



(21) 申請案號：111128299

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 28 日

(51) Int. Cl. :

C07D403/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D487/08 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/07/29

中國大陸

202110862671.9

2022/03/03

中國大陸

202210208759.3

2022/07/15

中國大陸

202210839712.7

(71) 申請人：大陸商上海齊魯製藥研究中心有限公司 (中國大陸) SHANGHAI QILU PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD. (CN)
中國大陸

(72) 發明人：嚴小霞 YAN, XIAO XIA (CN)；黃關欣 HUANG, GUAN XIN (CN)；居煒 JU, WEI (CN)；孫 大慶 SUN, DA QING (US)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

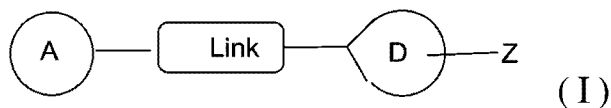
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 333 頁

(54) 名稱

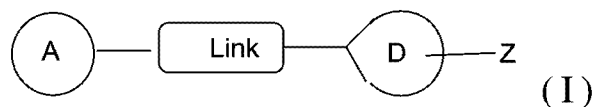
新型 PARP7 抑制劑及其應用

(57) 摘要

本發明公開了一類作為 PARP7 抑制劑的化合物，及其在製備治療相關疾病藥物中的應用。具體公開了式(I)所示化合物及其藥學上可接受的鹽，所述化合物可用於治療癌症。



特徵化學式：

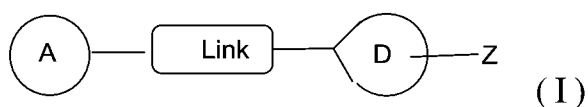


【發明摘要】

【中文發明名稱】 新型PARP7抑制劑及其應用

【中文】

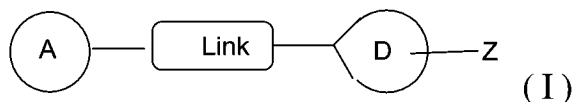
本發明公開了一類作為PARP7抑制劑的化合物，及其在製備治療相關疾病藥物中的應用。具體公開了式(I)所示化合物及其藥學上可接受的鹽，所述化合物可用於治療癌症。



【指定代表圖】：無。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 新型PARP7抑制劑及其應用

【技術領域】

【0001】本申請要求申請日為2021/07/29的中國專利申請2021108626719、申請日為2022/03/03的中國專利申請2022102087593和申請日為2022/07/15的中國專利申請2022108397127的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【0002】本發明屬於藥物化學領域，涉及一種PARP7抑制劑、其製備方法以及其在製備治療相關疾病中的應用，具體涉及式(I)所示化合物及其藥學上可接受的鹽。

【先前技術】

【0003】聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)家族由17個成員組成，其調節的基本細胞過程包括基因表現、蛋白質降解和多細胞應激反應(CoHen, P. Chang, Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. Nat Chem Biol 14, 236-243(2018))。癌細胞在應激下存活的能力是一種基本的癌症機制和新型治療劑的新途徑。

【0004】PARP家族的17個成員，基於催化域內的同源性而在人

類基因組中鑑定。但是基於活性的不同，它們被分成三類亞家族，分別是 polyPARPs，monoPARPs 和無活性的 (S.Vyas 等，Family-wide analysis of poly (ADP-ribose) polymerase activity. Nat Commun 5, 4426(2014))。大多數 PARP 家族成員催化單(ADP-核糖)單元在其基質上轉移(MonoPARPS)，其它成員(PARP1，PARP2，TNKS，TNKS2)催化聚(ADP-核糖)單元在基質上的轉移(PolyPARPS)，而 PARP13 是迄今為止唯一的在體外或體內沒有顯示催化活性的 PARP。上述 MonoPARPs 通過單個 ADP-核糖單元來修飾靶標從而實現調節訊號傳遞途徑，這個過程類似於激酶磷酸化。上述 PolyPARPs 通過被稱為聚(ADP-核糖)的大支鏈聚合物修飾其蛋白質靶標，這種巨大且高度帶電的附著物形成了蛋白質支架，該支架指引蛋白質在細胞內特定位點發揮功能。

【0005】 PARP 系列的 PARP1 已被證明是一種有效的癌症靶點，該靶點與 DNA 損傷誘導的細胞應激有關，由基因突變或細胞毒性化療誘發。臨床上有四種已獲批准的藥物，以及其它幾種處於後期開發的藥物 (A. Ohmoto, S. Yachida, Current status of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions. Onco Targets Ther 10, 5195-5208(2017))。

【0006】 PARP7 基因位於染色體 3(3q25) 上，該基因位於鱗狀組織學癌症中頻繁擴增區域。全基因組關聯研究確定了卵巢癌的敏感

性基因，表明PARP7在這種癌症類型中的作用(E. L. Goode等，*A genome-wide associatin study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. Nat Genet* 42, 874-879(2010))。PARP7具有多種細胞功能。在AHR訊號傳遞下，PARP7作為負反饋機制以調節P4501A1和P4501B1的表現。PARP7也已描述於使肝X受體ADP-核糖基酸，導致其轉錄活性的調節(C. Bigetsboll等，*TCDD-Inducible poly-ADP-ribose (TIPARP/PARP7) mono-ADP-ribosylates and co-activates liver X receptors. Biochem J* 473, 899-910(2016))。在病毒感染期間，PARP7可以與Sindbis病毒結合以促進病毒RNA降解。此外，在病毒感染的背景下，AHR誘導的PARP7可以與TBK1相互作用，TBK1是在病原體相關分子模式途徑發作期間的主要激酶，導致I型干擾素響應和抗病毒免疫的激活。PARP7顯示其使TBK1發生ADP-核糖基化，防止TBK1激活，從而抑制I型干擾素響應。

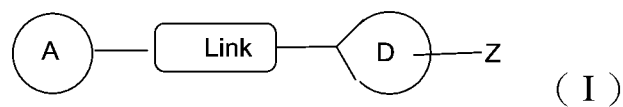
【0007】 研究表明，許多癌細胞依靠PARP7來實現固有的細胞存活，而PARP7使癌細胞能夠“隱藏”在免疫系統之外。因此，抑制PARP7可以有效抑制癌細胞的生長，恢復干擾素訊號的傳遞，有效抑制癌症。PARP7抑制劑在幾種癌症模型中均表現出持續的腫瘤生長抑制作用，有效的抗增殖活性和干擾素訊號傳遞恢復。體內模型也證明誘導了腫瘤特異性適應性免疫記憶。這種作用是通過激活免疫細胞中的IFN- β 訊號傳遞，發展免疫記憶來增強免疫系統訊

號並實現免疫記憶來抑制腫瘤。研究表明，單獨使用PARP7具有良好的體內功效。現階段臨床試驗的只有Ribon公司在研的一種PARP7抑制劑，除此之外沒有其它相關PARP7抑制劑的報導。因此，有必要開發一類具有PARP7抑制活性的化合物。

【發明內容】

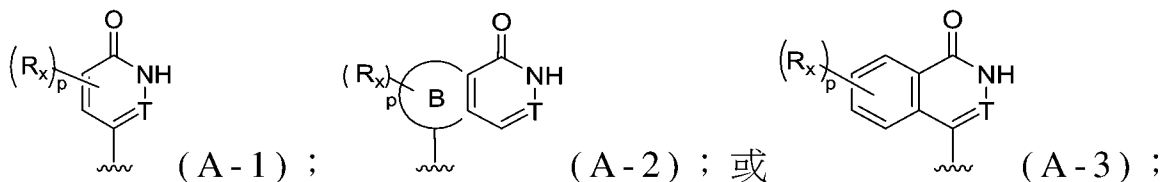
【0008】本發明的目的在於提供一種具有 PARP7 抑制活性的化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0009】本發明提供了式 (I) 化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，

環 A 選自以下基團



T 選自 CH 或 N；

環 B 選自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₇ 環烷基、5-10 元雜芳基和 4-10 元雜環基；

環 D 為 4-10 元雜環基，所述 4-10 元雜環基任選被 p 個獨立地選自 R_y 的取代基取代；

Z 選自 H、 Cy^2 、 $-NH-Cy^2$ 、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、CN、 NO_2 ；其中 Cy^2 選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 環烷基、5-10 元雜芳基和 4-10 元雜環基，上述 Cy^2 基團各自任選被 p 個獨立地選自 R_z 的取代基取代；

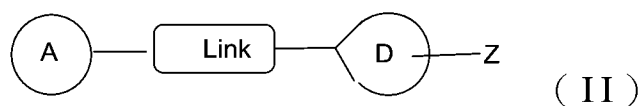
R_x 和 R_z 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 C_{3-7} 環烷基、羥基 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 烷基 $-NH-C(O)-$ ；

R_y 選自氫、 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任選被 OH、CN、 OCH_3 取代；

Link 是連接環 A 與環 D 的基團；

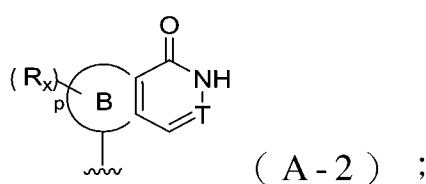
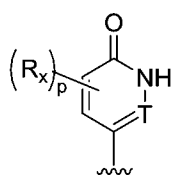
p 選自 0、1、2 的整數。

【0010】具體地，本發明還提供式 (II) 化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中，

環 A 選自以下基團



T 選自 CH 或 N ；

環 B 選自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₇ 環烷基、5-10 元雜芳基和 4-10 元雜環基 ；

環 D 為 4-10 元雜環基，所述 4-10 元雜環基任選被 p 個獨立地選自 R_y 的取代基取代 ；

Z 選自 H、Cy²、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵代烷基、CN、NO₂ ；其中 Cy² 選自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₇ 環烷基、5-10 元雜芳基和 4-10 元雜環基，上述 Cy² 基團各自任選被 p 個獨立地選自 R_z 的取代基取代 ；

R_x、R_y 和 R_z 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵代烷基、CN、NO₂ ；

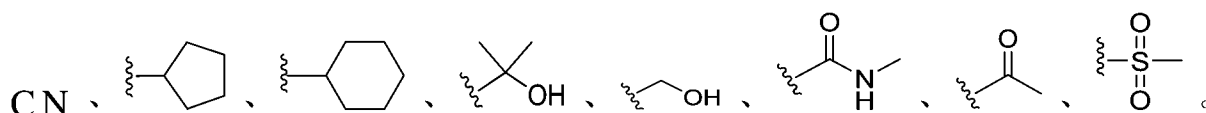
Link 是連接環 A 與環 D 的基團 ；

p 選自 0、1、2 的整數。

【0011】 在本發明某一些優選實施方案中，所述的如式(I)或(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽中的某些基團如下定義，未提及的基團同本發明任一方案所述(簡稱“在本發明某一些方案中”)，R_x 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基。

【0012】 在本發明某一些方案中，R_x 選自 H、F、Cl、Br、CH₃、CF₃。

【0013】 在本發明某一些方案中， R_x 選自 NH_2 、 $-CHF_2$ 、 C_2H_5 、

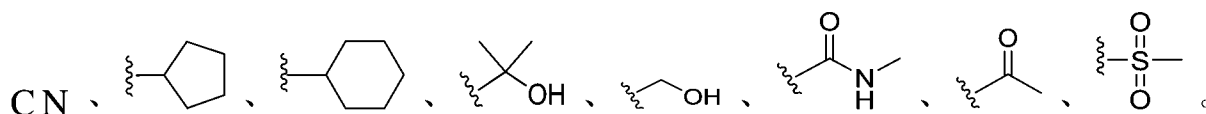



【0014】 在本發明某一些方案中， R_x 選自 H、F、 CH_3 和 CF_3 。

【0015】 在本發明某一些方案中， R_z 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、CN、 NH_2 、 C_{3-7} 環烷基、羥基 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 烷基-NH- $C(O)-$ 。

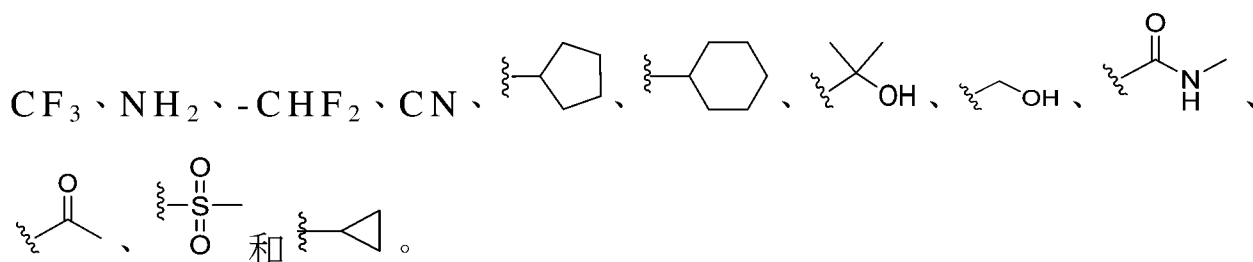
【0016】 在本發明的一些方案中， R_z 選自 H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 。

【0017】 在本發明的一些方案中， R_z 選自 NH_2 、 $-CHF_2$ 、 C_2H_5 、



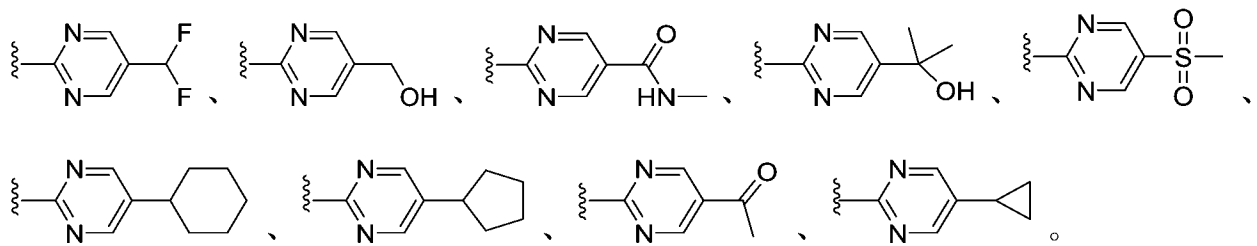
【0018】 在本發明某一些方案中， R_z 選自 。

【0019】 在本發明某一些方案中， R_z 選自 H、F、Cl、Br、 CH_3 、

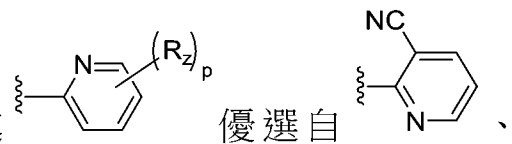


【0020】 在本發明的一些方案中， R_y 選自 H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 。

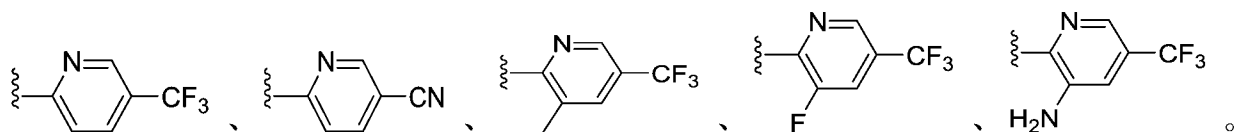
【0021】 在本發明的一些方案中， R_y 選自 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OCH_3$ 。



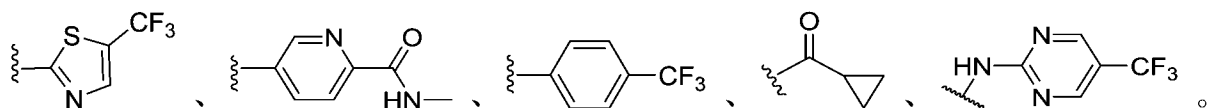
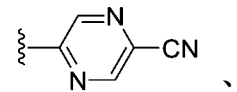
【0029】在本發明的一些方案中，上述



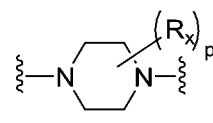
優選自



【0030】在本發明的一些方案中，Z 還可以選自



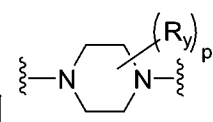
【0031】在本發明的一些方案中，環 D 選自



；其中 p 、

R_x 如上文所定義。

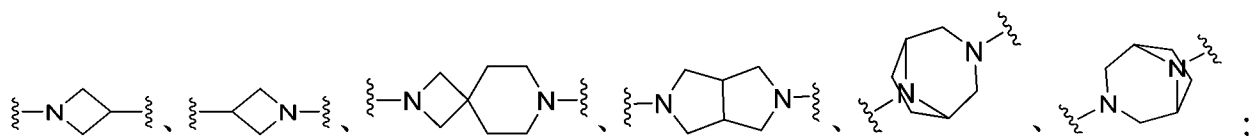
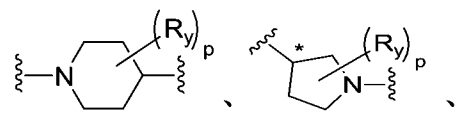
【0032】在本發明的一些方案中，環 D 選自



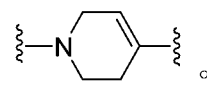
；其中 p 、

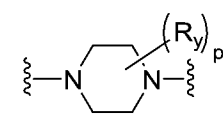
R_y 如上文所定義。

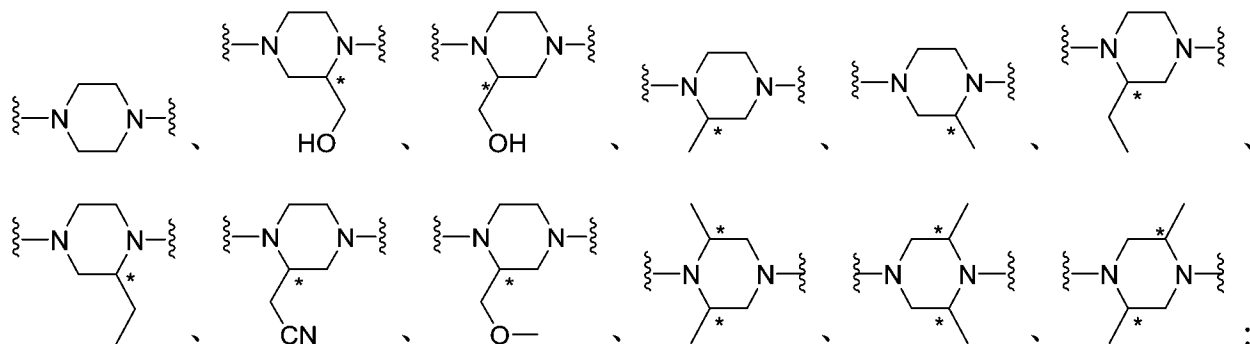
【0033】在本發明的一些方案中，環 D 選自



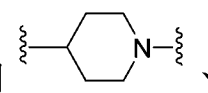
其中 p 、 R_y 如上文所定義。

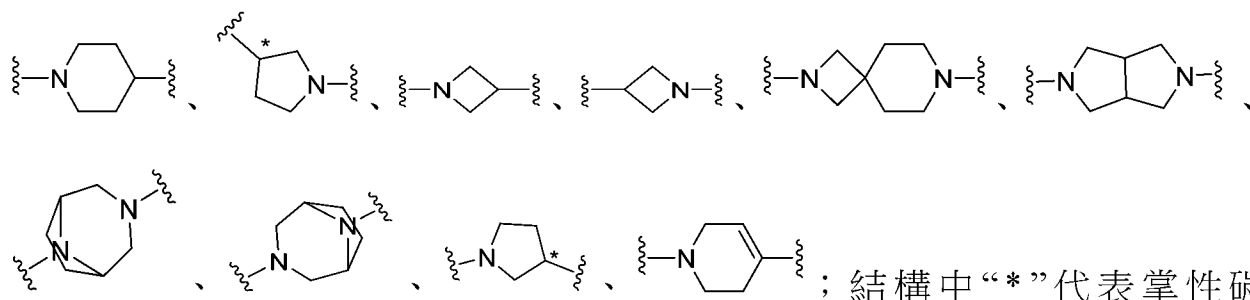
【0034】 在本發明的一些方案中，環 D 選自 。

【0035】 在本發明的一些方案中，上述  優選自



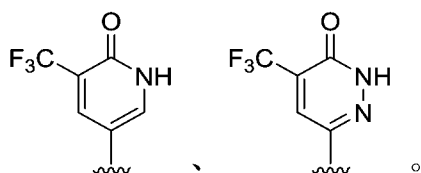
結構中“*”代表掌性碳原子。

【0036】 在本發明的一些方案中，環 D 還可以選自 、

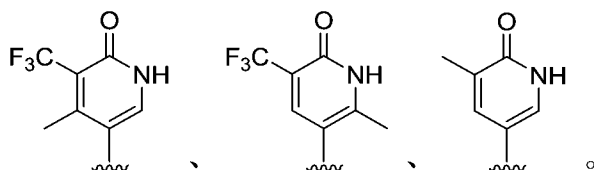


原子。

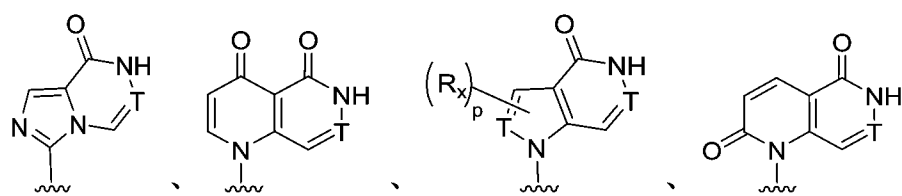
【0037】 在本發明的一些方案中，上述式 (A-1) 選自以下基團：



【0038】 在本發明的一些方案中，上述式 (A-1) 選自以下基團：



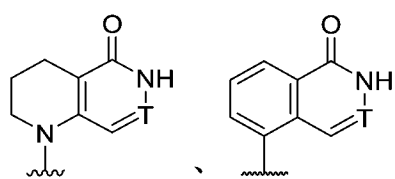
【0039】 在本發明的一些方案中，上述式 (A-2) 選自以下基團：



；其中 p 、 T 和

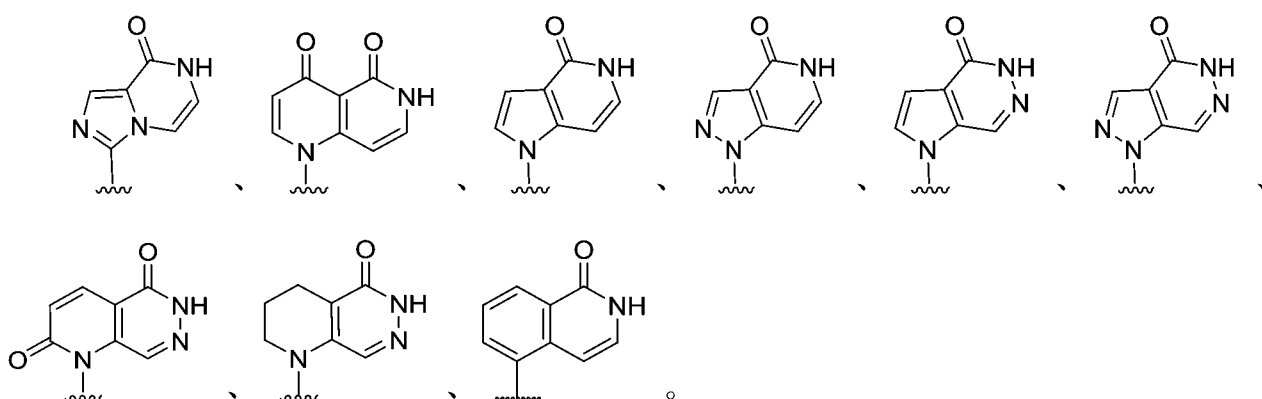
R_x 如上文所定義。

【0040】 在本發明的一些方案中，上述式 (A-2) 還可以選自以下基團：

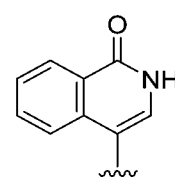
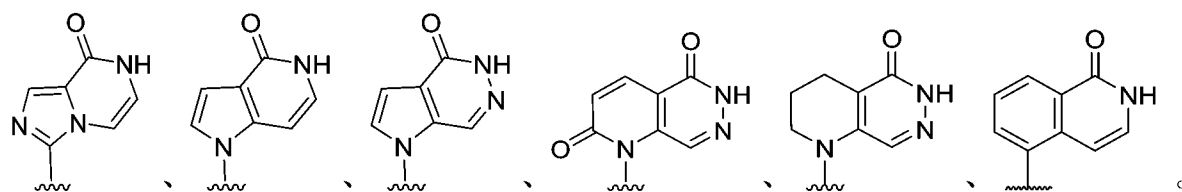


；其中 T 如上文所定義。

【0041】 在本發明的一些方案中，上述式 (A-2) 進一步選自以下基團：



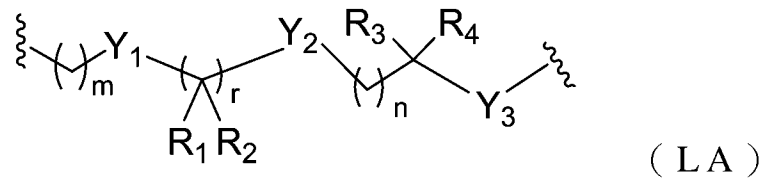
【0042】 在本發明的一些方案中，式 (A-2) 選自以下基團：



【0043】 在本發明的一些方案中，上述式 (A-3) 選自

【0044】在本發明的一些方案中，Link 基團具有如下式 (LA)

基團：



其中，

R_1 和 R_2 分別獨立地選自 H、 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷基，或者 R_1 和 R_2 與所在的碳原子形成 3-6 元碳環，或者 R_1 和 R_2 一起形成氧代；

R_3 和 R_4 分別獨立地選自 H、 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷基，或者 R_3 和 R_4 一起形成氧代；

Y_1 和 Y_2 選自 NH、 $-N(CH_3)-$ 、O、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 Cy^1 或單鍵；

Cy^1 選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 環烷基、5-10 元雜芳基和 4-10 元雜環基，所述基團各自任選被 p 個獨立地選自 R_x 的取代基取代；

Y_3 選自 NH、O 或單鍵；

m 選自 0、1、2 的整數；

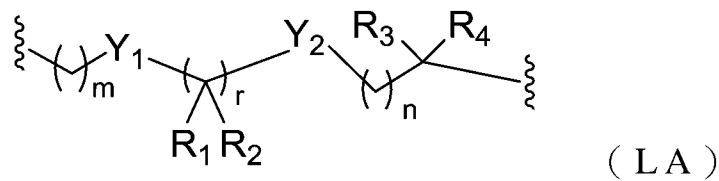
n 選自 0、1、2、3 的整數；

r 選自 0、1 的整數；

其中 p 、 R_x 如上文所定義。

【0045】在本發明的一些方案中，Link 基團具有如下式 (LA)

基團：



其中，

R_1 和 R_2 分別獨立地選自 H、 C_{1-3} 烷基，或者 R_1 和 R_2 與所在的碳原子形成 3-6 元碳環，或者 R_1 和 R_2 一起形成氧代；

R_3 和 R_4 選自 H、 C_{1-3} 烷基，或者 R_3 和 R_4 一起形成氧代；

Y_1 和 Y_2 選自 Y_{1a} 、 $-CH_2Y_{1a}-$ 、 Cy^1 或單鍵；

所述 Y_{1a} 選自 NH、O；

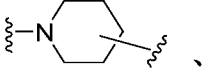
Cy^1 選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 環烷基、5-10 元雜芳基和 4-10 元雜環基，所述基團各自任選被 p 個獨立地選自 R_x 的取代基取代；

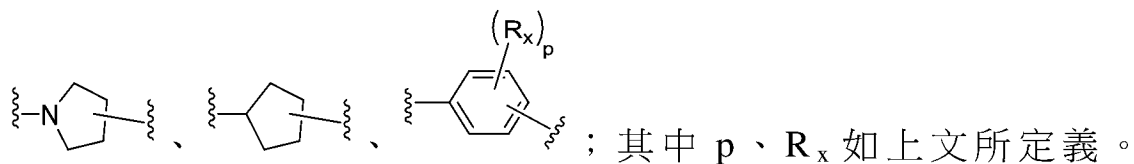
m 選自 0、1、2 的整數；

n 選自 0、1、2、3 的整數；

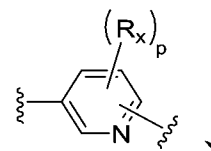
r 選自 0、1 的整數；

p 和 R_x 如上文所定義。

【0046】在本發明的一些方案中，上述 Cy^1 選自 、

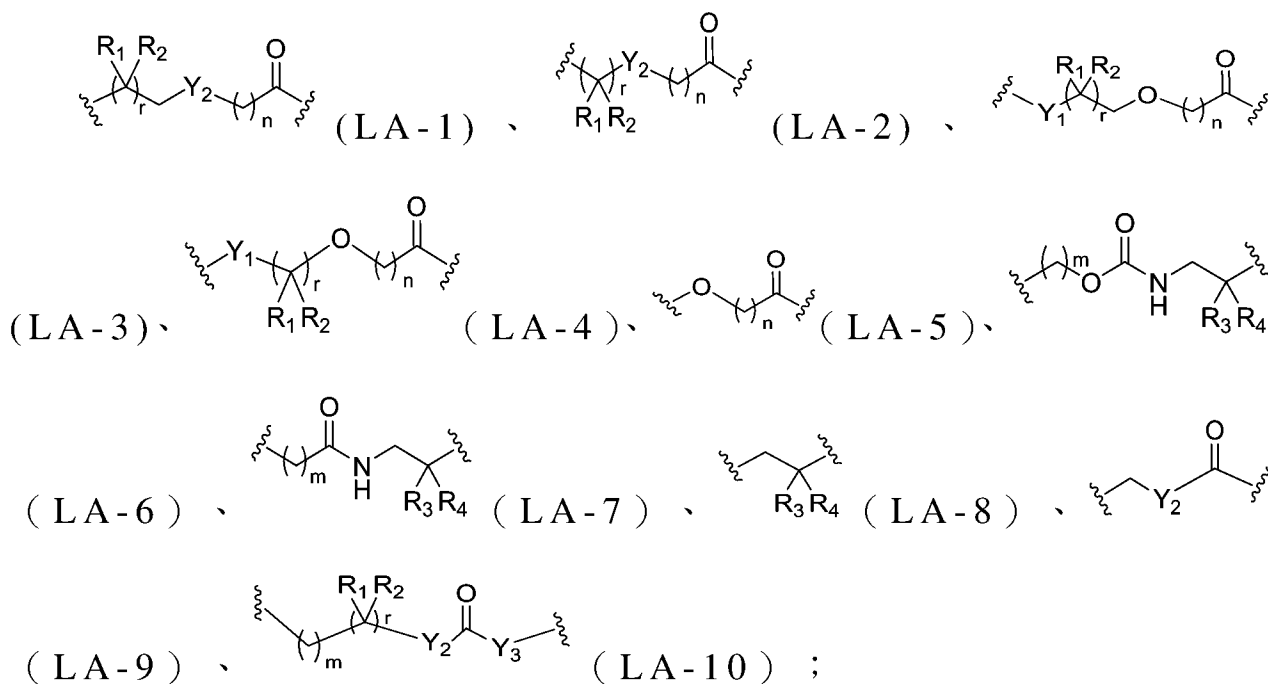


【0047】在本發明的一些方案中，上述 Cy^1 選自



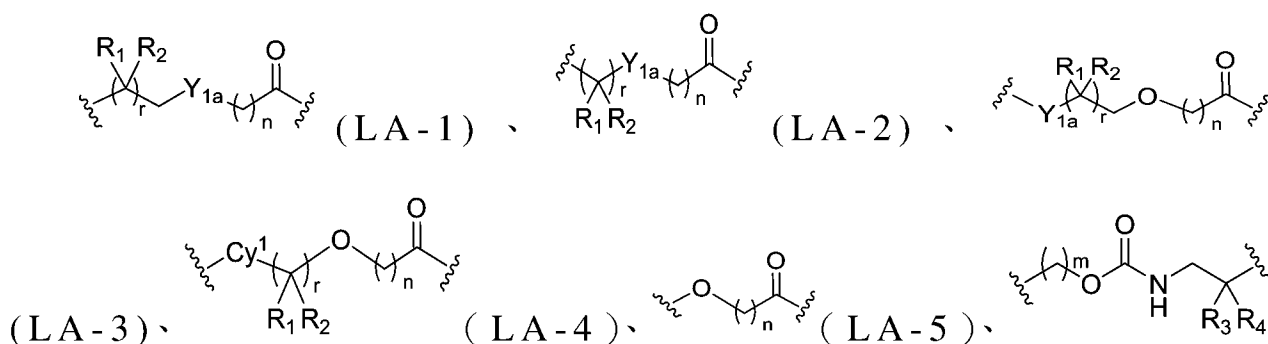
; 其中 p 、 R_x 如上文所定義。

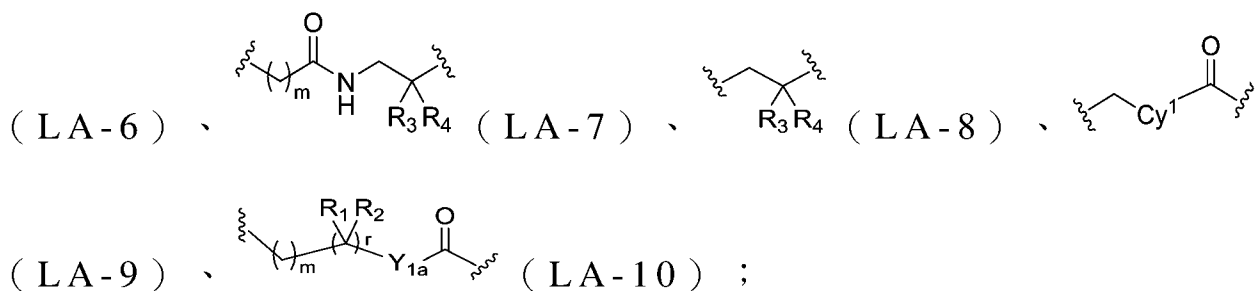
【0048】在本發明的一些方案中，上述式 (LA) 具有如下結構：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 m 、 n 、 r 如上文所定義。

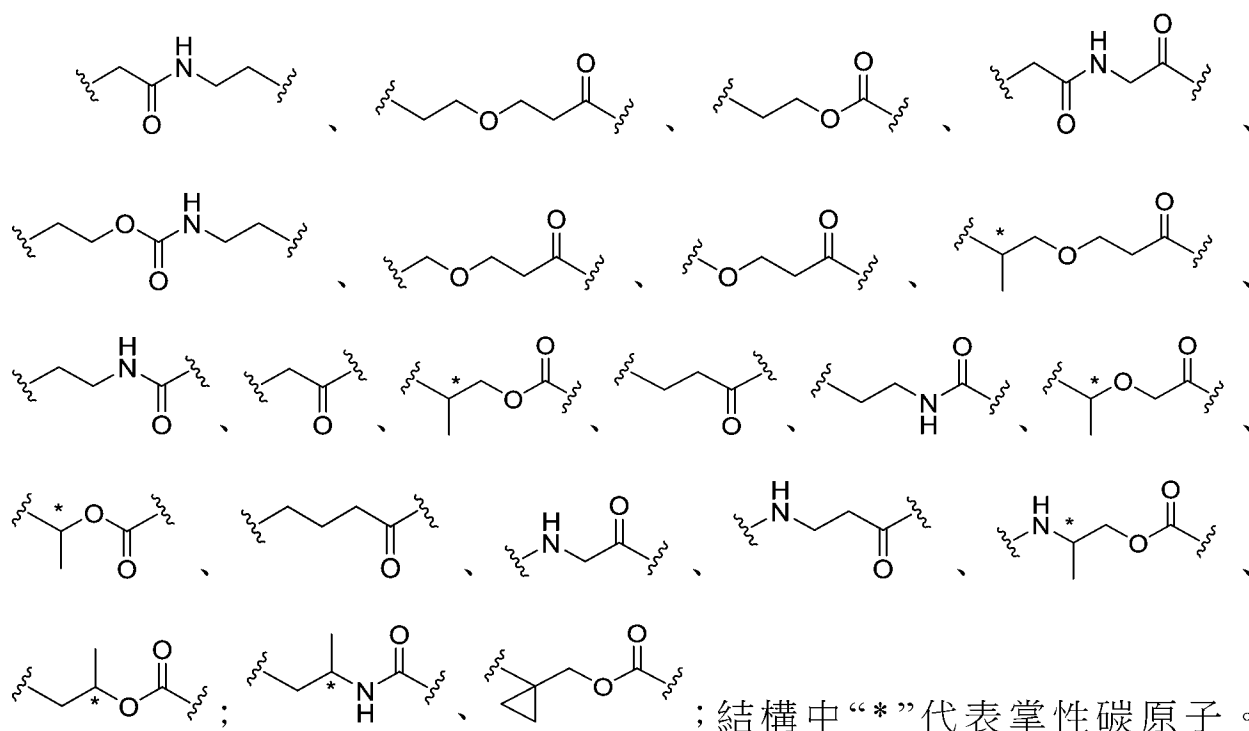
【0049】在本發明的一些方案中，上述式 (LA) 具有如下結構：



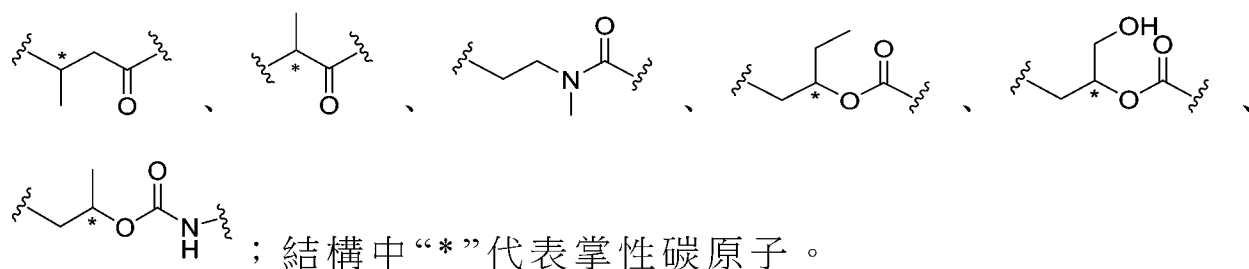


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Y_{1a} 、 Cy^1 、 m 、 n 、 r 如上文所定義。

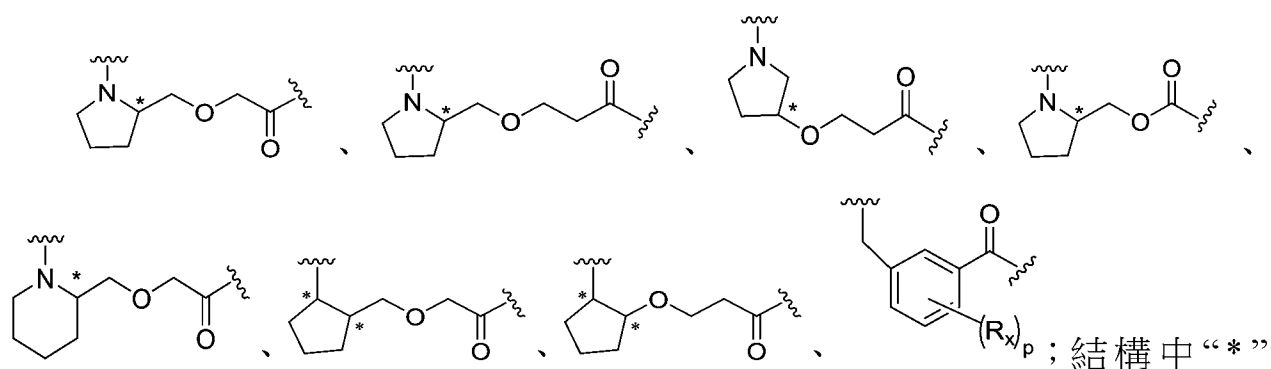
【0050】 在本發明的一些方案中，式(LA)進一步選自如下結構：



【0051】 在本發明的一些方案中，式(LA)進一步選自如下結構：

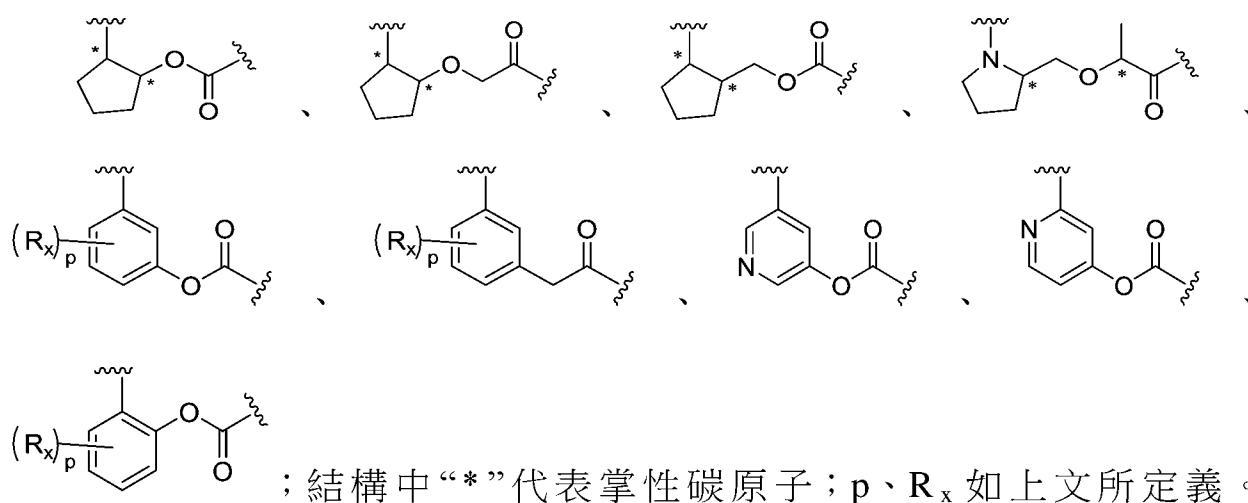


【0052】 在本發明的一些方案中，式(LA)還可以選自如下結構：



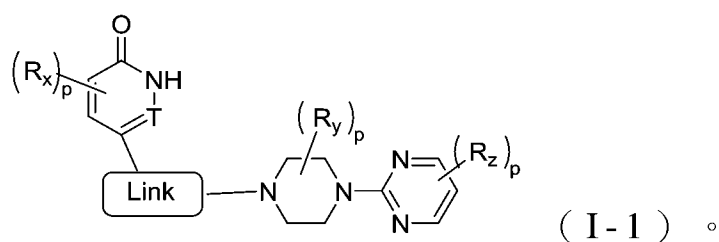
代表掌性碳原子； p 、 R_x 如上文所定義。

【0053】 在本發明的一些方案中，式(LA)還可以選自如下結構：



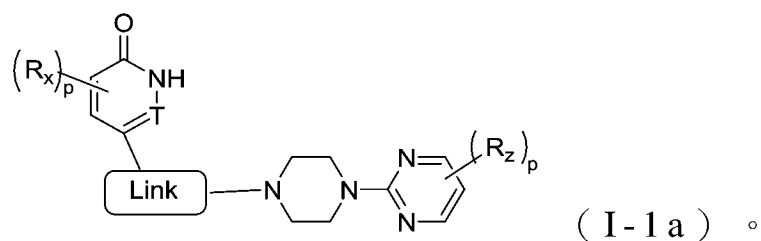
；結構中“*”代表掌性碳原子； p 、 R_x 如上文所定義。

【0054】 在本發明的一些方案中，上述式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式(I-1)結構

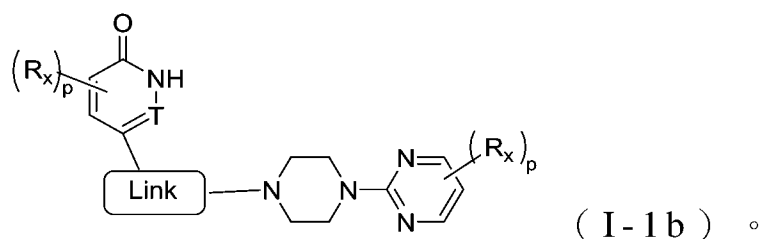


(I-1)。

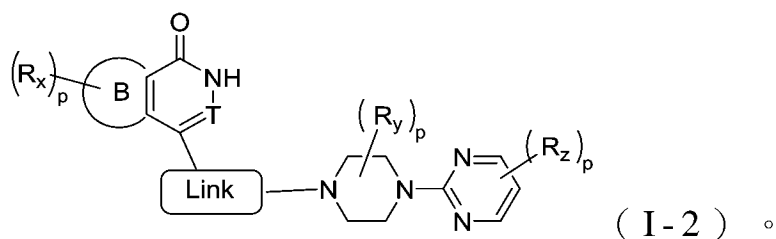
【0055】 在本發明的一些方案中，上述式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式(I-1a)結構



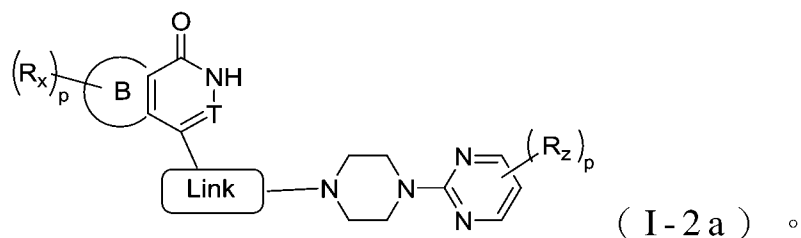
【0056】 在本發明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式 (I-1b) 結構



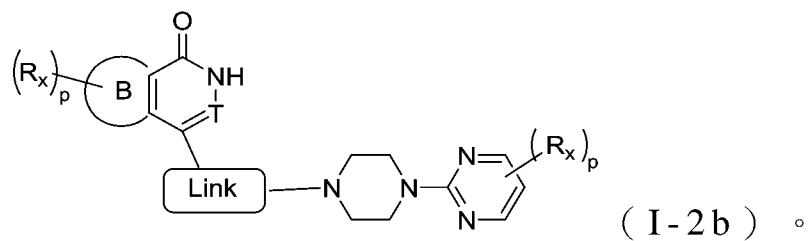
【0057】 在本發明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式 (I-2) 結構



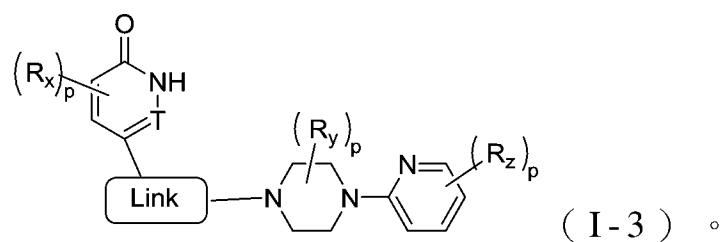
【0058】 在本發明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式 (I-2a) 結構



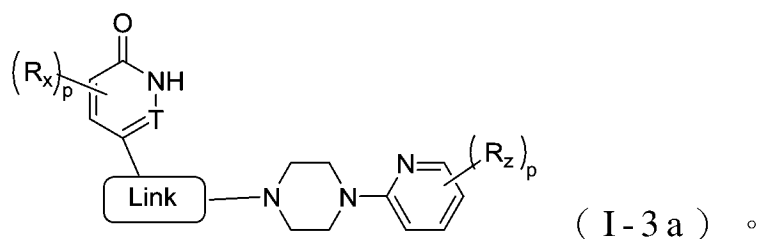
【0059】 在本發明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式 (I-2b) 結構



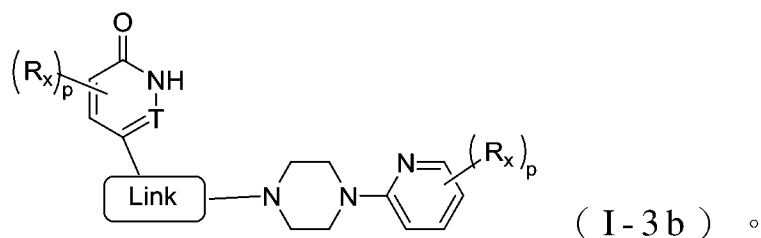
【0060】 在本發明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式 (I-3) 結構



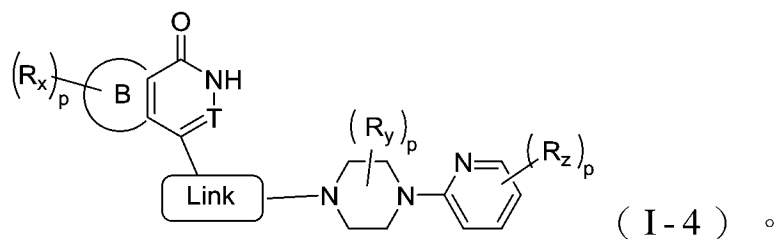
【0061】 在本發明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式 (I-3 a) 結構



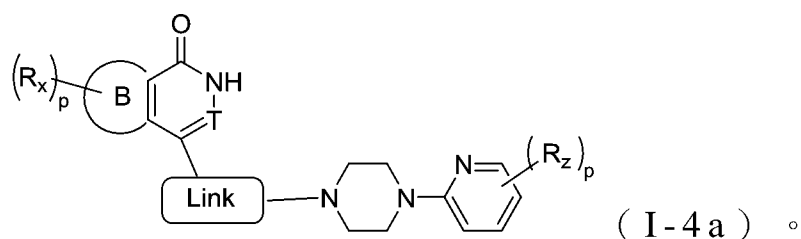
【0062】 在本發明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式 (I-3 b) 結構



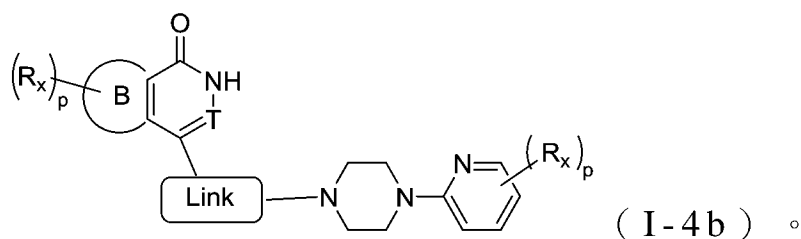
【0063】 在本發明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式 (I-4) 結構



【0064】 在本發明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式 (I-4a) 結構



【0065】 在本發明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，具有式 (I-4b) 結構



【0066】 在本發明的一些方案中，環 B 中，所述 C₆₋₁₀ 芳基為苯基或萘基，優選為苯基。

【0067】 在本發明的一些方案中，環 B 中，所述 5-10 元雜芳基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的 5 元或 6 元雜芳基；優選為包含碳原子和 1 或 2 個 N 環雜原子的 5 元或 6 元雜芳基。

【0068】在本發明的一些方案中，環 B 中，所述 4-10 元雜環基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的，5 元或 6 元，單環，飽和或不飽和環狀基團；優選為包含碳原子和 1 或 2 個 N 環雜原子的，5 元或 6 元，單環，飽和或不飽和環狀基團。

【0069】在本發明的一些方案中，環 D 中，所述 4-10 元雜環基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的，4、5、6 元單環或 8、或 9 元雙環，飽和或不飽和環狀基團；優選為包含碳原子和 1 或 2 個 N 環雜原子的，4、5、6 元單環或 8、或 9 元雙環，飽和或不飽和環狀基團。

【0070】在本發明的一些方案中， Cy^2 中，所述 C_{6-10} 芳基為苯基或萘基，優選為苯基。

【0071】在本發明的一些方案中， Cy^2 中，所述 5-10 元雜芳基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的 5 元或 6 元雜芳基；優選為包含碳原子和 1 或 2 個獨立地選自 N 和 S 的環雜原子的 5 元或 6 元雜芳基。

【0072】在本發明的一些方案中， R_x 和 R_z 中，所述鹵素獨立地為氟、氯、溴或碘，優選為氟、氯或溴。

【0073】在本發明的一些方案中， R_x 和 R_z 中，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、羥基 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基 $C(O)$ -、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_2$ -、

C_{1-6} 烷基-NH-C(O)-中 C_{1-6} 烷基的獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基，優選為甲基、乙基或異丙基。

【0074】在本發明的一些方案中， R_x 和 R_z 中，所述 C_{3-7} 環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0075】在本發明的一些方案中， R_y 中，所述 C_{1-6} 烷基為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基，優選為甲基或乙基。

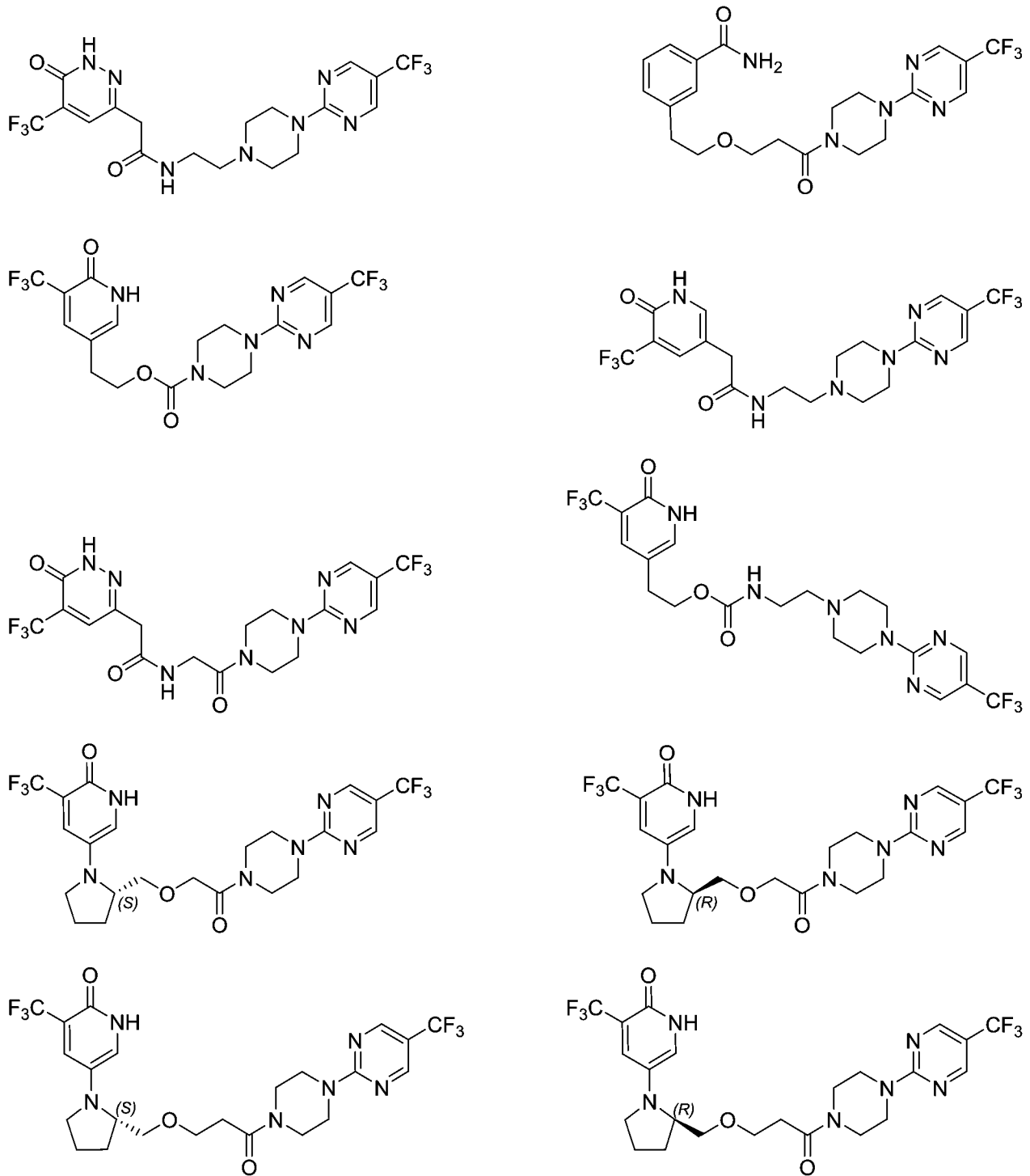
【0076】在本發明的一些方案中， Cy^1 中，所述 C_{6-10} 芳基為苯基或萘基，優選為苯基。

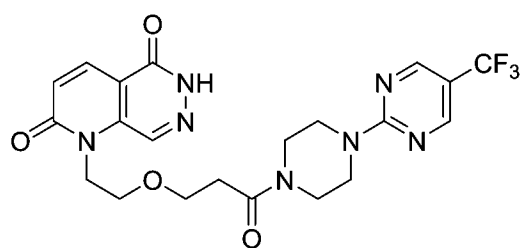
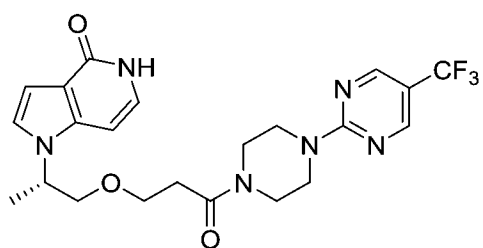
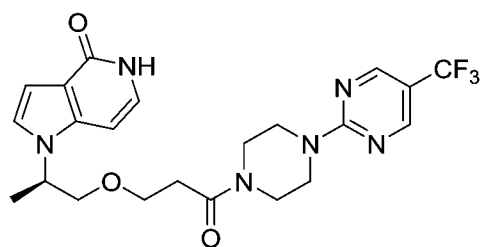
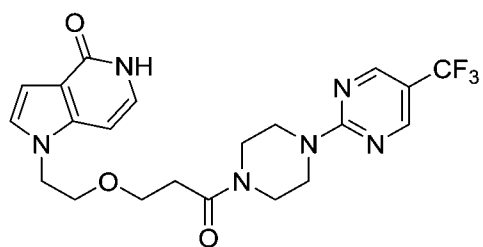
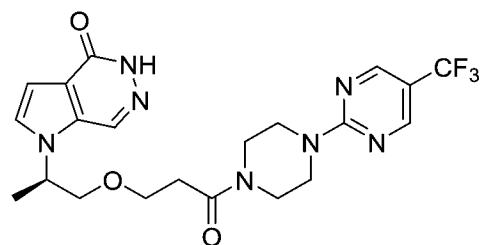
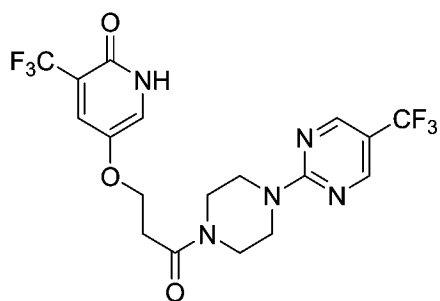
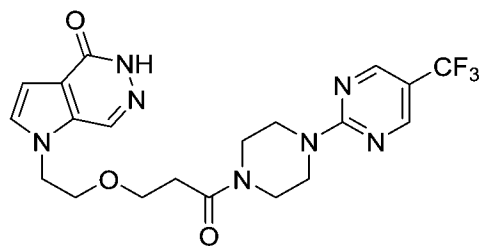
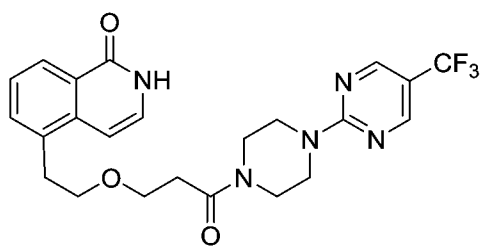
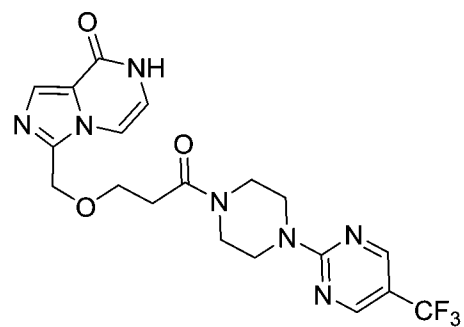
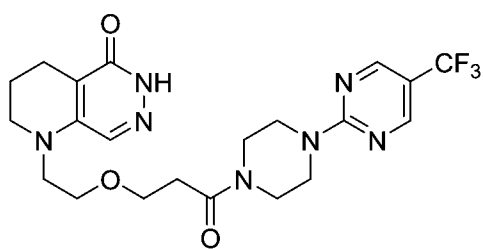
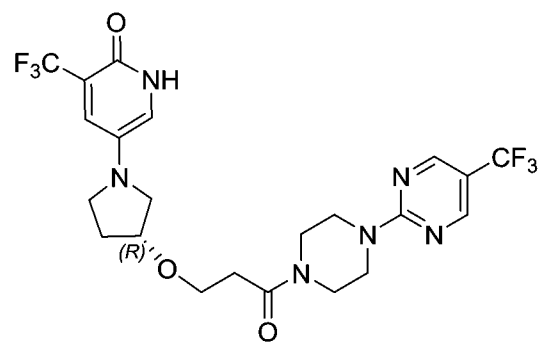
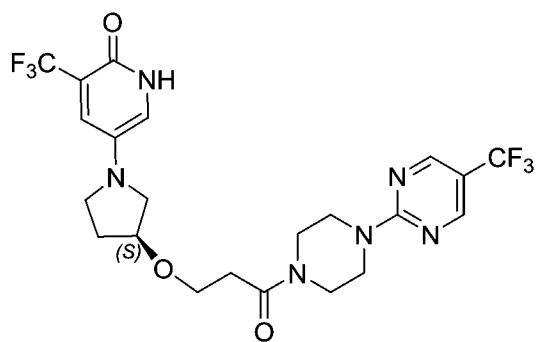
【0077】在本發明的一些方案中， Cy^1 中，所述 C_{3-7} 環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，優選為環戊基。

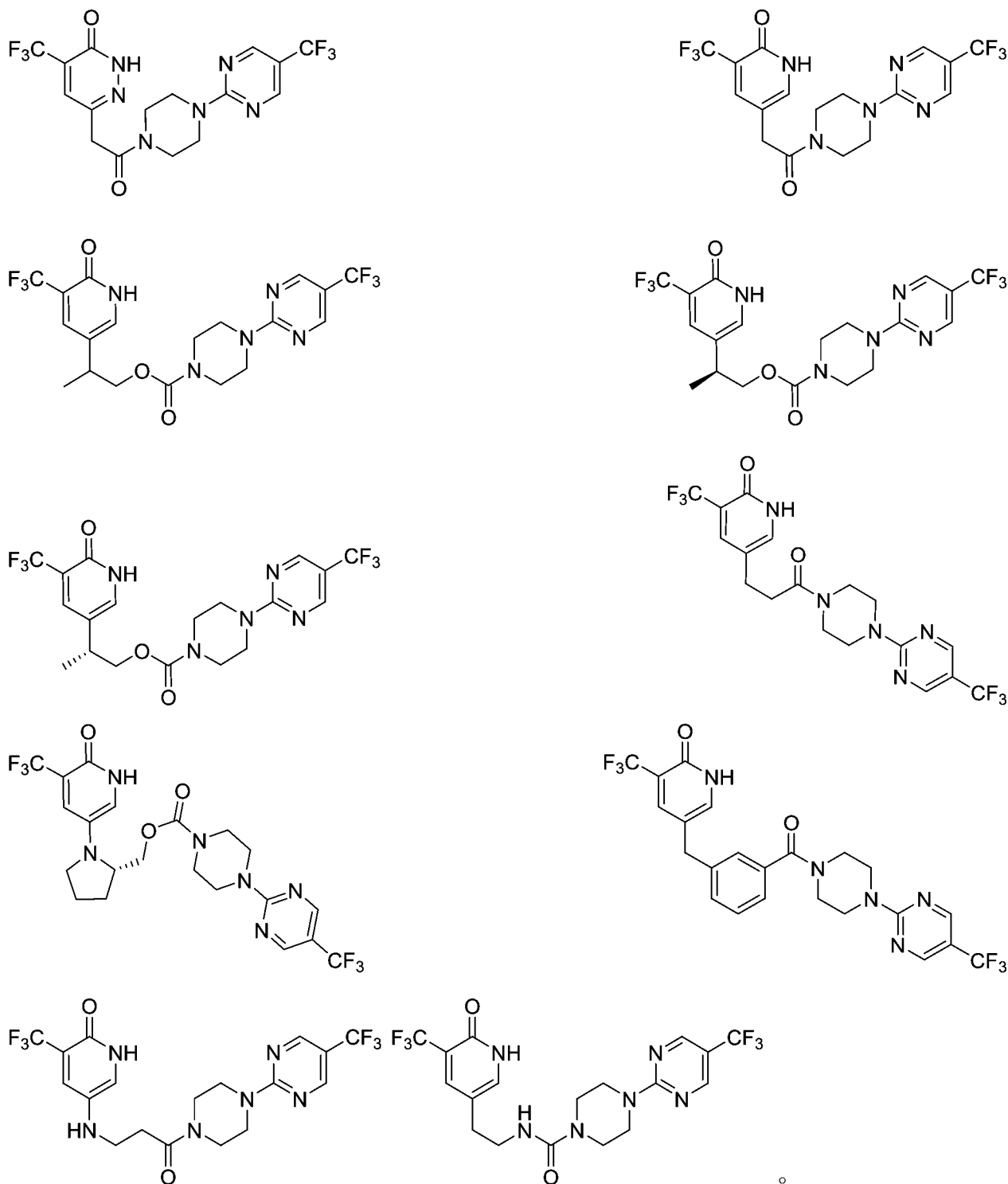
【0078】在本發明的一些方案中， Cy^1 中，所述 5-10 元雜芳基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的 5 元或 6 元雜芳基；優選為包含碳原子和 1 個 N 環雜原子的 6 元雜芳基。

【0079】在本發明的一些方案中， Cy^1 中，所述 4-10 元雜環基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的，5、6 元單環、飽和或不飽和環狀基團；優選為包含碳原子和 1 或 2 個 N 環雜原子的，5、6 元單環，飽和環狀基團。

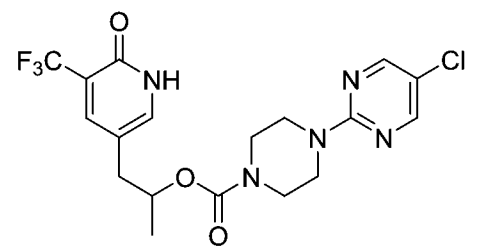
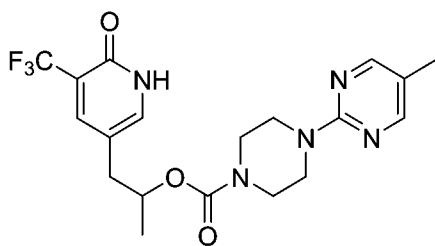
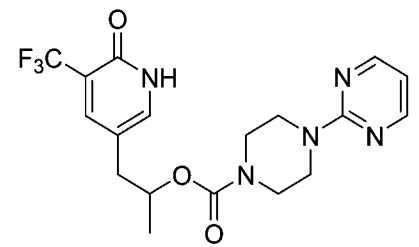
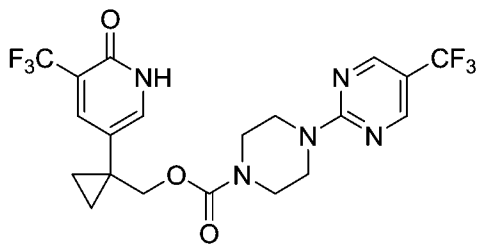
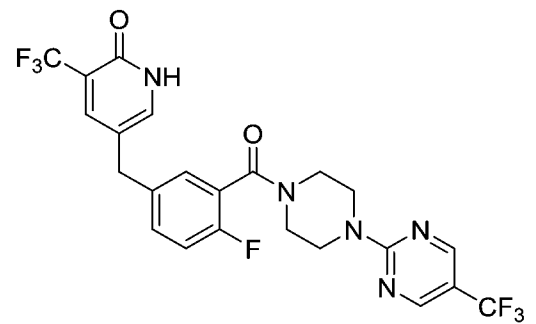
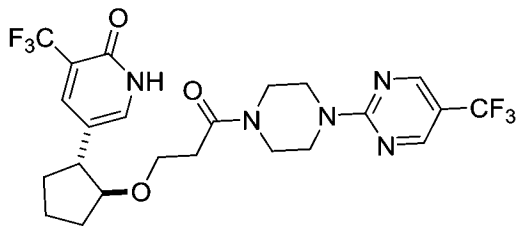
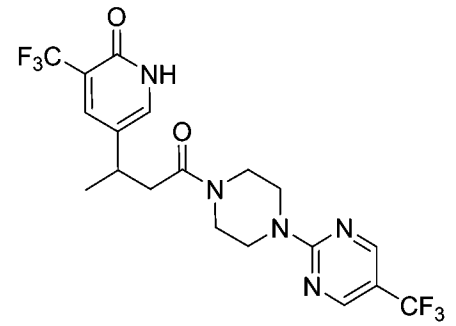
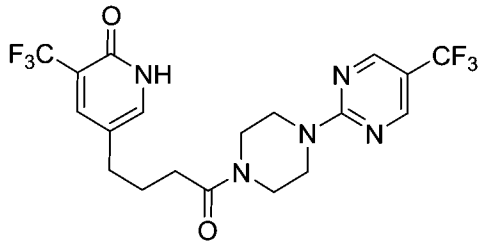
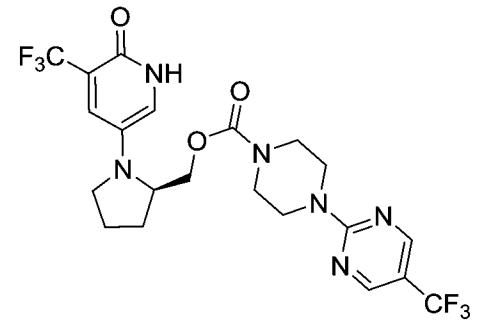
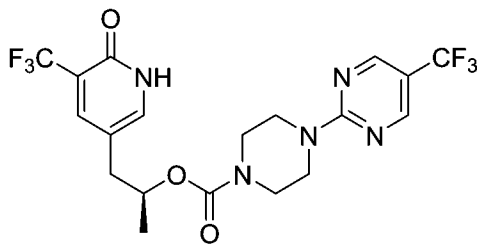
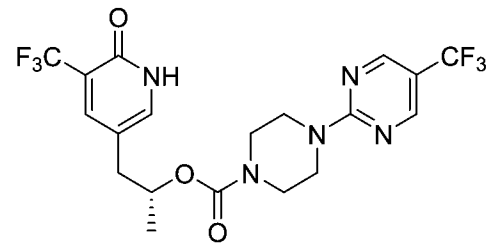
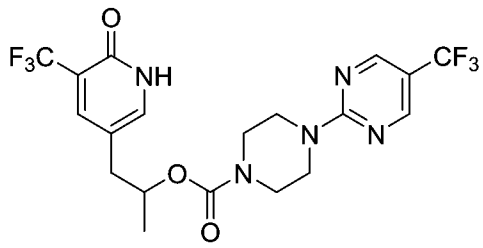
【0080】本發明還提供化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，化合物選自

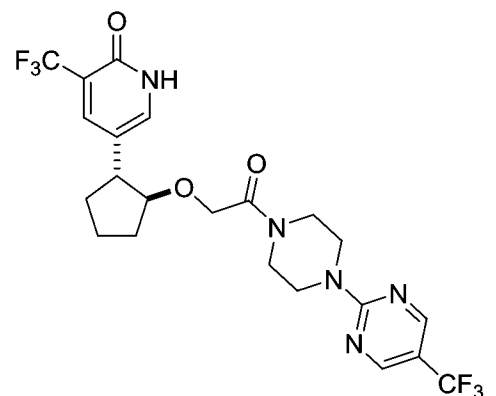
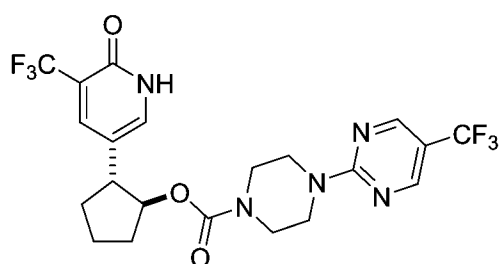
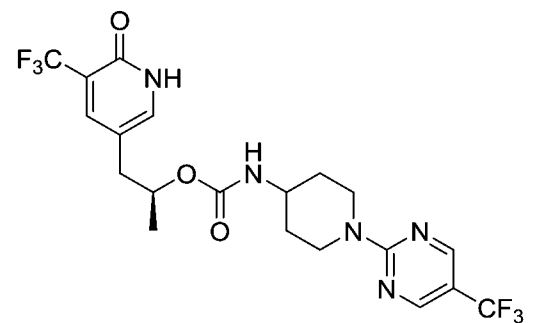
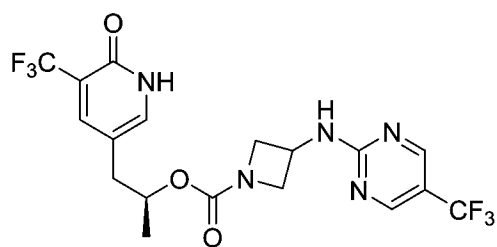
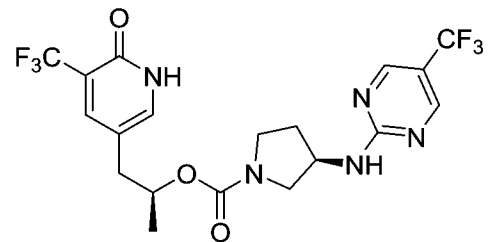
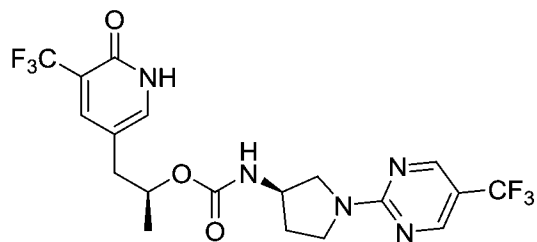
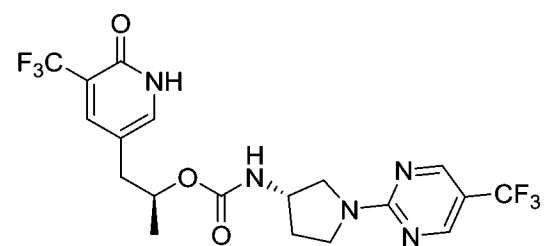
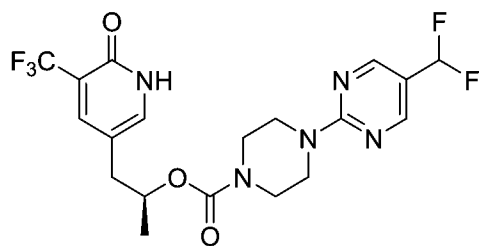
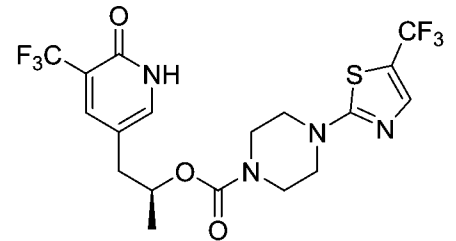
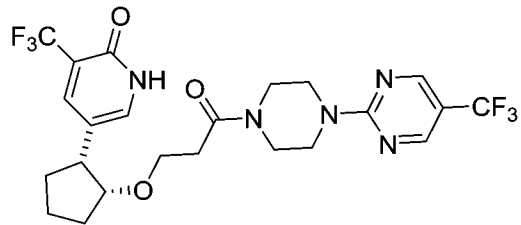
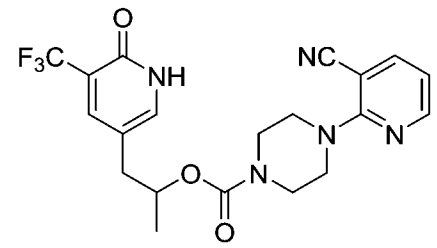
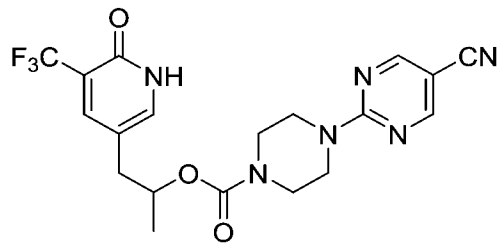


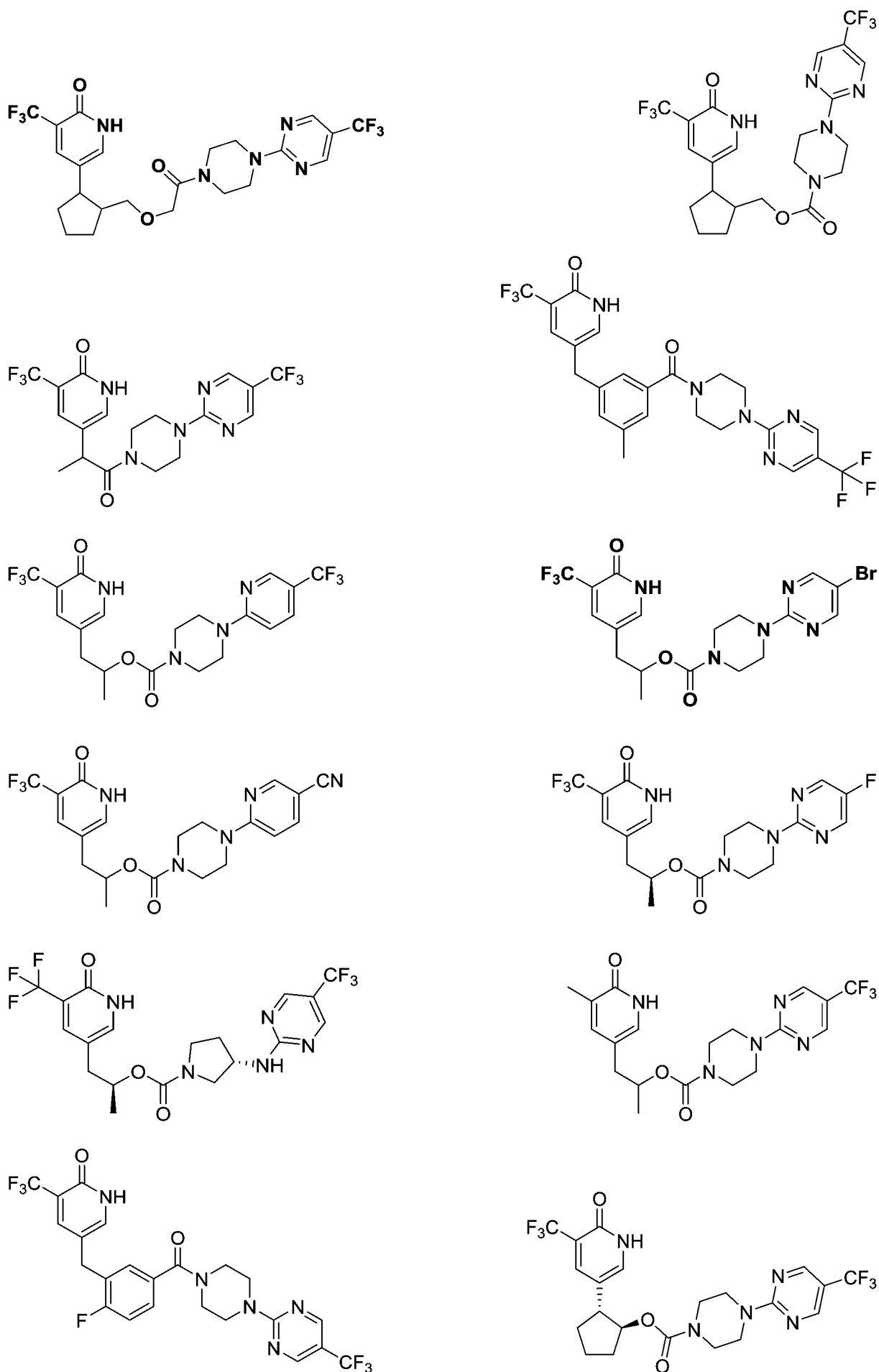


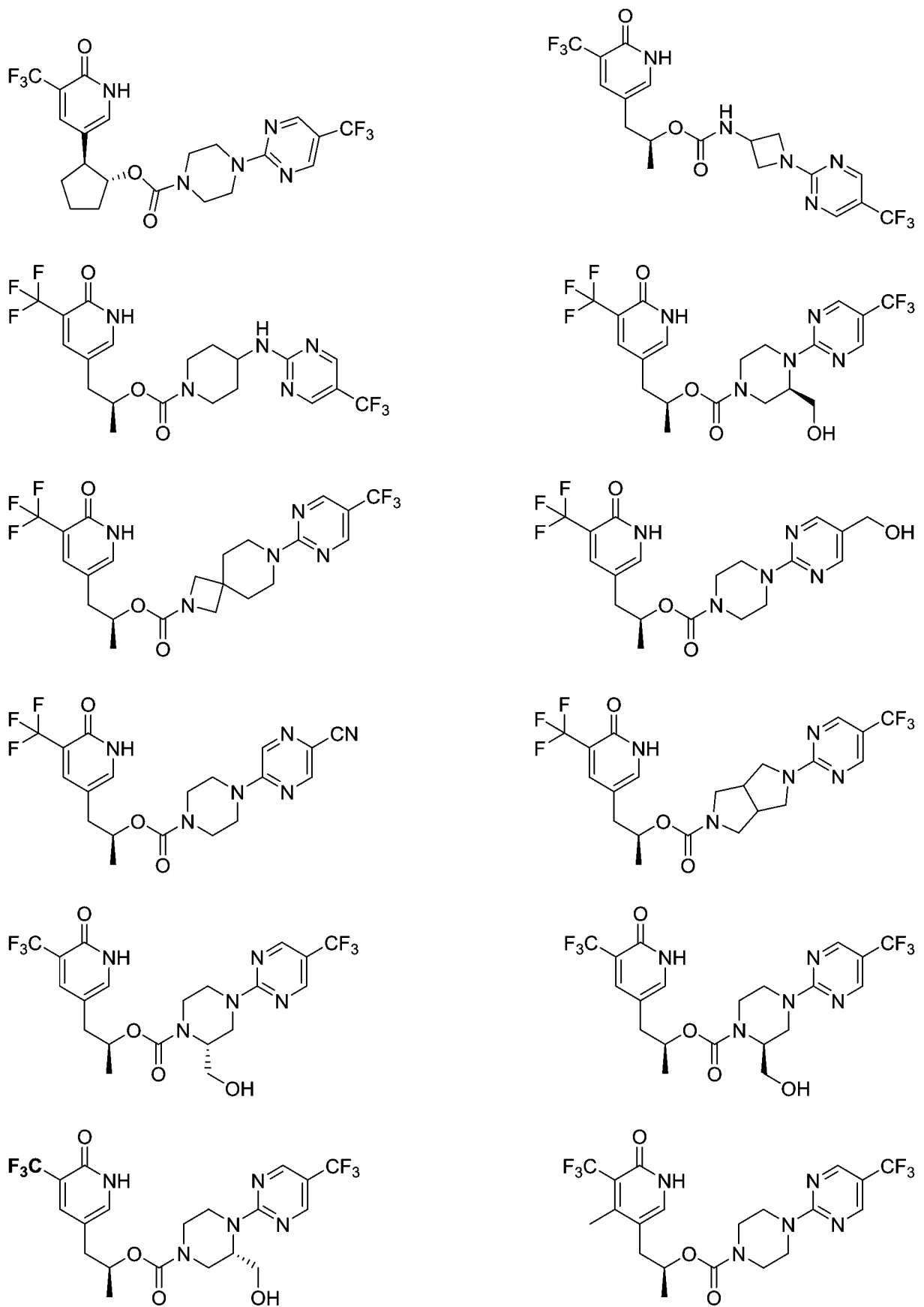


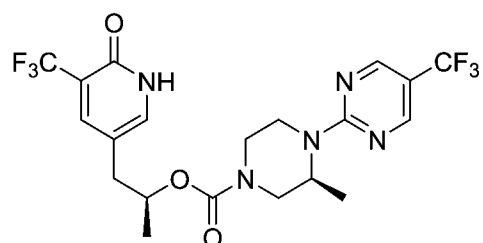
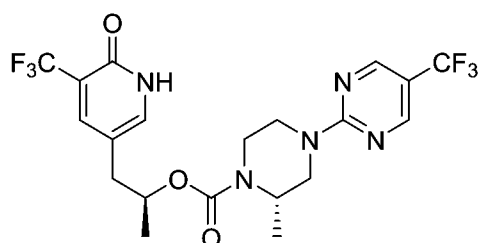
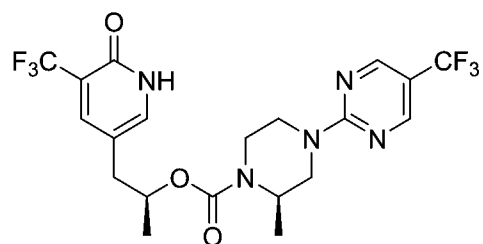
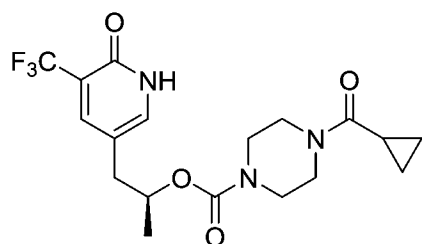
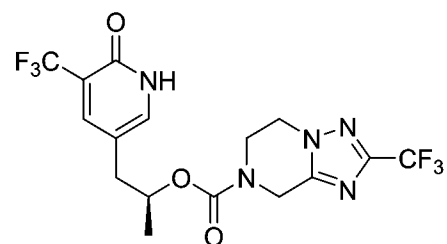
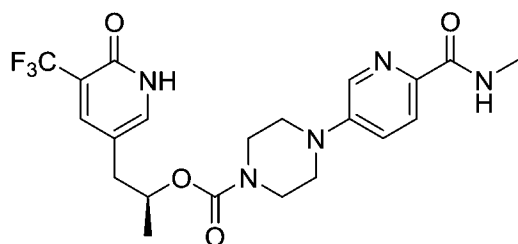
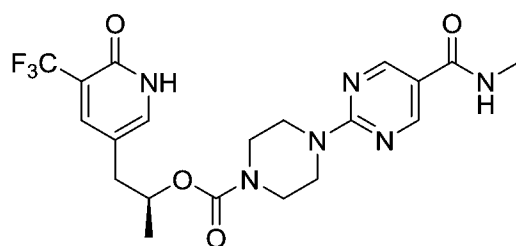
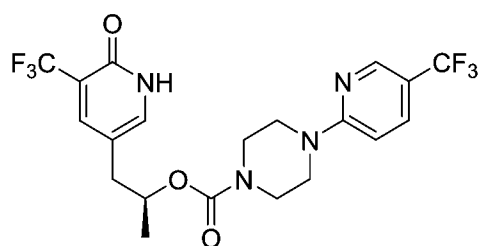
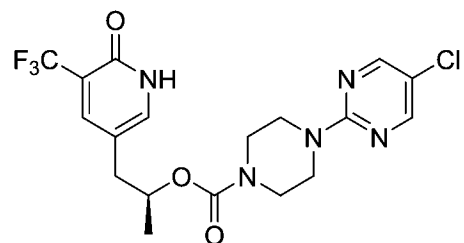
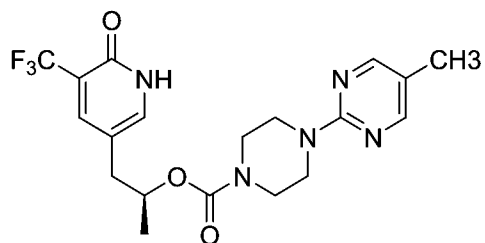
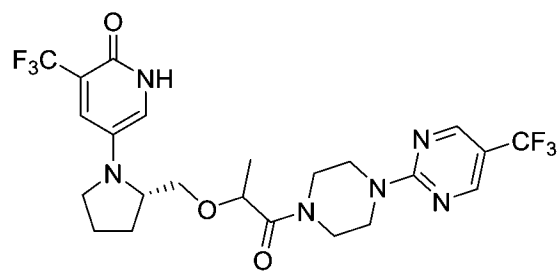
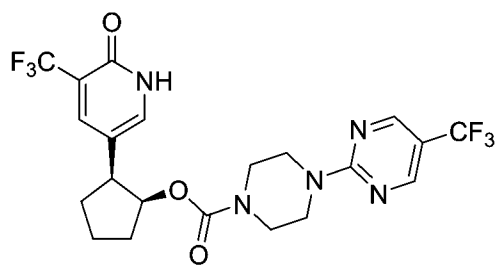
【0081】本發明還提供以下化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，
化合物選自

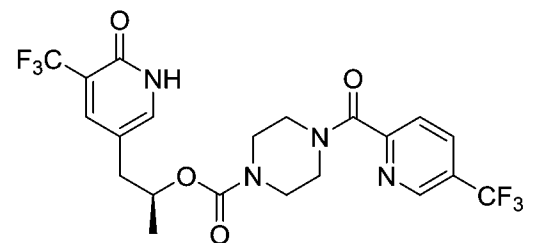
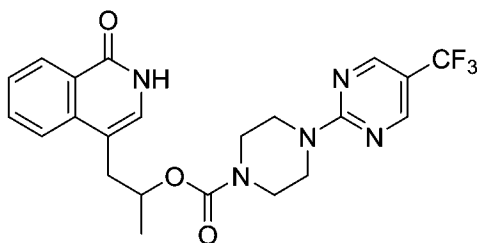
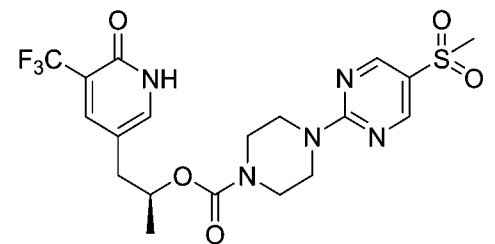
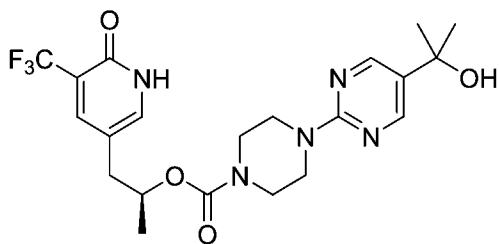
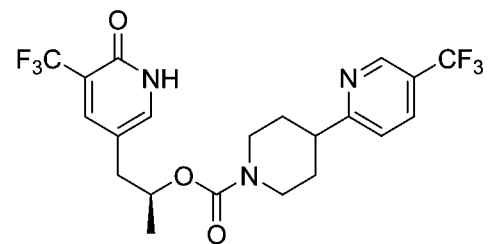
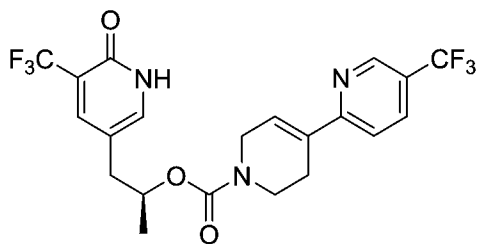
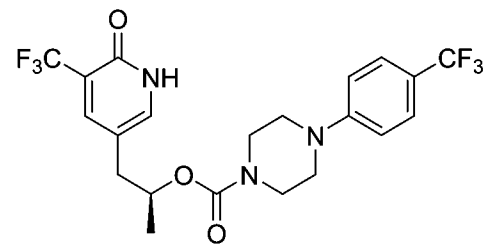
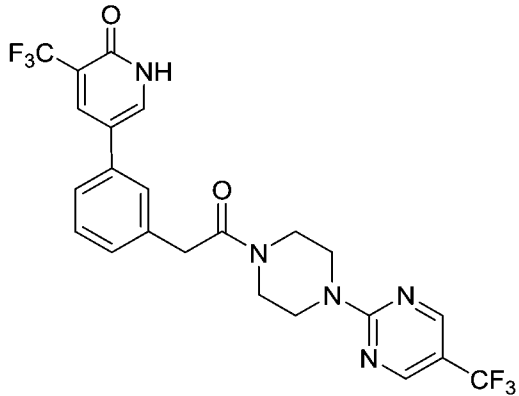
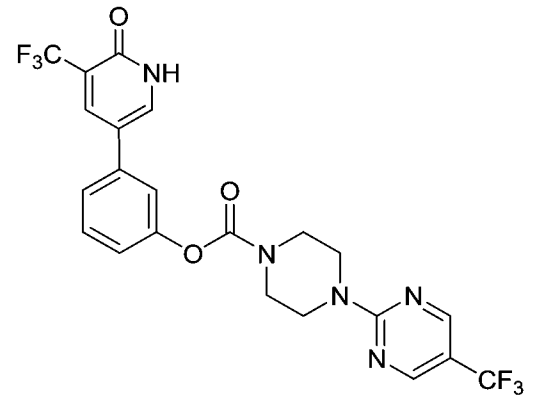
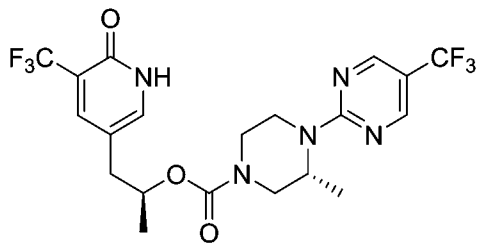


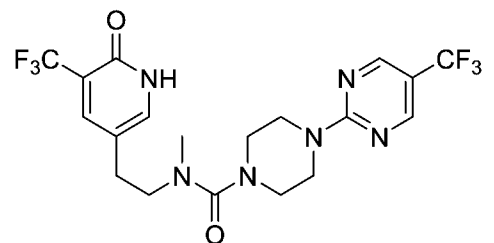
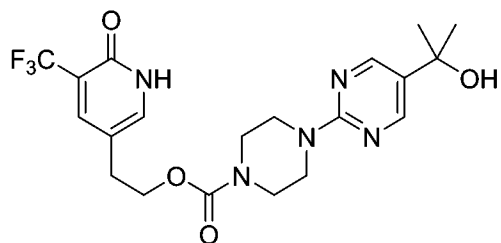
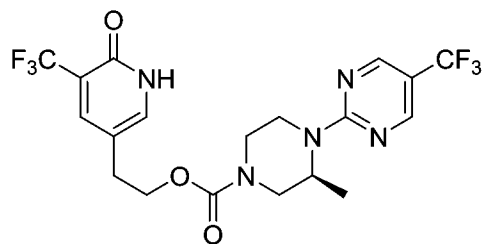
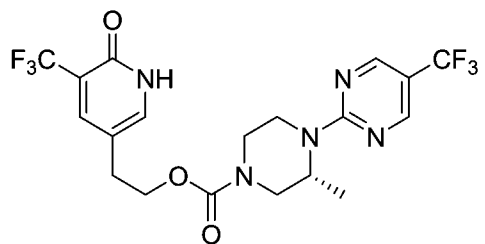
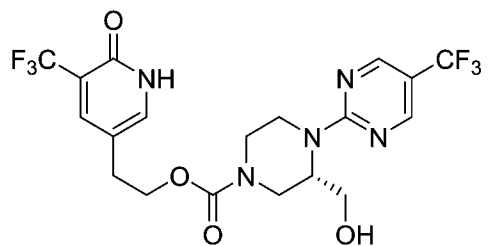
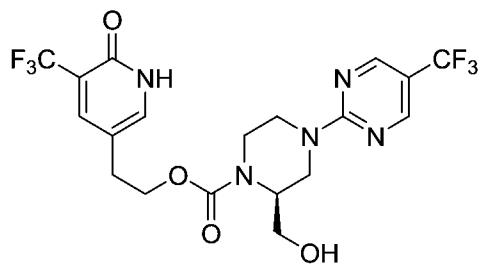
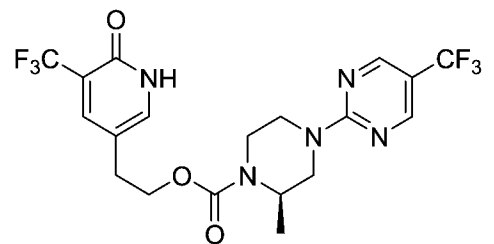
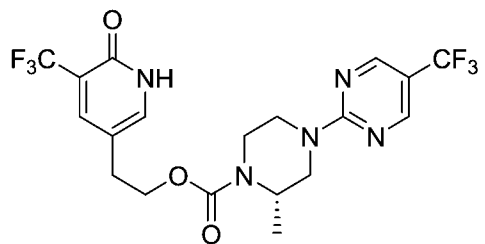
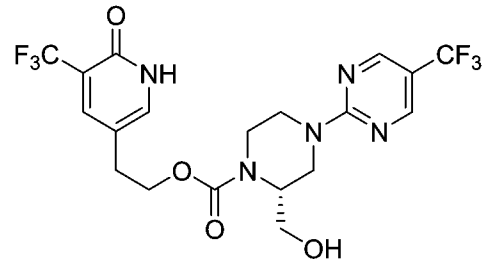
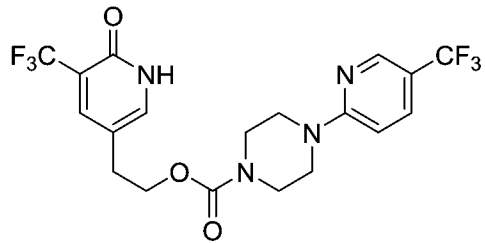
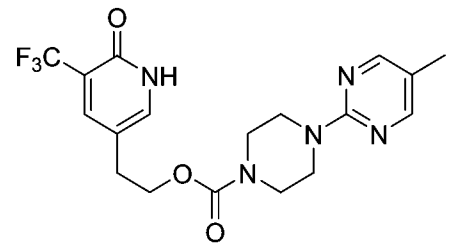
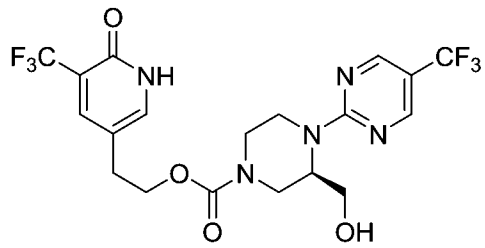


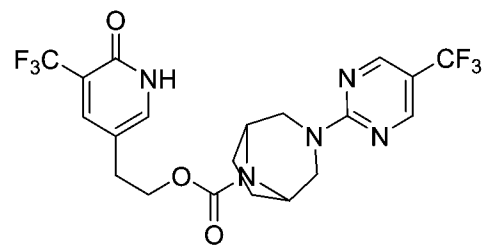
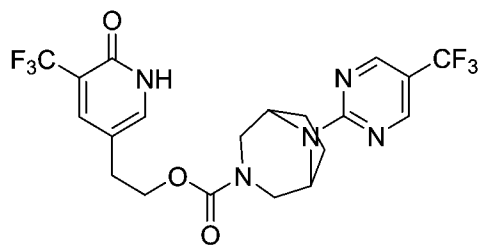
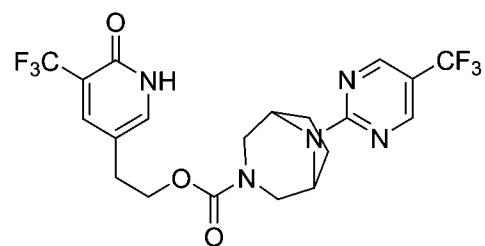
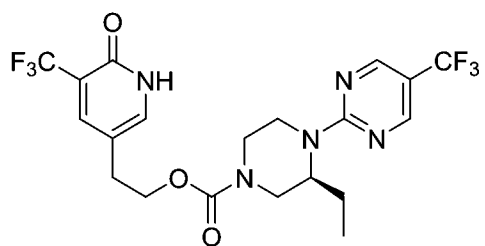
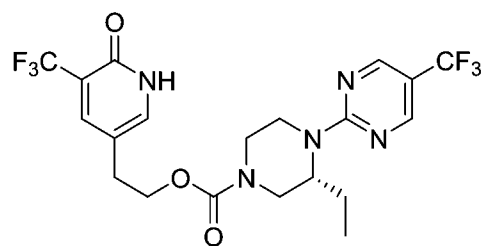
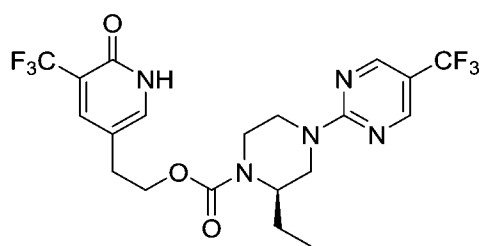
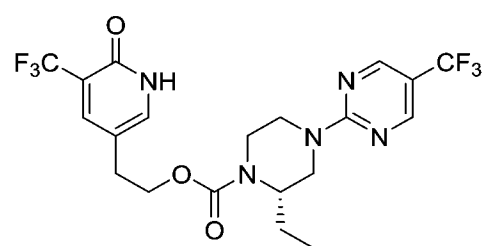
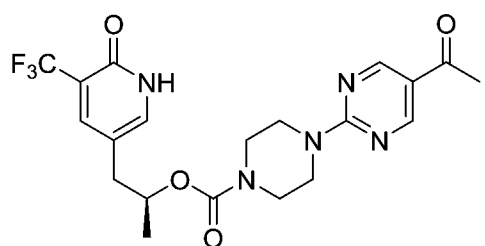
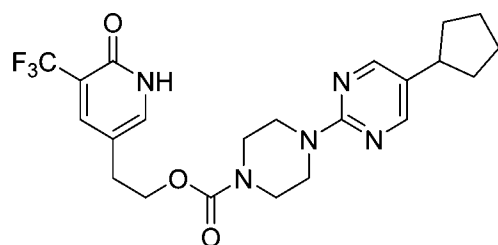
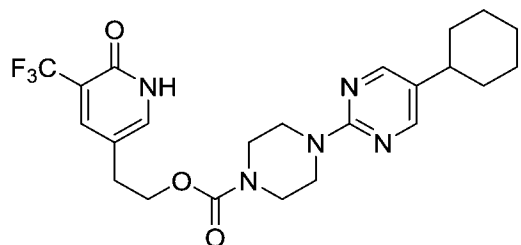
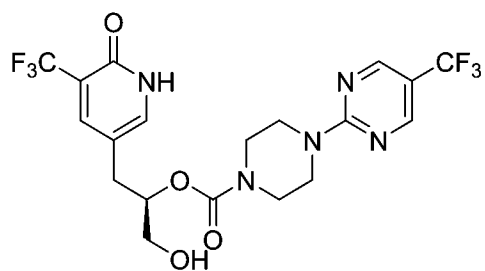
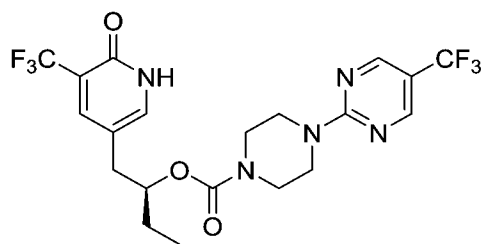


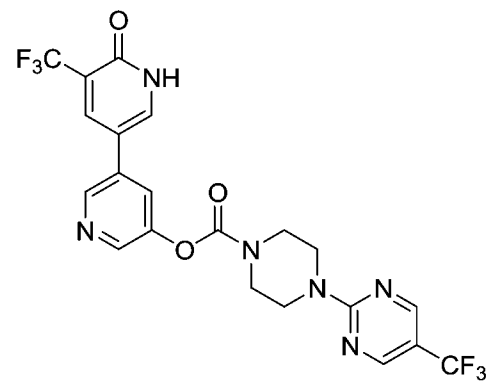
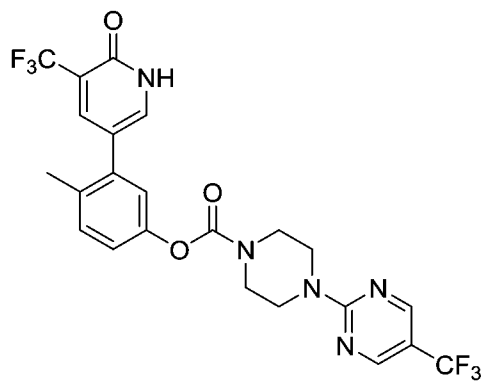
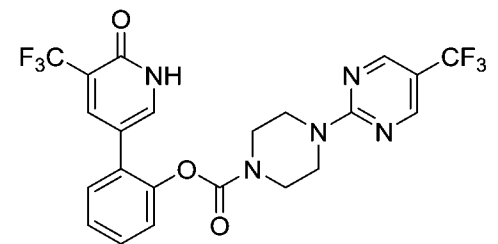
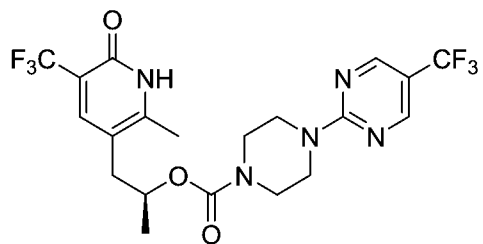
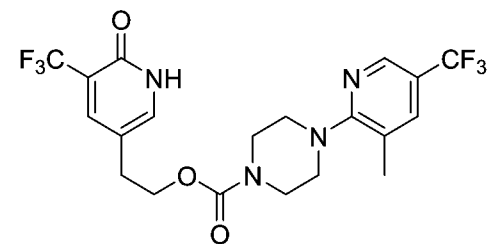
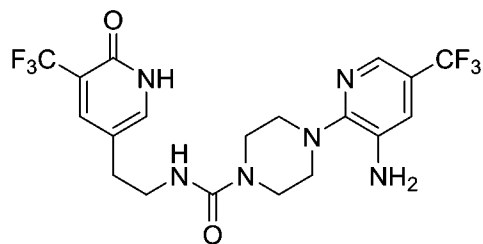
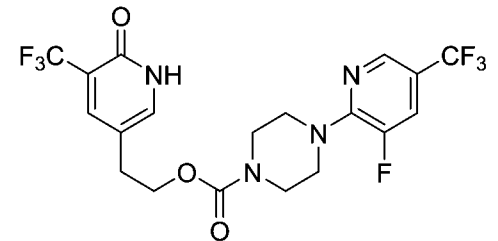
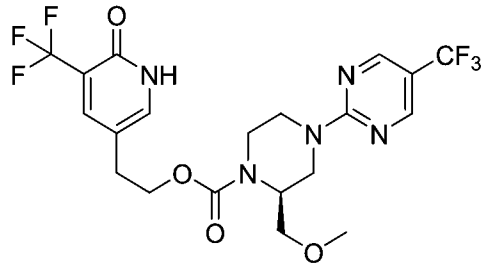
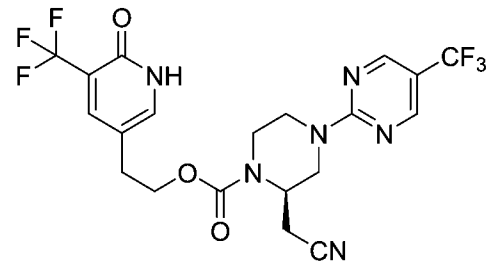
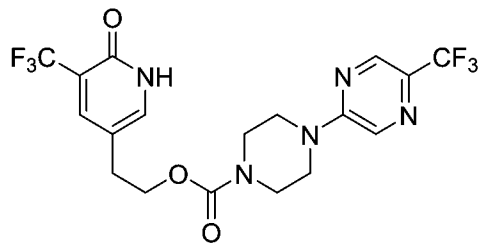


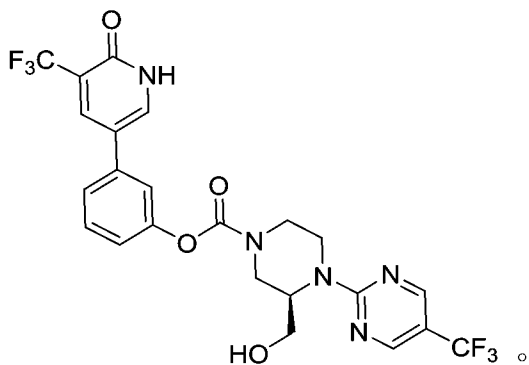
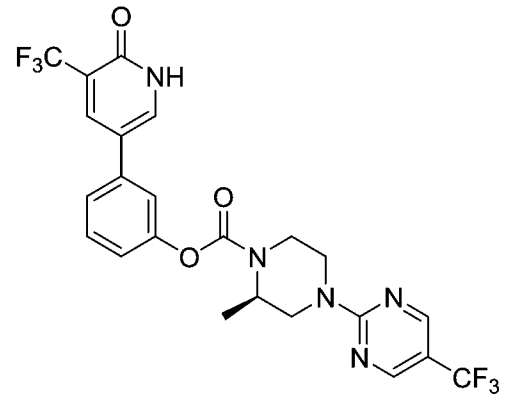
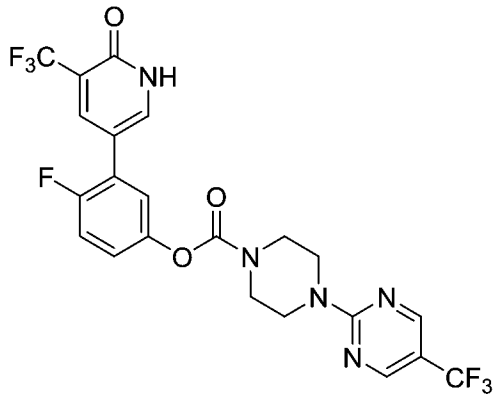
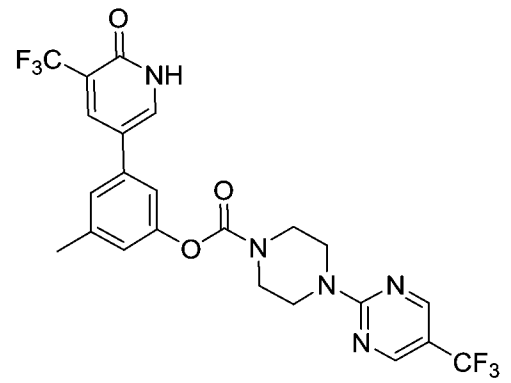
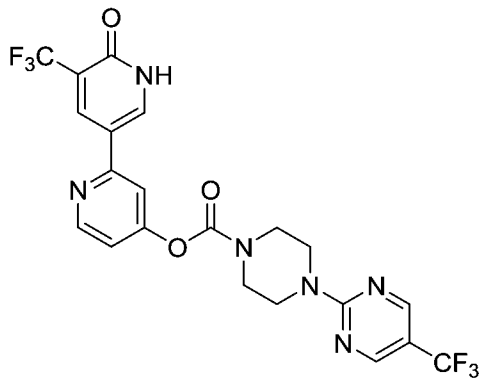




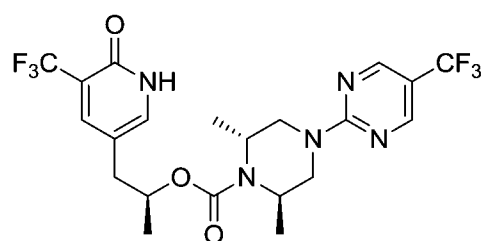
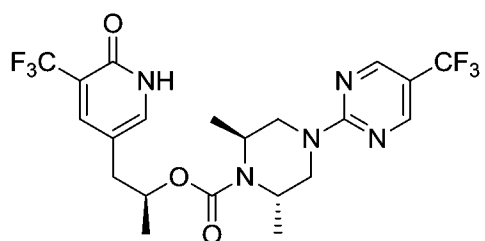
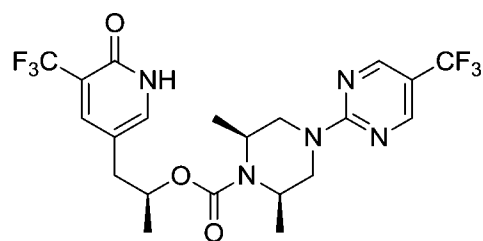
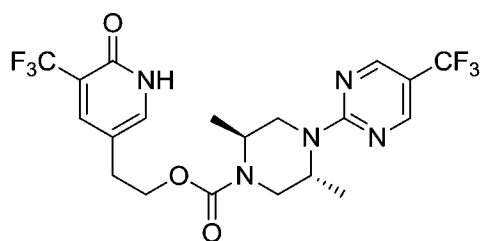
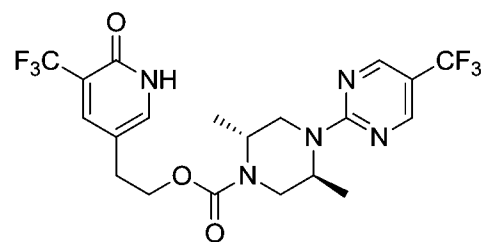
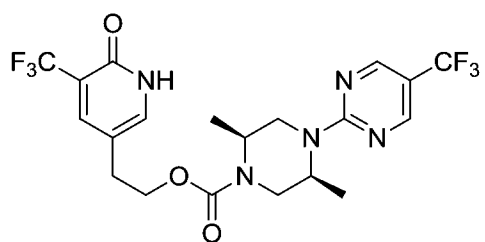
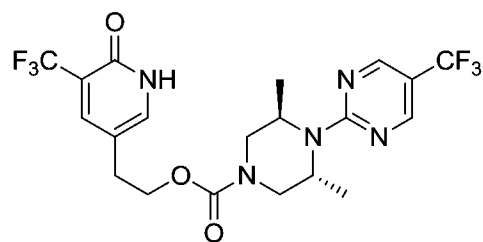
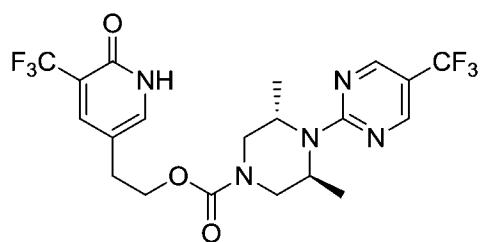
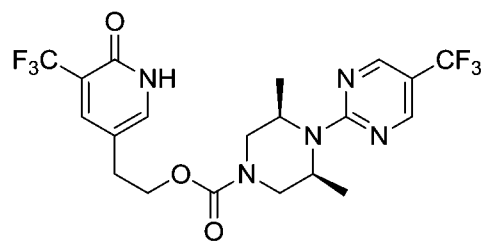
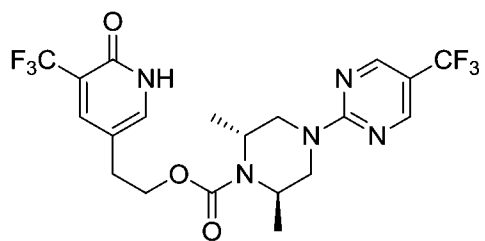
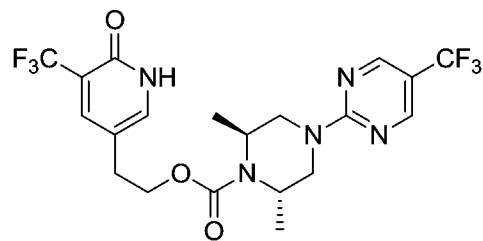
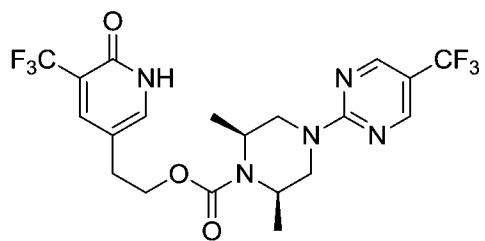


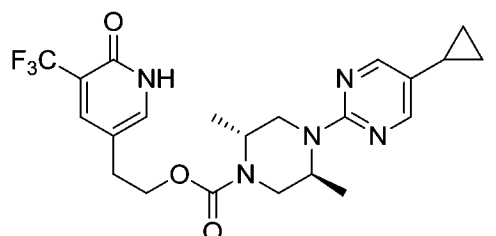
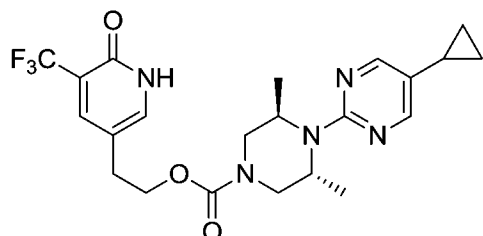
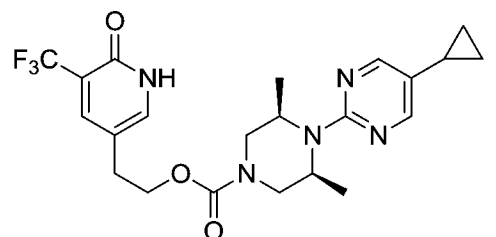
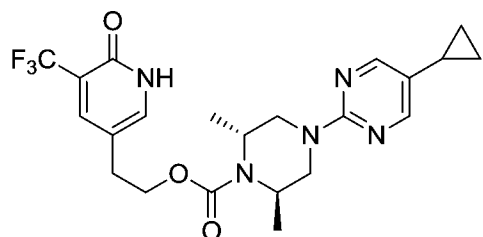
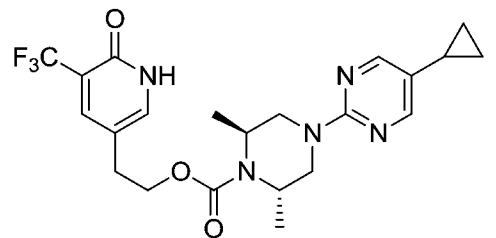
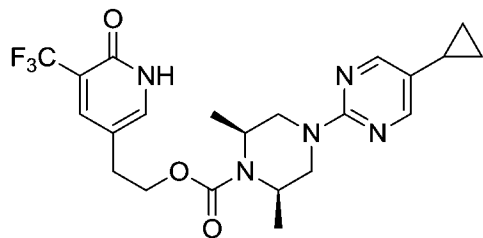
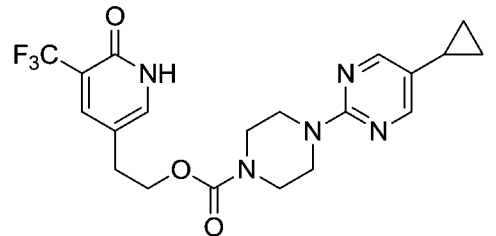
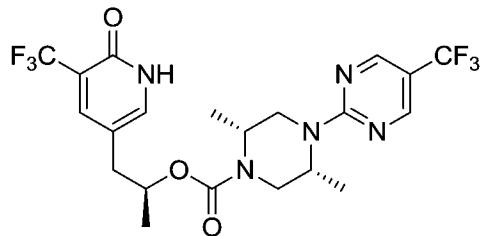
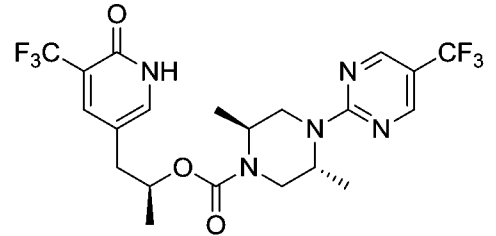
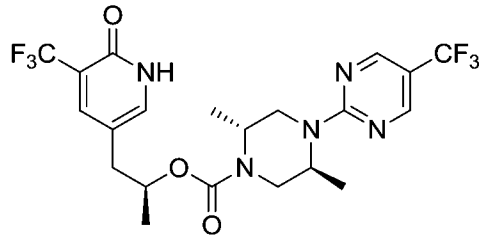
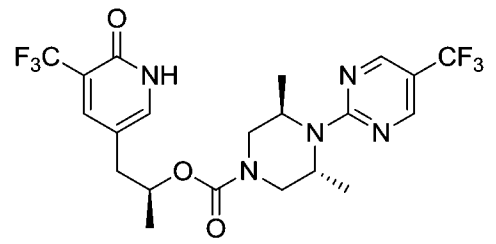
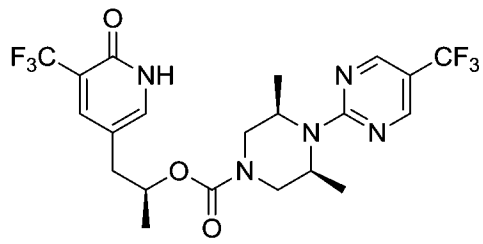


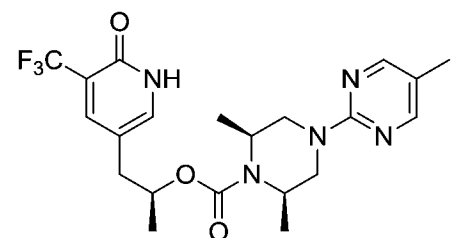
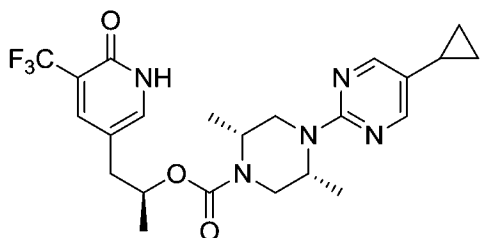
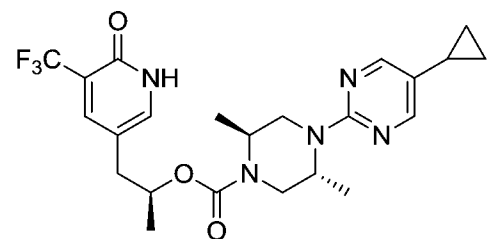
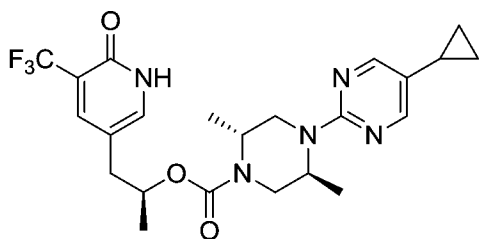
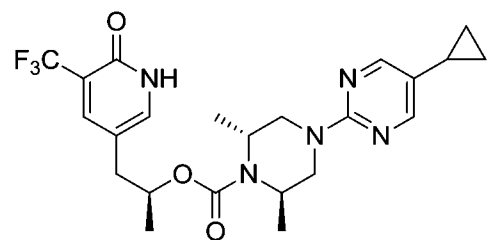
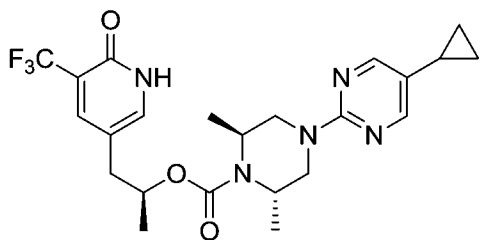
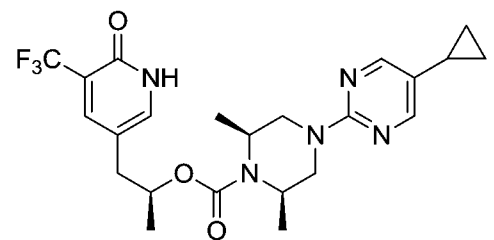
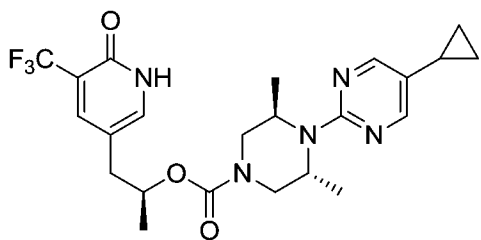
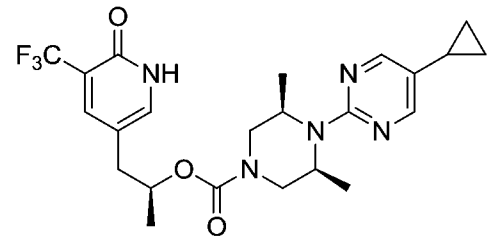
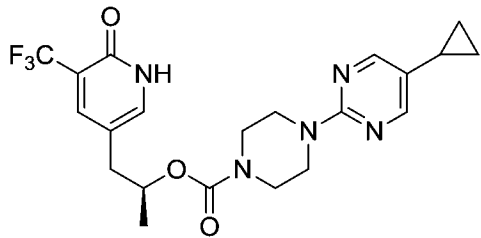
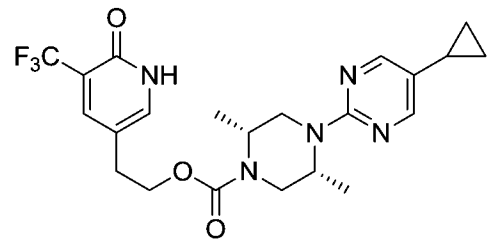
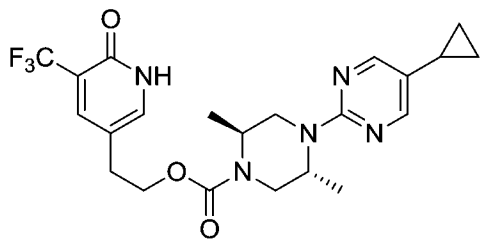


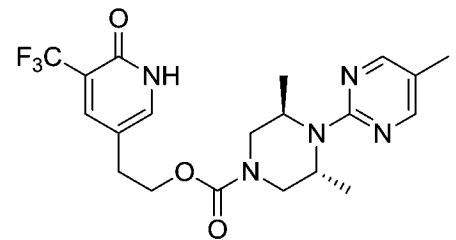
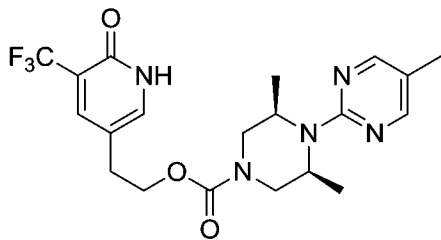
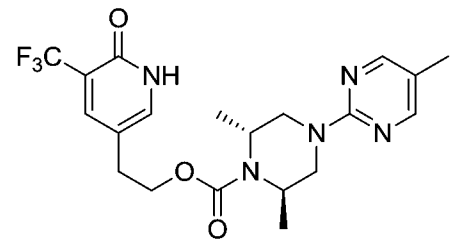
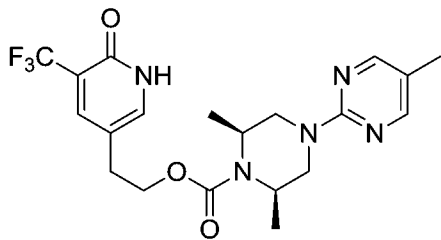
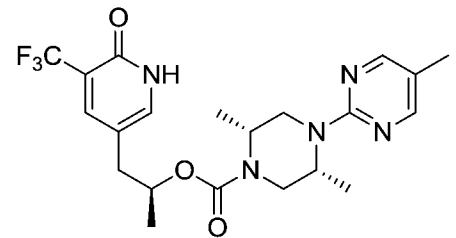
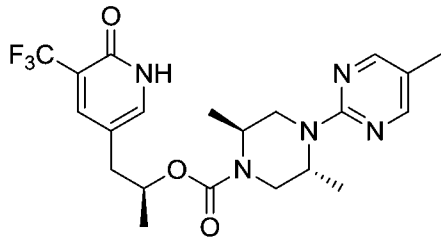
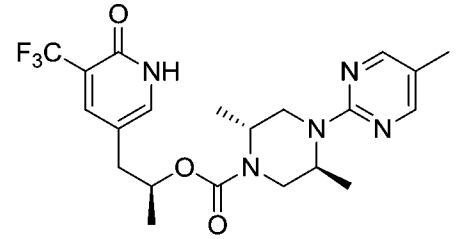
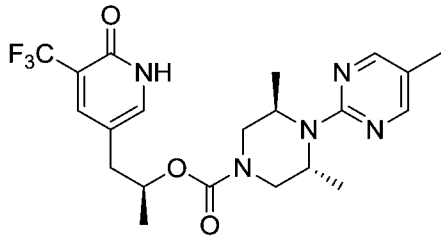
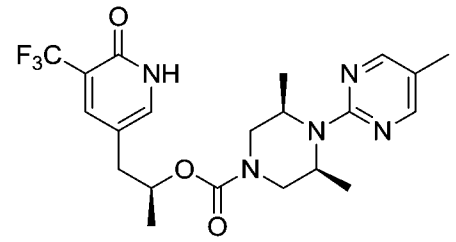
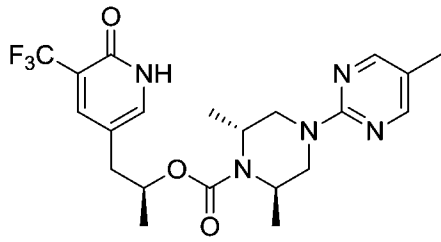


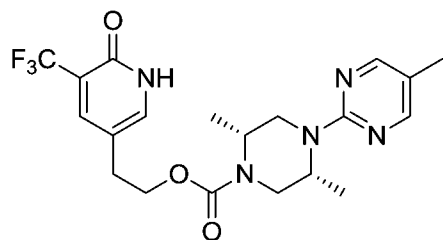
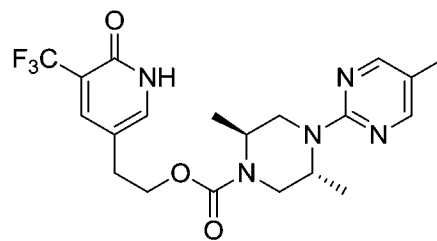
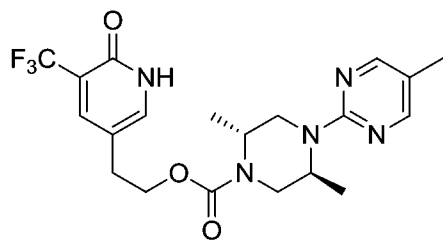
【0082】本發明還提供以下化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，
化合物選自











【0083】 本發明還提供藥物組合物，其包含上述化合物或其藥學上可接受的鹽作為活性成分和藥學上可接受的載體。

【0084】 本發明還提供一種 PARP7 抑制劑，其包含上述化合物或其藥學上可接受的鹽或上述藥物組合物。另外，本發明還提供所述 PARP7 抑制劑在製備藥物中的用途，所述藥物用於治療癌症。

【0085】 本發明還提供根據上述化合物或其藥學上可接受的鹽或上述藥物組合物在製備藥物中的用途，所述藥物用於治療癌症。

【0086】 本發明還提供一種抑制 PARP7 活性的方法，包括使上述化合物或其藥學上可接受的鹽或上述藥物組合物與所述 PARP7 接觸。

【0087】 本發明還提供一種治療癌症的方法，所述方法包括向患者施用治療有效量的上述化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0088】 技術效果：本發明化合物對 PARP7 有良好的抑制效果，進而獲得了優良的抑制腫瘤生長的活性。

【實施方式】**【0089】定義和說明**

【0090】 除非另有說明，本文所用的下列術語和短語旨在具有下列含義。一個特定的術語或短語在沒有特別定義的情況下不應該被認為是不確定的或不清楚的，而應該按照普通的含義去理解。當本文中出現商品名時，意在指代其對應的商品或其活性成分。

【0091】 這裡所採用的術語“藥學上可接受的”，是針對那些化合物、材料、組合物和/或劑型而言，它們在可靠的醫學判斷的範圍之內，適用於與人類和動物的組織接觸使用，而沒有過多的毒性、刺激性、過敏性反應或其它問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱。

【0092】 術語“藥學上可接受的鹽”是指本發明化合物的鹽，由本發明發現的具有特定取代基的化合物與相對無毒的酸或鹼製備。當本發明的化合物中含有相對酸性的功能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的鹼與這類化合物接觸的方式獲得鹼加成鹽。當本發明的化合物中含有相對鹼性的官能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的酸與這類化合物接觸的方式獲得酸加成鹽。本發明的某些特定的化合物含有鹼性和酸性的官能團，從而可以被轉換成任一鹼或酸加成鹽。

【0093】 本發明的藥學上可接受的鹽可由含有酸根或鹼基的母體化合物通過常規化學方法合成。一般情況下，這樣的鹽的製備方法是：在水或有機溶劑或兩者的混合物中，經由游離酸或鹼形式的這些化合物與化學計量的適當的鹼或酸反應來製備。











【0094】 本發明的化合物可以存在特定的幾何或立體異構體形式。本發明設想所有的這類化合物，包括順式和反式異構體、(-)-和(+)-對映體、(R)-和(S)-對映體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體，及其外消旋混合物和其他混合物，例如對映異構體或非對映體富集的混合物，所有這些混合物都屬於本發明的範圍之內。烷基等取代基中可存在另外的不對稱碳原子。所有這些異構體以及它們的混合物，均包括在本發明的範圍之內。

【0095】 除非另有說明，術語“對映異構體”或者“旋光異構體”是指互為鏡像關係的立體異構體。

【0096】 除非另有說明，術語“順反異構體”或者“幾何異構體”系由因雙鍵或者成環碳原子單鍵不能自由旋轉而引起。

【0097】 除非另有說明，術語“非對映異構體”是指分子具有兩個或多個掌性中心，並且分子間為非鏡像的關係的立體異構體。

【0098】 除非另有說明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

【0099】 除非另有說明，用楔形實線鍵 () 和楔形虛線鍵 () 表示一個立體中心的絕對構型，用直形實線鍵 () 和直形虛線鍵 () 表示立體中心的相對構型，用波浪線 () 表示楔形實線鍵 () 或楔形虛線鍵 ()，或用波浪線 () 表示直形實線鍵 () 和直形虛線鍵 ()。

【0100】 除非另有說明，術語“互變異構體”或“互變異構體形式”是指在室溫下，不同官能團異構體處於動態平衡，並能很快的相互轉化。若互變異構體是可能的(如在溶液中)，則可以達到互變異構體的化學平衡。例如，質子互變異構體(*proton tautomer*)(也稱質子轉移互變異構體(*prototropic tautomer*))包括通過質子遷移來進行的互相轉化，如酮-烯醇異構化和亞胺-烯胺異構化。價鍵異構體(*valence tautomer*)包括一些成鍵電子的重組來進行的相互轉化。其中酮-烯醇互變異構化的具體實例是戊烷-2,4-二酮與 4-羥基戊-3-烯-2-酮兩個互變異構體之間的互變。

【0101】 除非另有說明，術語“富含一種異構體”、“異構體富集”、“富含一種對映體”或者“對映體富集”指其中一種異構體或對映體的含量小於 100%，並且，該異構體或對映體的含量大於等於 60%，或者大於等於 70%，或者大於等於 80%，或者大於等於 90%，或者大於等於 95%，或者大於等於 96%，或者大於等於 97%，或者大於等於 98%，或者大於等於 99%，或者大於等於 99.5%，或者

大於等於 99.6%，或者大於等於 99.7%，或者大於等於 99.8%，或者大於等於 99.9%。

【0102】 除非另有說明，術語“異構體過量”或“對映體過量”指兩種異構體或兩種對映體相對百分數之間的差值。例如，其中一種異構體或對映體的含量為 90%，另一種異構體或對映體的含量為 10%，則異構體或對映體過量（*ee* 值）為 80%。

【0103】 可以通過的掌性合成或掌性試劑或者其他常規技術製備光學活性的(*R*)-和(*S*)-異構體以及 *D* 和 *L* 異構體。如果想得到本發明某化合物的一種對映體，可以通過不對稱合成或者具有掌性助劑的衍生作用來製備，其中將所得非對映體混合物分離，並且輔助基團裂開以提供純的所需對映異構體。或者，當分子中含有鹼性官能團（如胺基）或酸性官能團（如羧基）時，與適當的光學活性的酸或鹼形成非對映異構體的鹽，然後通過本領域所公知的常規方法進行非對映異構體拆分，然後回收得到純的對映體。此外，對映異構體和非對映異構體的分離通常是通過使用色譜法完成的，所述色譜法採用掌性固定相，並任選地與化學衍生法相結合（例如由胺生成胺基甲酸鹽）。

【0104】 本發明的化合物可以在一個或多個構成該化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素標記化合物，比如氚（ ^3H ），碘-125（ ^{125}I ）或 C-14（ ^{14}C ）。又例如，

可用重氫取代氫形成氘代藥物，氘與碳構成的鍵比普通氫與碳構成的鍵更堅固，相比於未氘化藥物，氘代藥物有降低毒副作用、增加藥物穩定性、增強療效、延長藥物生物半衰期等優勢。本發明的化合物的所有同位素組成的變換，無論放射性與否，都包括在本發明的範圍之內。

【0105】“任選”或“任選地”指的是隨後描述的事件或狀況可能但不是必需出現的，並且該描述包括其中所述事件或狀況發生的情況以及所述事件或狀況不發生的情況。

【0106】術語“被取代的”是指特定原子上的任意一個或多個氫原子被取代基取代，取代基可以包括重氫和氫的變體，只要特定原子的價態是正常的並且取代後的化合物是穩定的。當取代基為氧（即=O）時，意味著兩個氫原子被取代。氧取代不會發生在芳香基上。術語“任選被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有規定，取代基的種類和數目在化學上可以實現的基礎上可以是任意的。

【0107】當任何變數（例如 R）在化合物的組成或結構中出現一次以上時，其在每一種情況下的定義都是獨立的。因此，例如，如果一個基團被 0-2 個 R 所取代，則所述基團可以任選地至多被兩個 R 所取代，並且每種情況下的 R 都有獨立的選項。此外，取代基和

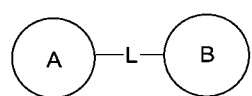
/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

【0108】 當一個連接基團的數量為 0 時，比如 $-(CRR)_0-$ ，表示該連接基團為單鍵。

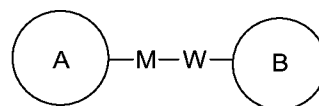
【0109】 當其中一個變數選自單鍵時，表示其連接的兩個基團直接相連，比如 A-L-Z 中 L 代表單鍵時表示該結構實際上是 A-Z。

【0110】 當一個取代基為空缺時，表示該取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 為空缺時表示該結構實際上是 A。當所列舉的取代基中沒有指明其通過哪一個原子連接到被取代的基團上時，這種取代基可以通過其任何原子相鍵合，例如，吡啶基作為取代基可以通過吡啶環上任意一個碳原子連接到被取代的基團上。

【0111】 當所列舉的連接基團沒有指明其連接方向，其連接方向是按與從左往右的讀取順序相同的方向進行連接的，例如，







中連接基團 L 為 $-M-W-$ ，此時 $-M-W-$ 按與從左往右的

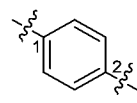


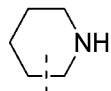
讀取順序相同的方向連接環 A 和環 B 構成。所述連接基團、取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

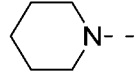
【0112】 除非另有規定，當某一基團具有一個或多個可連接位點時，該基團的任意一個或多個位點可以通過化學鍵與其他基團相連。

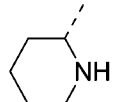
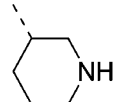
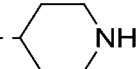
當該化學鍵的連接方式是不定位的，且可連接位點存在 H 原子時，則連接化學鍵時，該位點的 H 原子的個數會隨所連接化學鍵的個數而對應減少變成相應價數的基團。所述位點與其他基團連接的化學鍵可以用直形實線鍵（）、直形虛線鍵（）、或波浪線（）表示。

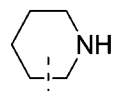
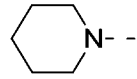
例如 -OCH₃ 中的直形實線鍵表示通過該基團中的氧原子與其他基團相連； 中的直形虛線鍵表示通過該基團中的氮原子的兩

端與其他基團相連； 中的波浪線表示通過該苯基基團中的 1

和 2 位碳原子與其他基團相連； 表示該哌啶基上的任意可連

接位點可以通過 1 個化學鍵與其他基團相連，至少包括 、

、、 這 4 種連接方式，即使 -N- 上畫出了 H 原

子，但是  仍包括  這種連接方式的基團，只是在連接 1 個化學鍵時，該位點的 H 會對應減少 1 個變成相應的一價哌啶基。

【0113】 除非另有規定，環上原子的數目通常被定義為環的元數，例如，“5-7 元環”是指環繞排列 5-7 個原子的“環”。

【0114】 除非另有規定，術語“3-6 元的碳環”表示由 3 至 6 個碳原子組成的飽和碳環。包括 3 元、4 元、5 元和 6 元的碳環。

【0115】 除非另有規定，術語“C₁₋₆ 烷基”用於表示直鏈或支鏈的由 1 至 6 個碳原子組成的飽和碳氫基團。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、

C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 和 C_5 烷基等；其可以是一價（如甲基）、二價（如亞甲基）或者多價（如次甲基）。 C_{1-6} 烷基的實例包括但不限於甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(包括 *n*-丙基和異丙基)、丁基(包括 *n*-丁基，異丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基)、戊基(包括 *n*-戊基，異戊基和新戊基)、己基等。

【0116】 除非另有規定，術語“ C_{1-4} 烷基”用於表示直鏈或支鏈的由 1 至 4 個碳原子組成的飽和碳氫基團。所述 C_{1-4} 烷基包括 C_{1-2} 、 C_{1-3} 和 C_{2-3} 烷基等；其可以是一價（如甲基）、二價（如亞甲基）或者多價（如次甲基）。 C_{1-4} 烷基的實例包括但不限於甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(包括 *n*-丙基和異丙基)、丁基(包括 *n*-丁基，異丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基)等。

【0117】 除非另有規定，術語“ C_{1-3} 烷基”用於表示直鏈或支鏈的由 1 至 3 個碳原子組成的飽和碳氫基團。所述 C_{1-3} 烷基包括 C_{1-2} 和 C_{2-3} 烷基等；其可以是一價（如甲基）、二價（如亞甲基）或者多價（如次甲基）。 C_{1-3} 烷基的實例包括但不限於甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(包括 *n*-丙基和異丙基)等。

【0118】 除非另有規定，術語“ C_{1-6} 烷氧基”表示通過一個氧原子連接到分子的其餘部分的那些包含 1 至 6 個碳原子的烷基基團。所述 C_{1-6} 烷氧基包括 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 、 C_5 、 C_4 和 C_3 烷氧基等。 C_{1-6} 烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、

丙氧基(包括正丙氧基和異丙氧基)、丁氧基(包括 *n*-丁氧基、異丁氧基、*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基)、戊氧基(包括 *n*-戊氧基、異戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

【0119】 除非另有規定，術語“C₁₋₃ 烷氧基”表示通過一個氧原子連接到分子的其餘部分的那些包含 1 至 3 個碳原子的烷基基團。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和異丙氧基)等。

【0120】 除非另有規定，術語“鹵代素”或“鹵素”本身或作為另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

【0121】 除非另有規定，術語“芳基”是指不飽和的、通常為芳族的烴基，其可為單環或稠合在一起的多個環。芳基的實例包括但不限於苯基、萘基。優選 C₅₋₁₀ 芳基，更優選 C₅₋₆ 芳基、C₆₋₁₀ 芳基。

【0122】 除非另有規定，“C₃₋₇ 環烷基”表示由 3 至 7 個碳原子組成的飽和環狀碳氫基團，其為單環和雙環體系，所述 C₃₋₇ 環烷基包括 C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₆ 環烷基等；其可以是一價、二價或者多價。C₃₋₇ 環烷基的實例包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚烷等。

【0123】 除非另有規定，術語“4-10 元雜環基”本身或者與其他術語聯合分別表示由 4 至 10 個環原子組成的飽和或不飽和環狀基團，

其 1、2、3 或 4 個環原子為獨立選自 O、S 和 N 的雜原子，其餘為碳原子，其中氮原子任選地被季銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化(即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。其包括單環和雙環體系，其中雙環體系包括螺環、并環和橋環。此外，就該“4-10 元雜環基”而言，雜原子可以佔據雜環基與分子其餘部分的連接位置。所述 4-10 元雜環基包括 4-8 元、4-7 元、4-6 元、4-5 元、5-8 元、5-7 元、5-6 元、6-8 元、7-8 元、4 元、5 元、6 元和 7 元雜環基等。4-10 元雜環基的實例包括但不限於氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氫噻吩基(包括四氫噻吩-2-基和四氫噻吩-3-基等)、四氫呋喃基(包括四氫呋喃-2-基等)、四氫吡喃基、哌啶基(包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基(包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、嗎啉基(包括 3-嗎啉基和 4-嗎啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、異噁唑烷基、異噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氫噻嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧雜環庚烷基等。

【0124】 除非另有規定，術語“5-10 元雜芳基”意指穩定的單環或者多環的芳族烴，其包含至少一個雜原子 (N、O、S、NO、SO、S(O)₂ 或 NR)，包括 5、6、7 元單環或雙環或 7、8、9 或 10 元雙環雜芳基；優選包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子。其實例包括但不限於吡咯基、吡啶基、咪唑基、

吡嗪基、噁唑基、苯并噁唑基、異噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基。所述“5-10 元雜芳基”優選 5-6 元雜芳基。

【0125】術語“5-6 元雜芳基”表示由 5 至 6 個環原子組成的具有共軛 π 電子體系的單環基團，其 1、2、3 或 4 個環原子為獨立選自 O、S 和 N 的雜原子，其餘為碳原子。其中氮原子任選地被季銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化(即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。5-6 元雜芳基可通過雜原子或碳原子連接到分子的其餘部分。所述 5-6 元雜芳基包括 5 元、6 元雜芳基。所述 5-6 元雜芳基的實例包括但不限於吡咯基(包括 N-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基(包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基(包括 N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基(包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和 4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、異噁唑基(3-異噁唑基、4-異噁唑基和 5-異噁唑基等)、噻唑基(包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基(包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基(包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基(包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基(包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

【0126】本發明的化合物可以通過本領域技術人員所熟知的多種合成方法來製備，包括下面列舉的具體實施方式、其與其他化學合成方法的結合所形成的實施方式以及本領域技術上人員所熟知的等同替換方式，優選的實施方式包括但不限於本發明的實施例。

【0127】本發明的化合物可以通過本領域技術人員所熟知的常規方法來確認結構，如果本發明涉及化合物的絕對構型，則該絕對構型可以通過本領域常規技術手段予以確證。例如單晶 X 射線衍射法（SXR D），把培養出的單晶用 Bruker D8 venture 衍射儀收集衍射強度數據，光源為 CuK α 輻射，掃描方式： ϕ /掃描，收集相關數據後，進一步採用直接法 (Shelxs97) 解析晶體結構，便可以確證絕對構型。

【0128】本發明所使用的溶劑可經市售獲得。

【0129】如無特殊說明，本發明中矽膠柱層析、矽膠色譜柱層析和矽膠薄層色譜板中所用試劑配比均為體積比。

【0130】本發明採用下述縮略詞：HATU 代表 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽；DMSO 代表二甲亞砜；CD₃OD 代表氘代甲醇；CDCl₃ 代表氘代氯仿；TBSO 代表第三丁基二甲基矽基氧基。

【0131】化合物依據本領域常規命名原則或者使用 ChemDraw® 軟體命名，市售化合物採用供應商目錄名稱。

【0132】 實驗儀器匯總

【0133】 本發明的化合物結構是通過核磁共振 (NMR) 或/和液相層析質譜 (LC-MS)，或超高效液相層析質譜 (UPLC-MS) 來確定的。NMR 化學位移 (δ) 以百萬分之一 (ppm) 的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker Neo 400M 或者 Bruker Ascend 400 核磁儀器，測定溶劑為氘代二甲基亞砜 (DMSO- d_6)，氘代甲醇 (CD₃OD) 和氘代氯仿 (CDCl₃)，重水 (D₂O)，內標為四甲基矽烷 (TMS)。

【0134】 液相層析質譜 LC-MS 的測定用 Agilent 1260-6125B single quadrupole mass spectrometer，管柱為 Welch Biomate column (C18, 2.7 μ m, 4.6*50 mm) 或者 waters H-Class SQD2，管柱為 Welch Ultimate column (XB-C18, 1.8 μ m, 2.1*50 mm) 質譜儀 (離子源為電噴霧離子化)。

【0135】 超高效液相層析質譜 UPLC-MS 的測定用 Waters UPLC H-class SQD 質譜儀 (離子源為電噴霧離子化)。

【0136】 HPLC 的測定使用 Waters e2695-2998 或 Waters ARC 和 Agilent 1260 或 Agilent Poroshell HPH 高效液相色譜。

【0137】 製備 HPLC 使用 Waters 2555-2489 (10 μ m, ODS 250cm x 5cm) 或 GILSON Trilution LC，管柱為 Welch XB-C18 柱 (5 μ m, 21.2*150 mm)。

【0138】 掌性 HPLC 測定使用 waters acquity UPC2；管柱為 Daicel chiralpak AD-H (5 μ m, 4.6*250 mm), Daicel chiralpak OD-H (5 μ m, 4.6*250 mm), Daicel chiralpak IG-3 (3 μ m, 4.6*150 mm), Chiral Technologies Europe AD-3 (3 μ m, 3.0*150 mm) 和 Trefoil TM Technology Trefoil TM AMY1 (2.5 μ m, 3.0*150 mm)。

【0139】 超臨界流體色譜 (SFC) 使用 waters SFC 80Q，管柱為 Daicel Chiralcel OD/OJ/OZ (20 \times 250 mm, 10 μ m) 或 Daicel Chiralpak IC/IG/IH/AD/AS (20 \times 250 mm, 10 μ m)。

【0140】 薄層層析矽膠板使用煙臺江友矽膠開發有限公司 GF254 矽膠板或乳山市上邦新材料有限公司 GF254 矽膠板，TLC 採用的規格是 0.15 mm~0.20 mm，製備型 20 x 20 cm，柱層析一般使用於成化工 200~300 目矽膠為載體。

【0141】 具體實施方式

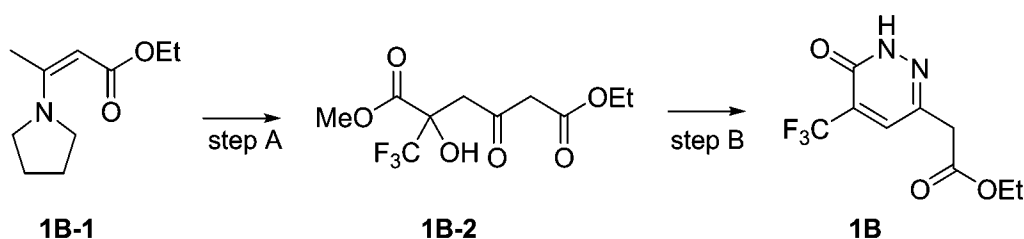
【0142】 下面通過實施例對本發明進行詳細描述，但並不意味著對本發明任何不利限制。本發明的化合物可以通過本領域技術人員所熟知的多種合成方法來製備，包括下面列舉的具體實施方式、其與其他化學合成方法的結合所形成的實施方式以及本領域技術人員所熟知的等同替換方式，優選的實施方式包括但不限於本發明的實施例。對本領域的技術人員而言，在不脫離本發明精神和範圍

酯(100 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮得到 120 毫克 2-(4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-胺 (化合物 1A)。

【0149】 MS (ESI) M/Z: 276.1 [M+H]⁺。

【0150】 中間體 1B

【0151】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嘓啶-3-基)乙酸乙酯



【0152】 步驟 A：將(Z)-3-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酸乙酯(0.5 克，2.7 毫莫耳)溶於甲苯(10 毫升)中，加入三氟丙酮酸甲酯(0.4 克，2.7 毫莫耳)，反應液 40 攝氏度攪拌 6 小時。冷卻至室溫，反應液減壓濃縮。所得殘餘物溶於二氯甲烷(10 毫升)，加入 5% 稀鹽酸(5 毫升)，反應液室溫攪拌過夜。減壓濃縮，殘餘物用飽和碳酸氫鈉溶液中和至中性，水相用二氯甲烷(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，得到 700 毫克 2-羥基-4-氧代-2-(三氟甲基)己二酸-6-乙酯-1-甲酯 (1B-2)，此產物未經純化，直接用於下步反應。

加入碳酸鉀(15 克, 0.11 莫耳), 反應液 80 攝氏度下攪拌 3 小時。冷卻至室溫後, 反應液傾入水中, 充分攪拌後, 過濾析出的白色固體, 水洗, 晾乾得到 15 克 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(1C-2)。

【0160】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

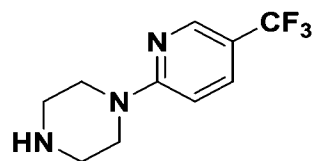
【0161】步驟 B: 將 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(10 克, 30 毫莫耳)溶於二氯甲烷(20 毫升)中, 室溫下滴加三氟乙酸(20 毫升), 滴畢, 反應液於室溫下攪拌 2 小時。反應液濃縮後傾入水中, 用飽和碳酸氫鈉溶液調 pH 至 8~9, 將析出的白色固體過濾, 水洗後晾乾得到 4.0 克 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物 1C)。

【0162】MS (ESI) M/Z: 232.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0163】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 4H), 2.98 - 2.89 (m, 4H)。

【0164】中間體 1D

【0165】1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪



【0166】2-氯-5-(三氟甲基)吡啶代替 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶為原料, 製備方法參考中間體 1C。

第 57 頁, 共 303 頁(發明說明書)

升)中。隨後，向上述溶液中加入 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(2.88 克，7.56 毫莫耳)，*N*-甲基-*N*-甲氧基胺鹽酸鹽(738 毫克，7.56 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(2.44 克，18.9 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 3 小時，加水(100 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相依次用水(100 毫升×2 次)和飽和食鹽水(100 毫升)洗滌。然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 800 毫克 4-(5-(甲氧基(甲基)胺甲醯)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯。

【0180】 MS (ESI) M/Z : 296.2 $[M+H-t-Bu]^+$ 。

【0181】 步驟 C：在室溫下，將 4-(5-(甲氧基(甲基)胺甲醯)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(700 毫克，1.99 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(20 毫升)中。氮氣置換 3 次後，在冰水浴下向上述溶液中加入緩慢滴加甲基溴化鎂溶液(6 毫升，6 毫莫耳)。加入飽和氯化銨水溶液(30 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌。然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 580 毫克 4-(5-乙醯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯。

【0182】 MS (ESI) M/Z : 251.2 $[M+H-t-Bu]^+$ 。

【0183】 步驟 D：在室溫下，將 4-(5-乙醯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(200 毫克,0.65 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(5 毫升)中。氫氣置換 3 次後，在冰水浴下向上述溶液中加入緩慢滴加甲基溴化鎂溶液(1.95 毫升，1.95 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 3 小時，加入飽和氯化銨水溶液(30 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌。然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 100 毫克 4-(5-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯。

【0184】 MS (ESI) M/Z: 323.2 [M+H]⁺。

【0185】 步驟 E：在室溫下，將 4-(5-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(100 毫克,0.31 毫莫耳)溶於 1,4-二氧六環(2 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入鹽酸二氧六環溶液(1 毫升)。反應液在室溫下攪拌 16 小時，減壓濃縮得到 68.8 毫克 2-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)丙烷-2-醇。

【0186】 MS (ESI) M/Z: 205.1 [M+H-H₂O]⁺。

【0187】 中間體 1G

【0188】 5-(三氟甲基)-1', 2', 3', 6'-四氫-2,4'-聯吡啶

【0199】步驟 B：氮氣保護下，將 4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(300 毫克, 0.87 毫莫耳)，環己烯基硼酸 (142 毫克, 1.14 毫莫耳)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣 (63 毫克, 0.087 毫莫耳)，和碳酸鈉(566 毫克, 1.74 毫莫耳)溶解於 1,4-二氧六環 (20 毫升)中，加熱至 100°C 攪拌過夜。反應液減壓濃縮，乙酸乙酯(3 × 30 毫升)萃取。合併有機相，飽和食鹽水(100 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 200 毫克 4-(5-(環己-1-烯-1-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯。

【0200】MS (ESI) M/Z: 345.3[M+H]⁺。

【0201】步驟 C：將 4-(5-(環己-1-烯-1-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(100 毫克, 0.28 毫莫耳)溶於乙醇(5 毫升)中。向上述溶液中加入 10% 鈣碳(濕基)(10 毫克)。反應體系用氫氣置換 3 次後，室溫下攪拌 1 小時。反應液通過矽藻土過濾，濾餅用甲醇(3 × 10 毫升)洗滌，所得的有機相減壓濃縮得到 100 毫克 4-(5-環己基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯。

【0202】MS (ESI) M/Z: 347.3[M+H]⁺。

【0203】步驟 D：在室溫下，將 4-(5-環己基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(100 毫克, 0.29 毫莫耳)溶於二氯甲烷(2 毫升)中。隨後向上述溶液中加入三氟乙酸(1 毫升)，反應液在室溫下攪拌 2

【0212】步驟 B：在室溫下，將(*S*)-2-(*羥*甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(200 毫克，0.55 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)中。隨後，在氮氣保護下向上述溶液中加入三乙胺(167 毫克，1.65 毫莫耳)，再在冰水浴下向上述溶液中緩慢滴加甲基磺醯氯(95 毫克，0.83 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 2 小時，加水(30 毫升)淬滅。混合液用二氯甲烷(10 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌。然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 200 毫克(*S*)-2-((甲磺醯基)氧基)甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(**1K-3**)。

【0213】MS (ESI) M/Z: 385.0 [M+H-*t*-Bu]⁺。

【0214】步驟 C：在室溫下，(*S*)-2-((甲磺醯基)氧基)甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(150 毫克，0.34 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(80 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入三甲基氰矽烷(67.5 毫克，0.68 毫莫耳)和四丁基氟化銨(0.68 毫升，0.68 毫莫耳)。反應液在 80 攝氏度下攪拌 16 小時。加水(30 毫升)淬滅，混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌。然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 72 毫克

後在冰浴冷卻下，加入氫化鈉(16.6 毫克，0.41 毫莫耳)。反應液在室溫條件下攪拌 2 小時，向反應液中加入水(20 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(5 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到化合物 100 毫克(*S*)-2-(甲氧基甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(**1L-2**)。

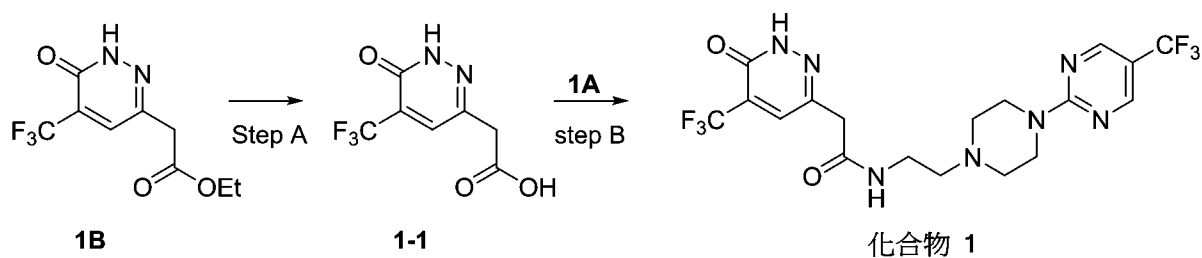
【0221】MS (ESI) M/Z: 321.1 [M+H-*t*-Bu]⁺。

【0222】步驟：在室溫下，將(*S*)-2-(甲氧基甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(100 毫克，0.26 毫莫耳)溶於二氯甲烷(2 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入三氟乙酸(1 毫升)。反應液在室溫下攪拌 16 小時。將反應液減壓濃縮得到 73 毫克(*S*)-2-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘓啶(中間體 **1L**)。

【0223】MS (ESI) M/Z: 277.2 [M+H]⁺。

【0224】實施例 1

【0225】2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嘓嗪-3-基)-*N*-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙醯胺



【0226】步驟 A：將 2-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫噻嗪-3-基)乙酸乙酯(100 毫克，0.4 毫莫耳)溶於四氫呋喃(2 毫升)，並加入 2M 氫氧化鈉溶液(0.2 毫升)，反應液室溫攪拌 2 小時。反應液用稀鹽酸調節 pH 至 3~4 後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，得到 81 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫噻嗪-3-基)乙酸(**1-1**)，直接用於下步反應。

【0227】MS (ESI) M/Z: 222.9 [M+H]⁺。

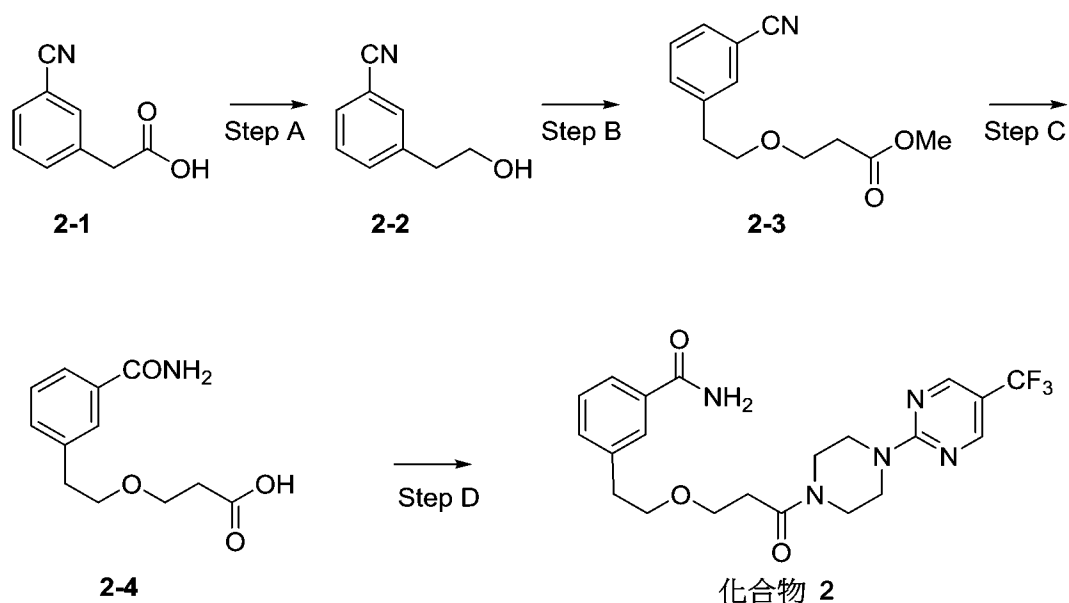
【0228】步驟 B：室溫下，將 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫噻嗪-3-基)乙酸(81 毫克，0.36 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-胺(**1A**，100 毫克，0.36 毫莫耳)，HATU(205 毫克，0.54 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(140 毫克，1.1 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 2 小時後，用稀鹽酸調節 pH 至中性後，水相用二氯甲烷(50 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 43 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫噻嗪-3-基)-*N*-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙醯胺(化合物 **1**)。

【0229】MS (ESI) M/Z: 478.1 [M-H]⁻。

【0230】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.58 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.15 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.81 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.23 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 6H)。

【0231】 實施例 2

【0232】 3-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)苯甲醯胺



【0233】 步驟 A：將 3-氰基-苯乙酸(1.0 克，6.2 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(50 毫升)中，冰水浴下分批加入硼氫化鈉(354 毫克，9.3 毫莫耳)後，滴加三氟化硼乙醚(1.3 克，9.3 毫莫耳)，滴加完畢後，反應液室溫攪拌 3 小時。反應液用冰浴冷卻，滴加稀鹽酸淬滅反應後，室溫繼續攪拌 30 分鐘，水相用乙酸乙酯(100 毫升×5 次)萃取。合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得到 620 毫克 3-(2-羥乙基)苯甲腈(2-2)。

【0234】 MS (ESI) M/Z: 146.1 [M-H]⁻。

【0235】 步驟 B：將 3-(2-羥乙基)苯甲腈(500 毫克，3.4 毫莫耳)溶於乙腈(20 毫升)中，並加入丙烯酸甲酯(440 毫克，5.1 毫莫耳)和碳酸銫(3.3 克，10.2 毫莫耳)，反應液室溫攪拌過夜。反應液加水淬滅後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，得到 660 毫克 3-(3-氰基苯乙氧基)丙酸甲酯(2-3)，直接用於下步反應。

【0236】 MS (ESI) M/Z: 234.2 [M+H]⁺。

【0237】 步驟 C：將 3-(3-氰基苯乙氧基)丙酸甲酯(400 毫克，1.7 毫莫耳)溶於四氫呋喃(5 毫升)，加入 1M 氫氧化鈉水溶液(5 毫升，5 毫莫耳)，反應液加熱至 50 攝氏度攪拌過夜。反應液冷卻至室溫，傾入水中，用檸檬酸調 pH 至 3~4，水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得到 370 毫克 3-(3-胺甲醯苯乙氧基)丙酸(2-4)。

【0238】 MS (ESI) M/Z: 239.0 [M+H]⁺。

【0239】 步驟 D：在室溫下，將 3-(3-胺甲醯苯乙氧基)丙酸(300 毫克，1.2 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-

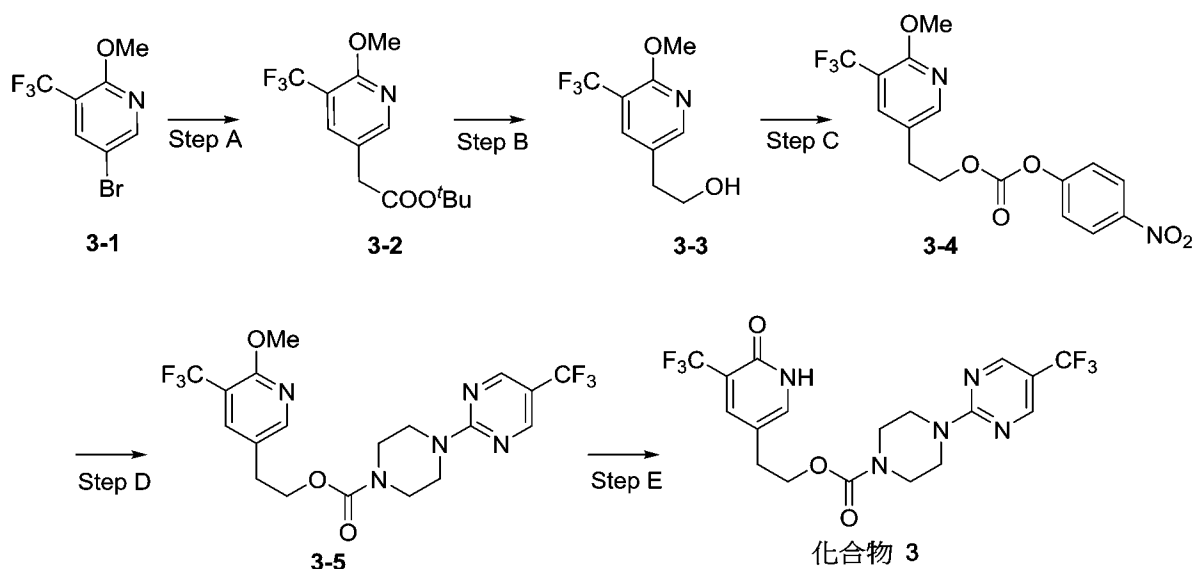
基)-5-(三氟甲基)嘧啶(290 毫克, 1.2 毫莫耳), HATU(500 毫克, 1.3 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(460 毫克, 3.6 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。反應液用稀鹽酸調節 pH 至 5~6 後, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後減壓濃縮, 所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 33.2 毫克 3-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)苯甲醯胺(化合物 **2**)。

【0240】 MS (ESI) M/Z: 452.0 [M+H]⁺。

【0241】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.69 - 3.59 (m, 4H), 3.58 - 3.51 (m, 4H), 2.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H)。

【0242】 實施例 3

【0243】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0244】 步驟 A：氮氣保護下，將活化的鋅粉(0.8 克，12 毫莫耳)加入乾燥四氫呋喃(20 毫升)中，於回流狀態下滴加溴乙酸第三丁酯(1.5 克，7.6 毫莫耳)，待引發後繼續回流 1 小時。將 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(300 毫克，1.2 毫莫耳)加入上述反應液中，再加入催化量三二亞苄基丙酮二鈣 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) 和 2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (X-Phos)。隨後，反應液回流攪拌過夜。冷卻至室溫後，反應液加水淬滅，水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 350 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸第三丁酯(3-2)。

【0245】 MS (ESI) M/Z: 292.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0246】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0247】 步驟 B：將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸第三丁酯(200 毫克，0.7 毫莫耳)溶於四氫呋喃(10 毫升)，加入氫化鋰鋁(60 毫克，1.5 毫莫耳)，反應液加熱回流攪拌 5 小時。冷卻至室溫後，反應液用飽和氯化銨溶液淬滅，水相用乙酸乙酯(50 毫升 \times 3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(20 毫升 \times 2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 104 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-醇(3-3)。

【0248】 MS (ESI) M/Z: 221.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0249】 步驟 C：將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-醇(75 毫克，0.34 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 毫升)，並加入二(對硝基苯)碳酸酯(206 毫克，0.68 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(90 毫克，0.68 毫莫耳)，反應液加熱到 80 攝氏度攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，反應液加水淬滅，用乙酸乙酯(20 毫升 \times 3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到

130 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基(4-硝基苯基)碳酸酯(3-4)，直接用於下步反應。

【0250】 MS (ESI) M/Z: 386.9 [M+H]⁺。

【0251】 步驟 D：在室溫下，將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基(4-硝基苯基)碳酸酯(130 毫克，0.34 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 毫升)中，加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(80 毫克，0.34 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(90 毫克，0.68 毫莫耳)。反應液加熱到 80 攝氏度攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，反應液加飽和氯化銨溶液淬滅，水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，得到 205 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽(3-5)，直接用於下步反應。

【0252】 MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺。

【0253】 步驟 E：在室溫下，2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽(200 毫克，0.2 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中加入三甲基碘矽烷(400 毫克，2 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。冰浴冷卻下，用冰水淬滅反應，飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH 至 7-8 後，用二氯甲烷(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽

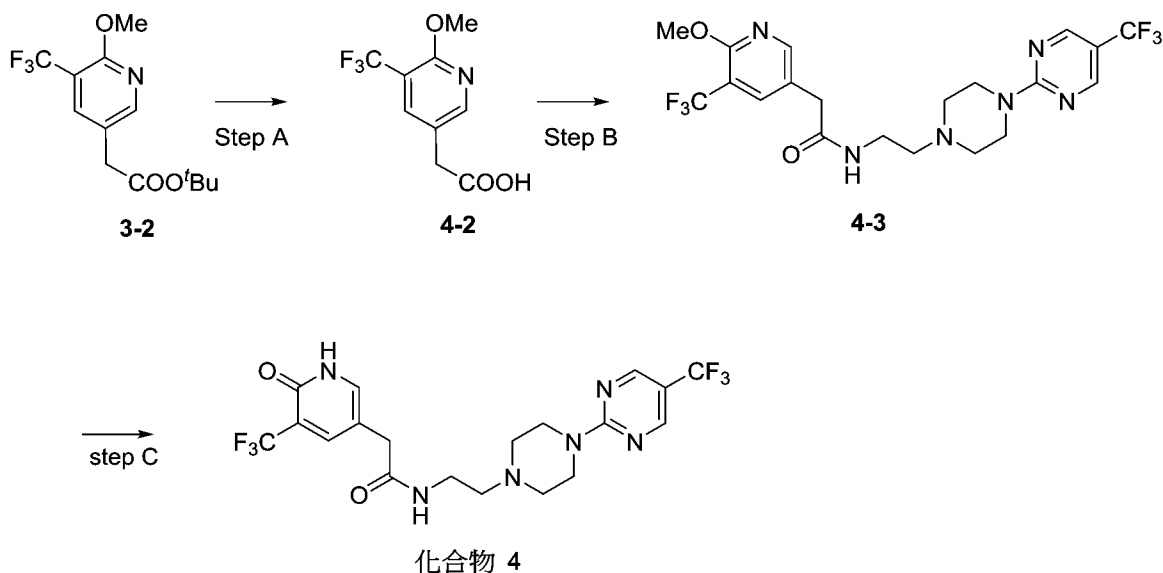
水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 5.6 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽(化合物 3)。

【0254】 MS (ESI) M/Z: 466.4 [M+H]⁺。

【0255】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H)。

【0256】 實施例 4

【0257】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)-*N*-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙醯胺



【0258】 步驟 A：將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸第三丁酯(200 毫克，0.7 毫莫耳)溶於二氯甲烷(2 毫升)，加入三氟

乙酸(2 毫升),反應液室溫攪拌 1 小時。反應液減壓濃縮得到 160 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸(4-2)。

【0259】MS (ESI) M/Z: 235.7 [M+H]⁺。

【0260】步驟 B：將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸(160 毫克,0.69 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升),隨後,在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙胺(190 毫克,0.69 毫莫耳)和 HATU(400 毫克,1.03 毫莫耳)、*N,N*-二異丙基乙胺(270 毫克,2.07 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。反應液加水淬滅後,用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取,有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌,然後用無水硫酸鈉乾燥,過濾,最後減壓濃縮,所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 230 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙醯胺(4-3),直接用於下步反應。

【0261】MS (ESI) M/Z: 493.1 [M+H]⁺。

【0262】步驟 C：在室溫下,將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙醯胺(200 毫克,0.4 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)中。隨後,在冰水浴冷卻下,向上述溶液中加入三甲基碘矽烷(800 毫克,4 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。冰浴下小心用冰水淬滅,飽和碳

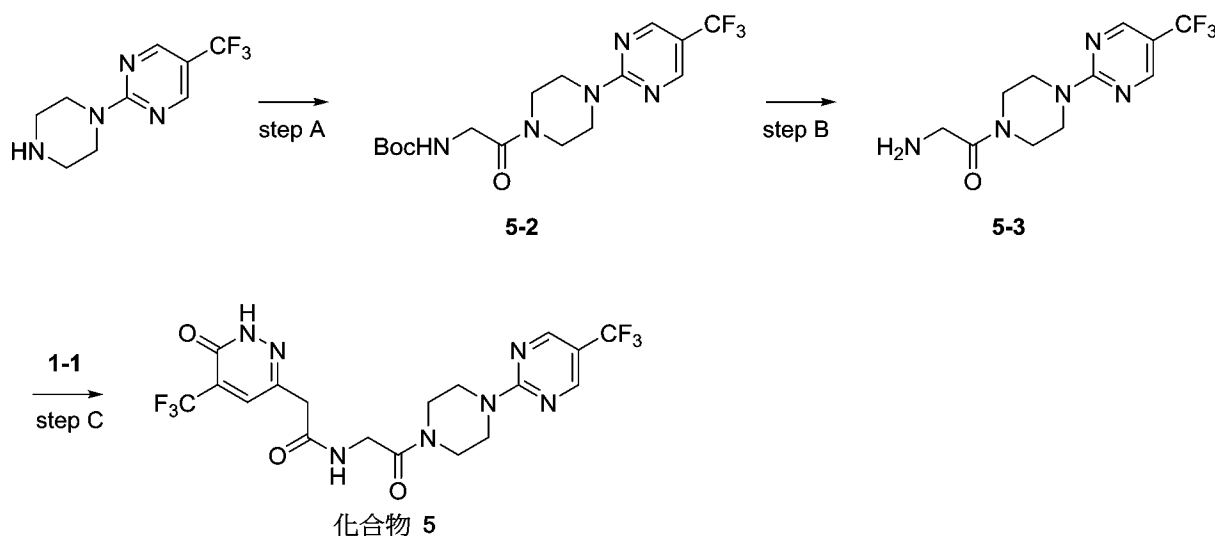
酸氫鈉溶液調節 pH 至 7~8 後，用二氯甲烷(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 23.2 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)-N-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙醯胺(化合物 4)。

【0263】MS (ESI) M/Z: 479.0 [M+H]⁺。

【0264】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.27 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.88 - 4.63 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.25 - 3.06 (m, 4H)。

【0265】實施例 5

【0266】N-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嘧啶-3-基)乙醯胺



【0267】步驟 A：在室溫下，將 *N*-Boc-甘胺酸(160 毫克，0.86 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(200 毫克，0.86 毫莫耳)和 HATU(490 毫克，1.29 毫莫耳)、*N,N*-二異丙基乙胺(350 毫克，2.58 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。反應液加水淬滅，水相用二氯甲烷(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 237 毫克 2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基胺基甲酸第三丁酯(5-2)。

【0268】MS (ESI) M/Z: 412.0 [M+Na]⁺。

【0269】步驟 B：將 2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基胺基甲酸第三丁酯(237 毫克，0.60 毫莫耳)溶於二氯甲烷(2 毫升)中，冰浴下加入三氟乙酸(2 毫升)，然後於室溫下攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮後用飽和碳酸氫鈉溶液中中和，水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮得到 200 毫克 2-胺基-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(5-3)。

【0270】MS (ESI) M/Z: 290.2 [M+H]⁺。

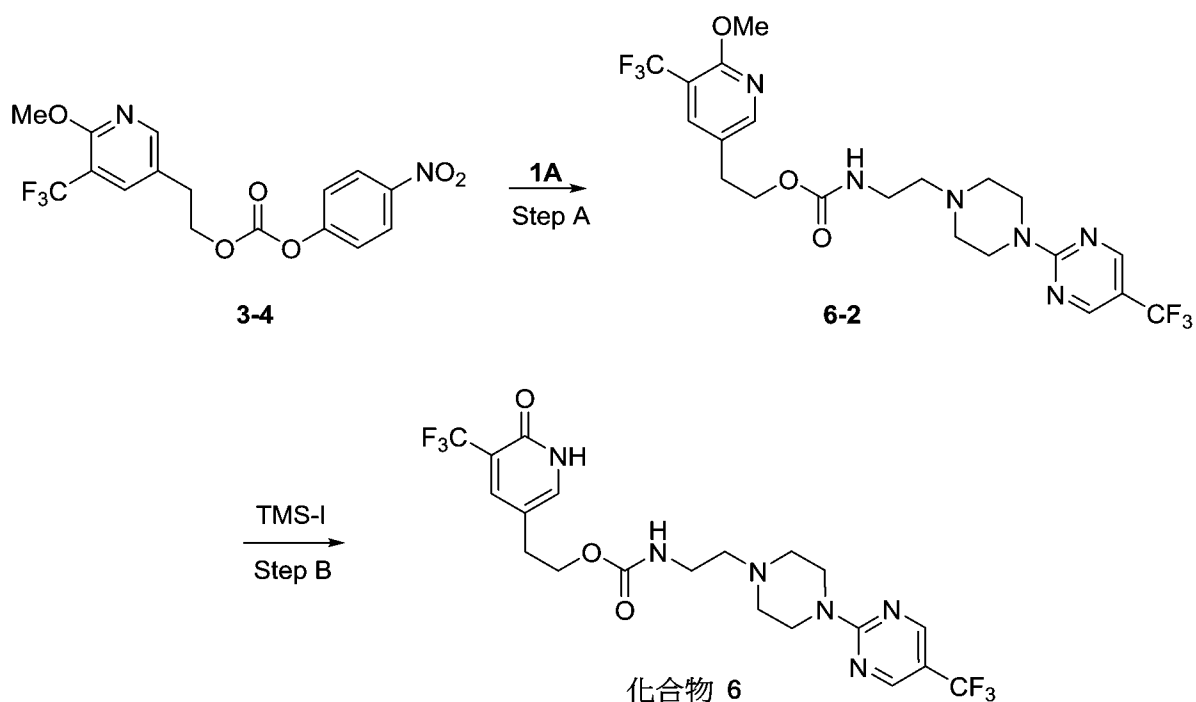
【0271】 步驟 C：在室溫下，將 2-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙酸(150 毫克，0.59 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-胺基-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(100 毫克，0.36 毫莫耳)和 HATU(205 毫克，0.54 毫莫耳)、*N,N*-二異丙基乙胺(140 毫克，1.1 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。用稀鹽酸調節 pH 至中性後，水相用二氯甲烷(50 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 43 毫克 *N*-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嘧啶-3-基)乙醯胺(化合物 5)。

【0272】 MS (ESI) M/Z: 494.2 [M+H]⁺。

【0273】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.60 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.41 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 4H)。

【0274】 實施例 6

【0275】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸酯



【0276】步驟 A：在室溫下，將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基 4-硝基苯碳酸酯(130 毫克，0.34 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 毫升)中，加入 2-(4-(5-(三氟甲基)嘍啶-2-基)哌嗪-1-基)乙胺(95 毫克，0.34 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(90 毫克，0.68 毫莫耳)。反應液加熱到 80 攝氏度攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，加飽和氯化銨溶液淬滅，水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 60 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基 2-(4-(5-(三氟甲基)嘍啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸酯(6-2)，直接用於下步反應。

【0277】MS (ESI) M/Z: 523.0 [M+H]⁺。

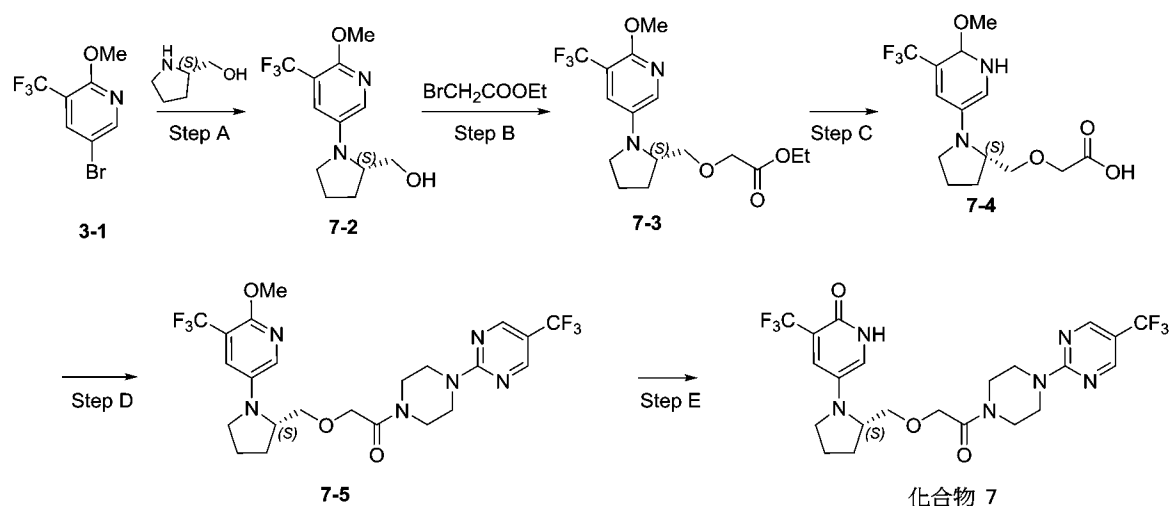
【0278】步驟 B：在室溫下，將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸酯(60 毫克，0.11 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中加入三甲基碘矽烷(220 毫克，1.1 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。冰浴下小心用冰水淬滅，用飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH 至 7~8 後，用二氯甲烷(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 7 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸酯(化合物 **6**)。

【0279】MS (ESI) M/Z: 509.0 [M+H]⁺。

【0280】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.08 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 4H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 4H)。

【0281】實施例 7

【0282】(S)-5-(2-((2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



【0283】步驟 A: 將 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(500 毫克, 2.0 毫莫耳)加入 L-脯胺醇(5 毫升)中, 加入氯化亞銅(100 毫克, 1 毫莫耳)和氫氧化鉀(224 毫克, 4 毫莫耳), 隨後反應液微波加熱到 100 攝氏度反應 2 小時。冷卻至室溫後, 反應液加水淬滅, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 合併有機相, 有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 110 毫克(S)-(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇(7-2)。

【0284】MS (ESI) M/Z: 276.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0285】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.16 - 1.96 (m, 4H)。

【0286】步驟 B: 將(S)-(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇(80 毫克, 0.29 毫莫耳)溶於四氫呋喃(5 毫升),

冰浴下加入 60% 鈉氫(23 毫克, 0.58 毫莫耳), 室溫下攪拌 30 分鐘, 再加入溴乙酸乙酯(90 毫克, 0.54 毫莫耳), 反應液室溫攪拌 4 小時。反應液用飽和氯化銨溶液淬滅, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合併有機相, 有機相先用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 48 毫克(*S*)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸乙酯(7-3)。

【0287】 MS (ESI) M/Z: 362.8 [M+H]⁺。

【0288】 步驟 C: 將(*S*)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸乙酯(48 毫克, 0.13 毫莫耳)溶於四氫呋喃(2 毫升), 並加入 2M 氫氧化鈉溶液(0.1 毫升), 反應液室溫攪拌 2 小時。用稀鹽酸調節 pH 至 2~3 後, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後減壓濃縮得到 55 毫克(*S*)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸(7-4), 直接用於下步反應。

【0289】 步驟 D: 在室溫下, 將(*S*)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸(55 毫克, 0.13 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 毫升)中, 加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(30 毫克, 0.13 毫莫耳)、HATU(72 毫克, 0.19 毫莫耳)

和 *N,N*-二異丙基乙胺(52 毫克, 0.40 毫莫耳)。反應液室溫攪拌 2 小時。飽和氯化銨溶液淬滅, 水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取, 有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後減壓濃縮, 所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 42 毫克 (*S*)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(7-5)。

【0290】 MS (ESI) M/Z: 548.9 [M+H]⁺。

【0291】 步驟 E :

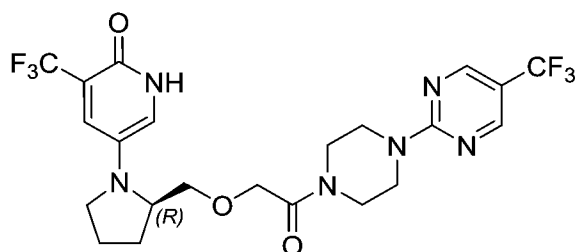
【0292】 在室溫下, 將 (*S*)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(46 毫克, 0.08 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)中。隨後, 在冰水浴下向上述溶液中加入三甲基碘矽烷(160 毫克, 0.8 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。冰浴下小心用冰水淬滅, 用飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH 至 7~8 後, 用二氯甲烷(20 毫升×3 次)萃取, 有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後減壓濃縮, 所得殘餘物經製備型矽膠板純化得到 16.4 毫克 (*S*)-5-(2-((2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(化合物 7)。

【0293】 MS (ESI) M/Z: 534.8 [M+H]⁺。

【0294】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.90 (brs, 4H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 4H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 4H)。

【0295】 實施例 8

【0296】 (*R*)-5-(2-((2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



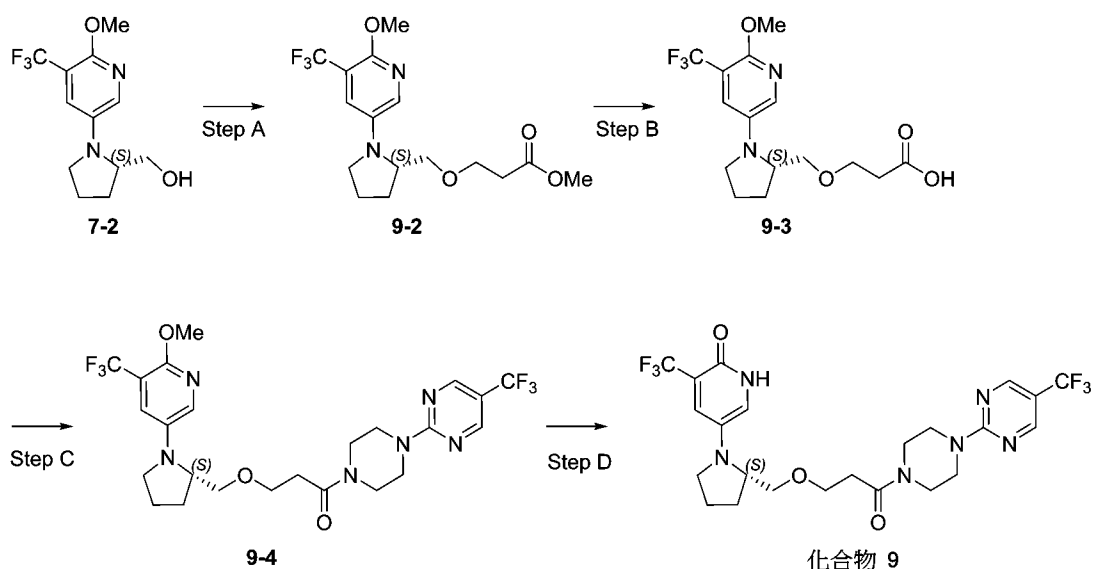
【0297】 以 D-脯胺醇代替 L-脯胺醇為溶劑，製備方法參考實施例 7。

【0298】 MS (ESI) M/Z : 535.2 $[M+H]^+$ 。

【0299】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 3.91 (brs, 4H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 4H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 4H)。

【0300】 實施例 9

【0301】 (*S*)-5-(2-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



【0302】步驟 A：將(S) - (1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇(100 毫克，0.36 毫莫耳)溶於乙腈(5 毫升)，加入丙烯酸甲酯(46 毫克，0.53 毫莫耳)和碳酸銫(350 毫克，1.07 毫莫耳)，反應液加熱至 50 攝氏度攪拌 5 小時。飽和氯化銨溶液淬滅，水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 50 毫克(S)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酸甲酯(9-2)。

【0303】MS (ESI) M/Z: 363.9 [M+H]⁺。

【0304】步驟 B：將(S)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酸甲酯(50 毫克，0.14 毫莫耳)溶於四氫呋喃(2 毫升)，並加入 2M 氫氧化鈉溶液(0.1 毫升)，反應液室溫攪拌 2 小時。稀鹽酸調節 pH 至 2~3 後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)

萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮得到 50 毫克(*S*)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酸(**9-3**)，直接用於下步反應。

【0305】 MS (ESI) M/Z: 347.2 [M-H]⁻。

【0306】 步驟 C：在室溫下，將(*S*)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酸(50 毫克，0.14 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 毫升)中，加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(35 毫克，0.14 毫莫耳)、HATU(80 毫克，0.21 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(90 毫克，0.68 毫莫耳)。反應液室溫攪拌 2 小時。加飽和氯化銨溶液淬滅，水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 35 毫克(*S*)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮(**9-4**)。

【0307】 MS (ESI) M/Z: 563.3 [M+H]⁺。

【0308】 步驟 D：在室溫下，將(*S*)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮(35 毫克，0.06 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中加入三甲基碘矽烷(120

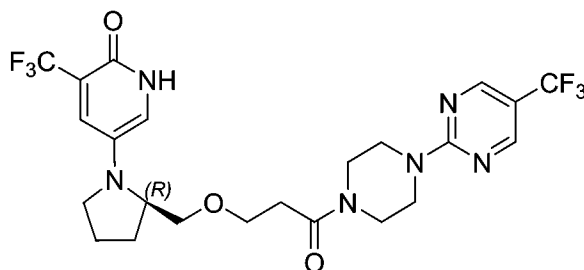
毫克，0.6 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。冰浴下小心用冰水淬滅，用飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH 至 7~8 後，用二氯甲烷 (20 毫升×3 次) 萃取，有機相用飽和食鹽水 (20 毫升) 洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 11 毫克 (*S*)-5-(2-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(化合物 **9**)。

【0309】 MS (ESI) M/Z: 549.0 [M+H]⁺。

【0310】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 2H), 8.01 (brs, 1H), 7.21 (brs, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 6H), 3.78 - 3.66 (m, 3H), 3.59 - 3.38 (m, 5H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 1H)。

【0311】 實施例 10

【0312】 (*R*)-5-(2-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



【0313】 以 D-脯胺醇代替 L-脯胺醇為溶劑，製備方法參考實施例 **9**。

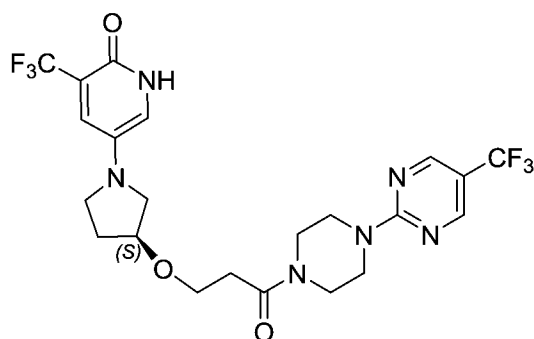
【0314】 MS (ESI) M/Z: 549.0 [M+H]⁺。

第 90 頁，共 303 頁(發明說明書)

【0315】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 4H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 3H), 3.58 - 3.35 (m, 5H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 1H)。

【0316】 實施例 11

【0317】 (*S*)-5-(3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



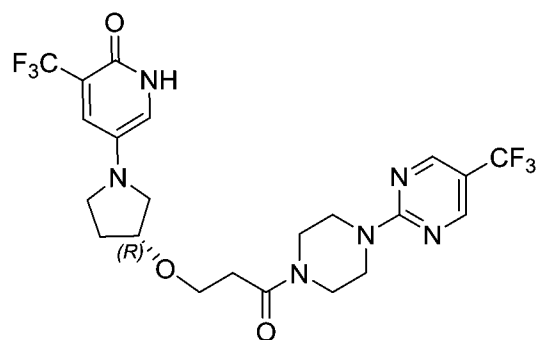
【0318】 以(*S*)-3-吡咯烷醇代替 L-脯胺醇為溶劑，製備方法參考實施例 9。

【0319】 MS (ESI) M/Z : 535.1 $[M+H]^+$ 。

【0320】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.24 (brs, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 5H), 3.81 - 3.68 (m, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.28 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 2H)。

【0321】 實施例 12

【0322】 (*R*)-5-(3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



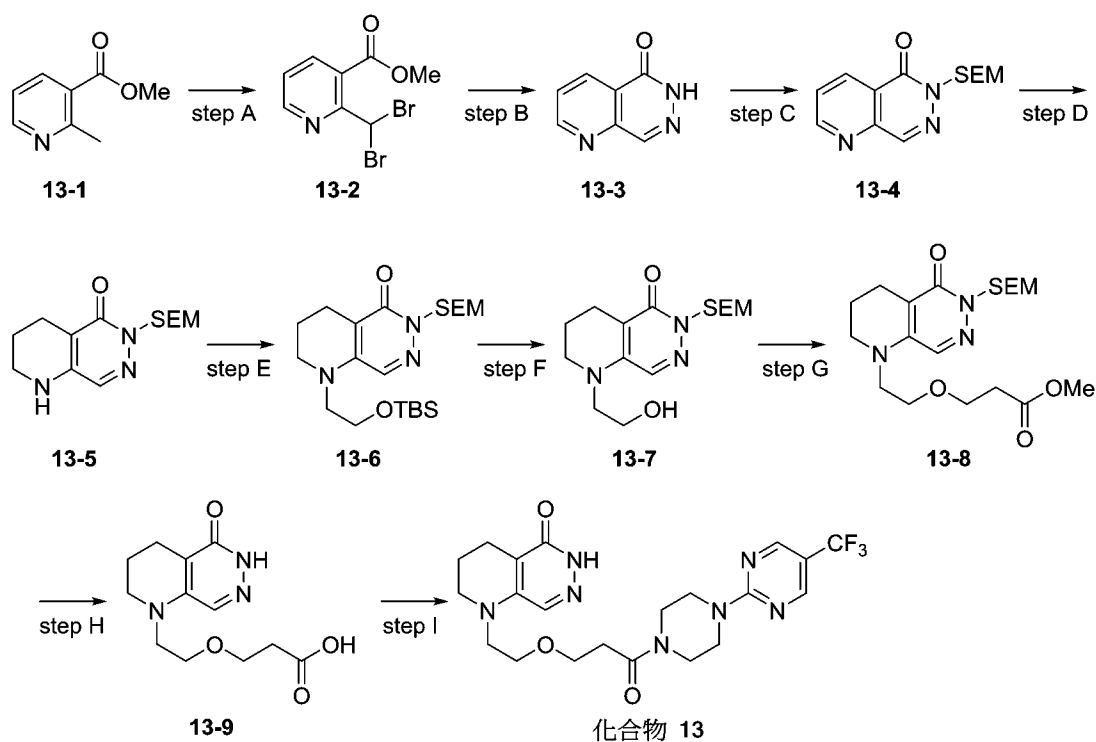
【0323】以(*R*)-3-吡咯烷醇代替 L-脯胺醇為溶劑，製備方法參考實施例 9。

【0324】MS (ESI) M/Z: 535.0 [M+H]⁺。

【0325】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 4H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 4H), 2.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.12 1.89 (m, 4H)。

【0326】實施例 13

【0327】1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-2,3,4,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(1*H*)-酮



【0328】步驟 A：將 2-甲基煙酸甲酯(2.0 克，13.2 毫莫耳)溶於四氯化碳(50 毫升)中，加入 *N*-溴代丁二醯亞胺(7.1 克，40 毫莫耳)和偶氮二異丁腈(0.2 克，1.3 毫莫耳)後，於光照下加熱至 90 攝氏度回流過夜。冷卻至室溫後，反應液用二氯甲烷(200 毫升)稀釋，有機相用飽和食鹽水(50 毫升×1 次)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 3.5 克 2-(二溴甲基)煙酸甲酯(**13-2**)。

【0329】MS (ESI) M/Z: 309.9 [M+H]⁺。

【0330】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

【0331】步驟 B：將 2-(二溴甲基)煙酸甲酯(2.0 克，6.5 毫莫耳)和水合肼(3.3 克，65 毫莫耳)溶於正丁醇(20 毫升)，反應液加熱至 120 攝氏度下反應 4 小時。反應液冷至室溫，用乙酸乙酯(200 毫升)稀釋，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮得到 0.9 克吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(6*H*)-酮(**13-3**)。

【0332】MS (ESI) M/Z: 148.1 [M+H]⁺。

【0333】步驟 C：在冰浴下，將吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(6*H*)-酮(0.5 克，3.4 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 毫升)中，加入 60% 鈉氫(0.2 克，5.1 毫莫耳)後攪拌 30 分鐘，滴加 2-(三甲基矽基)乙氧甲基氯(0.85 克，5.1 毫莫耳)，滴畢，室溫攪拌 2 小時。反應液用乙酸乙酯(100 毫升)稀釋，有機相飽和食鹽水(20 毫升×3 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 0.55 克 6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(6*H*)-酮(**13-4**)。

【0334】MS (ESI) M/Z: 278.1 [M+H]⁺。

【0335】步驟 D：在室溫下，將 6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(6*H*)-酮(0.55 克，2.0 毫莫耳)溶於甲醇(25 毫升)中，並加入催化量鈀碳。隨後，在氫氣氣氛下反應液在室溫下繼續攪拌 3 小時。過濾，濾液減壓濃縮得到 390 毫克 6-((2-(三

甲基矽基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(6*H*)-
酮(13-5)。

【0336】 MS (ESI) M/Z: 282.0 [M+H]⁺。

【0337】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.33 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.03 - 0.90 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)。

【0338】 步驟 E：將 6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(6*H*)-酮(390 毫克，1.4 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 毫升)中，加入 60% 鈉氫(80 毫克，2.8 毫莫耳)後攪拌 30 分鐘，加入(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(400 毫克，1.7 毫莫耳)，反應液室溫攪拌 2 小時。反應液傾入水中，水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮得到 0.8 克 1-(2-(第三丁基二甲基矽基)乙基)-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(6*H*)-酮(13-6)，直接用於下步反應。

【0339】 步驟 F：將上述 1-(2-(第三丁基二甲基矽基)乙基)-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(6*H*)-酮(0.4 克，0.9 毫莫耳)溶於四氫呋喃(10 毫升)中，加入四丁基氟化銨三水合物(430 毫克，1.4 毫莫耳)，反應液在室溫

反應 1 小時。用乙酸乙酯(100 毫升)稀釋，有機相用飽和食鹽水(20 毫升×3 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮得到 0.3 克 1-(2-羥乙基)-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(6*H*)-酮(13-7)。

【0340】MS (ESI) M/Z: 326.0 [M+H]⁺。

【0341】步驟 G：將 1-(2-羥乙基)-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(6*H*)-酮(300 毫克，0.9 毫莫耳)和丙烯酸甲酯(120 毫克，1.4 毫莫耳)溶於乙腈(15 毫升)，加入碳酸銫(0.9 克，2.8 毫莫耳)，反應液室溫攪拌過夜。反應液傾入水中，水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 220 毫克 3-(2-(5-氧代-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-3,4,5,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸甲酯(13-8)。

【0342】MS (ESI) M/Z: 412.2 [M+H]⁺。

【0343】步驟 H：將 3-(2-(5-氧代-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-3,4,5,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸甲酯(100 毫克，0.24 毫莫耳)溶於二氯甲烷(2 毫升)中，室溫下滴加三氟乙酸(2 毫升)，滴畢，室溫下繼續攪拌反應 2 小時。反應液濃縮後傾入水中，用飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH 至 8~9，二氯甲烷(50

毫升×3 次)萃取，合併有機相用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物溶於四氫呋喃(2 毫升)，並加入 2M 氫氧化鈉溶液(0.1 毫升)，反應液室溫攪拌 2 小時。反應液用稀鹽酸調節 pH 至 3~4 後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮得到 50 毫克 3-(2-(5-氧代-3,4,5,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸(13-9)。

【0344】MS (ESI) M/Z: 268.1 [M+H]⁺。

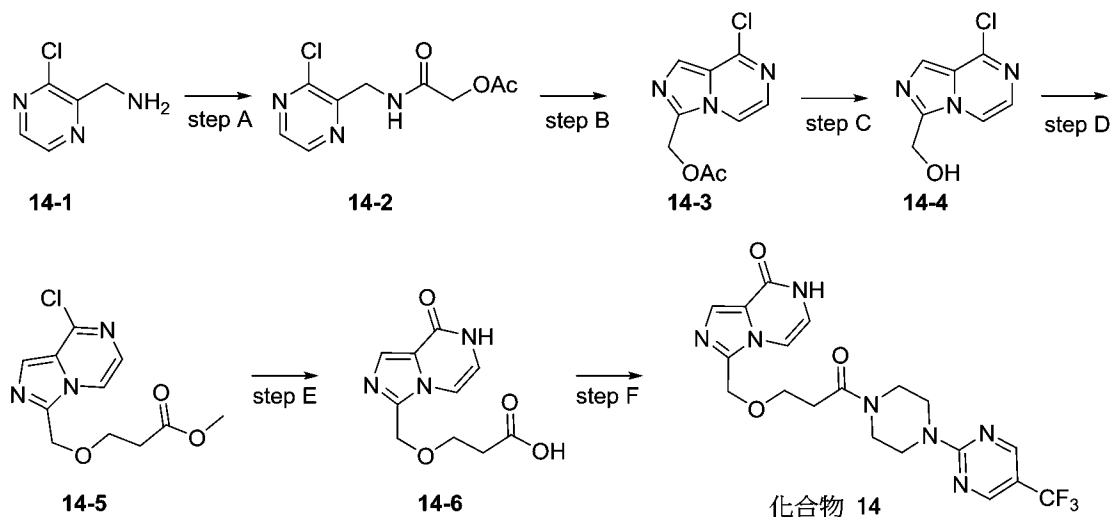
【0345】步驟 I：在室溫下，將 3-(2-(5-氧代-3,4,5,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸(50 毫克，0.18 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(43 毫克，0.18 毫莫耳)，HATU(71 毫克，0.18 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(77 毫克，0.6 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 1 小時。向反應體系中加入二氯甲烷(50 毫升)稀釋後，有機相先用飽和食鹽水(10 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 13 毫克 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-2,3,4,6-四氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-5(1*H*)-酮(化合物 13)。

【0346】 MS (ESI) M/Z: 481.8 [M+H]⁺。

【0347】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 3.91 (brs, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.54 (brs, 6H), 3.27 (brs, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 2H)。

【0348】 實施例 14

【0349】 3-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8(7*H*)-酮



【0350】 步驟 A：將 3-氯吡嗪-2 甲胺(1.0 克，5.6 毫莫耳)懸浮於 DMF(50 毫升)中，加入三乙胺(1.9 毫升，13.9 毫莫耳)，冰浴下滴加乙醯氧基乙醯氯(0.9 克，6.7 毫莫耳)，室溫下攪拌 2 小時。反應液用二氯甲烷(200 毫升)稀釋，有機相依次用飽和硫酸氫鉀溶液(50 毫升×1 次)、飽和食鹽水(50 毫升×1 次)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 1.2 克 2-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)胺基)-2-氧乙基乙酸酯(14-2)。

【0351】 MS (ESI) M/Z: 265.8 [M+Na]⁺。

【0352】 步驟 B：將 2-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)胺基)-2-氧乙基乙酸酯(500 毫克，2.0 毫莫耳)溶於二氧六環(5 毫升)，加入三氯氧磷(0.42 毫升，4.5 毫莫耳)，反應液加熱至 80 攝氏度下反應 2 小時。反應液冷至室溫，傾入冰塊中，用飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH 至 8~9，用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 110 毫克(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙酸甲酯(14-3)。

【0353】 MS (ESI) M/Z: 225.9 [M+H]⁺。

【0354】 步驟 C：在冰浴下，將(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙酸甲酯(110 毫克，0.5 毫莫耳)溶於四氫呋喃(2 毫升)中，加入 1M 氫氧化鈉溶液(1 毫升，1.0 毫莫耳)後室溫攪拌 30 分鐘。反應液用 1N 稀鹽酸中和，乙酸乙酯(50 毫升×2 次)萃取，有機相飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮得到 100 毫克(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲醇(14-4)。

【0355】 MS (ESI) M/Z:183.5 [M+H]⁺。

【0356】 步驟 D：在室溫下，將(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲醇(280 毫克，1.5 毫莫耳)和丙烯酸甲酯(520 毫克，6.1 毫莫耳)溶於乙腈(5 毫升)，加入碳酸銫(1.0 克，3.0 毫莫耳)，反應液室溫

攪拌 5 小時。反應液傾入水中，水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 120 毫克 3-((8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲氧基)丙酸甲酯(14-5)。

【0357】MS (ESI) M/Z: 269.7 [M+H]⁺。

【0358】步驟 E：將 3-((8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲氧基)丙酸甲酯(100 毫克，0.37 毫莫耳)和溶於二氧六環(2 毫升)和濃鹽酸(2 毫升)，反應液回流 2 小時。反應液減壓濃縮得到 100 毫克 3-((8-氧代-7,8-二氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲氧基)丙酸(14-6)。直接用於下步反應。

【0359】MS (ESI) M/Z: 236.0 [M-H]⁻。

【0360】步驟 F：在室溫下，將 3-((8-氧代-7,8-二氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲氧基)丙酸(80 毫克，0.33 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(80 毫克，0.33 毫莫耳)和 HATU(200 毫克，0.50 毫莫耳)、*N,N*-二異丙基乙胺(130 毫克，1.0 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 1 小時。向反應體系中加入二氯甲烷(100 毫升)稀釋後，有機相先用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃

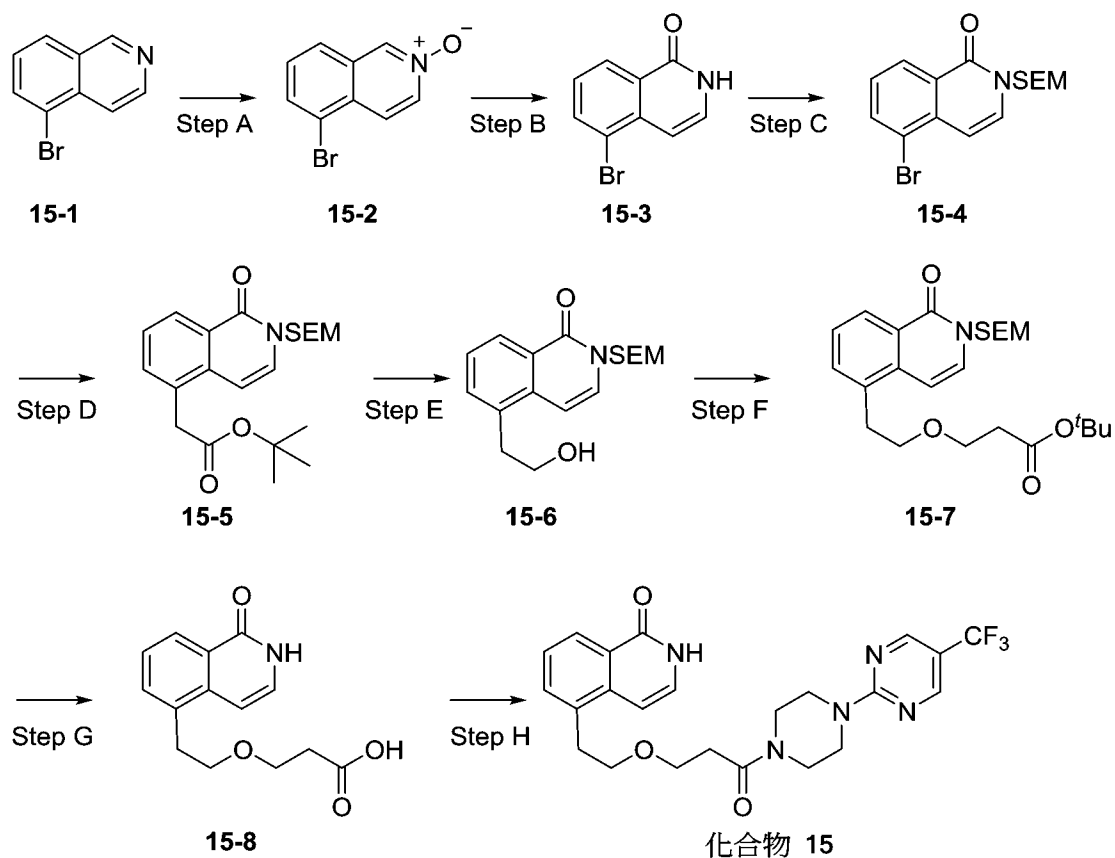
縮。所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 9 毫克 3-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8(7*H*)-酮(化合物 14)。

【0361】 MS (ESI) M/Z: 474.2 [M+Na]⁺。

【0362】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.56 (brs, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.21 (brs, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (brs, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.04 - 3.83 (m, 6H), 3.74 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 2.78 (brs, 2H)。

【0363】 實施例 15

【0364】 5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮



【0365】步驟 A：將 5-溴異喹啉(5.0 克，24 毫莫耳)溶於二氯甲烷(50 毫升)中，冰水浴下分批加入間氯過氧化苯甲酸(6.2 克，36 毫莫耳)後，室溫下攪拌過夜。反應液過濾，濾餅用二氯甲烷(50 毫升×2 次)洗滌，得到 5 克 5-溴異喹啉 2-氧化物(**15-2**)。

【0366】MS (ESI) M/Z: 223.4 [M+H]⁺。

【0367】步驟 B：將 5-溴異喹啉 2-氧化物(5.0 克，22.5 毫莫耳)懸浮於水(50 毫升)中，滴加甲基磺醯氯(3 毫升)，反應液於室溫下攪拌過夜。飽和碳酸氫鈉溶液中中和至中性，水相用乙酸乙酯 100 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 1.9 克 5-溴異喹啉-1(2*H*)-酮(**15-3**)。

【0368】MS (ESI) M/Z: 224.0 [M+H]⁺。

【0369】步驟 C：將 5-溴異喹啉-1(2*H*)-酮(1.5 克，6.7 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 毫升)中，加入 60% 鈉氫(0.4 克，10 毫莫耳)後，室溫攪拌 30 分鐘，滴加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(1.68 克，10 毫莫耳)，反應液室溫攪拌 4 小時。反應液傾入水中，水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 1.5 克 5-溴-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**15-4**)。

【0370】 MS (ESI) M/Z: 377.9 [M+Na]⁺。

【0371】 步驟 D：以 5-溴-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮代替 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶為原料，製備方法參考 3-2 得到 2-(1-氧代-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,2-二氫異喹啉-5-基)乙酸第三丁酯 (15-5)。

【0372】 MS (ESI) M/Z: 412.1 [M+Na]⁺。

【0373】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), -0.02 (s, 9H)。

【0374】 步驟 E：將 2-(1-氧代-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,2-二氫異喹啉-5-基)乙酸第三丁酯(189 毫克，0.5 毫莫耳)溶於四氫呋喃(10 毫升)，加入氫化鋰鋁(50 毫克，1.1 毫莫耳)，反應液加熱回流攪拌 5 小時。冷卻至室溫，反應液傾入水中，水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 75 毫克 5-(2-羥乙基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(15-6)。

【0375】 MS (ESI) M/Z: 320.2 [M+H]⁺。

【0376】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)。

【0377】 步驟 F：將 5-(2-羥乙基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮(75 毫克, 0.24 毫莫耳)溶於乙腈(2 毫升)，並加入丙烯酸第三丁酯(45 毫克, 0.35 毫莫耳)和碳酸銨(250 毫克, 0.8 毫莫耳)，反應液加熱到 80 攝氏度攪拌過夜。冷卻至室溫，反應液加水淬滅後，用乙酸乙酯(20 毫升 \times 3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 56 毫克 3-(2-(1-氧代-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,2-二氫異喹啉-5-基)乙氧基)丙酸第三丁酯(15-7)，直接用於下步反應。

【0378】 MS (ESI) M/Z: 448.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0379】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.00 - 0.91 (m, 2H), -0.02 (s, 9H)。

【0380】步驟 G：在室溫下，將 3-(2-(1-氧代-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,2-二氫異喹啉-5-基)乙氧基)丙酸第三丁酯(56 毫克, 125 微莫耳)溶於二氯甲烷(2 毫升)中加入三氟乙酸(2 毫升)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。減壓濃縮，所得殘餘物用二氯甲烷(50 毫升)稀釋後，飽和碳酸氫鈉溶液中中和至中性，水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，得到 50 毫克 3-(2-(1-氧代-1,2-二氫異喹啉-5-基)乙氧基)丙酸(**15-8**)，直接用於下步反應。

【0381】MS (ESI) M/Z: 262.0 [M+H]⁺。

【0382】步驟 H：在室溫下，將 3-(2-(1-氧代-1,2-二氫異喹啉-5-基)乙氧基)丙酸(50 毫克, 0.19 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(44 毫克, 0.19 毫莫耳)，HATU(55 毫克, 0.29 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(77 毫克, 0.6 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。反應液用稀鹽酸調節 pH 至 5~6 後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 14 毫克 5-(2-(3-氧代

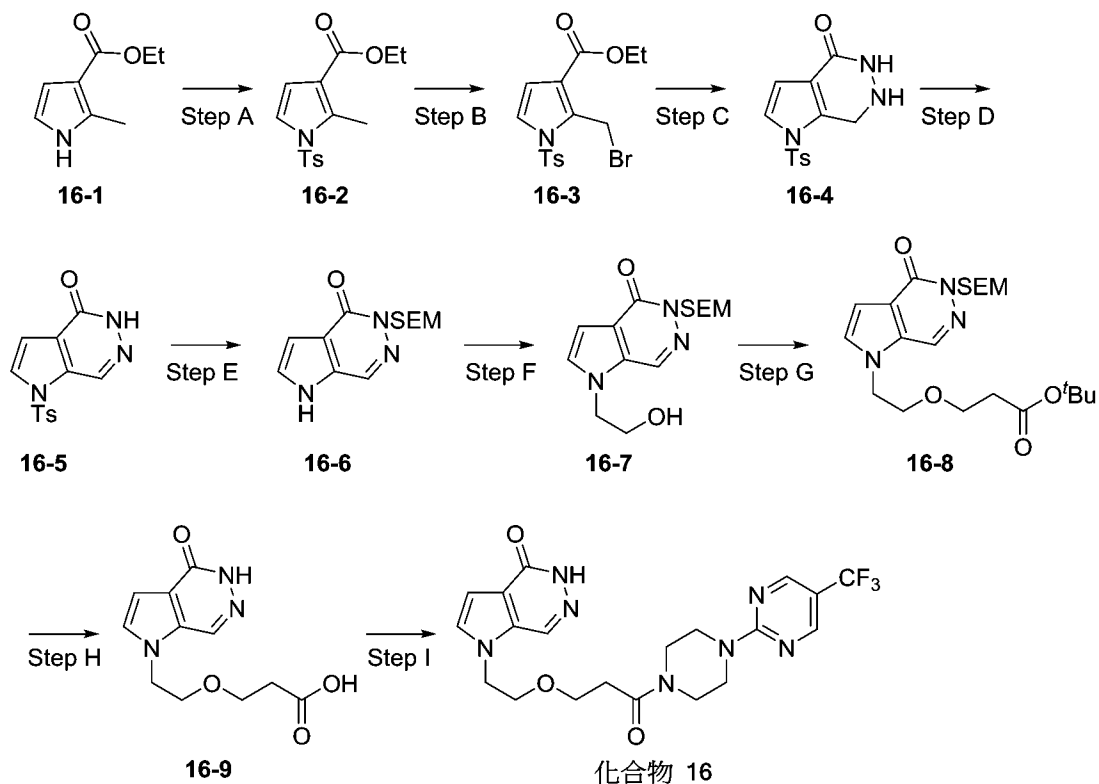
-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(化合物 **15**)。

【0383】 MS (ESI) M/Z : 476.4 $[M+H]^+$ 。

【0384】 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.65 (brs, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.33 (brs, 1H), 7.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (brs, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 4H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.70 (brs, 2H), 3.54 (brs, 2H), 3.25 - 3.12 (m 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H)。

【0385】 實施例 16

【0386】 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-4-酮



【0387】步驟 A：將 2-甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(9.0 克，58.5 毫莫耳)溶於甲苯(200 毫升)中，冰水浴下加入四丁基溴化銨(1.88 克，5.85 毫莫耳)和對甲苯磺醯氯(16.7 克，87.8 毫莫耳)，然後滴加 10*M* 氫氧化鈉溶液(58 毫升，0.58 莫耳)，室溫下攪拌 4 小時。反應液加水淬滅，水相用乙酸乙酯(200 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 17 克 2-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(**16-2**)。

【0388】步驟 B：將 2-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(17.0 克，55.4 毫莫耳)懸浮於冰醋酸(200 毫升)中，滴加液溴(9.75 克，60.9 毫莫耳)，反應液於 120 攝氏度下攪拌過夜。冷卻至室溫，減壓濃縮大部分冰醋酸後，所得殘餘物用飽和碳酸氫鈉溶液中中和至中性，水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 8 克 2-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(**16-3**)。

【0389】MS (ESI) M/Z: 386.0 [M+H]⁺。

【0390】步驟 C：將 2-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(8.0 克，20.7 毫莫耳)溶於乙醇(100 毫升)和水(40 毫升)中，加入 98% 水合肼(12.0 毫升，0.31 莫耳)後，室溫攪拌 30 分鐘，

反應液 50 攝氏度攪拌過夜。反應液傾入水中，水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 1.75 克 1-甲苯磺醯基-1,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(**16-4**)。

【0391】 MS (ESI) M/Z: 292.1 [M+H]⁺。

【0392】 步驟 D：將 1-甲苯磺醯基-1,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(1.7 克, 5.8 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)中，加入 2-碘醯基苯甲酸(IBX, 3.4 克, 12.0 毫莫耳)，反應液室溫攪拌過夜。過濾除去 IBX，濾液先用飽和食鹽水(30 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮得到 1.5 克 1-甲苯磺醯基-1,5-二氫 4*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(**16-5**)。

【0393】 MS (ESI) M/Z: 290.0 [M+H]⁺。

【0394】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

【0395】 步驟 E：將 1-甲苯磺醯基-1,5-二氫 4*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(500 毫克, 1.73 毫莫耳)溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 毫升)，冰浴下加入 60% 氫化鈉(80 毫克, 1.9 毫莫耳)，反應液室溫攪拌 30 分鐘。然後滴加 2-(三甲矽烷基)乙氧甲基氯(0.32

毫克，1.9 毫莫耳)，滴畢反應液於室溫下攪拌 3 小時。反應液傾入水中，水相用檸檬酸調 pH 至 6~7，水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物溶於四氫呋喃(2 毫升)和水(2 毫升)中，加入氫氧化鈉(100 毫克，2.5 毫莫耳)，反應液室溫攪拌 2 小時。反應液傾入水中，水相用檸檬酸酸化至 pH 5~6，水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮得到 145 毫克 5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(16-6)。

【0396】 MS (ESI) M/Z: 288.2 [M+Na]⁺。

【0397】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), -0.04 (s, 9H)。

【0398】 步驟 F：將 5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(100 毫克，0.38 毫莫耳)溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 毫升)，冰浴下加入 60% 氫化鈉(30 毫克，0.76 毫莫耳)，反應液室溫攪拌 30 分鐘。然後滴加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(110 毫克，0.45 毫莫耳)，滴畢反應液於 80 攝氏度攪拌 3 小時。反應液傾入水中，室溫下攪拌 30 分鐘。然後水

相用檸檬酸中和至 pH 6~7，乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 100 毫克 1-(2-羥乙基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(**16-7**)。

【0399】 MS (ESI) M/Z: 310.3 [M+H]⁺。

【0400】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 5.51 - 5.48 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), -0.04 (s, 9H)。

【0401】 步驟 G：將 1-(2-羥乙基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(100 毫克，0.32 毫莫耳)溶於乙腈(2 毫升)，並加入丙烯酸第三丁酯(62 毫克，0.49 毫莫耳)和碳酸銨(320 毫克，1.0 毫莫耳)，反應液加熱到 80 攝氏度攪拌過夜。反應液加水淬滅後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 45 毫克 3-(2-(4-氧代-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-1-基)乙氧基)丙酸第三丁酯(**16-8**)，直接用於下步反應。

【0402】 MS (ESI) M/Z: 438.1 [M+H]⁺。

第 110 頁，共 303 頁(發明說明書)

【0403】步驟 H：在室溫下，將 3-(2-(4-氧代-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-1-基)乙氧基)丙酸第三丁酯(45 毫克，103 微莫耳)溶於二氯甲烷(2 毫升)中加入三氟乙酸(2 毫升)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。減壓濃縮，所得殘餘物用二氯甲烷(50 毫升)稀釋後，用飽和碳酸氫鈉溶液中性和至中性，水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，得到 50 毫克 3-(2-(4-氧代-4,5-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-1-基)乙氧基)丙酸(**16-9**)，直接用於下步反應。

【0404】MS (ESI) M/Z: 252.1 [M+H]⁺。

【0405】步驟 I：在室溫下，將 3-(2-(4-氧代-4,5-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-1-基)乙氧基)丙酸(50 毫克，0.18 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(44 毫克，0.18 毫莫耳)，HATU(55 毫克，0.26 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(77 毫克，0.6 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。稀鹽酸調節 pH 至 5~6 後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 5 毫克

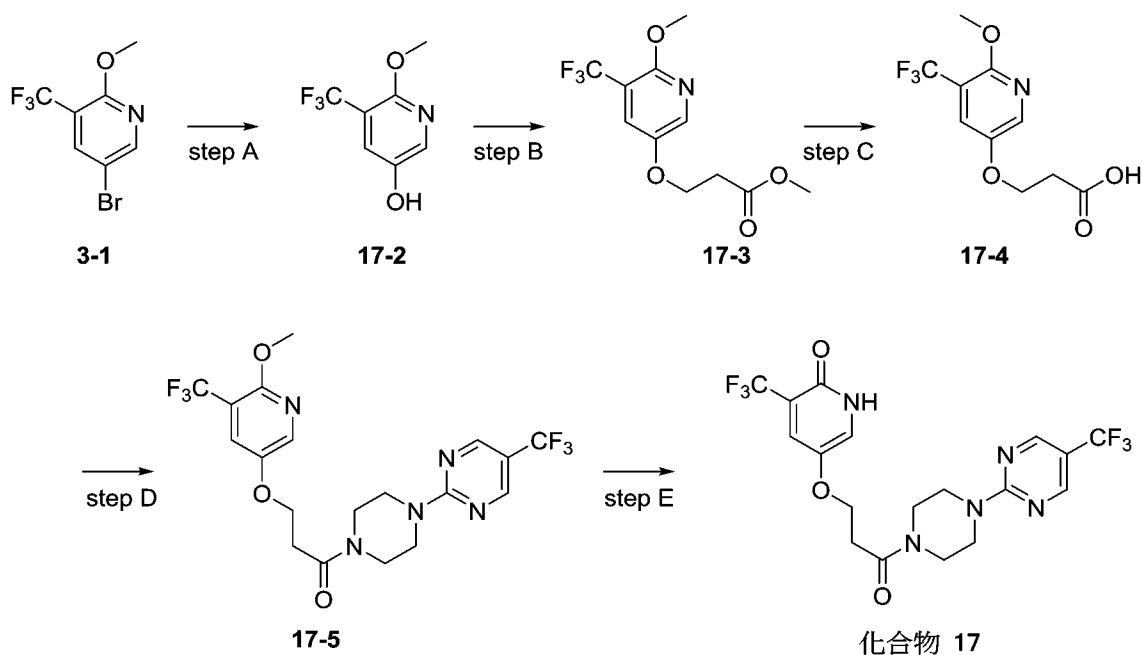
1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(化合物 16)。

【0406】MS (ESI) M/Z: 466.1 [M+H]⁺。

【0407】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.89 (brs, 4H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.69 (brs, 2H), 3.49 (brs, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 2H)。

【0408】實施例 17

【0409】5-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



【0410】步驟 A：在室溫和氮氣保護下，將 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(2.56 克，10 毫莫耳)溶於乾燥的四氫呋喃(50 毫升)中，降溫至-78 攝氏度，將正丁基鋰(2.0 莫耳/升，10 毫升，20 毫莫耳)逐滴加入至體系中，保證內溫控制在-70 攝氏度以下。加畢，

體系在-78 攝氏度下攪拌 1 小時，隨後將硼酸三甲酯(1.56 克，15 毫莫耳)緩慢加入至體系中，升至室溫繼續反應 1 小時。向反應液中加入飽和氯化銨水溶液(50 毫升)淬滅反應，再用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取，有機相濃縮。將所得殘餘物溶於二氯甲烷(100 毫升)中，並降至 0 攝氏度，緩慢向體系中加入雙氧水(30%，20 毫升)，加畢升至室溫，繼續反應 3 小時。向反應液中加入飽和硫代硫酸鈉(20 毫升)淬滅反應，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(100 毫升×3 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 920 毫克 6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(17-2)。

【0411】 MS (ESI) M/Z: 194.2 [M+H]⁺。

【0412】 步驟 B:將 6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(200 毫克，1.04 毫莫耳)溶於乙腈(10 毫升)中，再依次加入丙烯酸甲酯(891.8 毫克，10.4 毫莫耳)，碳酸銫(677.7 毫克，2.08 毫莫耳)，室溫下反應 4 小時。加入乙酸乙酯(100 毫升)，再用水(50 毫升×3 次)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 85 毫克 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)丙酸甲酯(17-3)。

【0413】 MS (ESI) M/Z: 280.1 [M+H]⁺。

【0414】步驟 C:將 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)丙酸甲酯(85.0 毫克, 0.30 毫莫耳)溶於甲醇(5 毫升)和水(2 毫升)中, 再加入氫氧化鋰(14.4 毫克, 0.6 毫莫耳), 反應液室溫下反應 2 小時。加入水(50 毫升), 反應溶液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取, 水相用三氟乙酸調 pH 至 3~4, 減壓濃縮得 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)丙酸三氟乙酸鹽粗品, 直接用於下步反應(17-4)。

【0415】MS (ESI) M/Z: 266.3 [M+H]⁺。

【0416】步驟 D:將 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)丙酸三氟乙酸鹽粗品溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 毫升)中, 再依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(92.7 毫克, 0.3 毫莫耳), HATU (114.1 毫克, 0.3 毫莫耳)以及三乙胺(242.9 毫克, 2.4 毫莫耳), 加畢反應體系在室溫下反應 1 小時。向反應液中加入乙酸乙酯(100 毫升), 再用水(50 毫升×3 次)洗滌, 有機相濃縮, 所得殘留物經矽膠柱層析純化得到 43 毫克 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(17-5)。

【0417】MS (ESI) M/Z: 480.4 [M+H]⁺。

【0418】步驟 E:將 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(43.2 毫克,

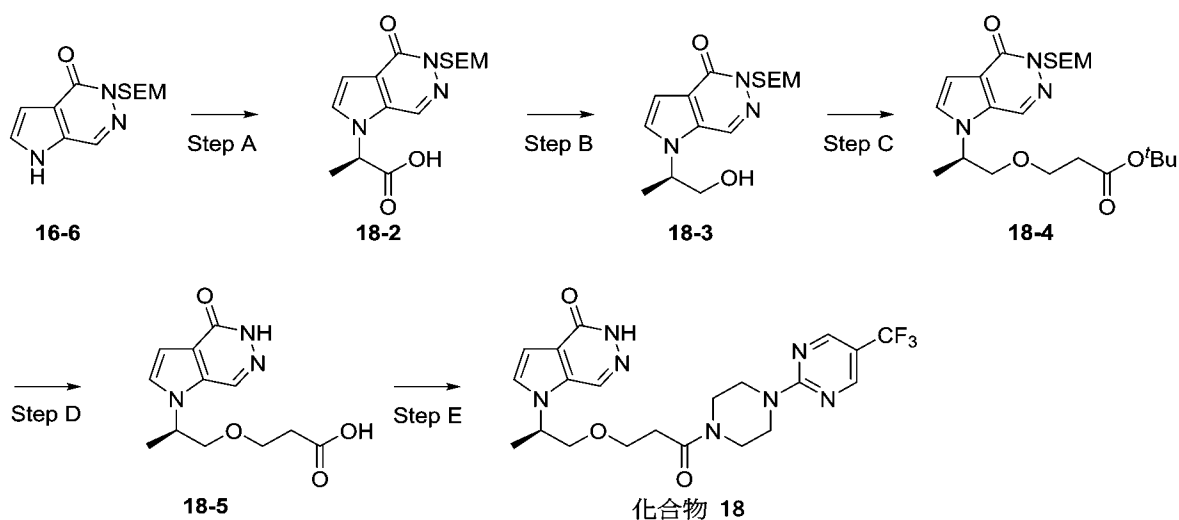
0.09 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)中並降至 0 攝氏度，將三溴化硼(1 莫耳/升，0.9 毫升，0.9 莫耳)緩慢加入至反應液中，加畢升至室溫反應 5 小時。減壓濃縮，所得殘餘物，經製備型高效液相色譜純化得到 14 毫克 5-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(化合物 17)。

【0419】MS (ESI) M/Z: 466.4 [M+H]⁺。

【0420】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.03 (brs, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.75 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.62 - 3.59 (m, 4H), 2.82 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H)。

【0421】實施例 18

【0422】(*R*)-1-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-4-酮



【0423】步驟 A：將 *L*-乳酸甲酯(5 克，48 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)中，冰水浴下加入三乙胺(14.6 克，145 毫莫耳)，分批

加入對甲苯磺醯氯(11 克, 58 毫莫耳), 室溫攪拌 2 小時。反應液傾入水中, 分液。有機相用檸檬酸水溶液(50 毫升)、飽和食鹽水(50 毫升)依次洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到(*S*)-2-(對甲苯氧基)丙酸甲酯(10 克, 無色透明液體)備用。

【0424】 將 5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(150 毫克, 0.57 毫莫耳)溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 毫升), 冰浴下加入 60% 氫化鈉(50 毫克, 1.2 毫莫耳), 反應液室溫攪拌 30 分鐘。然後滴加(*S*)-2-(對甲苯氧基)丙酸甲酯(110 毫克, 0.45 毫莫耳), 滴畢, 反應液於 80 攝氏度攪拌 3 小時。反應液冷卻至室溫, 傾入水(10 毫升)中, 室溫下攪拌 30 分鐘。然後水相用檸檬酸中和至 pH 6~7, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合併有機相, 有機相先用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後減壓濃縮, 得到 250 毫克(*R*)-2-(4-氧代-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-1-基)丙酸(**18-2**), 直接用於下步反應。

【0425】 MS (ESI) *M/Z*: 338.4 [*M+H*]⁺。

【0426】 步驟 **B**: 將(*R*)-2-(4-氧代-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡咯[3,2-*d*]噻嗪-1-基)丙酸(250 毫克, 0.57 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(3 毫升), 冰水浴下加入硼氫化鈉(45 毫

克，1.2 毫莫耳)並攪拌 10 分鐘，滴加三氟化硼乙醚(85 毫克，0.6 毫莫耳)，滴畢，加熱到 50 攝氏度攪拌 2 小時。反應液冷卻至室溫，加水淬滅後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 135 毫克(*R*)-1-(1-羥基丙烷-2-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(**18-3**)，直接用於下步反應。

【0427】 MS (ESI) M/Z: 324.3 [M+H]⁺。

【0428】 步驟 C：將(*R*)-1-(1-羥基丙烷-2-基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(135 毫克，0.42 毫莫耳)溶於乙腈(3 毫升)中，並加入丙烯酸第三丁酯(80 毫克，0.63 毫莫耳)和碳酸銨(410 毫克，1.2 毫莫耳)，反應液用微波加熱到 90 攝氏度攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫後，反應液加水淬滅後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 50 毫克(*R*)-3-(2-(4-氧代-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-1-基)丙氧基)第三丁酯(**18-4**)，直接用於下步反應。

【0429】 MS (ESI) M/Z: 452.2 [M+H]⁺。

【0430】步驟 D：在室溫下，將((*R*)-3-(2-(4-氧代-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-1-基)丙氧基)第三丁酯(50 毫克，111 微莫耳)溶於二氯甲烷(2 毫升)中加入三氟乙酸(2 毫升)。反應液在室溫下繼續攪拌 3 小時。減壓濃縮，所得殘餘物用二氯甲烷(50 毫升)稀釋後，用飽和碳酸氫鈉溶液中性和至中性，水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，得到 50 毫克(*R*)-3-(2-(4-氧代-4,5-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-1-基)丙氧基)丙酸(**18-5**)，直接用於下步反應。

【0431】MS (ESI) M/Z: 265.8 [M+H]⁺。

【0432】步驟 E：在室溫下，將(*R*)-3-(2-(4-氧代-4,5-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]噻嗪-1-基)丙氧基)丙酸(50 毫克，0.18 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(44 毫克，0.18 毫莫耳)，HATU(55 毫克，0.26 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(77 毫克，0.6 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時，稀鹽酸調節 pH 至 5~6 後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 6 毫克

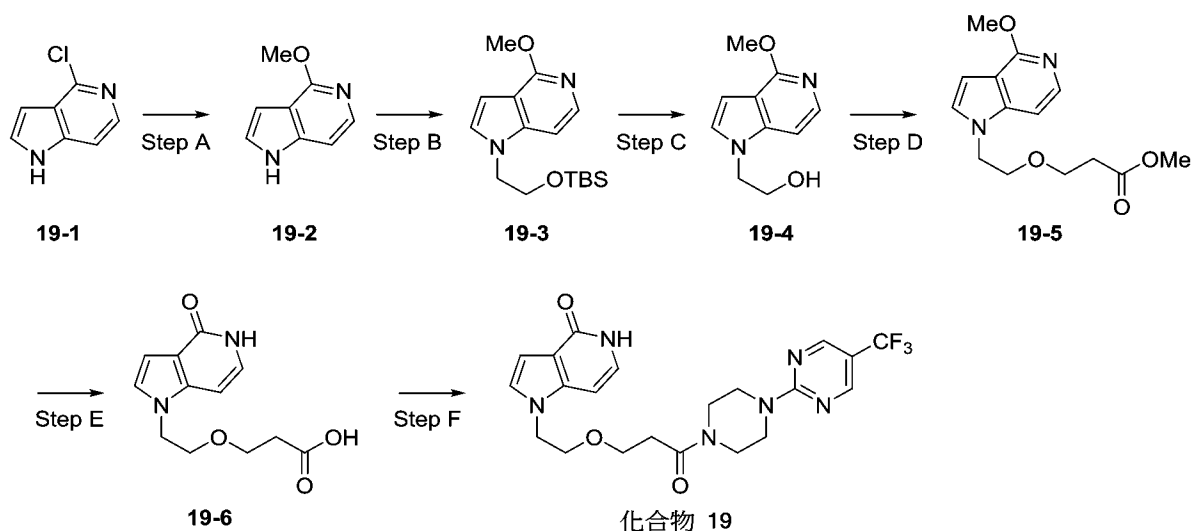
(*R*)-1-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(化合物 **18**)。

【0433】 MS (ESI) M/Z : 480.0 $[M+H]^+$ 。

【0434】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.10 (brs, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.15 (brs, 1H), 7.20 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 3.86 (q, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0435】 實施例 19

【0436】 1-(2-(3-氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0437】 步驟 A：將 4-氯-5-氫雜吡啶(1.6 克，10.5 毫莫耳)溶於甲醇(5 毫升)和二氧六環(5 毫升)中，加入甲醇鈉(2.8 克，52.5 毫莫耳)，然後微波加熱到 140 攝氏度攪拌 40 分鐘。冷卻至室溫後，反應液加水淬滅，水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機

相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×1 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 940 毫克 4-甲氧基-1*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶(**19-2**)。

【0438】 MS (ESI) M/Z: 149.1 [M+H]⁺。

【0439】 步驟 B：將 4-甲氧基-1*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶(200 毫克，1.35 毫莫耳)溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 毫升)，冰浴下加入 60% 氫化鈉(100 毫克，2.70 毫莫耳)，反應液室溫攪拌 30 分鐘。然後滴加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(390 毫克，1.6 毫莫耳)，滴畢，反應液於室溫攪拌過夜。反應液傾入水(10 毫升)中，室溫下攪拌 30 分鐘。然後水相用檸檬酸中和至 pH 6~7，水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 180 毫克 1-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)乙基)-4-甲氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶(**19-3**)，直接用於下步反應。

【0440】 MS (ESI) M/Z: 307.4 [M+H]⁺。

【0441】 步驟 C：將 1-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)乙基)-4-甲氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶(180 毫克，0.59 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(5 毫升)，冰水浴下加入三水合四丁基氟化銨(280 毫克，0.88 毫莫耳)，然後室溫下攪拌 2 小時。反應液加水淬滅後，用乙酸乙

酯(50 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，得到 180 毫克 2-(4-甲氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)乙-1-醇(**19-4**)。

【0442】 MS (ESI) M/Z: 192.9 [M+H]⁺。

【0443】 步驟 D：將 2-(4-甲氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)乙-1-醇(100 毫克，0.52 毫莫耳)溶於乙腈(3 毫升)中，並加入丙烯酸甲酯(67 毫克，0.78 毫莫耳)和碳酸銨(500 毫克，1.56 毫莫耳)，反應液室溫攪拌過夜。加水淬滅後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 95 毫克 3-(2-(4-甲氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)乙氧基)丙酸甲酯(**19-5**)，直接用於下步反應。

【0444】 MS (ESI) M/Z: 279.1 [M+H]⁺。

【0445】 步驟 E：在室溫下，將 3-(2-(4-甲氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)乙氧基)丙酸甲酯(50 毫克，0.18 微莫耳)溶於冰乙酸(2 毫升)中加入 48% 氫溴酸水溶液(3 毫升)。反應液加熱到 95 攝氏度攪拌過夜。冷卻至室溫後，反應液減壓濃縮。所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 30 毫克 3-(2-(4-氧代-4,5-二氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)乙氧基)丙酸(**19-6**)，直接用於下步反應。

【0446】 MS (ESI) M/Z: 251.1 [M+H]⁺。

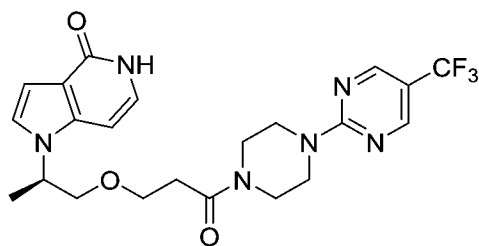
【0447】 步驟 F：在室溫下，將 3-(2-(4-氧代-4,5-二氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)乙氧基)丙酸(30 毫克，0.12 毫莫耳)溶於二氯甲烷(3 毫升)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(34 毫克，0.14 毫莫耳)，HATU(55 毫克，0.14 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(50 毫克，0.36 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時後，用稀鹽酸調節 pH 至 5~6，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 9 毫克 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶-4-酮(化合物 **19**)。

【0448】 MS (ESI) M/Z: 465.4 [M+H]⁺。

【0449】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.30 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 4H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

【0450】 實施例 20

【0451】 (*R*)-1-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶-4-酮



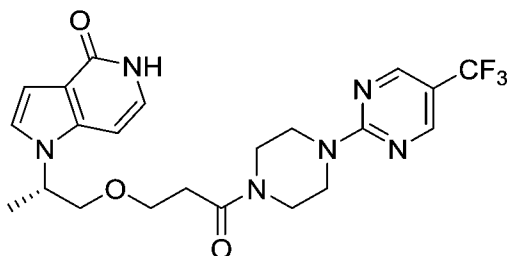
【0452】以 4-甲氧基-1*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶(**19-2**)代替 5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(**16-6**)為原料，製備方法參考實施例 **16** 和實施例 **19**。

【0453】MS (ESI) M/Z : 479.4 $[M+H]^+$ 。

【0454】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 4H), 3.72 - 3.55 (m, 4H), 3.55 - 3.42 (m, 4H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0455】實施例 21

【0456】(*S*)-1-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶-4-酮



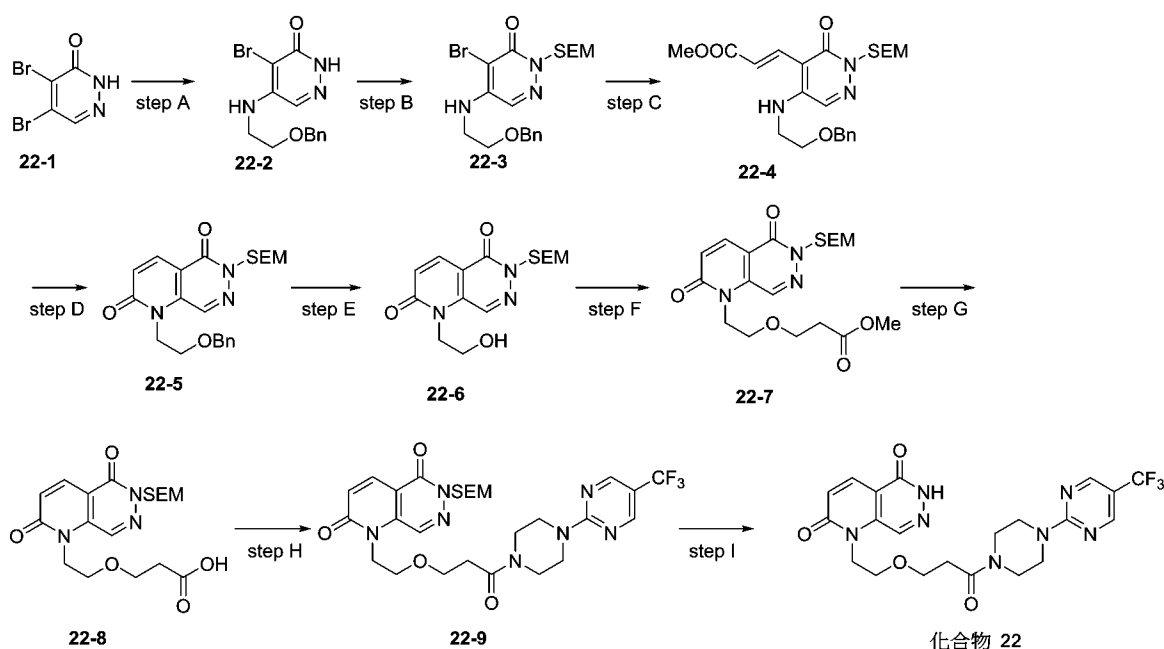
【0457】以 4-甲氧基-1*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶(**19-2**)代替 5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4*H*-吡咯[2,3-*d*]噻嗪-4-酮(**16-6**)為原料，製備方法參考實施例 **16** 和實施例 **19**。

【0458】 MS (ESI) M/Z: 479.3 [M+H]⁺。

【0459】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.71 - 3.54 (m, 4H), 3.54 - 3.42 (m, 4H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

【0460】 實施例 22

【0461】 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-2, 5(1*H*, 6*H*)-二酮



【0462】 步驟 A：將 4,5-二溴噻嗪-3-酮(2.0 克，7.9 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(15 毫升)中，加入 *N,N*-二異丙基乙胺(2.0 克，15.8 毫莫耳)和苄氧乙胺(1.8 克，11.8 毫莫耳)，然後微波加熱到 125 攝氏度攪拌 40 分鐘。冷卻至室溫後，反應液加水淬滅，水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽

和食鹽水(30 毫升×1 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 1.2 克 5-((2-(苄氧基)乙基)胺基)-4-溴吡嗪-3(2H)-酮(22-2)。

【0463】 MS (ESI) M/Z: 325.7 [M+H]⁺。

【0464】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.50 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 4H)。

【0465】 步驟 B: 將 5-((2-(苄氧基)乙基)胺基)-4-溴吡嗪-3(2H)-酮(1.0 克, 3.1 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(10 毫升)，冰浴下加入 60% 氫化鈉(250 毫克, 6.2 毫莫耳)，反應液室溫攪拌 30 分鐘。然後滴加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(1.0 克, 6.2 毫莫耳)，滴畢，反應液於室溫攪拌 3 小時。反應液傾入水(10 毫升)中，室溫下攪拌 30 分鐘。然後水相用檸檬酸中和 pH 至 6~7，水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(20 毫升×2 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 320 毫克 5-((2-(苄氧基)乙基)胺基)-4-溴-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)噻嗪-3(2H)-酮(22-3)。

【0466】 MS (ESI) M/Z: 455.9 [M+H]⁺。

【0467】步驟 C：將 5-((2-(苄氧基)乙基)胺基)-4-溴-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)噻嗪-3(2*H*)-酮(200 毫克，0.44 毫莫耳)溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 毫升)，加入丙烯酸甲酯(76 毫克，0.88 毫莫耳)、三乙胺(89 毫克，0.88 毫莫耳)和 Xphos-Pd(G2)(催化量)，氮氣除氧置換後，微波加熱到 120 攝氏度攪拌 40 分鐘。冷卻至室溫後，反應液加水淬滅後，用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 170 毫克 (*E*)-3-(5-((2-(苄氧基)乙基)胺基)-3-氧代-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫噻嗪-4-基)丙烯酸甲酯(**22-4**)。

【0468】MS (ESI) M/Z: 460.3 [M+H]⁺。

【0469】步驟 D：將 (*E*)-3-(5-((2-(苄氧基)乙基)胺基)-3-氧代-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫噻嗪-4-基)丙烯酸甲酯(170 毫克，0.37 毫莫耳)溶於甲醇(5 毫升)，加入甲醇鈉(40 毫克，0.75 毫莫耳)，然後加熱到 70 攝氏度攪拌 2 小時。反應液加水淬滅後，用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，得到 120 毫克 1-(2-(苄氧基)乙基)-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-2,5(1*H*，6*H*)-二酮(**22-5**)。

【0470】MS (ESI) M/Z: 428.3 [M+H]⁺。

【0471】步驟 E：將 1-(2-(苄氧基)乙基)-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(340 毫克, 0.79 毫莫耳)溶於甲醇(10 毫升), 然後加入鈀碳(催化量), 氫氣置換後, 在室溫下攪拌 4~5 小時。反應液過濾後減壓濃縮, 得到 230 毫克 1-(2-羥乙基)-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(**22-6**)。

【0472】MS (ESI) M/Z: 338.1 [M+H]⁺。

【0473】步驟 F：將 1-(2-羥乙基)-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(180 毫克, 0.54 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升), 加入丙烯酸甲酯(230 毫克, 2.67 毫莫耳)和碳酸銫(525 毫克, 1.60 毫莫耳), 然後室溫下攪拌過夜。反應液加水淬滅後, 用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後減壓濃縮, 所得殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 56 毫克 3-(2-(2,5-二氧基-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸甲酯(**22-7**)。

【0474】MS (ESI) M/Z: 446.3 [M+Na]⁺。

【0475】步驟 G：將 3-(2-(2,5-二氧基-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸甲酯(56 毫克, 0.13 毫莫耳)溶於甲醇(2 毫升)和水(2 毫升), 加入氫

氧化鈉(10 毫克，0.26 毫莫耳)，然後室溫下攪拌 2 小時。反應液加水淬滅後，用稀鹽酸酸化到 pH 2~3 後，用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，得到 38 毫克 3-(2-(2,5-二氧基-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸(**22-8**)，粗品直接進行下一步反應。

【0476】步驟 H：將 3-(2-(2,5-二氧基-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶并[3,2-*d*]噻嗪-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸(36 毫克，88 微莫耳)溶於二氯甲烷(3 毫升)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 毫升)中。隨後，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(23 毫克，97 微莫耳)，HATU(100 毫克，97 微莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(50 毫克，0.36 毫莫耳)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。反應液用稀鹽酸調節 pH 至 5~6 後，用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮，得到 80 毫克 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-2,5(1*H*，6*H*)-二酮(**22-9**)，粗品直接進行下一步反應。

【0477】MS (ESI) M/Z: 646.2 [M+Na]⁺。

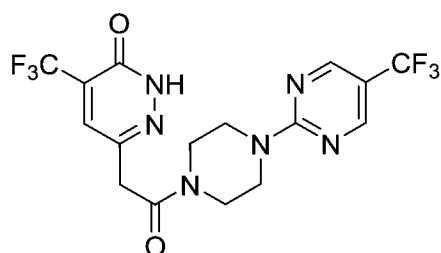
【0478】 步驟 I: 在室溫下，將 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-6-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶并[3,2-*d*]噻嗪-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(80 毫克, 88 微莫耳) 溶於二氯甲烷(1 毫升)中，隨後加入三氟乙酸(1 毫升)。反應液在室溫下繼續攪拌 2 小時。減壓濃縮，殘餘物經製備型高效液相色譜純化得到 5.5 毫克 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)吡啶并[2,3-*d*]噻嗪-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(化合物 **22**)。

【0479】 MS (ESI) M/Z: 494.1 [M+H]⁺。

【0480】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 3.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 2H)。

【0481】 實施例 23

【0482】 6-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)噻嗪-3(2*H*)-酮



【0483】 以中間體 **1C** 代替 **1A**，製備方法參考實施例 **1**。

毫莫耳)，以及四正丁基硫酸氫銨(116.4 毫克, 0.34 毫莫耳)。加畢，反應體系在 80 °C 下攪拌 0.5 小時至原料消失。降至室溫，過濾，濾餅用乙酸乙酯(50 毫升 x 3 次)洗滌，有機相減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 801 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸第三丁酯 (**25-2**)。

【0496】 MS (ESI) M/Z: 304.1 [M+H]⁺。

【0497】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

【0498】 步驟 B：將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸第三丁酯(801 毫克, 2.64 毫莫耳)溶解在甲醇(15 毫升)中，再加入 Pd/C (80 毫克)，用氫氣置換三次，室溫下反應 0.5 小時至原料消失。過濾，乙酸乙酯(10 毫升 x 3 次)洗滌，有機相減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 403.1 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙酸第三丁酯(**25-3**)。

【0499】 MS (ESI) M/Z: 306.2 [M+H]⁺。

【0500】 步驟 C：將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙酸第三丁酯(403.1 毫克, 1.32 毫莫耳)以及四氫呋喃(10 毫升)加入乾燥的，氫氣置換過的 100 毫升的三頸瓶中，降溫至 0 °C，緩慢向體系中滴加四氫鋰鋁的四氫呋喃溶液(1.2 毫升, 2.5 莫耳/升)；加

畢，升至室溫反應 1 小時。向體系中加入乙酸乙酯(50 毫升)，再降溫至 0℃，緩慢向體系中滴加水(10 毫升)，水相用乙酸乙酯(10 毫升 x 3 次)萃取，有機相減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 161.6 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-1-醇(25-4)。

【0501】MS (ESI) M/Z: 236.2 [M+H]⁺。

【0502】步驟 D：將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-1-醇(161.6 毫克, 0.69 毫莫耳)溶解在 DMF(10 毫升)中，再依次加入二(對硝基苯)碳酸酯(312.6 毫克, 1.03 毫莫耳)，三乙胺(138.6 毫克, 1.37 毫莫耳)，體系在室溫下反應 1 小時至原料消失。向體系中加入乙酸乙酯(150 毫升)，再用水(10 毫升 x 5 次)萃取，有機相減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 326.9 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基(4-硝基苯基)碳酸酯(25-5)。

【0503】MS (ESI) M/Z: 401.0 [M+H]⁺。

【0504】步驟 E：將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基(4-硝基苯基)碳酸酯(326.9 毫克, 0.69 毫莫耳)溶解在 1, 4-二氧六環(5 毫升)中，再在室溫下緩慢滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(3.45 毫升, 1 莫耳/升)，加畢，室溫下反應 3 小時至原料消失。向反應體系中加入飽和碳酸氫鈉水溶液(10 毫升)淬滅反應，再用

乙酸乙酯(50 毫升 x 3 次)萃取。有機相減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 187.2 毫克 2-(6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基(4-硝基苯基)碳酸酯(25-6)。

【0505】MS (ESI) M/Z: 387.0 [M+H]⁺。

【0506】步驟 F：將 2-(6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基(4-硝基苯基)碳酸酯(187.2 毫克, 0.485 毫莫耳)溶解在 DMF(5 毫升)，再加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(123.8 毫克, 0.534 毫莫耳)，室溫下反應 0.5 小時至原料消失。加入乙酸乙酯(100 毫升)，再用水(10 毫升 x 5 次)洗滌，有機相濃縮，殘餘物用高效液相色譜分離得到 182.1 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯甲酸鹽(化合物 25)。

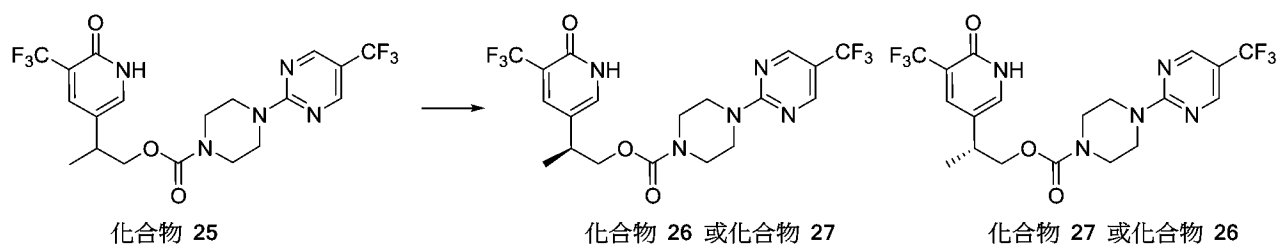
【0507】MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺。

【0508】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.78 - 8.68 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.80 (brs, 4H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0509】實施例 26 和實施例 27

【0510】(S)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽

【0511】 (*R*)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙基
4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0512】 化合物 26：

【0513】 將化合物 25 進行掌性拆分，拆分條件如下：

【0514】 掌性柱：Daicel IG-3 (25*250mm, 10 μm)，溫度：
30 °C，流動相：CO₂/MeOH (0.2% Methanol Ammonia) = 65/35，
流速：100 g/min，壓力：100 bar，檢測波長：214 nm，循環時
間：10 min。滯留時間： $t_R = 0.987$ min，ee 值：100%。絕對構
型未知，化合物 27 的對映異構體。

【0515】 MS (ESI) M/Z: 478.1 [M-H]⁻。

【0516】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0517】 化合物 27：

【0518】 將化合物 25 進行掌性拆分，拆分條件如下：

【0519】 掌性柱：Daicel IG-3 (25*250mm, 10 μm)，溫度：30
°C，流動相：CO₂/MeOH (0.2% Methanol Ammonia) = 65/35，

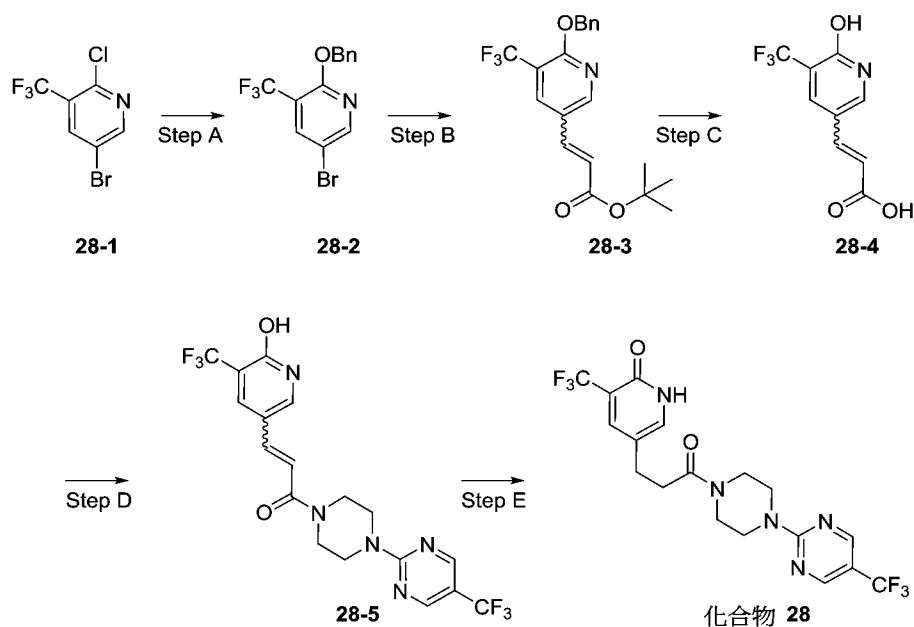
流速：100 g/min，壓力：100 bar，檢測波長：214 nm，循環時間：10 min。滯留時間： $t_R = 1.718$ min，ee 值：100%。絕對構型未知，化合物 **26** 的對映異構體。

【0520】MS (ESI) M/Z: 478.2 [M-H]⁻。

【0521】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.45 - 3.40 (m, 4H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0522】實施例 28

【0523】5-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



【0524】步驟 A：在三口瓶中加入鈉氫(15 克，57.6 毫莫耳)，置換氫氣後在冰浴下加入 *N,N*-二甲基甲醯胺(100 毫升)，然後在冰浴下向上述溶液中緩慢加入苄醇(7.8 克，72.1 毫莫耳)，該溶液在

第 136 頁，共 303 頁(發明說明書)

冰浴下攪拌 30 分鐘，加入 5-溴-2-氯-3-(三氟甲基)吡啶(15 克，57.6 毫莫耳)的 *N,N*-二甲基甲醯胺(20 毫升)溶液，反應在室溫下攪拌過夜。加水(200 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(80 毫升×2 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(60 毫升×1 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到化合物 2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶(12.0 克，白色固體，收率 62.6 %)。

【0525】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 5H), 5.50 (s, 2H)。

【0526】**步驟 B**：氮氣保護條件下在密封罐中，將化合物 2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶 (200 毫克, 0.60 毫莫耳)，丙烯酸第三丁酯 (92 毫克, 0.72 毫莫耳)，醋酸鈹 (13 毫克, 0.06 毫莫耳)，*N,N*-二異丙基乙胺(154 毫克，1.2 毫莫耳)溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (2 毫升)中。反應液加熱至 100°C 攪拌過夜。冷卻至室溫後，將反應液減壓濃縮，並用乙酸乙酯(3 x 10 毫升)萃取。合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(10 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 142 毫克 3-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸第三丁酯(**28-3**)。

【0527】MS (ESI) *M/Z*: 380.0 [*M+H*]⁺。

【0528】步驟 C：在室溫下，將化合物 3-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸第三丁酯(142 毫克，0.37 毫莫耳)溶於二氯甲烷(2 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入三氟乙酸(1 毫升)。反應液在室溫下攪拌 2 小時。減壓濃縮，得到化合物 86 毫克 3-(6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸(**28-4**)。

【0529】MS (ESI) M/Z: 234.0 [M+H]⁺。

【0530】步驟 D：在室溫下，將化合物 3-(6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸(86 毫克，0.37 毫莫耳)溶於 *N, N*-二甲基甲醯胺(1 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(127 毫克，0.55 毫莫耳)、HATU(210 毫克，0.55 毫莫耳)和 *N, N*-二異丙基乙胺(143 毫克，1.11 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 2 小時。向反應液中加入水(20 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用水(10 毫升×3 次)飽和食鹽水(10 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 119 毫克 3-(6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**28-5**)。

【0531】MS (ESI) M/Z: 448.0 [M+H]⁺。

【0532】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.64 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.45

(d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 6H), 3.73 - 3.62 (m, 2H)。

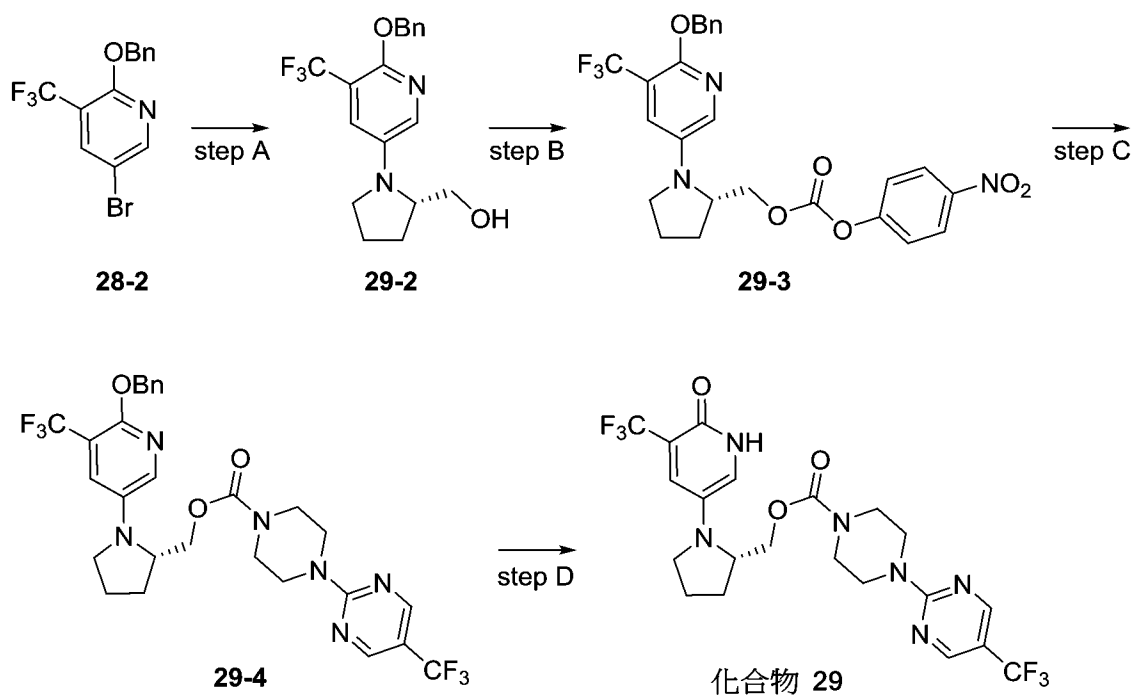
【0533】步驟 E：將化合物 3-(6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(100 毫克, 0.22 毫莫耳)溶於甲醇(3 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入 10% 鈰碳(濕基, 20 毫克)。反應體系用氫氣置換 3 次後，在室溫下攪拌 1 小時。反應液通過矽藻土過濾，濾餅用甲醇(10 毫升×3 次)洗滌，所得殘留物經製備型高效液相色譜純化得到 40 毫克 5-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮 (化合物 **28**)。

【0534】MS (ESI) M/Z: 450.0 [M+H]⁺。

【0535】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.91 - 3.70 (m, 4H), 3.63 - 3.48 (m, 4H), 2.64 (s, 4H)。

【0536】實施例 29

【0537】(S)-(1-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0538】 步驟 A： 在三口瓶中加入碘化亞銅(28 毫克，0.15 毫莫耳)，L-脯胺酸(20 毫克，0.18 毫莫耳)，2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶(1.0 克，3 毫莫耳)，(S)-吡咯烷-2-基甲醇(364 毫克，1.8 毫莫耳)和二甲基亞砷(10 mL)，置換氮氣後加熱至 90 攝氏度攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，加水(200 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(80 毫升×2 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(60 毫升×1 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 200 毫克(S)-(1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇(29-2)。

【0539】 MS (ESI) M/Z: 353.0 [M+H]⁺。

【0540】 步驟 B： 將(S)-(1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇(150 毫克，0.43 毫莫耳)，二(對硝基苯)碳酸酯

(259 毫克, 0.85 毫莫耳), 二異丙基乙胺(109 毫克, 0.85 毫莫耳) 溶解於 *N,N*-二甲基乙醯胺溶液中 (5 毫升) 中。反應液室溫攪拌 3 小時。向反應液中加入水(200 毫升)淬滅, 用乙酸乙酯(3 x 10 毫升)萃取。合併有機相, 有機相先用飽和食鹽水(10 毫升)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 (*S*)-(1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 (4-硝基苯基)碳酸酯(29-3)。

【0541】 MS (ESI) M/Z: 518.0 [M+H]⁺。

【0542】 步驟 C: 在室溫下, 將(*S*)-(1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基(4-硝基苯基)碳酸酯(230 毫克, 0.44 毫莫耳)溶於 DMF (4 毫升)中。隨後, 向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(103 毫克, 0.44 毫莫耳)、和 *N,N*-二異丙基乙胺(114 毫克, 0.88 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 3 小時。向反應液中加入水(20 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 合併有機相, 有機相先用水(10 毫升×3 次)飽和食鹽水(10 毫升)洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 240 毫克(*S*)-(1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽(29-4)。

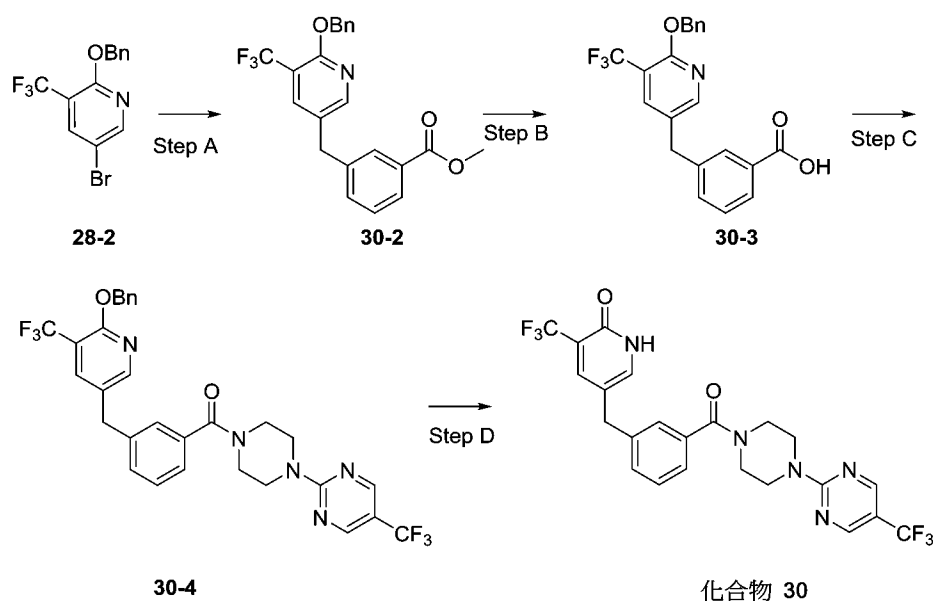
【0543】步驟 D：將(*S*)-(1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽 (100 毫克，0.16 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)中。隨後，在冰浴冷卻下，向上述溶液中加入三氟乙酸(0.5 毫升)。在室溫下攪拌 1 小時。用碳酸氫鈉中和至 pH 8~9，乙酸乙酯萃取，合併有機相。所得殘留物經製備型高效液相色譜純化得到 51 毫克(*S*)-(1-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽 (化合物 **29**)。

【0544】MS (ESI) M/Z: 521.0 [M+H]⁺。

【0545】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 6H), 3.45 (brs, 4H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.02 - 2.82 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 1H)。

【0546】實施例 30

【0547】3-(三氟甲基)-5-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧基)苄基)吡啶-2(1*H*)-酮



【0548】步驟 A: 在三口瓶中加入活化鋅粉(2.0 克, 30.7 毫莫耳), 置換氮氣後在加入四氫呋喃(10 毫升), 然後向上述溶液中緩慢加入三甲基氯矽烷(0.05 mL), 該溶液在室溫下攪拌 45 分鐘, 加入 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(4.4 克, 19.23 毫莫耳), 反應在 75 攝氏度下攪拌 1 小時後冷卻至室溫備用。

【0549】 在另一三口瓶中加入三(二亞苄基丙酮)二鈹(137 毫克, 0.15 毫莫耳), 2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯(86 毫克, 0.18 毫莫耳), 2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶(1.0 克, 3 毫莫耳) 加入四氫呋喃(10.5 mL), 置換氮氣後滴加入上述鋅試劑並加熱至 70 攝氏度攪拌 16 小時。冷卻至室溫, 加水(200 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(80 毫升×2 次)萃取, 合併有機相, 有機相先用飽和食鹽水(60 毫升×1 次)洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後

減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 1.1 克 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯甲酸甲酯(30-2)。

【0550】MS (ESI) M/Z: 402.0 [M+H]⁺。

【0551】步驟 B：將 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯甲酸甲酯 (900 毫克, 2.2 毫莫耳)，溶解於氫氧化鋰(917 毫克, 22 毫莫耳)的水/四氫呋喃溶液 (V/V = 1/1, 30 毫升) 中。反應液加熱至 50°C 攪拌過夜。冷卻至室溫，將溶液調節 pH 至 5~6，並用乙酸乙酯(3 x 10 毫升)萃取。合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(10 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 480 毫克 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯甲酸(30-3)。

【0552】MS (ESI) M/Z: 388.0 [M+H]⁺。

【0553】步驟 C：在室溫下，將 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯甲酸(380 毫克, 0.98 毫莫耳)溶於 DMF (8 毫升) 中。隨後，向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(341 毫克, 1.47 毫莫耳)、HATU(560 毫克, 1.47 毫莫耳)和 *N, N*-二異丙基乙胺(380 毫克, 2.94 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 16 小時。向反應液中加入水(20 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用水(10 毫升×3 次)飽和食鹽水(10 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。

所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 480 毫克 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(30-4)。

【0554】 MS (ESI) M/Z: 602.4 [M+H]⁺。

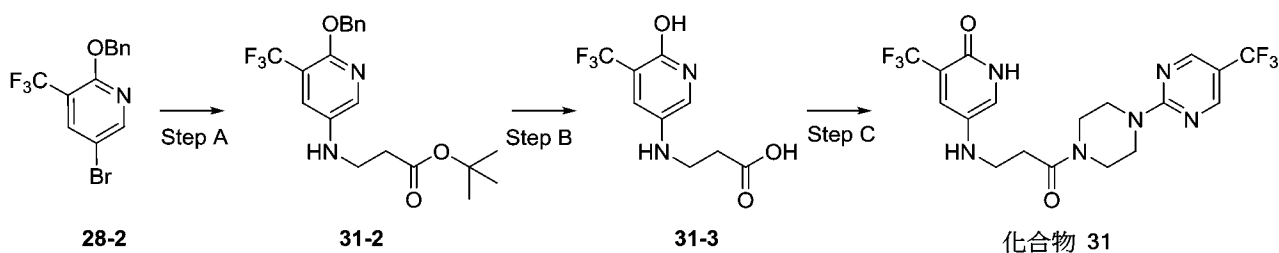
【0555】 步驟 D：將 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(200 毫克，0.33 毫莫耳)溶於甲醇(8 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入 10% 濕鈣碳(176 毫克)。反應體系用氫氣置換 3 次後，在室溫下攪拌 1 小時。反應液通過矽藻土過濾，濾餅用甲醇(10 毫升×3 次)洗滌，所得殘留物經製備型高效液相色譜純化得到 147 毫克 3-(三氟甲基)-5-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(化合物 30)。

【0556】 MS (ESI) M/Z: 512.0 [M+H]⁺。

【0557】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 4.04 - 3.83 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.43 (brs, 2H)。

【0558】 實施例 31

【0559】 5-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



【0560】步驟 A：氮氣保護條件下，將 2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶 (200 毫克, 0.60 毫莫耳)，3-胺基丙酸第三丁酯 (130 毫克, 0.9 毫莫耳)，三(二亞苄基丙酮)二鈣 (55 毫克, 0.06 毫莫耳)，2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯 (57 毫克, 0.12 毫莫耳)，碳酸銻 (390 毫克, 1.2 毫莫耳) 溶解於 1,4-二氧六環 (5 毫升) 中。反應液加熱至 110 °C 攪拌過夜。冷卻至室溫後，反應液減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 117 毫克 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺基)丙酸第三丁酯 (**31-2**)。

【0561】MS (ESI) M/Z: 397.2 [M+H]⁺。

【0562】步驟 B：在室溫下，將 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺基)丙酸第三丁酯 (142 毫克, 0.37 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (2 毫升) 中。隨後，向上述溶液中加入三氟乙酸 (1 毫升)。反應液在室溫下攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮得到 72 毫克 3-((6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺基)丙酸 (**31-3**)。

【0563】MS (ESI) M/Z: 251.0 [M+H]⁺。

【0564】步驟 C：在室溫下，將 3-((6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺基)丙酸 (72 毫克, 0.29 毫莫耳) 溶於 DMF (1 毫升) 中。隨後，

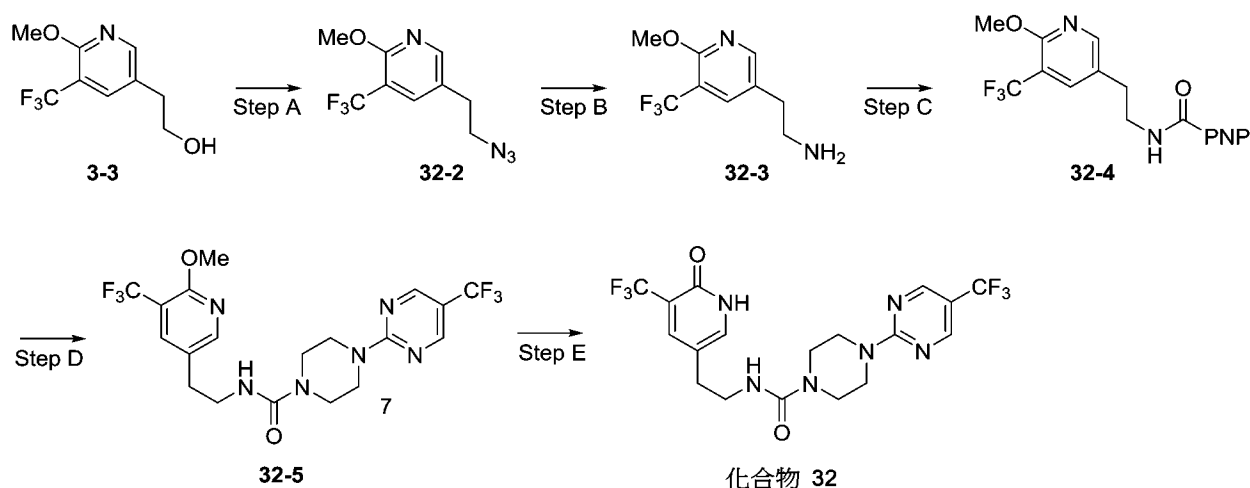
向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(100 毫克，0.43 毫莫耳)、HATU(165 毫克，0.43 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(112 毫克，0.87 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 2 小時，向反應液中加入水(20 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用水(10 毫升×3 次)飽和食鹽水(10 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 20.6 毫克 5-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(化合物 **31**)。

【0565】 MS (ESI) *M/Z*: 465.0 [*M+H*]⁺。

【0566】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.68 (brs, 1H), 8.73 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.11 - 4.90 (m, 1H), 3.95 - 3.72 (m, 4H), 3.62 - 3.50 (m, 4H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H)。

【0567】 實施例 32

【0568】 *N*-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲醯胺



【0569】步驟 A：在室溫下，將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-醇(640 毫克, 2.9 毫莫耳)，疊氮磷酸二苯酯(1.6 克, 5.8 毫莫耳)和 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.32 克, 8.7 毫莫耳)溶於甲苯(8 毫升)中。氮氣置換後，將反應液加熱至 110 °C 攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，將反應液減壓濃縮。混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相依次用水(50 毫升)和飽和食鹽水(50 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 550 毫克 5-(2-疊氮乙基)-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(32-2)。

【0570】MS (ESI) M/Z: 247.1 [M+H]⁺。

【0571】步驟 B：在室溫下，將 5-(2-疊氮乙基)-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶 (100 毫克, 0.41 毫莫耳)溶於四氫呋喃(3 毫升)中。再向其中加入三苯基膦(214.8 毫克, 0.82 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 16 小時。將反應液減壓濃縮。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3

次)萃取。合併有機相，有機相依次用水(30 毫升)和飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 45 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-胺(32-3)。

【0572】 MS (ESI) M/Z: 221.1 [M+H]⁺。

【0573】 步驟 C：在室溫下，將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-胺(110 毫克，0.5 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 毫升)中。再向其中加入二(對硝基苯)碳酸酯(304.2 毫克，1.0 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(129.2 毫克，1.0 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 16 小時。加水(30 毫升)淬滅，混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 120 毫克 4-硝基苯基(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)胺基甲酸酯(32-4)。

【0574】 MS (ESI) M/Z: 386.0 [M+H]⁺。

【0575】 步驟 D：在室溫下，將 4-硝基苯基(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)胺基甲酸酯(120 毫克，0.31 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升)中。再向其中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(143.8 毫克，0.62 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(120.2 毫克，0.93 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 16 小時。加水

(30 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 140 毫克 *N*-(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲醯胺(32-5)。

【0576】MS (ESI) M/Z: 479.0 [M+H]⁺。

【0577】步驟 E：將 *N*-(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲醯胺(90 毫克，0.19 毫莫耳)溶於甲醇(5 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入三甲基碘矽烷(152.0 毫克，0.76 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 16 小時。加水(10 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合併有機相，有機相依次用飽和硫酸鈉水溶液(30 毫升×2 次)和飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘留物經製備型高效液相色譜純化得到 57 毫克 *N*-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲醯胺(化合物 32)。

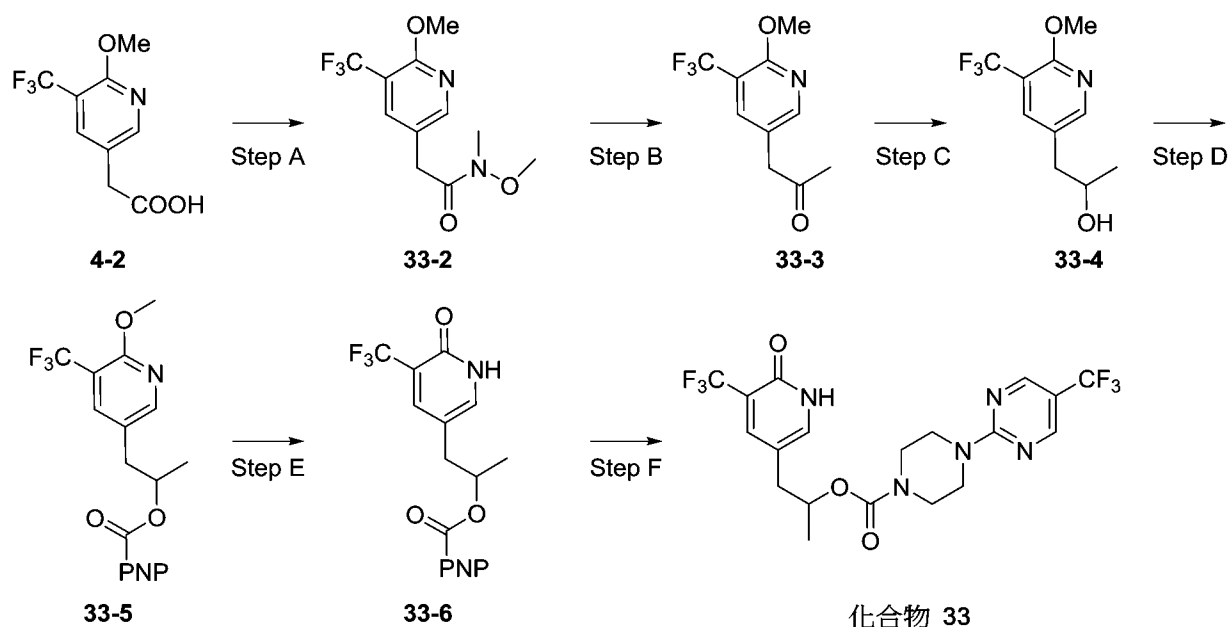
【0578】MS (ESI) M/Z: 465.0 [M+H]⁺。

【0579】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 4H), 3.21 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H)。

第 150 頁，共 303 頁(發明說明書)

【0580】實施例 33

【0581】1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0582】步驟 A：將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸 (1.1 克, 4.68 毫莫耳)、二甲脛胺鹽酸鹽 (428 毫克, 7.02 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (983 毫克, 5.14 毫莫耳)、1-脛基苯并三唑 (695 毫克, 5.14 毫莫耳) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中。隨後，向上述溶液中加入 *N*-甲基嗎啶 (1.41 克, 14.0 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 5 小時。加水 (50 毫升)，混合液用乙酸乙酯 (50 毫升×3 次) 萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水 (40 毫升×1 次) 洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。殘餘物用矽膠柱層析純化得到 1.3 克 *N*-甲氧基-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-甲基乙醯胺 (33-2)。

【0583】 MS (ESI) M/Z: 279.0 [M+H]⁺。

【0584】 步驟 B：將 *N*-甲氧基-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-甲基乙醯胺(1.1 克, 3.95 毫莫耳)溶於四氫呋喃(10 毫升)中。隨後，冰浴冷卻下，下向上述溶液中加入甲基格氏試劑(11.8 毫升, 11.8 毫莫耳)。在冰浴下攪拌 2 小時。加飽和氯化銨(50 毫升)淬滅，混合液用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(40 毫升×1 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 900 毫克 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-酮(33-3)。

【0585】 MS (ESI) M/Z: 234.0 [M+H]⁺。

【0586】 步驟 C：將 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-酮(800 毫克, 3.4 毫莫耳)溶於甲醇(10 毫升)中。隨後，冰浴冷卻下，向上述溶液中加入硼氫化鈉(194 毫克, 5.1 毫莫耳)。在室溫下攪拌 3 小時。加飽和碳酸氫鈉(50 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(40 毫升×1 次)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 800 毫克 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇(33-4)。

【0587】 MS (ESI) M/Z: 236.0 [M+H]⁺。

【0588】步驟 D：在室溫下，將 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇(760 毫克，3.23 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 毫升)中。再向其中加入二(對硝基苯)碳酸酯(1.96 克，6.46 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(834 毫克，6.46 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 6 小時。加水(30 毫升)淬滅反應，混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 1 克 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-基(4-硝基苯基)碳酸酯(**33-5**)。

【0589】MS (ESI) M/Z: 401.0 [M+H]⁺。

【0590】步驟 E：將 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-基(4-硝基苯基)碳酸酯(1 克，2.5 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入三甲基碘矽烷(1 毫升)。反應液在室溫下攪拌 3 小時。加水(30 毫升)淬滅，混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 900 毫克 1-(6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-基(4-硝基苯基)碳酸酯(**33-6**)。

【0591】MS (ESI) M/Z: 387.0 [M+H]⁺。

【0592】 步驟 F：在室溫下，將 1-(6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-基(4-硝基苯基)碳酸酯(600 毫克，1.55 毫莫耳)溶於 *N, N*-二甲基甲醯胺(15 毫升)中。再向其中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(360 毫克，1.5 毫莫耳)和 *N, N*-二異丙基乙胺(400 毫克，3.05 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 16 小時。加水(30 毫升)淬滅，混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘留物經製備型高效液相色譜純化得到 600 毫克 1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽 (化合物 **33**)。

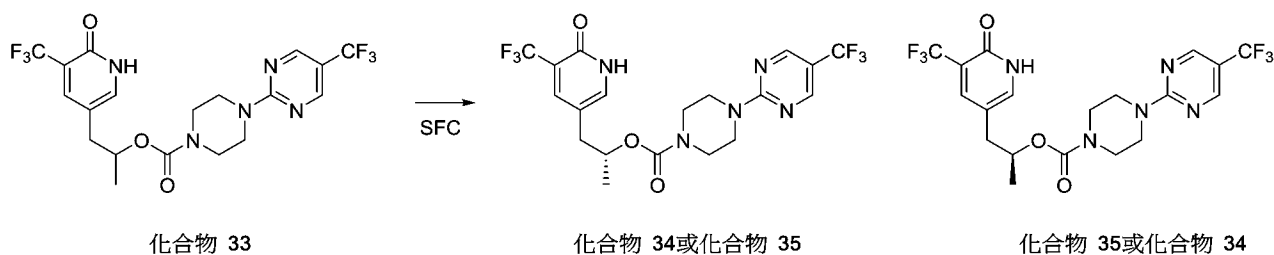
【0593】 MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺。

【0594】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.96 - 4.73 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.44 (brs, 4H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0595】 實施例 34 和實施例 35

【0596】 (*R*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽

【0597】 (*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0598】將化合物 **33** 經掌性色譜柱製備分離(分離柱: OD-H (250mm*30mm, 5 μm); 流動相: CO₂: (0.1% 胺水乙醇溶液) = 60 : 40, 流速: 50 毫升/分鐘, 壓力: 100 bar, 檢測波長: 220nm 得到。

【0599】化合物 **34** :

【0600】分析條件: OD-H (0.46 cm I.D.*5 cm L); CO₂: (0.05% 二乙胺乙醇溶液) = 70 : 30, 流速: 2.5 毫升/分鐘, 檢測波長: 254nm; 滯留時間: 1.132 min; ee: 100%; 絕對構型未知, 化合物 **35** 的對映異構體。

【0601】MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺。

【0602】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.92 - 4.73 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0603】化合物 **35**:

【0604】分析條件: OD-H (0.46 cm I.D.*5 cm L); CO₂: (0.05% 二乙胺乙醇溶液) = 70 : 30, 流速: 2.5 毫升/分鐘, 檢測波長:

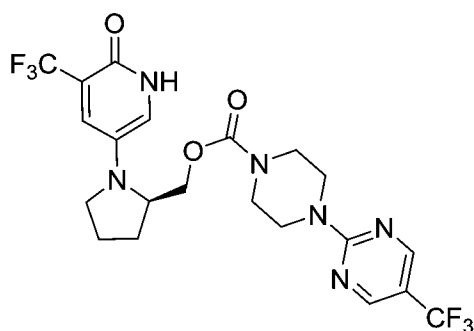
254nm；滯留時間：1.709 min；ee: 100%；絕對構型未知，化合物 **34** 的對映異構體。

【0605】MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺。

【0606】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.74 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0607】實施例 36

【0608】(*R*)-(1-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0609】以(*R*)-吡咯烷-2-基甲醇代替(*S*)-吡咯烷-2-基甲醇為原料，製備方法參考實施例 **29**。

【0610】MS (ESI) M/Z: 521.0 [M+H]⁺。

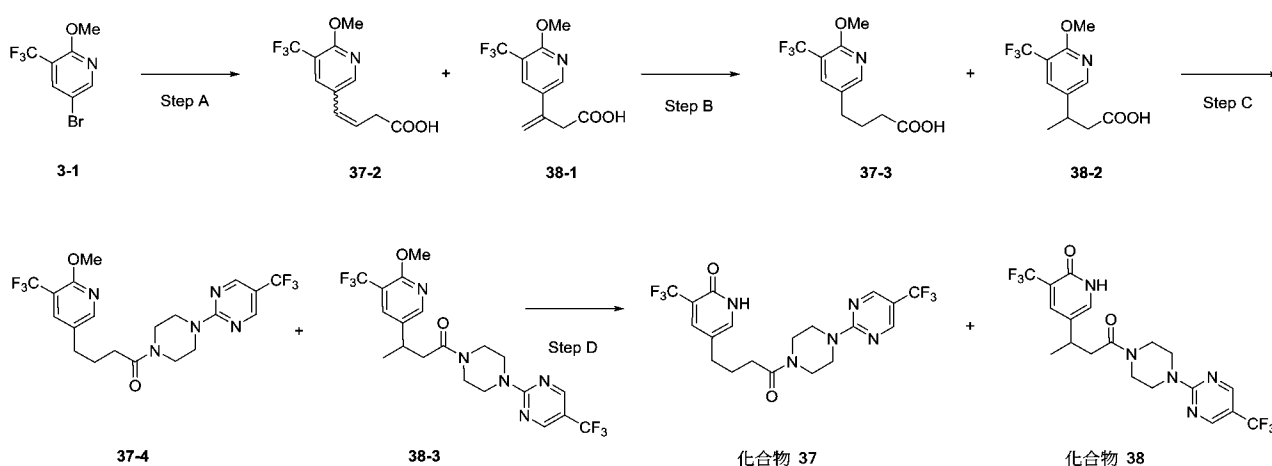
【0611】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.82 (brs, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 6H), 3.45 (brs, 4H), 3.40 - 3.33 (m,

1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H)。

【0612】 實施例 37 和實施例 38

【0613】 5-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(實施例 37)

【0614】 5-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(實施例 38)



【0615】 步驟 A：將 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(2.56 克, 10 毫莫耳), 丙烯酸甲酯(1.722 克, 20 毫莫耳), 醋酸鈣(112.3 毫克, 0.5 毫莫耳), 三苯基磷(157.4 毫克, 0.6 毫莫耳)和三乙胺(2.024 克, 20 毫莫耳)溶於 1, 4-二氧六環(50 毫升), 封管加熱至 110 °C 反應過夜。向反應體系中加入 1N 鹽酸調 pH 至 5-6, 再用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 有機相減壓濃縮, 所得殘餘物用製備型高效液相色譜純化得到 905 毫克 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)

吡啶-3-基)丁-3-烯酸(**37-2**)和 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁-3-烯酸(**38-1**)的混合物。

【0616】 MS (ESI) M/Z: 262.2 [M+H]⁺。

【0617】 步驟 B： 將 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁-3-烯酸和 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁-3-烯酸的混合物 (905 毫克, 3.46 毫莫耳)溶解在甲醇(15 毫升)中,再加入 Pd/C (90 毫克), H₂ 置換三次,室溫下反應 2 小時。過濾,濾餅用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)洗滌,有機相減壓濃縮,所得殘餘物矽膠柱層析純化得到 220 毫克 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁酸(**37-3**)和 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁酸(**38-2**)混合物。

【0618】 MS (ESI) M/Z: 264.0 [M+H]⁺。

【0619】 步驟 C： 在室溫下,將 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁酸和 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁酸混合物 (220 毫克, 0.83 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (3 毫升)中,隨後向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(194.0 毫克, 0.84 毫莫耳), HATU(319.4 毫克, 0.84 毫莫耳)和三乙胺 (429.7 毫克, 4.2 毫莫耳),室溫下反應 0.5 小時。向反應體系加入乙酸乙酯(100 毫升),再用水(10 毫升×5 次)洗滌,有機相濃縮,所得殘餘物用矽膠柱層析純化分別得到 200 毫克 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-

基)丁酮(**37-4**)和 100 毫克 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁酮(**38-3**)。

【0620】MS (ESI) M/Z: 478.2 [M+H]⁺。

【0621】化合物 **37-4**:

【0622】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (brs, 4H), 3.72 (brs, 2H), 3.52 (brs, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H)。

【0623】化合物 **38-3**:

【0624】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 2H), 8.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 3H), 2.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0625】步驟 **D**：將 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁酮(100 毫克，0.21 毫莫耳)和 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁酮(100 毫克，0.21 毫莫耳)分別溶解在 1,4-二氧六環(5 毫升)中，再在室溫下分別緩慢滴加三溴化硼(3.45 毫升，1 莫耳/升)，加畢，室溫下反應 3 小時。向反應體系中分別加入飽和碳酸氫鈉水溶液(10 毫升)淬滅反應，再分別用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，有機相減壓濃縮，

所得殘餘物用製備型高效液相色譜純化，減壓凍乾，分別得到 17.8 毫克 5-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(化合物 **37**)和 36.1 毫克 5-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(化合物 **38**)。

【0626】 化合物 **37**：

【0627】 MS (ESI) *M/Z*: 464.0 [*M+H*]⁺。

【0628】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 4H), 2.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H)。

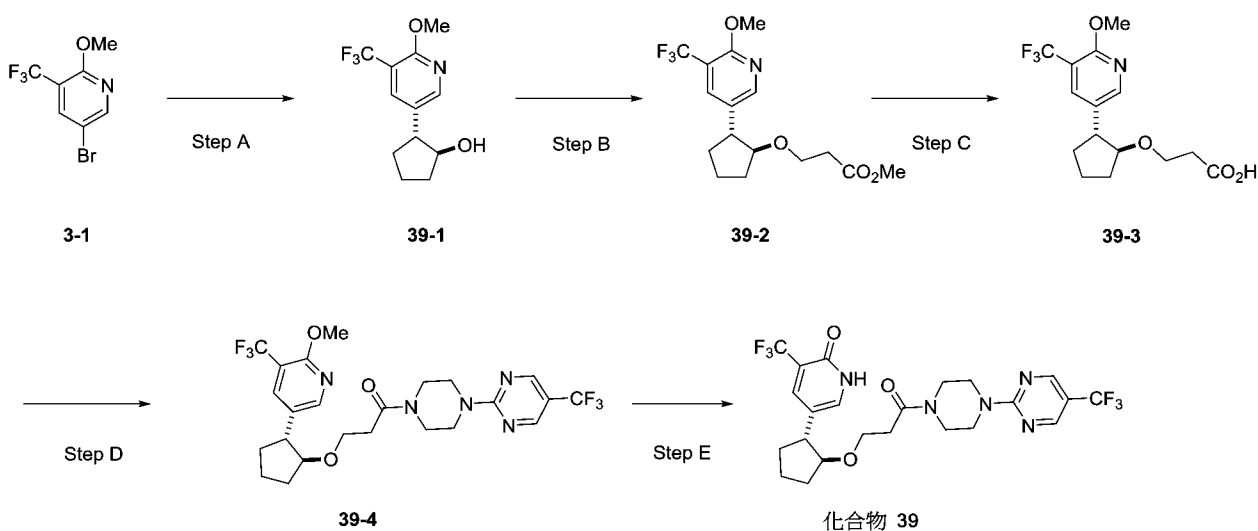
【0629】 化合物 **38**：

【0630】 MS (ESI) *M/Z*: 464.0 [*M+H*]⁺。

【0631】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.68 (m, 4H), 3.63 - 3.46 (m, 4H), 3.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

【0632】 實施例 **39**

【0633】 5-((1*R*, 2*S*)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)環戊基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



【0634】 步驟 A: 將 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(3.85 克, 15 毫莫耳)以及四氫呋喃(50 毫升)加入至乾燥的 100 毫升的三頸瓶中, 降溫至 -78°C , 緩慢向體系中滴加正丁基鋰(9.4 毫升, 15 毫莫耳), 加畢後攪拌 1 小時, 隨後加入三氟化硼乙醚(11.25 毫升, 11.2 毫莫耳)以及氧化環戊烯(736.5 毫克, 7.5 毫莫耳), 繼續在 -78°C 下反應 1 小時。向體系加入水(10 毫升)淬滅反應, 再用乙酸乙酯(20 毫升 \times 3 次)萃取, 有機相減壓濃縮, 所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 1.03 克(1S, 2R)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)環戊烷-1-醇(39-1)。

【0635】 MS (ESI) M/Z: 262.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

【0636】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 - 1.75 (m, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 2H)。

【0637】 步驟 B：將(1*S*，2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)環戊烷-1-醇(261 毫克，1 毫莫耳)以及丙烯酸甲酯(860 毫克，10 毫莫耳)溶解在乾燥的四氫呋喃(10 毫升)中，隨後加入氫化鈉(60%，80 毫克，2 毫莫耳)，室溫下反應 4 小時。向體系加入水(10 毫升)淬滅反應，再用乙酸乙酯(15 毫升×3 次)萃取，有機相減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 138.2 毫克 3-(1*S*，2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊基)氧基丙酸甲酯(39-2)。

【0638】 MS (ESI) M/Z: 348.2 [M+H]⁺。

【0639】 步驟 C：在室溫下，將 3-(1*S*，2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊基)氧基丙酸甲酯(130 毫克，0.375 毫莫耳)溶解在甲醇(2 毫升)和水(1 毫升)中，再將氫氧化鋰(18 毫克，0.75 毫莫耳)加入，室溫下反應 2 小時。加入水(15 毫升)，用乙酸乙酯(15 mL×3 次)萃取，水相加入 1*N* 鹽酸調 pH 至 5-6，再用乙酸乙酯(15 毫升×3 次)萃取，有機相減壓濃縮，所得殘餘物 3-((1*S*，2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊基)氧基)丙酸(39-3)直接用於下步反應。

【0640】 MS (ESI) M/Z: 334.4 [M+H]⁺。

【0641】 步驟 D：在室溫下，將 3-((1*S*，2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊基)氧基)丙酸溶於 *N*，*N*-二甲基甲醯胺 (3

毫升)中，隨後向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(96 毫克，0.413 毫莫耳)，HATU(157 毫克，0.413 毫莫耳)和三乙胺(191.8 毫克，1.875 毫莫耳)，室溫下反應 0.5 小時。向反應體系加入乙酸乙酯(100 毫升)，再用水(10 毫升×5 次)洗滌，有機相濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 159.8 毫克 3-((1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊基)氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮 (39-4)。

【0642】MS (ESI) M/Z: 548.2 [M+H]⁺。

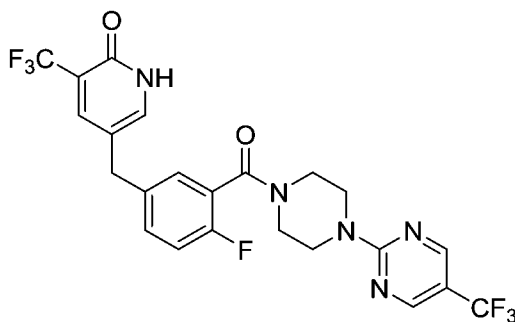
【0643】步驟 E：將 3-((1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊基)氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮(159.8 毫克，0.292 毫莫耳)溶解在乾燥的二氯甲烷中，再緩慢滴加三甲基碘矽烷(116.8 毫克，0.59 毫莫耳)，室溫反應 2 小時，加入飽和硫代硫酸鈉(1 毫升)淬滅反應，再用乙酸乙酯(15 毫升×3 次)萃取，有機相濃縮，所得殘餘物用製備型高效液相色譜純化得到 116.2 毫克 5-((1*R*, 2*S*)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)環戊基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(化合物 39)。

【0644】MS (ESI) M/Z: 534.2 [M+H]⁺。

【0645】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 5H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 5H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.42 (m, 2H)。

【0646】 實施例 40

【0647】 5-(4-氟-3-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



【0648】 以 2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶，5-(溴甲基)-2-氟苯甲酸甲酯為原料，製備方法參考實施例 30。

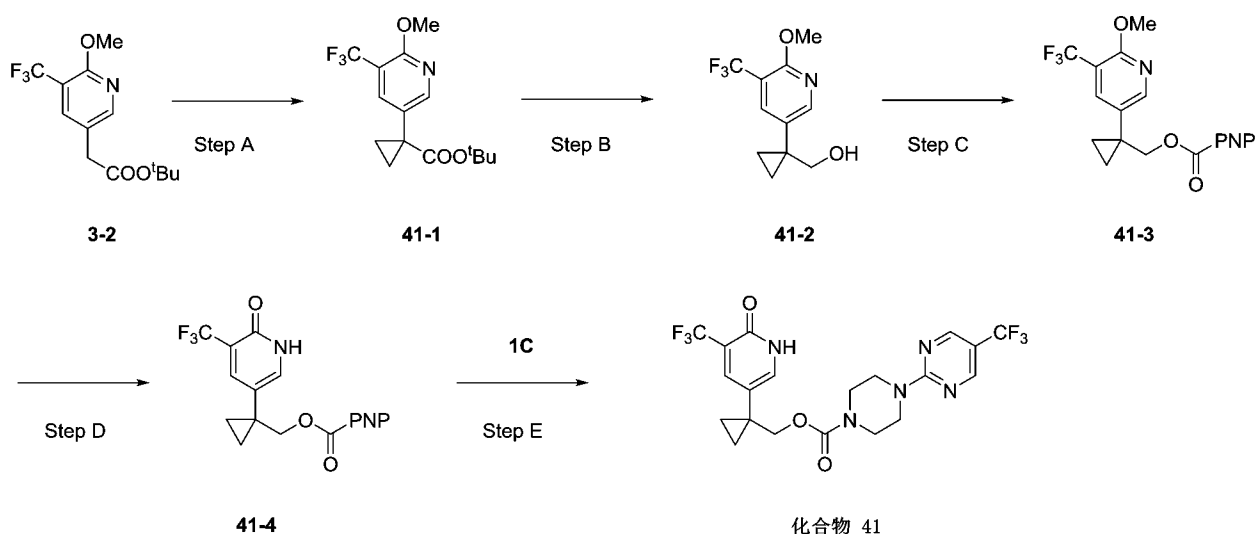
【0649】 MS (ESI) M/Z: 530.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0650】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 6.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H)。

【0651】 實施例 41

【0652】(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)環丙基)

甲基 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0653】步驟 A：將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸第三丁酯(500 毫克，1.71 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(7 毫升)中。冰浴下向上述溶液中加入鈉氫(200.5 毫克，5.1 毫莫耳)，加料完畢繼續攪拌 15 分鐘後加入 1,2-二溴乙烷(317.9 毫克，1.7 毫莫耳)，回復至室溫攪拌 1.5 小時。加水和乙酸乙酯(20 毫升)。分離合併有機相，有機相用飽和食鹽水(40 毫升×1 次)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 220 毫克 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙烷-1-羧酸第三丁酯(41-1)。

【0654】MS (ESI) M/Z : 318.3 $[M+H]^+$ 。

【0655】步驟 B：將 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙烷-1-羧酸第三丁酯(220 毫克，0.75 毫莫耳)溶於四氫呋喃溶液(5

毫升)中，冰浴下加入氫化鋁鋰四氫吡喃溶液(2.5 莫耳/升，0.45 毫升，1.1 毫莫耳)，加料完畢後在冰浴下繼續攪拌 1.5 小時。冰浴下緩慢加入十水合硫酸鈉至反應液無氣泡產生。矽藻土過濾後濾液用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相用飽和食鹽水(40 毫升×1 次)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 100 毫克(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基)甲醇(41-2)。

【0656】MS (ESI) M/Z: 248.1 [M+H]⁺。

【0657】步驟 C：室溫下，將(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基)甲醇(100 毫克，0.4 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 毫升)中，向其中加入二(對硝基苯)碳酸酯(184 毫克，0.6 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(129 毫克，1.0 毫莫耳)，反應液在室溫下攪拌 6 小時。加水(30 毫升)淬滅，乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 100 毫克(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基)2-(4-硝基苯氧基)乙酸甲酯(41-3)。

【0658】MS (ESI) M/Z: 413.2 [M+H]⁺。

【0659】步驟 D：將(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基)2-(4-硝基苯氧基)乙酸甲酯(100 毫克，0.23 毫莫耳)溶於二氯

甲烷(4 毫升)中，然後加入三甲基碘矽烷(0.1 毫升)，加料完畢後室溫下攪拌 3 小時。加水(30 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取，合併有機相後用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 30 毫克(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基)2-(4-硝基苯氧基)乙酸甲酯(41-4)。

【0660】 MS (ESI) M/Z: 399.3 [M+H]⁺。

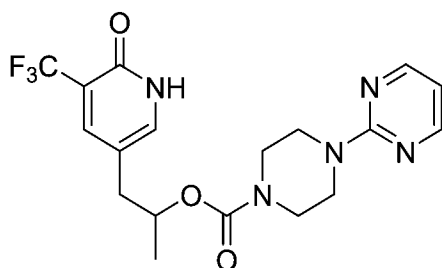
【0661】 步驟 E：將(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基)2-(4-硝基苯氧基)乙酸甲酯(30 毫克，0.07 毫莫耳)溶於 *N, N*-二甲基甲醯胺(3 毫升)中，隨後加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(25 毫克，0.11 毫莫耳)和 *N, N*-二異丙基乙胺(27 毫克，0.21 毫莫耳)，室溫下攪拌 16 小時。加水(20 毫升)淬滅，乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升×1 次)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘留物經製備型高效液相色譜純化得到 1.5 毫克(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1, 6-二氫吡啶-3-基)環丙基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽。

【0662】 MS (ESI) M/Z: 492.0 [M+H]⁺。

【0663】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 4H), 3.45 (s, 4H), 0.88 - 0.81 (m, 4H)。

【0664】 實施例 42

【0665】 1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0666】 以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯嘓啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 33。

【0667】 MS (ESI) M/Z : 412.2 $[M+H]^+$ 。

【0668】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.4H), 2.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.6H), 2.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.6H), 2.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

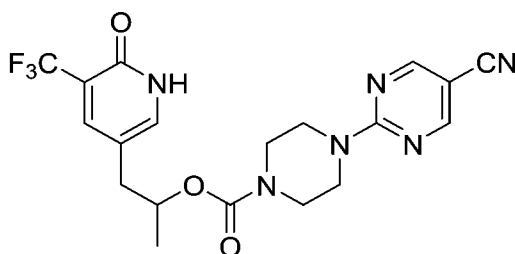
【0669】 實施例 43

【0670】 1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-甲基嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽

【0678】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.55 (s, 6H), 2.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.3H), 2.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.6H), 2.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.6H), 2.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.3H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0679】 實施例 45

【0680】 1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1, 6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-氰基嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



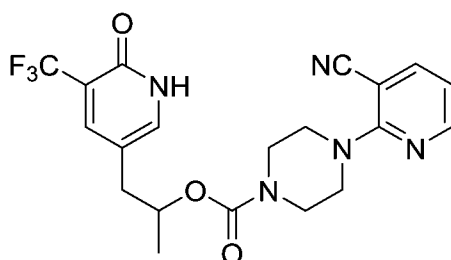
【0681】 以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-氰基嘓啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 33。

【0682】 MS (ESI) M/Z : 437.2 $[M+H]^+$ 。

【0683】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.3H), 2.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.7H), 2.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.7H), 2.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0684】 實施例 46

【0685】 1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1, 6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(3-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



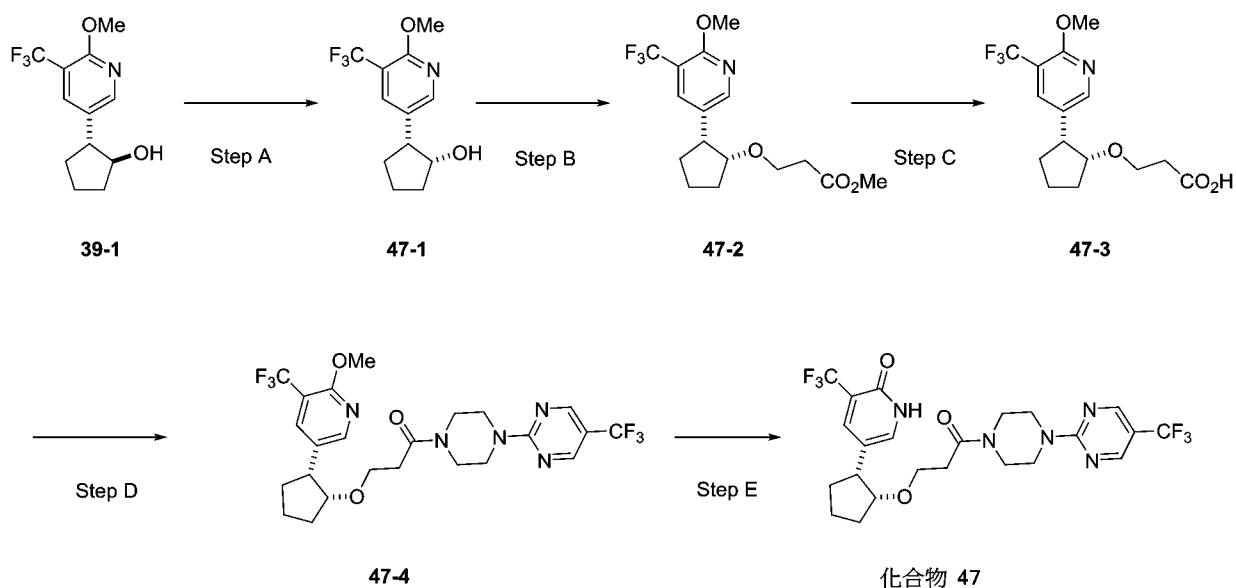
【0686】 以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-3-氰基吡啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 33。

【0687】 MS (ESI) M/Z: 436.2 [M+H]⁺。

【0688】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 3.67 - 3.45 (m, 8H), 2.73 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.3H), 2.70 (d, *J* = 4.3 Hz, 0.7H), 2.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.6H), 2.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0689】 實施例 47

【0690】 5-((1*R*, 2*R*)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)環戊基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



【0691】步驟 A：室溫氮氣保護下，將(1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)環戊烷-1-醇(600 毫克, 2.3 毫莫耳)溶解在四氫呋喃(20 毫升)中，隨後向上述反應液中依次加入三苯基膦(1.27 克, 4.83 毫莫耳)，對硝基苯甲酸(807.1 毫克, 4.83 毫莫耳)以及偶氮二甲酸二乙酯(801.3 毫克, 4.6 毫莫耳)，加畢後升溫至 60 °C 反應 2 小時。向體系加入水(10 毫升)淬滅，乙酸乙酯(15 毫升×3 次)萃取，有機相減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 975.4 毫克中間體(1*R*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊基(4-硝基苯基)碳酸酯。

【0692】將上述所得(1*R*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊基(4-硝基苯基)碳酸酯(975.4 毫克, 2.29 毫莫耳)溶解在甲醇(20 毫升)中，加入氫氧化鈉(146.4 毫克, 3.66 毫莫耳)，室溫下反應 2 小時。向體系加入 1*N* 鹽酸調 pH 至 6-7，乙酸乙酯

(25 mL×3 次)萃取，有機相減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 458.4 毫克(1*R*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)環戊烷-1-醇(47-1)。

【0693】MS (ESI) M/Z: 262.2 [M+H]⁺。

【0694】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 4H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 1H)。

【0695】步驟 B-E：(1*R*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)環戊烷-1-醇代替(1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)環戊烷-1-醇，製備方法參考實施例 39。

【0696】MS (ESI) M/Z: 534.2 [M+H]⁺。

【0697】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 5H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 4H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 4H), 1.69 - 1.53 (m, 2H)。

【0698】實施例 48

【0699】(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽

【0704】步驟 C：將(*S*)-1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-基(4-硝基苯基)碳酸酯(2 克，0.5 毫莫耳)溶於二氯甲烷(4 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入三甲基碘矽烷(0.2 毫升)。反應液在室溫下攪拌 3 小時。加水(30 毫升)淬滅，混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 900 毫克(*S*)-3-(6-氧基)苯基-1-三氟-2-三氟-1-三氟-6-氧基-1-三氟-1-吡啶基碳酸酯(**48-4**)。

【0705】MS (ESI) M/Z: 387.2 [M+H]⁺。

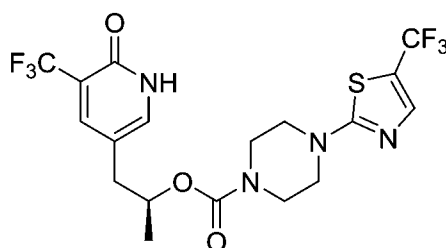
【0706】步驟 D：在室溫下，將(*S*)-3-(6-氧基)苯基-1-三氟-2-三氟-1-三氟-6-氧基-1-三氟-1-吡啶基碳酸酯(200 毫克，0.51 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升)中。再向其中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(180 毫克，0.77 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(0.28 毫升，1.54 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 16 小時。加水(30 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘留物經製備型高效液相色譜純化得到 111 毫克(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽。

【0707】MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺。

【0708】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.96 - 4.73 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0709】 實施例 49

【0710】 (S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



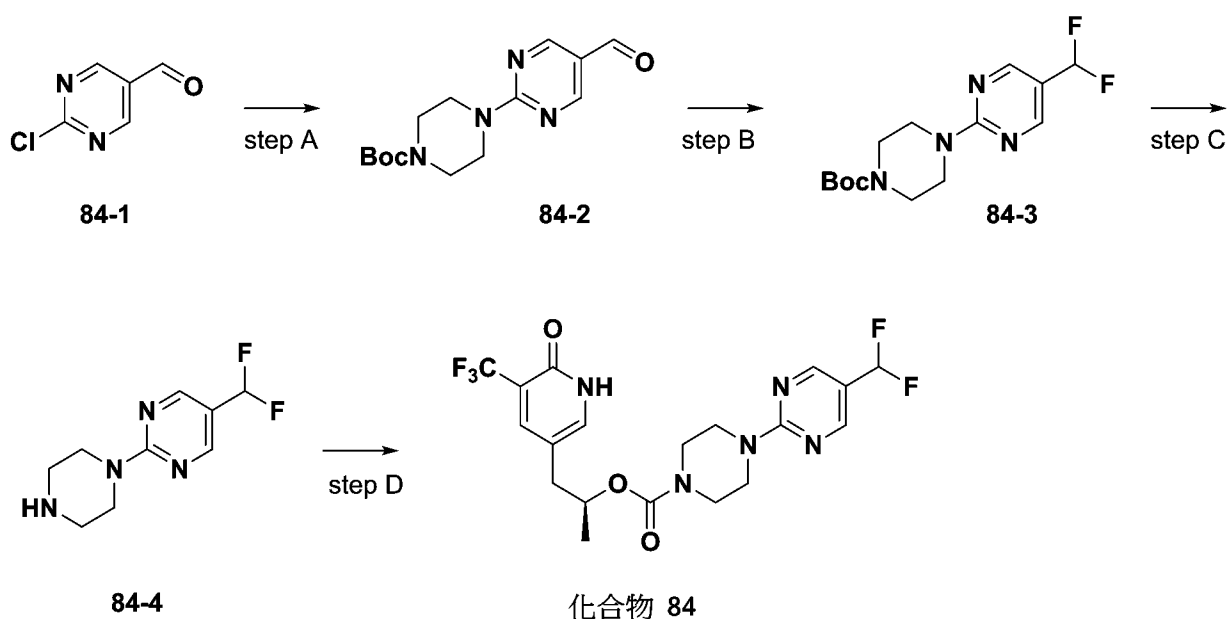
【0711】 以哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)噻唑為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0712】 MS (ESI) M/Z: 485.0 [M+H]⁺。

【0713】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 8H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【0714】 實施例 50

【0715】 (S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0716】步驟 A：在室溫下，將 2-氯嘧啶-5-碳醛(300.0 毫克，2.08 毫莫耳)，溶於 *N*-甲基吡咯烷酮(6 毫升)中。依次加入哌嗪-1-羧酸第三丁酯(387 毫克，2.08 毫莫耳)和碳酸鉀(345 毫克，2.5 毫莫耳)。反應液在 80 攝氏度下攪拌 3 小時。反應液冷卻至室溫，向反應液中加水(25 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(15 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(15 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 136 毫克 4-(5-甲醯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(84-2)。

【0717】MS (ESI) M/Z : 237.0 $[M+H-t-Bu]^+$ 。

【0718】步驟 B：在室溫下，將化合物 4-(5-甲醯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(136 毫克，0.68 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)中。隨後，把反應液降至 0 攝氏度，向上述反應液加入二乙胺基三

氟化硫(0.85 毫升, 3.41 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 16 小時。向反應液中加水(15 毫升)淬滅。混合液用二氯甲烷(5 毫升×3 次)萃取, 合併有機相, 有機相先用飽和食鹽水(10 毫升)洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 122 毫克 4-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(84-3)。

【0719】MS (ESI) M/Z: 264.4 [M+H-*t*-Bu]⁺。

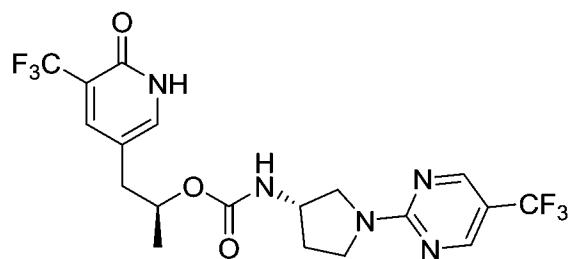
【0720】步驟 C-D: 以 4-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶為原料, 製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0721】MS (ESI) M/Z: 462.0 [M+H]⁺。

【0722】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 55.5 Hz, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.63 (brs, 2H), 3.43 (brs, 4H), 2.72 (dd, *J* = 13.9, 4.5 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 14.1, 7.9 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0723】實施例 51

【0724】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基((S)-1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)胺基甲酸酯



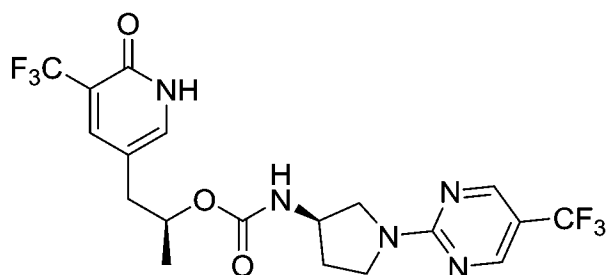
【0725】以(S)-吡咯烷-3-基胺基甲酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0726】MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺。

【0727】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.34 (m, 2H), 4.96 - 4.67 (m, 1H), 4.37 - 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.51 (m, 3H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0728】實施例 52

【0729】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基((R)-1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)胺基甲酸酯



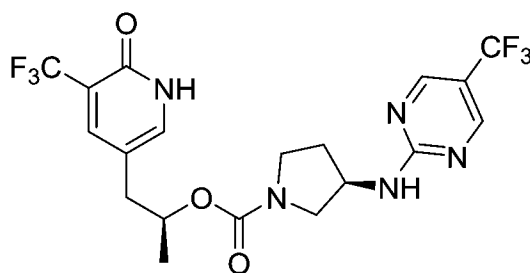
【0730】以(R)-吡咯烷-3-基胺基甲酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0731】MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺。

【0732】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H)。

【0733】 實施例 53

【0734】 (*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(*R*)-3-((5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)胺基)吡咯烷-1-羧酸鹽



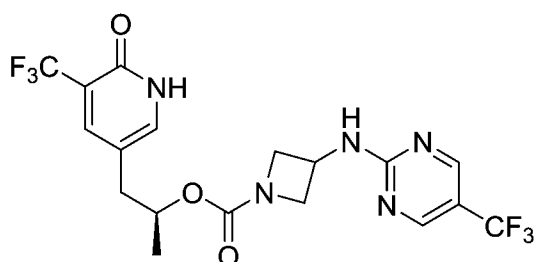
【0735】 以(*R*)-3-胺基吡咯烷-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘓啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0736】 MS (ESI) M/Z : 480.0 $[M+H]^+$ 。

【0737】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.76 (s, 0.5H), 7.53 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 0.6H), 3.54 - 3.37 (m, 2.4H), 3.24 - 3.18 (m, 0.5H), 3.11 - 3.06 (m, 0.5H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 3H)。

【0738】 實施例 54

【0739】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)氮雜環丁烷-1-羧酸鹽



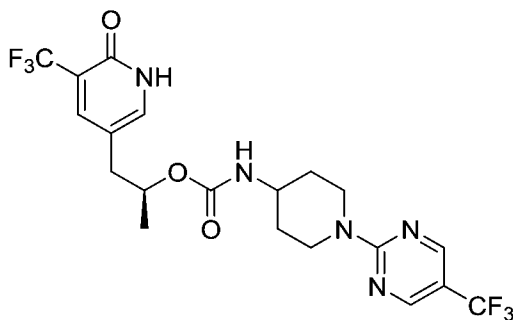
【0740】以(R)-3-胺基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0741】MS (ESI) M/Z: 466.0 [M+H]⁺。

【0742】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.14 (brs, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0743】實施例 55

【0744】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基甲酸酯



【0762】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.80 - 2.47 (m, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 1H)。

【0763】 步驟 B：將 5-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-1-烯-1-羧酸甲酯(330.0 毫克, 1.1 毫莫耳)以及鈀/碳(33 毫克)溶解在甲醇(10 毫升)中，隨後用氫氣置換三次，室溫反應 4 小時。矽藻土過濾，減壓濃縮，粗品未經純化直接用於下步反應(58-3)。

【0764】 MS (ESI) M/Z: 304.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0765】 步驟 C：冰浴冷卻下，將上述粗品溶解在無水四氫呋喃(10 毫升)中，隨後往體系中緩慢加入氫化鋁鋰的四氫呋喃溶液(2.5 M, 0.13 毫升, 0.3 毫莫耳)，冰浴冷卻下繼續攪拌反應 0.5 小時。加入水(15 毫升)淬滅反應，隨後再加入 1 N 稀鹽酸調節體系至澄清。乙酸乙酯(15 毫升 x 3 次)萃取，合併有機相，飽和氯化鈉溶液(15 毫升)洗滌有機相一次。有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 237 毫克(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊基)甲醇(58-4)。

【0766】 MS (ESI) M/Z: 276.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0767】 步驟 D-G：(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊基)甲醇代替(S)-(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷

-2-基)甲醇為原料，製備方法參考**實施例 7**，**步驟 B-E** (化合物**58**)。

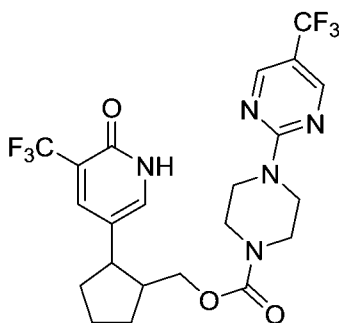
【0768】 MS (ESI) M/Z: 534.4 [M+H]⁺。

【0769】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.29 - 3.78 (m, 7H), 3.69 (brs, 2H), 3.49 (brs, 3H), 3.30 (brs, 1H), 3.13 (brs, 2H), 2.47 (brs, 1H), 2.04 (brs, 2H), 1.89 (brs, 2H)。

【0770】 **實施例 59**

【0771】 (2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)環戊基)

甲基 4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0772】 (2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊基)甲醇代替(S)-(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇為原料，製備方法參考**實施例 3**，**步驟 C-E**。

【0773】 MS (ESI) M/Z: 520.2 [M+H]⁺。

【0774】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 4H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.14 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 1H)。

然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 400 毫克 2-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸第三丁酯(60-3)。

【0780】MS (ESI) M/Z: 380.0 [M+H]⁺。

【0781】步驟 C：將 2-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸第三丁酯(320 毫克, 0.84 毫莫耳)溶於甲醇(8 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入 10% 鈹碳(濕基)(447 毫克)。反應體系用氫氣置換 3 次後，在室溫下攪拌 2 小時。反應液通過矽藻土過濾，濾餅用甲醇(10 毫升×3 次)洗滌濃縮，所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 90 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙酸第三丁酯(60-4)。

【0782】MS (ESI) M/Z: 292.0 [M+H]⁺。

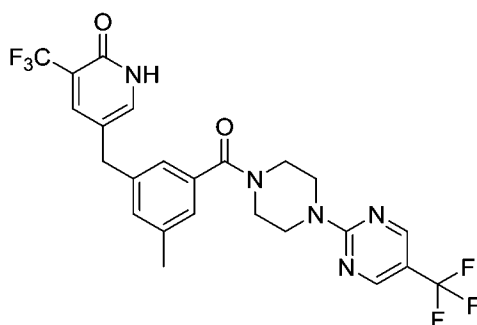
【0783】步驟 D-E：2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙酸第三丁酯代替 2-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫噻嗪-3-基)乙酸乙酯，製備方法參考實施例 1。

【0784】MS (ESI) M/Z: 450.0 [M+H]⁺。

【0785】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.68 (m, 5H), 3.68 - 3.48 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

【0786】實施例 61

【0787】 5-(3-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



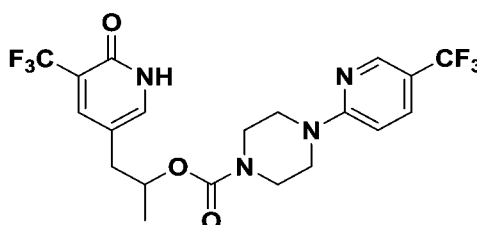
【0788】 3-(溴甲基)-5-甲基苯甲酸甲酯代替 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯，製備方法參考實施例 30。

【0789】 MS (ESI) M/Z: 526.2 [M+H]⁺。

【0790】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)。

【0791】 實施例 62

【0792】 1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



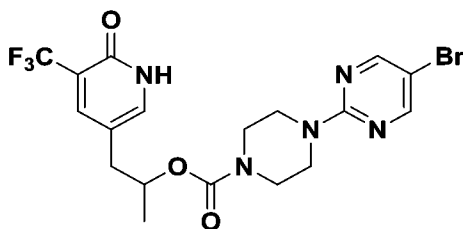
【0793】 以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-三氟甲基吡啶為原料，製備方法參考實施例 33。

【0794】 MS (ESI) M/Z: 479.0 [M+H]⁺。

【0795】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 - 7.68 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.20 - 4.60 (m, 1H), 3.82 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 6H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【0796】 實施例 63

【0797】 1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-溴嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



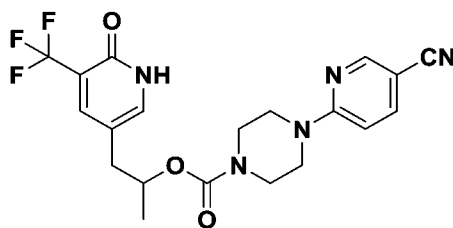
【0798】 以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-溴嘓啶為原料，製備方法參考實施例 33。

【0799】 MS (ESI) M/Z: 492.0 [M+H]⁺。

【0800】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 0.4$ Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.99 - 4.71 (m, 1H), 3.77 (brs, 2H), 3.56 (brs, 2H), 3.41 (brs, 4H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0801】 實施例 64

【0802】 1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-氟基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



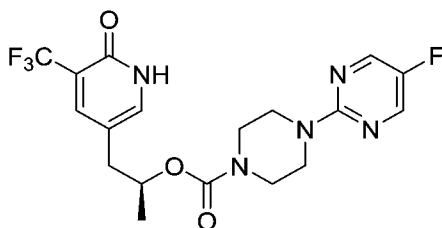
【0803】以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-氰基吡啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 33。

【0804】MS (ESI) M/Z: 436.3 [M+H]⁺。

【0805】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.92 - 4.74 (m, 1H), 3.70 (brs, 2H), 3.56 (brs, 2H), 3.43 (brs, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0806】實施例 65

【0807】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-氟嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



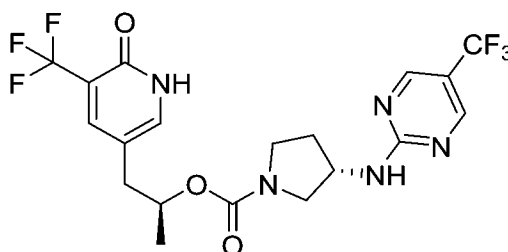
【0808】以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-氟嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0809】MS (ESI) M/Z: 430.0 [M+H]⁺。

【0810】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 3.74 (brs, 2H), 3.53 (brs, 2H), 3.41 (brs, 4H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0811】 實施例 66

【0812】 (*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(*S*)-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)吡咯烷-1-羧酸鹽



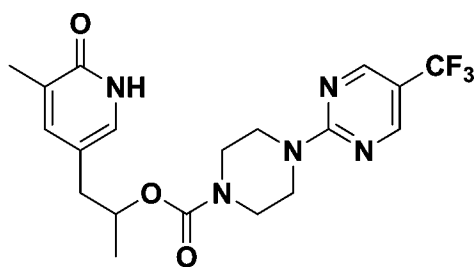
【0813】 以(*S*)-3-胺基吡咯烷-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0814】 MS (ESI) M/Z : 480.0 $[M+H]^+$ 。

【0815】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.36 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 1H), 3.64 - 3.40 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.22 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

【0816】 實施例 67

【0817】 1-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



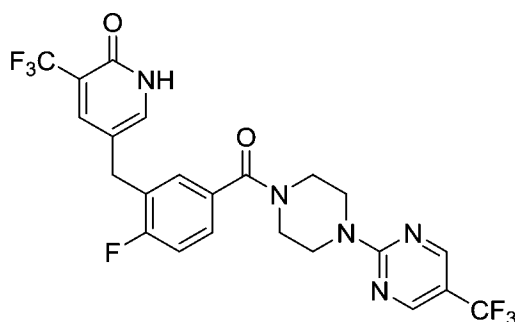
【0818】以 5-溴-2-甲氧基-3-甲基吡啶代替 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶為原料，製備方法參考**實施例 33**。

【0819】MS (ESI) M/Z: 426.2 [M+H]⁺。

【0820】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.45 (brs, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0821】**實施例 68**

【0822】5-(2-氟-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



【0823】2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和(溴甲基)-4-氟苯甲酸甲酯為原料，製備方法參考**實施例 30**。

【0824】MS (ESI) M/Z: 530.0 [M+H]⁺。

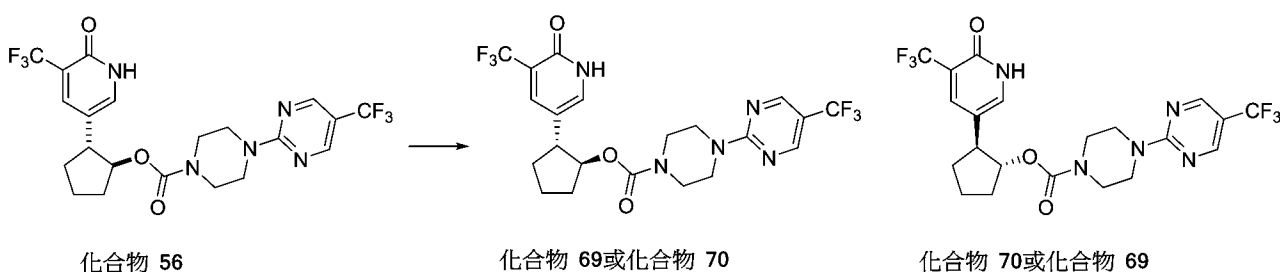
【0825】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H),

7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 3.89 (brs, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (brs, 2H), 3.45 (brs, 2H)。

【0826】實施例 69 和實施例 70

【0827】(1*S*, 2*R*)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)環戊基 4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽

【0828】(1*R*, 2*S*)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)環戊基 4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0829】將化合物 56 經掌性色譜柱製備分離 Daicel OD (25*250mm, 10 μm)；溫度: 30 °C；流動相: CO₂/0.2% NH₃ in MeOH = 75/25；流速: 100 g/min；壓力: 100 bar；檢測波長: 214 nm。

【0830】化合物 69：

【0831】分析條件：Daicel OD-3 (4.6*100 mm 3 μm)；溫度: 40 °C；流動相: CO₂/0.2% NH₃ in MeOH = 80/20；流速: 3 mL/min；壓力: 2000 psi；滯留時間: 1.433 min；ee: 100%；絕對構型未知，化合物 70 的對映異構體。

【0832】MS (ESI) M/Z: 506.0 [M+H]⁺。

【0833】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.86 - 4.81 (m, 1H), 3.81 (brs, 4H), 3.46 (brs, 4H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.55 (m, 4H)。

【0834】 化合物 **70**：

【0835】 分析條件：Daicel OD-3 (4.6*100 mm 3 μm)；溫度：40 $^\circ\text{C}$ ；流動相： $\text{CO}_2/0.2\% \text{NH}_3$ in MeOH = 80/20；流速：3 mL/min；壓力：2000 psi；滯留時間：3.255 min；ee：100%；絕對構型未知，化合物 **69** 的對映異構體。

【0836】 MS (ESI) M/Z: 506.0 [M+H] $^+$ 。

【0837】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.84 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.81 (brs, 4H), 3.46 (brs, 4H), 2.97 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.55 (m, 4H)。

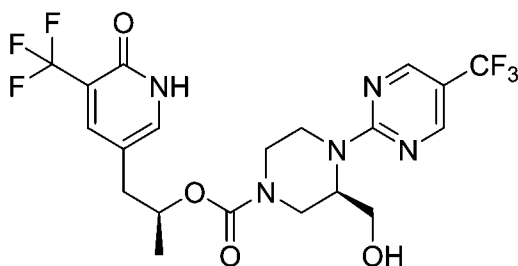
【0838】 實施例 **71**

【0839】 (S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(1-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)氮雜環丁-3-基)胺基甲酸酯

【0847】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.03 - 3.80 (m, 3H), 2.89 (brs, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.45 - 1.27 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0848】 實施例 73

【0849】 (*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(*R*)-3-(羥甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



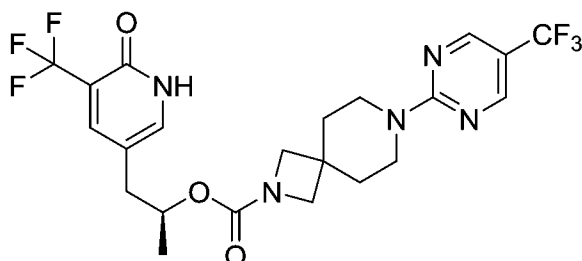
【0850】 以(*R*)-3-(羥甲基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘓啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0851】 MS (ESI) M/Z : 510.0 [$M+H$]⁺。

【0852】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.92 - 4.71 (m, 3H), 4.50 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.06 (brs, 1H), 3.90 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 3.16 (brs, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 1.17 (s, 3H)。

【0853】 實施例 74

【0854】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,7-二氮螺環[3.5]壬烷-2-羧酸鹽



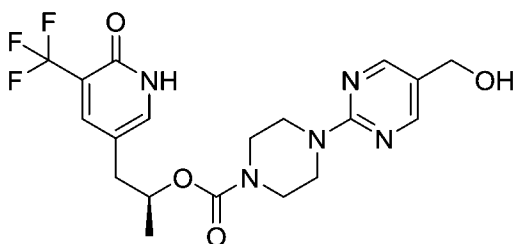
【0855】以 2,7-二氮螺環[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0856】MS (ESI) M/Z: 520.0 [M+H]⁺。

【0857】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 3.94 - 3.65 (m, 5H), 3.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 1.69 (brs, 4H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0858】實施例 75

【0859】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(羥甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



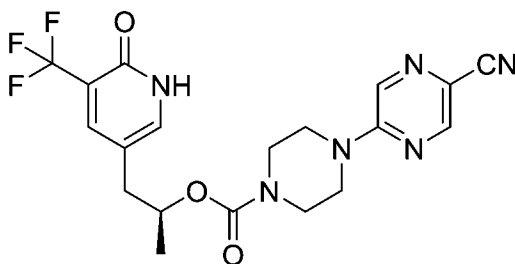
【0860】以哌嗪-1-羧酸第三丁酯和(2-氯嘧啶-5-基)甲醇為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0861】 MS (ESI) M/Z: 442.0 [M+H]⁺。

【0862】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 5.09 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.91 - 4.77 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.80 (brs, 2H), 3.56 (brs, 2H), 3.39 (brs, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0863】 實施例 76

【0864】 (*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-氰基吡嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



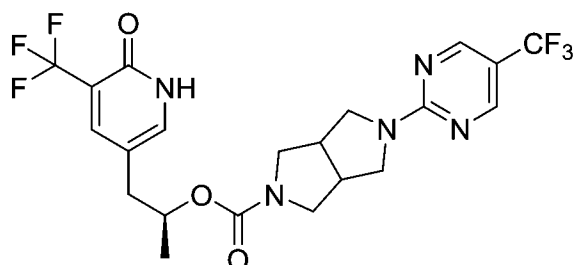
【0865】 以哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 5-氯吡嗪-2-甲腈為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0866】 MS (ESI) M/Z: 437.0 [M+H]⁺。

【0867】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 4.94 - 4.66 (m, 1H), 3.81 (brs, 4H), 3.47 (brs, 4H), 2.84 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0868】 實施例 77

【0869】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸鹽



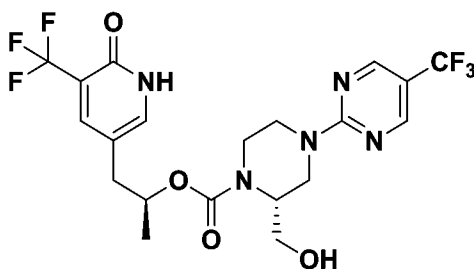
【0870】以六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸第三丁酯和(2-氯嘧啶-5-基)甲醇為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0871】MS (ESI) M/Z: 506.2 [M+H]⁺。

【0872】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.80 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.64 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 3.00 (brs, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0873】實施例 78

【0874】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(R)-2-(經甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



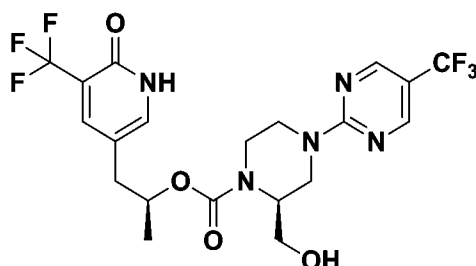
【0875】以(*R*)-2-(羥甲基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0876】MS (ESI) M/Z: 510.0 [M+H]⁺。

【0877】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.13 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.78 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 4.42 (brs, 1H), 4.05 (brs, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.24 - 2.96 (m, 5H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0878】實施例 79

【0879】(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(*S*)-2-(羥甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0880】以(*S*)-2-(羥甲基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

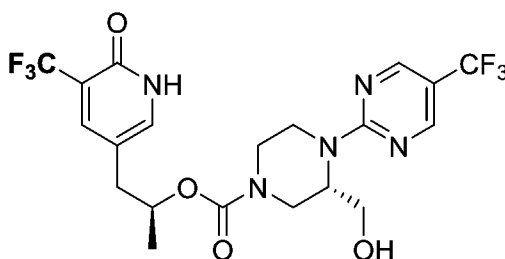
【0881】MS (ESI) M/Z: 510.0 [M+H]⁺。

【0882】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 - 4.80 (m, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 4.08 (brs, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.22

(d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.09 (brs, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0883】 實施例 80

【0884】 (S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(S)-3-(羥甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0885】 以(S)-3-(羥甲基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0886】 MS (ESI) M/Z : 510.0 $[M+H]^+$ 。

【0887】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.23 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.89 - 4.68 (m, 3H), 4.50 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.59 - 3.36 (m, 2H), 3.23 - 2.83 (m, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6$ Hz, 3H)。

【0888】 實施例 81

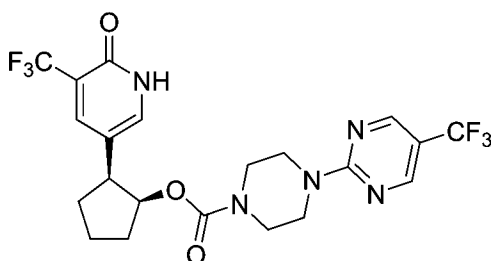
【0889】 (S)-1-(4-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽

【0894】 MS (ESI) M/Z: 494.2 [M+H]⁺。

【0895】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 3.90 (brs, 2H), 3.70 (brs, 2H), 3.54 - 3.35 (m, 4H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

【0896】 實施例 82

【0897】 (1*S*, 2*S*)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)環戊基 4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



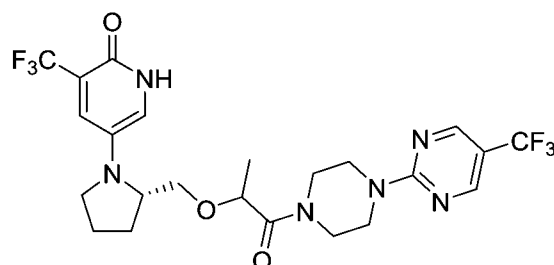
【0898】 (1*S*, 2*S*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)環戊烷-1-醇代替 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇為原料，製備方法參考實施例 39。

【0899】 MS (ESI) M/Z: 506.0 [M+H]⁺。

【0900】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.58 (brs, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 4H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 1H)。

【0901】 實施例 83

【0902】 5-((2*S*)-2-((1-氧代-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙烷-2-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



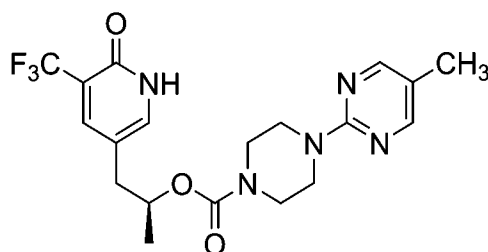
【0903】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-溴丙酸甲酯為原料，製備方法參考實施例 7。

【0904】 MS (ESI) M/Z : 549.2 $[M+H]^+$ 。

【0905】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.77 - 8.68 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 31.6$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.37 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.95 - 3.68 (m, 5H), 3.66 - 3.46 (m, 5H), 3.38 - 3.23 (m, 2H), 1.97 - 1.73 (m, 3H), 1.25 - 1.20 (m, 3H)。

【0906】 實施例 84

【0907】 (*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



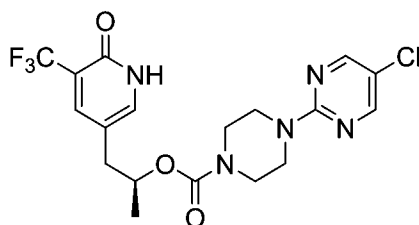
【0908】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶為原料，以 2-氯-5-甲基嘧啶代替 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0909】MS (ESI) M/Z: 426.2 [M+H]⁺。

【0910】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 3.88 - 3.34 (m, 8H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0911】實施例 85

【0912】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



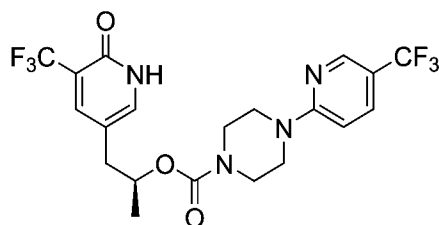
【0913】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2,5-二氯嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0914】MS (ESI) M/Z: 446.0 [M+H]⁺。

【0915】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 3.88 - 3.38 (m, 8H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0916】 實施例 86

【0917】 (S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



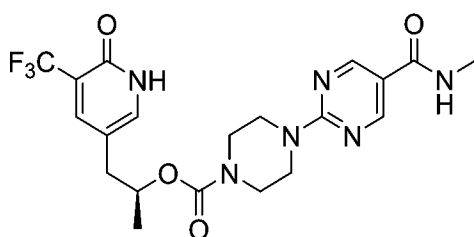
【0918】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中間體 **1D** 為原料，製備方法參考**實施例 48**。

【0919】 MS (ESI) M/Z: 479.0 [M+H]⁺。

【0920】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 3.76 - 3.39 (m, 8H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0921】 實施例 87

【0922】 (S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(甲胺醯)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



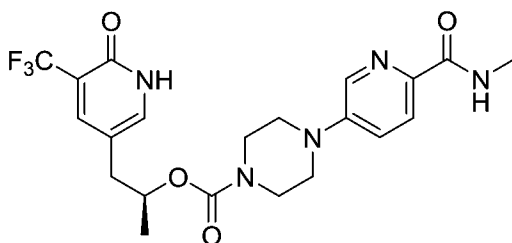
【0923】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 *N*-甲基-2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲醯胺為原料，製備方法參考**實施例 48**。

【0924】MS (ESI) M/Z: 469.2 [M+H]⁺。

【0925】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 1H), 3.88 (brs, 2H), 3.66 (brs, 2H), 3.42 (brs, 4H), 2.78 - 2.67 (m, 4H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

【0926】**實施例 88**

【0927】(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(6-(甲胺醯)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸鹽



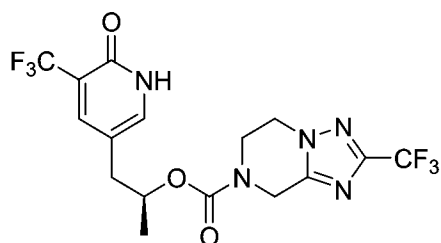
【0928】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 *N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺為原料，製備方法參考**實施例 48**。

【0929】MS (ESI) M/Z: 468.2 [M+H]⁺。

【0930】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 3.62 - 3.14 (m, 8H), 2.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0931】實施例 89

【0932】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 2-(三氟甲基)-5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸鹽



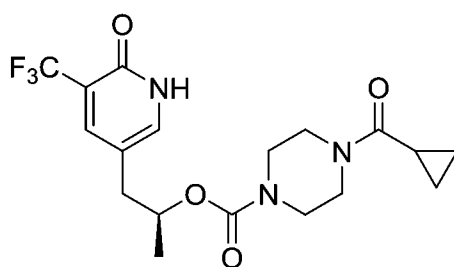
【0933】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-(三氟甲基)-5,6-二氫-8H-7λ²-[1,2,4]三唑并[5,1-c]吡嗪為原料，製備方法參考實施例 48。

【0934】MS (ESI) M/Z: 440.0 [M+H]⁺。

【0935】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.89 - 4.67 (m, 3H), 4.23 (brs, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0936】實施例 90

【0937】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(環丙烷羧基)哌嗪-1-羧酸鹽



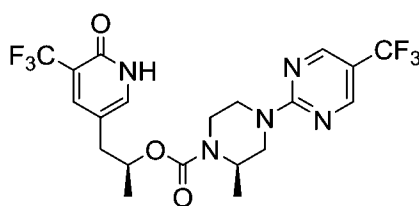
【0938】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 1-環丙甲醯基哌嗪為原料，製備方法參考**實施例 48**。

【0939】MS (ESI) M/Z: 402.0 [M+H]⁺。

【0940】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 3.81 - 3.32 (m, 8H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.77 - 0.68 (m, 4H)。

【0941】**實施例 91**

【0942】(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(R)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘍啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0943】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考**中間體 1C**和**實施例 48**。

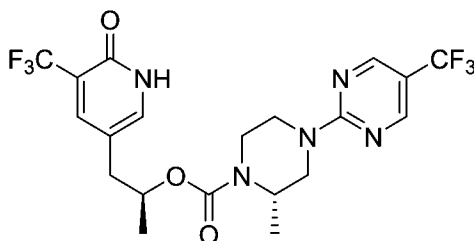
【0944】MS (ESI) M/Z: 494.2 [M+H]⁺。

【0945】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.87 - 4.75 (m,

1H), 4.59 - 4.41 (m, 2H), 4.26 (brs, 1H), 3.83 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

【0946】 實施例 92

【0947】 (S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(S)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



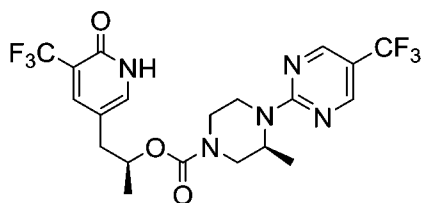
【0948】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0949】 MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺。

【0950】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 13.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.96 (brs, 3H)。

【0951】 實施例 93

【0952】 (S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(S)-3-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



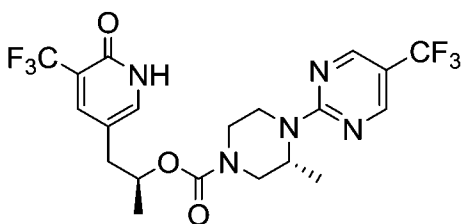
【0953】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*S*)-3-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0954】MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺。

【0955】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.81 (brs, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.85 (brs, 2H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 2.93 (brs, 1H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.13 - 0.95 (m, 3H)。

【0956】實施例 94

【0957】(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(*R*)-3-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【0958】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*R*)-3-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【0959】MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺。

【0960】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 2H), 4.46

柱層析純化得到 135 毫克 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯酚 (**95-2**)。

【0964】 MS (ESI) M/Z: 270.1 [M+H]⁺。

【0965】 步驟 B：室溫下，將 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯酚(135 毫克，0.5 毫莫耳)溶於 *N, N*-二甲基甲醯胺(3 毫升)中，再向其中加入二(對硝基苯)碳酸酯(305 毫克，1.0 毫莫耳)和 *N, N*-二異丙基乙胺(129 毫克，1.0 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 2 小時，加水(30 毫升)淬滅，混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合併有機相，有機相先用水(10 毫升×3 次)和飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 93 毫克 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基(4-硝基苯基)碳酸酯(**95-3**)。

【0966】 MS (ESI) M/Z: 435.3 [M+H]⁺。

【0967】 步驟 C：將 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基(4-硝基苯基)碳酸酯(90 毫克，0.2 毫莫耳)溶於二氯甲烷(1 毫升)中，隨後，向上述溶液中加入三甲基碘矽烷(0.06 毫升)。反應液在室溫下攪拌 3 小時，加冰水(10 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(30 毫升×3 次)萃取。合併有機相，有機相先用飽和硫代硫酸鈉溶液(20 毫升)洗滌，再用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 50 毫克 4-硝基苯基

(3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)碳酸酯
(95-4)。

【0968】MS (ESI) M/Z: 421.3 [M+H]⁺。

【0969】步驟 D：以 4-硝基苯基(3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)碳酸酯和中間體 1C 為原料，製備方法參考實施例 48。

【0970】MS (ESI) M/Z: 514.0 [M+H]⁺。

【0971】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.64 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 3.97 (brs, 4H), 3.73 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H)。

【0972】實施例 96

【0973】5-(3-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)苯基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮

【0978】步驟 C：將 2-(3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙酸(60 毫克, 0.2 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(110 毫克, 0.3 毫莫耳)。再向其中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(67 毫克, 0.3 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(73 毫克, 0.57 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 2 小時。加水(20 毫升)淬滅，混合液用乙酸乙酯(30 毫升×3 次)萃取。合併有機相，有機相先用水(20 毫升×3 次)洗滌，再用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 72 毫克 2-(3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(96-4)。

【0979】MS (ESI) M/Z: 526.0 [M+H]⁺。

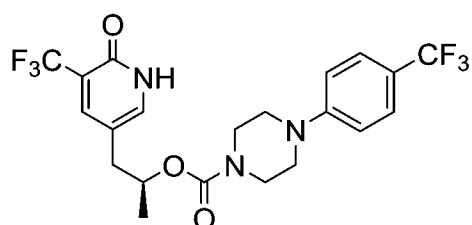
【0980】步驟 D：以 2-(3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮為原料，製備方法參考 95-4 得到 52.3 毫克 5-(3-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)苯基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(化合物 96)。

【0981】MS (ESI) M/Z: 512.1 [M+H]⁺。

【0982】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.68 - 3.54 (m, 4H)。

【0983】 實施例 97

【0984】 (*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸鹽



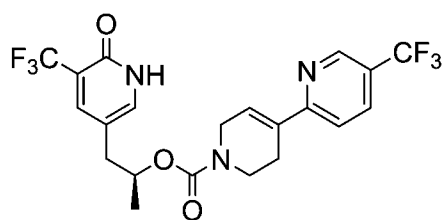
【0985】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪為原料，製備方法參考實施例 48。

【0986】 MS (ESI) M/Z : 476.1 $[M-H]^-$ 。

【0987】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.90 - 4.78 (m, 1H), 3.48 (brs, 4H), 3.30 - 3.07 (m, 4H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0988】 實施例 98

【0989】 (*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 5-(三氟甲基)-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'*H*)-羧酸鹽



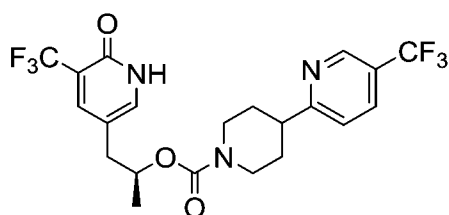
【0990】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中間體 **1G** 為原料，製備方法參考**實施例 48**。

【0991】MS (ESI) M/Z: 476.0 [M+H]⁺。

【0992】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.90 - 4.76 (m, 1H), 4.08 (brs, 2H), 3.68 - 3.46 (m, 2H), 2.77 - 2.53 (m, 4H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0993】**實施例 99**

【0994】(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸鹽



【0995】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中間體 **1H** 為原料，製備方法參考**實施例 48**。

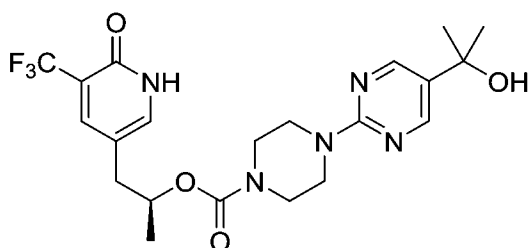
【0996】MS (ESI) M/Z: 478.0 [M+H]⁺。

【0997】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (brs, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.58

- 7.47 (m, 2H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.05 - 2.77 (m, 3H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.65 - 1.41 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0998】 實施例 100

【0999】 (S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



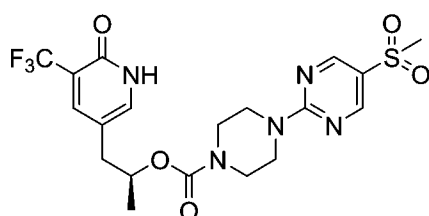
【1000】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中間體 **1F** 為原料，製備方法參考**實施例 48**。

【1001】 MS (ESI) M/Z: 468.2 [M-H]⁻。

【1002】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 3.77 (brs, 2H), 3.55 (brs, 2H), 3.39 (brs, 4H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【1003】 實施例 101

【1004】 (S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(甲磺醯基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



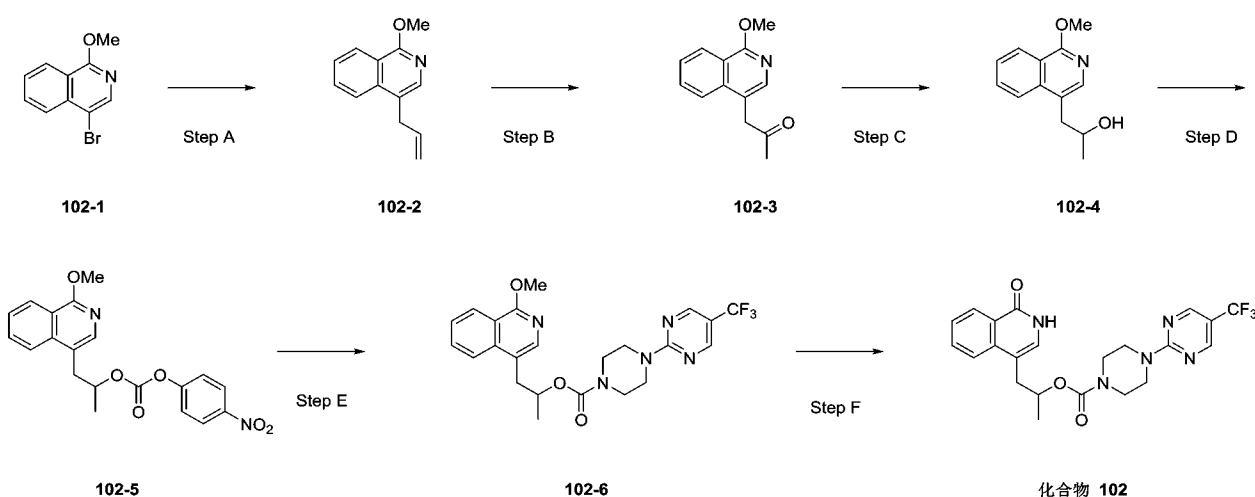
【1005】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-(甲磺醯)嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1006】MS (ESI) M/Z: 490.0 [M+H]⁺。

【1007】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.91 - 4.74 (m, 1H), 4.00 - 3.64 (m, 4H), 3.55 - 3.37 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【1008】實施例 102

【1009】1-(1-氧代-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



【1010】步驟 A：向反應瓶中依次加入 4-溴-1-甲氧基異喹啉 (500.0 毫克，2.1 毫莫耳)，烯丙基硼酸頻哪醇酯 (105.0 毫克，6.3

毫莫耳), 四(三苯基膦)鈀(245.0 毫克, 0.21 毫莫耳), 碳酸鉀(435.0 毫克, 3.2 毫莫耳)和 1,4-二氧六環(5.0 毫升), 氮氣保護下於 110 °C 加熱反應 4 小時。反應液冷卻至室溫後, 用矽藻土過濾, 有機相減壓濃縮, 所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 368.0 毫克 4-烯丙基-1-甲氧基異喹啉(102-2)。

【1011】MS (ESI) M/Z: 200.2 [M+H]⁺。

【1012】步驟 B: 4-烯丙基-1-甲氧基異喹啉(368.0 毫克, 2.0 毫莫耳), 氯化鈀(35.5 毫克, 0.2 毫莫耳), 二氧化錳(695.2 毫克, 8.0 毫莫耳), 溶於乙腈/水混合溶劑(v/v = 7/1, 12 毫升), 反應液 60 °C 下反應過夜。反應液冷卻至室溫, 矽藻土過濾, 有機相減壓濃縮, 所得粗產品 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙烷-2-酮, 直接用於下步反應(102-3)。

【1013】MS (ESI) M/Z: 216.2 [M+H]⁺。

【1014】步驟 C: 室溫下, 將 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙烷-2-酮粗產品溶於甲醇(12.0 毫升)中, 隨後加入硼氫化鈉(226.8 毫克, 6.0 毫莫耳), 反應液室溫下攪拌 15 分鐘。減壓濃縮, 所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 310.0 毫克 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙烷-2-醇(102-4)。

【1015】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.59 - 7.53

(m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 4H), 3.09 (dd, $J = 14.1, 4.9$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 14.1, 8.0$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

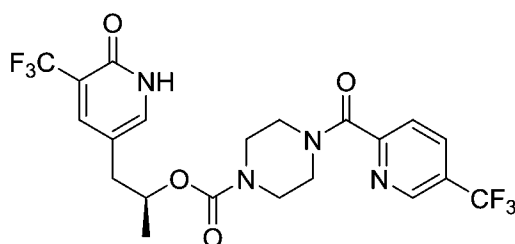
【1016】 **Step D-F**: 以 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙烷-2-醇代替 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇，製備方法參考**實施例 33**。

【1017】 MS (ESI) M/Z: 462.2 [M+H]⁺。

【1018】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.22 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 3.94 - 3.57 (m, 4H), 3.42 (brs, 4H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

【1019】 **實施例 103**

【1020】 (*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸鹽



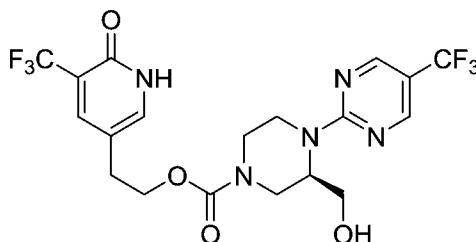
【1021】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和**中間體 1E** 為原料，製備方法參考**中間體 1C** 和**實施例 48**。

【1022】 MS (ESI) M/Z: 507.0 [M+H]⁺。

【1023】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 9.04 - 8.97 (m, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 3.83 - 3.33 (m, 8H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【1024】 實施例 104

【1025】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基
(*R*)-3-(羥甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



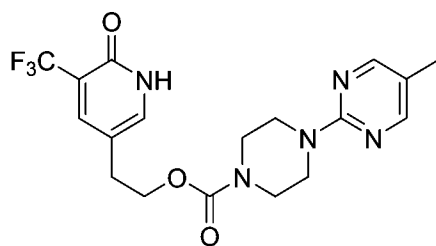
【1026】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*R*)-3-(羥甲基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 3。

【1027】 MS (ESI) M/Z : 496.0 $[M+H]^+$ 。

【1028】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.85 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.75 (brs, 1H), 4.50 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.88 (brs, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 3.23 - 2.90 (m, 3H), 2.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)。

【1029】 實施例 105

【1030】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸乙酯



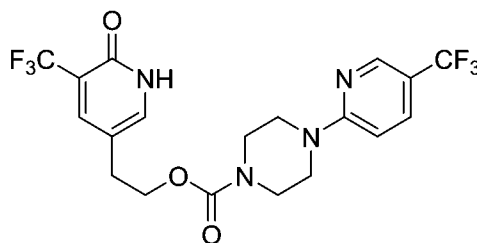
【1031】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 3。

【1032】 MS (ESI) M/Z: 412.0 [M+H]⁺。

【1033】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (brs, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 2.72 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H)。

【1034】 實施例 106

【1035】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【1036】 以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和中間體 1D 為原料，製備方法參考實施例 3。

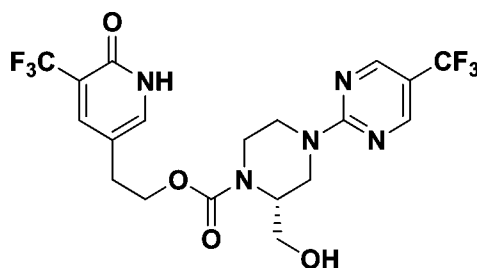
【1037】 MS (ESI) M/Z: 465.0 [M+H]⁺。

第 225 頁，共 303 頁(發明說明書)

【1038】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (brs, 1H), 8.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H), 2.73 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

【1039】 實施例 107

【1040】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基
(*R*)-2-(羥甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



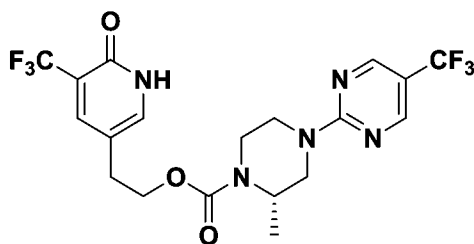
【1041】 以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶, (*R*)-2-(羥甲基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘓啶為原料, 製備方法參考中間體 1C 和實施例 3。

【1042】 MS (ESI) M/Z : 496.0 $[M+H]^+$ 。

【1043】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.77 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.08 (brs, 1H), 3.86 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 3H), 3.12 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

【1044】 實施例 108

【1045】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基
(*S*)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【1046】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*S*)-2-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 3。

【1047】 MS (ESI) M/Z : 480.0 $[M+H]^+$ 。

【1048】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.96 (brs, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.25 (brs, 1H), 4.16 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

【1049】 實施例 109

【1050】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基
(*R*)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽

【1053】步驟 C：將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基(4-硝基苯基)碳酸酯(6 克，15.5 毫莫耳)溶於乙腈(60 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入 55% 的氫碘酸水溶液(6 毫升)。反應液在室溫下攪拌過夜，在冰水浴冷卻下加碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)淬滅並將溶液調至 pH 8。混合液加入飽和硫代硫酸鈉溶液(50 毫升)，過濾，所得固體用分別用水和乙醇洗滌得到產物 5 克 4-硝基苯基(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)碳酸酯(109-4)。

【1054】MS (ESI) M/Z: 373.1 [M+H]⁺。

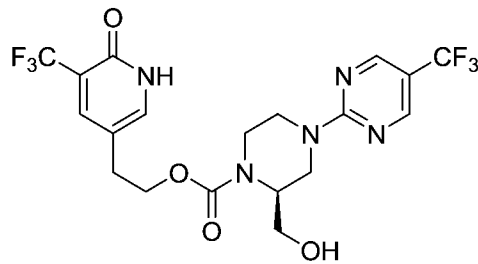
【1055】步驟 D：以 4-硝基苯基(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)碳酸酯和(*R*)-2-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1056】MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺。

【1057】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 4.25 (brs, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

【1058】實施例 110

【1059】2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(*S*)-2-(羥甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



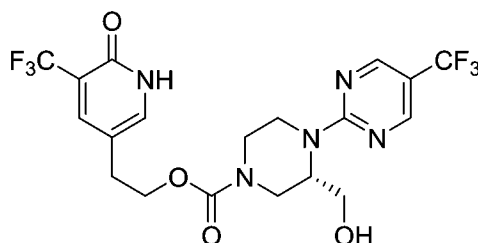
【1060】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*S*)-2-(羥甲基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 **1C** 和實施例 **109**。

【1061】MS (ESI) M/Z : 496.0 $[M+H]^+$ 。

【1062】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.11 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.78 (brs, 1H), 4.67 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.43 (brs, 1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.07 (brs, 1H), 3.86 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.26 (dd, $J = 13.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

【1063】實施例 111

【1064】2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(*S*)-3-(羥甲基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



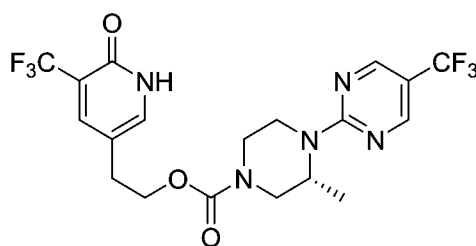
【1065】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*S*)-3-(羥甲基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1066】MS (ESI) M/Z: 496.0 [M+H]⁺。

【1067】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.88 (brs, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.99 (brs, 1H), 2.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

【1068】實施例 112

【1069】2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(*R*)-3-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【1070】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*R*)-3-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

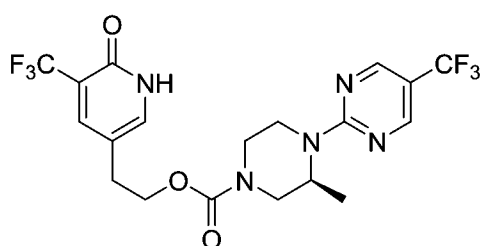
【1071】MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺。

【1072】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.11 (brs, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (s,

1H), 3.80 (s, 1H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.97 (brs, 1H), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【1073】 實施例 113

**【1074】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基
(S)-3-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽**



【1075】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1076】 MS (ESI) M/Z : 480.2 $[M+H]^+$ 。

【1077】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.17 (brs, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.97 (brs, 1H), 2.73 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

【1078】 實施例 114

**【1079】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基
4-(5-(2-羥基丙烷-2-基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽**

(40 毫升)中。隨後，向其中加入戴斯-馬丁氧化劑(1.79 克， 4.23 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 3 小時。過濾，濾餅用二氯甲烷(10 毫升×3 次)洗滌，濾液用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘留物矽膠柱層析純化得到 620 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛(**115-2**)。

【1086】MS (ESI) M/Z: 220.2 [M+H]⁺。

【1087】步驟 B：在 0 攝氏度下，將化合物 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛(620 毫克， 2.83 毫莫耳)溶於無水甲醇(20 毫升)中。隨後，向其中加入冰醋酸(0.2 毫升)，甲胺的四氫呋喃溶液(2.1 毫升， 4.25 毫莫耳)和醋酸硼氫化鈉(1.2 克， 5.66 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 3 小時。加水(50 毫升)淬滅反應，混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，最後減壓濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 320 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-甲基乙烷-1-胺(**115-3**)。

【1088】MS (ESI) M/Z: 235.2 [M+H]⁺。

【1089】步驟 C：在室溫下，將 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-甲基乙烷-1-胺(320 毫克， 1.37 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升)中。再向其中加入二(對硝基苯)碳酸酯(833 毫克， 2.74 毫莫耳)和 *N,N*-二異丙基乙胺(354 毫克， 2.74 毫莫耳)。反

應液在室溫下攪拌 2 小時，加水(30 毫升)淬滅。混合液用乙酸乙酯(5 毫升×3 次)萃取，合併有機相，有機相先用飽和食鹽水(30 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 67 毫克 4-硝基苯基(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯(115-4)。

【1090】MS (ESI) M/Z: 400.2 [M+H]⁺。

【1091】步驟 D：將 4-硝基苯基(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯(67 毫克，0.17 毫莫耳)溶於乙腈(0.7 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入氫碘酸(0.14 毫升)。反應液在室溫下攪拌過夜。在冰浴條件下加碳酸氫鈉水溶液(20 毫升)淬滅並將溶液調至 pH 8。混合液用二氯甲烷洗滌(5 毫升)三次，加入飽和的硫代硫酸鈉溶液(20 毫升)，有機相用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 20 毫克 4-硝基苯基甲基(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)胺基甲酸乙酯(115-5)。

【1092】MS (ESI) M/Z: 386.1 [M+H]⁺。

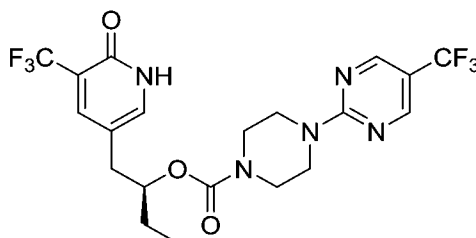
【1093】步驟 E：以 4-硝基苯基甲基(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)胺基甲酸乙酯和 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶為原料，製備方法參考實施例 48。

【1094】MS (ESI) M/Z: 479.0 [M+H]⁺。

【1095】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.62 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H)。

【1096】 實施例 116

【1097】 (*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丁烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



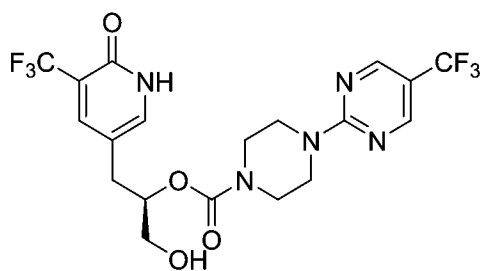
【1098】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*S*)-(-)-1,2-環氧丁烷為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1099】 MS (ESI) M/Z : 494.2 $[M+H]^+$ 。

【1100】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 3.90 (brs, 2H), 3.68 (brs, 2H), 3.44 (brs, 4H), 2.74 (dd, $J = 14.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 14.3, 8.3$ Hz, 1H), 1.64 - 1.46 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【1101】 實施例 117

【1102】 (*R*)-1-羥基-3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



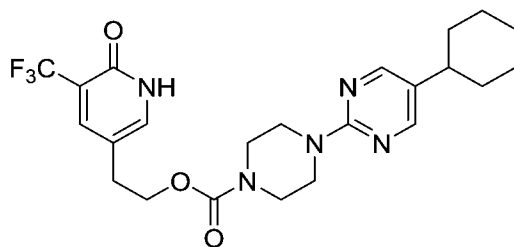
【1103】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*R*)-第三丁基二甲基(環氧乙烷-2-基甲氧基)矽烷為原料，製備方法參考中間體 **1C** 和實施例 **109**。

【1104】MS (ESI) M/Z: 496.20 [M+H]⁺。

【1105】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.13 (brs, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 3.88 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 6H), 2.75 (dd, *J* = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 14.3, 8.1 Hz, 1H)。

【1106】實施例 **118**

【1107】2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基 4-(5-環己基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



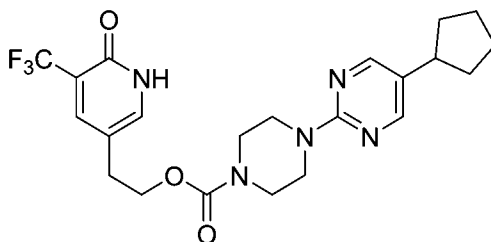
【1108】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中間體 **1I** 為原料，製備方法參考實施例 **109**。

【1109】MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺。

【1110】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (brs, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.73 - 3.58 (m, 4H), 3.49 - 3.36 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 5H), 1.44 - 1.21 (m, 5H)。

【1111】 實施例 119

【1112】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基
4-(5-環戊基嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【1113】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和環戊烯基硼酸為原料，製備方法參考中間體 11 和實施例 109。

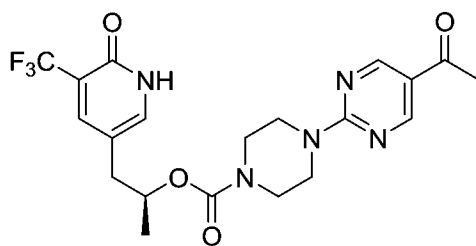
【1114】 MS (ESI) M/Z : 466.2 $[M+H]^+$ 。

【1115】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H)。

【1116】 實施例 120

【1117】 (*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷

-2-基 4-(5-乙醯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



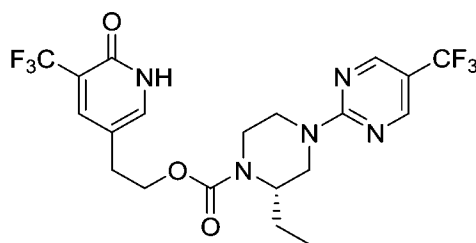
【1118】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中間體 **1J** 為原料，製備方法參考**實施例 48**。

【1119】MS (ESI) M/Z: 454.0 [M+H]⁺。

【1120】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 7.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 1H), 3.94 (brs, 2H), 3.73 (brs, 2H), 3.44 (brs, 4H), 2.72 (dd, *J* = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

【1121】實施例 121

【1122】2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基
(*S*)-2-乙基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



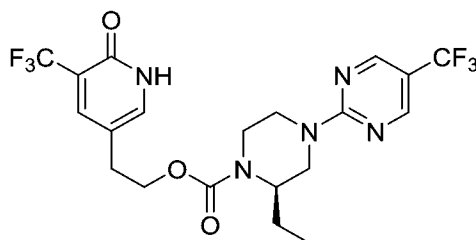
【1123】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*S*)-2-乙基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考**中間體 1C** 和**實施例 109**。

【1124】MS (ESI) M/Z: 494.2 [M+H]⁺。

【1125】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 4.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.03 (brs, 1H), 3.89 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 0.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

【1126】 實施例 122

【1127】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基
(*R*)-2-乙基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



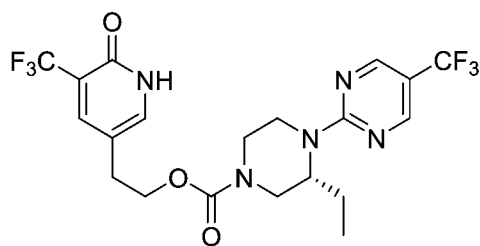
【1128】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*R*)-2-乙基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1129】 MS (ESI) M/Z : 494.2 [$M+H$] $^+$ 。

【1130】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.03 (brs, 1H), 3.89 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 0.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【1131】 實施例 123

【1132】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基

(R)-3-乙基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽

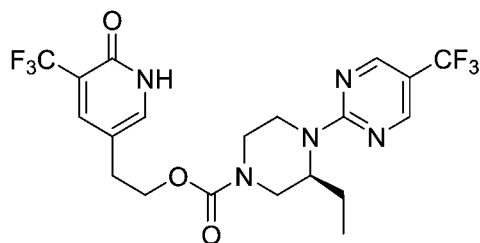
【1133】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和第三丁基(R)-3-乙基哌嗪-1-羧酸酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1134】MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺。

【1135】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.59 (brs, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 1H), 4.32 - 4.06 (m, 2H), 4.03 - 3.80 (m, 2H), 3.16 - 2.78 (m, 3H), 2.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H), 0.75 (brs, 3H)。

【1136】實施例 124

【1137】2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(S)-3-乙基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



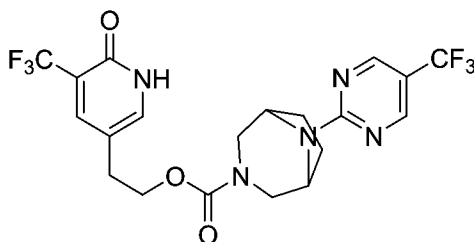
【1138】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和第三丁基(*S*)-3-乙基哌嗪-1-羧酸酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1139】MS (ESI) M/Z: 494.2 [M+H]⁺。

【1140】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 1H), 4.32 - 4.06 (m, 2H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.16 - 2.80 (m, 3H), 2.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 0.75 (brs, 3H)。

【1141】實施例 125

【1142】2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基 8-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-3-羧酸酯



【1143】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-3-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

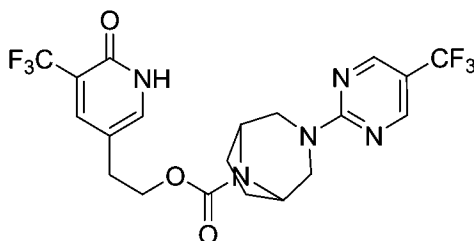
【1144】MS (ESI) M/Z: 492.0 [M+H]⁺。

【1145】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.49

(brs, 1H), 4.76 (d, $J = 15.5$ Hz, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H)。

【1146】 實施例 126

【1147】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基 3-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯



【1148】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1149】 MS (ESI) M/Z : 492.2 $[M+H]^+$ 。

【1150】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.18 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 4.29 (brs, 2H), 4.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)。

【1151】 實施例 127

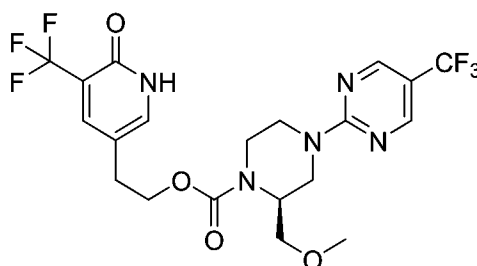
【1152】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基 4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽

第 243 頁，共 303 頁(發明說明書)

(m, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.04 (brs, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 2H)。

【1161】 實施例 129

【1162】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基-2-(甲氧基甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【1163】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中間體 **1L** 為原料，製備方法參考**實施例 48**。

【1164】 MS (ESI) M/Z: 510.2 [M+H]⁺。

【1165】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 3H), 3.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 3H), 3.14 (brs, 3H), 3.09 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H)。

【1166】 實施例 130

【1167】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基-4-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽

【1173】步驟 A-C：以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1174】MS (ESI) M/Z: 510.1 [M+H]⁺。

【1175】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.50 (brs, 8H), 2.73 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H)。

【1176】步驟 D：在室溫下將 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基 4-(3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽溶於 5 毫升無水甲醇中，加入鈀/碳催化劑(20%)。反應液在室溫下攪拌 5 小時，過濾，濾餅用甲醇(5 毫升×3 次)洗滌，得到的濾液用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得殘留物經製備型高效液相色譜純化得到 25 毫克 4-(3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-甲醯胺(化合物 131)。

【1177】MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺。

【1178】¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.11 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.83 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H)。

殘餘物用矽膠柱層析純化得到 80 毫克 4-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(**132-3**)。

【1184】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 4H), 3.21 - 3.15 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【1185】步驟 C：在室溫下，將 4-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(80 毫克，0.23 毫莫耳)溶於 1,4-二氧六環(1 毫升)中。隨後，向上述溶液中加入鹽酸二氧六環溶液(1 毫升)。反應液在室溫下攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮得到 57 毫克 1-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪(**132-4**)。

【1186】MS (ESI) M/Z: 246.1 [M+H]⁺。

【1187】步驟 D-E：以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 1-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪為原料，製備方法參考**實施例 48**。

【1188】MS (ESI) M/Z: 479.0 [M+H]⁺。

【1189】 ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.22 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)。

【1190】**實施例 133**

銅(240 毫克, 1.08 毫莫耳), 隨後往體系中緩慢滴加 2, 2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(5.21 克, 27.1 毫莫耳), 加畢, 升溫至 110 °C 反應 2 小時。反應降至室溫, 加入乙酸乙酯(300 毫升), 再用水(100 毫升×5)洗滌, 有機相濃縮, 殘餘物用矽膠柱層析得到 1.4 克 2-甲氧基-6-甲基-3-(三氟甲基)吡啶 (**133-3**)。

【1195】MS (ESI) M/Z: 192.1 [M+H]⁺。

【1196】步驟 C: 將 2-甲氧基-6-甲基-3-(三氟甲基)吡啶(500 毫克, 2.62 毫莫耳)溶解在 DMF (5 毫升)中, 再將二溴海因(786.6 毫克, 2.75 毫莫耳)加入至體系中, 室溫下反應 3 小時。加入乙酸乙酯(100 毫升), 再用水(100 毫升×5)洗滌, 有機相濃縮, 殘餘物矽膠柱層析得到 445 毫克 3-溴-6-甲氧基-2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(**133-4**)。

【1197】步驟 D: 將 3-溴-6-甲氧基-2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(400 毫克, 1.48 毫莫耳)溶解在四氫呋喃(10 毫升)中, 體系降溫至 -78 °C, 緩慢滴加正丁基鋰(1.6 M in THF, 0.13 毫升)。加畢, 保溫 -78 °C 攪拌 1 小時, 隨後加入(S)-環氧丙烷(86 毫克, 1.48 毫莫耳)和三氟化硼乙醚(252.1 毫克, 1.78 毫莫耳), 繼續在 -78 °C 下反應 1 小時。向體系中加入水(10 毫升)淬滅反應, 再用乙酸乙酯(20 毫升×3)萃取, 有機相減壓濃縮, 所得殘餘物用矽膠柱層析純化得到 85 毫克(2S)-1-(6-甲氧基-2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙

-2-醇 (133-5)。

【1198】MS (ESI) M/Z: 250.0 [M+H]⁺。

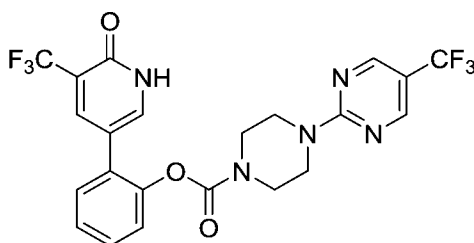
【1199】步驟 E-G：以(2*S*)-1-(6-甲氧基-2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-2-醇為原料，製備方法參考**實施例 48**。

【1200】MS (ESI) M/Z: 494.2 [M+H]⁺。

【1201】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.71 (brs, 2H), 3.42 (brs, 4H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【1202】**實施例 134**

【1203】**2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基 4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽**



【1204】以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 2-溴苯酚為原料，製備方法參考**實施例 95**。

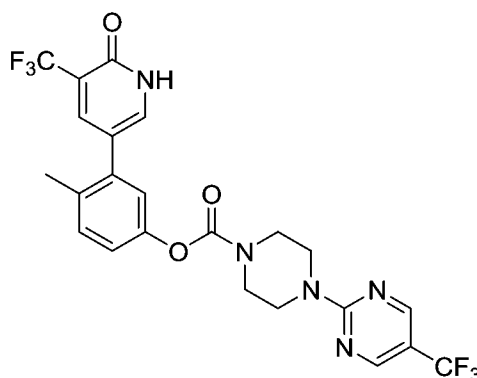
【1205】MS (ESI) M/Z: 514.2 [M+H]⁺。

【1206】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.63 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz,

1H), 7.33 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.85 (brs, 4H), 3.64 (brs, 2H), 3.48 (brs, 2H)。

【1207】 實施例 135

【1208】 4-甲基-3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1, 6-二氫吡啶-3-基) 苯基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



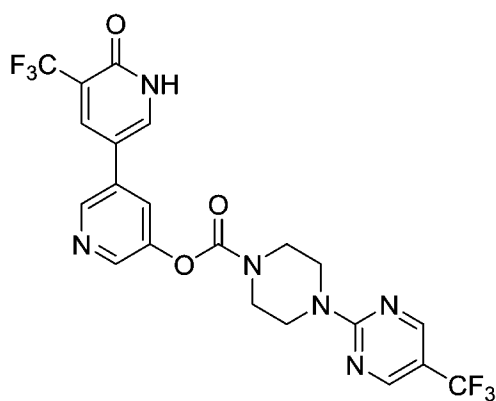
【1209】 以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 3-溴-4-甲基苯酚為原料，製備方法參考**實施例 95**。

【1210】 MS (ESI) M/Z : 528.1 $[M+H]^+$ 。

【1211】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.55 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 3.95 (brs, 4H), 3.70 (brs, 2H), 3.55 (brs, 2H), 2.25 (s, 3H)。

【1212】 實施例 136

【1213】 6'-氧代-5'-(三氟甲基)-1', 6'-二氫-[3,3'-聯吡啶]-5-基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



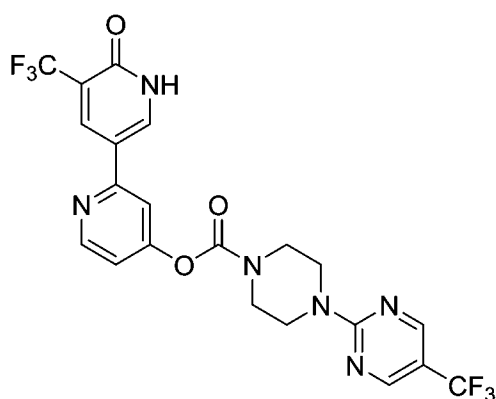
【1214】以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 5-溴吡啶-3-醇為原料，製備方法參考**實施例 95**。

【1215】MS (ESI) M/Z: 515.0 [M+H]⁺。

【1216】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.80 (brs, 1H), 8.79 - 8.74 (m, 3H), 8.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.00 (brs, 4H), 3.77 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H)。

【1217】**實施例 137**

【1218】6'-氧代-5'-(三氟甲基)-1', 6'-二氫-[2,3'-聯吡啶]-4-基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



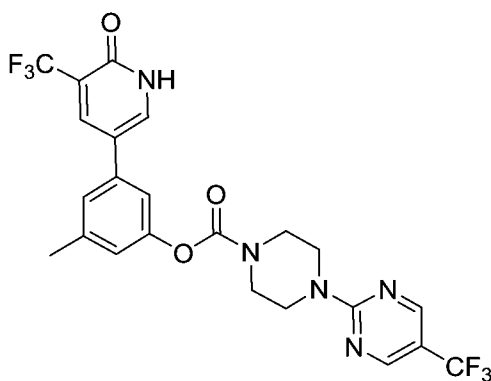
【1219】以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 2-溴吡啶-4-醇為原料，製備方法參考**實施例 95**。

【1220】 MS (ESI) M/Z: 515.0 [M+H]⁺。

【1221】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 2H), 8.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 3.97 (brs, 4H), 3.74 (brs, 2H), 3.59 (brs, 2H)。

【1222】 實施例 138

【1223】 3-甲基-5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1, 6-二氫吡啶-3-基)苯基 4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



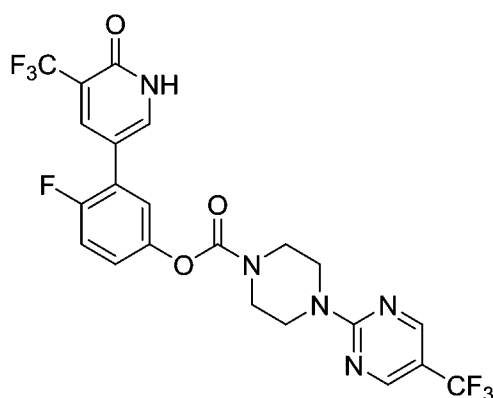
【1224】 以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 3-溴-5-甲基苯酚為原料，製備方法參考**實施例 95**。

【1225】 MS (ESI) M/Z: 528.1 [M+H]⁺。

【1226】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.64 (brs, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.97 (brs, 4H), 3.73 (brs, 2H), 3.58 (brs, 2H), 2.37 (s, 3H)。

【1227】 實施例 139

【1228】 4-氟-3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



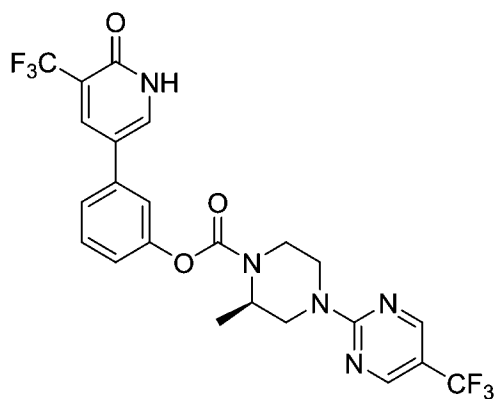
【1229】 以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 3-溴-4-氟苯酚為原料，製備方法參考**實施例 95**。

【1230】 MS (ESI) M/Z: 532.0 [M+H]⁺。

【1231】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.70 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 3.96 (brs, 4H), 3.72 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H)。

【1232】 **實施例 140**

【1233】 3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基 (R)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



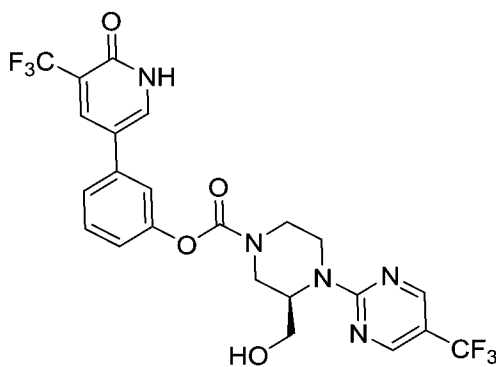
【1234】以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和(*R*)-2-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考**實施例 95**。

【1235】MS (ESI) M/Z : 528.4 $[M+H]^+$ 。

【1236】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.64 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 2H), 4.48 (brs, 1H), 4.02 (brs, 1H), 3.44 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)。

【1237】**實施例 141**

【1238】3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基(*R*)-3-(羥甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



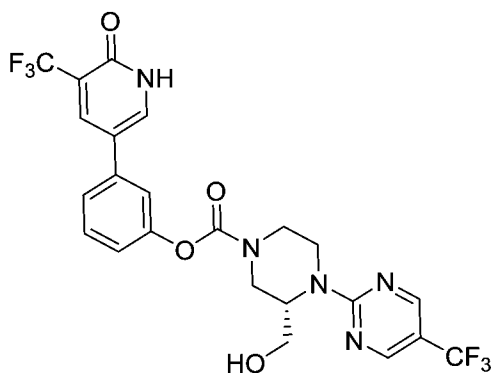
【1239】以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和(*R*)-3-(*羥*甲基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考**實施例 95**。

【1240】MS (ESI) M/Z: 543.5 [M+H]⁺。

【1241】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.03 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 5.05 (brs, 1H), 4.77 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.49 - 3.21 (m, 3H)。

【1242】**實施例 142**

【1243】3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基(*S*)-3-(*羥*甲基)-4-(5-(三氟甲基)咪啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【1244】以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和(*S*)-3-(*羥*甲基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考**實施例 95**。

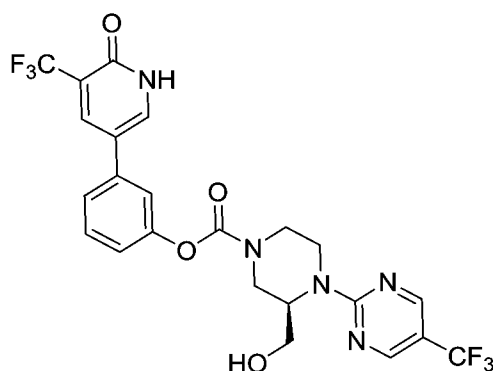
【1245】MS (ESI) M/Z: 543.5 [M+H]⁺。

【1246】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 8.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 - 7.38 (m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 5.08 - 4.90 (m, 1H), 4.90 - 4.80 (m, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 4.47 - 3.93 (m, 2H),

3.78 - 3.52 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 1H)。

【1247】 實施例 143

**【1248】 3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基
(R)-3-(羥甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽**



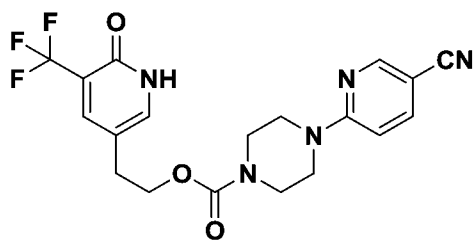
【1249】 以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和(R)-3-(羥甲基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考**實施例 95**。

【1250】 MS (ESI) M/Z: 543.5 [M+H]⁺。

【1251】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.03 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.71 (s, 0.5H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.05 (brs, 1H), 4.77 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 4.04 - 3.78 (m, 2H), 3.54 - 3.19 (m, 3H)。

【1252】 實施例 144

**【1253】 2-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基
4-(5-氟基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽**



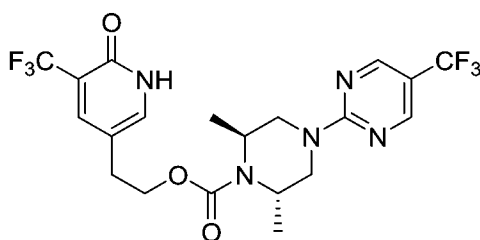
【1254】以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 6-氯煙鹼腈為原料，製備方法參考**實施例 48**。

【1255】MS (ESI) M/Z: 422.0 [M+H]⁺。

【1256】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (brs, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 2.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H)。

【1257】**實施例 145**

【1258】2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



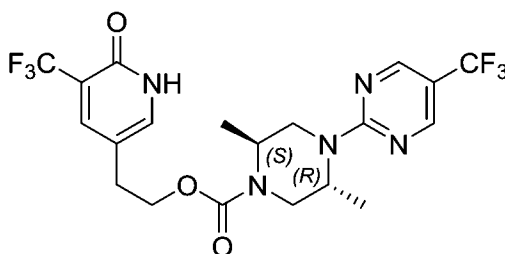
【1259】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考**中間體 1C**和**實施例 109**。

【1260】MS (ESI) M/Z: 493.9 [M+H]⁺。

【1261】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.22 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.32 – 3.99 (m, 6H), 3.66 (dd, $J = 13.9, 4.0$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

【1262】 實施例 146

【1263】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



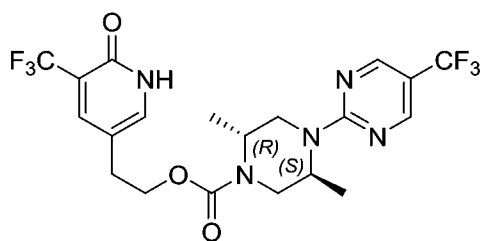
【1264】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1265】 MS (ESI) M/Z : 494.0 $[M+H]^+$ 。

【1266】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.22 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 24.0$ Hz, 1H), 4.44 - 4.10 (m, 4H), 3.68 (dd, $J = 29.3, 13.7$ Hz, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 1.15 - 0.95 (m, 6H)。

【1267】 實施例 147

【1268】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



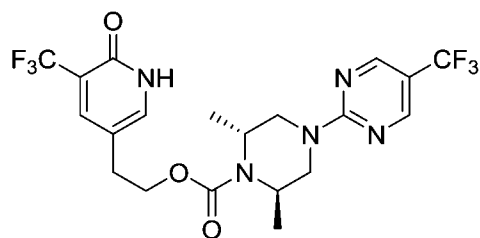
【1269】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*R*，5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1270】MS (ESI) M/Z : 494.2 $[M+H]^+$ 。

【1271】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.98 - 4.85 (m, 1H), 4.42 - 4.13 (m, 4H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 1.12 - 1.00 (m, 6H)。

【1272】實施例 148

【1273】2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*R*，6*R*)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



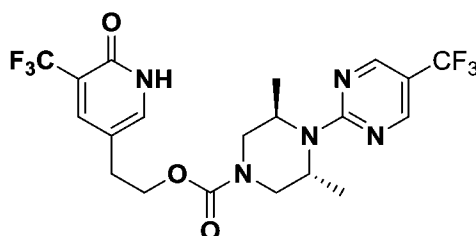
【1274】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*R*，6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1275】 MS (ESI) M/Z: 494.7 [M+H]⁺。

【1276】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 4H), 4.09 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

【1277】 實施例 149

【1278】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(3*R*, 5*R*)-3,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【1279】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(3*R*, 5*R*)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

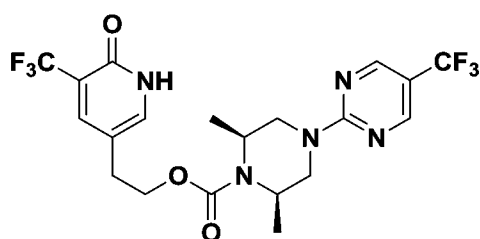
【1280】 MS (ESI) M/Z: 493.8 [M+H]⁺。

【1281】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.45 (m, 2H), 4.31 - 4.09 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 13.4, 1.6 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.56 (dd, *J* = 13.5, 3.7 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

【1282】 實施例 150

【1283】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*S*,

第 263 頁，共 303 頁(發明說明書)

6R)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽

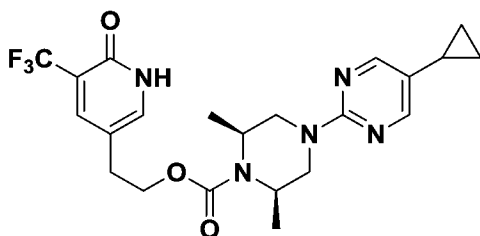
【1284】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*S*，6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1285】MS (ESI) M/Z : 493.8 $[M+H]^+$ 。

【1286】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 4H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。

【1287】實施例 151

【1288】2-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*R*，6*S*)-4-(5-環丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



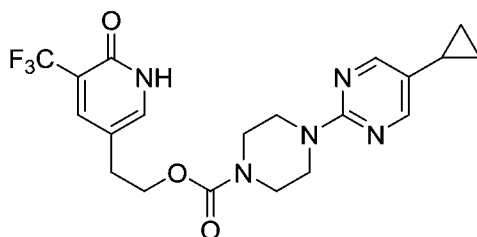
【1289】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶,2-氯-5-環丙基嘧啶和(2*S*，6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1290】 MS (ESI) M/Z: 466.0 [M+H]⁺。

【1291】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (brs, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.02 (m, 4H), 2.99 (dd, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.89 - 0.82 (m, 2H), 0.66 - 0.60 (m, 2H)。

【1292】 實施例 152

【1293】 2-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基
4-(5-環丙基嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



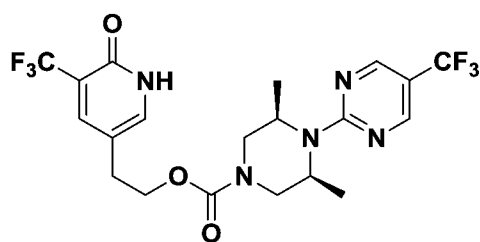
【1294】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-環丙基嘓啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1295】 MS (ESI) M/Z: 438.0 [M+H]⁺。

【1296】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.40 (m, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 4H), 3.45 - 3.35 (m, 4H), 2.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 0.91 - 0.81 (m, 2H), 0.68 - 0.55 (m, 2H)。

【1297】 實施例 153

【1298】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(3*R*, 5*S*)-3,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



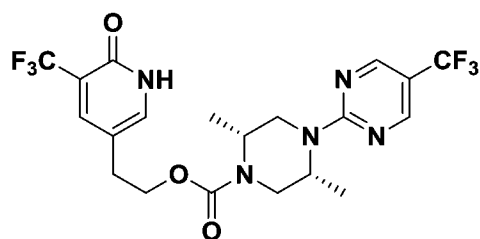
【1299】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(3*R*, 5*S*)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1300】 MS (ESI) M/Z : 494.4 $[M+H]^+$ 。

【1301】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.00 - 4.77 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.13 - 0.89 (m, 3H)。

【1302】 實施例 154

【1303】 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



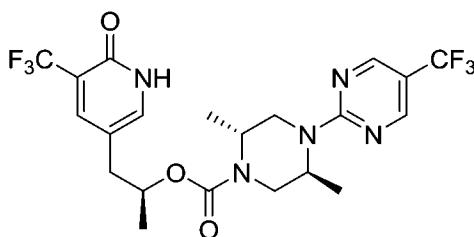
【1304】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1305】MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺。

【1306】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。

【1307】實施例 155

【1308】(S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



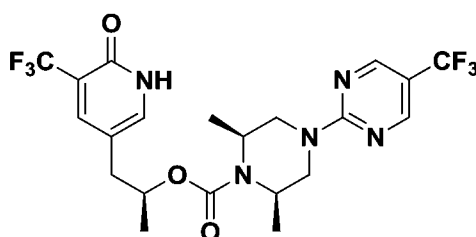
【1309】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1310】MS (ESI) M/Z: 508.6 [M+H]⁺。

【1311】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.98 - 4.76 (m, 2H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 0.5H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 0.5H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 1.21 (dd, $J = 14.0, 6.4$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 1.02 (dd, $J = 14.0, 6.4$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1.5H)。

【1312】 實施例 156

【1313】 (S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2R, 6S)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



【1314】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2R, 6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

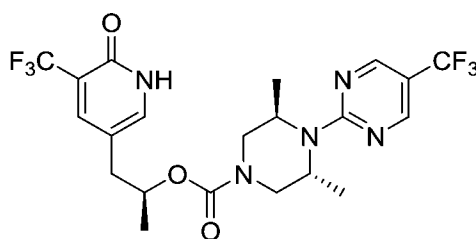
【1315】 MS (ESI) M/Z: 508.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1316】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.95 - 4.79 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 2H),

2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

【1317】 實施例 157

【1318】 (S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(3R, 5R)-3,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



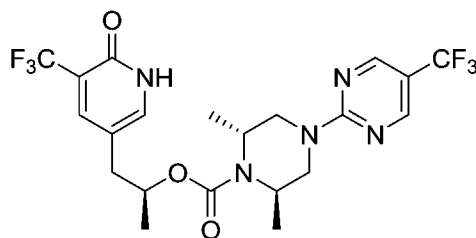
【1319】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(3R, 5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1320】 MS (ESI) M/Z: 508.0 [M+H]⁺。

【1321】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.96 - 4.80 (m, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【1322】 實施例 158

【1323】(S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2R, 6R)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



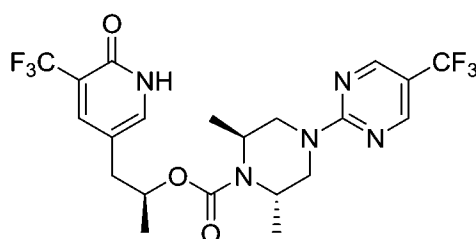
【1324】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2R, 6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1325】MS (ESI) M/Z: 508.4 [M+H]⁺。

【1326】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 4H), 3.66 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 1.21 (dd, *J* = 5.9, 1.7 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

【1327】實施例 159

【1328】(S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2S, 6S)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



第 270 頁，共 303 頁(發明說明書)

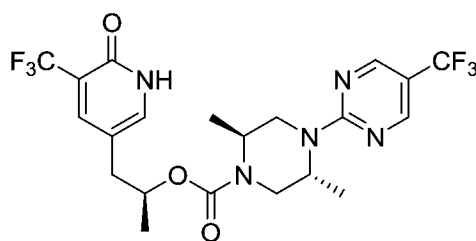
【1329】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*S*，6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1330】MS (ESI) M/Z: 508.0 [M+H]⁺。

【1331】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.05 - 4.89 (m, 1H), 4.24 - 4.03 (m, 4H), 3.65 (dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 2.77 (dd, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 14.1, 7.9 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

【1332】實施例 160

【1333】(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*S*，5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



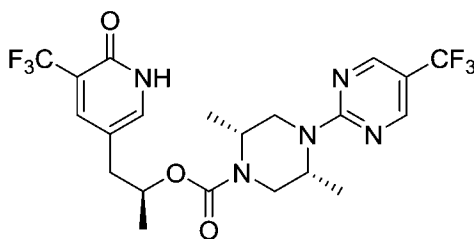
【1334】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*S*，5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1335】MS (ESI) M/Z: 508.7 [M+H]⁺。

【1336】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (s, 0.5 H), 7.82 (s, 0.5H), 7.60 (s, 0.5H), 7.54 (s, 0.5H), 5.03 - 4.81 (m, 4H), 4.46 - 4.23 (m, 2H), 3.84 - 3.60 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 2.79 - 2.55 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.5H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.5H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

【1337】 實施例 161

【1338】 (S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2R, 5R)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



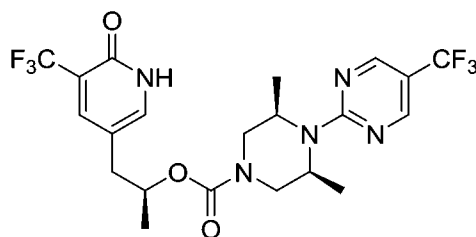
【1339】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2R, 5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1340】 MS (ESI) M/Z: 508.2 [M+H] $^+$ 。

【1341】 ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.54 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.75 (dd, $J = 14.2, 6.6$ Hz, 1H), 4.32 (brs, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.80 - 2.61 (m, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 3H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【1342】實施例 162

【1343】(S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(3S, 5R)-3,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



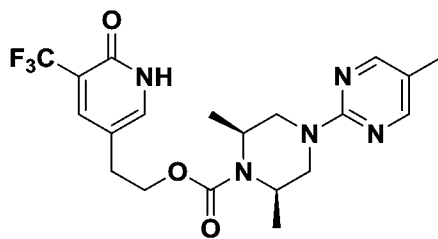
【1344】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(3S, 5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1345】MS (ESI) M/Z: 508.2 [M+H]⁺。

【1346】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 5.07 - 4.82 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.18 - 2.95 (m, 2H), 2.79 - 2.58 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.18 - 0.94 (m, 6H)。

【1347】實施例 163

【1348】2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2R, 6S)-2,6-二甲基-4-(5-甲基嘓啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



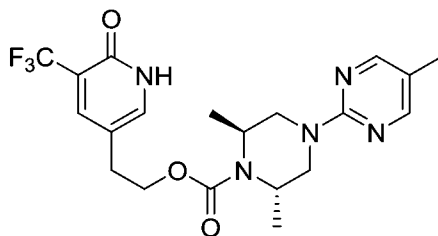
【1349】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*R*，6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1350】MS (ESI) M/Z : 440.1 $[M+H]^+$ 。

【1351】 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 4H), 2.99 (dd, $J = 13.0, 4.4$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

【1352】實施例 164

【1353】2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*S*，6*S*)-2,6-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



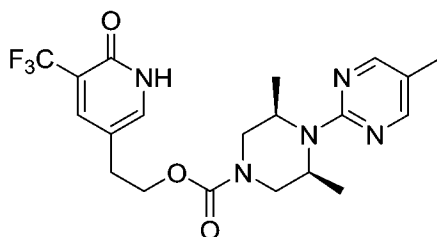
【1354】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*S*，6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1355】 MS (ESI) M/Z: 440.0 [M+H]⁺。

【1356】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (brs, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 3H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 2.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

【1357】 實施例 165

【1358】 2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(3*S*, 5*R*)-3,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



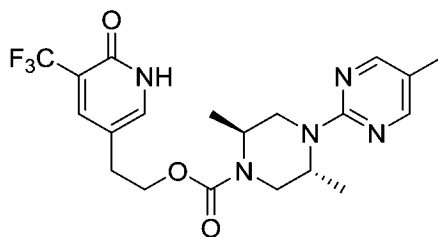
【1359】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(3*S*, 5*R*)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1360】 MS (ESI) M/Z: 440.3 [M+H]⁺。

【1361】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.64 (brs, 2H), 4.34 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.73 (m, 2H), 3.16 - 2.92 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.02 (brs, 6H)。

【1362】 實施例 166

【1363】 2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



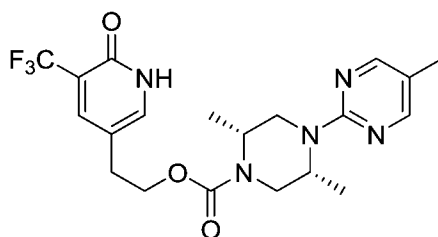
【1364】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1365】 MS (ESI) M/Z : 440.3 $[M+H]^+$ 。

【1366】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.32 - 4.11 (m, 4H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.04 - 1.96 (m, 6H)。

【1367】 實施例 167

【1368】 2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



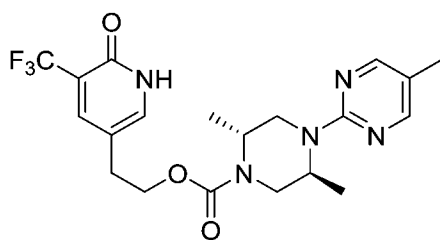
【1369】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*R*，5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1370】MS (ESI) *M/Z*: 440.8 [*M+H*]⁺。

【1371】¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【1372】實施例 168

【1373】2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*R*，5*S*)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



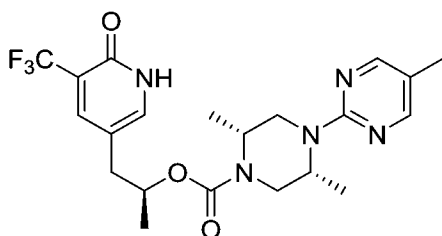
【1374】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*R*，5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1375】MS (ESI) *M/Z*: 440.3 [*M+H*]⁺。

【1376】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 4.33 - 4.08 (m, 4H), 3.72 - 3.56 (m, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.09 - 0.94 (m, 6H)。

【1377】 實施例 169

【1378】 (S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2R, 5R)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



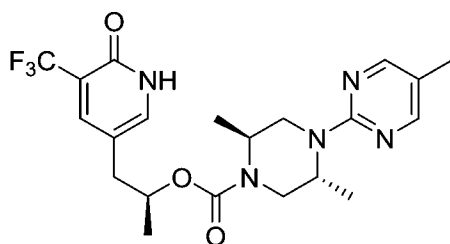
【1379】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2R, 5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1380】 MS (ESI) M/Z : 454.2 $[M+H]^+$ 。

【1381】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.88 - 4.86 (m, 1H), 4.58 (dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【1382】 實施例 170

【1383】(S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2S, 5R)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



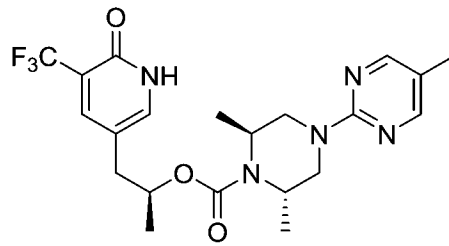
【1384】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2S, 5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1385】MS (ESI) M/Z: 454.4 [M+H]⁺。

【1386】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.20 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 25.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 21.6 Hz, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.25 - 1.13 (m, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H)。

【1387】實施例 171

【1388】(S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2S, 6S)-2,6-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



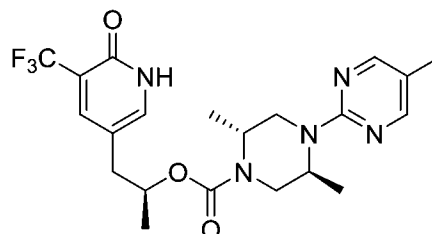
【1389】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*S*，6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1390】MS (ESI) M/Z : 454.0 $[M+H]^+$ 。

【1391】 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 13.6, 1.9$ Hz, 2H), 3.54 (dd, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 2H), 2.75 (dd, $J = 14.0, 4.3$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 14.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

【1392】實施例 172

【1393】(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*，5*S*)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



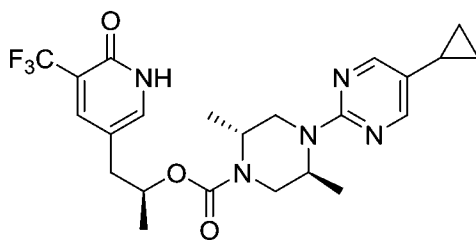
【1394】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*S*，5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1395】MS (ESI) M/Z: 454.0 [M+H]⁺。

【1396】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 - 4.67 (m, 2H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.08 (m, 2H), 2.77 - 2.60 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 3H), 1.06 - 1.00 (m, 3H), 0.94 (dd, *J* = 16.4, 6.4 Hz, 3H)。

【1397】實施例 173

【1398】(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*，5*S*)-4-(5-環丙基嘧啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



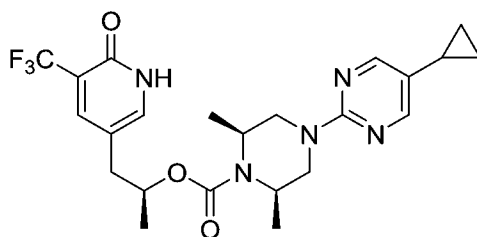
【1399】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*R*，5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1400】MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺。

【1401】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.90 - 4.67 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.23 - 1.18 (m, 3H), 1.03 (dd, $J = 6.3, 3.6$ Hz, 3H), 0.93 (dd, $J = 17.2, 6.6$ Hz, 3H), 0.88 - 0.83 (m, 2H), 0.65 - 0.59 (m, 2H)。

【1402】 實施例 174

【1403】 (S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2R, 6S)-4-(5-環丙基嘓啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



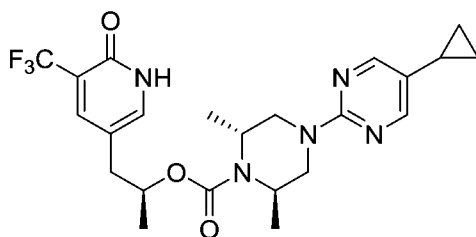
【1404】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2R, 6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘓啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1405】 MS (ESI) M/Z: 479.9 [M+H] $^+$ 。

【1406】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.93 - 4.80 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 3H), 1.08 - 0.95 (m, 6H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.66 - 0.59 (m, 2H)。

【1407】 實施例 175

【1408】 (S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2R, 6R)-4-(5-環丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



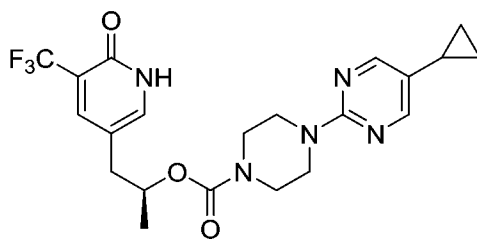
【1409】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2R, 6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1410】 MS (ESI) M/Z: 480.4 [M+H]⁺。

【1411】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.94 - 4.79 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 13.5, 1.6 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 13.6, 3.9 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), 0.66 - 0.60 (m, 2H)。

【1412】 實施例 176

【1413】 (S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-環丙基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸鹽



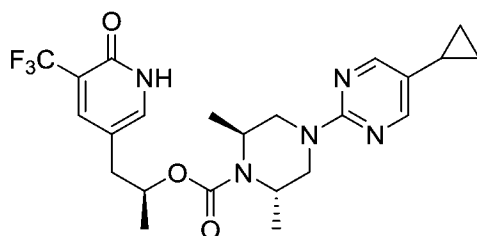
【1414】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1415】MS (ESI) M/Z: 452.2 [M+H]⁺。

【1416】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 1H), 4.91 - 4.72 (m, 1H), 3.83 - 3.46 (m, 4H), 3.44 - 3.34 (m, 4H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.66 - 0.60 (m, 2H)。

【1417】實施例 177

【1418】(S)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2S, 6S)-4-(5-環丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



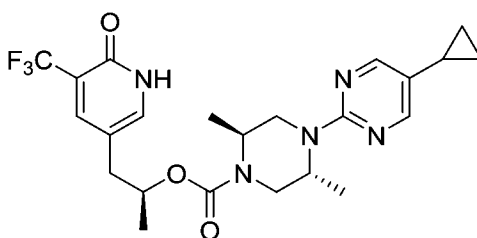
【1419】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*S*，6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1420】MS (ESI) M/Z: 480.8 [M+H]⁺。

【1421】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.03 - 4.88 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 13.6, 2H), 3.54 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 2.76 (dd, *J* = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 14.1, 7.9 Hz, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.68 - 0.60 (m, 2H)。

【1422】實施例 178

【1423】(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*S*，5*R*)-4-(5-環丙基嘧啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



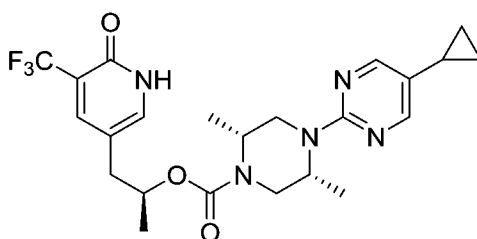
【1424】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*S*，5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

【1425】 MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺。

【1426】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.87 (s, 0.5H), 7.81 (s, 0.5H), 7.58 (s, 0.5H), 7.53 (s, 0.5H), 5.00 - 4.83 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 2H), 3.73 - 3.58 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.81 - 2.54 (m, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 3H), 0.98 - 0.84 (m, 5H), 0.69 - 0.57 (m, 2H)。

【1427】 實施例 179

【1428】 (*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 5*R*)-4-(5-環丙基嘓啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



【1429】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘓啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 48。

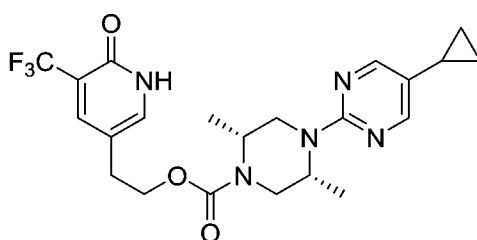
【1430】 MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺。

【1431】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 1H),

1.25 - 1.16 (m, 3H), 1.16 - 1.07 (m, 6H), 0.95 - 0.86 (m, 2H),
0.65 - 0.57 (m, 2H)。

【1432】 實施例 180

**【1433】 2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*R*,
5*R*)-4-(5-環丙基嘧啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽**



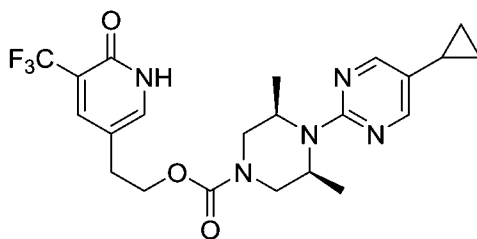
【1434】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1435】 MS (ESI) *M/Z*: 466.8 [*M*+*H*]⁺。

【1436】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H)。

【1437】 實施例 181

**【1438】 2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(3*S*,
5*R*)-4-(5-環丙基嘧啶-2-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽**



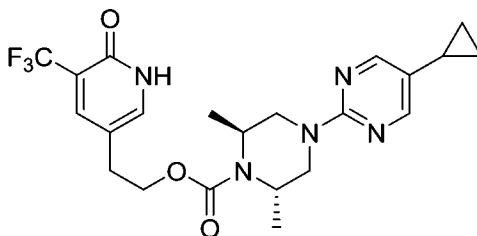
【1439】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(3*S*，5*R*)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1440】MS (ESI) M/Z : 466.6 $[M+H]^+$ 。

【1441】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.29 (brs, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.64 (brs, 2H), 4.26 - 4.16 (m 2H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.01 (s, 6H), 0.88 - 0.85 (m, 2H), 0.64 - 0.62 (m, 2H)。

【1442】實施例 182

【1443】2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*S*，6*S*)-4-(5-環丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



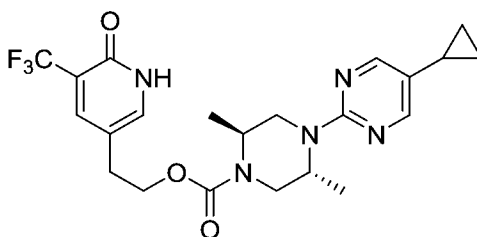
【1444】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*S*，6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1445】 MS (ESI) M/Z: 466.0 [M+H]⁺。

【1446】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.56 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.95 - 0.81 (m, 2H), 0.70 - 0.57 (m, 2H)。

【1447】 實施例 183

【1448】 2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*S*, 5*R*)-4-(5-環丙基嘓啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



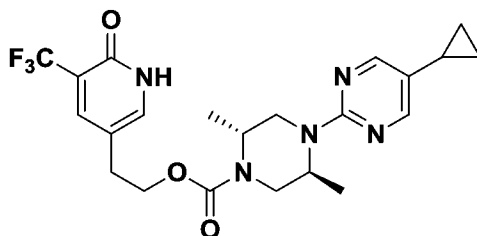
【1449】 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘓啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1450】 MS (ESI) M/Z: 466.0 [M+H]⁺。

【1451】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.87 - 4.67 (m, 1H), 4.31 - 4.08 (m, 4H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 1H), 1.09 - 0.94 (m, 6H), 0.92 - 0.82 (m, 2H), 0.70 - 0.55 (m, 2H)。

【1452】實施例 184

【1453】2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*R*, 5*S*)-4-(5-環丙基嘧啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



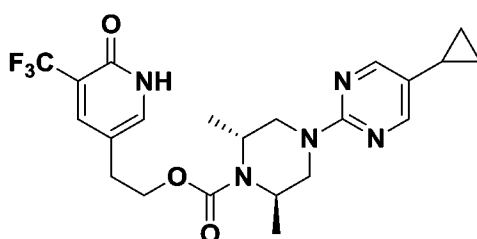
【1454】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1455】MS (ESI) M/Z : 466.0 $[M+H]^+$ 。

【1456】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.85 - 4.65 (m, 1H), 4.36 - 4.05 (m, 4H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.09 - 0.90 (m, 6H), 0.90 - 0.78 (m, 2H), 0.66 - 0.58 (m, 2H)。

【1457】實施例 185

【1458】2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*R*, 6*R*)-4-(5-環丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



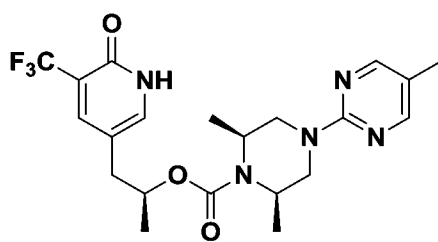
【1459】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*R*，6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-環丙基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1460】MS (ESI) M/Z: 466.0 [M+H]⁺。

【1461】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 13.6, 1.7 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 13.5, 3.9 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), 0.66 - 0.60 (m, 2H)。

【1462】實施例 186

【1463】2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)乙基(2*S*，6*R*)-4-(5-環丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸鹽



【1464】以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶，(2*S*，6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶為原料，製備方法參考中間體 1C 和實施例 109。

【1465】MS (ESI) M/Z: 454.0 [M+H]⁺。

【1466】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.74 (dd, $J = 14.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.2, 7.9$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

【1467】 生物學測試評價：

【1468】 一、PARP1 體外酶學實驗

【1469】 本實驗檢測受試化合物對 PARP1 酶活性的抑制效果，對受試化合物進行梯度稀釋，複孔檢測。

【1470】 1 準備組蛋白包被的 384 孔盤

【1471】 向每個孔中加入 25 μl 組蛋白溶液，並在 4°C 下培育過夜。

【1472】 2 準備 PBST 緩衝液、封閉緩衝液和檢測緩衝液

【1473】 3 使用 PBST 緩衝液清洗組蛋白包被的 384 孔盤 3 次。在常溫條件下，用 50 μl 封閉緩衝液封閉 1h。使用 PBST 緩衝液清洗盤 3 次。

【1474】 4 化合物準備：

【1475】 在 96 孔源盤中準備 1000x 化合物。將 1 μl 化合物從源盤轉移到 96 孔中間盤。搖動並以 1000rpm 的速度離心 1 分鐘。

【1476】 將 5 μl DMSO 溶液轉移到每個孔中。

【1477】 5 酶促反應：

【1478】 25°C 培育 PARP1 & DNA 混合物 10 分鐘。

【1479】 加入 10 μ l PARP1&DNA(需要最小對照)，與化合物在室溫下培育 10 分鐘，然後將 10 μ L DNA 加入陰性對照孔中。

【1480】 每孔加入 10 μ l 2.5x NAD⁺，25°C 培育 60 分鐘。使用 PBST 緩衝液清洗盤 3 次。

【1481】 6 檢測：

【1482】 添加 20 μ l 的抗聚 / 單 ADP 核糖兔單株抗體 (anti-Poly/Mono-ADP Ribose Rabbit mAb, cell signaling technology 公司，貨號：7074P2)。

【1483】 在常溫下培育 1.5 小時，並使用 PBST 緩衝液清洗盤 3 次。

【1484】 加入 20 μ l 按照 1:2000 比例稀釋的抗兔 IgG HRP-linked 抗體(anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody)。

【1485】 在常溫下培育 1 小時，然後使用 PBST 緩衝液洗滌盤 3 次。

【1486】 7 加入 25 μ l 的 Femto-ECL Substrate A 和 Femto-ECLSubstrate B (1:1)混合物。

【1487】 8 立即在 Envision 儀器上進行化學發光檢測。

【1488】 9 數據處理

【1489】使用等式 (1) 在 Excel 中擬合數據以獲得抑制值

$$\text{等式 (1): } \text{inh \%} = (\text{Max-Signal}) / (\text{Max-Min}) * 100$$

【1490】使用等式 (2) 擬合 XL-Fit 中的數據以獲得 IC₅₀ 值

$$\text{等式 (2): } Y = \text{Bottom} + (\text{Top-Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}})$$

Y 是抑制百分比，X 是化合物濃度。

【1491】二、PARP 2, 3, 5A, 5B, 7, 12, 15 體外酶學實驗

【1492】本實驗檢測受試化合物對 PARP2, 3, 5A, 5B, 7, 12, 15 酶活性的抑制效果，對受試化合物進行梯度稀釋，複孔檢測。

【1493】1. 準備組蛋白包被的 384 孔盤向每個孔中加入 25 μl 組蛋白溶液，並在 4°C 下培育過夜。

【1494】2 . 準備 PBST 緩衝液、封閉緩衝液和檢測緩衝液

【1495】3 . 使用 PBST 緩衝液清洗組蛋白包被的 384 孔盤 3 次。在常溫條件下使用 50 μl 封閉液封閉 1 小時。使用 PBST 緩衝液清洗盤 3 次。

【1496】4. 化合物準備：

【1497】在 96 孔源盤中準備 2000x 化合物。從源盤轉移 50 n1 化合物至 96 孔中間盤，每孔補充 39.95 μl 檢測緩衝液。搖勻並以 1000rpm 的速度離心 1 分鐘。

【1498】將 5 μl 化合物 DMSO 溶液轉移到每個孔中。

【1499】 5 酶促反應：

【1500】 將酶混合物在 25℃ 條件下培育 10 分鐘。

【1501】 加入 10 μ l 酶混合物，在室溫下與化合物一起培育 10 分鐘

【1502】 並將 10 μ l 檢測緩衝液加入檢測盤的陰性對照孔中。

【1503】 每孔加入 10 μ l 2.5x Biotin-NAD⁺，25℃ 條件下培育 60 分鐘。

【1504】 使用 PBST 緩衝液洗盤 3 次。

【1505】 6. 檢測：

【1506】 添加 25 μ l 的 Stre-HRP。

【1507】 在常溫條件下培育 1 小時，並使用 PBS 緩衝液清洗盤 3 次。

【1508】 添加 25 μ l 的 QuantaRed Enhancer mix。培育 10 分鐘。

【1509】 加入 2.5 μ l QuantaRed Stop Solution 停止過氧化物酶反應，搖動平板 10-30 秒。

【1510】 7. 使用 Paradigm 立即讀盤，檢測 Ex550/Em620 讀值。

【1511】 8. 數據處理

【1512】 使用等式 (1) 在 Excel 中擬合數據以獲得抑制值

$$\text{等式 (1): } \text{inh \%} = (\text{Max} - \text{Signal}) / (\text{Max} - \text{Min}) * 100$$

【1513】使用等式 (2) 擬合 XL-Fit 中的數據以獲得 IC₅₀ 值

$$\text{等式 (2) : } Y = \text{Bottom} + \frac{(\text{Top} - \text{Bottom})}{(1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}})}$$

Y 是抑制百分比，X 是化合物濃度。

【1514】結果如表 1 所示，結論：本發明代表性化合物能有效抑制 PARP7 酶活，部分化合物對 PARP1, 2, 3, 5A, 5B, 12, 15 具有較好的選擇性。

【1515】表 1：PARP7 酶學抑制結果

實施例	PARP 7 IC ₅₀ (nM)
3	1.8
5	5.83
7	2.79
9	7.6
10	6.7
13	5.98
17	2.79
22	3.6
25	0.8
26	0.6
27	1.1
28	0.9
29	5.6
30	0.9
31	1.19
32	0.44
33	0.9
35	0.53
36	0.38
37	0.9
38	1.1
39	1.5
40	0.7
41	1.1
42	1.46
43	0.9

第 296 頁，共 303 頁(發明說明書)

44	0.8
45	2.26
46	1.94
47	7.22
49	0.76
50	0.52
51	1.34
52	1.18
53	2.3
54	6.23
55	3.42
56	2.27
57	0.74
58	3.18
59	1.06
60	7.02
61	0.72
62	2.09
63	3.12
64	1.99
65	0.65
66	1.82
67	0.76
68	1.11
70	0.91
72	4.98
73	0.75
75	0.83
76	0.67
77	2.15
78	1.4
79	0.68
80	1.5
81	0.75
82	1.44
83	1.38
84	0.52
85	0.56
86	0.6
87	0.5
88	1.98
90	1.08
91	0.78

92	0.19
93	0.78
94	0.68
95	0.72
96	1.03
97	0.86
98	0.83
99	0.56
100	0.61
101	0.67
102	0.95
104	0.53
105	0.92
106	0.46
107	0.72
108	0.63
109	0.38
110	0.65
111	0.61
112	0.62
113	0.65
114	0.53
115	1.0
116	0.81
117	0.62
118	0.93
119	0.24
120	0.66
121	0.54
122	0.69
123	0.87
124	0.48
125	0.71
126	1.0
127	0.49
128	0.81
129	0.39
130	0.77
131	1.3
132	0.78
133	0.76
134	1.92
135	2.78

136	3.53
137	2.4
138	1.8
139	0.90
140	2.86
141	0.85
142	0.74
143	0.61
144	1.5
145	2.3
146	0.64
147	0.74
148	0.77
149	0.64
150	0.71
151	1.1
152	0.76
153	0.65
154	1.1
155	0.59
156	0.98
157	0.90
158	5.0
159	0.90
160	1.3
161	0.91
162	1.2
163	0.75
164	5.6
165	1.0
166	0.65
167	1.5
168	0.90
169	0.70
170	0.87
171	1.4
172	0.84
173	0.74
174	1.3
175	0.76
176	1.7
177	0.78
178	1.4

179	1.0
180	1.0
181	1.3
182	5.5
183	1.0
184	1.2

【1516】 結論：本發明代表性化合物能有效抑制 PARP7 酶活。

【1517】 三、小鼠和大鼠體內藥代動力學測定

【1518】 1. 實驗目的：

【1519】 以雄性 C57BL/6 小鼠或 SD 雄性大鼠為受試動物，研究本發明化合物單次靜脈推注和口服投藥後在體內血漿的藥代動力學行為。

【1520】 2. 試驗方案

【1521】 2.1 試驗動物

【1522】 健康成年 C57BL/6 小鼠或 SD 大鼠(3 只/組)，雄性，供應商為上海吉輝實驗動物飼養有限公司和維通利華實驗動物技術有限公司。

【1523】 2.2 投藥

【1524】 靜脈推注和口服實驗組均為 3 只小鼠或大鼠，靜脈推注投藥劑量為 1 mg/kg，投藥體積為 5 mL/kg；口服投藥劑量為 5 mg/kg，投藥體積為 10 mL/kg。投藥溶媒為 5% DMSO / 5% Kolliphor HS 15 / 90% Saline。

【1525】 2.3 實驗器材

【1526】離心機購自 Eppendorf 公司，移液器購自 Eppendorf 公司。

【1527】2.4 樣品採集

【1528】動物投藥後，在 0.0833(IV)、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 小時，靜脈採血各 0.02 mL，置於 EDTA-K2 試管中，於 4 °C、4600 rpm 離心 5 min 分離血漿，於 -80 °C 保存。

【1529】2.5 樣品處理

【1530】1) 10 μL 血漿樣品加入 200 μL 乙腈沉澱，渦旋混合後離心 15 分鐘。

【1531】2) 取處理後上清液用水稀釋後通過 LC/MS/MS 分析待測化合物的濃度。

【1532】2.6 生物分析

【1533】液相條件：Shimadzu LC-30AD

【1534】質譜條件：AB Sciex API 5500

【1535】色譜柱：Phenomenex Kinetex 2.6 μm C18

【1536】流動相：A：5 mM 醋酸銨水溶液(含 0.05% 甲酸)；B：乙腈(含 0.1% 甲酸)流速：0.5 mL/min

【1537】洗提梯度：

時間 (min)	A (%)	B (%)
0.00	85.0	10.0
0.50	85.0	10.0
2.00	5.00	95.0

第 301 頁，共 303 頁(發明說明書)

2.20	5.00	95.0
2.21	85.0	10.0
2.50	85.0	10.0

【1538】 3. 實驗結果與分析

【1539】 藥代動力學參數用 WinNonlin 8.0 計算得到，小鼠或大鼠靜脈注射和口服藥物的藥代動力學參數見下表 2 和表 3：

【1540】 表 2. 小鼠或大鼠靜脈注本發明代表性化合物的藥代動力學參數

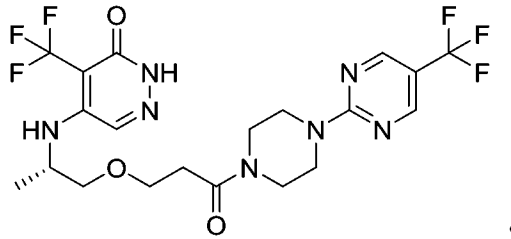
實施例	動物	Dose (mg/kg)	CL (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)	T _{1/2} (hr)	AUC (hr*ng/mL)
RBN-2397	C57BL/6 小鼠	1	3.4	0.6	0.2	288
	SD 大鼠	1	5.1	1.2	0.2	193
實施例 3	C57BL/6 小鼠	1	0.09	0.6	6.1	10408
	SD 大鼠	1	0.2	0.9	4.7	5745
實施例 35	C57BL/6 小鼠	1	0.4	1.5	4.2	2573
	SD 大鼠	1	1.7	3.3	3.5	633
實施例 93	SD 大鼠	1	1.0	1.9	1.9	978
實施例 109	C57BL/6 小鼠	1	0.1	0.6	6.3	8096
	SD 大鼠	1	0.9	2.1	2.3	1056

【1541】 表 3. 小鼠或大鼠口服本發明代表性化合物的藥代動力學參數

實施例編號	動物	Dose (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC (hr*ng/mL)	F (%)
RBN-2397	C57BL/6 小鼠	5	612	203	14
	SD 大鼠	5	319	264	27
實施例 3	C57BL/6 小鼠	5	9313	42155	80
	SD 大鼠	5	2350	13798	47
實施例 35	C57BL/6 小鼠	5	3750	6759	52
	SD 大鼠	5	434	1059	35
實施例 93	SD 大鼠	5	809	3833	77
實施例 109	C57BL/6 小鼠	5	8493	29551	72
	SD 大鼠	5	1313	5384	99

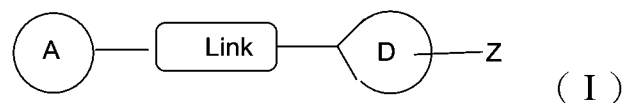
【1542】結論：同樣劑量下，本發明代表性化合物經靜脈推注和口服投藥後在小鼠和大鼠血漿中的暴露量顯著高於對照化合物 RBN-2397。

【1543】對照化合物 RBN-2397 的結構如下：



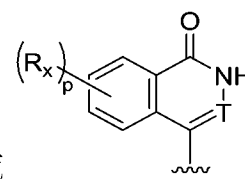
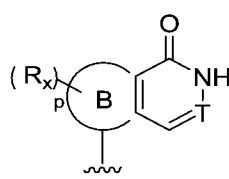
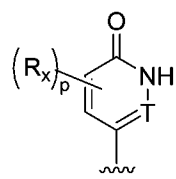
【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式 (I) 化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，

環A選自以下基團



T選自CH或N；

環B選自C₆₋₁₀芳基、C₃₋₇環烷基、5-10元雜芳基和4-10元雜環基；

環D為4-10元雜環基，所述4-10元雜環基任選被p個獨立地選自R_y的取代基取代；

Z選自H、Cy²、-NH-Cy²、鹵素、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基醯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵代烷基、CN、NO₂；其中Cy²選自C₆₋₁₀芳基、C₃₋₇環烷基、5-10元雜芳基和4-10元雜環基，上述Cy²基團各自任選被p個獨立地選自R_z的取代基取代；

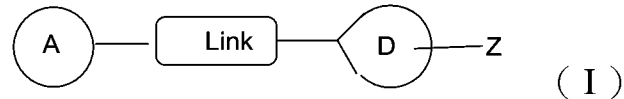
R_x和R_z選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵代烷基、CN、NO₂、NH₂、C₃₋₇環烷基、羥基C₁₋₆烷基-、C₁₋₆烷基C(O)-、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、C₁₋₆烷基-NH-C(O)-；

R_y 選自氫、 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任選被 OH、CN、 OCH_3 取代；

Link 是連接環 A 與環 D 的基團；

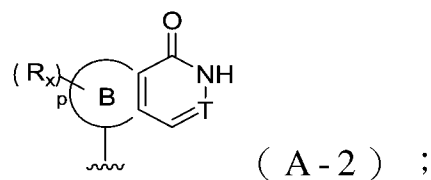
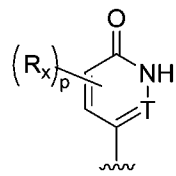
p 選自 0、1、2 的整數。

【請求項2】一種式 (I) 化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，

環 A 選自以下基團



T 選自 CH 或 N；

環 B 選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 環烷基、5-10 元雜芳基和 4-10 元雜環基；

環 D 為 4-10 元雜環基，所述 4-10 元雜環基任選被 p 個獨立地選自 R_x 的取代基取代；

Z 選自 H、 Cy^2 、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、CN、 NO_2 ；其中 Cy^2 選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 環烷基、5-10 元雜芳基和 4-10 元雜環基，上述 Cy^2 基團各自任選被 p 個獨立地選自 R_x 的取代基取代；

R_x 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、CN、 NO_2 ；

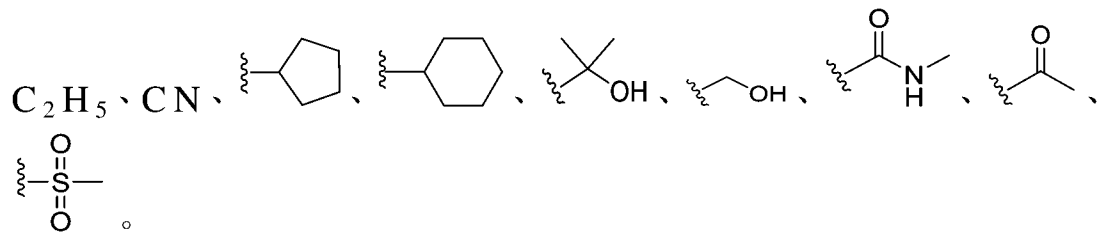
Link 是連接環 A 與環 D 的基團；

p 選自 0、1、2 的整數。

【請求項3】如請求項1或2所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_x 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基。

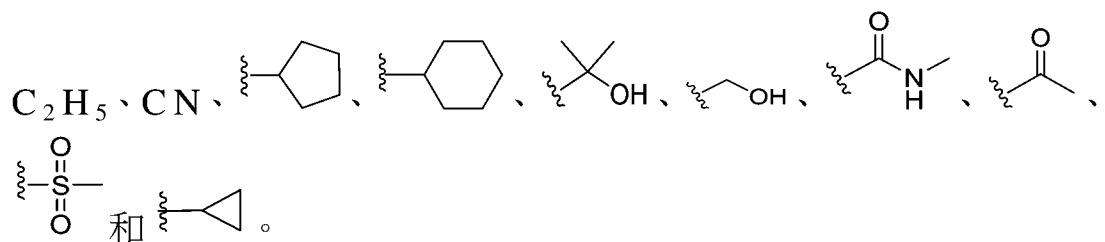
【請求項4】如請求項3所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_x 選自H、F、 CH_3 和 CF_3 。

【請求項5】如請求項1所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_x 選自H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $-CHF_2$ 、



【請求項6】如請求項1所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_z 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、CN、 NH_2 、 C_{3-7} 環烷基、羥基 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基C(O)-、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-、 C_{1-6} 烷基-NH-C(O)-。

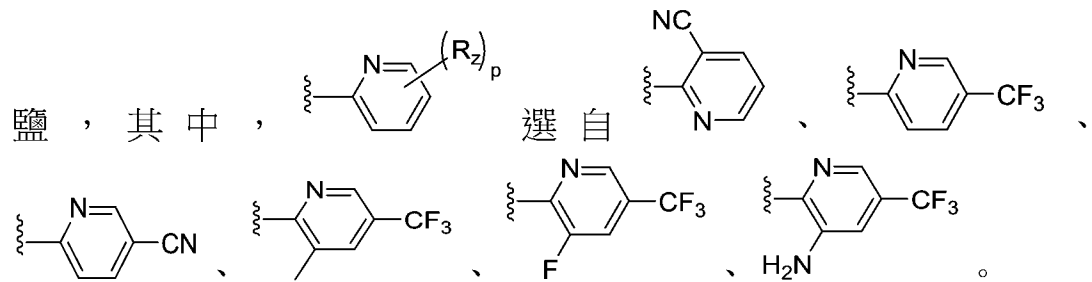
【請求項7】如請求項6所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_z 選自H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $-CHF_2$ 、



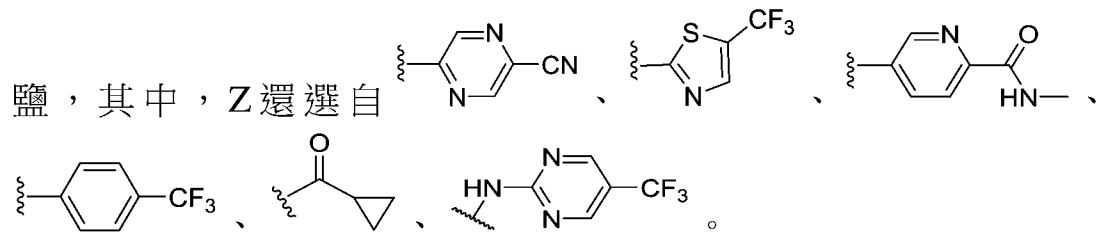
【請求項8】如請求項1所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_y 選自H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OCH_3$ 。

【請求項9】如請求項8所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，

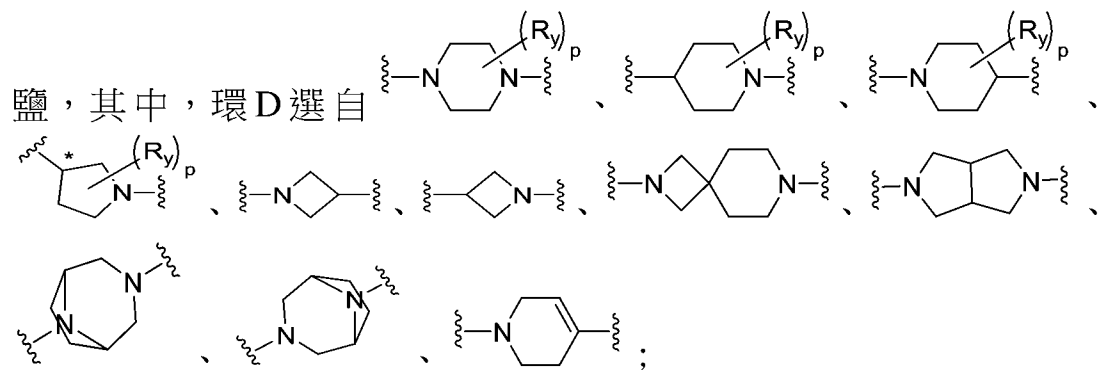
【請求項13】如請求項11所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的



【請求項14】如請求項11所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的



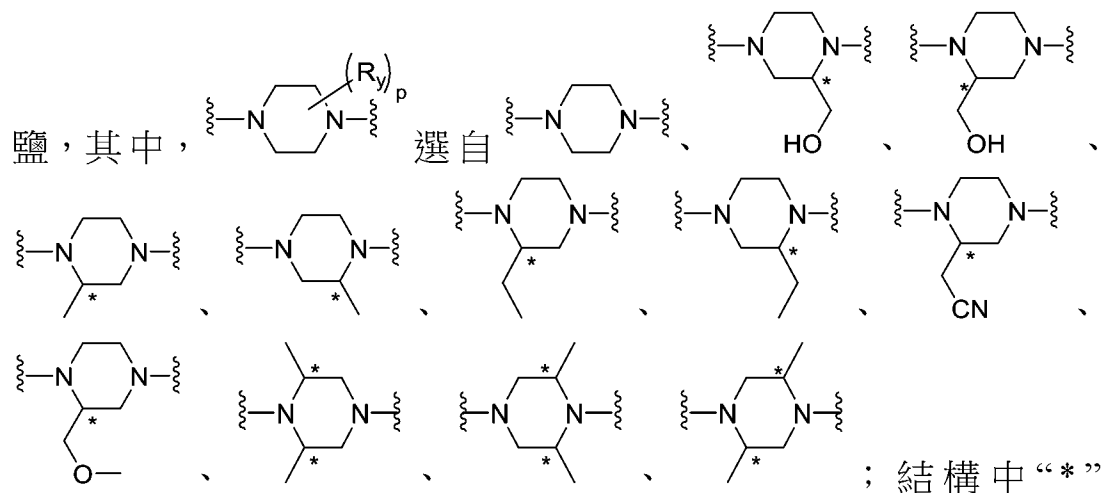
【請求項15】如請求項1所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的



p如請求項1所定義；

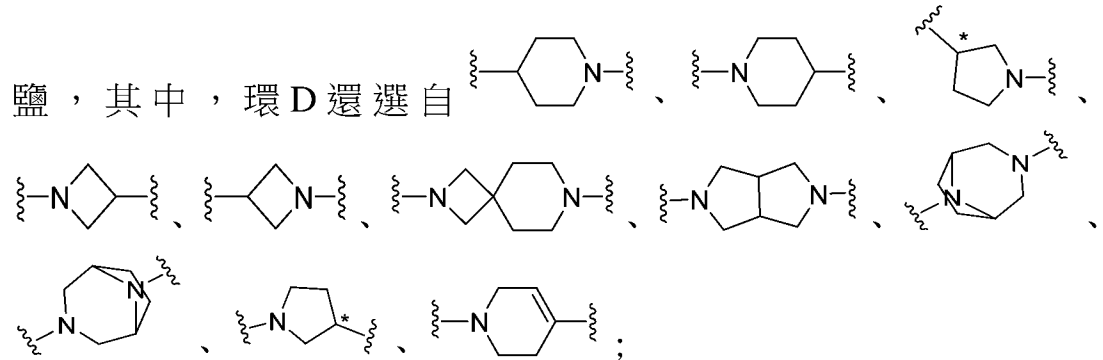
R_y 如請求項1、8或9所定義。

【請求項16】如請求項15所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的



代表掌性碳原子。

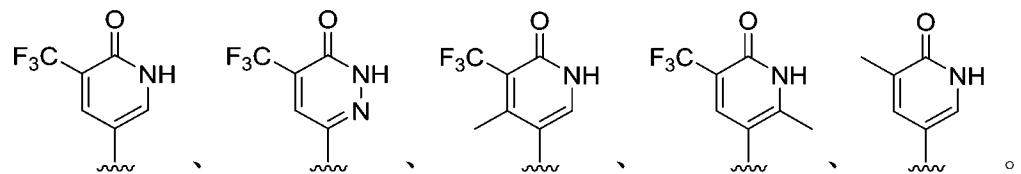
【請求項17】如請求項15所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的



結構中“*”代表掌性碳原子。

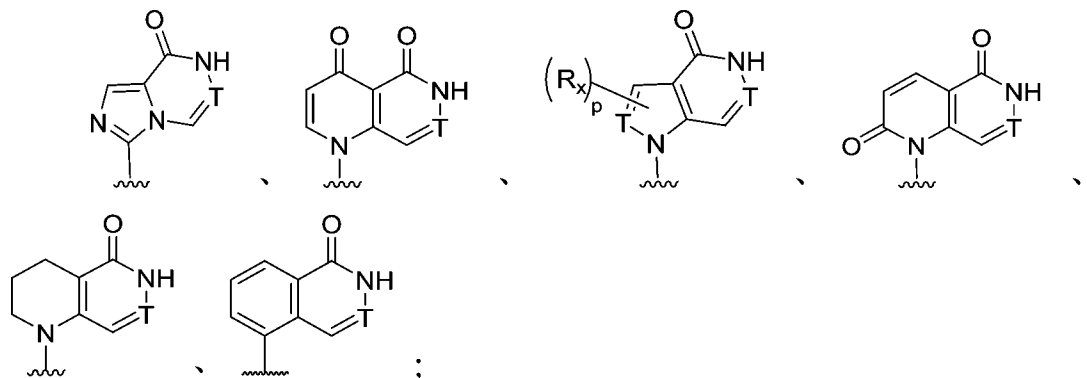
【請求項18】如請求項1-17任一項所述的式(I)化合物或其藥學上

可接受的鹽，其中，式(A-1)選自以下基團：



【請求項19】如請求項1-17任一項所述的式(I)化合物或其藥學上

可接受的鹽，其中，式(A-2)選自以下基團：

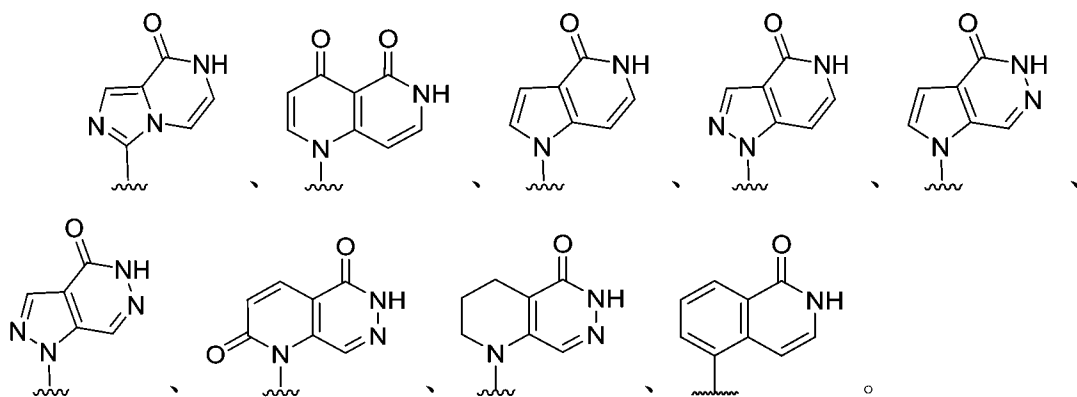


p和T如請求項1或2所定義；

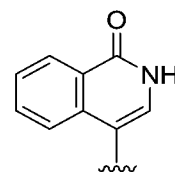
R_x如請求項1-5任一項所定義。

【請求項20】如請求項19所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的

鹽，其中，式(A-2)選自以下基團：



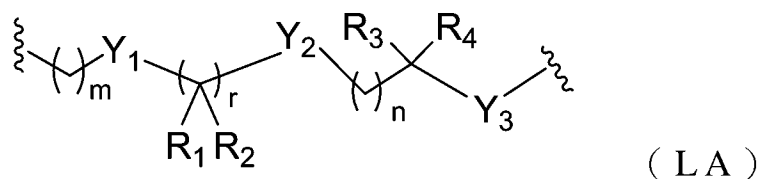
【請求項21】如請求項1-17任一項所述的式(I)化合物或其藥學上



可接受的鹽，其中，式(A-3)選自

【請求項22】如請求項1-21任一項所述的式(I)化合物或其藥學上

可接受的鹽，其中，Link基團具有如下式(LA)基團：



其中，

R_1 和 R_2 分別獨立地選自 H、 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷基，或者 R_1 和 R_2 與所在的碳原子形成 3-6 元碳環，或者 R_1 和 R_2 一起形成氧代；

R_3 和 R_4 分別獨立地選自 H、 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷基，或者 R_3 和 R_4 一起形成氧代；

Y_1 和 Y_2 選自 NH、-N(CH₃)-、O、-CH₂NH-、-CH₂O-、Cy¹ 或單鍵；

Cy¹ 選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 環烷基、5-10 元雜芳基和 4-10 元雜環基，所述基團各自任選被 p 個獨立地選自 R_x 的取代基取代；

Y_3 選自 NH、O 或單鍵；

m 選自 0、1、2 的整數；

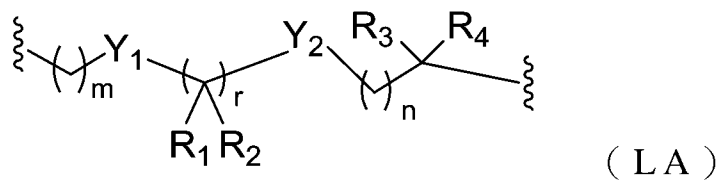
n 選自 0、1、2、3 的整數；

r 選自 0、1 的整數；

p 如請求項 1 或 2 所定義；

R_x 如請求項 1-5 任一項所定義。

【請求項 23】如請求項 1-21 任一項所述的式 (I) 化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，Link 基團具有如下式 (LA) 基團；



其中，

R_1 和 R_2 分別獨立地選自 H、 C_{1-3} 烷基，或者 R_1 和 R_2 與所在的碳原子形成 3-6 元碳環，或者 R_1 和 R_2 一起形成氧代；

R_3 和 R_4 選自 H、 C_{1-3} 烷基，或者 R_3 和 R_4 一起形成氧代；

Y_1 和 Y_2 選自 Y_{1a} 、 $-CH_2Y_{1a}-$ 、 Cy^1 或單鍵；

所述 Y_{1a} 選自 NH、O；

Cy^1 選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 環烷基、5-10 元雜芳基和 4-10 元雜環基，所述基團各自任選被 p 個獨立地選自 R_x 的取代基取代；

m 選自 0、1、2 的整數；

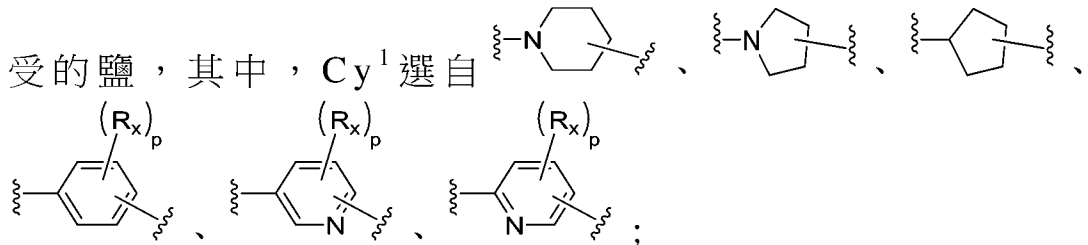
n 選自 0、1、2、3 的整數；

r 選自 0、1 的整數；

p 如請求項 1 或 2 所定義；

R_x 如請求項 1-5 任一項所定義。

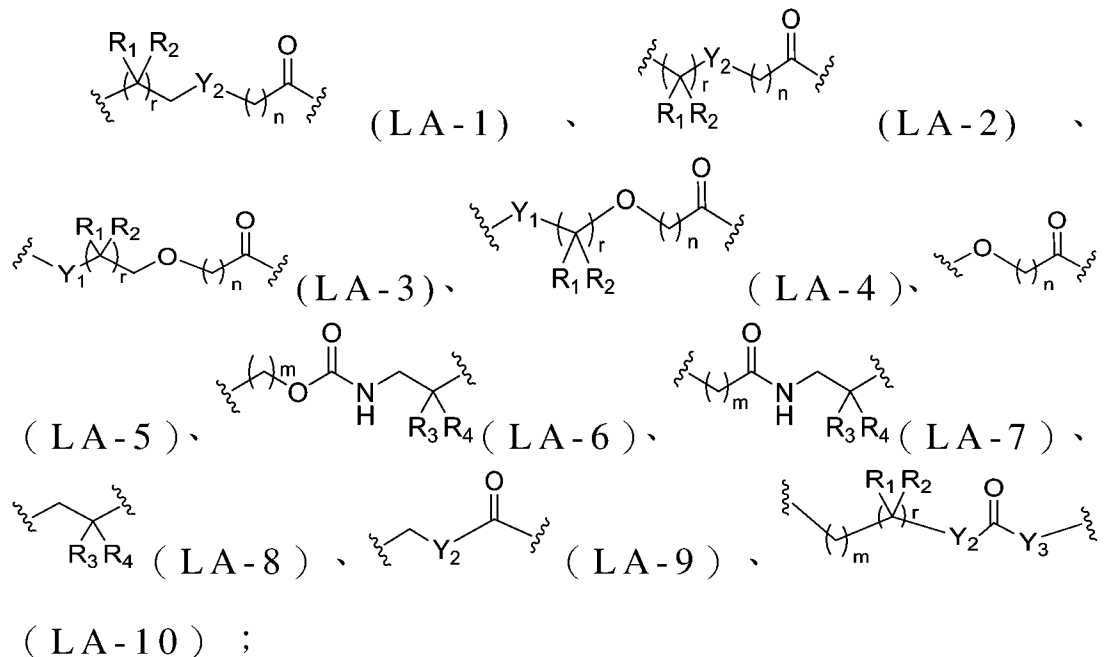
【請求項 24】如請求項 22 或 23 所述的式 (I) 化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， Cy^1 選自



p 如請求項 1 或 2 所定義；

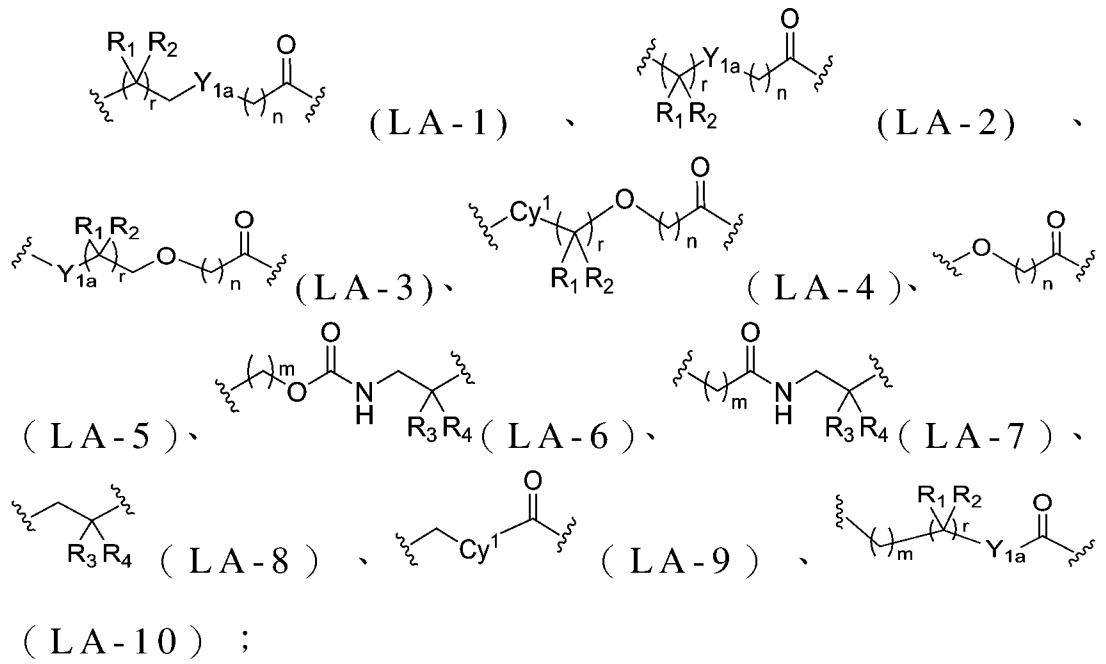
R_x 如請求項 1-5 任一項所定義。

【請求項 25】如請求項 22 或 23 所述的式 (I) 化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，式 (LA) 具有如下結構：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 m 、 n 、 r 如請求項 22 或 23 所定義。

【請求項 26】如請求項 23 所述的式 (I) 化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，式 (LA) 具有如下結構：

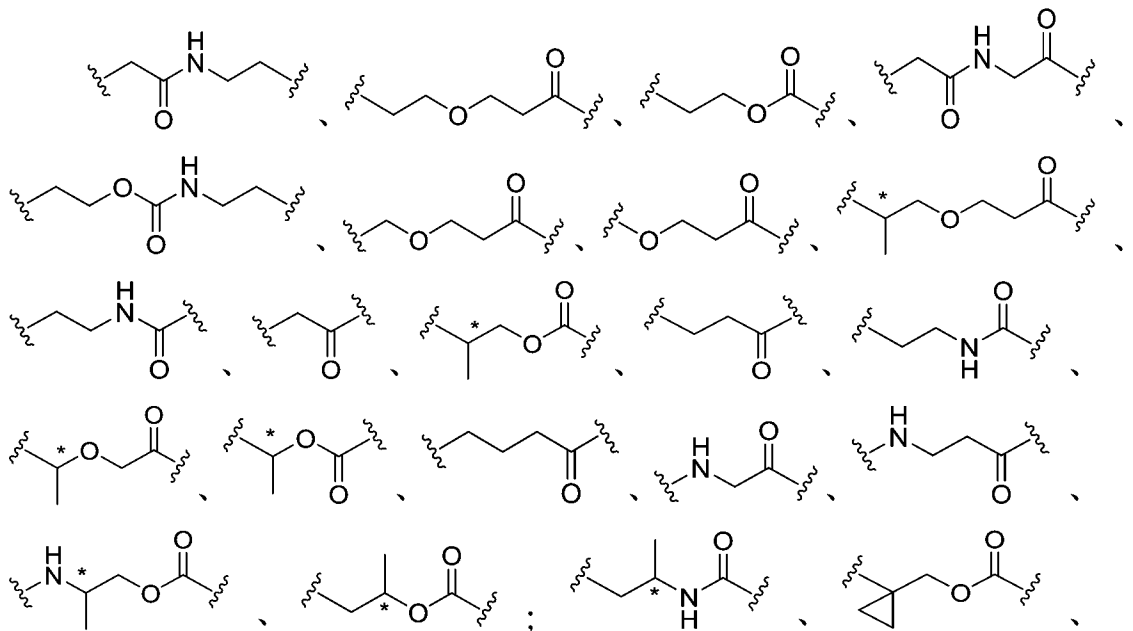


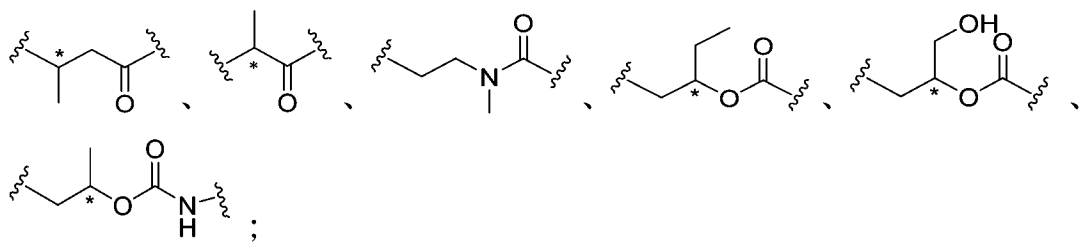
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 、 n 、 r 如請求項 23 所定義；

Y_{1a} 如請求項 23 所定義；

Cy^1 如請求項 23 或 24 所定義。

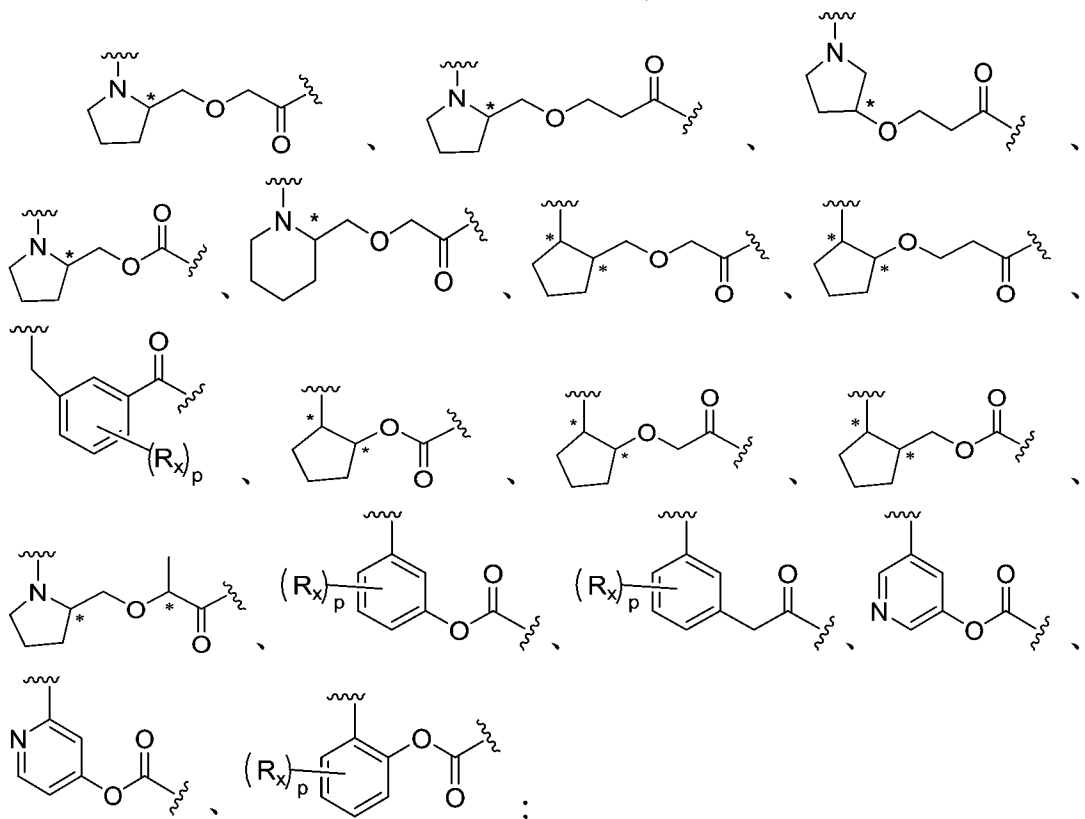
【請求項 27】 如請求項 25 所述的式 (I) 化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，式 (LA) 具有如下結構：





結構中“*”代表掌性碳原子。

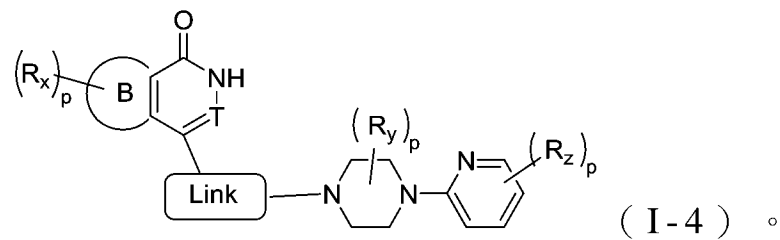
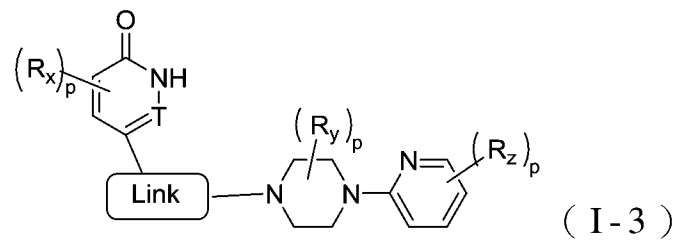
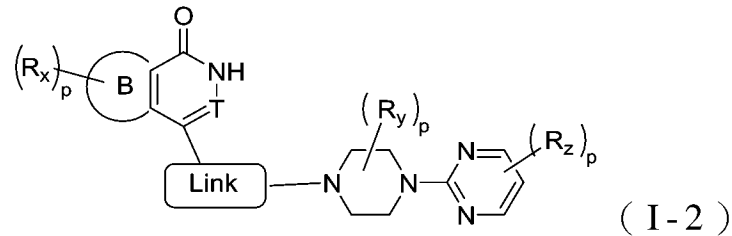
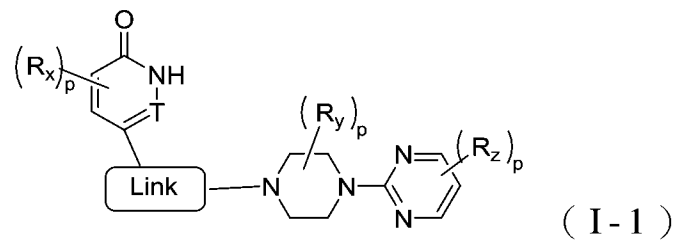
【請求項28】如請求項25所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，式(LA)具有如下結構：



結構中“*”代表掌性碳原子；p 如請求項 1 或 2 所定義；

R_x 如請求項 1-5 任一項所定義。

【請求項29】如請求項1、3-28任一項所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述的式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽具有式(I-1)、(I-2)、(I-3)或(I-4)結構：



【請求項30】 如請求項1、3-28任一項所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，其滿足下述條件中的一種或多種：

(1) 環 B 中，所述 C₆₋₁₀ 芳基為苯基或萘基，優選為苯基；

(2) 環 B 中，所述 5-10 元雜芳基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的 5 元或 6 元雜芳基；優選為包含碳原子和 1 或 2 個 N 環雜原子的 5 元或 6 元雜芳基；

(3) 環 B 中，所述 4-10 元雜環基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的，5 元或 6 元，單環，飽和或不飽和環狀基團；優選為包含碳原子

和 1 或 2 個 N 環雜原子的，5 元或 6 元，單環，飽和或不飽和環狀基團；

(4) 環 D 中，所述 4-10 元雜環基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的，4、5、6 元單環或 8、或 9 元雙環，飽和或不飽和環狀基團；優選為包含碳原子和 1 或 2 個 N 環雜原子的，4、5、6 元單環或 8、或 9 元雙環，飽和或不飽和環狀基團；

(5) Cy^2 中，所述 C_{6-10} 芳基為苯基或萘基，優選為苯基；

(6) Cy^2 中，所述 5-10 元雜芳基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的 5 元或 6 元雜芳基；優選為包含碳原子和 1 或 2 個獨立地選自 N 和 S 的環雜原子的 5 元或 6 元雜芳基；

(7) R_x 和 R_z 中，所述鹵素獨立地為氟、氯、溴或碘，優選為氟、氯或溴；

(8) R_x 和 R_z 中，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、羥基 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 烷基-NH- $C(O)-$ 中 C_{1-6} 烷基的獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基，優選為甲基、乙基或異丙基；

(9) R_x 和 R_z 中，所述 C_{3-7} 環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

(10) R_y 中，所述 C_{1-6} 烷基為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基，優選為

甲基或乙基。

【請求項31】如請求項22或23任一項所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，其滿足下述條件中的一種或多種：

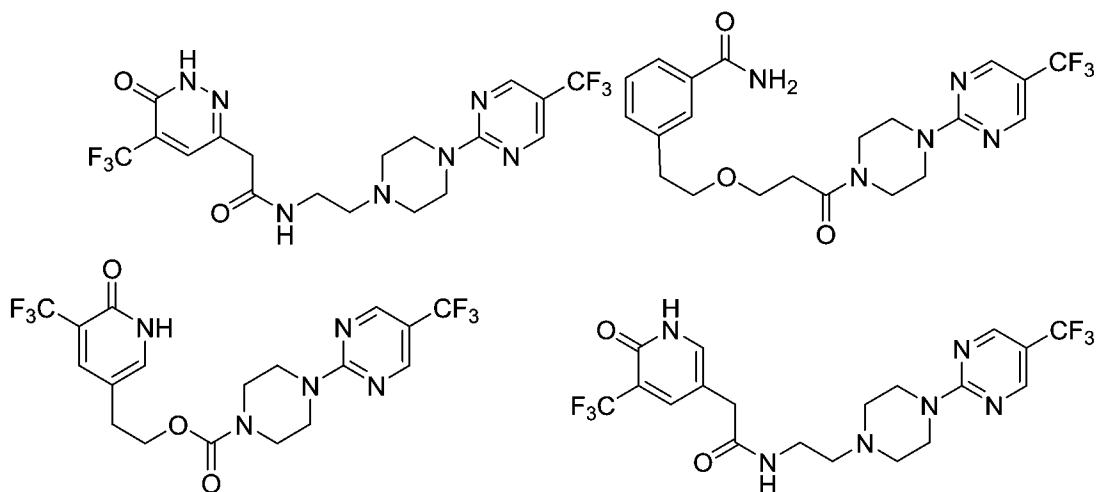
(1) Cy^1 中，所述 C_{6-10} 芳基為苯基或萘基，優選為苯基；

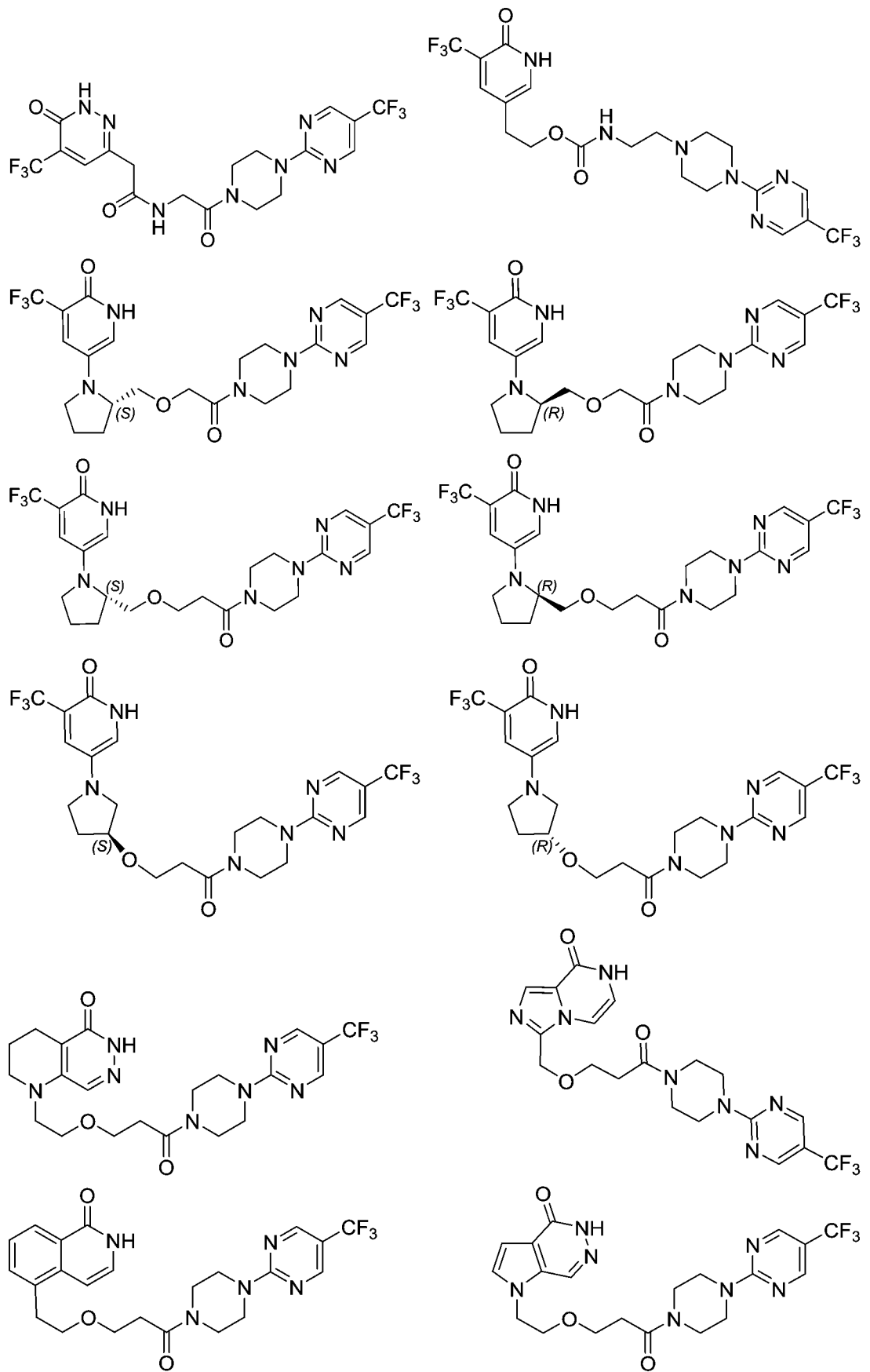
(2) Cy^1 中，所述 C_{3-7} 環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，優選為環戊基；

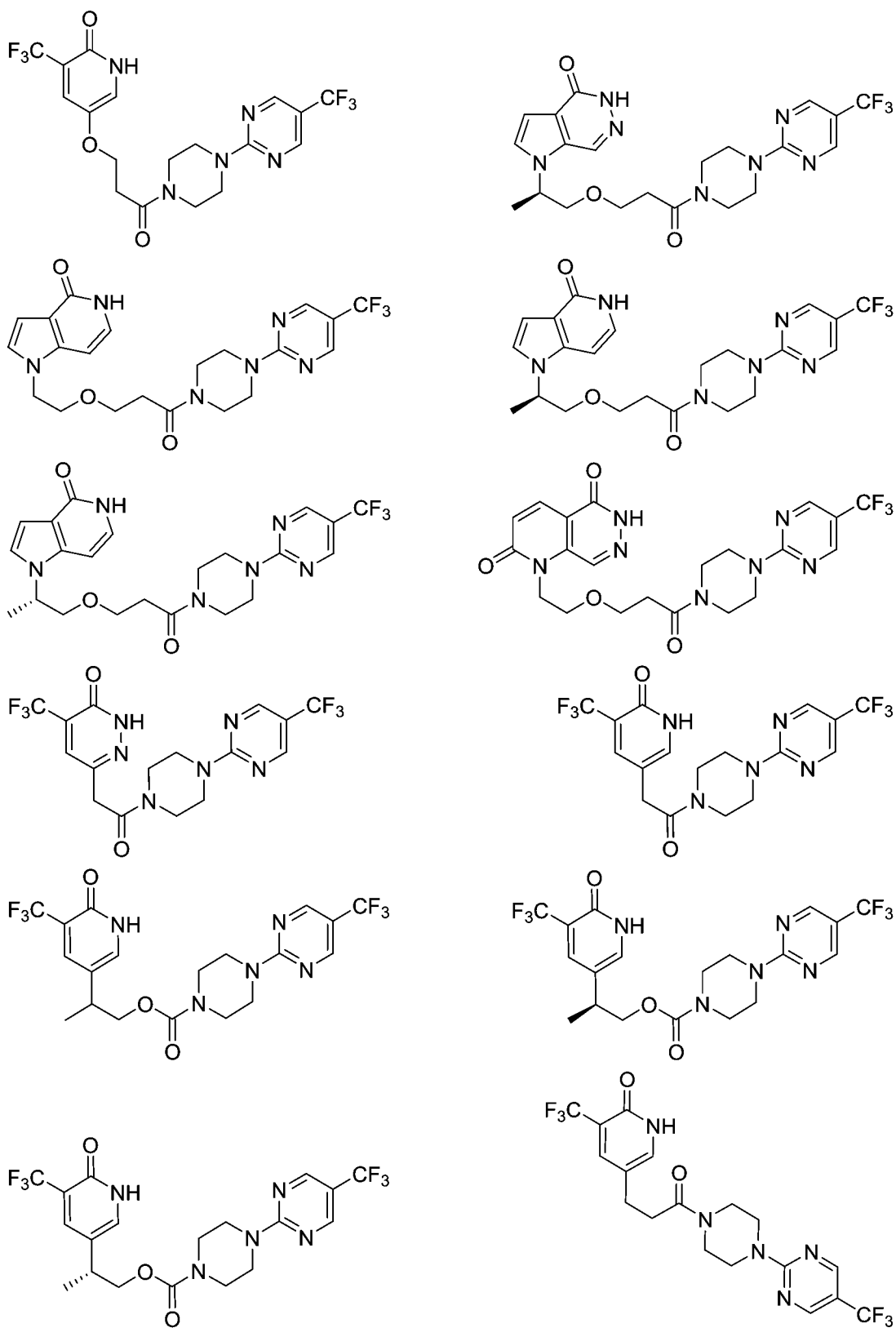
(3) Cy^1 中，所述 5-10 元雜芳基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的 5 元或 6 元雜芳基；優選為包含碳原子和 1 個 N 環雜原子的 6 元雜芳基；

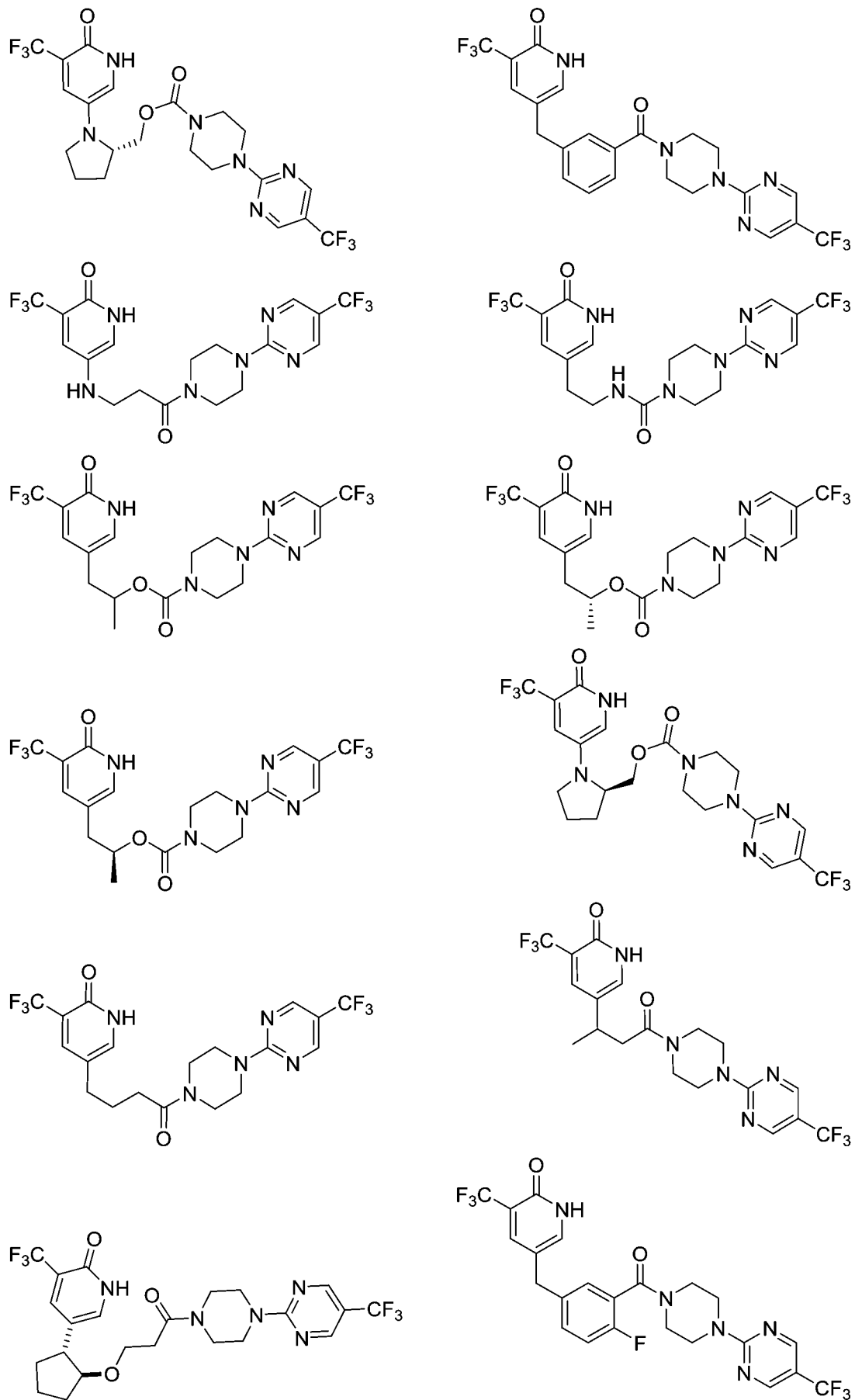
(4) Cy^1 中，所述 4-10 元雜環基為包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子的，5、6 元單環、飽和或不飽和環狀基團；優選為包含碳原子和 1 或 2 個 N 環雜原子的，5、6 元單環，飽和環狀基團。

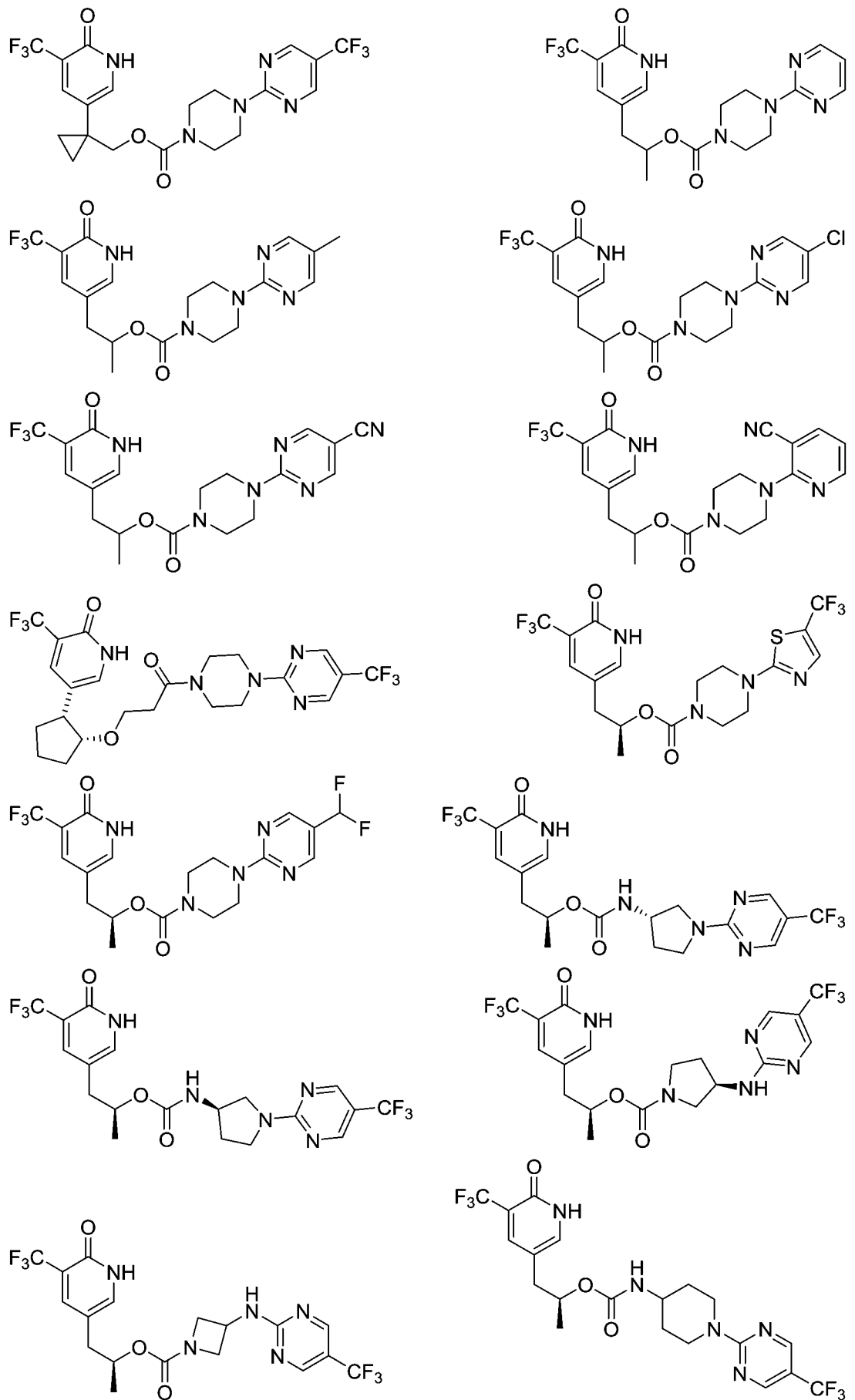
【請求項32】一種化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，化合物選自

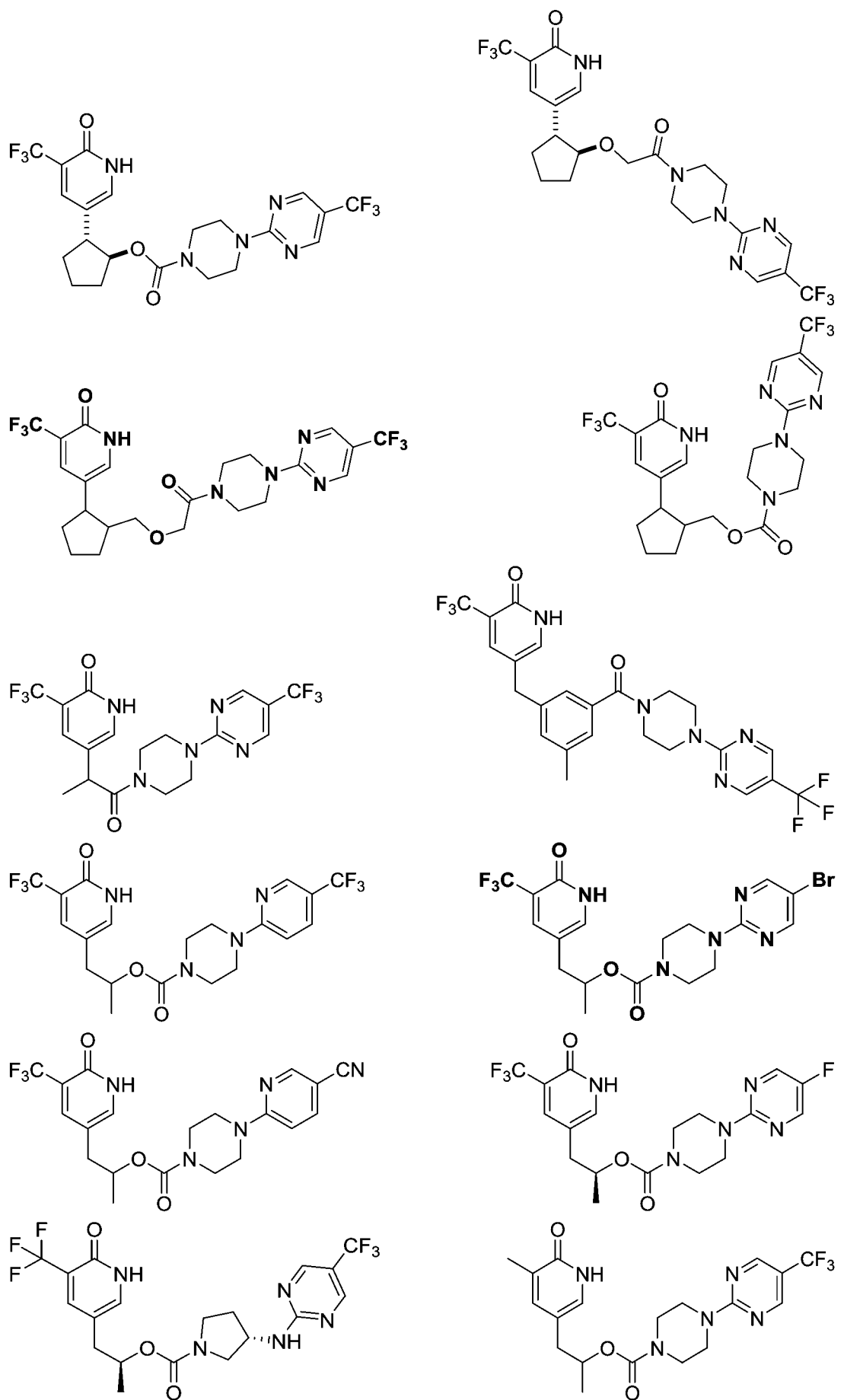


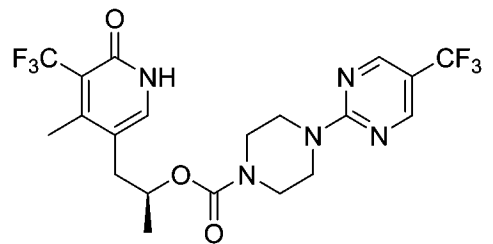
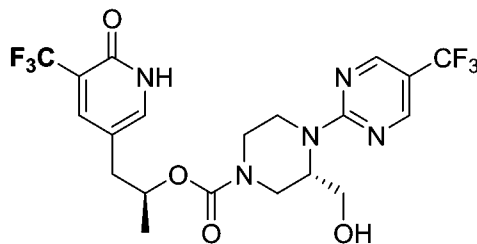
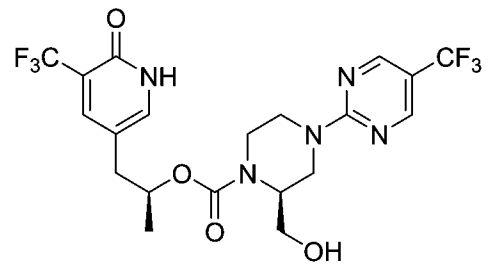
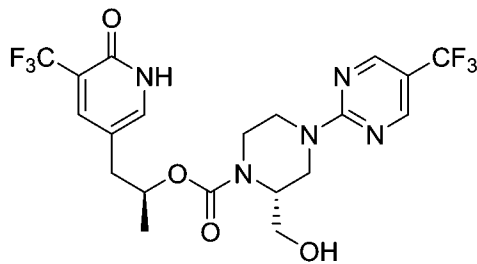
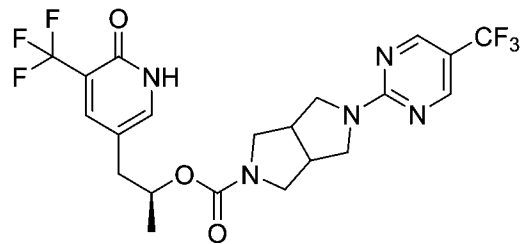
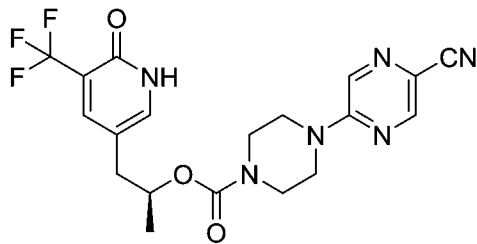
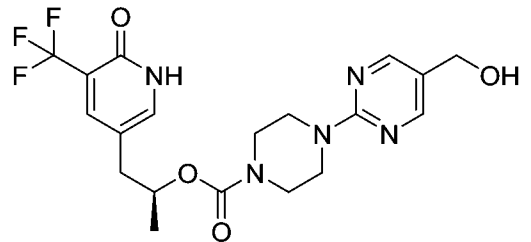
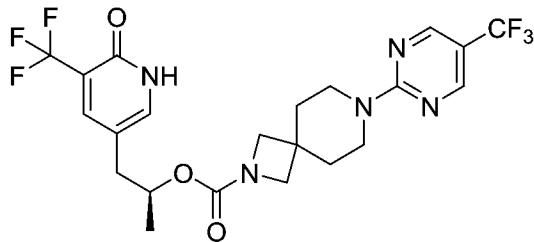
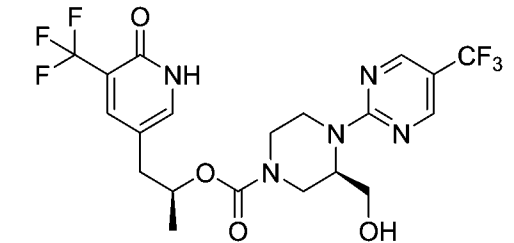
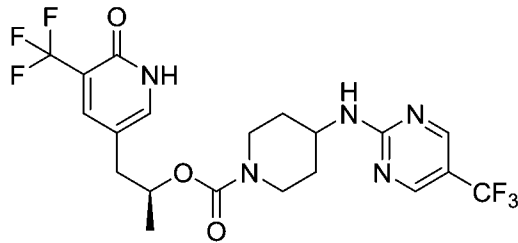
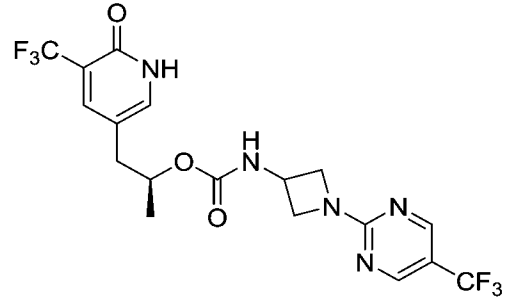
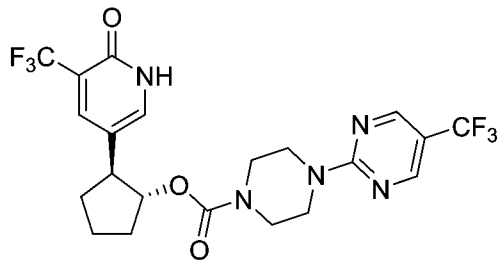
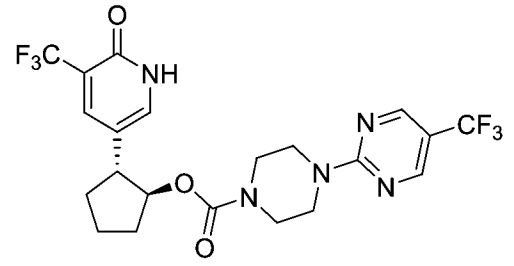
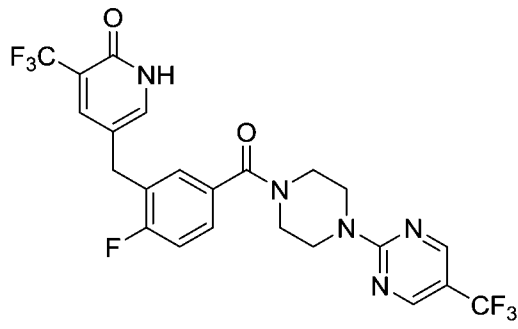


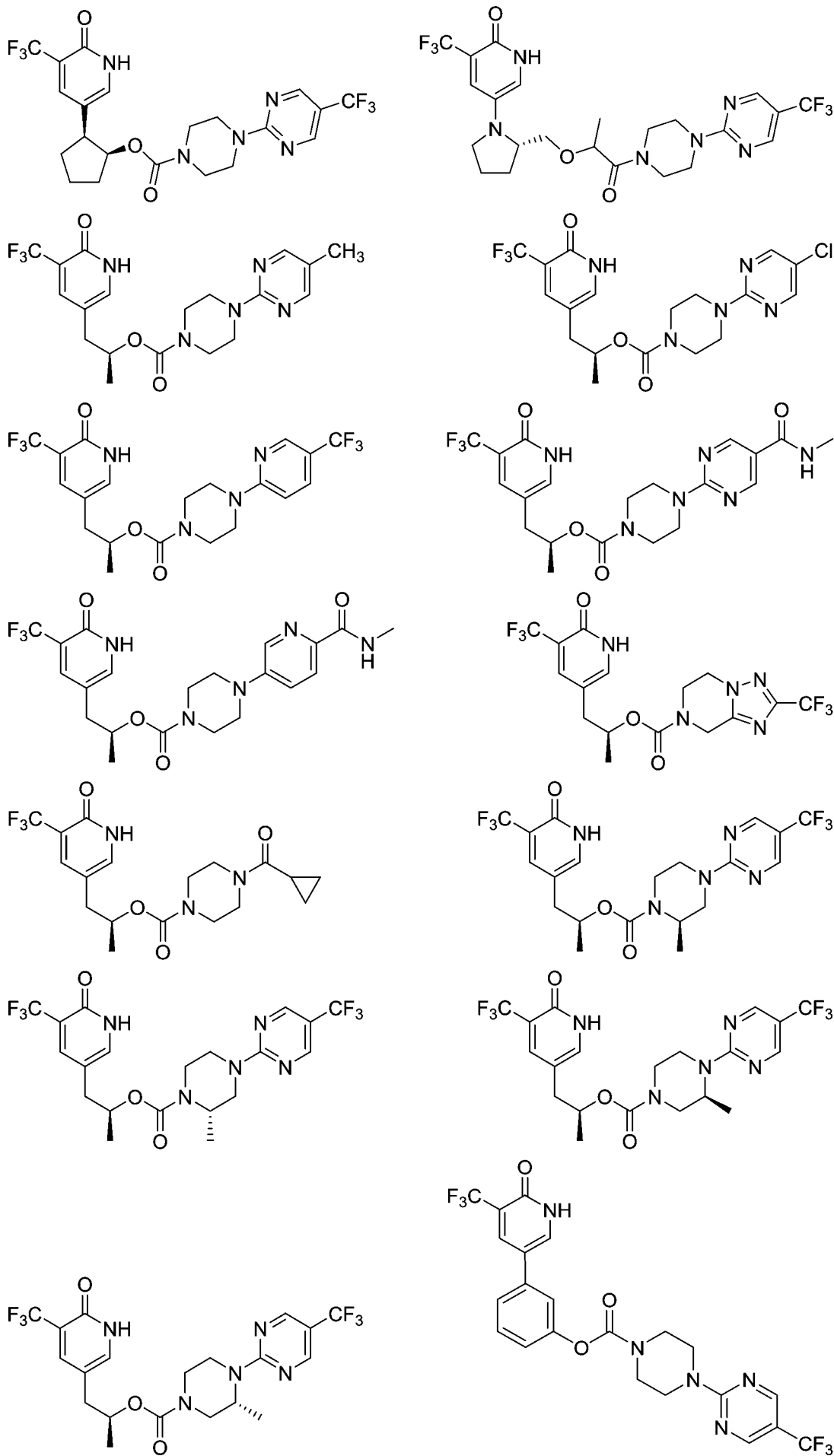


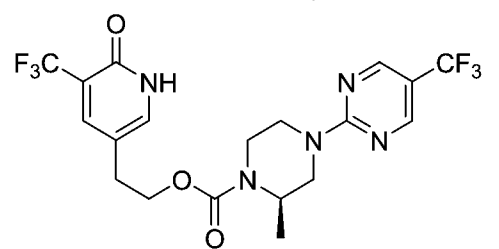
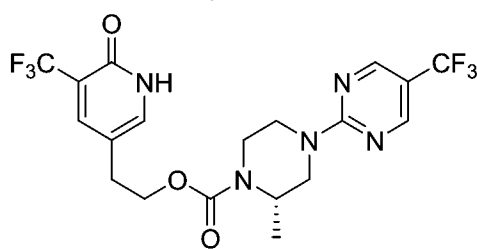
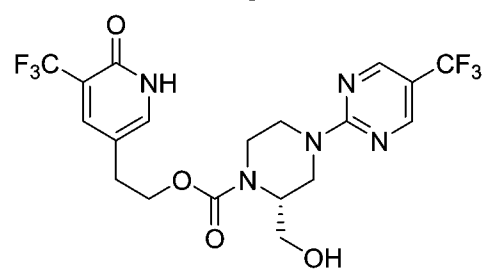
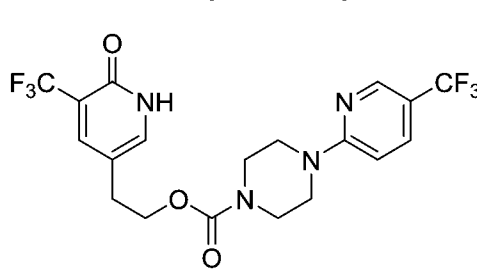
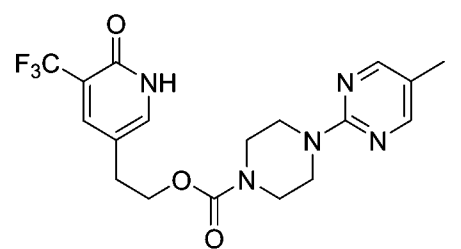
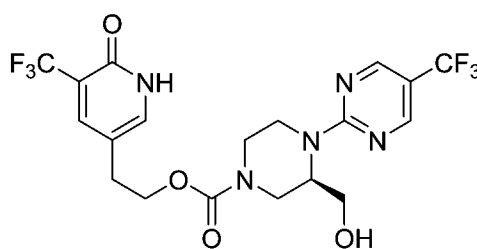
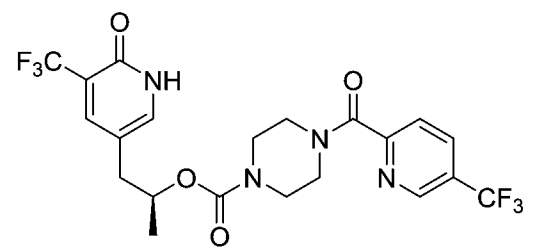
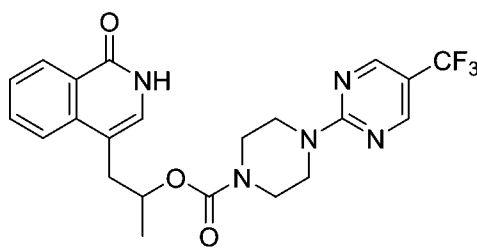
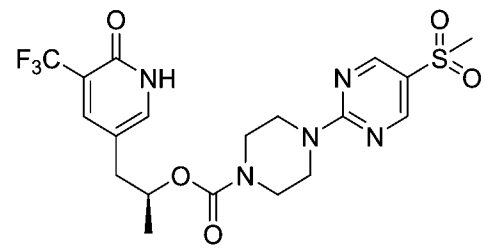
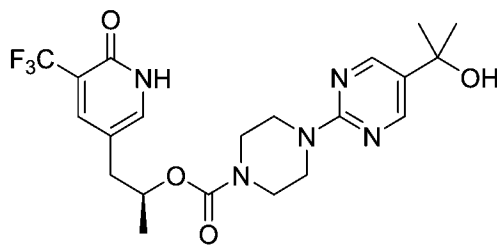
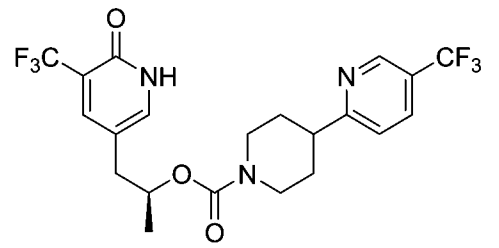
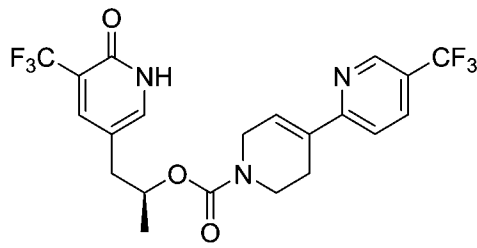
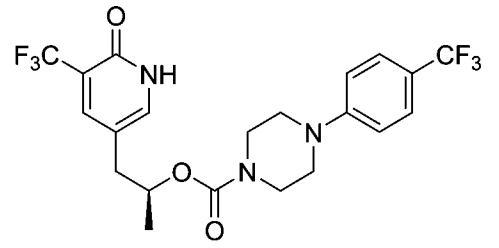
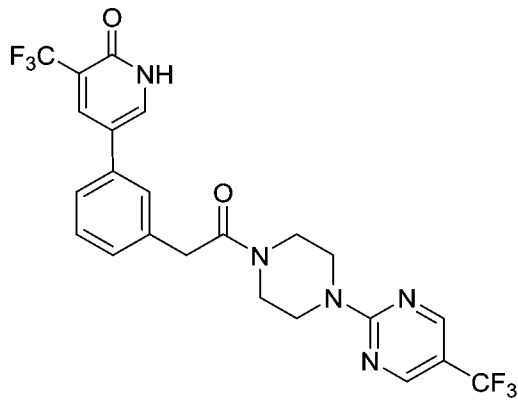


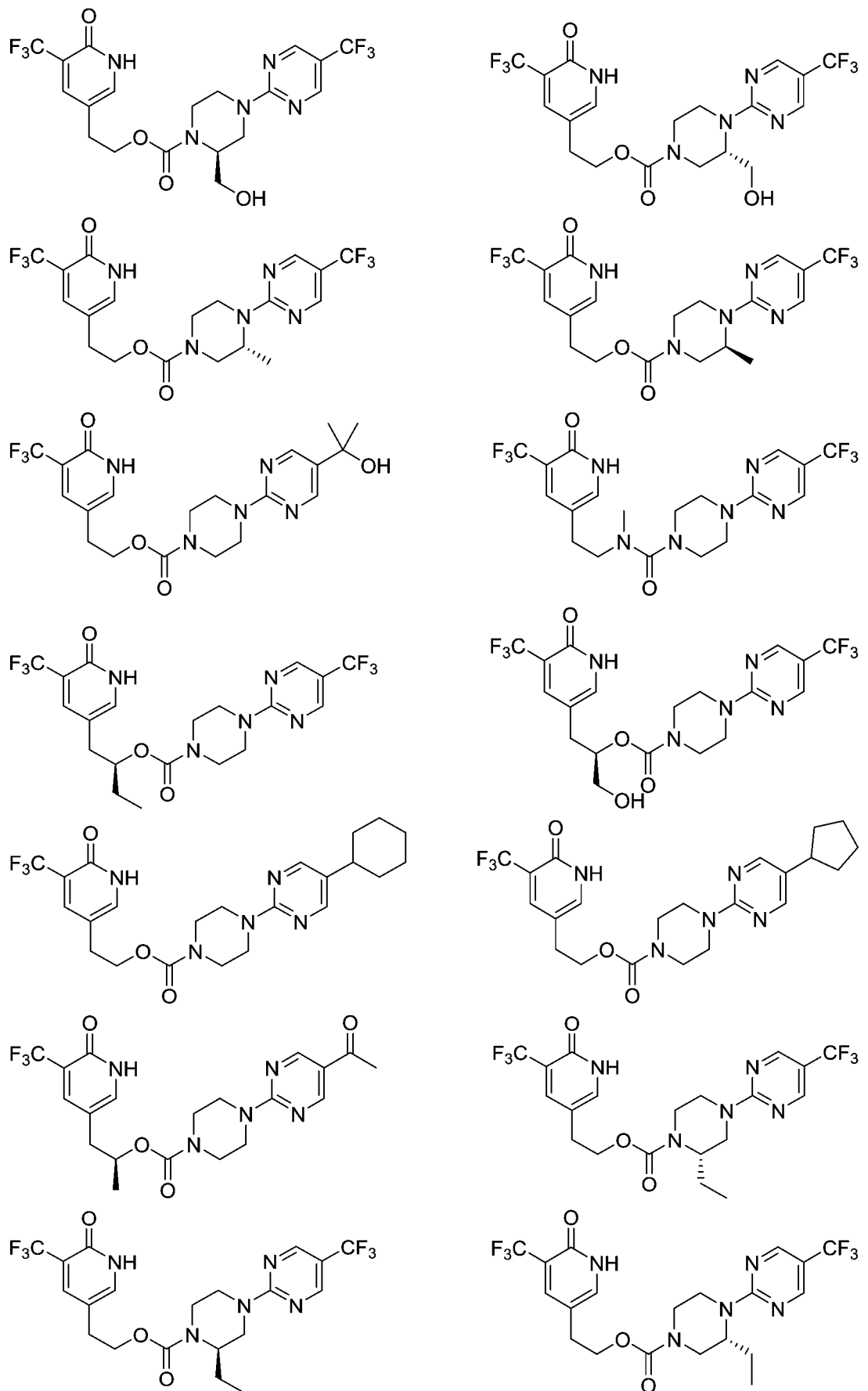


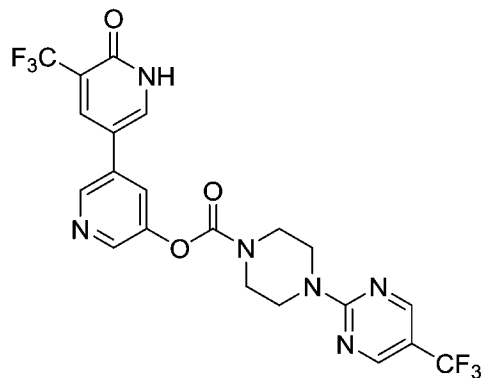
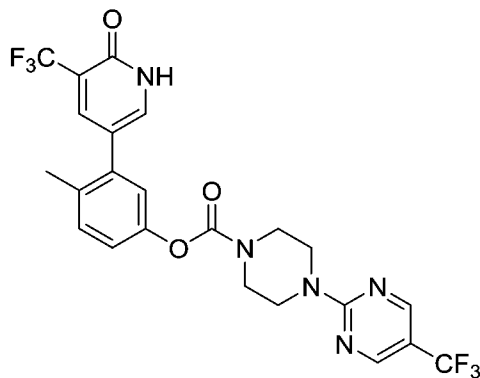
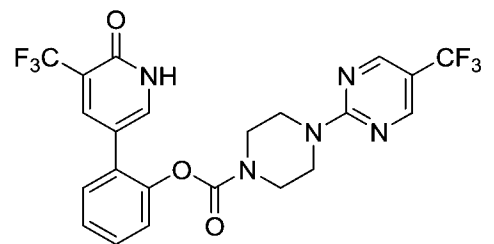
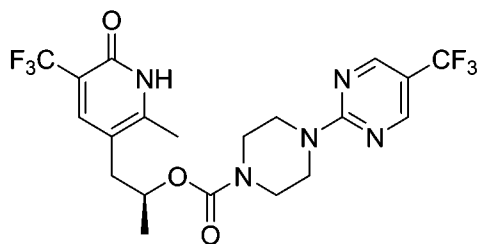
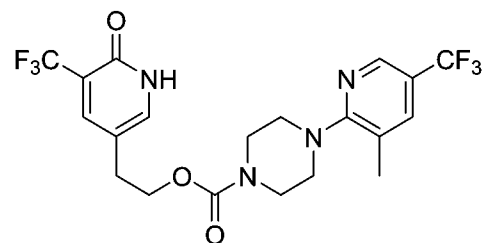
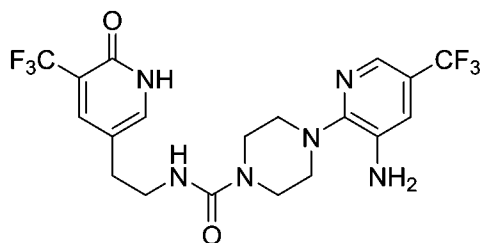
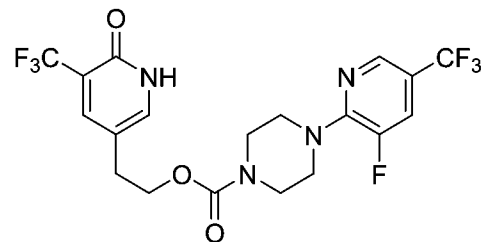
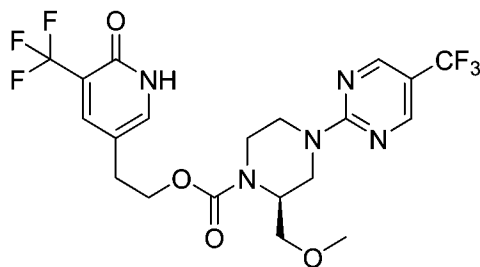
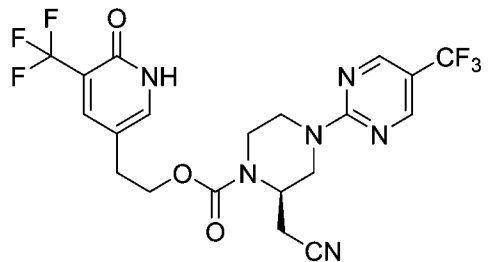
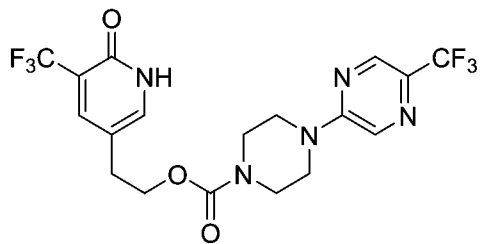
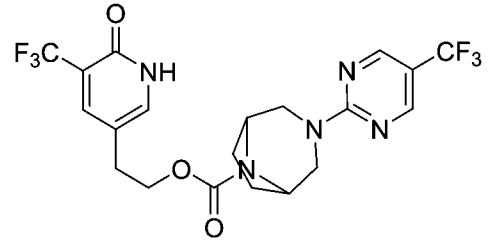
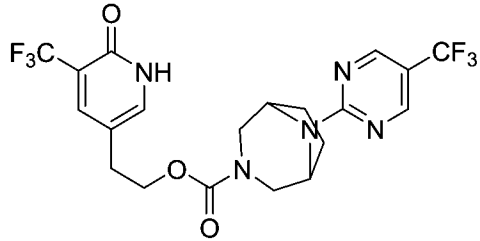
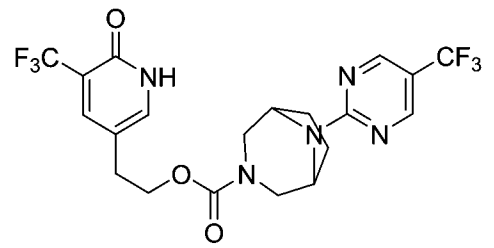
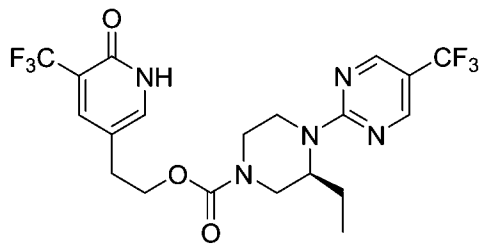


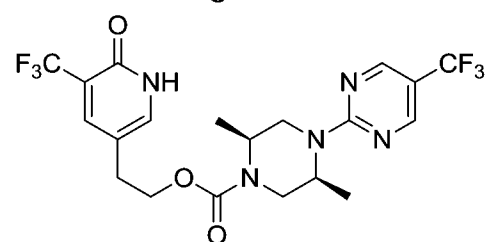
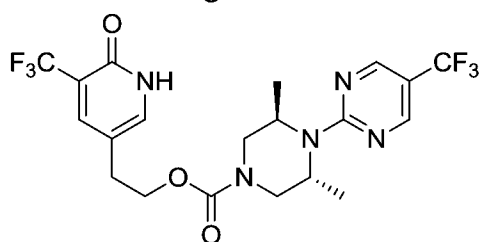
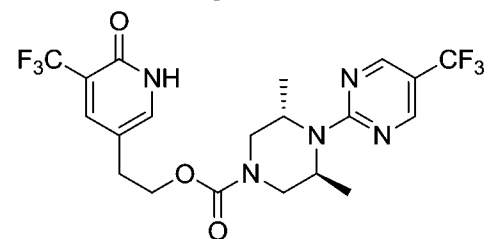
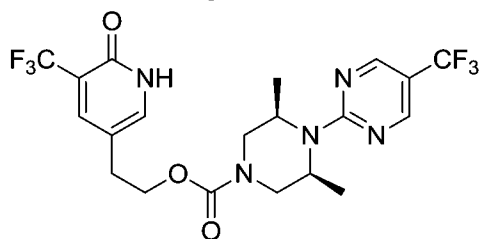
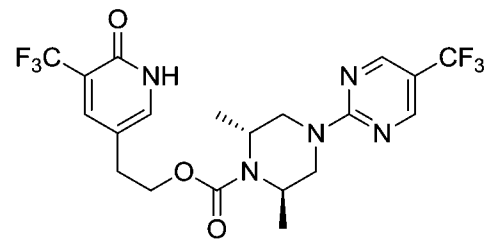
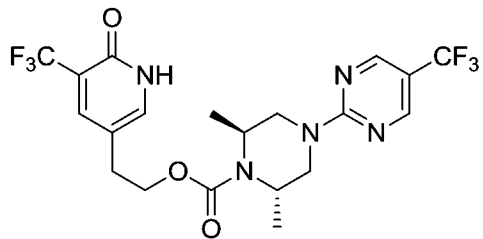
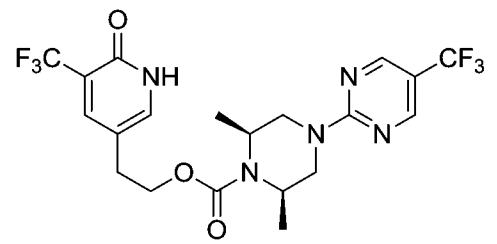
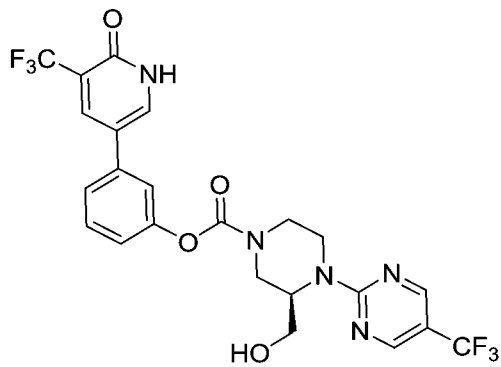
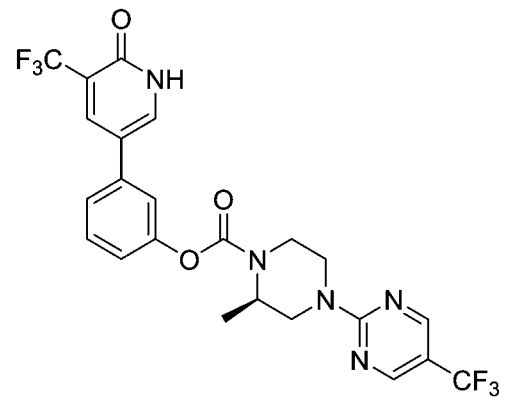
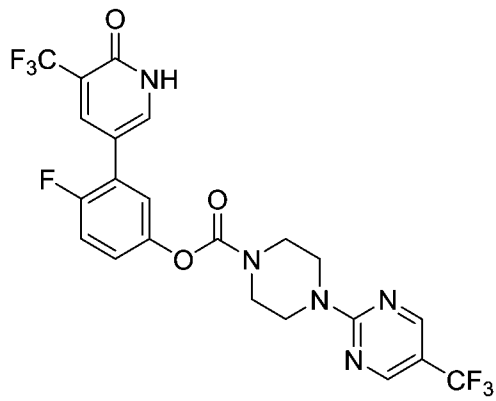
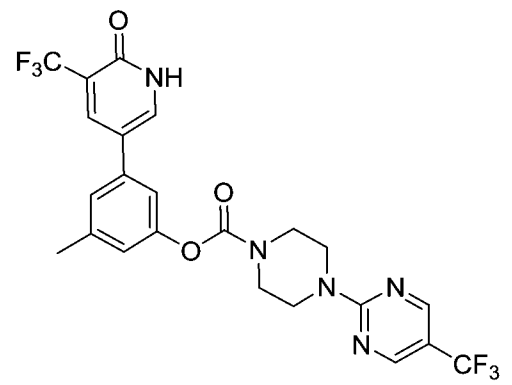
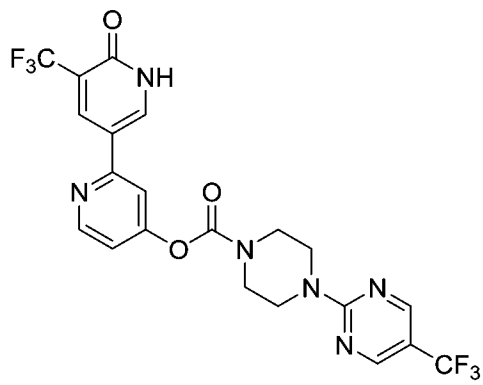


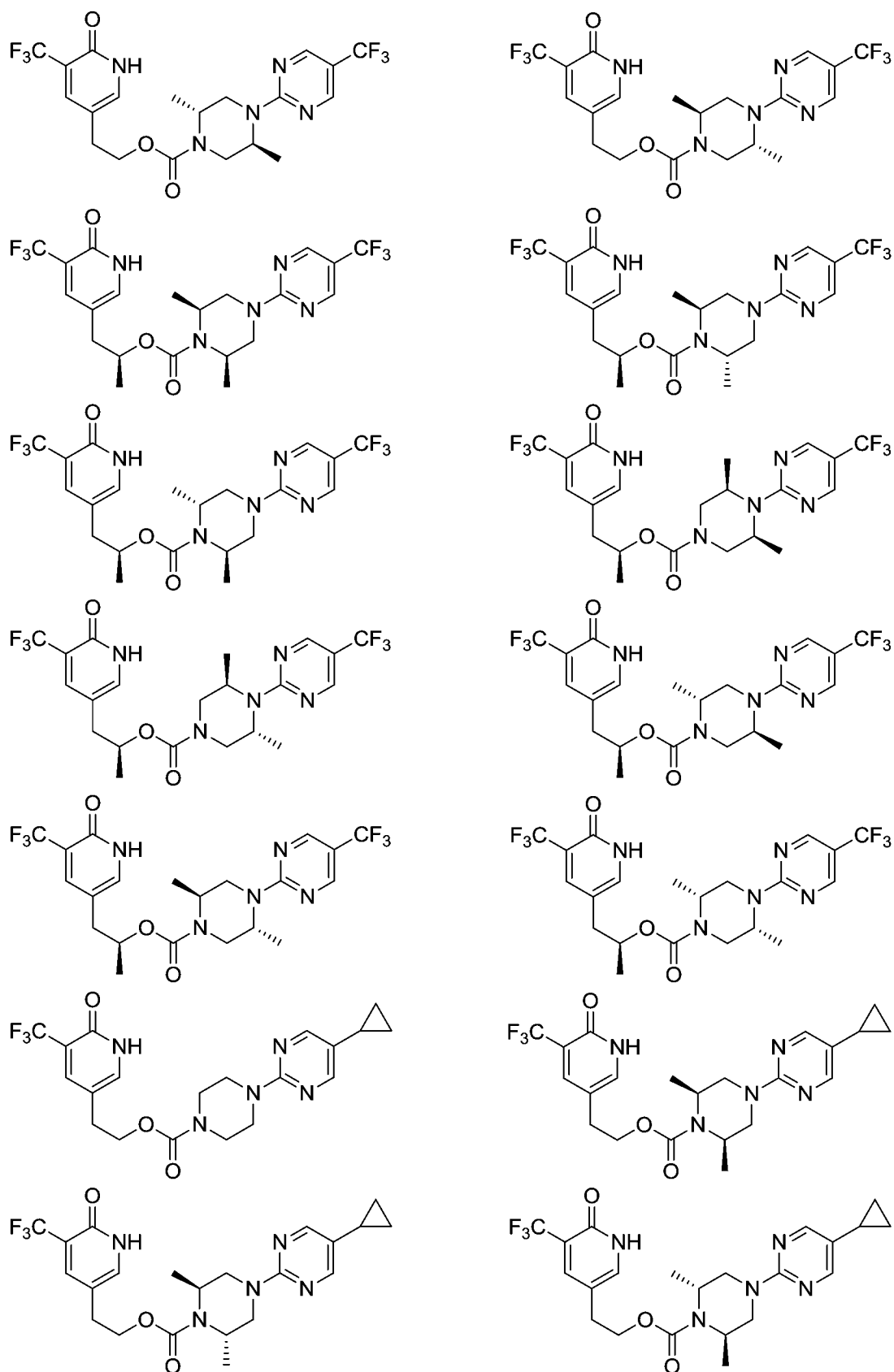


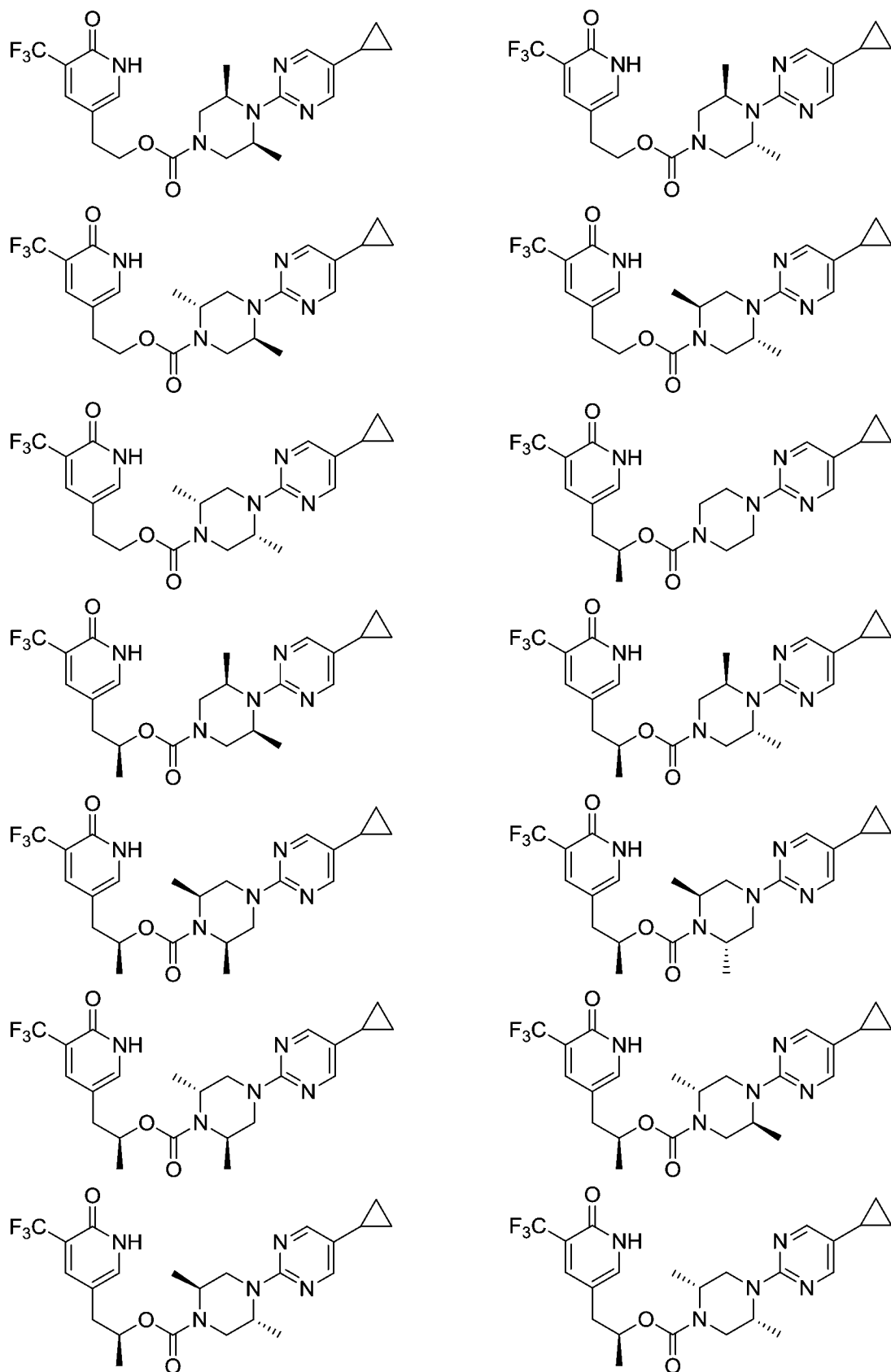


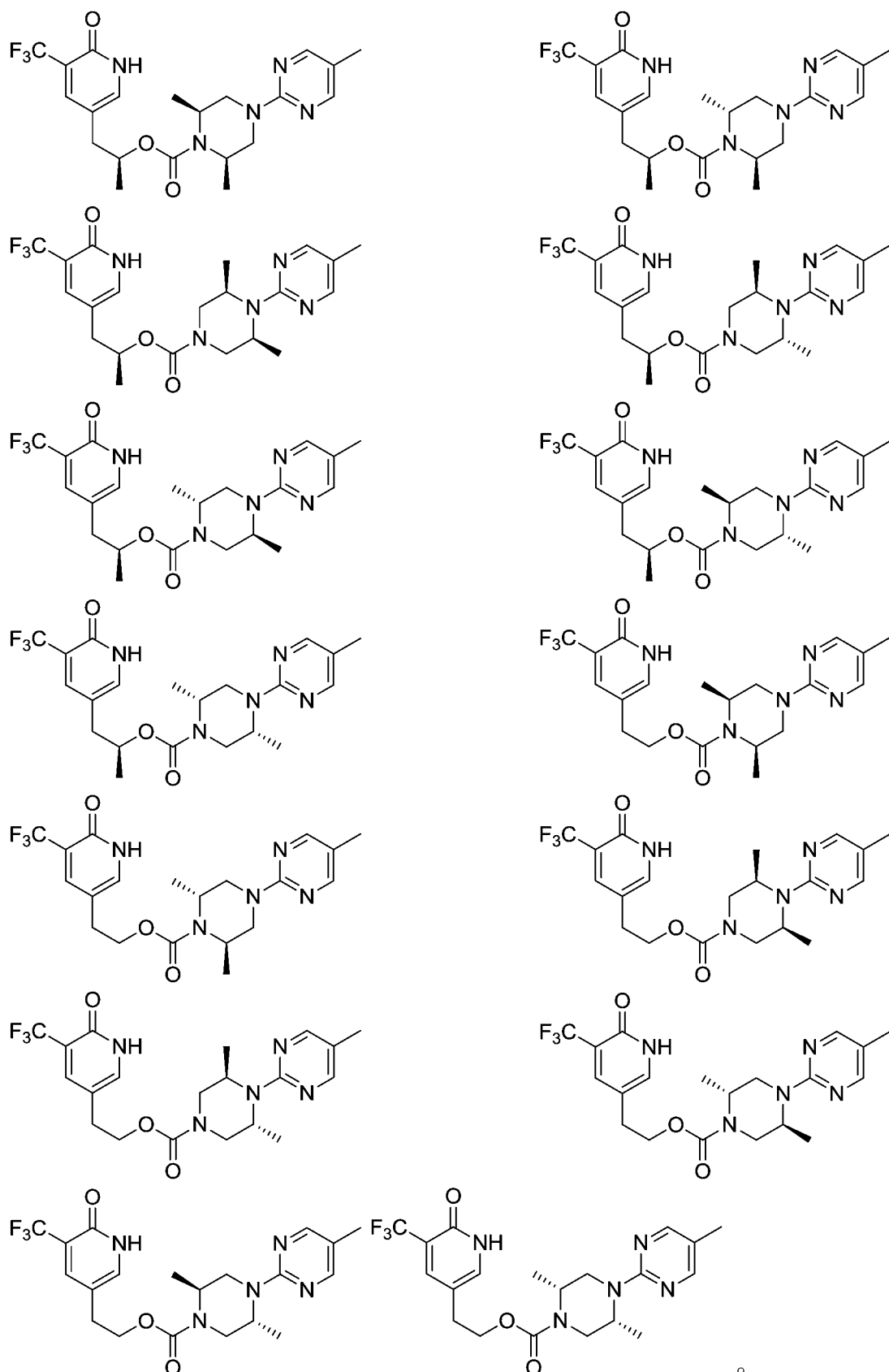












【請求項33】 如請求項1-32任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療癌症。

【請求項34】一種藥物組合物，其包含如請求項1-32任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽作為活性成分和藥學上可接受的載體。

【請求項35】一種PARP7抑制劑，其包含如請求項1-32任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或如請求項34所述的藥物組合物。

【請求項36】一種如請求項1-32任一項所述化合物或其藥學上可接受的鹽或請求項34所述的藥物組合物在製備藥物中的用途，所述藥物用於治療癌症。

【請求項37】一種抑制PARP7活性的方法，包括使請求項1-32任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或請求項34所述的藥物組合物與所述PARP7接觸。

【請求項38】一種治療癌症的方法，所述方法包括向患者施用治療有效量的請求項1-32任意一項的化合物或其藥學上可接受的鹽。