-Me THF，水，120℃；(c) MsCl ， CH_2Cl_2 ；(d) KOAc ，DMF，80℃；(e) 30% H_2O_2 ， HCOOH ；(f) $(\text{COCl})_2$ ，DMF， CH_2Cl_2 (g) i. 胺，THF；ii. 4 M HCl ， CH_3CN ，65℃。

(S)-2-氯-5-氟-6-((1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)胺基)菸鹼腈(97a)

將2-氯-5,6-二氟吡啶-3-甲腈(6.52 g，34.13 mmol)、(2S)-2-胺基-3,3-二甲基-丁-1-醇(4.00 g，34.13 mmol)及三乙胺(9.51 ml，68.26 mmol)於 CH_3CN (50 ml)及THF(50 ml)中之混合物於80℃下加熱4小時。將混合物冷卻至室溫及減壓蒸發溶劑。藉由矽膠層析(0-60% EtOAc/己烷梯度)純化粗產物以得到6.7 g呈灰白色固體形式之所需產物： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.74-3.51 (m, 1H), 0.92 (s, 9H); LC/MS (60-90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA) m/z 272.02 (M+H)，滯留時間1.02分鐘。

(S)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-((1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)胺基)菸鹼腈(98a)

藉由氮氣對5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a(1.84 g, 4.42 mmol)、(S)-2-氯-5-氟-6-((1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)胺基)菸鹼腈，97a(1.00 g, 3.68 mmol)及K₃PO₄(2.40 g, 11.22 mmol)於2-甲基-THF(12 ml)及水(2 ml)中之溶液淨化30分鐘。添加X-Phos(0.14 g, 0.294 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.07 g, 0.07 mmol)及於120℃下於壓力小瓶中將反應混合物加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾及真空過濾。將殘餘物溶於EtOAc(50 ml)中及藉由水清洗。乾燥有機層(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(0至40% EtOAc/己烷梯度)純化粗產物以得到1.88 g 泡沫固體：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J=12 Hz, 2H), 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.26(s, 9H); LC/MS (60至90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA，C4) m/z 526.49 (M+H)，滯留時間=1.83分鐘。

(S)-2-((5-氟基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)胺基)-3,3-二甲基丁基甲磺酸酯(99a)

將甲磺醯氯(0.69 ml, 8.96 mmol)加入(S)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-((1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)胺基)菸鹼腈，98a(3.77 g, 7.17 mmol)及三乙胺(1.25 ml, 8.96 mmol)的二氯甲烷(75 ml)冷(0℃)溶液中。於室溫下將溶液攪拌1小時。減壓移除溶劑及添加水(100 ml)及EtOAc(200 ml)。分離有機相，乾燥(MgSO₄)，過濾及減壓濃縮以得到4.22 g呈黃色泡沫固體形式之所需產物，該產物無需進一步純化即可使用：LC/MS (60至90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA，C4) m/z 604.45 (M+H)滯留時間=2.03分鐘。

(S)-2-(5-氟基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-3,3-二甲基丁基乙硫醇酯(100a)

將硫代乙酸鉀(1.2 g, 10.5 mmol)加入(S)-2-((5-氟基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)胺基)-3,3-二甲基丁基甲磺酸酯, 99a(4.22 g, 6.99 mmol)的無水DMF(90 ml)溶液中。於80℃, 攪拌下將棕色溶液加熱1小時。將黏稠棕色懸浮液傾入水中及藉由EtOAc(3×100 ml)萃取。乾燥有機層(MgSO₄), 過濾及減壓濃縮。藉由矽膠層析(0至30% EtOAc/己烷梯度)純化粗產物以得到6.8 g呈淺棕色固體形式之所需產物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.28 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J=10.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.11 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.19 (dd, J=14.0, 3.0 Hz, 1H), 3.03 (dt, J=13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (m, 3H), 10.97(s, 9H); LC/MS (60至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 584.0 (M+H)滯留時間=2.66分鐘。

(S)-2-(5-氟基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-3,3-二甲基丁-1-磺酸(101a)

將H₂O₂(7.35 ml 30%溶液, 71.96 mmol)加入甲酸(22.2 ml, 588.5 mmol)冷(0℃)溶液中。於0℃下, 將混合物攪拌1小時。將(S)-S-2-(5-氟基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-3,3-二甲基丁基乙硫醇酯99a(1.5 g, 2.57 mmol)的甲酸(5 ml)溶液逐滴加入反應混合物中。於室溫下將所獲得之溶液攪拌2小時。減壓移除溶劑。獲得1.72 g呈淺黃色泡沫固體形式之所需磺酸: LC/MS(10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA)m/z 586(M+H)滯留時間=3.95分鐘。

(S)-2-(5-氟基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-3,3-二甲基丁-1-磺醯氯(102a)

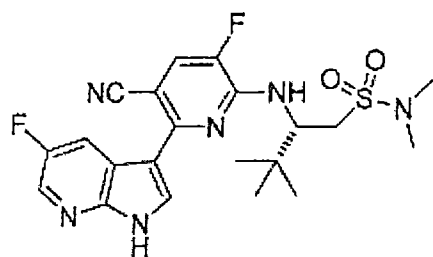
將乙二醯氯(0.68 ml, 7.63 mmol)逐滴加入(S)-2-(5-氟基-3-氟-6-

(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-3,3-二甲基丁-1-磺酸，101a(1.5 g, 2.54 mmol)及DMF(0.5 ml)的二氯甲烷(30 ml)溶液中。於室溫下將溶液攪拌1小時。減壓移除溶劑以得到1.6 g呈黃色固體形式之所需產物：LC/MS(60-90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA)m/z 608 (M+H)滯留時間=2.40分鐘。

(S)-2-(5-氟基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2基胺基)-N,3,3-三甲基丁-1-磺醯胺(26)

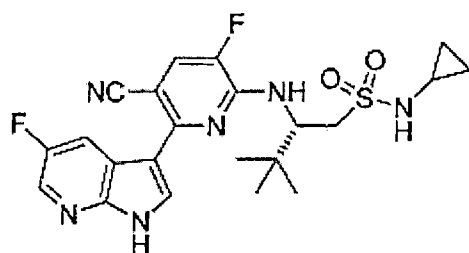
將甲胺(0.41 ml 2 M溶液，0.82 mmol)加入(S)-2-(5-氟基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2基胺基)-3,3-二甲基丁-1-磺醯氯，102a(0.10 g, 0.16 mmol)的THF(1 ml)溶液中。於室溫下將溶液攪拌1小時及減壓移除溶劑。將粗製磺醯胺溶於CH₃CN(3 ml)中及添加HCl(2 ml 4 M二噁烷溶液)。於65℃下將反應混合物加熱3小時及隨後冷卻至室溫。減壓移除溶劑及藉由製備型HPLC層析(10至80% CH₃CN/水，0.5% TFA，15分鐘)純化所獲得之殘餘物以得到26 mg呈白色固體形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (s, 1H); 8.45-8.33 (m, 1H), 8.17 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (d, J=10.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.90 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.04 (dd, J=15.0, 10.5 Hz, 1H), 2.67 (d, J=5.0 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H); LC/MS (10至90% ACN/水，5分鐘，0.9% FA) m/z 449.22 (M+H)滯留時間=2.97分鐘。

以下化合物可依照以上針對化合物26所描述之製程之類似方式製備：



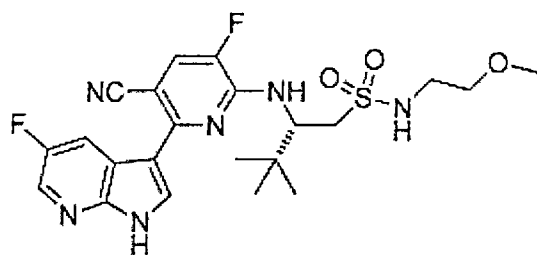
(S)-2-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基胺基)-N,N,3,3-四甲基丁-1-磺醯胺(27)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (dd, $J=9.7, 2.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 5.12 (brs, 1H), 4.97 (brs, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 0.95 (m, 9H); LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 463.49 ($\text{M}+\text{H}$) 滯留時間=3.12分鐘。



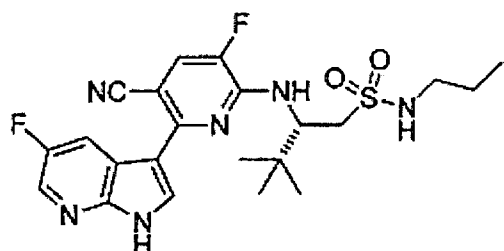
(S)-2-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基胺基)-N-環丙基-3,3-二甲基丁-1-磺醯胺(28)

LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 475.0 ($\text{M}+\text{H}$) 滯留時間=3.12分鐘。



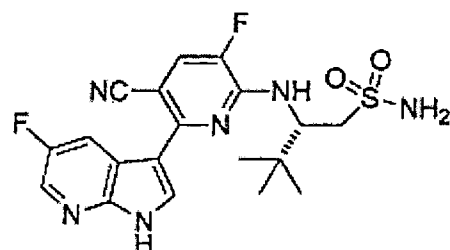
(S)-2-((5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)胺基)-N-(2-甲氧基乙基)-3,3-二甲基丁-1-磺醯胺(29)

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.71 (dd, $J=9.7, 2.6$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.57 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.32 (m, 5H), 3.15 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 1.03 (s, 9H); LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 493.50 ($M+H$) 滯留時間=3.05分鐘。



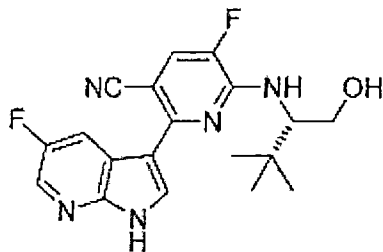
(S)-2-(((5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)胺基)-3,3-二甲基-N-丙基丁-1-磺醯胺(31)

LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 477.65 ($M+H$) 滯留時間=3.27分鐘。



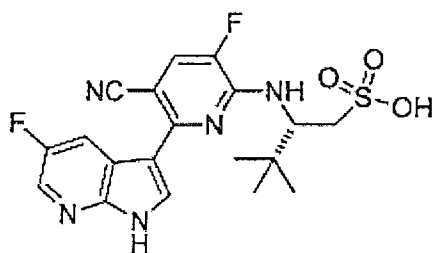
(S)-2-(((5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)胺基)-3,3-二甲基丁-1-磺醯胺(30)

LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% FA) m/z 435.46 ($M+H$) 滯留時間=2.80分鐘。



(S)-5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-((1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)胺基)菸鹼腈(24)

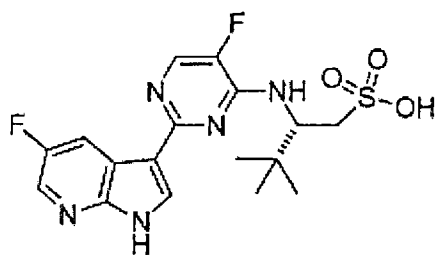
醇24係依類似於化合物32之方式，利用相同去保護製程，自化合物98a開始合成：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (brs, 1H), 8.25 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.23 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.20 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.41 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.82-3.58 (m, 1H), 0.99 (d, J=19.5 Hz, 9H)。



(S)-2-(5-氟基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基胺基)-3,3-二甲基丁-1-磺酸(25)

將HCl(2 ml 4 M二噁烷溶液)加入(S)-2-((5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲
 苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)胺基)-3,3-二甲基丁
 1-磺酸，101a(0.12 g，0.21 mmol)的CH₃CN(5 ml)溶液中。於100℃下
 於壓力小瓶中將反應混合物加熱18小時及隨後冷卻至室溫。減壓移除
 溶劑及藉由製備型HPLC層析(10至80% CH₃CN/水，0.5% TFA，15分
 鐘)純化產物以得到42 mg呈灰白色固體形式之所需產物：¹H NMR
 (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (dd, J=9.2, 2.6 Hz, 1H), 8.22 (d,
 J=5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 3H), 1.10 (s,

9H); LC/MS (10-90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% TFA, C18) m/z 449.22 (M+H)。

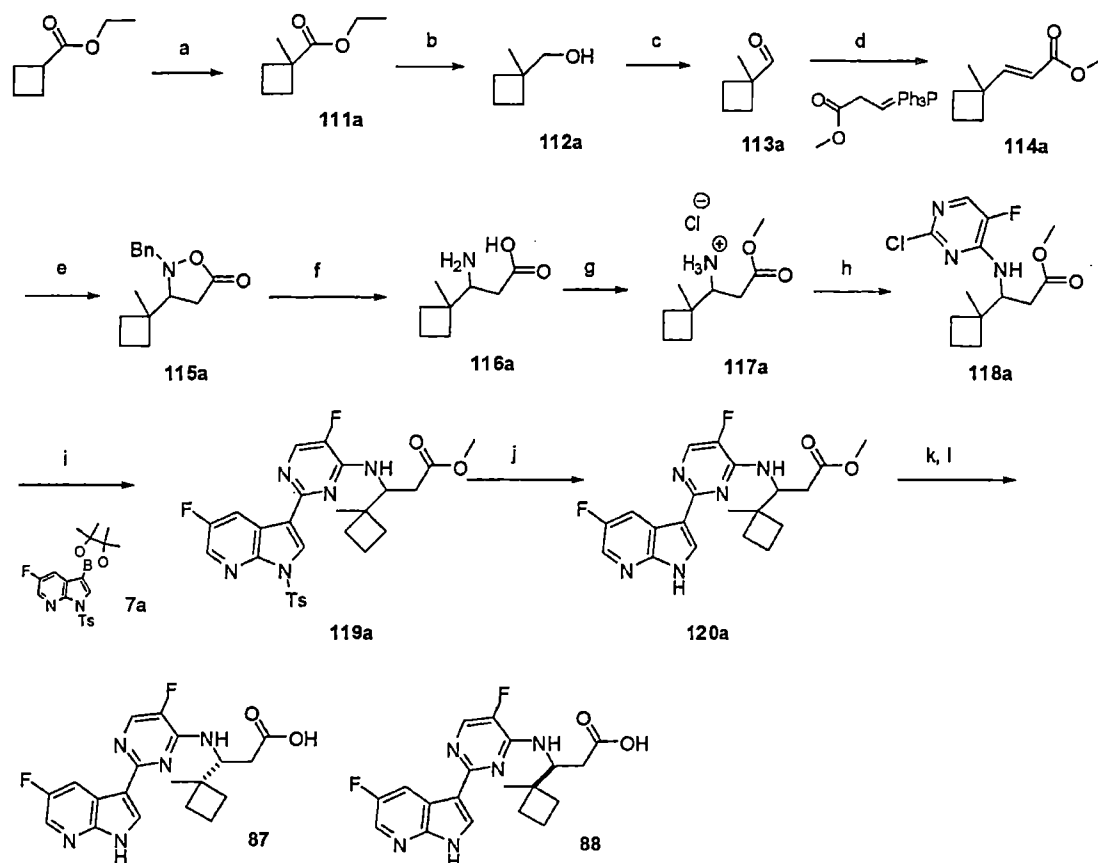


(S)-2-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁-1-磺酸(11)

磺酸11係依照類似於化合物30之方式, 利用化合物57a合成: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (dd, $J=9.2, 2.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.16 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 1.10 (d, 9H); LC/MS (10至90% ACN/水, 5分鐘, 0.9% TFA, C18) m/z 412.19 (M+H)滯留時間=1.91分鐘。

化合物62、87及88之製備

合成方案17



(a) LDA, MeI, THF; (b) LiAlH₄, 醚; (c) PCC, CH₂Cl₂; (d) 2-(三苯基亞磷烷基)乙酸酯, CH₂Cl₂; (e) N-苄基羥基胺-HCl, CH₂Cl₂; (f) H₂, Pd/C, MeOH; (g) AcCl, MeOH, 回流; (h) 2,4-二氯-5-氟嘧啶, Et₃N, EtOH, THF, 55°C; (i) 5-氟-1-(對甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, Pd₂(dba)₃, XPhos, K₃PO₄, 2-MeTHF, H₂O, 115°C; (j) HCl, 二噁烷, 乙腈, 65°C; (k) LiOH, THF, H₂O, 50°C。

1-甲基環丁烷甲酸乙酯(111a)之形成

將環丁烷甲酸乙酯(20.0 g, 156.0 mmol)的THF(160 ml)溶液逐滴加入LDA(164 mmol 2 M溶液)的THF(40 ml)冷(-78°C)溶液中。使溶液升溫至0°C及隨後再冷卻至-40°C，然後添加碘甲烷(10.2 ml, 163.8 mmol)。使溶液緩慢升溫至室溫及攪拌過夜。藉由飽和氯化銨水溶液淬冷反應及添加醚。分離層及藉由醚清洗水層。藉由1 N HCl清洗合

併之有機層，隨後藉由 MgSO_4 乾燥。藉由蒸餾純化產物： ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.20-4.05 (m, 2H), 2.57-2.33 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (tt, $J=7.1, 1.5$ Hz, 3H)。

(1-甲基環丁基)甲醇(112a)之形成

將氫化鋁鋇(2.1 g, 59.4 mmol)懸浮於醚(150 ml)中及冷卻至 0°C 。將1-甲基環丁烷甲酸乙酯，111a(13.0 g, 91.4 mmol)的醚(60 ml)溶液逐滴加入 LiAlH_4 懸浮液中。於冰浴中將混合物攪拌2小時，隨後藉由1 N HCl緩慢淬冷。分離層及藉由醚清洗水層。藉由鹽水清洗合併之有機層及藉由緩和氮氣流移除揮發性物質以得到所需產物，該產物無需進一步純化即可使用： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.54-3.39 (m, 4H), 1.99-1.74 (m, 8H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.46-1.18 (m, 3H), 1.13 (d, $J=1.7$ Hz, 6H)。

1-甲基環丁烷甲醛(113a)及3-(1-甲基環丁基)丙烯酸甲酯(114a)之形成

將(1-甲基環丁基)甲醇112a(1.00 g, 9.98 mmol)的二氯甲烷(25 ml)溶液加入PCC(2.69 g, 12.50 mmol)及矽藻土(2.70 g)的二氯甲烷(25 ml)懸浮液中。將反應混合物攪拌2小時及矽膠墊過濾(藉由二氯甲烷溶離)。藉由氮氣流移除溶劑直至體積為約20 ml。一次性添加2-(三苯基亞磷烷基)乙酸酯(0.98 g, 10.00 mmol)及將混合物攪拌7小時。減壓移除揮發性物質及添加10%己烷/醚溶液。濾去所生成之固體及丟棄。將所獲得之溶液直接傾倒至矽膠上及藉由EtOAc/己烷溶離以得到所需產物： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J=15.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.21-4.00 (m, 2H), 2.12-1.73 (m, 7H), 1.29-1.17 (m, 6H)。

(+/-)-2-苄基-3-(1-甲基環丁基)異噁唑啉-5-酮(115a)之形成

將N-苄基羥基胺(鹽酸)(0.28 g, 1.80 mmol)及三乙胺(0.28 ml, 2.00 mmol)加入3-(1-甲基環丁基)丙烯酸甲酯，114a(0.26 g, 1.50

mmol)的二氯甲烷(9.5 ml)溶液中。於50℃下將反應混合物攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫及藉由二氯甲烷及水稀釋混合物。藉由相分離器分離層及藉由二氯甲烷清洗水層。合併有機層及減壓移除揮發性物質。於矽膠(EtOAc/己烷)上純化殘餘物以得到呈消旋混合物形式之所需產物：LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=1.47分鐘(M+H) 246.10。

(+/-)-3-胺基-3-(1-甲基環丁基)丙酸(116a)之形成

於50 psi氫氣下，於50 mg氫氧化鈹觸媒存在下將消旋2-苄基-3-(1-甲基環丁基)異噁唑啉-5-酮，115a(0.18 g，1.28 mmol)的MeOH(2.9 ml)溶液振盪過夜。使混合物矽藻土過濾及減壓移除揮發性物質以得到所需產物，該產物無需進一步純化即可使用：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.42 (dd, J=11.0, 1.9 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J=27.8, 16.7, 6.5 Hz, 2H), 1.86 (dddd, J=36.9, 26.3, 11.2, 7.6 Hz, 6H), 1.18 (s, 3H)。

3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-甲基環丁基)丙酸(+/-)-甲酯(118a)之形成

將消旋3-胺基-3-(1-甲基環丁基)丙酸，116a(2.3 g，14.4 mmol)溶於甲醇(104 ml)中。將溶液於冰浴中冷卻及逐滴添加乙醯氯(5.6 g，71.9 mmol)(溫度維持<10℃)。將反應混合物加熱至65℃及於彼溫度下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫及隨後藉由甲苯沖洗以移除揮發性物質。粗製消旋氯化3-甲氧基-1-(1-甲基環丁基)-3-側氧基丙-1-胺鎗117a無需進一步純化即可使用。

將消旋氯化3-甲氧基-1-(1-甲基環丁基)-3-側氧基丙-1-胺鎗117a(3.3 g，15.9 mmol)溶於59 ml THF與6.6 ml EtOH之混合物中及將溶液於冰浴中冷卻。添加2,4-二氯-5-氟-嘧啶(2.9 g，18.0 mmol)，接著逐滴添加三乙胺(5.1 g，51.0 mmol)。於55℃下將反應混合物攪拌17小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後添加水及二氯甲烷。分離相

及藉由二氯甲烷清洗水層。合併有機層及藉由鹽水清洗。移除溶劑及藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化殘餘物以得到所需產物：LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=3.23分鐘(M+H) 302.35。

3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-甲基環丁基)丙酸(+/-)-甲酯(119a)之形成

藉由氮氣對5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a(3.31 g，7.95 mmol)、消旋3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-甲基環丁基)丙酸甲酯，118a(2.00 g，6.63 mmol)及K₃PO₄(4.22 g，20.00 mmol)於2-MeTHF(253 ml)及水(56 ml)中之溶液淨化0.75小時。添加XPhos(0.38 g，0.80 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.15 g，0.17 mmol)及於115°C下於密封管中將反應混合物攪拌2小時。冷卻反應混合物及移除水相。使有機相矽藻土墊過濾及將混合物濃縮至乾。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化殘餘物以得到所需產物：LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.32分鐘(M+H) 556.44。

3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-甲基環丁基)丙酸(+/-)-甲酯(120a)之形成

將HCl(26 ml 4 N二噁烷溶液)加入3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-甲基環丁基)丙酸甲酯，119a(3.3 g，5.9 mmol)的乙腈(25 ml)消旋溶液中。將反應混合物加熱至65°C並維持4小時。將溶液冷卻至室溫及減壓移除溶劑。藉由乙腈沖洗混合物，然後添加碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯。分離相及藉由乙酸乙酯清洗水層。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化所獲得之殘餘物以得到所需產物：LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.34分

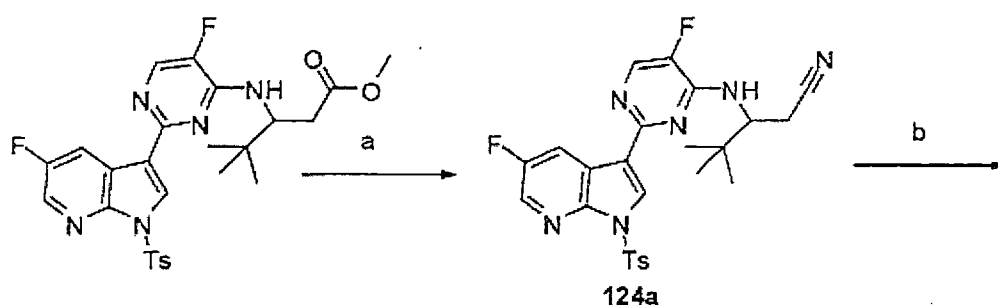
鐘(M+H) 403.11。

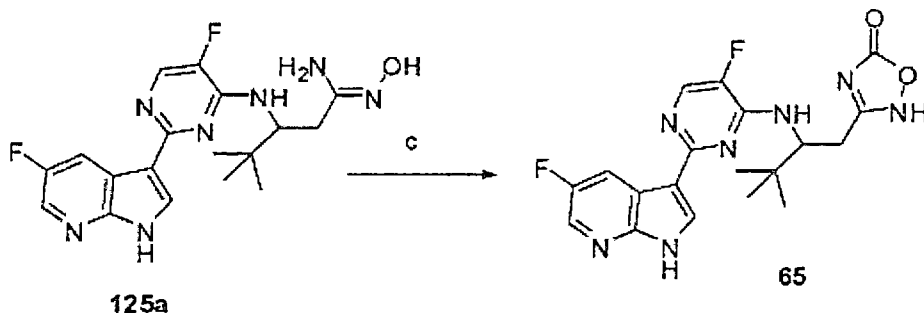
3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-甲基環丁基)丙酸(87及88)之形成

將1 N LiOH水溶液(13.1 ml)加入3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-甲基環丁基)丙酸甲酯(11)(1.75 g, 4.36 mmol)的THF(25 ml)溶液中。將混合物加熱至50℃並維持3.5小時。將反應混合物冷卻至室溫及藉由水稀釋。減壓移除THF及隨後藉由己烷沖洗殘餘物兩次。添加醚及分離層(丟棄醚層)。藉由1 N HCl將pH調節至5.5及過濾所獲得之固體及藉由水清洗。藉由庚烷沖洗固體及藉由P₂O₅乾燥以得到所需產物：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.17 (d, J=60.2 Hz, 2H), 8.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.39-8.05 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 2.23 (d, J=7.7 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.81 (d, J=48.3 Hz, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.21 (s, 3H); LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, RT=2.08分鐘(M+H) 388.46。對消旋混合物實施SFC對掌性分離以獲得個別對映異構體, 87及88。

化合物65之製備

合成方案18





(a) AlMe_3 , NH_4Cl , 甲苯；(b) 脛胺, DMSO, 140°C ；(c) CDI, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF。

(+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊腈(124a)之形成

將氯化銨(0.12 g, 2.30 mmol)懸浮於甲苯(4.5 ml)中。將混合物於冰浴中冷卻及逐滴添加 AlMe_3 (1.15 ml 2 M 甲苯溶液, 2.30 mmol)。將混合物攪拌30分鐘及在室溫下再攪拌30分鐘。添加消旋3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]-4,4-二甲基-戊酸甲酯(0.25 g, 0.46 mmol)的4.5 ml 甲苯溶液及於 60°C 下將所獲得之混合物攪拌過夜。將反應混合物於冰浴中冷卻及藉由1 N HCl 淬冷。藉由二氯甲烷萃取混合物及經相分離器過濾。於矽膠(EA/Hex)上純化殘餘物：LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.04分鐘(M+H) 511.42。

(+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-N'-羥基-4,4-二甲基戊腈(125a)之形成

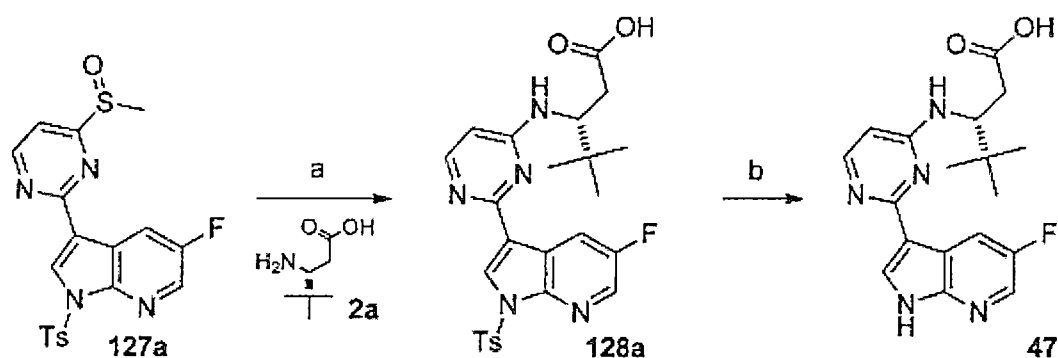
將脛胺(0.031 g, 0.470 mmol)加入消旋3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]-4,4-二甲基戊腈，124a(0.059 g, 0.116 mmol)的DMSO(0.500 ml)溶液中。於微波中， 140°C 下將混合物加熱30分鐘。於C18柱(乙腈/0.1%甲酸)上純化殘餘物以得到所需產物：LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=1.58分鐘(M+H) 390.06。

(+/-)-3-(2-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁基)-1,2,4-噁二唑-5(2H)-酮(65)之形成

將N,N-二異丙基乙胺(0.045 ml, 0.260 mmol)加入消旋3-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]-N'-羥基-4,4-二甲基戊脒, 125a(0.034 g, 0.087 mmol)及羰基二咪唑(0.014 g, 0.087 mmol)的THF(1 ml)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌48小時。添加氯化銨水溶液及二氯甲烷及藉由相分離器分離層。於C18柱(乙腈/0.1%甲酸)上純化殘餘物以得到最終產物：¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 11.23 (s, 1H), 8.54 (dd, $J=9.8, 2.8$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.00 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J=14.8$ Hz, 3H), 2.94 (dd, $J=14.4, 11.9$ Hz, 2H), 1.16 (s, 8H); LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, RT=1.58分鐘(M+H) 390.06。

化合物47之製備

合成方案19



(a) Na_2CO_3 , $\text{CH}_3\text{CN-THF}$, $125-150^\circ\text{C}$; (b) 4 M HCl, 1,4-二噁烷- CH_3CN , 60°C

(R)-3-((2-(5-氟-1-甲磺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(128a)

亞磺127a係依照亞磺25a之相同方式(參見合成方案4)，利用2,4-二氯嘧啶代替2-氯-5-氟-4-甲基硫基-嘧啶而製備。

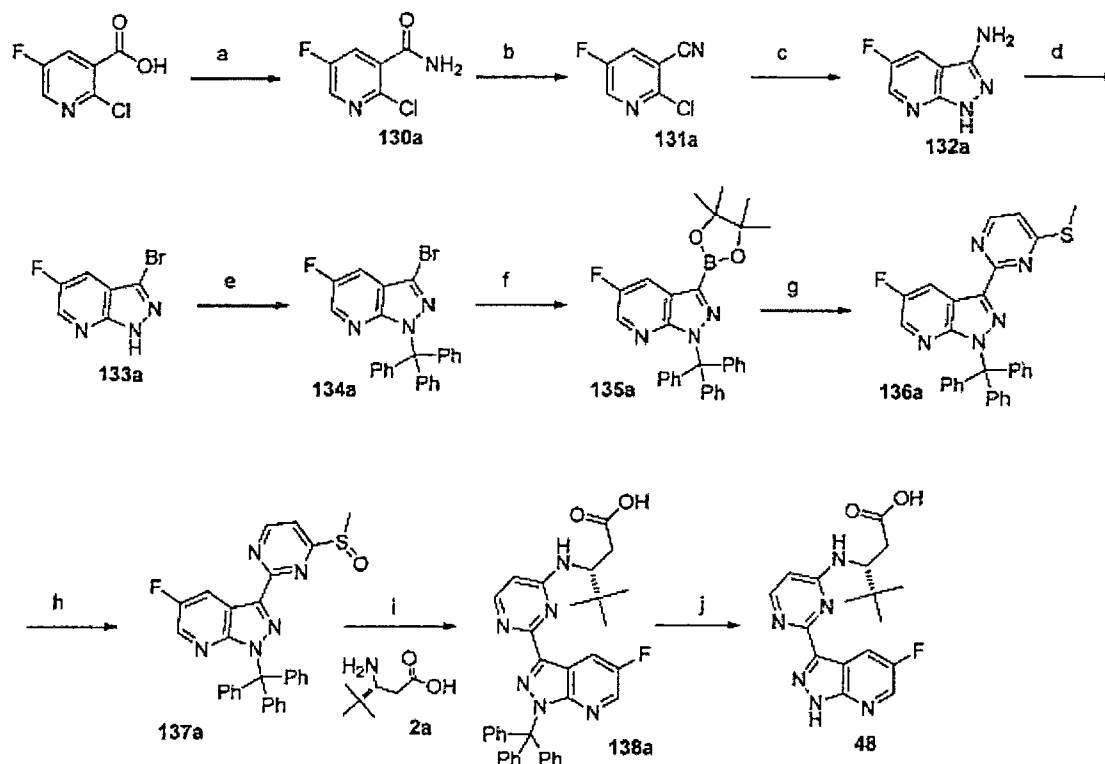
於微波照射下將5-氟-3-(4-(甲基亞磺基)嘧啶-2-基)-1-甲磺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，127a(0.052 g, 0.121 mmol)及(3R)-3-胺基-4,4-二甲基-戊酸，2a(0.035 g, 0.242 mmol)連同Na₂CO₃(0.051 g, 0.483 mmol)於THF(0.780 ml)與乙腈(0.260 ml)之混合物中之混合物加熱至125℃並維持30分鐘。隨後，使溫度升至150℃，再維持2.5小時。藉由2 N HCl水溶液中中和混合物及藉由若干份EtOAc萃取。真空蒸發有機溶劑。急驟層析(SiO₂，0至100%己烷-EtOAc(含10% MeOH))純化，得到19 mg所需材料(31%產率)，該產物無需進一步純化即可用於下一步驟：LCMS梯度10至90%，0.1%三氟乙酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.70分鐘(M+H) 512.00。

(R)-3-((2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(47)

將HCl(0.15 ml 4 M二噁烷，0.60 mmol)加入(R)-3-((2-(5-氟-1-甲磺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸，128a(0.019 g, 0.037 mmol)的乙腈(0.6 ml)溶液中。將溶液加熱至60℃並維持18小時。隨後，再添加HCl(0.36 ml，4 M二噁烷溶液)及繼續加熱4小時。冷卻混合物及真空濃縮。與Et₂O一起研磨，接著藉由製備型HPLC純化，得到17.5 mg呈TFA鹽形式之所需產物：NMR顯示4:1之阻轉異構體：¹H NMR (400 MHz, MeOD, 主要阻轉異構體) δ 8.70 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=15.9, 1.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J=15.9, 11.2 Hz, 1H), 1.08 (d, J=0.8 Hz, 9H)；LCMS梯度10至90%，0.1%三氟乙酸，5分鐘，C18/ACN，RT=2.17分鐘(M+H) 358.02。

化合物48之製備

合成方案20



(a) $(\text{CO})_2\text{Cl}_2$, DMF/ CH_2Cl_2 , NH_4OH ; (b) Et_3N , TFAA , CH_2Cl_2 ; (c) $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, $n\text{BuOH}$, 回流 ; (d) $t\text{BuNO}_2$, Br_3CH , 60-90 $^\circ\text{C}$; (e) Ph_3CCl , K_2CO_3 , DMF ; (f) KOAc , 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 , $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$, DMF , 100 $^\circ\text{C}$; (g) 2-氯-4-甲基硫基-嘓啶 , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XPhos , K_3PO_4 , 2-MeTHF , H_2O , 115 $^\circ\text{C}$; (h) mCPBA , CH_2Cl_2 , 0 $^\circ\text{C}$; (i) Na_2CO_3 , CH_3CN -THF , 125-150 $^\circ\text{C}$; (c) Et_3SiH , TFA , CH_2Cl_2 .

2-氯-5-氟吡啶-3-甲醯胺(130a)之形成

於氮氣下將草醯氯(56.2 g , 442.7 mmol)加入2-氯-5-氟吡啶-3-甲酸(37.0 g , 210.8 mmol)的二氯甲烷(555 ml)懸浮液中。將DMF(1.54 g , 21.08 mmol)緩慢加入反應混合物中。於室溫下將反應混合物攪拌2小時及減壓移除二氯甲烷。將殘餘物溶於THF(300 ml)中及藉由冰浴

冷卻至0℃。一次性添加氫氧化銨(28至30%，113.0 ml，1.8 mmol)。將混合物再攪拌15分鐘。將混合物稀釋至乙酸乙酯(300 ml)及水(300 ml)中及分離相。藉由鹽水清洗有機層及藉由Na₂SO₄乾燥，過濾及真空濃縮以得到29.8 g呈白色固體形式之所需產物：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (dd, J=8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)；LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，RT=1.11分鐘，(M+H) 175.02。

2-氯-5-氟吡啶-3-甲腈(131a)之形成

將三乙胺(52.3 ml，374.9 mmol)加入2-氯-5-氟吡啶-3-甲腈，130a(29.8 g，170.4 mmol)的二氯甲烷(327 ml)懸浮液中。將此混合物冷卻至0℃。於15分鐘內緩慢添加三氟乙酸酐(26.1 ml，187.4 mmol)。於0℃下將混合物攪拌90分鐘。將混合物稀釋至二氯甲烷(300 ml)中及藉由飽和NaHCO₃水溶液(300 ml)及鹽水(300 ml)清洗所獲得之有機相。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，真空濃縮。藉由矽膠層析(40%至60%乙酸乙酯/己烷梯度)純化產物，得到24.7 g呈白色固體形式之產物：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=6.8, 3.0 Hz, 1H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.50分鐘，(M+H) 157.06。

5-氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-胺(132a)之形成

將水合肼(76.4 ml，1.6 mol)加入2-氯-5-氟吡啶-3-甲腈，131a(29.6 g，157.1 mmol)的正丁醇(492 ml)混合物中。將此混合物加熱至回流並維持4.5小時及冷卻。減壓移除正丁醇及添加水(300 ml)，生成黃色沉澱物。過濾懸浮液及藉由水清洗兩次，接著進行MTBE清洗。於真空箱中乾燥黃色固體以得到18 g所需產物：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (s, 1H), 8.38 (dd, J=2.7, 1.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H)。LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分

鐘，C18/ACN，滯留時間=1.25分鐘(M+H) 152.95。

3-溴-5-氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(133a)之形成

將亞硝酸第三丁基酯(1.38 ml, 11.57 mmol)加入5-氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-胺，132a(0.88 g, 5.79 mmol)的溴仿(8.8 ml)混合物中。將此混合物加熱至61℃並維持1小時及隨後加熱至90℃並再維持一小時。將反應混合物冷卻至室溫及減壓移除溴仿。藉由矽膠層析(5-50%乙酸乙酯/己烷)純化所獲得之粗製殘餘物以得到970 mg呈白色固體形式之所需產物：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (s, 1H), 8.67 (dd, J=2.7, 1.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.2, 2.7 Hz, 1H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.42分鐘(M+H) 216.11。

3-溴-5-氟-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(134a)之形成

將3-溴-5-氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶，133a(0.97 g, 4.49 mmol)與K₂CO₃(1.86 g, 13.47 mmol)於DMF(9.7 ml)中之混合物冷卻至0℃。添加氯二苯基甲基苯(1.38 g, 4.94 mmol)。於室溫下將混合物攪拌過夜。將混合物稀釋至乙酸乙酯(40 ml)及水(30 ml)中及分離層。藉由鹽水清洗有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(40%乙酸乙酯/己烷)純化產物以得到1.68 g呈白色固體形式之所需產物：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45-8.38 (m, 1H), 8.04 (dd, J=8.0, 2.7 Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 15H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.03分鐘(M+H) 459.46。

5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(135a)之形成

於氮氣流下，對3-溴-5-氟-1-三苯甲基-吡啶并[3,4-b]吡啶，134a(3.43 g, 7.48 mmol)、KOAc(2.20 g, 22.45 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(2.85

g, 11.23 mmol)的DMF(50 ml)溶液脫氣40分鐘。將Pd(dppf)₂Cl₂(0.610 g, 0.748 mmol)加入混合物中。於100℃下將反應混合物加熱90分鐘。使反應混合物矽藻土墊過濾。將醚及鹽水加入所獲得之濾液中。藉由MgSO₄乾燥有機相，過濾及真空濃縮以得到4.0 g粗產物，該粗產物無需進一步純化即可用於下一步驟中(注意，若透過矽膠層析進行純化，則產物會分解)。

5-氟-3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(136a)之形成

於氮氣流下，對2-氯-4-甲基硫基-嘧啶(0.25 g, 1.56 mmol)、K₃PO₄(0.99 g, 4.67 mmol)及5-溴-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶，135a(0.87 g, 1.71 mmol)於水(1 ml)及2-甲基四氫呋喃(9 ml)中之溶液脫氣15分鐘。隨後添加Pd₂(dba)₃(0.04 g, 0.05 mmol)及對混合物再脫氣2至3分鐘。密封容器及加熱至95℃維持過夜。分離層後，藉由水清洗有機相。過濾生成之固體及藉由醚及MeTHF清洗。與MeOH/二氯甲烷混合物一起PSA濾筒過濾以得到呈白色固體形式之所需產物：LCMS梯度60至98%，0.1%甲酸，7分鐘，C4/ACN，滯留時間=2.68分鐘(M+Na)526.1。

5-氟-3-(4-(甲基亞磺基)嘧啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(137a)之形成

將mCPBA(0.43 g, 1.93 mmol)加入5-氟-3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶，135a(0.70 g, 1.38 mmol)的二氯甲烷(10.4 ml)冷(0℃)混合物中。30分鐘後，藉由二氯甲烷稀釋混合物及藉由2 N NaOH及鹽水清洗。以鹽水清洗有機相，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾及藉由CH₃CN汽提兩次以得到660 mg所需產物，該產物無需進一步純化即可使用：LCMS梯度60至98%，0.1%甲酸，7分鐘，C4/ACN，滯留時間=2.68分鐘(M+H) 520。

(R)-3-((2-(5-氟-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(138a)之形成

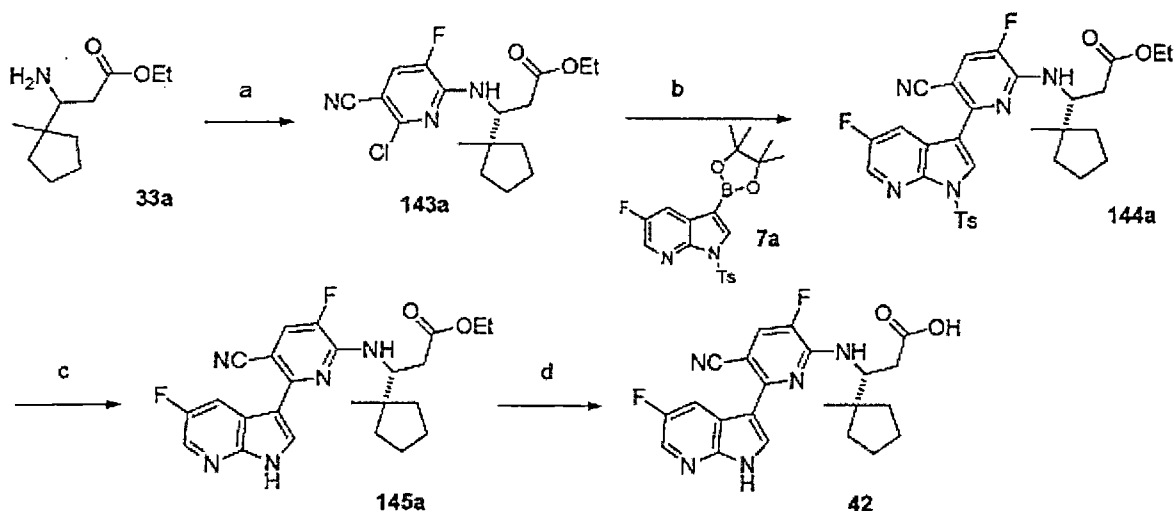
於微波反應器中，將5-氟-3-(4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑，137a(0.09 g, 0.18 mmol)、(3R)-3-胺基-4,4-二甲基-戊酸(0.05 g, 0.36 mmol)及Na₂CO₃(0.76 g, 0.72 mmol)於乙腈(0.62 ml)及2-MeTHF (0.31 ml)中之攪拌懸浮液加熱至125℃並維持1小時。冷卻至室溫後，藉由EtOAc稀釋混合物，藉由HCl(0.72 ml, 2 M溶液, 1.42 mmol)中和及藉由若干份EtOAc及CH₂Cl₂萃取產物。蒸發合併之有機相，得到109 mg所需粗產物，該粗產物無需進一步純化即可用於下一反應中：LCMS梯度10至90%，0.1%三氟乙酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.08分鐘(M+H) 601.05。

(R)-3-((2-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(48)

陸續將三乙基矽烷(0.15 ml, 0.94 mmol)、三氟乙酸(0.15 ml, 1.95 mmol)加入粗製(R)-3-((2-(5-氟-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸，138a(0.11 g, 0.21 mmol)的CH₂Cl₂溶液中。於室溫下將以上獲得之溶液攪拌1小時後，將反應混合物維持在低於5℃下過夜(冰箱)。隨後使混合物升溫至室溫及在彼溫度下再維持5小時。藉由甲苯稀釋溶液及真空濃縮。與Et₂O一起研磨，接著進行製備型HPLC純化，得到15 mg呈TFA鹽形式之所需產物。¹H NMR 顯示3:1的阻轉異構體混合物：¹H NMR (400 MHz, MeOD, 主要異構體) δ 8.63-8.45 (m, 2H), 7.96 (d, J=7.3 Hz, 2H), 6.66 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.95 (d, J=10.6 Hz, 2H), 2.84 (dd, J=15.4, 2.4 Hz, 2H), 2.44 (dd, J=15.9, 10.7 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H)；LCMS梯度10-90%，0.1%三氟乙酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.12分鐘(M+H) 359.02。

化合物42之製備

合成方案21



(a) 2-氯-5,6-二氟吡啶-3-甲腈，Et₃N，THF，EtOH；(b) 5-氟-1-(對甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a，X-phos，Pd₂(dba)₃，K₃PO₄，2-甲基THF，H₂O，130℃；(c) NaOMe，THF；(d) LiOH，THF，H₂O。

3-(6-氯-5-氰基-3-氟吡啶-2-基氨基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸(R)-乙酯(143a)之形成

將三乙胺(0.67 ml，4.82 mmol)加入消旋3-氨基-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯，33a(0.40 g，2.01 mmol)及2,6-二氯-5-氟-吡啶-3-甲腈(0.46 g，2.41 mmol)的THF(20 ml)溶液中。於90℃下，於壓力管中將反應混合物攪拌18小時。過濾反應混合物及真空濃縮所獲得之濾液。藉由矽膠層析(25% EtOAc/己烷)純化產物以得到380 mg呈消旋混合物形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, J=9.7 Hz, 1H), 5.56 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J=9.6, 3.6 Hz, 1H), 4.07 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.68 (dd, J=14.8, 3.7 Hz, 1H), 2.46 (dd, J=14.8, 9.3 Hz, 1H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分

鐘，C18/ACN，滯留時間=3.81分鐘(M+H) 354.98。對消旋混合物進行SFC對掌性分離以得到個別對映異構體，143a及143b。將(R)-對映異構體143a用於下一合成步驟中。

3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸(R)-乙酯(144a)之形成

於氮氣流下，對5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a(0.155 g，0.373 mmol)、消旋3-[(6-氯-5-氰基-3-氟-2-吡啶基)胺基]-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯，143a(0.120 g，0.339 mmol)及K₃PO₄(0.288 g，1.357 mmol)於2-甲基THF(10.0 ml)及H₂O(0.24 ml)中之溶液脫氣30分鐘。將X-phos(0.020 g，0.041 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.008 g，0.008 mmol)加入該混合物中。於130℃下，於壓力管中將反應混合物攪拌45分鐘。使有機相矽藻土墊過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(30% EtOAc/己烷)純化所獲得之粗材料以得到150 mg所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (dt, J=15.3, 7.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.13 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.5 Hz, 2H), 5.38 (t, J=9.7 Hz, 1H), 4.89 (td, J=10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 2.74 (dd, J=15.1, 3.5 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=15.1, 10.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.61 (ddt, J=32.0, 20.7, 7.7 Hz, 7H), 1.49-1.30 (m, 3H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.08-0.97 (m, 3H)。LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=4.22分鐘(M+H) 608.29。

3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸(R)-甲酯(145a)之形成

將甲醇鈉(0.053 ml，25重量% MeOH溶液，0.247 mmol)加入消旋3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯，144a(0.150 g，0.247 mmol)

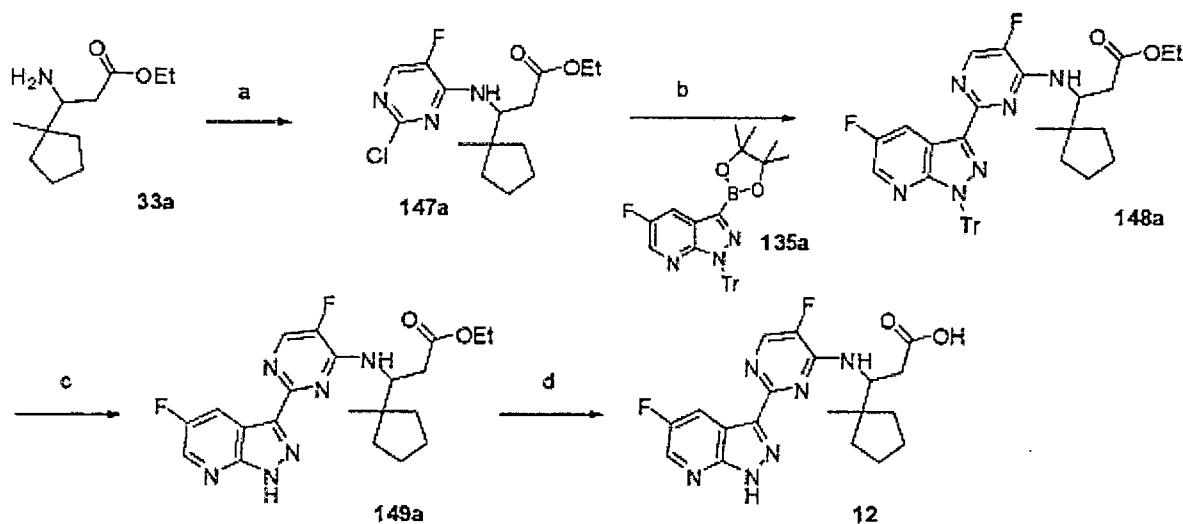
的THF(20 ml)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌5分鐘。藉由飽和NaHCO₃水溶液及EtOAc稀釋反應混合物。藉由MgSO₄乾燥有機相，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(40% EtOAc/己烷)純化產物以得到90 mg呈乙酯與甲酯混合物形式之所需產物。將混合物用於下一步驟而無需進一步純化：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.18 (s, 1H), 8.65 (dd, J=9.6, 2.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.37 (t, J=14.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.02 (td, J=9.8, 3.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.80 (dt, J=15.8, 7.9 Hz, 1H), 2.57 (dd, J=14.9, 9.8 Hz, 1H), 1.80-1.57 (m, 7H), 1.43 (ddd, J=24.5, 14.1, 6.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H)；LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.60分鐘(M+H) 440.26。

(R)-3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸(42)之形成

將氫氧化鋰(0.035 g, 0.819 mmol)的H₂O(10 ml)溶液加入消旋3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸甲酯，145a(0.090 g, 0.204 mmol)的THF(30 ml)溶液中。於70℃下將反應混合物攪拌過夜。減壓移除有機相及藉由製備型HPLC純化所獲得之殘餘物。藉由EtOAc萃取適宜之HPLC溶離份，及減壓移除溶劑：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.78 (qd, J=15.9, 6.6 Hz, 2H), 1.85-1.57 (m, 6H), 1.48 (dd, J=11.8, 6.0 Hz, 1H), 1.36 (dt, J=12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.21分鐘(M+H) 426.25。

化合物5、6及12之製備

合成方案22



(a) Et_3N , THF, EtOH; (b) 5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶, 135a, X-phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_3PO_4 , 2-甲基THF, H_2O , 135°C ; (c) Et_3SiH , TFA, CH_2Cl_2 ; (d) LiOH, THF, H_2O 。

3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸(+/-)-乙酯(147a)之形成

將三乙胺(0.307 ml, 2.200 mmol)加入2,4-二氯-5-氟-嘧啶(0.184 g, 1.100 mmol)及消旋3-胺基-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯, 33a(0.199 g, 1.000 mmol)的THF(10 ml)及乙醇(1 ml)溶液中。於 70°C 下, 將反應混合物攪拌5小時。過濾混合物及真空濃縮濾液。藉由矽膠層析(25% EtOAc/己烷)純化所獲得之殘餘物以得到180 mg所需產物: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.74-4.54 (m, 1H), 4.08 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.68 (dd, $J=14.8, 3.7$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J=14.8, 9.3$ Hz, 1H), 1.69 (dd, $J=12.8, 8.8$ Hz, 4H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 3H), 1.00 (s, 3H)。LCMS 梯度 10 至 90%, 0.1% 甲酸, 5 分鐘, C18/ACN, 滯留時間=3.54分鐘(M+H) 330.17。

3-(5-氟-2-(5-氟-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺

基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸(+/-)-乙酯(148a)之形成

於氮氣流下，對 K_3PO_4 (0.464 g, 2.183 mmol)、消旋3-[(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基]-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯，147a(0.180 g, 0.546 mmol)及5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-三苯甲基-吡啶并[3,4-b]吡啶，135a(303.4 mg, 0.6004 mmol)於2-甲基THF(3.240 ml)及 H_2O (0.360 ml)中之溶液脫氣30分鐘。將X-phos(0.031 g, 0.066 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (0.013 g, 0.014 mmol)加入此混合物中。於135℃下，於壓力管中將反應混合物攪拌1小時。使有機相矽藻土墊過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(30% EtOAc/己烷)純化所獲得之殘餘物以得到240 mg所需產物： 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (dd, $J=8.5, 2.7$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.27 (dd, $J=11.0, 5.0$ Hz, 15H), 5.38 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.99 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.73 (dd, $J=14.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J=14.8, 9.4$ Hz, 1H), 1.68 (dd, $J=12.0, 6.6$ Hz, 2H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.30 (dt, $J=14.3, 7.2$ Hz, 2H), 1.11-0.99 (m, 4H)。LCMS梯度60至98%，甲酸，7分鐘，C18/can，滯留時間=3.24分鐘(M+H) 672.85。

3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸(+/-)-乙酯(149a)之形成

陸續將三乙基矽烷(0.285 ml, 1.784 mmol)、三氟乙酸(0.275 ml, 3.567 mmol)加入消旋3-[[5-氟-2-(5-氟-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯，148a(0.240 g, 0.357 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌過夜。真空濃縮反應混合物及藉由矽膠層析(5% MeOH/ CH_2Cl_2)純化所獲得之粗製殘餘物以得到所需產物： 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.80 (s, 2H), 8.59 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.09 (q, $J=7.0$ Hz,

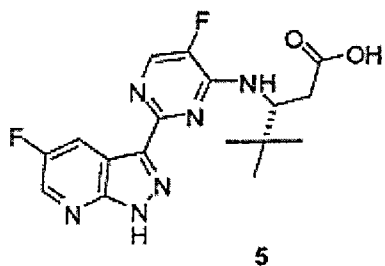
2H), 2.97-2.59 (m, 2H), 1.70 (dd, $J=27.7, 13.9$ Hz, 6H), 1.57-1.33 (m, 2H), 1.16 (dd, $J=18.1, 11.1$ Hz, 6H); LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=2.97分鐘(M+H) 431.24。

(+/-)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸(12)之形成

將氫氧化鋰水合物(0.043 g, 1.022 mmol)的H₂O(20 ml)溶液加入消旋3-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]-3-(1-甲基環戊基)丙酸乙酯, 149a(0.110 g, 0.256 mmol)的THF(30 ml)溶液中。於70°C下將反應混合物攪拌過夜。減壓移除有機溶劑及將餘下之水相直接用於製備型HPLC純化。藉由EtOAc萃取所獲得之HPLC分離份。藉由MgSO₄乾燥有機相, 過濾及減壓移除溶劑以得到所需產物: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.78 (qd, $J=15.9, 6.6$ Hz, 2H), 1.85-1.57 (m, 6H), 1.48 (dd, $J=11.8, 6.0$ Hz, 1H), 1.36 (dt, $J=12.0, 6.0$ Hz, 1H), 1.11 (s, 3H)。LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=2.37分鐘, (M+H) 403.22。

以下化合物可依照以上針對化合物12所描述之製程之類似方式

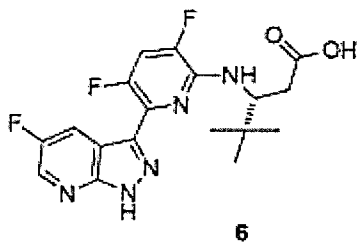
製備:



(R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(5)

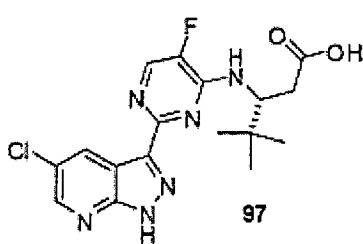
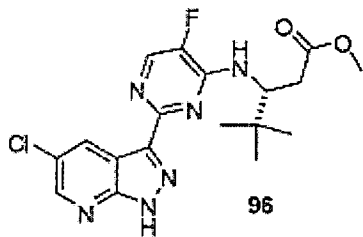
化合物5係依照類似於化合物12之方式, 自化合物6a開始合成:

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.41-8.29 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 1.19 (d, J=20.0 Hz, 9H); LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.70分鐘，(M+H) 393.32。



(R)-3-((3,5-二氟-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(6)

化合物6係依照類似於化合物12之方式，將3-((6-溴-3,5-二氟吡啶-2-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(R)-乙酯用作中間物進行鈴木(Suzuki)偶合而合成。3-((6-溴-3,5-二氟吡啶-2-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(R)-乙酯係依照中間物143a之相同方式，將2-溴-3,5,6-三氟吡啶用作起始材料代替2-氯-5,6-二氟吡啶-3-甲腈製備：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.06 (t, J=9.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.80 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.29 (dd, J=13.3, 8.7 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H).；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.92分鐘，(M+H) 394.19。

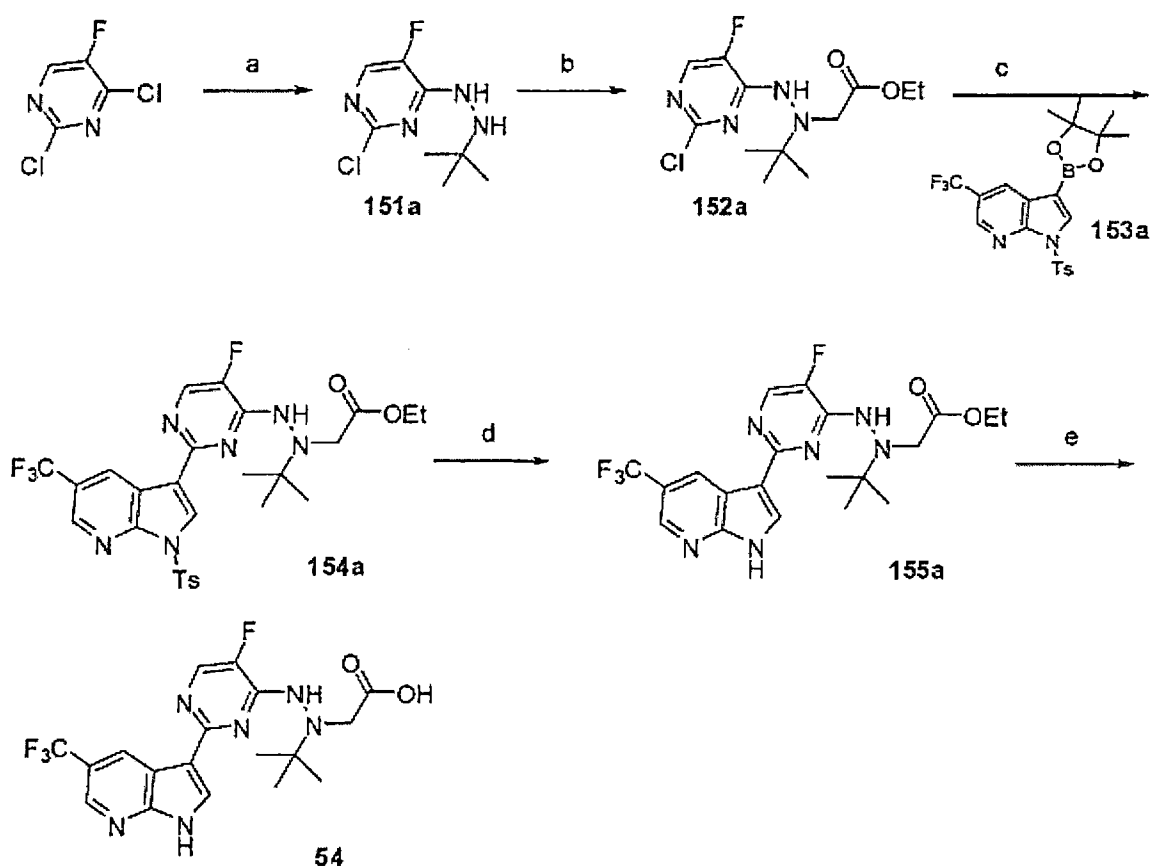


(R)-3-((2-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(97)及甲酯(96)

化合物96及97係依照類似於化合物12之方式，自化合物6a開始合成：化合物97之¹H NMR(300 MHz, MeOD)：δ 8.95 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.66 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, J=10.7, 2.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=16.5, 2.9 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=16.4, 10.7 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.79分鐘，(M+H) 407.37。

化合物54、56及53之製備

合成方案23



(a) 第三丁基胍-HCl, Et₃N, THF, EtOH；(b) 2-溴乙酸乙酯, K₂CO₃, CH₃CN；(c) 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-甲基磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 153a, X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, THF, H₂O；(d) TBAF/THF；(e) LiOH, H₂O, THF。

4-(2-第三丁基胍基)-2-氯-5-氟嘧啶(151a)之形成

將三乙胺(4.18 ml, 30.00 mmol)加入2,4-二氯-5-氟-嘧啶(1.84 g, 11.00 mmol)及第三丁基胍鹽酸鹽(1.25 g, 10.00 mmol)於THF(50 ml)和EtOH (5 mL)中的溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌過夜。過濾反應混合物以移除三乙胺HCl鹽及真空濃縮濾液。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化所獲得之殘餘物以得到1.7 g所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.60 (d, J=5.8 Hz, 1H), 1.09 (s, 9H)。LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.19分鐘(M+H) 218.81。

2-(1-第三丁基-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胍基)乙酸乙酯(152a)之形成

將2-溴乙酸乙酯(0.84 ml, 7.55 mmol)及K₂CO₃(2.28 g, 16.46 mmol)加入4-(2-第三丁基胍基)-2-氯-5-氟嘧啶，151a(1.50 g, 6.86 mmol)的乙腈(68 ml)懸浮液中。於室溫下將反應混合物攪拌過夜。將混合物稀釋至EtOAc及鹽水中。藉由MgSO₄乾燥有機相，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(30% EtOAc/己烷)純化殘餘物以得到1 g所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.16 (dt, J=7.1, 5.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.20 (s, 9H)。LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.69分鐘(M+H) 305.09。

2-(1-第三丁基-2-(5-氟-2-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胍基)乙酸乙酯(154a)之形成

硼酸酯153a係依照硼酸酯7a之相同方式(參見合成方案4)利用3-溴-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶代替3-溴-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶製備。

於氮氣流下，對1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶153a(0.551 g, 1.181

mmol)、2-(1-第三丁基-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)肼基)乙酸乙酯，152a(0.300 g, 0.984 mmol)及K₃PO₄(0.627 g, 2.953 mmol)於2-甲基THF(26 ml)及H₂O(5 ml)中之溶液脫氣45分鐘。將X-phos(0.056 g, 0.118 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.022 g, 0.025 mmol)加入反應混合物中。於120°C下將反應混合物加熱75分鐘。移除水相及使有機相矽藻土墊過濾，真空濃縮及藉由矽膠層析(30% EtOAc/己烷)純化以得到540 mg所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 8.71 (t, J=7.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.16-8.11 (m, 3H), 7.31 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J=21.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=13.4, 6.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 3H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=4.18分鐘(M+H) 609.37。

2-(1-(第三丁基)-2-(5-氟-2-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)肼基)乙酸乙酯(155a)之形成

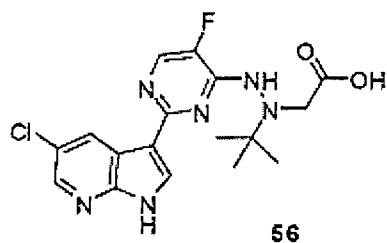
將氟化四丁基銨(1.78 ml 1 M, 1.78 mmol)加入2-(1-第三丁基-2-(5-氟-2-(1-甲苯磺醯基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)肼基)乙酸乙酯，154a(0.54 g, 0.89 mmol)的THF(20 ml)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌30分鐘。將反應混合物稀釋至EtOAc及鹽水中。藉由MgSO₄乾燥有機相，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(70% EtOAc/己烷)純化所獲得之殘餘物以得到300 mg所需產物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.59 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=3.8, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.28 (d, J=9.1 Hz, 9H), 1.19 (dt, J=7.1, 3.6 Hz, 3H)。LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.93分鐘，(M+H) 455.43。

2-(1-(第三丁基)-2-(5-氟-2-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)

嘧啶-4-基)肼基)乙酸(54)之形成

將氫氧化鋰水合物(0.074 g, 1.760 mmol)的H₂O(4 ml)溶液加入2-[第三丁基-[[5-氟-2-[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]胺基]乙酸乙酯, 155a(0.200 g, 0.440 mmol)的THF(40 ml)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌過夜。真空濃縮反應混合物以移除THF。將餘下之水相稀釋至8 ml及將溶液直接用於製備型HPLC。當在旋轉蒸發器上濃縮溶離份時, 沉澱出產物。過濾固體及於乾燥箱中藉由P₂O₅乾燥以得到120 mg所需產物: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (d, J=3.5 Hz, 2H), 3.97-3.70 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 1.18 (s, 9H); LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=2.92分鐘, (M+H) 427.40。

以下化合物可依照以上針對化合物54所描述之製程之類似方式製備:



2-(1-(第三丁基)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)肼基)乙酸-TFA(三氟乙酸)鹽(56)之形成

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.41-8.29 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 1.19 (d, J=20.0 Hz, 9H); LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=2.70分鐘, (M+H) 393.32。

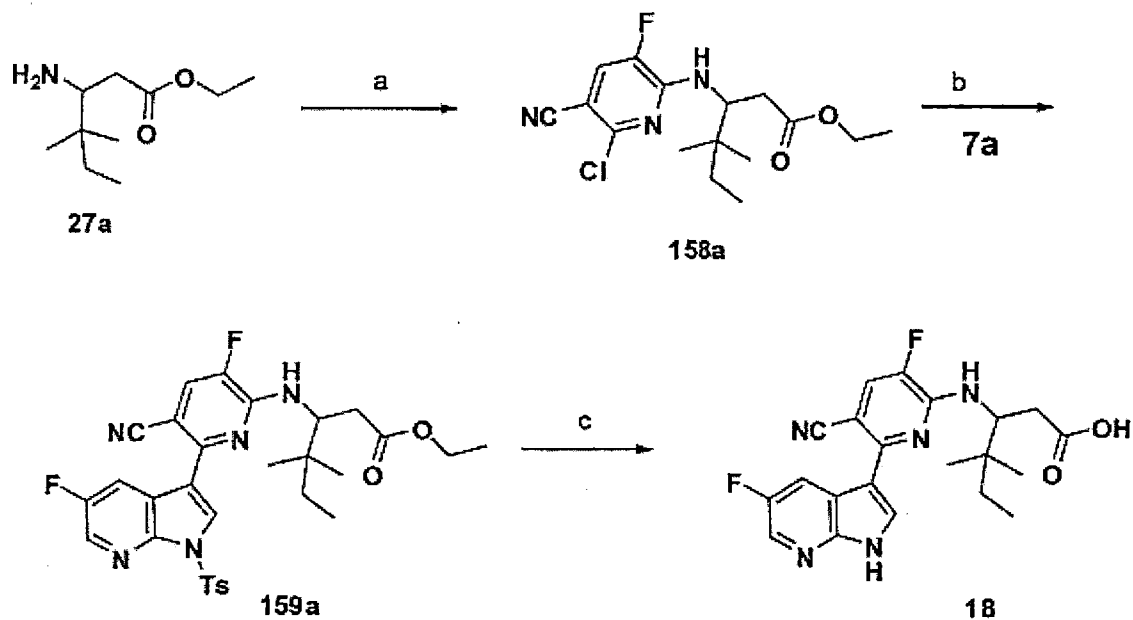


2-(1-(第三丁基)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)肼基)乙酸-TFA鹽之形成(53)

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (d, J=18.7 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 1.20 (s, 9H); LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.50分鐘，(M+H) 377.42。

化合物7、8及18之製備

合成方案24



(a) 2,6-二氯-5-氟-吡啶-3-甲腈，Et₃N，乙腈；(b) 5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a，Pd₂(dba)₃，X-Phos，K₃PO₄，2-MeTHF，H₂O，125℃；(c) LiOH，THF，H₂O

3-[(6-氯-5-氰基-3-氟-2-吡啶基)胺基]-4,4-二甲基-己酸乙酯(158a)之形成

將3-胺基-4,4-二甲基-己酸乙酯27a(0.24 g, 1.28 mmol), 2,6-二氯-5-氟-吡啶-3-甲腈(0.29 g, 1.53 mmol)及Et₃N(0.43 ml, 3.07 mmol)的乙腈(4.8 ml)溶液於70℃下攪拌過夜。真空濃縮反應混合物及藉由矽膠層析(10至40% EtOAc/己烷梯度)純化以得到205 mg 3-[(6-氯-5-氰基-3-氟-2-吡啶基)胺基]-4,4-二甲基-己酸乙酯; LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=3.75分鐘(M+H) 342.04。

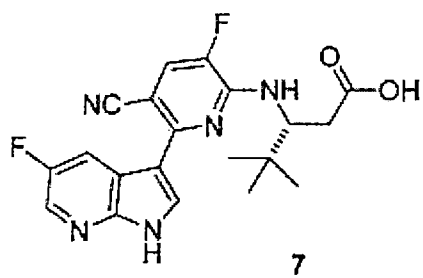
3-[[5-氰基-3-氟-6-[5-氟-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-2-吡啶基]胺基]-4,4-二甲基-己酸乙酯(159a)之形成

使3-[(6-氯-5-氰基-3-氟-2-吡啶基)胺基]-4,4-二甲基-己酸乙酯, 158a(0.21 g, 0.600 mmol)、5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a(0.30 g, 0.72 mmol)及K₃PO₄(0.51 g, 2.40 mmol)於2-甲基THF(20.5 ml)及H₂O(2.7 ml)中之溶液脫氣45分鐘及藉由X-phos(0.03 g, 0.07 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.01 g, 0.02 mmol)處理。密封反應容器及加熱至125℃並維持90分鐘。冷卻至室溫後, 移除水相及過濾有機相及真空濃縮。藉由矽膠層析(0至40% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到270 mg所需產物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.51 (dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.28-5.22 (m, 1H), 4.92 (td, J=10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 2H), 2.75 (dd, J=14.9, 3.5 Hz, 1H), 2.45 (dd, J=12.6, 8.2 Hz, 1H), 2.40 (s, J=4.7 Hz, 3H), 1.36 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.92 (d, J=8.8 Hz, 6H), 0.88 (t, J=7.5 Hz, 3H)。LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=2.86分鐘(M+H) 596.02。

3-[[5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-吡啶基]胺基]-4,4-二甲基-己酸(18)之形成

將3-[[5-氰基-3-氟-6-[5-氟-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-2-吡啶基]胺基]-4,4-二甲基-己酸乙酯，159a(0.27 g，0.45 mmol)溶於THF(7 ml)中及藉由LiOH (4.50 ml 1 M，4.50 mmol)處理。將反應混合物加熱至70℃並維持10小時。冷卻至室溫後，添加水(20 ml)及乙酸乙酯(20 ml)及分離層。藉由添加1 N HCl令水層變為中性pH，及過濾收集所生成之沉澱物，藉由水清洗及真空濃縮以得到77 mg所需產物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 8.75 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.83 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.00 (t, J=9.1 Hz, 1H), 2.71-2.54 (m, 2H), 1.30 (d, J=7.4 Hz, 2H), 0.80 (t, J=18.7 Hz, 9H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.14分鐘(M+H) 414.31。

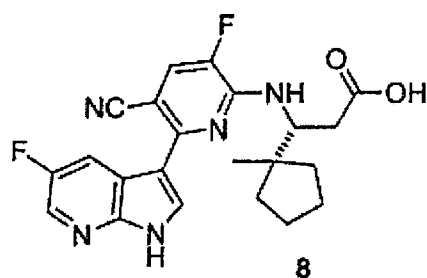
以下化合物可依照以上針對化合物18所描述之製程之類似方式製備：



(R)-3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基胺基)-4,4-二甲基戊酸(7)之形成

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (dd, J=9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.53 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.04 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, J=15.2, 2.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, J=15.0, 11.0 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.0分

鐘(M+H) 400.39。

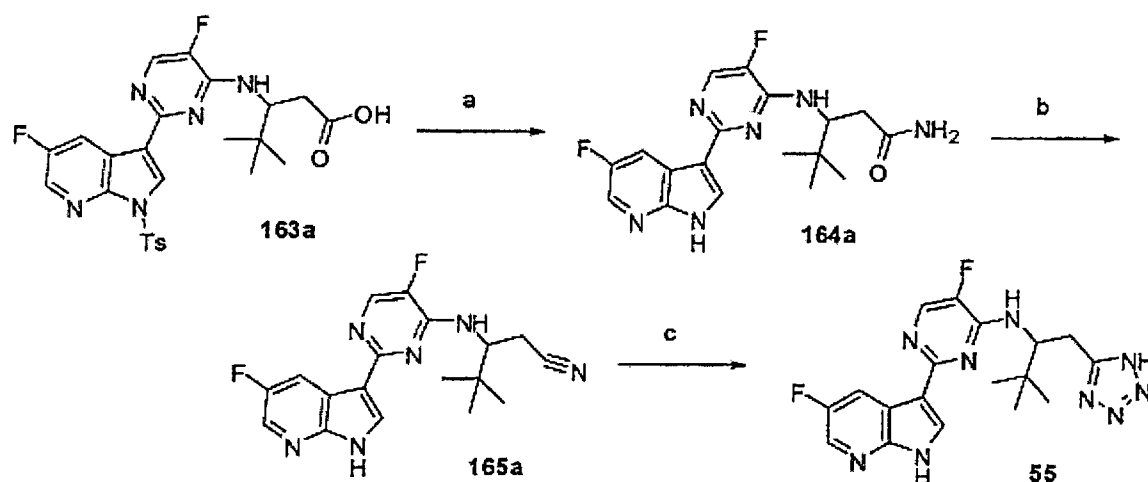


(R)-3-(5-氟基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基胺基)-3-(1-甲基環戊基)丙酸(8)之形成

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.70 (s, 1H), 8.42 (dd, $J=9.6$, 2.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.83 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J=12.8$, 9.6 Hz, 1H), 1.92-1.37 (m, 8H), 1.32-1.24 (m, 1H), 1.20-1.06 (m, 3H); LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=3.27分鐘(M+H) 426.31。

化合物55之製備

合成方案25



(a)(i) NH_3 , HBTU, THF, (ii) 2 N LiOH, MeOH; (b) TFAA, 吡啶; (c) Bu_3SnN_3 , 二噁烷, 130°C ;

(+/-)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-4,4-

二甲基戊醯胺(164a)之形成

將HBTU(0.36 g, 0.95 mmol)加入消旋3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苈醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-4,4-二甲基戊酸, 163a(0.50 g, 0.94 mmol)的15 ml THF溶液中。將反應攪拌15分鐘及隨後鼓吹氮氣5分鐘。使反應攪拌12小時及隨後濃縮至乾。再將殘餘物溶於20 ml MeOH中及藉由3 ml 2 N LiOH處理。將反應升溫至60°C並維持3小時及隨後濃縮至乾。藉由矽膠層析(EtOAc)純化殘餘物以得到250 mg所需產物: LCMS 梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=1.78分鐘(M+H) 375.45。

(+/-)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-4,4-二甲基戊腈(165a)之形成

將消旋3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-4,4-二甲基戊醯胺, 164a(0.250 g, 0.668 mmol)的吡啶溶液冷卻至0°C及藉由三氟乙酸酐(0.278 ml, 2.003 mmol)處理。於0°C下2小時後, 將反應濃縮至乾及藉由矽膠層析(EtOAc)純化殘餘物以得到150 mg所需產物: LCMS 梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=2.41分鐘(M+H) 357.47。

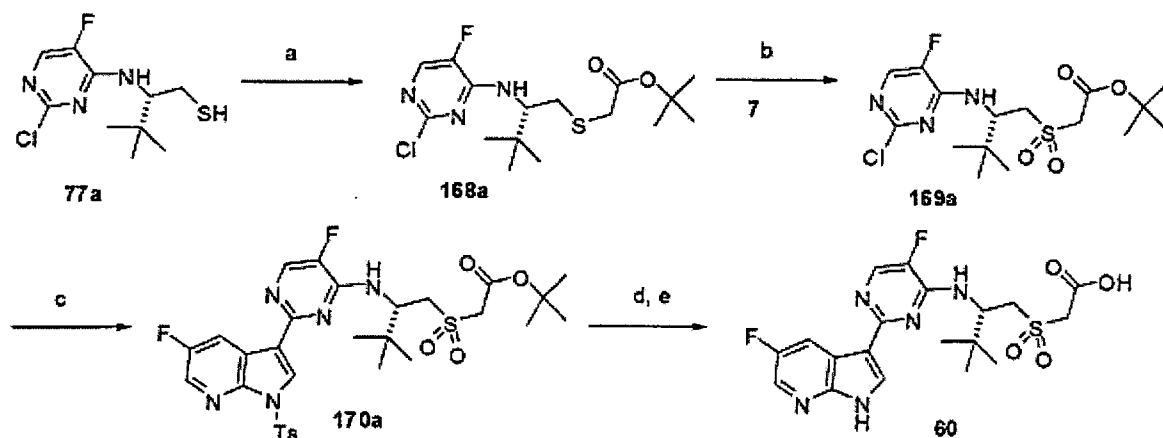
(+/-)-N-(3,3-二甲基-1-(2H-四唑-5-基)丁-2-基)-5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(55)之形成

將疊氮基-三丁基錫烷(0.221 g, 0.668 mmol)加入消旋3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-4,4-二甲基戊腈, 165a(0.150 g, 0.420 mmol)的10 ml二噁烷溶液中。密封反應容器及使其升溫至130°C並維持12小時。冷卻後, 將反應濃縮至乾及藉由矽膠層析純化所獲得之殘餘物以得到48 mg所需產物: ¹H NMR (300.0 MHz, d6-DMSO) δ 12.23 (s, H), 8.49 (d, J=9.6 Hz, H), 8.26-8.05 (m, H), 4.03 (d, J=7.1 Hz, H), 3.48-3.35 (m, H), 3.17 (s, H), 2.50 (s, H), 1.99 (s,

H), 1.13 (dt, $J=25.1, 8.0$ Hz, H), 1.01 (s, H), 0.96 (s, H)及0.87 (d, $J=6.6$ Hz, H) ppm; LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=1.94分鐘(M+H) 400.46。

化合物60及61之製備

合成方案26



(a) 溴乙酸第三丁酯, K_2CO_3 , 丙酮; (b) 發氧方, 水, MeOH; (c) 5-氟-1-(對甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7, K_3PO_4 , X-Phos, $Pd_2(dba)_3$, 2-Me THF, 水, $120^\circ C$; (d) 25% NaOMe, MeOH; (e) TFA, CH_2Cl_2 , $50^\circ C$ 。

2-(2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基-丁硫基)乙酸(S)-第三丁酯(168a)之形成

將溴乙酸第三丁酯(1.26 ml, 8.53 mmol)加入(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁-1-硫醇, 77a(1.50 g, 5.69 mmol)及 K_2CO_3 (2.36 g, 17.06 mmol)的丙酮(15 ml)攪拌懸浮液中。於室溫下將懸浮液攪拌18小時。過濾所獲得之固體, 藉由丙酮清洗及減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(0-30% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到1.6 g呈灰白色固體形式之所需產物: LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=3.81分鐘(M+H) 378.06。

2-(2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基-磺醯基)乙酸(S)-第三丁酯(169a)之形成

將發氧方(5.37 g, 8.73 mmol)加入2-(2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基-丁硫基)乙酸(S)-第三丁酯, 168a(1.10 g, 2.91 mmol)於甲醇(50 ml)及水(20 ml)中之溶液中及於室溫下將溶液攪拌3小時。真空濃縮溶液以得到白色殘餘物, 將其溶於水(100 ml)中。藉由EtOAc(3×50 ml)萃取水層及乾燥合併的有機相(MgSO₄), 過濾及真空濃縮以得到750 mg呈白色固體形式之所需產物: LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=1.29分鐘(M+H) 410.19。

2-(2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基磺醯基)乙酸(S)-第三丁酯(170a)之形成

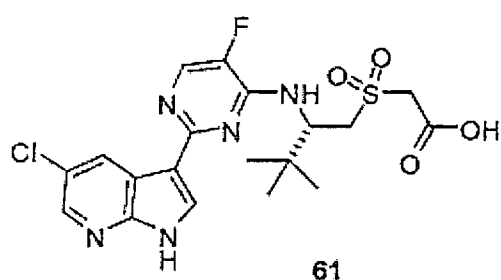
於氮氣流下, 對5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a(0.76 g, 1.83 mmol)、2-(2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基-磺醯基)乙酸(S)-第三丁酯, 169a(0.75 g, 1.83 mmol)及K₃PO₄(0.93 g, 4.39 mmol)於2-甲基THF(10 ml)及水(2 ml)中之溶液脫氣30分鐘。添加X-Phos(0.06 g, 0.12 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.03 g, 0.03 mmol)及於115°C下, 於壓力小瓶中將反應混合物加熱2.5小時。將反應混合物冷卻至室溫, 過濾及真空濃縮。將殘餘物溶於EtOAc(50 ml)中及藉由水清洗。乾燥有機層(MgSO₄), 過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(0至60% EtOAc/己烷梯度)純化粗產物以得到1.0 g呈泡沫固體形式之所需產物: LCMS梯度60至98% ACN/水, 0.9%甲酸, 7分鐘, C4, 滯留時間=2.39分鐘(M+H) 564.34。

(S)-2-(2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基磺醯基)乙酸(60)之形成

將NaOMe(1.30 ml, 25% MeOH溶液, 1.45 mmol)加入2-(2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基磺醯基)乙酸(S)-第三丁酯, 170a(1.00 g, 1.50 mmol)的THF(50 ml)溶液中。於室溫下將黃色溶液攪拌30分鐘及隨後藉由飽和NH₄Cl水溶液稀釋混合物。減壓移除溶劑及將殘餘物溶於水(50 ml)中。藉由EtOAc(3×50 ml)萃取水層及乾燥(MgSO₄), 過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(0至10% MeOH/CH₂Cl₂梯度)純化產物以得到0.50 g呈白色固體形式之去甲苯磺醯化酯中間物。

將該酯(0.50 g)溶於CH₂Cl₂(4 ml)中及添加三氟乙酸(2 ml)。於50 °C下將溶液加熱2小時。減壓蒸發溶劑。藉由水(10 ml)稀釋殘餘物及藉由飽和NaHCO₃水溶液中中和溶液。藉由EtOAc(3×10 ml)萃取水相, 乾燥(MgSO₄), 過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(0至15% MeOH/CH₂Cl₂梯度)純化粗產物以得到204 mg呈白色固體形式之所需產物60: LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=2.01分鐘(M+H) 454.21。

以下化合物可依照相同方式, 利用上述製程製備:



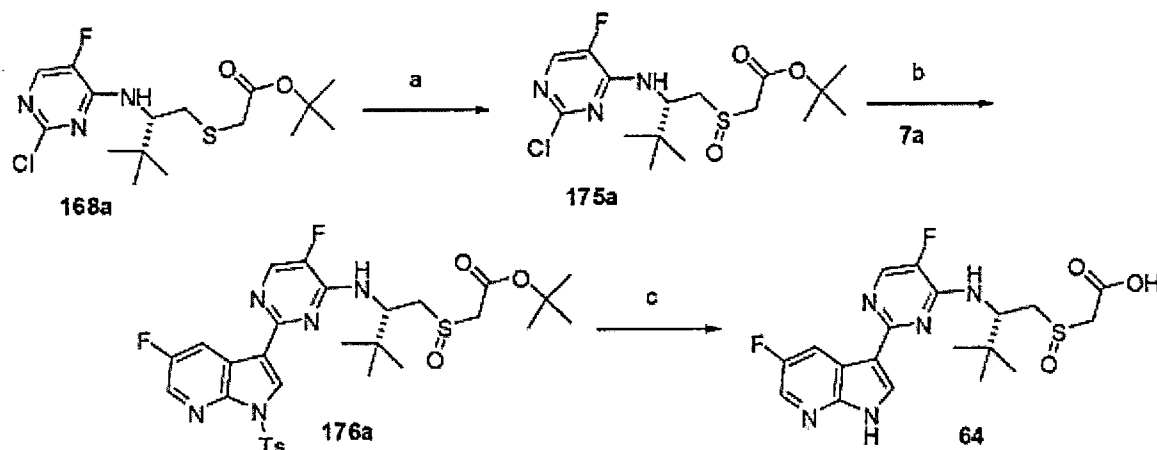
(S)-2-(2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基磺醯基)乙酸(61)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.29-8.14 (m, 2H), 8.08 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.21 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=30.0, 14.5 Hz, 2H), 3.77-3.57 (m, 1H), 1.10 (s, 9H); LCMS梯度60至

98% ACN/水，0.9%甲酸，7分鐘，C4，滯留時間=2.23分鐘(M+H)
470.14。

化合物64之製備

合成方案28



(a)發氧方，MeOH；(b) 5-氟-1-(對甲苯磺基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a，K₃PO₄，X-Phos，Pd₂(dba)₃，2-Me THF，水，120°C；(c) NaOMe，MeOH，THF。

((S)-2(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基亞磺基)乙酸第三丁酯(175a)之形成

將發氧方(1.04 g，16.9 mmol)加入2-(2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基-丁硫基)乙酸(S)-第三丁酯，168a(0.53 g，1.41 mmol)的甲醇(20 ml)攪拌溶液中。於室溫下將溶液攪拌15分鐘。濃縮溶液以提供白色固體，將其溶於水(50 ml)中。藉由EtOAc(3×25 ml)萃取水層及乾燥有機層(MgSO₄)，過濾及真空濃縮以得到540 mg呈白色固體形式之所需產物：LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.05分鐘(M+H) 394.28。

2-((S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基亞磺基)乙酸第三丁酯(176a)

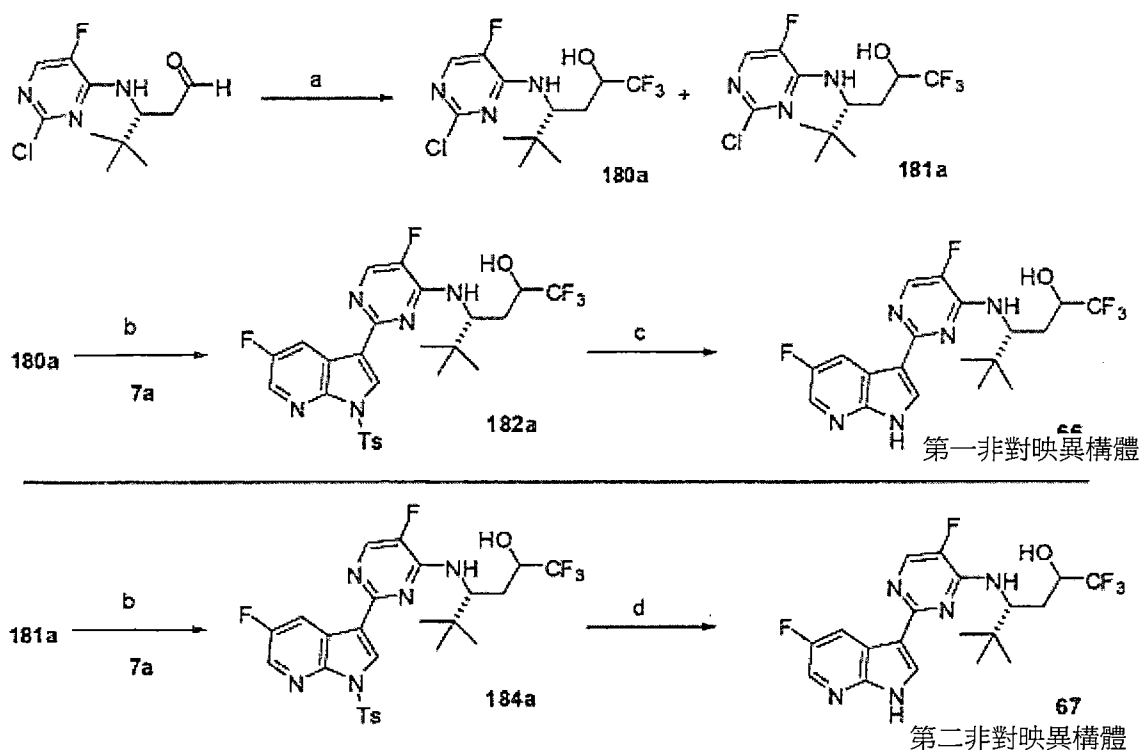
於氮氣流下，對5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a(0.66 g, 1.58 mmol)、((S)-2(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基亞磺醯基)乙酸第三丁酯，175a(0.50 g, 1.27 mmol)及K₃PO₄(0.65 g, 3.05 mmol)於2-甲基THF(10 ml)及水(2 ml)中之溶液脫氣30分鐘。添加X-Phos(0.04 g, 0.08 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.02 g, 0.02 mmol)及於115℃下，於壓力小瓶中將反應混合物加熱4小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾及真空濃縮。將殘餘物溶於EtOAc(50 ml)中及藉由水清洗。乾燥有機層(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(0至60% EtOAc/己烷梯度)純化粗產物以得到450 mg呈白色泡沫固體形式之所需產物：LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.91分鐘(M+H) 648.40。

2-((S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基亞磺醯基)乙酸(64)

將NaOMe(0.21 ml, 25% MeOH溶液, 0.96 mmol)加入2-((S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3,3-二甲基丁基亞磺醯基)乙酸第三丁酯，176a(0.42 g, 0.64 mmol)的THF(10 ml)溶液中。於室溫下將溶液攪拌30分鐘。添加飽和NH₄Cl水溶液及減壓移除溶劑。將殘餘物溶於水(20 ml)中及藉由EtOAc(3×20 ml)萃取水層。乾燥合併的有機相(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(0至15% MeOH/CH₂Cl₂梯度)純化殘餘物以得到36 mg呈白色固體形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60-8.52 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.3 Hz, 2H), 5.16 (m, 2H), 4.00 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.80 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.59(d, J=13.9, 1H), 1.12 (s, 9H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=1.93分鐘(M+H) 438.25。

化合物66、67、72及73之製備

合成方案29



(a) i. TMS-CF₃, CsF, THF, ii. TFA, CH₂Cl₂; (b) 5-氟-1-(對甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 120°C; (c) NaOMe, THF; (d) TBAF, THF。

(4R)-4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1,1,1-三氟-5,5-二甲基己-2-醇 (180a)及(181a)之形成

將氟化銫(0.001 g, 0.008 mmol)加入(3R)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)胺基]-4,4-二甲基-戊醛(0.212 g, 0.817 mmol)及(三氟甲基)三甲基矽烷(1.96 ml, 0.980 mmol)的THF(20 ml)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌1小時。將反應混合物稀釋至鹽水及EtOAc中。藉由MgSO₄乾燥有機相，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化粗製殘餘物以得到190 mg矽烷化醇。藉由二氯甲烷(10 ml)稀釋此中間物及將三氟乙酸(1 ml)加入該混合物中。於室溫下將反應混合物攪拌30分鐘。真空濃縮反應混合物及藉由矽膠層析(60% EtOAc/己烷)純化所獲

得之殘餘物以得到60 mg非對映異構體180a及100 mg非對映異構體181a。將各非對映異構體分別進行餘下合成順序。

非對映異構體180a：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (dd, J=43.4, 2.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=15.8, 5.8 Hz, 1H), 3.94-3.71 (m, 1H), 2.05 (ddd, J=13.7, 9.2, 2.1 Hz, 1H), 1.64 (t, J=12.9 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.18分鐘(M+H) 330.42。

非對映異構體181a：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.30 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 2.19 (ddd, J=28.7, 15.3, 13.4 Hz, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)。LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.26分鐘(M+H) 330.42。

(4R)-1,1,1-三氟-4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-2-醇(182a)之形成

於氮氣流下，對5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.091 g, 0.218 mmol)，7a、(4R)-4-[(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基]-1,1,1-三氟-5,5-二甲基己-2-醇，180a(0.060 g, 0.182 mmol)及K₃PO₄(0.116 g, 0.546 mmol)於2-甲基THF(5 ml)及H₂O(1.5 ml)中之溶液脫氣45分鐘。將X-phos(0.010 g, 0.022 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.004 g, 0.005 mmol)加入反應混合物中。於120℃下，於壓力管中將反應混合物攪拌2小時。移除水相。使有機相矽藻土墊過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(40% EtOAc/己烷)純化所獲得之殘餘物以得到60 mg所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.37 (dd, J=8.9, 2.8 Hz, 1H), 8.24 (t, J=8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.92 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.44 (t, J=10.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.13

(dt, $J=13.6, 4.9$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J=23.0, 9.3$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J=8.4$ Hz, 9H)。LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=4.02分鐘(M+H) 584.41。

第二非對映異構醇181a亦以相同方式反應以製造非對映異構鈴木(Suzuki)產物184a： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (dt, $J=11.5, 5.7$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.61 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.09 (d, $J=10.8$ Hz, 9H)。LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=4.02分鐘(M+H) 584.44。

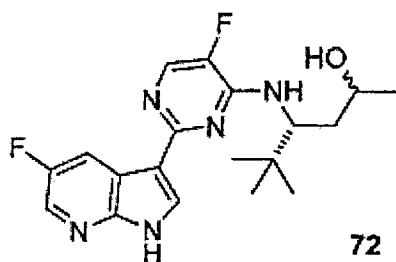
(4R)-1,1,1-三氟-4-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-2-醇(66及67)之形成

將NaOMe(0.019 g，25% MeOH溶液，0.091 mmol)加入(4R)-1,1,1-三氟-4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-2-醇，182a(0.053 g，0.091 mmol)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌5分鐘。將反應混合物稀釋至EtOAc及飽和 NaHCO_3 水溶液中。藉由 MgSO_4 乾燥有機相，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化粗製殘餘物以得到26 mg所需產物66： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 8.47 (dd, $J=9.3, 2.7$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.84 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.62 (t, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.01 (s, 9H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.42分鐘(M+H) 430.44。

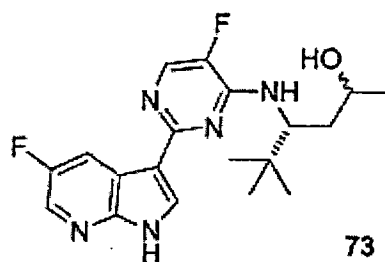
第二非對映異構產物67係透過利用以下製程移除中間物184a之甲苯磺醯基保護基團製成：

於室溫下，將氟化四丁基銨(0.411 ml, 1 M溶液, 0.412 mmol)加入(4R)-1,1,1-三氟-4-[[5-氟-2-[5-氟-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]-5,5-二甲基-己-2-醇, 184a(0.060 g, 0.103 mmol)的THF(5 ml)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌30分鐘。將反應混合物稀釋至EtOAc及飽和NaHCO₃水溶液中。藉由MgSO₄乾燥有機相，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(50% EtOAc/己烷)純化殘餘物以得到30 mg所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H), 8.49 (dd, J=9.3, 2.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.30 (d, J=15.0 Hz, 1H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.37 (dt, J=14.9, 3.4 Hz, 1H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.09 (s, 9H)；LCMS 梯度 10 至 90%，0.1% 甲酸，5 分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.37分鐘(M+H) 430.47。

以下兩種非對映異構體可依照上述製程之類似方式製備：



72



73

(4R)-4-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-2-醇(72及73)

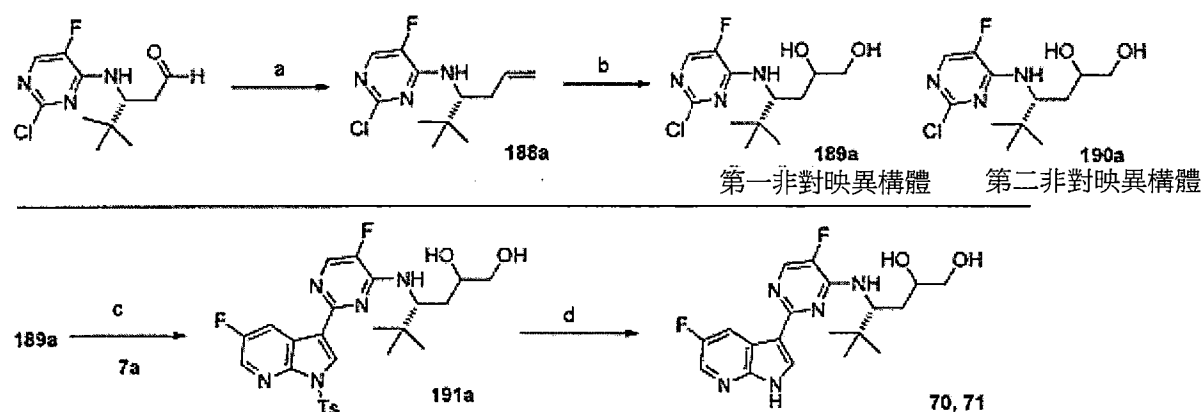
非對映異構體72：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 8.60 (dd, J=9.4, 2.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.06 (t, J=12.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J=5.7 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 1.97 (ddd, J=14.2, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.28 (dd, J=6.5, 5.5 Hz, 4H), 1.04 (d, J=10.1 Hz, 9H)；LCMS 梯度 10 至 90%，0.1% 甲酸，5 分鐘，C18/ACN，滯留時間=1.93

分鐘(M+H) 376.46。

非對映異構體73: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.81 (s, 1H), 8.47 (dd, $J=9.3, 2.7$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=8.4, 2.9$ Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.31-4.14 (m, 1H), 3.72 (dd, $J=8.9, 6.0$ Hz, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.48-1.32 (m, 1H), 1.24-1.11 (m, 4H), 0.98 (s, 9H); LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=2.01分鐘(M+H) 376.46。

化合物70及71之製備

合成方案30



(a) $\text{Ph}_3\text{P}-\text{Br}$, LiHMDS, THF; (b) OsO_4 , 4-甲基嗎啉4-氧化物, THF, H_2O ; (c) X-phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_3PO_4 , 2-甲基THF, H_2O ; (d) MeONa, THF; (e) 5-氟-1-(對甲苯磺基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, X-phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_3PO_4 , 2-甲基THF, H_2O , 120°C ; (f) MeONa, THF。

(R)-2-氯-N-(2,2-二甲基己-5-烯-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(188a)之形成

將LiHMDS(2.753 ml 1 M溶液, 2.753 mmol)加入溴化甲基(三苯基)磷(0.983 g, 2.753 mmol)的THF(40 ml)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌1小時。將(3R)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)胺基]-4,4-二甲基-戊醛(0.550 g, 2.118 mmol)的THF(20 ml)溶液加入反應混合物中, 形成

大量沉澱物。於室溫下將反應混合物攪拌45分鐘。將反應混合物稀釋至EtOAc及飽和NH₄Cl水溶液中。分離有機相，藉由MgSO₄乾燥，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化所獲得之殘餘物以得到180 mg所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.76-5.60 (m, 1H), 5.05-4.91 (m, 2H), 4.82 (t, J=22.1 Hz, 1H), 4.26-4.11 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.60分鐘(M+H) 258.38。

(4R)-4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-1,2-二醇(189a)及(190a)之形成：

將四氧化鐵(0.138 g, 0.014 mmol)及4-甲基嗎啉-4-氧化物(0.085 ml, 0.815 mmol)加入(R)-2-氯-N-(2,2-二甲基己-5-烯-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺，188a(0.140 g, 0.543 mmol)於THF(10 ml)及H₂O(10 ml)中的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2.5小時。藉由飽和Na₂S₂O₃水溶液稀釋混合物。將所獲得之混合物攪拌20分鐘及藉由EtOAc萃取。藉由MgSO₄乾燥有機相，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(MeOH/CH₂Cl₂)純化所獲得之殘餘物以得到90 mg第一非對映異構體189a及65 mg第二非對映異構體190a。

非對映異構體189a：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.49 (dd, J=19.2, 8.4 Hz, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.74 (ddd, J=13.2, 10.8, 2.2 Hz, 1H), 1.27 (dd, J=19.3, 7.0 Hz, 1H), 0.92 (d, J=10.5 Hz, 9H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.24分鐘(M+H) 292.36。

非對映異構體190a：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.74 (d, J=9.0 Hz,

2H), 3.50 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.95 (dt, $J=14.7$, 4.2 Hz, 1H), 1.56 (ddd, $J=14.8$, 9.2, 7.4 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H); LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=2.24分鐘(M+H) 292.39。

(4R)-4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-1,2-二醇(191a)之形成

於氮氣流下, 對(4R)-4-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)胺基]-5,5-二甲基己-1,2-二醇, 189a(0.090 g, 0.309 mmol)、5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.167 g, 0.401 mmol)及 K_3PO_4 (0.196 g, 0.926 mmol)於2-甲基THF(15 ml)及 H_2O (2 ml)中之溶液脫氣45分鐘。將X-phos(0.018 g, 0.037 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (0.007 g, 0.008 mmol)加入反應混合物中。於120℃下, 於壓力管中將反應混合物攪拌2小時。移除水相及使有機相矽藻土墊過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(60% EtOAc/己烷)純化所獲得之粗材料以得到140 mg所需產物, 191a: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (dt, $J=7.6$, 3.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=7.2$, 5.7 Hz, 3H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.99 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.72-3.47 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.49-1.34 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=3.53分鐘(M+H) 546.49。

第二非對映異構1,2-二醇190a亦係依照相同方式反應以製造非對映異構鈴木產物193a: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.49 (m, 2H), 8.32 (dd, $J=2.8$, 1.1 Hz, 1H), 8.15-8.02 (m, 3H), 7.30 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.21-5.12 (m, 1H), 4.27 (td, $J=9.7$, 3.0 Hz, 1H), 3.93-3.74 (m, 2H), 3.55 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.05 (s, 9H)。LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘,

C18/ACN，滯留時間=3.54分鐘(M+H) 546.49。

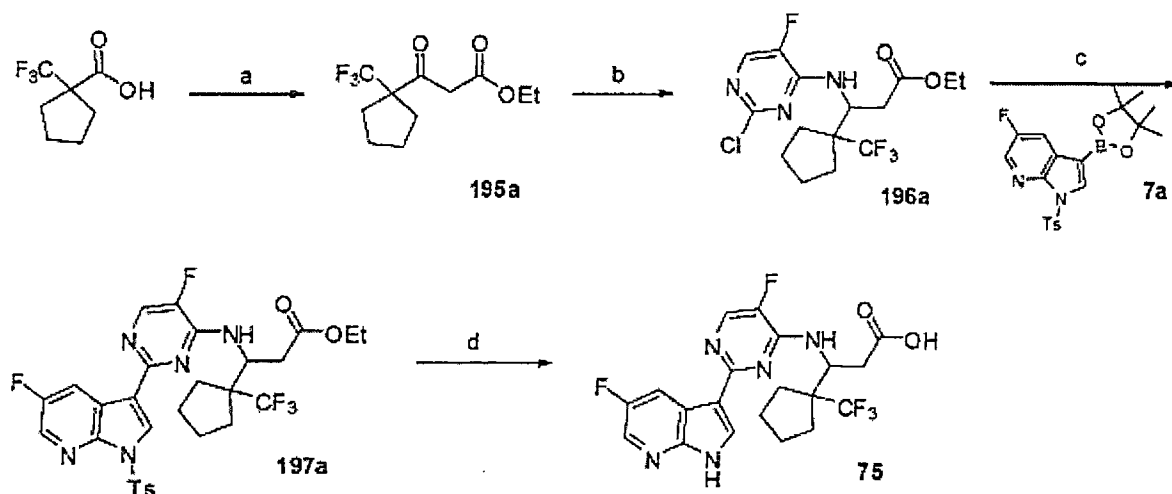
(4R)-4-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5,5-二甲基己-1,2-二醇(70、71)之形成

將甲醇鈉(0.055 g，25重量%溶液，0.257 mmol)加入(4R)-4-[[5-氟-2-[5-氟-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]-5,5-二甲基己-1,2-二醇191a(0.140 g，0.257 mmol)的THF(10 ml)溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌5分鐘。將反應混合物稀釋至EtOAc及飽和NaHCO₃水溶液中。藉由MgSO₄乾燥有機相，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(MeOH/CH₂Cl₂)，接著製備型HPLC純化粗製殘餘物以得到10 mg所需純產物：¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.61 (dd, J=9.9, 2.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.66 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.29 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.26 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.69 (t, J=12.3 Hz, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 0.96 (s, 9H)。LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=1.76分鐘(M+H) 392.46。

第二非對映異構1,2-二醇193a亦依照相同方式反應以製造非對映異構最終產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (dd, J=9.6, 2.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.48 (dd, J=11.0, 6.3 Hz, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.75 (dt, J=28.7, 9.4 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H)。LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=1.79分鐘(M+H) 392.46。

化合物75、76、79、85、93及95之製備

合成方案31



(a) i. 羰基二咪唑， CH_2Cl_2 ；ii. 乙基丙二酸鉀， MgCl_2 ，DMAP， Et_3N ，THF， CH_3CN ；(b) i. 乙酸鉍，EtOH，回流；ii. 氰基硼氫化鈉，AcOH，EtOAc；iii. 2,4-二氯-5-氟嘧啶， $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ，EtOH；(c) 5-氟-1-(對甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a，X-phos， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ， K_3PO_4 ，2-甲基THF， H_2O ， 135°C ，微波；(d) LiOH，MeOH， 65°C 。

3-側氧基-3-(1-(三氟甲基)環戊基)丙酸乙酯(195a)之形成

將羰基二咪唑(5.46 g，33.68 mmol)加入1-(三氟甲基)環戊烷甲酸(1.30 g，7.14 mmol)的二氯甲烷(14 ml)溶液中。於室溫下攪拌5小時後，真空濃縮反應，得到殘餘物。

於另一燒瓶中，將3-乙氧基-3-側氧基-丙酸酯(鉀離子)(2.03 g，11.90 mmol)與二氯鎂(1.13 g，11.90 mmol)及DMAP(72.65 mg，0.59 mmol)於THF(23.13 ml)及乙腈(11.57 ml)中的溶液混合。3小時後，添加以上粗製產物的THF(10 ml)溶液，接著添加三乙胺(1.66 ml，11.90 mmol)。於 25°C 下將反應攪拌8小時。透過萃取至乙酸乙酯(2×100 ml)對1 N HCl(100 ml)中單離粗產物，藉由硫酸鈉乾燥及真空濃縮以得到1.0 g呈黃色油形式之所需產物： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.58 (s, H), 5.32 (s, H), 4.27-4.18 (m, 2 H), 2.33-2.14 (m, 2 H), 2.05-1.85 (m,

4 H), 1.77-1.69 (m, 2 H)及1.30 (td, $J=7.1, 3.2$ Hz, 3 H) ppm。

3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3-(1-(三氟甲基)-環戊基)丙酸(+/-)-乙酯(196a)之形成

將3-側氧基-3-(1-(三氟甲基)環戊基)丙酸乙酯195a(0.500 g, 1.982 mmol)及乙酸銨(0.458 g, 5.946 mmol)的EtOH(20 ml)溶液升溫至回流並回流3小時。真空濃縮粗反應得到殘餘物及再溶於EtOAc(20 ml)中。將新混合物冷卻至0°C, 及將乙酸(0.338 ml, 5.946 mmol)及氰基硼氫化鈉(0.498 g, 7.928 mmol, 4當量)加入混合物中。使反應升溫至室溫及攪拌過夜。藉由飽和碳酸氫鈉水溶液(10 ml)淬冷反應及藉由乙酸乙酯(2×20 ml)萃取。真空濃縮有機相及再溶於EtOH(20 ml)中。將2,4-二氯-5-氟-嘧啶(0.496 g, 2.973 mmol)及N,N-二異丙基乙胺鹼(2.0 ml)加入溶液中。使反應回流12小時及隨後真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc)純化殘餘物, 獲得84 mg呈黃色油形式之所需產物: LCMS梯度10至90%, 0.1%甲酸, 5分鐘, C18/ACN, 滯留時間=3.54分鐘(M+H) 384.40。

3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-(三氟甲基)環戊基)丙酸(+/-)-乙酯(197a)之形成

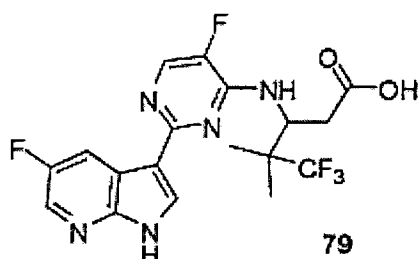
將5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a(0.137 g, 0.328 mmol)及磷酸鉀(0.140 g, 0.657 mmol)加入消旋3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3-(1-(三氟甲基)-環戊基)丙酸乙酯196a(0.084 g, 0.219 mmol)的THF(10 ml)及水(1 ml)溶液中。於氮氣流下, 對所獲得之混合物脫氣10分鐘。隨後將X-Phos(0.010 g, 0.021 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.010 g, 0.011 mmol)添加至反應。於135°C下, 以微波照射反應15分鐘。於真空下將所獲得之混合物濃縮成棕色油, 藉由矽膠層析(EtOAc/CH₂Cl₂)純化該棕色油以得到80 mg呈淺黃色固體形式之所需產物: LCMS梯度10至90%, 0.1%甲

酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=4.22分鐘(M+H) 638.42。

(+/-)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-(三氟甲基)環戊基)丙酸(75)之形成

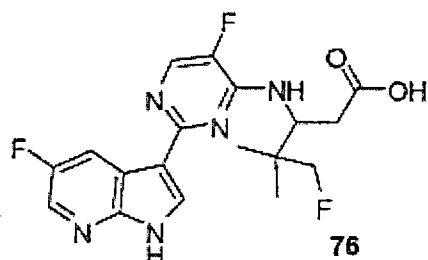
將氫氧化鋰(2 ml 2 N溶液)加入消旋3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-(三氟甲基)環戊基)丙酸乙酯197a(0.080 g, 0.120 mmol)的THF(10 ml)溶液中。使反應回流3小時及冷卻至室溫。減壓移除非水性溶劑及將水層調節至pH 4。藉由乙酸乙酯(2×20 ml)萃取水層。真空濃縮合併之有機相以得到16 mg呈淺黃色固體形式之所需產物：¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8.51 (s, H), 8.25-7.97 (m, 2 H), 7.58-7.42 (m, 2 H), 7.12 (d, J=7.5 Hz, H), 4.35 (m, H), 2.85 (m, 2 H)及1.27-0.70 (m, 8 H) ppm；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.55分鐘(M+H) 456.45。

以下類似物可依照以上針對化合物75所描述之製程之類似方式製備：



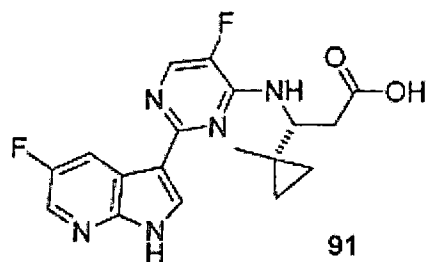
(+/-)-5,5,5-三氟-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-4,4-二甲基戊酸(79)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.66 (d, J=8.9 Hz, H), 8.29 (s, H), 8.22-8.18 (m, 2 H), 4.16-4.06 (m, H), 2.97 (s, H), 2.92 (s, H), 及1.27-1.21 (m, 6 H) ppm；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.22分鐘(M+H) 430.41。



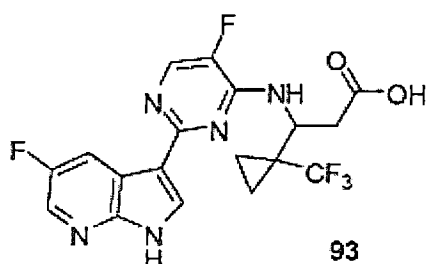
(+/-)-5-氟-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(76)

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.70 (dd, $J=9.7, 2.8$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=6.1, 4.0$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J=10.7, 3.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=47.9$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.31 (dt, $J=3.3, 1.6$ Hz, 3H), 2.83 (dd, $J=15.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J=15.3, 10.8$ Hz, 1H), 1.07 (s, 6H); LCMS 梯度 10 至 90%, 0.1% 甲酸, 5 分鐘, C18/ACN, (M+H) 394。



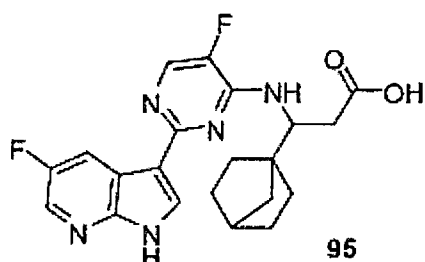
(R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-甲基環丙基)丙酸(91)

LCMS 梯度 10 至 90%, 0.1% 甲酸, 5 分鐘, C18/ACN, (M+H) 374。



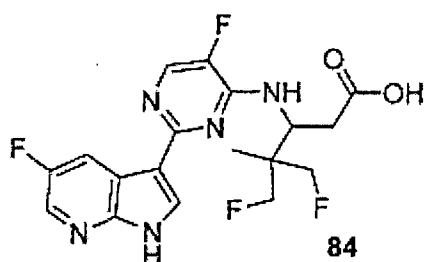
(+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸(93)

LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.37分鐘(M+H) 428.49。



● (+/-)-3-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)丙酸(95)

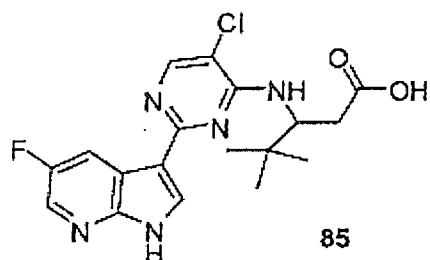
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (dd, $J=9.3, 2.6$ Hz, 1H), 8.48 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J=10.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.39 (m, 6H); LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.12分鐘(M+H) 414.28。



(+/-)-5-氟-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4-(氟甲基)-4-甲基戊酸(84)

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.67 (dd, $J=9.6, 2.8$ Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.04 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J=10.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.72-4.23 (m, 4H), 2.86 (dd, $J=15.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J=15.5, 10.9$ Hz,

1H), 1.15(s, 3H) ; LCMS梯度10至90% , 0.1%甲酸 , 5分鐘 , C18/ACN, (M+H) 412 。

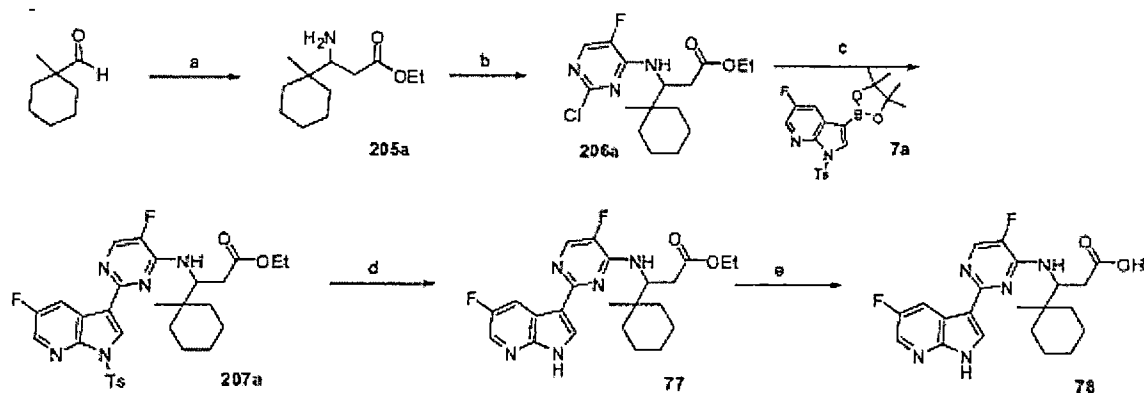


(+/-)-3-((5-氯-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸(85)

甲酸203係依照製備甲酸4之相同方式(參見合成方案1)使用5-氯-3-(5-氯-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶代替亞磺1製備：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (dd, J=9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.17 (dd, J=9.8, 3.5 Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 1.06 (s, 9H) ; LCMS梯度10至90% , 0.1%甲酸 , 5分鐘 , C18/ACN , 滯留時間=2.1分鐘(M+H) 383.38 。

化合物77、78、83、86及94之製備

合成方案32



(a) NH₄OAc , 丙二酸 , EtOH , 回流 ; (b) 2,4-二氯-5-氟嘧啶 , ⁱPr₂NEt , THF , MeOH , 95°C ; (c) 5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶， K_3PO_4 ，X-Phos， $Pd_2(dba)_3$ ，2-MeTHF，水， $120^\circ C$ ；(d) 4 N HCl， CH_3CN ， $65^\circ C$ ；(e) LiOH，水，THF。

(+/-)-乙基-3-胺基-3-(1-甲基環己基)丙酸酯(205a)之形成

回流下，將1-甲基環己烷甲醛(2.75 g，21.79 mmol)、丙二酸(2.27 g，21.79 mmol)及乙酸鉍(3.36 g，43.58 mmol)的純乙醇(5 ml)溶液加熱4小時。過濾固體及藉由乙醇(10 ml)清洗。真空濃縮濾液以提供稠油，藉由 CH_2Cl_2 (50 ml)稀釋稠油。過濾出沉澱固體及真空濃縮濾液以得到4.3克黃色油。將濃硫酸(1.16 ml，21.79 mmol)加入粗材料的純乙醇(25 ml)溶液中及使混合物回流12小時。將溶液冷卻至室溫及於真空下濃縮以提供稠油。添加水(10 ml)及藉由2 N NaOH中和溶液。藉由EtOAc(3×25 ml)萃取水層，乾燥($MgSO_4$)，過濾及於真空下濃縮以得到2.4克所需產物：LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=1.54分鐘(M+H) 214.14。

3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環己基)丙酸(+/-)-乙酯(206a)之形成

於 $95^\circ C$ 下，將2,4-二氯-5-氟-嘧啶(1.83 g，85.33 mmol)，消旋乙基-3-胺基-3-(1-甲基環己基)丙酸酯205a(2.34 g，11.0 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(4.79 g，27.50 mmol)於THF(40 ml)及甲醇(10 ml)中之混合物加熱3小時。將溶液冷卻至室溫及減壓蒸發溶劑。藉由矽膠層析(0至60% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到620 mg呈白色泡沫固體形式之所需產物： 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.00 (q, 7.2 Hz, 2H), 2.62 (dd, $J=14.7$, 3.8 Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.17 (m, 10H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.69分鐘(M+H) 344.39。

3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環己基)丙酸(+/-)-乙酯(207a)之形成

於氮氣流下，對5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a(0.51 g, 1.22 mmol)、消旋3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環己基)丙酸乙酯206a(0.35 g, 1.02 mmol)及K₃PO₄(0.52 g, 2.44 mmol)於2-甲基THF(8 ml)及水(2 ml)中之溶液脫氣30分鐘。添加X-Phos(0.03 g, 0.07 mmol)及Pd₂(dba)₃(0.02 g, 0.02 mmol)及於115°C下，於壓力小瓶中將所獲得之混合物加熱4小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾及真空濃縮。將殘餘物溶於EtOAc(50 ml)及藉由水清洗。乾燥有機層(MgSO₄)，過濾及真空濃縮。藉由矽膠層析(0至35% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到486 mg呈白色固體形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.20(m, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.89(q, J=7.4 Hz, 2H), 2.71 (dd, J=14.5, 3.8 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.60-1.32 (m, 10H), 0.95 (t, J=7.4 3H), 0.87 (s, 3H)；LCMS梯度60至98%，0.1%甲酸，7分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.81分鐘(M+H) 599.19。

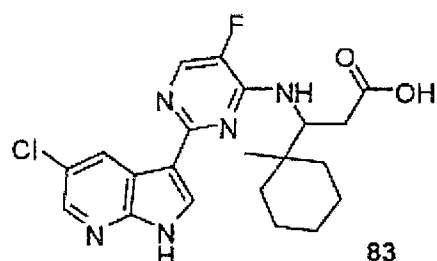
3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環己基)丙酸(+/-)-乙酯(77)之形成

將HCl(2.0 ml, 4 M二噁烷溶液, 8.1 mmol)加入3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環己基)丙酸乙酯207a(0.49 mg, 0.81 mmol)的CH₃CN(3 ml)溶液中。於70°C下將溶液加熱3小時及隨後冷卻至室溫。減壓移除溶劑及藉由飽和NaHCO₃水溶液中和產物。藉由EtOAc(3×10 ml)萃取沉澱物。乾燥溶劑(MgSO₄)，過濾及於真空下濃縮。藉由矽膠層析(0至70% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到230 mg呈灰白色固體形式之

所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.58 (dd, J=9.3, 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.00 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.95 (t, J=8.2 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.67-1.15 (m, 10H), 0.94 (m, 3H)；LCMS 梯度 10 至 90%，0.1% 甲酸，5 分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.77 分鐘(M+H) 444.36。

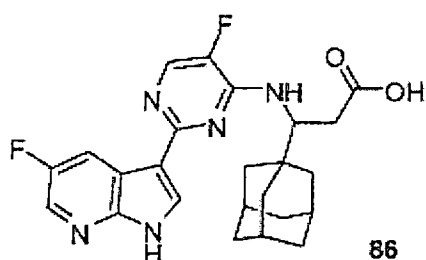
3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環己基)丙酸(78)

將LiOH(0.118 mg, 4.927 mmol)加入3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環己基)丙酸乙酯77(0.23 g, 0.49 mmol)於水(5 ml)及THF(5 ml)中的溶液中。於95℃下，將溶液攪拌18小時及隨後冷卻至室溫。減壓移除溶劑。藉由水(10 ml)稀釋殘餘物及藉由2 N HCl中和。藉由EtOAc(3×10 ml)萃取所獲得之沉澱物。乾燥有機相(MgSO₄)，過濾及於真空下濃縮以得到210 mg呈灰白色固體形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (dd, J=9.7, 2.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (d, J=4.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.86-2.69 (m, 1H), 2.53 (dd, J=14.7, 11.0 Hz, 1H), 1.76-1.56 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.29 (m, 4H), 1.02 (s, 3H)；LCMS 梯度 10 至 90%，0.1% 甲酸，5 分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.20 分鐘(M+H) 416.27。



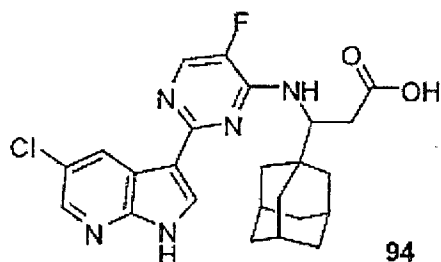
(+/-)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環己基)丙酸(83)

化合物83係依照類似於3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環己基)丙酸78之方式，使用5-氯-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶代替硼酸酯7a合成：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.05 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.39-8.24 (m, 2H), 8.16 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.58 (m, 7H), 1.37 (m, 3H), 1.05 (s, 3H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.37分鐘(M+H) 442.36。



(+/-)-3-(1-金剛烷基)-3-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]丙酸(86)

化合物86係依照類似於3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-3-(1-甲基環己基)丙酸78之方式，使用類金剛烷-1-甲醛作為起始材料合成：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (dd, $J=9.7, 2.7$ Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.00 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J=15.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J=15.2, 10.8$ Hz, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.82-1.49 (m, 12H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.40分鐘(M+H) 454.34。

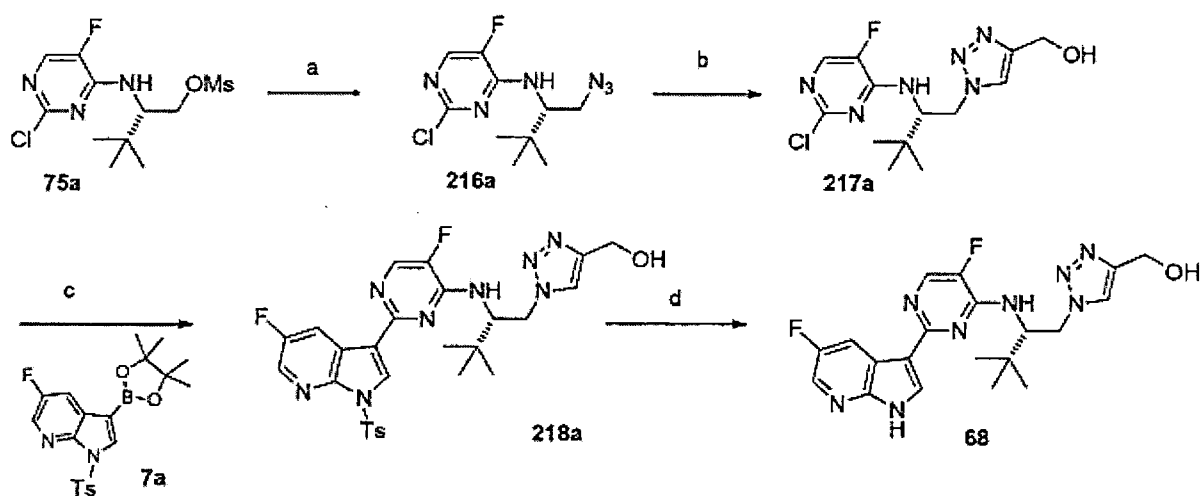


(+/-)-3-(1-金剛烷基)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]丙酸(94)

化合物94係依照類似於3-(1-金剛烷基)-3-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]丙酸86之方式，使用5-氯-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶代替硼酸酯7a合成：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.40-8.24 (m, 2H), 8.18 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=16.0, 2.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, J=15.9, 11.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (dd, J=27.9, 11.9 Hz, 12H)；LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.60分鐘(M+H) 470.27。

化合物68之製備

合成方案33



(a) NaN₃，DMF，70℃；(b)炔丙基醇，THF，甲苯，120℃；(c) 5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，K₃PO₄，X-Phos，Pd₂(dba)₃，2-MeTHF，水，120℃；(d) 4 N HCl，CH₃CN，65℃。

(S)-N-(1-疊氮基-3,3-二甲基丁-2-基)-2-氯-5-氟嘧啶-4-胺(216a)之形成
於70℃下，將(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁基

甲磺酸酯，75a(2.37 g, 7.26 mmol)及疊氮化鈉(1.89 g, 29.07 mmol)的DMF(50 ml)溶液加熱6小時。將反應混合物冷卻至室溫及傾入水中。藉由EtOAc(2×25 ml)萃取水相，乾燥(MgSO₄)，過濾及於真空下濃縮。藉由矽膠層析(0至20% EtOAc/己烷梯度)純化粗產物以得到1.2 g呈白色晶狀固體形式之所需產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, J=2.6, 1.1 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.32-4.09 (m, 1H), 3.60 (dd, J=12.8, 3.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, J=12.8, 7.6 Hz, 1H), 0.96 (m, 9H); LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=3.28分鐘(M+H) 273.14。

(S)-(1-(2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(217a)之形成

於壓力小瓶中，於120℃下將丙-2-炔-1-醇(0.22 g, 3.85 mmol)與(S)-N-(1-疊氮基-3,3-二甲基丁-2-基)-2-氯-5-氟嘧啶-4-胺，216a(0.21 g, 0.77 mmol)於THF(4 ml)及甲苯(4 ml)中之混合物加熱8小時。將反應混合物冷卻至室溫及減壓濃縮。藉由矽膠層析(0至5% MeOH/CH₂Cl₂梯度)純化含有兩區域異構體之粗產物以得到100 mg所需區域異構體217a及70 mg次要區域異構體(5-羥甲基三唑)。

4-羥甲基三唑區域異構體217a：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.31-5.16 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.79-4.60 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 1.07 (s, 9H); LCMS梯度10至90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=2.26分鐘(M+H) 329.31。

(S)-(1-(2-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(218a)之形成

於氮氣流下，對5-氟-1-(對甲苯磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，7a(0.158 g, 0.380 mmol)、(S)-(1-(2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-

基)甲醇，217a(0.100 g，0.304 mmol)及 K_3PO_4 (0.520 g，2.440 mmol)於2-甲基THF(8 ml)及水(2 ml)中之溶液脫氣30分鐘。添加X-Phos(0.008 g，0.018 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (0.006 g，0.006 mmol)及於115℃下，於壓力小瓶中將反應混合物加熱4小時。將反應混合物冷卻至室溫及過濾。於真空下濃縮濾液。將殘餘物溶於EtOAc(50 ml)中及藉由水清洗。乾燥有機層($MgSO_4$)，過濾及於真空下濃縮。藉由矽膠層析(0至70% EtOAc/己烷梯度)純化粗製殘餘物以得到120 mg呈白色泡沫固體形式之所需產物： 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.37(m, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.78-4.69 (m, 2H), 4.44 (dd, $J=13.9, 11.3$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.11 (s, 9H); LCMS梯度60至98%，0.1%甲酸，7分鐘，C18/ACN，滯留時間=1.29分鐘(M+H) 583.33。

(S)-(1-(2-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(68)之形成

將NaOMe(0.17 ml，25% MeOH溶液，0.75 mmol)加入(S)-(1-(2-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇218a(0.11 g，0.19 mmol)的THF(5 ml)溶液中。於室溫下攪拌反應混合物30分鐘後，將混合物稀釋至飽和 NH_4Cl 水溶液(5 ml)及EtOAc(10 ml)中。分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾及於真空下濃縮。藉由矽膠層析(0至10% MeOH/ CH_2Cl_2)純化粗產物以得到41 mg呈灰白色固體形式之所需產物： 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 1.2 (s, 9H); LCMS梯度10-90%，0.1%甲酸，5分鐘，C18/ACN，滯留時間=1.90分鐘(M+H) 429.26。

實例2：流感抗病毒檢定

利用兩種基於細胞的方法進行抗病毒檢定：

發展標準細胞病變效應(CPE)檢定之384-孔微滴定盤修改方案，類似於Noah等人(Antiviral Res. 73：50-60, 2006)。簡言之，藉由測試化合物及A型流感病毒(A/PR/8/34)，於低感染倍率(約MOI=0.005)下，於37°C下培養MDCK細胞72小時，及利用ATP檢測(CellTiter Glo, Promega Inc.)測量細胞存活率。含有細胞及病毒之對照孔展示細胞死亡，而含有細胞、病毒及活性抗病毒化合物之孔展示細胞存活(細胞保護)。評估不同濃度的測試化合物，一式四份，例如，在約20 μ M至1 nM之範圍內。劑量-反應曲線係利用標準4-參數曲線擬合方法製備，及將導致50%細胞保護或等價於50%未感染細胞之細胞存活的測試化合物濃度表示為IC₅₀。

發展基於受感染細胞中之病毒-特異性RNA分子之增殖的第二基於細胞的抗病毒檢定，其中RNA濃度係利用支鏈DNA(bDNA)雜交方法(Wagaman等人，J. Virol Meth, 105：105-114，2002)測量。於此檢定中，首先使細胞在96-孔微滴定盤之孔中感染，使病毒在受感染細胞中複製及蔓延至其他細胞繼代，隨後細胞裂解及測量病毒RNA含量。此檢定較CPE檢定早結束，通常在18至36小時後，而所有標的細胞仍存活。病毒RNA係透過孔溶胞產物與固定於檢定板之孔之特異性寡核苷酸探針雜交，隨後透過與連接至報告子酶之其他探針雜交進行信號擴增，依照套組生產商指引(Quantigene 1.0，Panomics, Inc.)來量化。負鏈病毒RNA係利用針對一致A型血凝集基因設計之探針測量。含有細胞及病毒之對照孔係用於定義100%病毒複製水平，及關於抗病毒測試化合物之劑量-反應曲線係利用4-參數曲線擬合方法分析。將獲得等於50%對照孔濃度之病毒RNA濃度的測試化合物濃度表示為EC₅₀。

病毒及細胞培養方法：將麻丁-戴比氏(Madin-Darby)牛腎細胞(CCL-34 American Type Cultrue Collection)維持在以2 mM L-穀胺醯胺、1,000 U/ml青黴素、1,000 µg/ml鏈黴素、10 mM HEPES及10%胎牛培養基補充之杜貝卡氏(Dulbecco's)改良依格(Eagle)培養基(DMEM)中。就CPE檢定而言，在檢定前一天，透過胰蛋白酶消化懸浮細胞及將50 µl之10,000細胞/孔分配至384-孔板之孔。於檢定當天，藉由含有1 µg/ml TPCK處理胰蛋白酶而不含胎牛血清之DMEM清洗黏連細胞三次。藉由在含有1 µg/ml TPCK處理胰蛋白酶之培養基中添加30 TCID₅₀病毒及測試化合物以最終體積50 µl開始檢定。使板在37°C下，於濕5% CO₂氛圍中培養72小時。或者，使細胞在如上DMEM+胎牛血清中生長，但在檢定當天以胰蛋白酶處理，清洗2次及懸浮於無血清EX-Cell MDCK細胞培養基(SAFC Biosciences, Lenexa, KS)中及以20,000細胞/孔濃度塗佈至孔中。培養5小時後，在無需清洗下使此等孔用於檢定。

流感病毒 A/PR/8/34 菌株(組織培養適應)係獲自 ATCC (VR-1469)。低代次病毒原液係於MDCK細胞中利用標準方法(WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, 2002)製備，及 TCID₅₀測量係透過測試以上384-孔CPE檢定模式中之MDCK細胞之連續稀釋液並利用卡伯(Karber)方法計算結果進行。

關於特定具體化合物之平均IC₅₀值(所有平均)出示於表1中：

- A： IC₅₀(所有平均)<0.3 µM；
- B： 0.3 µM≤IC₅₀(所有平均)≤3.3 µM；
- C： IC₅₀(所有平均)>3.3 µM。

關於特定化合物之平均EC₅₀值(所有平均)亦出示於表1中：

- A： EC₅₀(所有平均)<0.3 µM；
- B： 0.3 µM≤EC₅₀(所有平均)≤3.3 µM；

C : EC_{50} (所有平均) $>3.3 \mu\text{M}$ 。

關於特定化合物之平均 EC_{99} 值(所有平均)亦出示於表1中：

A : EC_{99} (所有平均) $<0.3 \mu\text{M}$ ；

B : $0.3 \mu\text{M} \leq EC_{99}$ (所有平均) $\leq 3.3 \mu\text{M}$ ；

C : EC_{99} (所有平均) $>3.3 \mu\text{M}$ 。

下列為某些示例性數據：化合物1： $IC_{50}=0.006 \mu\text{M}$ ， $EC_{50}=0.009 \mu\text{M}$ ， $EC_{99}=0.0094 \mu\text{M}$ ；化合物2： $IC_{50}=0.004 \mu\text{M}$ ， $EC_{50}=0.009 \mu\text{M}$ ， $EC_{99}=0.0063 \mu\text{M}$ ，化合物6： $IC_{50}=0.004 \mu\text{M}$ ， $EC_{50}=0.015 \mu\text{M}$ ， $EC_{99}=0.082 \mu\text{M}$ ，化合物69： $IC_{50}=2.31 \mu\text{M}$ ， $EC_{50}=0.8 \mu\text{M}$ ， $EC_{99}=8.4 \mu\text{M}$ ，化合物76： $IC_{50}=0.423 \mu\text{M}$ ， $EC_{50}=0.25 \mu\text{M}$ ， $EC_{99}=1.4 \mu\text{M}$ 。

就比較目的而言，亦利用上述bDNA及MDCK細胞保護檢定針對流感病毒測試WO 2005/095400中所揭示之某些化合物，及其等平均 IC_{50} 、 EC_{50} 及 EC_{99} 值出示於表2中。

表1：本發明化合物之 IC_{50} 、 EC_{50} 、NMR及LCMS數據。

化合物編號	MDCK IC_{50} (μM)	bDNA EC_{50} (μM)	bDNA EC_{99} (μM)	NMR	M+1	LCMS RT
1	A	A	A	12.25 (s, 1H); 12.0 (bs, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 4.75 (t, 1H); 2.5 (m, 2H), 1.0 (s, 9H).	392.21	2.07
2	A	A	A	12.25 (s, 1H); 12.0 (bs, 1H); 8.6 (d, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 4.8 (t, 1H); 2.5 (m, 2H), 1.0 (s, 9H).	376.21	1.92
3	B	B	C		392.21	2.06
4	C	C	C		376.21	1.93
5	A	A	A	^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.60 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 5.08 (t, $J=17.2$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=16.3$, 2.8 Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=16.3$, 10.6 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H).	377.24	2.17
6	A	A	A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.06 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.80 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J=13.3$, 8.7 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H).	394.19	2.92

7	A	A	A	1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.86 (dd, J=9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26-8.14 (m, 1H), 7.53 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=11.0, 2.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J=15.4, 3.0 Hz, 1H), 2.60 (dd, J=15.4, 11.0 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H).	400.27	2.99
8 (化合物15 之非對映異 構體)	A	A	A		401.94	2.1
9	A	A	A		390.23	2.04
10	A	A	A	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.39 (d, J=8 Hz, 2H), 1.08 (s, 9H).	428	2.02
11	A	A	A	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (dd, J=9.2, 2.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.16 (d, J=4.1 Hz, 1H), 3.46-3.33 (m, 3H), 1.10 (d, J=19.9 Hz, 10H).	412.13	1.91
12	A	A	A	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.78 (qd, J=15.9, 6.6 Hz, 2H), 1.85-1.57 (m, 6H), 1.48 (dd, J=11.8, 6.0 Hz, 1H), 1.36 (dt, J=12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H).	403.22	2.37
13	A	A	A	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.78 (qd, J=15.9, 6.6 Hz, 2H), 1.85-1.57 (m, 6H), 1.48 (dd, J=11.8, 6.0 Hz, 1H), 1.36 (dt, J=12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H).	426.25	3.21
14	A	A	A		402.32	2.13
15 (化合物8之 非對映異構 體)	B	B	C		402.38	2.12
16	A	A	A		390.35	2.03
17	B	B	C		389.97	2.03
18	A	A	A	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.37 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 8.75 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.83 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.00 (t, J=9.1 Hz, 1H), 2.71-2.54 (m, 2H), 1.30 (d, J=7.4 Hz, 2H), 0.80 (t, J=18.7 Hz, 9H).	414.31	3.14

19	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.67 (brs, 1H), 4.93-4.78 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 0.99 (m, 9H).	425.3	1.98
20	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.48 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.33-8.07 (m, 3H), 7.18 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.39 (t, J=10.2 Hz, 1H), 2.38-2.07 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 1H), 1.00 (d, J=20.2 Hz, 9H).	390.06	2.14
21	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (dd, J=9.6, 2.5 Hz, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.12 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J=9.2 Hz, 2H), 2.60-2.47 (m, 1H), 0.68-0.48 (m, 4H).	451.14	2.2
22	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65 (d, J=9.3, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (m, 2H), 5.28 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.55 (dt, J=14.5, 13.0 Hz, 2H), 1.20-1.03 (m, 9H).	411	1.96
23	B	B	C	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.32-8.06 (m, 3H), 7.18 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.36 (t, J=10.4 Hz, 1H), 4.00-3.67 (m, 2H), 2.41-2.13 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 1H), 1.06-0.84 (m, 12H).	419.08	2.41
24	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.27 (brs, 1H), 8.25 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.23 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.20 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.41 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.82-3.58 (m, 1H), 0.99 (d, J=19.5 Hz, 9H).	373.03	3.08
25	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.26 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66-7.35 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.45-3.17 (m, 2H), 1.03 (m, 9H).	436	2.54
26		A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.68 (s, 1H), 8.45-8.33 (m, 1H), 8.17 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (d, J=10.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.90 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.04 (dd, J=15.0, 10.5 Hz, 1H), 2.67 (d, J=5.0 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H).	449.22	2.97
27		A	B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (dd, J=9.7, 2.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 5.12 (brs, 1H), 4.97 (brs, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 0.95 (m, 9H).	463.49	3.12
28		A	A		475	3.12

29		A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.71 (dd, J=9.7, 2.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.57 (d, J=10.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.32 (m, 5H), 3.15 (t, J=5.4 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H)	493.5	3.05
30		A	A		435.46	2.8
31		A	A		477.65	3.27
32	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.77 (brs, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.59 (brs, 1H), 4.36 (t, J=8.3 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 1.06 (s, 9H).	348.13	1.83
33	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.89 (brs, 1H), 8.07 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 4.95 (t, J=10.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18-2.96 (m, 3H), 1.35-1.12 (m, 3H), 1.08-0.90 (m, 9H).	439.3	2.25
34	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.84 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=14.2 Hz, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.41 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.19-2.84 (m, 3H), 1.59-1.38 (m, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.84 (t, J=7.4 Hz, 3H).	453.44	2.42
35	A	A	B		469.18	2.11
36	B	C	C		390.29	1.98
37	C	C	C	¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 8.52 (dd, J=9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.30-8.23 (m, J=2.8, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J=4.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.44-4.27 (m, J=9.1, 5.8 Hz, 1H), 3.77 (ddd, J=11.0, 5.1, 3.5 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J=11.1, 8.9, 5.8 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H).		
38	C	C	C	¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 8.55 (dd, J=10.0, 2.8 Hz, 1H), 8.29-8.23 (m, 1H), 8.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 4.88 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, J=10.5 Hz, 1H), 2.55 (t, J=5.6 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H).	425.03	2.11
39	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.89 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 4.96 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, J=13.0, 6.6 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.09-2.86 (m, 1H), 1.20 (d, J=4.9 Hz, 6H), 0.97 (s, 9H).	453.19	2.22

40	A	A	B		467.2	2.36
41	A	A	B		386.39	3.09
42	A	A	A	1 H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.70 (s, 1H), 8.42 (dd, J=9.6, 2.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (t, J=8.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.83 (t, J=9.4 Hz, 1H), 2.89 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.34 (dd, J=12.8, 9.6 Hz, 1H), 1.92-1.37 (m, 8H), 1.32-1.24 (m, 1H), 1.20-1.06 (m, 3H).	426.31	3.27
43	A	A	A	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.80 (t, J=9.6 Hz, 1H), 2.81 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.34 (t, J=11.3 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H).	426.47	2.49
44	A	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 2H), 8.55 (d, J=9.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=45.1, 15.8 Hz, 3H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 2.58 (dd, J=20.6, 12.2 Hz, 2H), 1.85 (ddd, J=29.4, 26.5, 21.1 Hz, 7H).	374.02	2.1
45	B	A	C	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.42 (s, 1H), 8.47 (dd, J=9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=11.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J=9.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.54 (td, J=11.4, 2.9 Hz, 1H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.40 (dd, J=14.0, 11.9 Hz, 1H), 0.96 (d, J=18.4 Hz, 9H), 0.90-0.73 (m, 1H).	362.39	1.89
46	A	B	C	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.38 (s, 1H), 8.53 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 5.09-4.89 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.00 (s, 9H).	410.19	2.03
47	A	A	B	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=15.9, 1.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J=15.9, 11.2 Hz, 1H), 1.08 (d, J=0.8 Hz, 9H)	358.02	2.17
48	A	B	B	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63-8.45 (m, 2H), 7.96 (d, J=7.3 Hz, 2H), 6.66 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.95 (d, J=10.6 Hz, 2H), 2.84 (dd, J=15.4, 2.4 Hz, 2H), 2.44 (dd, J=15.9, 10.7 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H).	359.02	2.12

49	A	A	B	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.73 (t, J= 5.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37-8.22 (m, 2H), 4.69 (dd, J= 9.9, 2.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, J= 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J= 11.4, 10.0 Hz, 1H), 3.32 (dt, J= 3.3, 1.6 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H).	364.44	2.1
50 (化合物51 及52之非對 映異構體)	A	A	B		402.45	1.98
51 (化合物50 及52之非對 映異構體)	A	A	C		402.45	2.06
52 (化合物50 及51之非對 映異構體)	A	A	B		402.25	2.16
53	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (d, J= 18.7 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 1.20 (s, 9H).	377.42	2.5
54	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (d, J= 3.5 Hz, 2H), 3.97-3.70 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 1.18 (s, 9H).	427.4	2.92
55	A	A	B		400.46	1.94
56	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.44 (d, J= 4.7 Hz, 1H), 8.41-8.29 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 1.19 (d, J= 20.0 Hz, 9H).	393.32	2.7
57	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.05 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.87 (t, J= 54.9 Hz, 1H), 5.03 (t, J= 10.4 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.68 (brs, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 0.94 (s, 9H).	475.23	2.26
58	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.03 (dd, J= 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J= 11.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.07 (t, J= 10.6 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.16-2.99 (m, 1H), 0.97-0.86 (m, 9H).	493.31	2.37
59	A	A	B	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.54 (s, 1H), 8.50-8.18 (m, 3H), 7.18 (dd, J= 15.7, 7.1 Hz, 1H), 6.08 (dd, J= 15.7, 1.3 Hz, 1H), 5.21 (t, J= 22.5 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H).	388.23	2.21
60	A	B	C		454.21	2.01

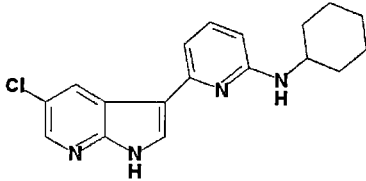
61	A	A	B	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.29- 8.14 (m, 2H), 8.08 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.21 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=30.0, 14.5 Hz, 2H), 3.77- 3.57 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).	470.14	2.23
62	A	B	B		416.04	2.15
63	A	A	A		389.06	2.08
64		A	C	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60- 8.52 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J= 5.3 Hz, 2H), 5.16 (m, 2H), 4.00 (d, J= 14.7 Hz, 1H), 3.80 (d, J= 14.7 Hz, 1H), 3.59(d, J= 13.9, 1H), 1.12 (s, 9H).	438.25	1.93
65	A	A	B		416.07	2.11
66 (化合物67 之非對映異 構體)	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.15 (s, 1H), 8.49 (dd, J=9.3, 2.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.30 (d, J=15.0 Hz, 1H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.37 (dt, J=14.9, 3.4 Hz, 1H), 1.85- 1.71 (m, 2H), 1.09 (s, 9H).	430.47	2.37
67 (化合物66 之非對映異 構體)	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.47 (dd, J=9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.84 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J=9.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.62 (t, J=13.0 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H).	430.44	2.42
68	B	A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 1.2 (s, 9H).	429.26	1.9
69	B	B	C	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.59-8.39 (m, 2H), 8.32 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.59 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.79 (dddd, J=28.6, 23.0, 13.2, 6.9 Hz, 3H), 1.11 (d, J=9.5 Hz, 9H).	426.09	1.81
70 (化合物71 之非對映異 構體)	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (dd, J=9.9, 2.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.66 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.29 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.26 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.69 (t, J=12.3 Hz, 1H), 1.59- 1.45 (m, 1H), 0.96 (s, 9H).	392.46	1.76

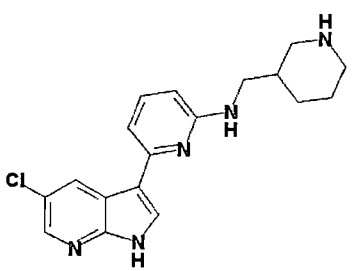
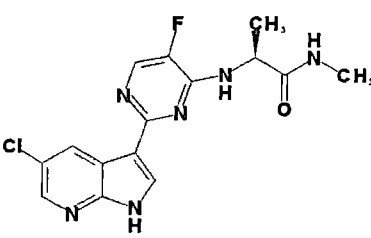
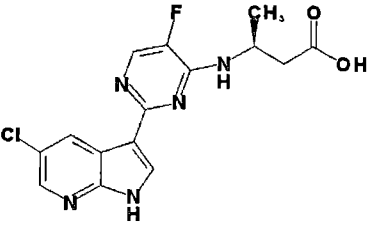
71 (化合物70 之非對映異 構體)	A	A	A	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (dd, $J=9.6, 2.7$ Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.48 (dd, $J=11.0, 6.3$ Hz, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.75 (dt, $J=28.7, 9.4$ Hz, 1H), 1.04 (s, 9H).	392.46	1.79
72 (化合物73 之非對映異 構體)			C	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.99 (s, 1H), 8.60 (dd, $J=9.4, 2.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=9.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 1.97 (ddd, $J=14.2, 5.8, 2.9$ Hz, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.28 (dd, $J=6.5, 5.5$ Hz, 4H), 1.04 (d, $J=10.1$ Hz, 9H).	376.46	1.93
73 (化合物72 之非對映異 構體)	C	B	C	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.81 (s, 1H), 8.47 (dd, $J=9.3, 2.7$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=8.4, 2.9$ Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.31-4.14 (m, 1H), 3.72 (dd, $J=8.9, 6.0$ Hz, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.48-1.32 (m, 1H), 1.24-1.11 (m, 4H), 0.98 (s, 9H).	376.46	2.01
74	B	B	B	1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J=9.6, 2.9$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=8.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.90-2.68 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.85 (dt, $J=9.7, 6.7$ Hz, 1H), 0.64 (dt, $J=9.4, 4.9$ Hz, 1H), 0.47-0.33 (m, 1H), 0.27 (ddd, $J=21.3, 12.8, 10.1$ Hz, 1H).	374.42	1.94
75	C	B	C		456.45	2.55
76	B	A	B	1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.70 (dd, $J=9.7, 2.8$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=6.1, 4.0$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J=10.7, 3.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=47.9$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.31 (dt, $J=3.3, 1.6$ Hz, 3H), 2.83 (dd, $J=15.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J=15.3, 10.8$ Hz, 1H), 1.07 (s, 6H).	394.45	1.87
77	C	B	C	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.58 (dd, $J=9.3, 2.5$ Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.00 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.95 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.67-1.15 (m, 10H), 0.94 (m, 3H).	444.36	2.77

78	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (dd, J=9.7, 2.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (d, J=4.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.86-2.69 (m, 1H), 2.53 (dd, J=14.7, 11.0 Hz, 1H), 1.76-1.56 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.29 (m, 4H), 1.02 (s, 3H).	416.27	2.2
79	B	A	B	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.66 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.80 (s, 1H) 及 1.27-1.21 (m, 6 H) ppm	430.41	2.22
80	C	B	C	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.66 (dd, J=9.2, 2.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J=9.6 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.27-5.13 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.02-2.87 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.06 (s, 9H).	406.09	2.41
81	C	C	C	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.83 (s, 1H), 8.58 (dd, J=9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.32-5.16 (m, 1H), 4.71-4.32 (m, 4H), 4.04 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.94-2.77 (m, 1H), 2.70 (dd, J=15.1, 9.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.08-1.04 (t, J=7.1 Hz, 3H).	440.45	2.35
82	C	C	C	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.93 (s, 1H), 8.89 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.98-3.65 (m, 2H), 2.73 (dd, J=14.3, 3.6 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.69-1.23 (m, 10H), 0.93 (t, J=6.8, 3H).	460.29	3.08
83	B	A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.05 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.39-8.24 (m, 2H), 8.16 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.23 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.58 (m, 7H), 1.37 (m, 3H), 1.05 (s, 3H).	432.36	2.37
84	B	B	C	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.67 (dd, J=9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.04 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.72-4.23 (m, 4H), 2.86 (dd, J=15.5, 3.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, J=15.5, 10.9 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H).	412.43	1.9
85	B	A	C	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (dd, J=9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.17 (dd, J=9.8, 3.5 Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 1.06 (s, 9H).	392.1	2.23

86	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (dd, J=9.7, 2.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.00 (d, J=4.2 Hz, 1H), 2.81 (dd, J=15.2, 3.1 Hz, 1H), 2.55 (dd, J=15.2, 10.8 Hz, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.82-1.49 (m, 12H).	454.34	2.4
87	A	A	A		389.13	2.02
88	A	A	B		388.36	2.01
89	A	A	B		383.38	2.1
90	A	A	B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, J=14.1 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.88-2.55 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.00 (s, 9H).	372.5	1.8
91	A	A	B		374.42	1.96
92	B	B	C		374.42	1.94
93	B	B	C		428.49	2.37
94	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.40-8.24 (m, 2H), 8.18 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=16.0, 2.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, J=15.9, 11.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (dd, J=27.9, 11.9 Hz, 12H).	470.27	2.6
95	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (dd, J=9.3, 2.6 Hz, 1H), 8.48 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=10.0, 3.4 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.39 (m, 6H).	414.28	2.12
96	A	A	B		407.37	2.79
97	A	A	A	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.95 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.66 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, J=10.7, 2.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=16.5, 2.9 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=16.4, 10.7 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H); LCMS 梯度10至90% , 0.1%甲酸 , 5分鐘 , C18/ACN , 滯留時間=2.79分鐘 , (M+H) 407.37	393.43	2.5

表2：WO 2005/095400化合物之IC₅₀、EC₅₀、NMR及LCMS數據

化合物	分子	MDCK細胞 IC50 (uM)	bDNA EC50 (uM)	bDNA EC99 (uM)
Cl		>20 (C)		

C2		>20 (C)		
C3		>20 (C)	3.38 (C)	9.37 (C)
C4		2.33 (B)	6.4 (C)	>16.7 (C)

實例3：體內檢定

就效能研究而言，以總體積50 μl 之 5×10^3 TCID₅₀，透過在全身麻醉(氯胺酮/甲苯噻嗪)下在鼻內進行鼻內滴注(25 μl /鼻)來刺激Balb/c小鼠(4至5週大)。藉由組織培養基(DMEM，50 μl 總體積)刺激未受感染之對照組。藉由化合物1及2，於30 mg/kg下開始每日兩次地治療感染48小時之小鼠，持續10日。每日記錄體重及存活，持續21天。此外，在刺激後約每隔兩天進行全身體積描記及表示為增強呼氣間歇(Penh)。報告刺激後第8天之總存活率、體重損失百分比及研究第6/7天時之Pench。

表3. 流感治療小鼠模型(於感染48小時後進行30 mg/kg投藥，每日兩次，持續10天)

化合物	存活百分比	體重損失百分比 (第8天) ¹	WBP (Penh； 第6天) ²
1	100	26.6	1.88
2	100	14	2.03

¹在第8天時未治療對照組之平均體重損失為30至32%。

²在研究第6或7天時未治療對照組之平均Penh得分為2.2至2.5，及未受感染小鼠為~0.35至0.45。

● 實例4：協同/拮抗作用分析

就協同/拮抗作用分析而言，於為期三天之MDCK細胞CPE型檢定中評估測試化合物，在0.01 MOI下受A/Puerto Rico/8/34感染，將試驗與神經胺酸酶抑制劑奧塞米韋羧酸鹽或扎那米韋，或聚合酶抑制劑T-705之實驗(參見，例如，Ruruta等人，Antiviral Research, 82: 95-102 (2009)，「T-705 (flavipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections」)組合，使用Bliss獨立方法(Macsynergy, Pritchard and Shipman, 1990)。參見，例如，Prichard, M.N.及C. Shipman, Jr., A three-dimensional model to analyze drug-drug interactions. Antiviral Res, 1990. 14(4-5): p. 181-205。此標準方法涉及以棋盤模式測試不同濃度組合的抑制劑及透過對比觀察到之反應表面與僅由單種藥物之簡單疊加而計得的預期結果來計算協同體積。將大於100之協同體積視為強協同及將介於50與100之間之體積視為中等協同。零協同體積表示疊加性及負協同體積表示藥劑之間存在拮抗作用。

表4.協同/拮抗作用數據

使用Bliss獨立(Macsynergy)方法之組合實驗		
Bliss獨立	協同體積， 95%置信	結果
化合物1+ 奧塞米韋	360	強協同
化合物1+ 法比拉韋(favipiravir)	1221	強協同
化合物1+ 扎那米韋	231	強協同
化合物2+ 奧塞米韋	250	強協同
化合物2+ 法比拉韋(favipiravir)	100	協同
化合物2+ 扎那米韋	220	強協同
化合物14+ 奧塞米韋	545	強協同
化合物14+ 法比拉韋(favipiravir)	349	強協同
化合物14+ 扎那米韋	255	強協同
化合物57+ 奧塞米韋	268	強協同
化合物57+ 法比拉韋(favipiravir)	430	強協同
化合物57+ 扎那米韋	171	強協同
化合物87+ 奧塞米韋	348	強協同
化合物87+ 法比拉韋(favipiravir)	412	強協同
化合物87+ 扎那米韋	2.7	不明顯

本文中所提供之所有參考文獻係以引用全文之方式併入本文。如本文中所使用，所有縮寫、符號及協議係與當代科學文獻中所使用之彼等內容一致。參見，例如，Janet S. Dodd編著之The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors，第2版，Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997。

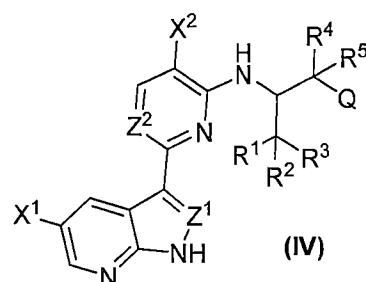
應理解雖然本發明已結合其詳細敘述進行描述，然而以上敘述意欲說明而非限制本發明之範圍，該範圍係藉由附接申請專利範圍界定。其他態樣、優點及修改係於以下申請專利範圍內。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(IV)化合物，



或其醫藥可接受鹽，其中：

X¹係-F、-Cl、-CF₃、-CN、或-CH₃；

X²係-H、-F、或-Cl；

Z¹係N或CH；

Z²係N或CR⁰；

R⁰係-H、-F、或-CN；

R¹、R²及R³各自獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅

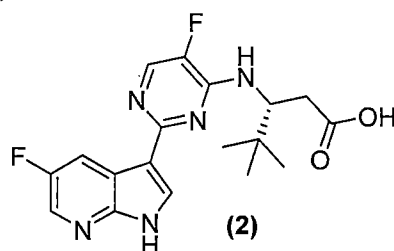
、-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃；

R⁴及R⁵各自獨立係-H；

Q係-C(O)OR；及

R係-H或C₁₋₄烷基；

其中式(IV)化合物並非化合物2

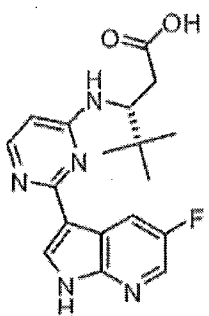
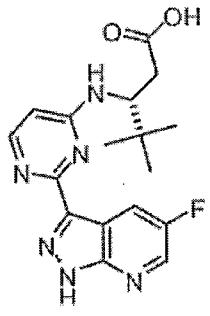
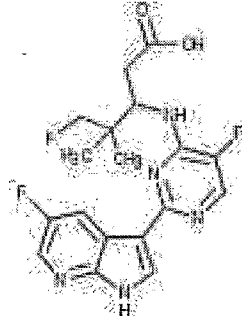
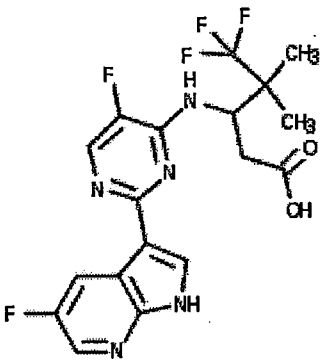
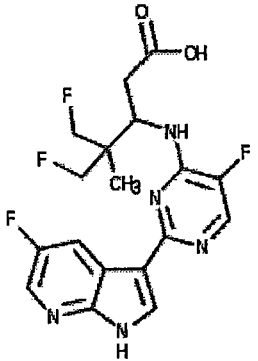
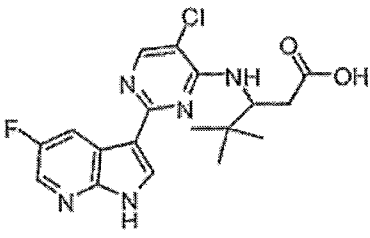
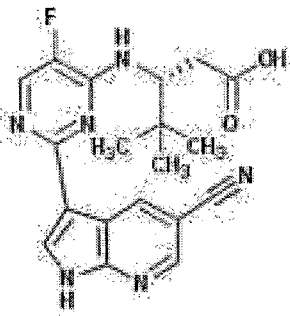
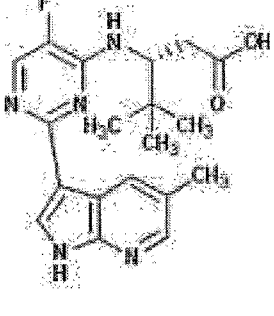
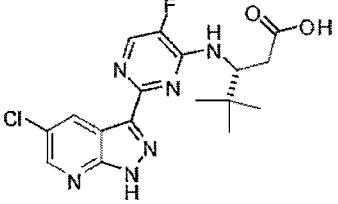


或其醫藥可接受鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中X¹係-F或-Cl。
3. 如請求項1之化合物，其中X²係-F或-Cl。

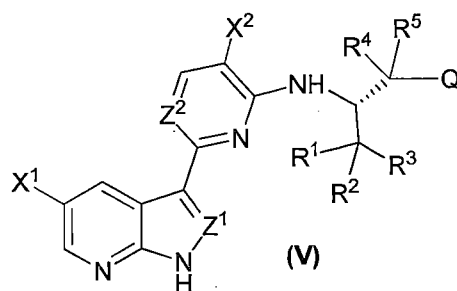
4. 如請求項1之化合物，其中 Z^1 係CH。
5. 如請求項1之化合物，其中 Z^1 係N。
6. 如請求項1之化合物，其中 Z^2 係N、C-F或C-CN。
7. 如請求項1之化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係-CH₃或-C₂H₅。
8. 如請求項1之化合物，其中R係-H。
9. 如請求項1之化合物，其中式(IV)化合物係選自：

1	3	
4	5	6
7	9	16
17	18	43

47 	48 	76 
79 	84 	85 
89 	90 	97 

或其醫藥可接受鹽。

10. 一種式(V)化合物，



或其醫藥可接受鹽，其中：

X^1 係-F、-Cl、-CF₃、-CN、或-CH₃；

X^2 係-H、-F、或-Cl；

Z^1 係N或CH；

Z^2 係N或CR⁰；

R^0 係-H、-F、或-CN；

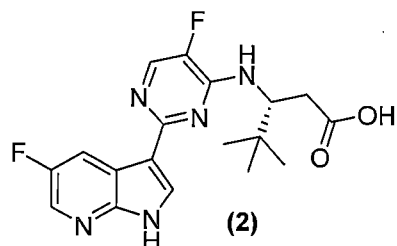
R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、
-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃；

R^4 及 R^5 各自獨立係-H；

Q係-C(O)OR；及

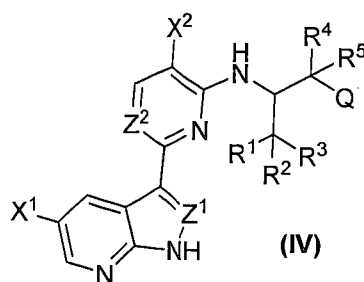
R係-H或C₁₋₄烷基；

其中式(V)化合物並非化合物2



或其醫藥可接受鹽。

11. 一種醫藥組合物，其包含式(IV)化合物，



或其醫藥可接受鹽，其中：

X^1 係-F、-Cl、-CF₃、-CN、或-CH₃；

X^2 係-H、-F、或-Cl；

Z^1 係N或CH；

Z^2 係N或CR⁰；

R^0 係-H、-F、或-CN；

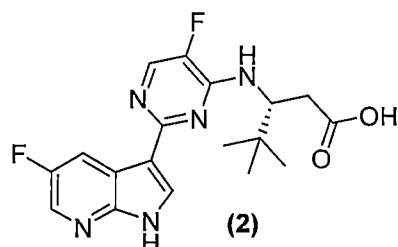
R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、
-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃；

R^4 及 R^5 各自獨立係-H；

Q係-C(O)OR；及

R係-H或C₁₋₄烷基；

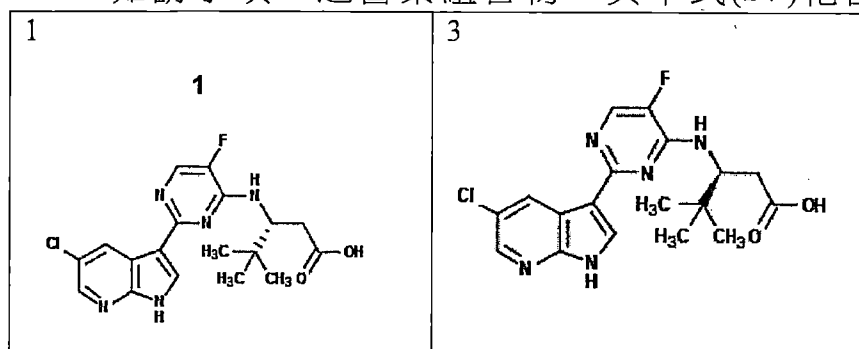
其中式(IV)化合物並非化合物2



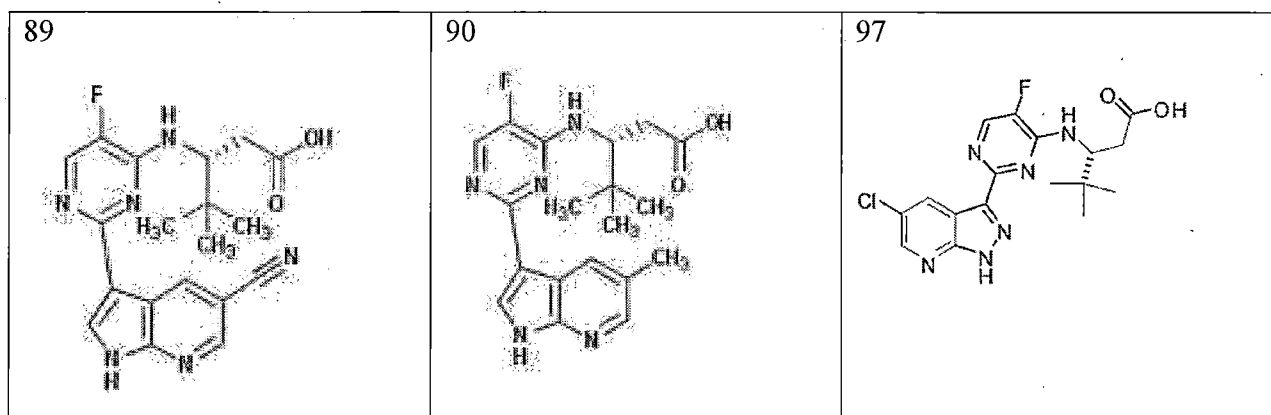
或其醫藥可接受鹽；及

醫藥可接受載劑、佐劑或媒劑。

12. 如請求項11之醫藥組合物，其中 X^1 係-F或-Cl。
13. 如請求項11之醫藥組合物，其中 X^2 係-F或-Cl。
14. 如請求項11之醫藥組合物，其中 Z^1 係CH。
15. 如請求項11之醫藥組合物，其中 Z^1 係N。
16. 如請求項11之醫藥組合物，其中 Z^2 係N、C-F或C-CN。
17. 如請求項11之醫藥組合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係-CH₃或-C₂H₅。
18. 如請求項11之醫藥組合物，其中R係-H。
19. 如請求項11之醫藥組合物，其中式(IV)化合物係選自：

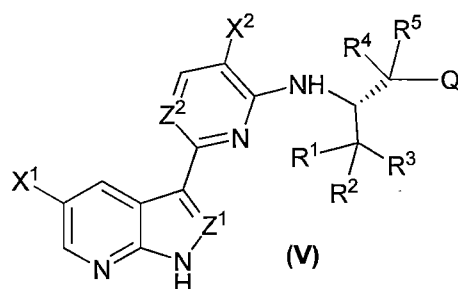


4	5	6
7	9	16
17	18	43
47	48	76
79	84	85



或其醫藥可接受鹽。

20. 一種醫藥組合物，其包含式(V)化合物，



或其醫藥可接受鹽，其中：

X^1 係-F、-Cl、-CF₃、-CN、或-CH₃；

X^2 係-H、-F、或-Cl；

Z^1 係N或CH；

Z^2 係N或CR⁰；

R⁰係-H、-F、或-CN；

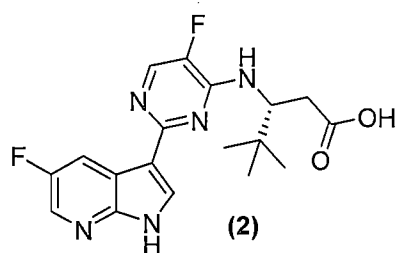
R¹、R²及R³各自獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、
-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃；

R⁴及R⁵各自獨立係-H；

Q係-C(O)OR；及

R係-H或C₁₋₄烷基；

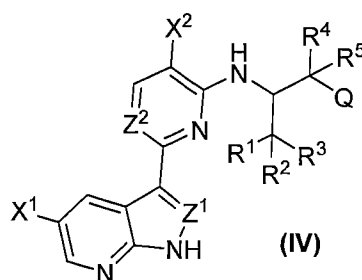
其中式(V)化合物並非化合物2



或其醫藥可接受鹽；及

醫藥可接受載劑、佐劑或媒劑。

21. 一種於體外生物樣品中抑制流感病毒複製或降低流感病毒量之方法，其包含將有效量之式(IV)化合物或其醫藥可接受鹽，投與至該體外生物樣品，



其中：

X^1 係-F、-Cl、-CF₃、-CN、或-CH₃；

X^2 係-H、-F、或-Cl；

Z^1 係N或CH；

Z^2 係N或CR⁰；

R^0 係-H、-F、或-CN；

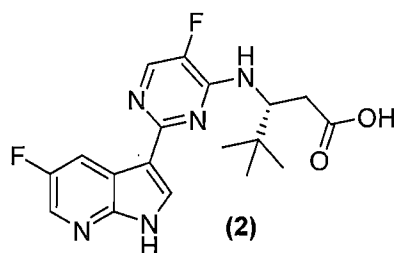
R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、
-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃；

R^4 及 R^5 各自獨立係-H；

Q係-C(O)OR；及

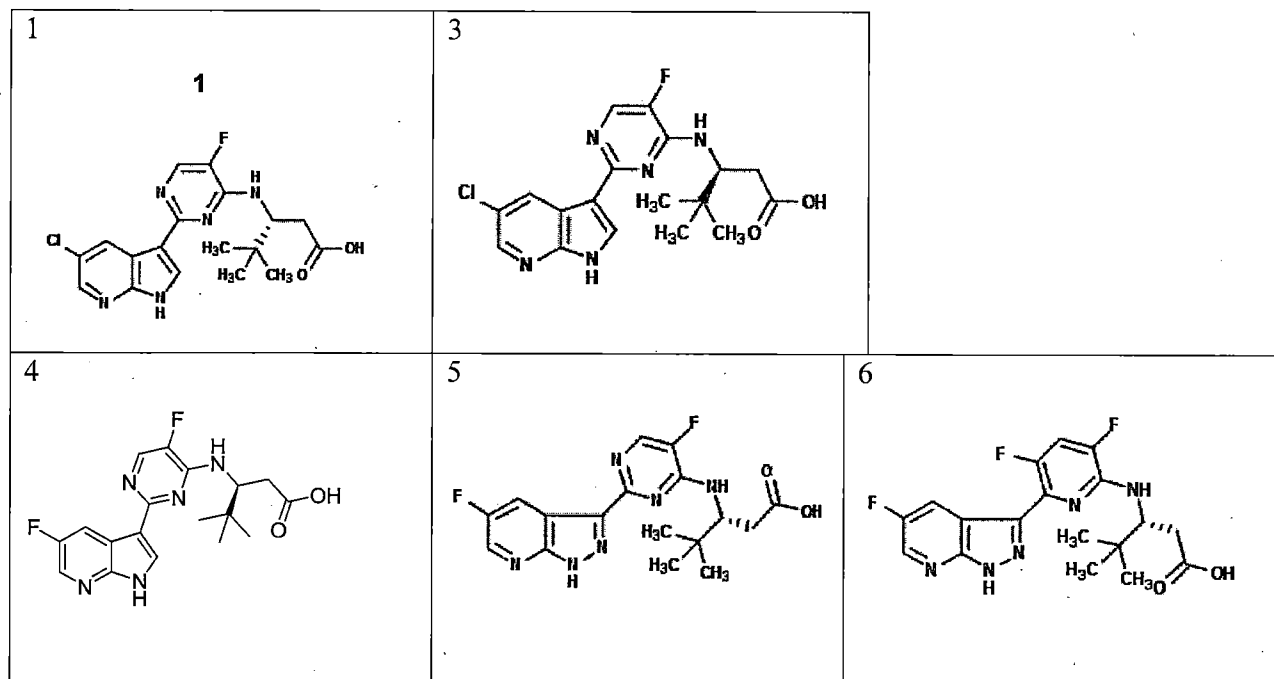
R係-H或C₁₋₄烷基；

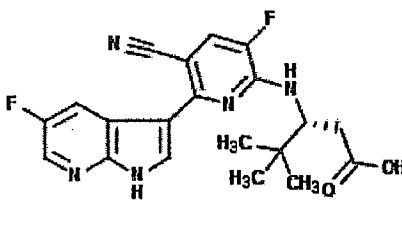
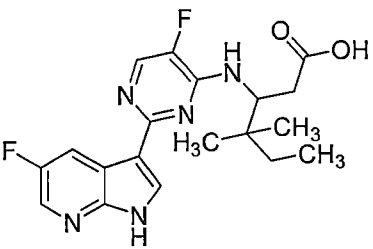
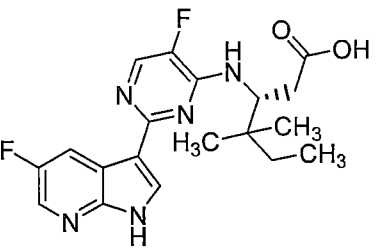
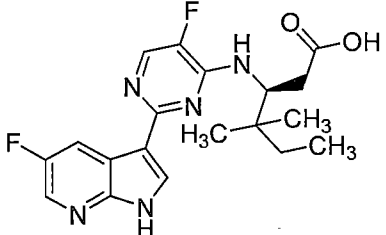
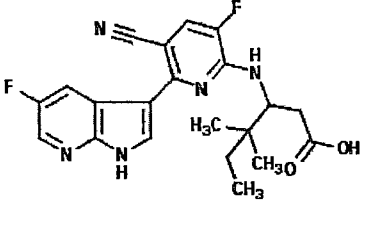
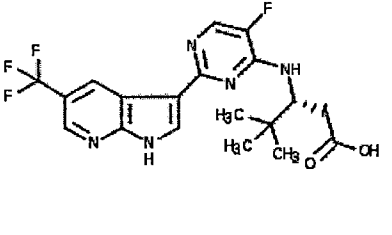
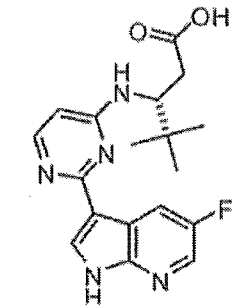
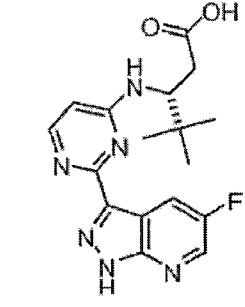
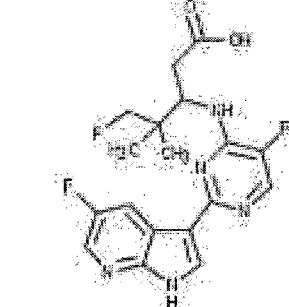
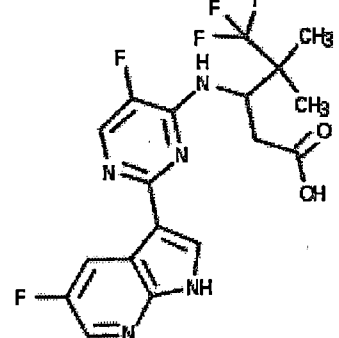
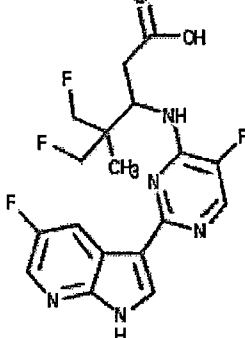
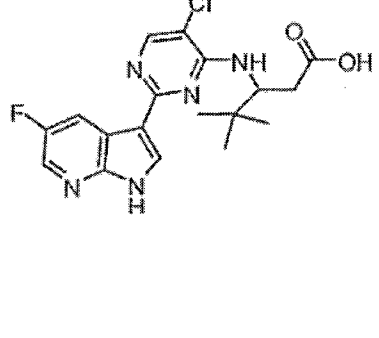
其中式(IV)化合物並非化合物2

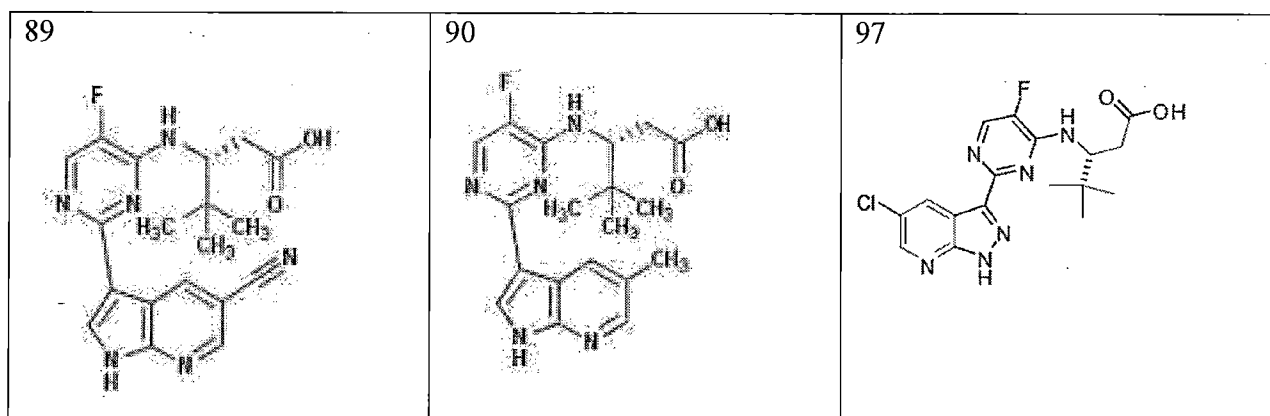


或其醫藥可接受鹽。

22. 如請求項21之方法，其中 X^1 係-F或-Cl。
23. 如請求項21之方法，其中 X^2 係-F或-Cl。
24. 如請求項21之方法，其中 Z^1 係CH。
25. 如請求項21之方法，其中 Z^1 係N。
26. 如請求項21之方法，其中 Z^2 係N、C-F或C-CN。
27. 如請求項21之方法，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係-CH₃或-C₂H₅。
28. 如請求項21之方法，其中R係-H。
29. 如請求項21之方法，其中式(IV)化合物係選自：

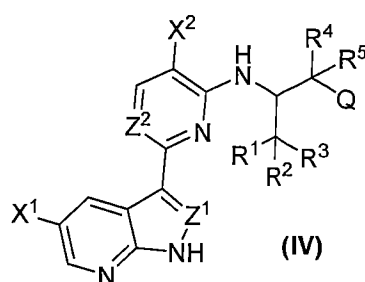


7 	9 	16 
17 	18 	43 
47 	48 	76 
79 	84 	85 



或其醫藥可接受鹽。

30. 一種式(IV)化合物或其醫藥可接受鹽之用途，



其中：

X¹係-F、-Cl、-CF₃、-CN、或-CH₃；

X²係-H、-F、或-Cl；

Z¹係N或CH；

Z²係N或CR⁰；

R⁰係-H、-F、或-CN；

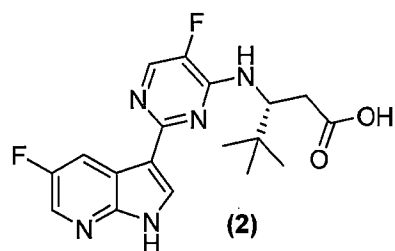
R¹、R²及R³各自獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅
、-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃；

R⁴及R⁵各自獨立係-H；

Q係-C(O)OR；及

R係-H或C₁₋₄烷基；

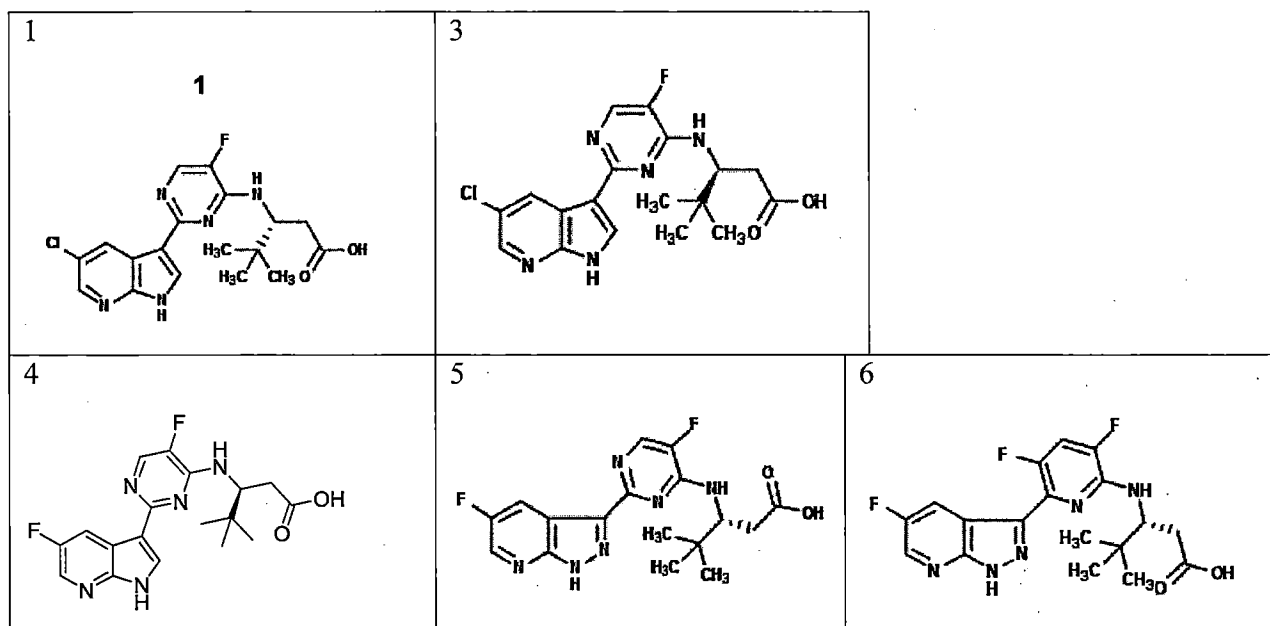
其中式(IV)化合物並非化合物2

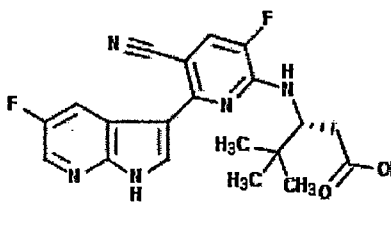
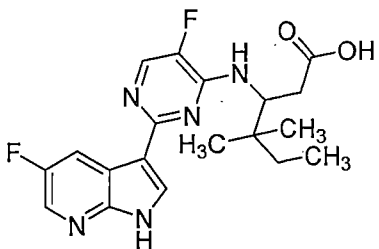
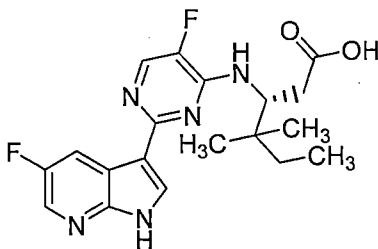
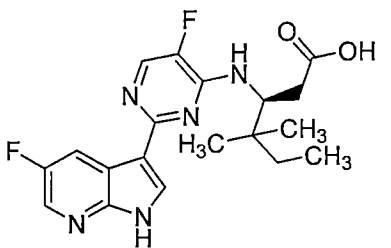
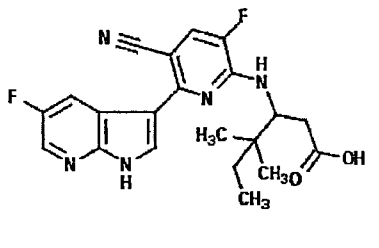
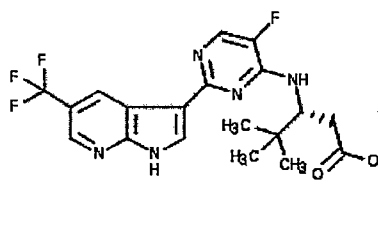
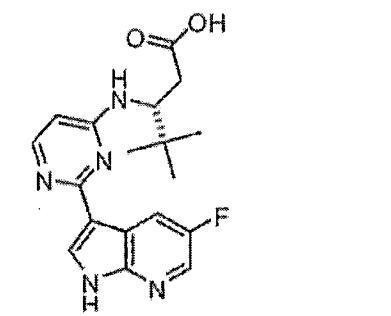
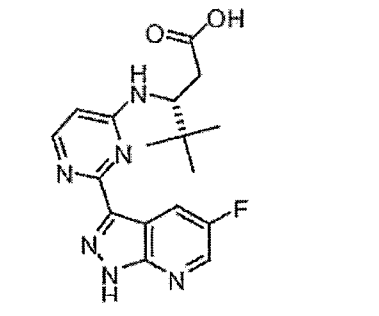
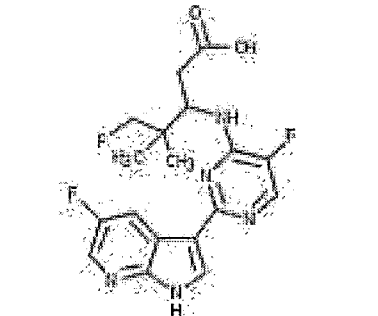
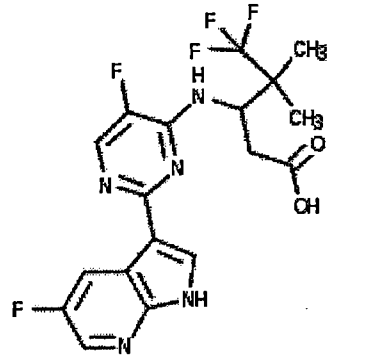
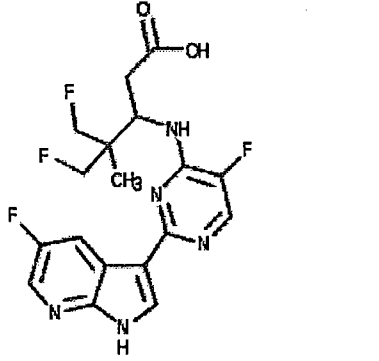
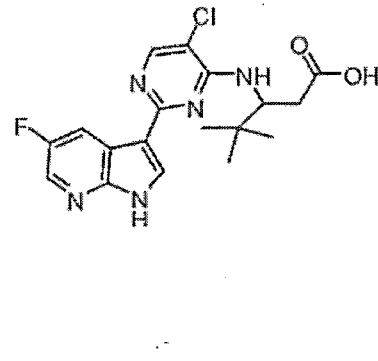


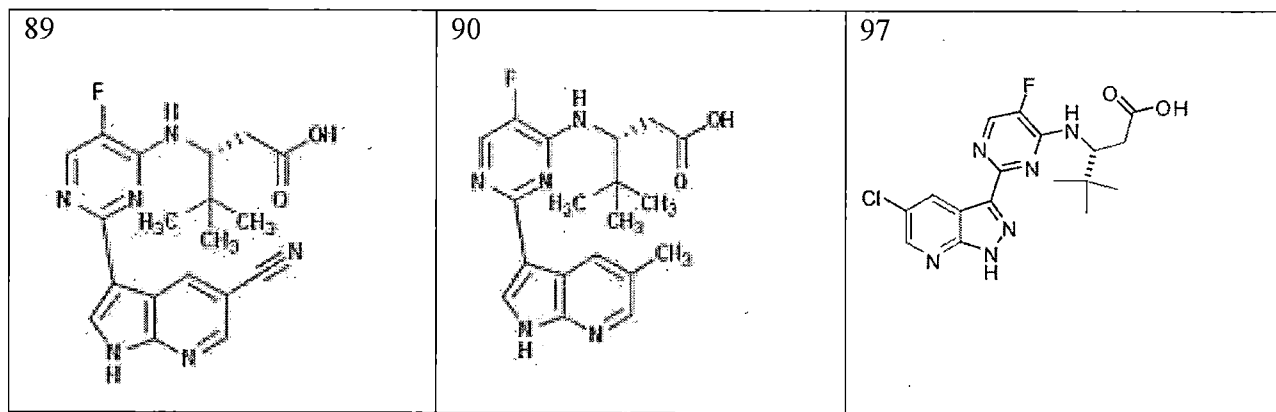
或其醫藥可接受鹽；

其係用於製備治療或預防病患之流感病毒感染之藥物。

31. 如請求項30之用途，其中 X^1 係-F或-Cl。
32. 如請求項30之用途，其中 X^2 係-F或-Cl。
33. 如請求項30之用途，其中 Z^1 係CH。
34. 如請求項30之用途，其中 Z^1 係N。
35. 如請求項30之用途，其中 Z^2 係N、C-F或C-CN。
36. 如請求項30之用途，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係-CH₃或-C₂H₅。
37. 如請求項30之用途，其中R係-H。
38. 如請求項30之用途，其中式(IV)化合物係選自：

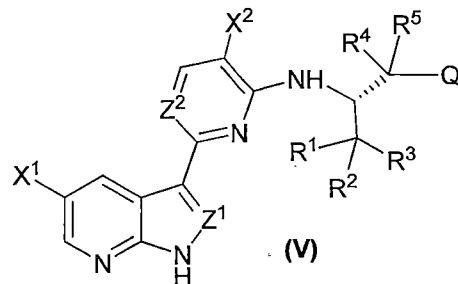


7 	9 	16 
17 	18 	43 
47 	48 	76 
79 	84 	85 



或其醫藥可接受鹽。

39. 一種式(V)化合物或其醫藥可接受鹽之用途，



其中：

X^1 係-F、-Cl、-CF₃、-CN、或-CH₃；

X^2 係-H、-F、或-Cl；

Z^1 係N或CH；

Z^2 係N或CR⁰；

R^0 係-H、-F、或-CN；

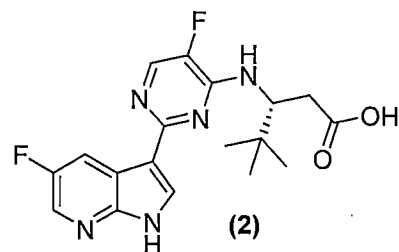
R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、
-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃；

R^4 及 R^5 各自獨立係-H；

Q係-C(O)OR；及

R係-H或C₁₋₄烷基；

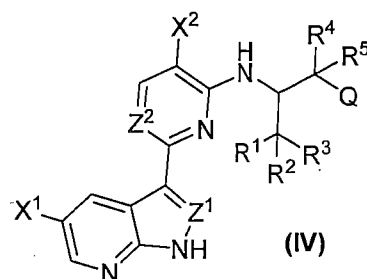
其中式(V)化合物並非化合物2



或其醫藥可接受鹽；

其係用於製備治療或預防病患之流感病毒感染之藥物。

40. 一種製備式(IV)化合物或其醫藥可接受鹽之方法，



其中：

X¹係-F、-Cl、-CF₃、-CN、或-CH₃；

X²係-H、-F、或-Cl；

Z¹係N或CH；

Z²係N或CR⁰；

R⁰係-H、-F、或-CN；

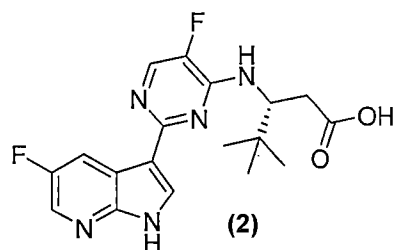
R¹、R²及R³各自獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、
-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃；

R⁴及R⁵各自獨立係-H；

Q係-C(O)OR；及

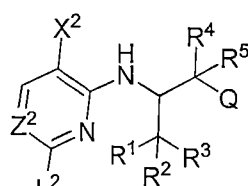
R係-H或C₁₋₄烷基；

其中式(IV)化合物並非化合物2

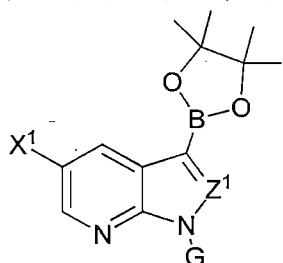


或其醫藥可接受鹽；

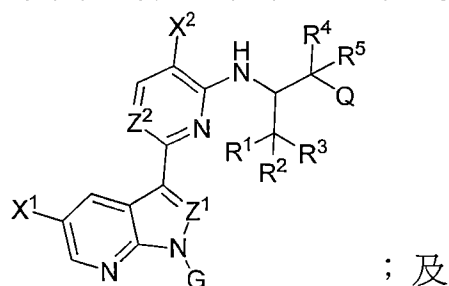
該方法包含步驟：



i)使具有下式之化合物：，其中L²係鹵素與化合物

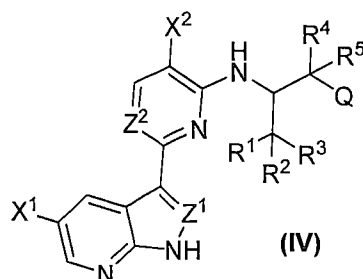


B：，其中G係三苯甲基，反應形成化合物



ii)於合適條件下，使步驟(i)中合成之化合物之G基團去保護，以形成式(IV)化合物。

41. 一種製備式(IV)化合物或其醫藥可接受鹽之方法，



其中：

X¹係-F、-Cl、-CF₃、-CN、或-CH₃；

X^2 係-H、-F、或-Cl；

Z^1 係N或CH；

Z^2 係N或 CR^0 ；

R^0 係-H、-F、或-CN；

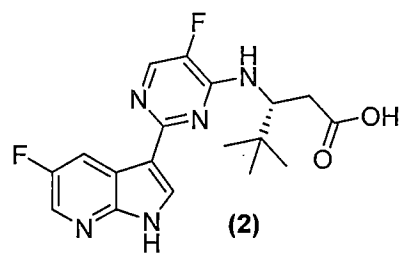
R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地係- CH_3 、- CH_2F 、- CF_3 、- C_2H_5 、
- CH_2CH_2F 或- CH_2CF_3 ；

R^4 及 R^5 各自獨立係-H；

Q係-C(O)OR；及

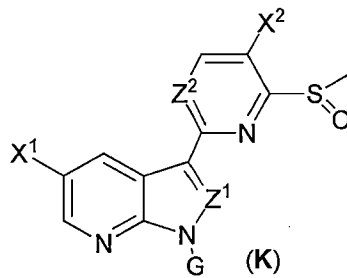
R係-H或 C_{1-4} 烷基；

其中式(IV)化合物並非化合物2



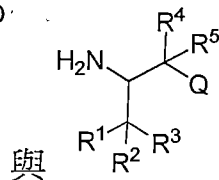
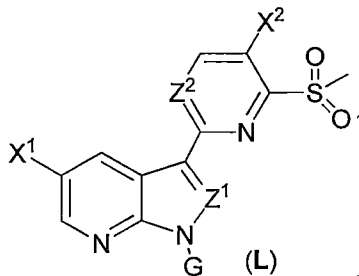
或其醫藥可接受鹽；

該方法包含步驟：



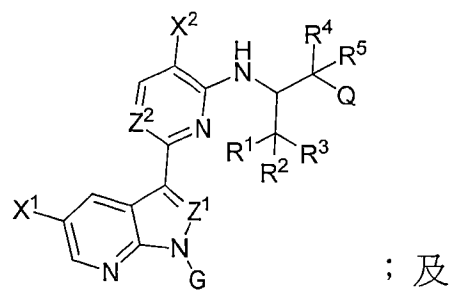
i) 使化合物 (K)：

或化合物 (L)：



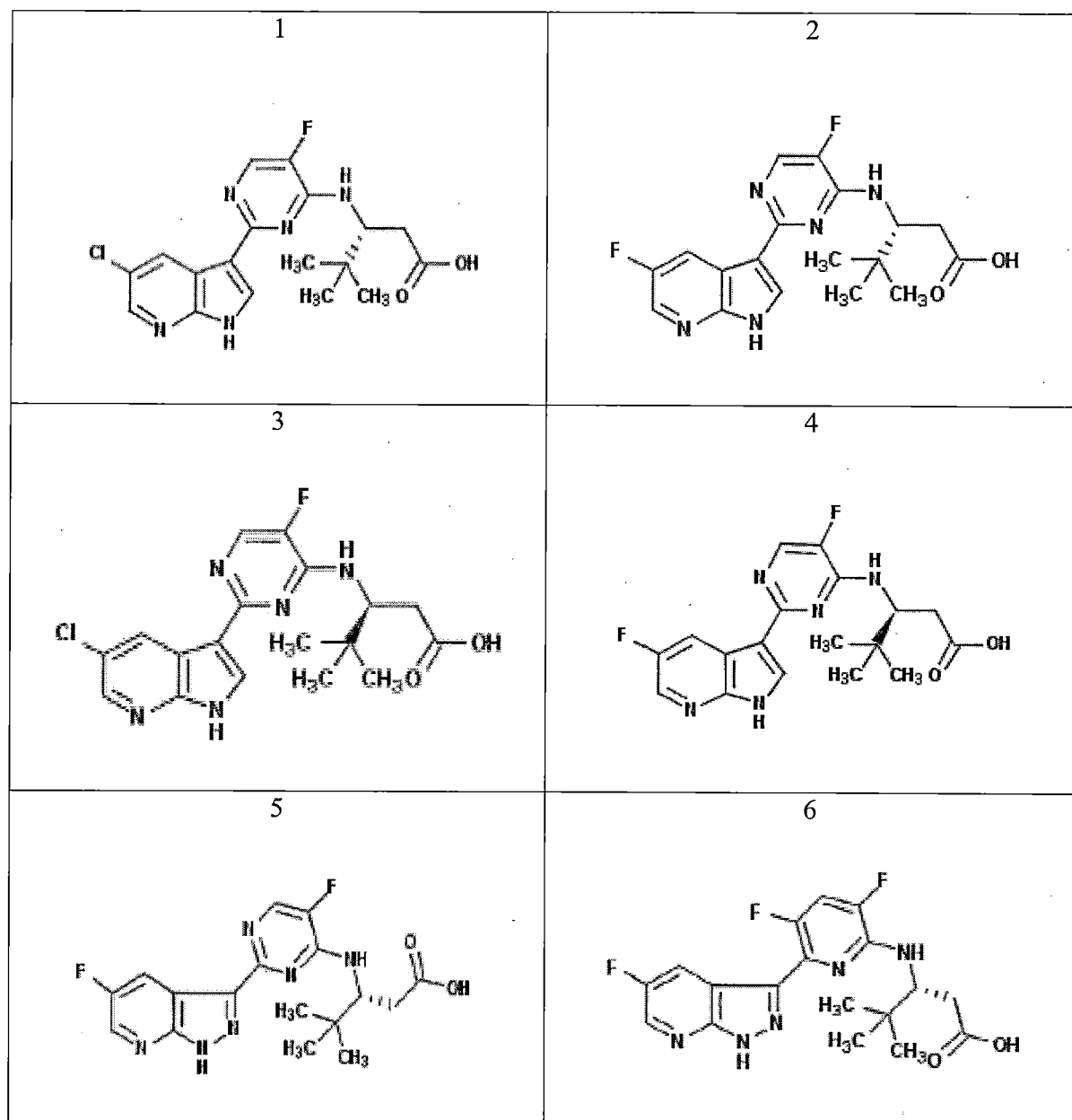
與

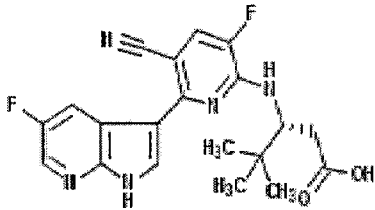
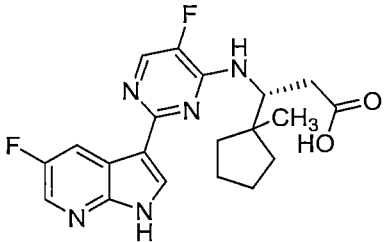
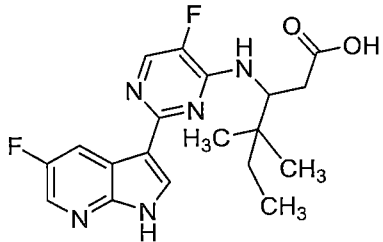
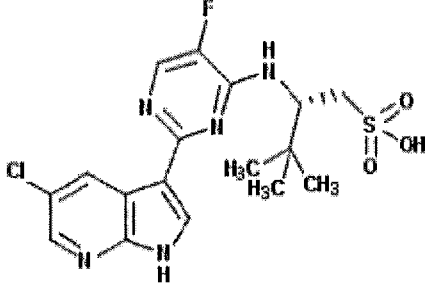
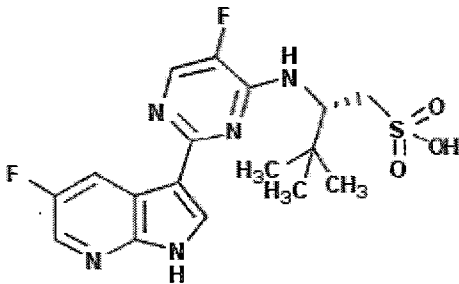
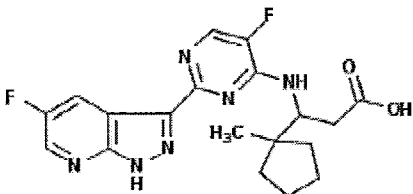
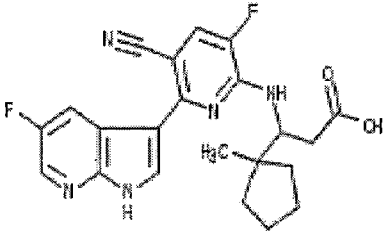
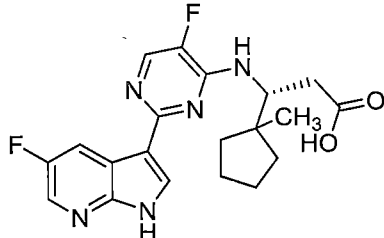
反應形成具有下式之化合物：

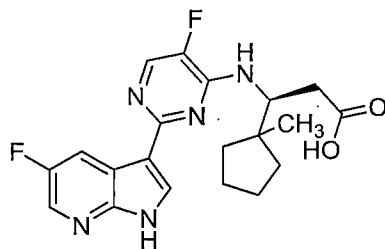
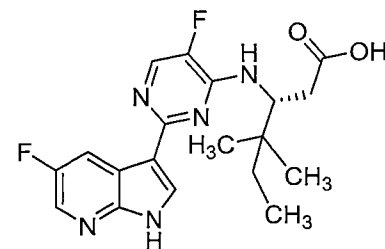
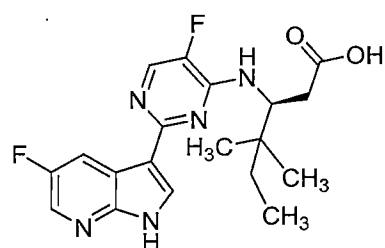
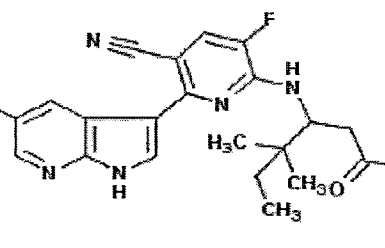
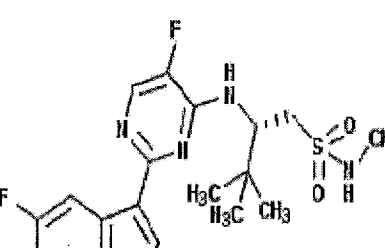
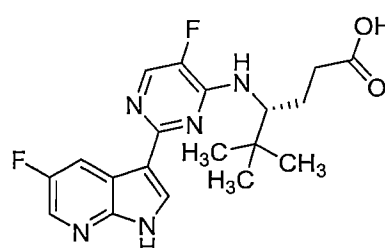
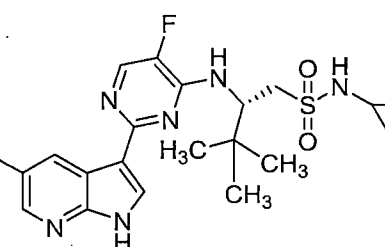
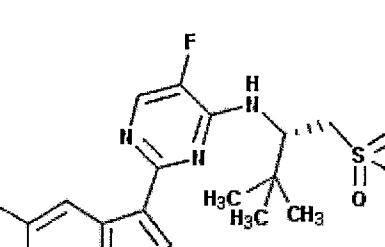


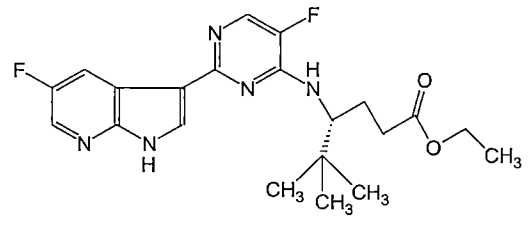
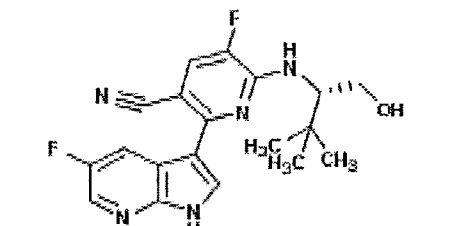
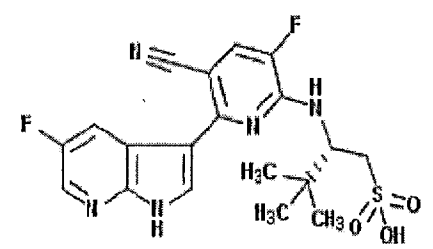
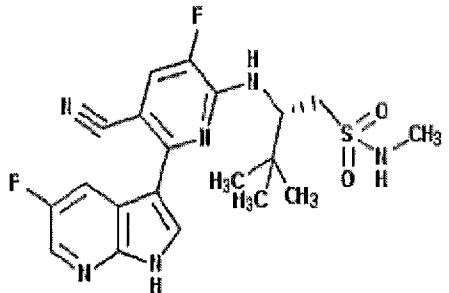
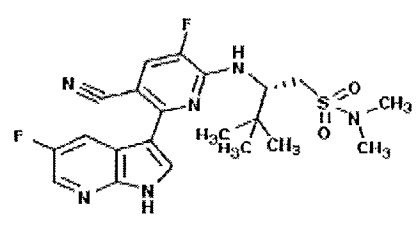
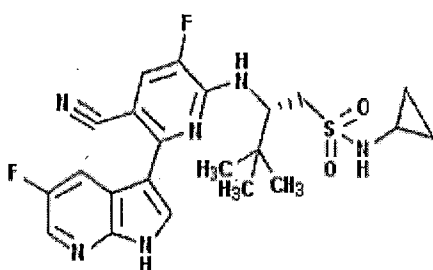
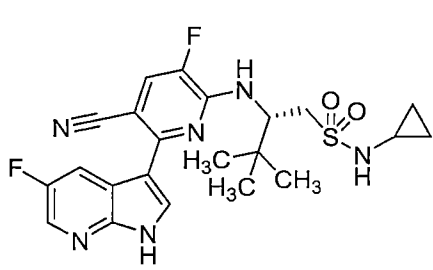
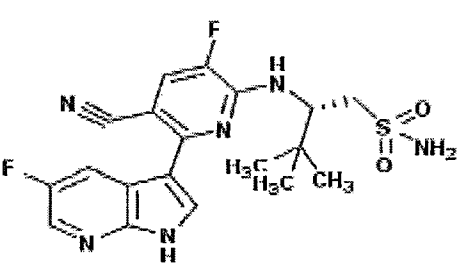
ii)於合適條件下，使生成之化合物之G基團去保護，以形成式(IV)化合物。

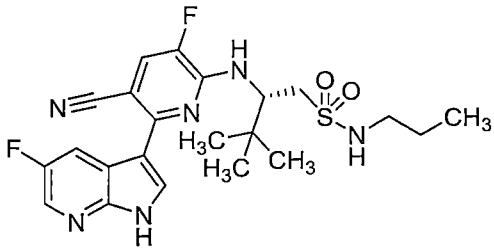
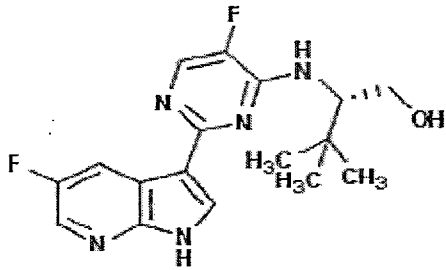
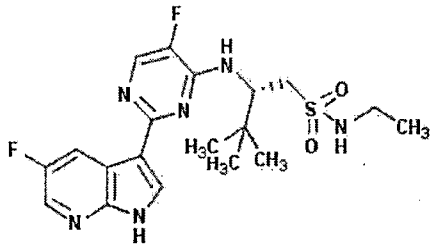
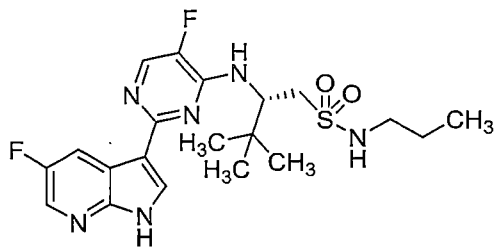
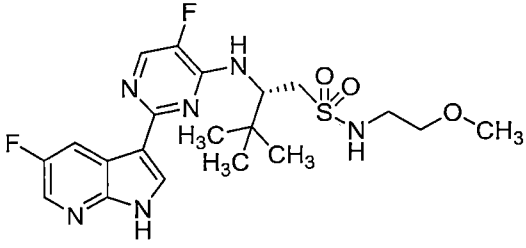
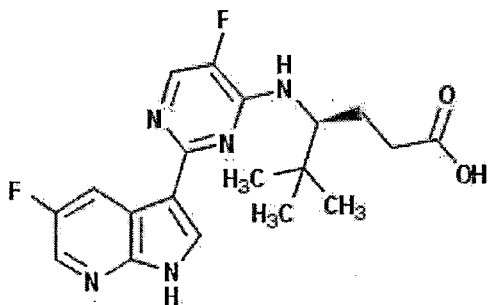
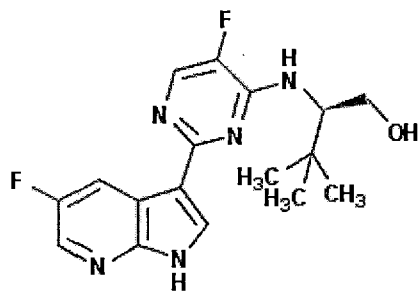
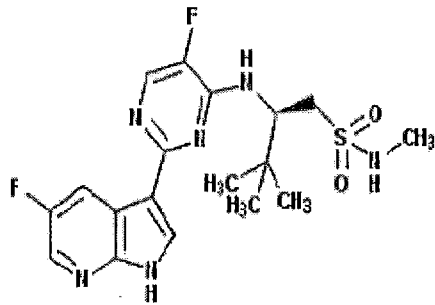
圖 1

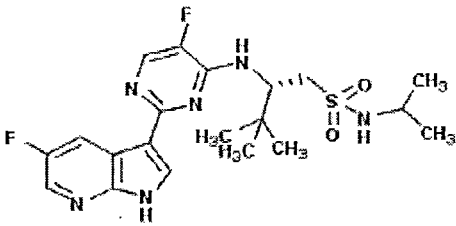
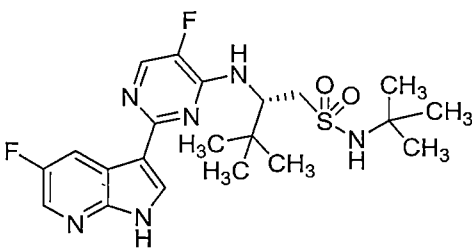
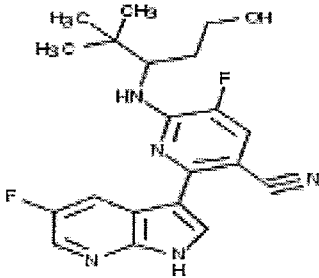
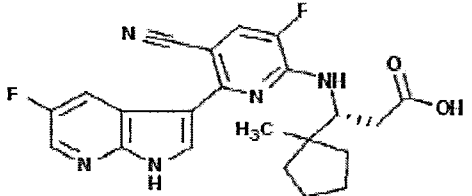
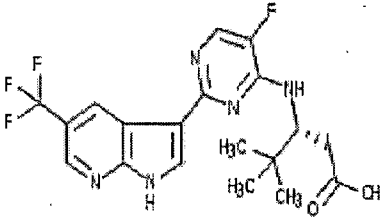
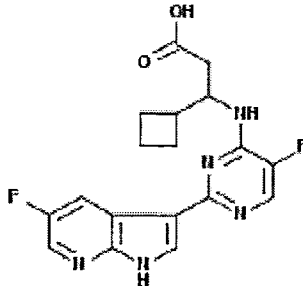
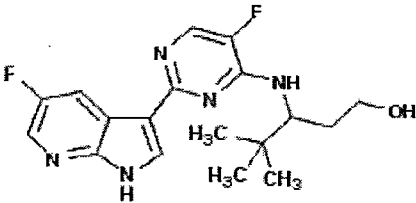
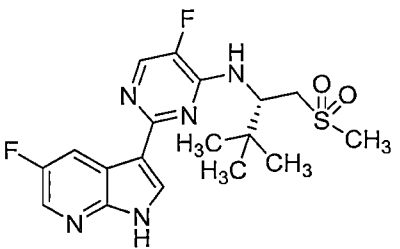


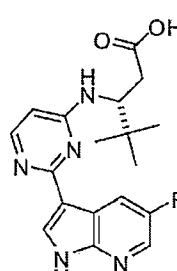
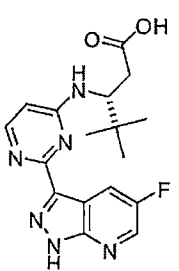
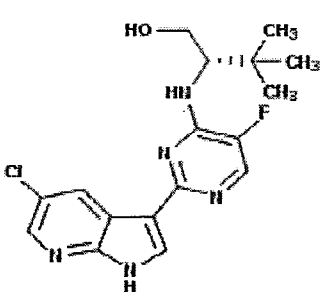
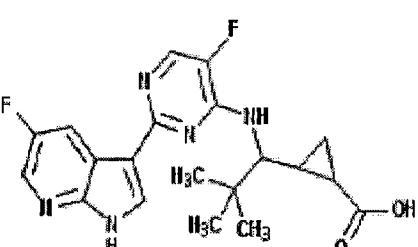
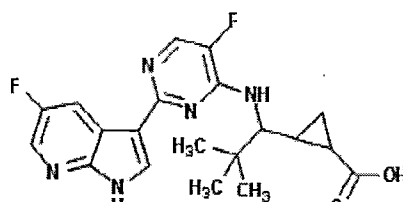
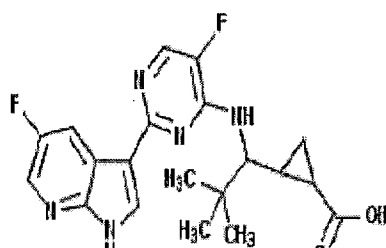
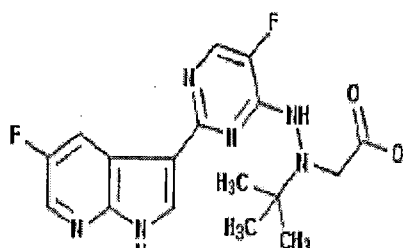
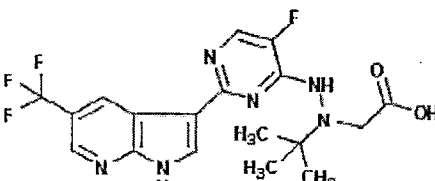
7 	8 
9 	10 
11 	12 
13 	14 

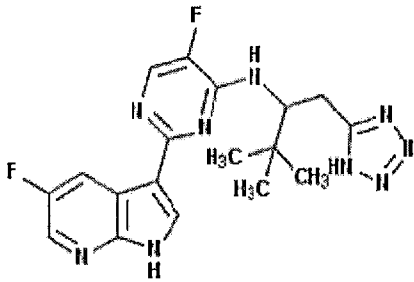
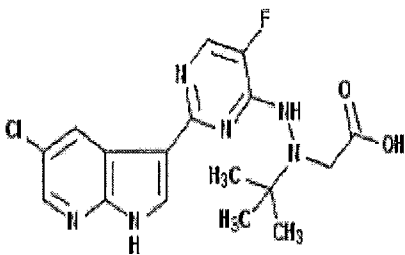
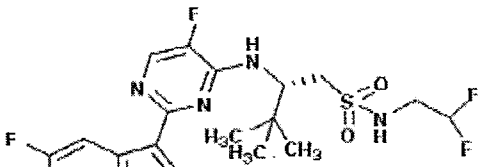
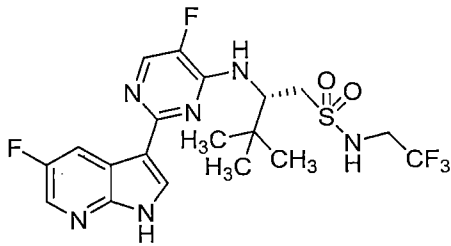
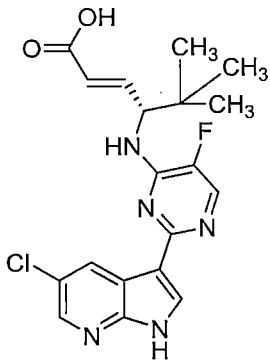
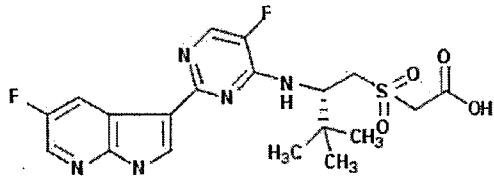
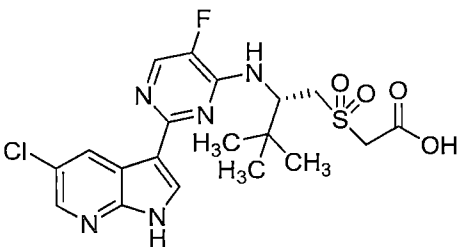
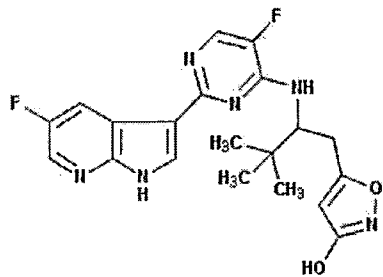
15 	16 
17 	18 
19 	20 
21 	22 

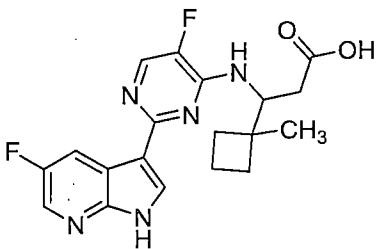
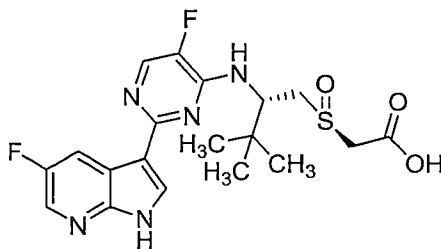
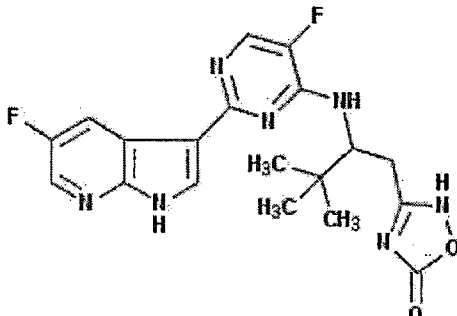
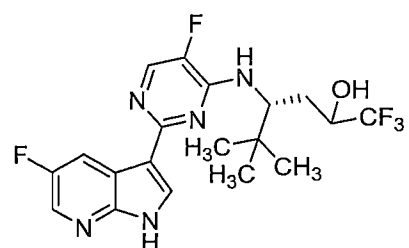
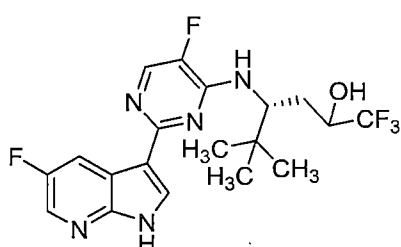
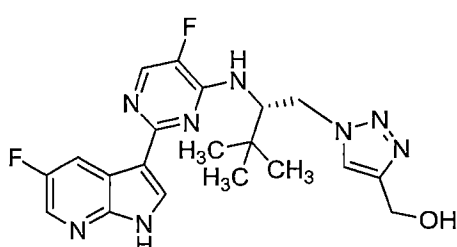
23 	24 
25 	26 
27 	28 
29 	30 

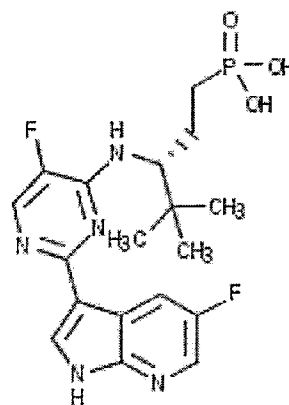
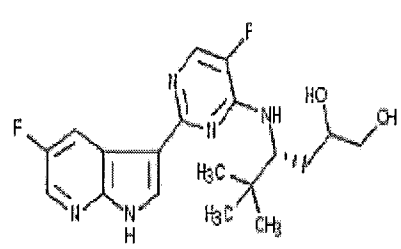
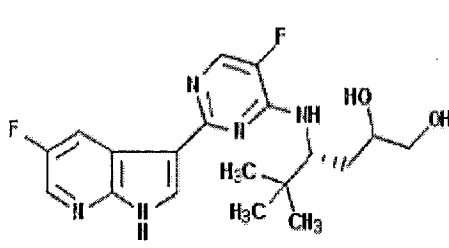
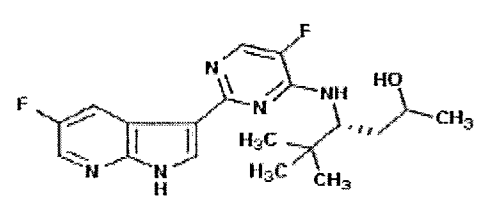
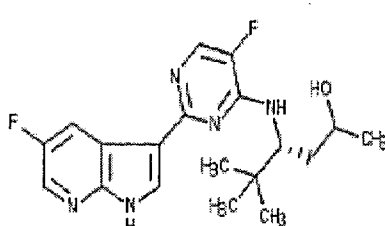
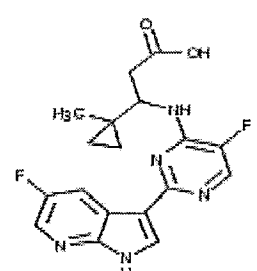
31 	32 
33 	34 
35 	36 
37 	38 

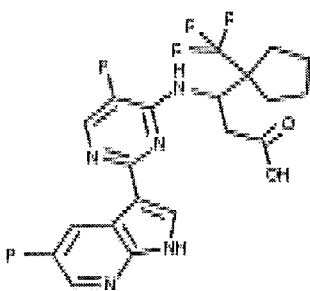
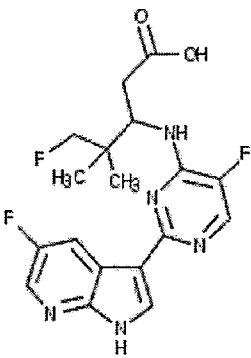
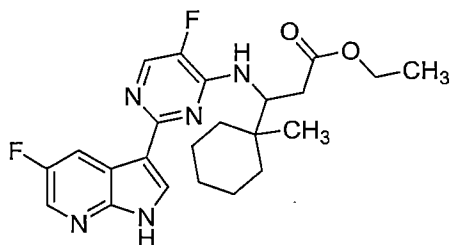
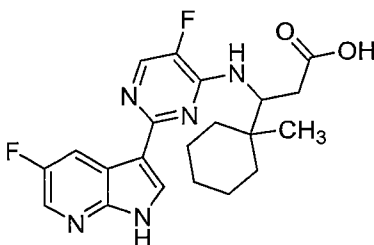
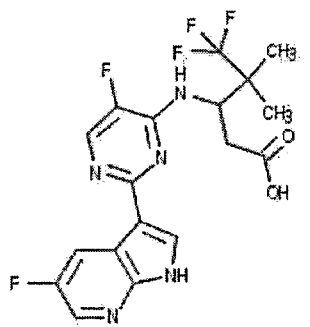
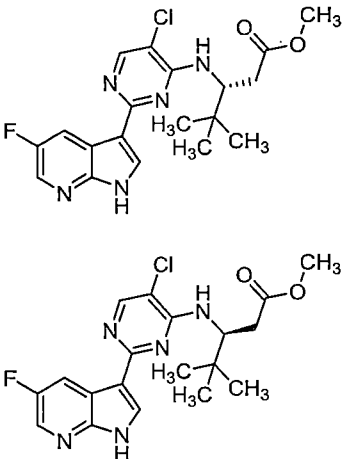
39 	40 
41 	42 
43 	44 
45 	46 

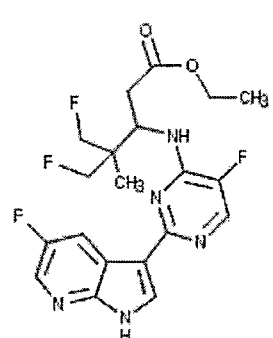
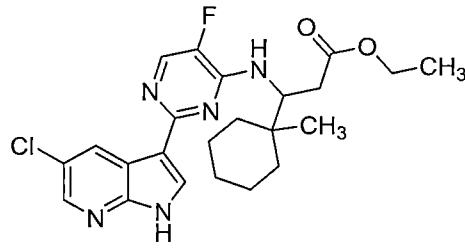
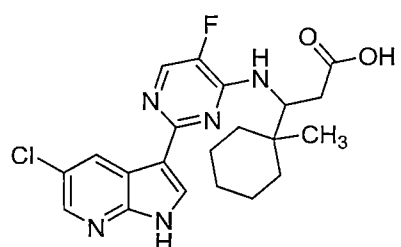
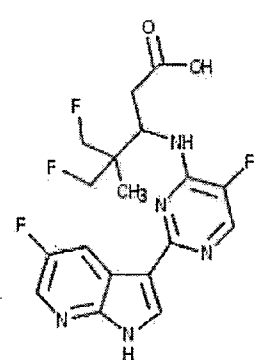
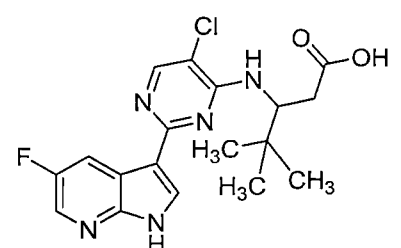
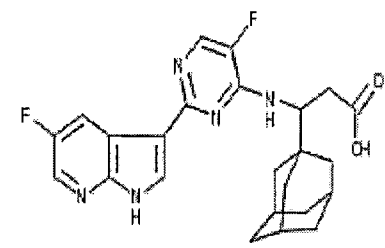
47 	48 
49 	50 
51 	52 
53 	54 

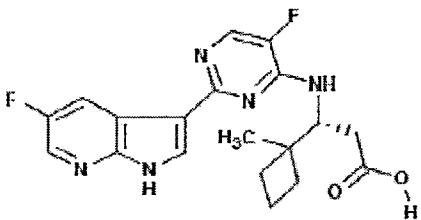
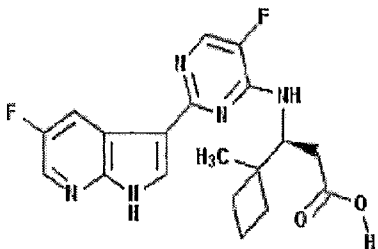
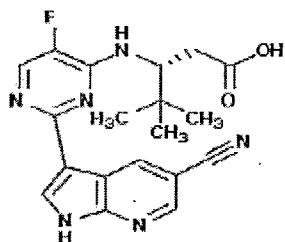
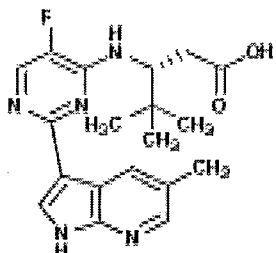
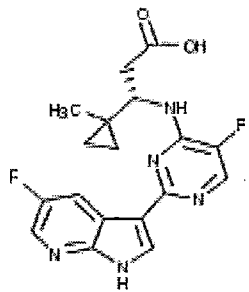
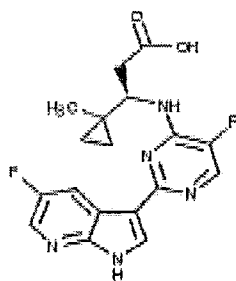
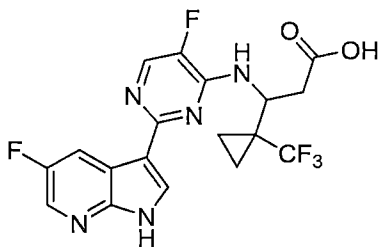
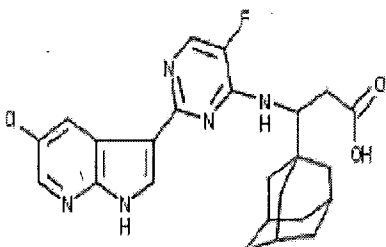
55 	56 
57 	58 
59 	60 
61 	62 

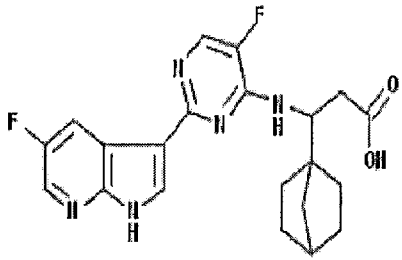
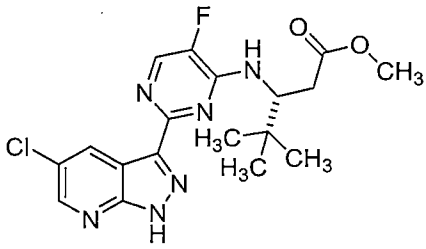
63 	64 
65 	66 
67 	68 

69 	70 
71 	72 
73 	74 

75 	76 
77 	78 
79 	80 

81 	82 
83 	84 
85 	86 

87 	88 
89 	90 
91 	92 
93 	94 

95 	96 
97 