

公告本

2013 年 4 月 25 日修正
102 年 4 月 25 日劃線
頁(本)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※ 申請案號：097114042

C07D 471/12 (2006.01)

※ 申請日期：97.4.18

※ IPC 分類：C07D 471/16 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

三環狀含氮化合物及其作為抗細菌劑之用途

TRICYCLIC NITROGEN CONTAINING COMPOUNDS AND THEIR USE AS
ANTIBACTERIALS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

葛蘭素集團公司

GLAXO GROUP LIMITED

☐ 指定

為應受送達人

代表人：(中文/英文)(簽章)

紀彼得/GIDDINGS, PETER JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, UK

國籍：(中文/英文)

英國/U.K.

三、發明人：(共 5 人)

姓名：(中文/英文)

1. 戴維斯/DAVIES, DAVID EVAN

2. 湯瑪士/DAVIES, DAVID THOMAS

3. 佐丹奴/GIORDANO, ILARIA

4. 韓尼斯/HENNESSY, ALAN JOSEPH

5. 皮爾森/PEARSON, NEIL DAVID

國籍：(中文/英文)

1.2.5. 為英國/U.K.

3.為義大利/ITALY

4.為愛爾蘭/IRELAND

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.英國；西元 2007 年 04 月 20 日；0707705.0

2.英國；西元 2007 年 10 月 19 日；0720569.3

3.英國；西元 2008 年 03 月 20 日；0805311.8

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

三環狀含氮化合物，及其作為抗細菌劑之用途。

5



六、英文發明摘要：

15

Tricyclic nitrogen containing compounds and their use as antibacterials.



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

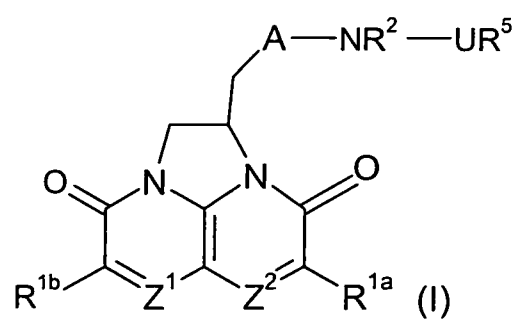
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

15



102年10月23日修正頁(本)劃線第5-219頁

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎化合物，含有彼等之組合物，及其作為抗細菌劑之用途，包括用於治療結核病。

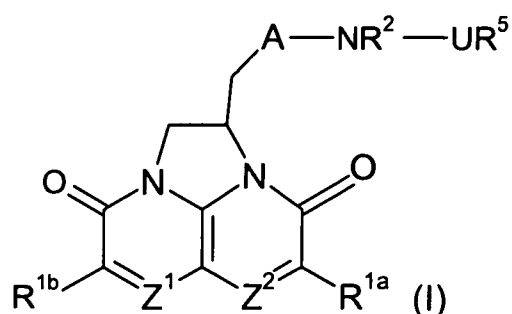
【先前技術】

WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2006002047, WO2006014580, WO2006010040, WO2006017326, WO2006012396, WO2006017468, WO2006020561, WO2006081179, WO2006081264, WO2006081289, WO2006081178, WO2006081182, WO01/25227, WO02/40474, WO02/07572, WO2004024712, WO2004024713, WO2004035569, WO2004087647, WO2004089947, WO2005016916, WO2005097781, WO2006010831, WO2006021448, WO2006032466, WO2006038172, WO2006046552, WO06099884, WO06126171, WO06137485, WO06105289, WO06125974, WO06134378, WO07016610, WO07081597, WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07122258, WO08006648, WO08003690及WO08009700揭示具有抗細菌活性之喹啉、嘧啶、嗎福啉、環己烷、六氫吡啶及六氫吡啶衍生物。

WO2004104000揭示能夠選擇性地作用於類大麻苷受體之三環狀縮合環化合物。WO2003048081, WO2003048158及US2003232804揭示作為Xa因子抑制劑之甘胺醯胺類。

【發明內容】

本發明係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽及/或其N-氧化物：



其中：

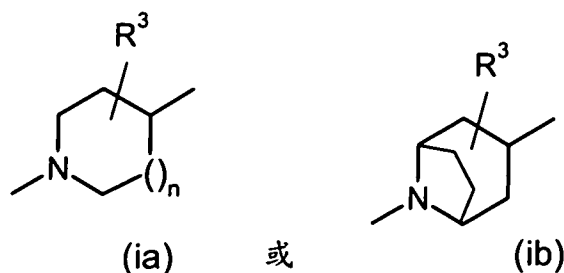
Z^1 與 Z^2 係獨立選自 CH 與 N；

R^{1a} 與 R^{1b} 係獨立選自氫；鹵素；氰基； (C_{1-6}) 烷基； (C_{1-6}) 烷硫基；三氟甲基；三氟甲氧基；羧基；羥基，視情況被 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{1-6}) 烷氧基取代之 (C_{1-6}) 烷基取代； (C_{1-6}) 烷氧基取代之 (C_{1-6}) 烷基；羥基 (C_{1-6}) 烷基；胺基，視情況被一或兩個 (C_{1-6}) 烷基、甲醯基、 (C_{1-6}) 烷羧基或 (C_{1-6}) 烷基磺醯基 N-取代；及胺基羰基，其中胺基係視情況被 (C_{1-4}) 烷基取代；

其條件是，當 Z^2 或 Z^1 分別為 N 時， R^{1a} 與 R^{1b} 為 H；

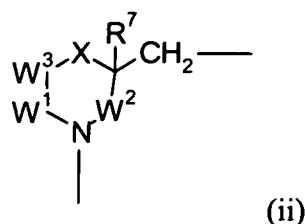
R^2 為氫或 (C_{1-4}) 烷基，或和 R^6 一起形成如下文定義之 Y；

A 為基團 (i)：



其中： R^3 係如關於 R^{1a} 與 R^{1b} 所定義，或為側氧基，且 n 為 1 或 2：

或 A 為基團 (ii)



W^1 , W^2 及 W^3 為 CR^4R^8 ；

或 W^2 與 W^3 為 CR^4R^8 ，且 W^1 代表在 W^3 與 N 間之鍵結。

X 為 O、 CR^4R^8 或 NR^6 ；

一個 R^4 係如關於 R^{1a} 與 R^{1b} 所定義，而其餘部分與 R^8 為氫，或一個 R^4 與 R^8 係一起為側氧基，而其餘部分為氫；

R^6 為氫或 (C_{1-6}) 烷基；或和 R^2 一起形成 Y；

R^7 為氫；鹵素；視情況被 (C_{1-6}) 烷基取代之羥基；或 (C_{1-6}) 烷基；

Y 為 $CR^4R^8CH_2$ ； $CH_2CR^4R^8$ ； $(C=O)$ ； CR^4R^8 ； $CR^4R^8(C=O)$ ；或 $(C=O)CR^4R^8$ ；

或當 X 為 CR^4R^8 時， R^8 與 R^7 一起代表鍵結；

U 係選自 CO 與 CH_2 ，且

R^5 為視情況經取代之雙環碳環狀或雜環狀環系統(B)：



X¹ 為 C 或 N，當為芳族環之一部分時，或 CR¹⁴，當為非芳族環之一部分時；

X^2 為 N、 NR^{13} 、O、 $S(O)_x$ 、CO 或 CR^{14} ，當為芳族或非芳族環之一部分時，或可另外為 $CR^{14}R^{15}$ ，當為非芳族環之一部分時；

Y¹ 為 0 至 4 個原子連結基，其中每一個原子係獨立選自 NR¹³、O、S(O)_x、CO 及 CR¹⁴，當為芳族或非芳族環之部分時，或可另外為 CR¹⁴R¹⁵，當為非芳族環之一部分

Y^2 為 2 至 6 個原子連結基， Y^2 之每一個原子係獨立選自 N、 NR^{13} 、O、 $S(O)_x$ 、CO、 CR^{14} ，當為芳族或非芳族環之一部分時，或可另外為 $CR^{14}R^{15}$ ，當為非芳族環之一部分時；

各R¹⁴與R¹⁵係獨立選自：H；(C₁₋₄)烷硫基；鹵基；羧基(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧羰基；(C₁₋₄)烷羰基；(C₁₋₄)烷氧基(C₁₋₄)烷基；羥基；羥基(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧基；硝基；氰基；羧基；胺基或胺基羰基，視情況被(C₁₋₄)烷基單-或二取代；或

R^{14} 與 R^{15} 可一起代表側氧基；

各 R^{13} 係獨立為H；三氟甲基； (C_{1-4}) 烷基，視情況被
羥基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{1-6}) 烷硫基、鹵基或三氟甲基取代；
 (C_{2-4}) 烯基； (C_{1-4}) 烷氧羰基； (C_{1-4}) 烷羰基； (C_{1-6}) 烷基磺
醯基；胺基羰基，其中胺基係視情況被 (C_{1-4}) 烷基單或二取
代；且

各x係獨立為0, 1或2。

本發明亦提供在哺乳動物中，特別是在人類中，治療
細菌感染包括結核病之方法，此方法包括對需要此種治療
之哺乳動物投予有效量之式(I)化合物，或其藥學上可接受
之鹽及/或其N-氧化物。

本發明亦提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽及/
或其N-氧化物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物
中用於治療細菌感染，包括結核病。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物，
或其藥學上可接受之鹽及/或其N-氧化物，及藥學上可接受
之載劑。

於一方面， Z^1 與 Z^2 之一為CH或N，而另一個為CH。

在特定方面：

- (i) Z^1 與 Z^2 均為CH；
- (ii) Z^1 為N，且 Z^2 為CH；
- (iii) Z^1 為CH，且 Z^2 為N。

在特定方面， R^{1a} 與 R^{1b} 係獨立為氫、 (C_{1-4}) 烷氧基、
 (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷基、氰基、羧基、羥甲基或鹵素；
更特別是氫、甲氧基、甲基、氰基或鹵素。

在特定具體實施例中， R^{1a} 與 R^{1b} 為氫。

在特定方面， R^2 為氫。

R^3 之特定實例包括氫；視情況經取代之羥基；視情況經取代之胺基；鹵素； (C_{1-4}) 烷基；1-羥基- (C_{1-4}) 烷基；視
5 情況經取代之胺基羰基。 R^3 基團更特別是氫； $CONH_2$ ；1-羥烷基，例如 CH_2OH ；視情況經取代之羥基，例如甲氧基；視情況經取代之胺基；及鹵素，特別是氟基。 R^3 最特別是氫、羥基或氟基。

在特定方面，當A為(ia)時， n 為1。於進一步方面， R^3
10 係在3-或4-位置上。在更特定方面，A為(ia)， n 為1，且 R^3 係在3-位置上，而更特定言之，係對 NR^2 基團為順式。在特定具體實施例中，A為基團(ia)，其中 n 為1，且 R^3 為氫或羥基。更特定言之，在A為3-羥基-六氫吡啶-4-基之情況下，組態為(3R,4S)或(3S,4R)。或者且更特定言之，在A為六氫
15 吡啶-4-基之情況下，組態為(3R,4S)。

於替代更特定方面，當A為(ia)， n 為1時， R^3 係在4-位置上，且係為甲基。

在特定方面，當A為(ii)時，X為 CR^4R^8 ，且 R^8 為H，及
20 R^4 為H或OH，而更特定言之，OH係對 R^7 為反式。於進一步方面， W^1 為鍵結。於另一方面， R^7 為H。於另一方面， W^1 為鍵結， W^2 與 W^3 均為 CH_2 ，且 R^7 為H。在A為4-羥基四氫吡咯-3-基甲基之情況下，於特定方面，組態為(3S,4S)。在A為四氫吡咯-3-基甲基之情況下，於特定方面，組態為3S。

在特定方面，當A為(ii)時，X為O， R^7 為H，且 W^1 、 W^2 及 W^3 各為 CH_2 。

在某些具體實施例中，U為 CH_2 。

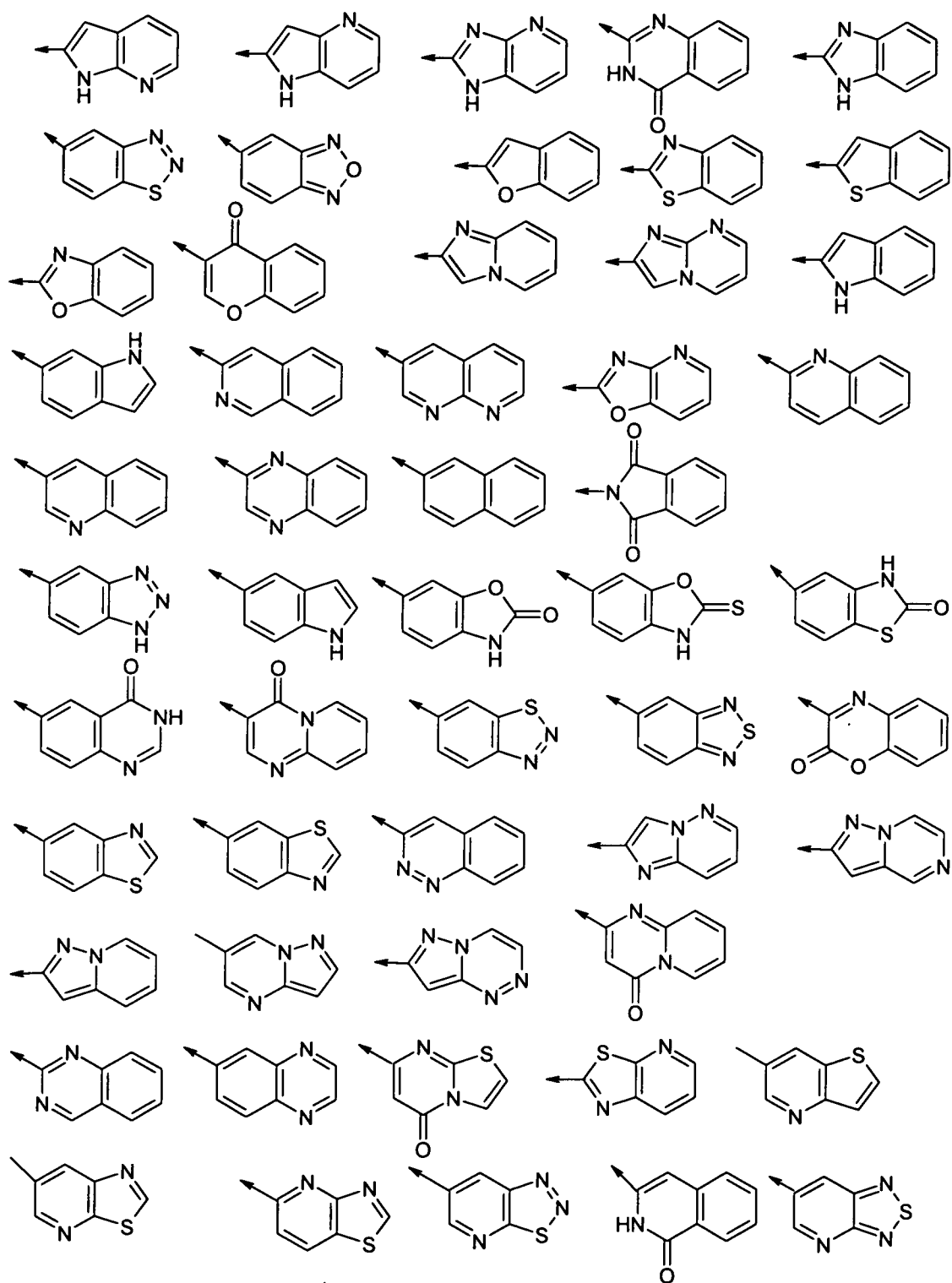
在某些具體實施例中， R^5 為芳族雜環狀環(B)，具有8-11個環原子，包含2-4個雜原子，其中至少一個為N或 NR^{13} ，其中在特定具體實施例中， Y^2 含有2-3個雜原子，其中一個為S，而1-2個為N，其中一個N係結合至 X^3 。

在替代具體實施例中，雜環(B)具有環(a)芳族，選自視情況經取代之苯并、吡啶并、噻吩并及嘧啶并，與環(b)非芳族，且 Y^2 具有3-5個原子，更特別是4個原子，包含至少一個雜原子，其中O、S、 CH_2 或 NR^{13} 係結合至 X^5 ，其中 R^{13} 不為氫，且無論是NHCO經由N結合至 X^3 ，或O、S、 CH_2 或NH經結合至 X^3 。在特定方面，環(a)含有芳族氮，而更特定言之，環(a)為吡啶或吡吩。環(B)之實例包括視情況經取代之以下基團：

(a)與(b)芳族

1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-2-基、1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶-2-基、3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶-2-基、3H-噻唑啉-4-酮-2-基、苯并咪唑-2-基、苯并[1,2,3]-噻二唑-5-基、苯并[1,2,5]-噁二唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并噻唑-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并噁唑-2-基、吡烯-4-酮-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、咪唑并-[1,2-a]-嘧啶-2-基、吡啶-2-基、吡啶-6-基、異噻啉-3-基、[1,8]-噻啶-3-基、噁唑并[4,5-b]-吡啶-2-基、噻

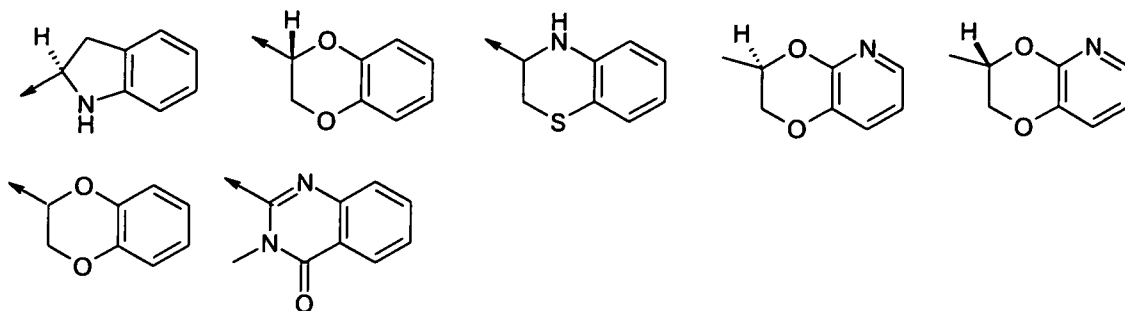
5 啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-2-基、萘-2-基、1,3-二側氧基
-異吲哚-2基、1H-苯并三唑-5-基、1H-吲哚-5-基、3H-苯并
噁唑-2-酮-6-基、3H-苯并噁唑-2-硫酮-6-基、3H-苯并噻唑
-2-酮-5-基、3H-噻唑啉-4-酮-6-基、吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
-3-基(4-側氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-基)、苯并[1,2,3]
噻二唑-6-基、苯并[1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[1,4]噁吡-2-酮
-3-基、苯并噻唑-5-基、苯并噻唑-6-基、噻啉-3-基、咪唑
并[1,2-b]噻吡-2-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基、吡唑并[1,5-a]
吡啶-2-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基、吡唑并[5,1-c][1,2,4]
10 三吡-3-基、吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮-2-基(4-側氧基-4H-吡啶
并[1,2-a]嘧啶-2-基)、噻唑啉-2-基、噻啉-6-基、噻唑并
[3,2-a]嘧啶-5-酮-7-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻吩并
[3,2-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基、噻唑并[4,5-b]
吡啶-5-基、[1,2,3]噻二唑并[5,4-b]吡啶-6-基、2H-異噻啉-1-
15 酮-3-基(1-側氧基-1,2-二氫-異噻啉-3-基)、[1,2,3]噻二唑并
[5,4-b]吡啶-6-基



→ 為連接點

(a) 為非芳族

(2S)-2,3-二氫-1H-吲哚-2-基、(2S)-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁
 吡-2-基、3-(R,S)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-3-基、
 3-(R)-2,3-二氫-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基、3-(S)-2,3-
 二氫-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基、2,3-二氫-苯并[1,4]
 二氧陸園-2-基、3-取代-3H-噻唑啉-4-酮-2-基，



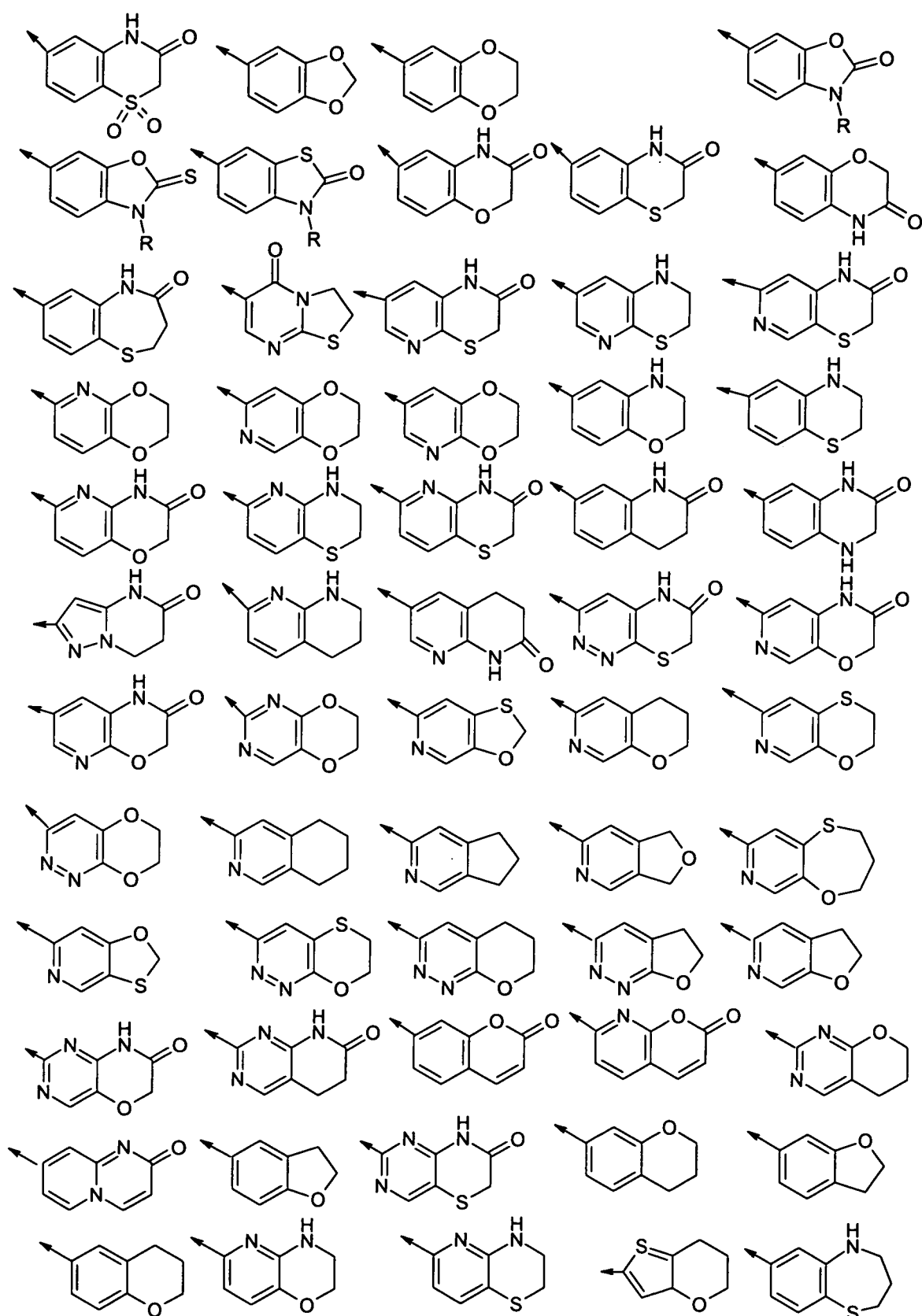
→ 為連接點

(b) 為非芳族

1,1,3-三側氧基-1,2,3,4-四氫11⁶-苯并[1,4]噻吡-6-基、苯并
 [1,3]噻唑-5-基、2,3-二氫-苯并[1,4]二噁英-6-基、3-取代-3H-
 苯并噻唑-2-酮-6-基、3-取代-3H-苯并噻唑-2-硫酮-6-基、3-
 取代-3H-苯并噻唑-2-酮-6-基、4H-苯并[1,4]噻吡-3-酮-6-基
 (3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-6-基)、4H-苯并[1,4]
 噻吡-3-酮-6-基(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-6-
 基)、4H-苯并[1,4]噻吡-3-酮-7-基、4-側氧基-2,3,4,5-四氫-
 苯并[b][1,4]硫氮吡-7-基、5-側氧基-2,3-二氫-5H-噻唑并
 [3,2-a]嘧啶-6-基、1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻吡-2-酮-7-基(2-
 側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b]噻吡-7-基)、2,3-二氫

-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻吩-7-基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-
吡啶并[3,4-b]噻吩-7-基、2,3-二氫-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡
啶-6-基、2,3-二氫-[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-基、2,3-二
5 氫-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-基、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]
噁吩-6-基、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩-6-基、3-側氧基-3,4-
二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁吩-6-基、3,4-二氫-2H-吡啶并
[3,2-b][1,4]噻吩-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并
[3,2-b][1,4]噻吩-6-基、3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮-7-基、3,4-
二氫-1H-喹啉-2-酮-7-基、6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]嘧
10 啶-5-酮-2-基、5,6,7,8-四氫-[1,8]喹啉-2-基(1,2,3,4-四氫
-[1,8]喹啉-7-基)、2-側氧基-3,4-二氫-1H-[1,8]喹啉-6-基、
6-側氧基-6,7-二氫-5H-噻吩并[3,4-b][1,4]噻吩-3-基(6-側氧
基-6,7-二氫-5H-8-硫-1,2,5-三氫-萘-3-基)、2-側氧基-2,3-二
氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁吩-7-基、2-側氧基-2,3-二氫
15 -1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基、6,7-二氫-[1,4]二噁英并
[2,3-d]嘧啶-2-基、[1,3]氧硫伍圓[5,4-c]吡啶-6-基、3,4-二氫
-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基、2,3-二氫[1,4]氧硫陸圓烯
[2,3-c]吡啶-7-基、6,7-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]噻吩-3-基、
5,6,7,8-四氫異喹啉-3-基、6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-
20 基、1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-6-基、3,4-二氫-2H-[1,4]氧
硫七圓烯并[2,3-c]吡啶-8-基、[1,3]氧硫伍圓[4,5-c]吡啶-6-
基、6,7-二氫[1,4]氧硫陸圓烯[2,3-c]噻吩-3-基、6,7-二氫-5H-
哌喃并[2,3-c]噻吩-3-基、5,6-二氫呋喃并[2,3-c]噻吩-3-基、
2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基、2-取代之1H-嘧啶并

[5,4-b][1,4]𩇛𩇛-7(6H)-酮、2-取代之5,6-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(1H)-酮、7-取代之2H-𩇛烯-2-酮、7-取代之2H-𩇛𩇛并[2,3-b]吡啶-2-酮、2-取代之6,7-二氫-5H-𩇛𩇛并[2,3-d]嘧啶、8-取代之2H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-酮、2,3-二氫-1-苯并𩇛𩇛-5-基、1H-嘧啶并[5,4-b][1,4]𩇛𩇛-7(6H)-側氧-2-基、3,4-二氫-2H-𩇛烯-7-基、2,3-二氫-1-苯并𩇛𩇛-6-基、3,4-二氫-2H-𩇛烯-6-基、3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]𩇛𩇛-6-基、3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]𩇛𩇛-6-基、6,7-二氫-5H-𩇛𩇛并[3,2-b]𩇛𩇛-2-基、2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫𩇛𩇛-7-基。



其中R為選用取代基

→ 為連接點

5 在一些具體實施例中， R^{13} 為 H，若在環(a)中時，或另外為 (C_{1-4}) 烷基，譬如甲基或異丙基，當在環(b)中時。更特定言之，在環(b)中， R^{13} 為 H，當 NR^{13} 係結合至 X^3 時，與 (C_{1-4}) 烷基，當 NR^{13} 係結合至 X^5 時。

在進一步具體實施例中， R^{14} 與 R^{15} 係獨立選自氫、鹵基、羥基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、硝基及氰基。更特定言之， R^{15} 氫。

10 更特定言之，各 R^{14} 係選自氫、氯基、氟基、羥基、甲基、甲氧基、硝基及氰基。又更特定言之， R^{14} 係選自氫、氟或硝基。

最特別是， R^{14} 與 R^{15} 各為 H。

特定基團 R^5 包括：

[1,2,3]噻二唑并[5,4-b]吡啶-6-基

15 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基

2,3-二氫-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-6-基

2,3-二氫-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-基

2,3-二氫-[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-基

2,3-二氫-苯并[1,4]二噁英-6-基

20 2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-7-基

2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻吡-7-基

3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基

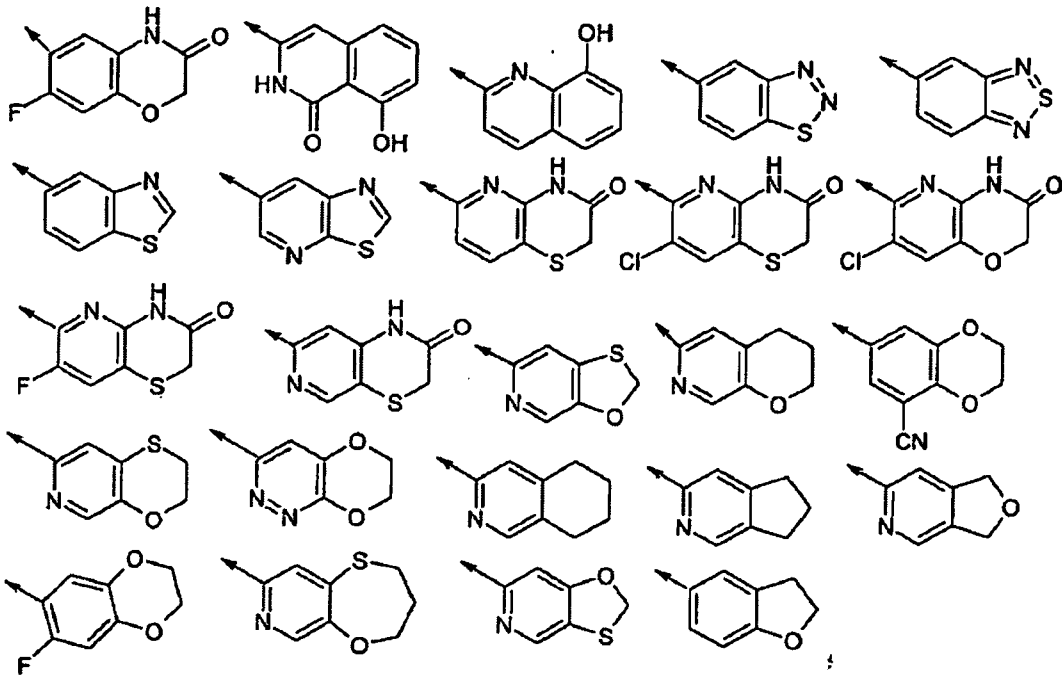
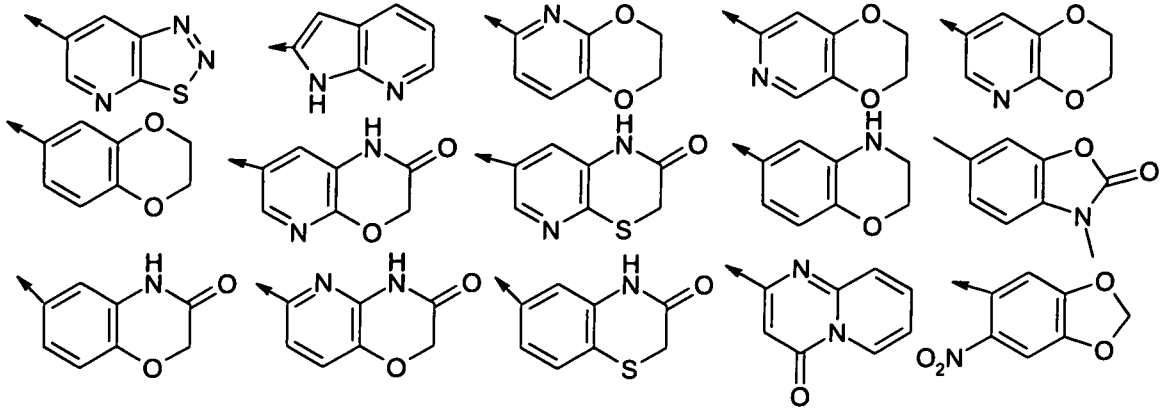
3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-基

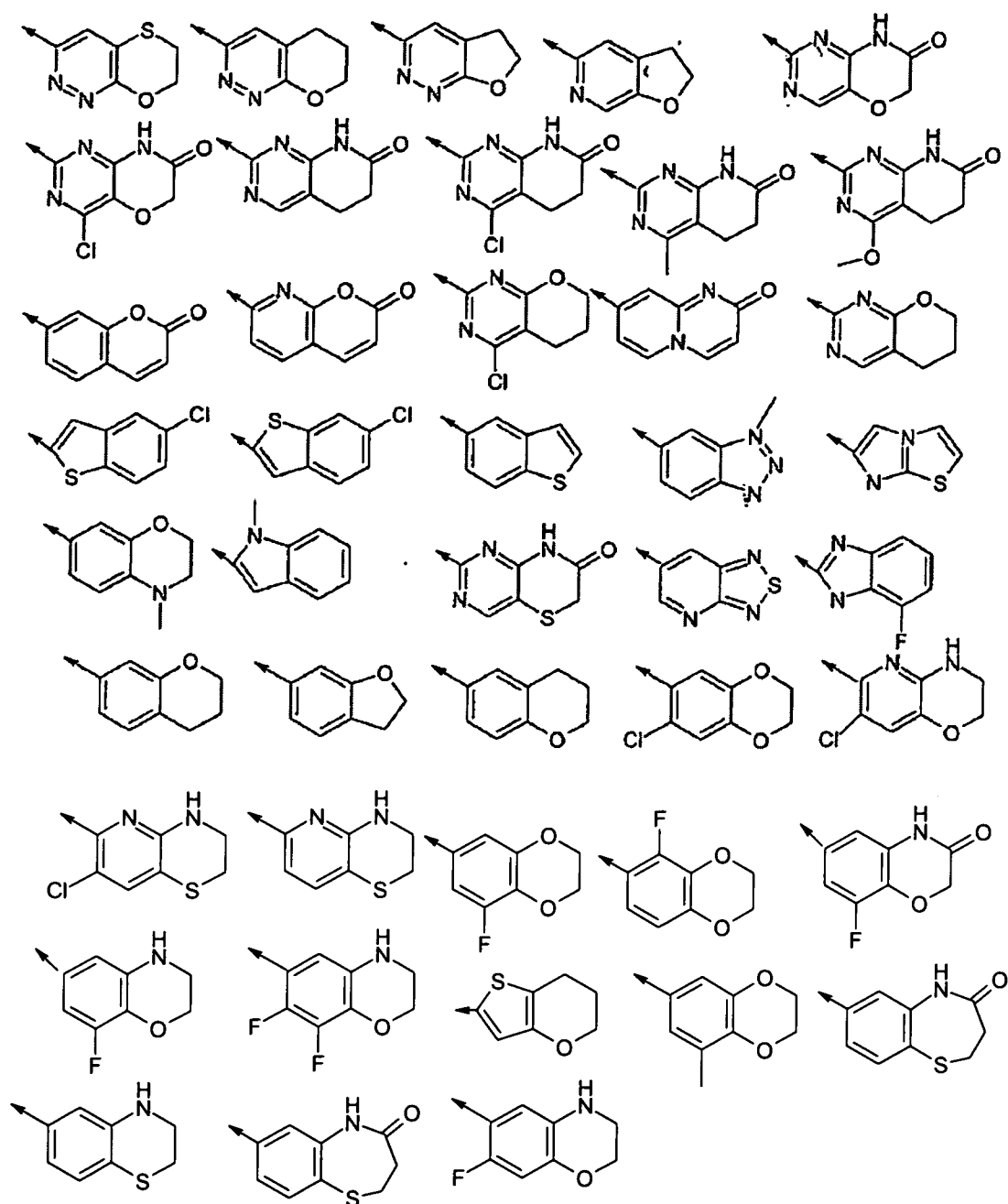
3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基

- 3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]嘮咭-6-基
3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻咭-6-基(4H-苯并[1,4]噻咭-3-酮-6-基)
4-側氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基
5 6-硝基-苯并[1,3]嘮咭-5-基
7-氟基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘮咭-6-基
8-羥基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-3-基
8-羥基喹啉-2-基
● 苯并[1,2,3]噻二咭-5-基
10 苯并[1,2,5]噻二咭-5-基
苯并噻咭-5-基
噻咭并-[5,4-b]吡啶-6-基
3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻咭-6-基
7-氟基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻咭-6-基
15 7-氟基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]嘮咭-6-基
● 7-氟基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻咭-6-基
2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻咭-7-基
[1,3]氧硫伍園[5,4-c]吡啶-6-基
3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基
20 5-碳硝基-2,3-二氫-1,4-苯并二嘮英-7-基
2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基
6,7-二氫[1,4]二嘮英并[2,3-c]嗒咭-3-基
5,6,7,8-四氫異喹啉-3-基
6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-基

- 1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-6-基
- 6-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-7-基
- 3,4-二氫-2H-[1,4]氧硫七園烯并[2,3-c]吡啶-8-基，
- [1,3]氧硫伍園[4,5-c]吡啶-6-基
- 5 2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基
- 6,7-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]噻吡-3-基
- 6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-c]噻吡-3-基
- 5,6-二氫呋喃并[2,3-c]噻吡-3-基
- 2-取代之1H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁吡-7(6H)-酮
- 10 2-取代之4-氯基-1H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁吡-7(6H)-酮
- 2-取代之5,6-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(1H)-酮
- 2-取代之4-氯基-5,6-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(1H)-酮
- 2-取代之4-甲基-5,6-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(1H)-酮
- 2-取代之4-甲氧基-5,6-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(1H)-酮
- 15 7-取代之2H-吡烯-2-酮
- 7-取代之2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-2-酮
- 4-氯基-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-基
- 8-取代之2H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-酮
- 6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-基
- 20 5-氯基-1-苯并噻吩-2-基
- 6-氯基-1-苯并噻吩-2-基
- 1-苯并噻吩-5-基
- 1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-6-基
- 咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基

- 4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-7-基
1-甲基-1H-吡啶-2-基
1H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻吡-7(6H)-酮-2-基
[1,2,5]噻二唑并[3,4-b]吡啶-6-基
- 5 4-氟基-1H-苯并咪唑-2-基
3,4-二氫-2H-吡啶-7-基
2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基
3,4-二氫-2H-吡啶-6-基
- 10 6-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-7-基
7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁吡-6-基
7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吡-6-基
3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吡-6-基
5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-7-基
5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-基
- 15 8-氟基-2H-1,4-苯并噁吡-3(4H)-酮-6-基
8-氟基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基
7,8-二氟-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基
6,7-二氫-5H-噻吩并[3,2-b]呋喃-2-基
5-甲基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-7-基
- 20 4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮吡-7-基
3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吡-6-基
2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮吡-7-基
7-氟基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-6-基





→ 為連接點

5

尤其是

3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嘧-6-基

3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嘧-6-基

2,3-二氫-[1,4]二𧄀英并[2,3-c]吡啶-7-基

[1,3]氧硫伍園[5,4-c]吡啶-6-基

6-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二𧄀英-7-基

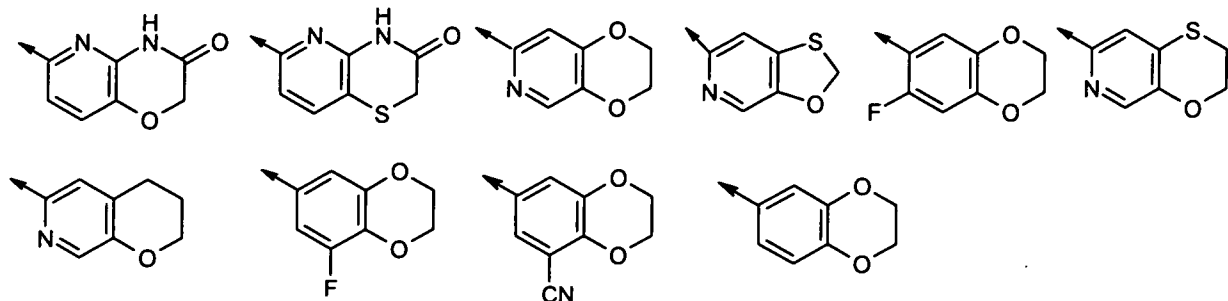
2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基

5 3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基

5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二𧄀英-7-基

5-碳硝基-2,3-二氫-1,4-苯并二𧄀英-7-基

2,3-二氫-苯并[1,4]二𧄀英-6-基



10 → 為連接點

當於本文中使用时，"烷基"一詞包括具有直鏈與分枝鏈之基團，例如且按適當方式為甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基及己基。"烯基"一詞應據此作解釋。

鹵基或鹵素包括氟基、氯基、溴基及碘基。

鹵烷基部分基團包含1-3個鹵原子。

在本發明內之化合物含有雜環基，且可以兩種或多種互變異構形式存在，依雜環基之性質而定；所有此種互變異構形式係被包含在本發明之範圍內。

一些本發明化合物可自溶劑結晶或再結晶，譬如水溶

液與有機溶劑。在此種情況中，可形成溶劑合物。本發明在其範圍內包括化學計量溶劑合物，包括水合物，以及含有可改變水量之化合物，其可藉由譬如冷凍乾燥之程序製成。

再者，應明瞭的是，措辭譬如"式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或N-氧化物"係欲予涵蓋式(I)化合物、式(I)之N-氧化物、式(I)化合物之藥學上可接受鹽、式(I)之溶劑合物，或此等之任何藥學上可接受之組合。因此，藉由此處用於說明目的之非限制性實例，"式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽"可包括式(I)化合物之藥學上可接受鹽，其係進一步以溶劑合物存在。

由於式(I)化合物係欲供使用於醫藥組合物中，故易於明瞭的是，在特定具體實施例中，其係以實質純式提供，例如至少60%純，更適當為至少75%純，且特別是至少85%，尤其是至少98%純(%係在重量對重量基礎下)。化合物之不純製備物可用於製備醫藥組合物中所使用之較純形式；化合物之此等較不純製備物應含有至少1%，更適當為至少5%，而更特別是10%之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽及/或其N-氧化物。

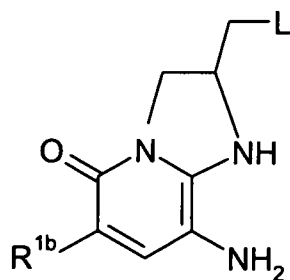
根據本發明之特定化合物包括在實例中所提及者，及其藥學上可接受之N-氧化物、鹽及溶劑合物。

上文所提及式(I)化合物之藥學上可接受鹽包括酸加成或四級銨鹽，例如其與礦酸類，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸或磷酸，或有機酸類，例如醋酸、反丁烯二酸、

琥珀酸、順丁烯二酸、檸檬酸、苯甲酸、對-甲苯磺酸、甲
 烷磺酸、萘磺酸或酒石酸之鹽。式(I)化合物亦可被製成N-
 氧化物。本發明係延伸至所有此種衍生物。

某些式(I)化合物可以光學異構物之形式存在，例如非
 對映異構物，及呈所有比例之異構物之混合物，例如外消
 旋混合物。本發明包括所有此種形式，特別是純異構形
 式。例如，本發明包括在NR²與R³之連接點之對掌異構物
 與非對映異構物。不同異構形式可藉習用方法使一種與另
 一種分離或解析，或任何特定異構物可藉習用合成方法，
 或藉立體特異性或不對稱合成而獲得。某些式(I)化合物亦
 可以多晶形式存在，且本發明包括此種多晶形式。

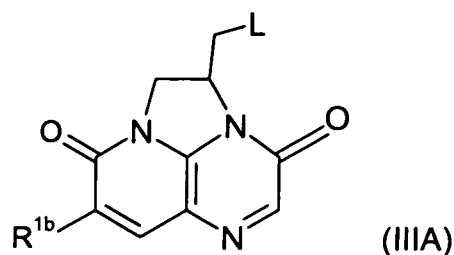
於本發明之進一步方面，係提供一種製備式(I)化合
 物，其中Z²為氮，及其藥學上可接受之鹽及/或其N-氧化物
 之方法，此方法包括使式(IIA)化合物：



(IIA)

其中L為脫離基或-A(Q¹)(Q²)，其中Q¹與Q²均連接至A上之
 相同碳原子，Q¹為H，且Q²為N(R²⁰)R^{2'}，或Q¹與Q²一起
 形成次乙二氧基或側氧基，R²⁰為UR⁵或可轉化成其之基
 團，且R^{2'}為R²或可轉化成其之基團，A、R^{1b}、R²、U及
 R⁵均如式(I)中所定義，與(i)溴醋酸乙酯反應，接著為環化

與氧化作用，或與(ii)側氧基醋酸乙酯反應，接著為環化作用，而得式(IIIA)化合物：



及接著視情況或按需要，使L轉化成-A-NR²-UR⁵，使任何可變基團相互轉化，及/或形成其藥學上可接受之鹽及/或其N-氧化物。

反應變型(i)為以溴醋酸乙酯，在鹼性條件(譬如碳酸鉀)下之選擇性烷基化作用(參閱Yoshizawa, H.等人, Heterocycles (2004), 63(8), 1757-1763, 關於此選擇性在2,3-二胺基吡啶類之烷基化作用中之實例)，於強鹼性條件(譬如第三-丁醇鉀)下之熱環化，接著為以二氧化錳在習用條件下之氧化作用(參閱例如Smith, M.B.; March, J.M. 高等有機化學, Wiley-Interscience 2001)。

反應變型(ii)可在甲苯中進行，且環化係於強鹼性條件(譬如第三-丁醇鉀)下達成。

L可為羥基，其可藉習用方式被氧化成醛，譬如1,1,1-參-(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘基氧伍園-3-(1H)-酮，關於以HA-N(R²⁰)R^{2'}，於習用條件下之還原性烷基化作用(參閱例如Smith, M.B.; March, J.M. 高等有機化學, Wiley-Interscience 2001)。

或者，L可為溴基，其可以HA-N(R²⁰)R^{2'}，在習用條

件下烷基化。

在 Q^1 與 Q^2 一起形成次乙二氧基之情況下，縮酮可被轉化成酮(Q^1 與 Q^2 一起形成側氧基)，其方式是以例如 HCl 水溶液或三氟醋酸之習用酸水解處理，及以胺 $NHR^{2'}$ R^{20} ，藉習用還原性烷基化作用，轉化成 $NR^{2'}UR^5$ (參閱，例如 Nudelman, A. 等人, Tetrahedron 60 (2004) 1731-1748)，及後續轉化成所需要之經取代胺，或直接地使用 $NHR^{2'}UR^5$ ，譬如使用三乙醯氧基硼氫化鈉，在二氯甲烷/甲醇中。

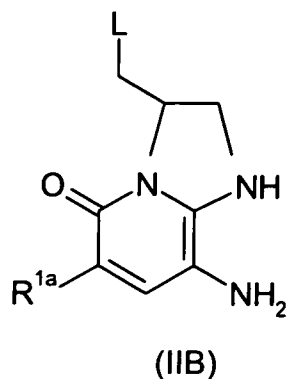
R^{20} 與 $R^{2'}$ 之一可合宜地為 N-保護基，譬如第三-丁氧羰基、苄氧羰基或 9-芴基甲基氧基羰基。其可藉由熟諳此藝者所習知之數種方法移除(例如，參閱"有機合成之保護基, T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)，例如習用酸水解，使用例如三氟醋酸或鹽酸。本發明進一步提供式 (IIIA) 化合物，其中 L 為 $-A-N(R^{20})R^{2'}$ ，且 R^{20} 為氫。

式 (IIIA) 之自由態胺，其中 R^{20} 為氫，可藉習用方式被轉化成 $NR^{2'}UR^5$ ，譬如醯胺形成，使用醯基衍生物 R^5COW ，關於其中 U 為 CO 或其中 U 為 CH_2 之化合物，經由以烷基鹵化物 R^5CH_2 -鹵化物，於鹼存在下之烷基化作用，以醯基衍生物 R^5COW 之醯化作用/還原作用，或以醛 R^5CHO ，在習用條件下之還原性烷基化作用(參閱例如 Smith, M.B.; March, J.M. 高等有機化學, Wiley-Interscience 2001)。含有所需要之 R^5 基團之適當試劑係為已知化合物，或可類似已知化合物製成，參閱，例如 WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO

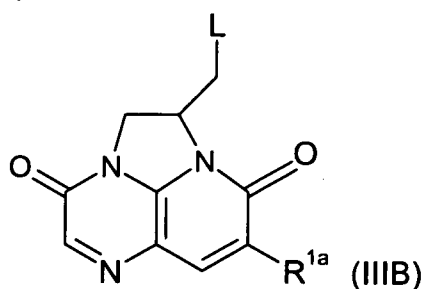
2003010138, WO2003064421, WO2003064431,
WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361,
WO2004041210, WO2004 096982, WO2002050036,
WO2004058144, WO2004087145, WO06002047,
5 WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06012396,
WO06017468, WO06020561, WO2004/035569,
WO2004/089947, WO2003082835, WO06002047,
WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06012396,
WO06017468, WO06020561, WO06132739, WO06134378,
10 WO06137485, WO06081179, WO06081264, WO06081289,
WO06081178, WO06081182, WO07016610, WO07081597,
WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07122258,
WO08006648, WO08003690, WO08009700, WO2007067511
及EP0559285。

15 在R⁵含有NH基團之情況下，其可在R⁵衍生物與式
(IIB)自由態胺之偶合期間，以適當N-保護基保護，譬如第
三-丁氧羰基、苄氧羰基或9-芴基甲基氧基羰基。保護基可
藉由習用方法移除，譬如經由以三氟醋酸處理。

20 於本發明之進一步方面，係提供一種製備式(I)化合物，
其中Z¹為氮，及其藥學上可接受之鹽及/或其N-氧化物
之方法，此方法包括使式(IIB)化合物：



其中L為脫離基或 $-A(Q^1)(Q^2)$ ，其中 Q^1 與 Q^2 均連接至A上之相同碳原子， Q^1 為H，且 Q^2 為 $N(R^{20})R^{2'}$ ，或 Q^1 與 Q^2 一起形成次乙二氧基或側氧基， R^{20} 為 UR^5 或可轉化成其之基團，且 $R^{2'}$ 為 R^2 或可轉化成其之基團，A、 R^{1a} 、 R^2 、U及 R^5 均如式(I)中所定義，與(i)溴醋酸乙酯製備，接著為環化與氧化作用，或與(ii)側氧基醋酸乙酯反應，接著為環化作用，而得式(IIB)化合物：



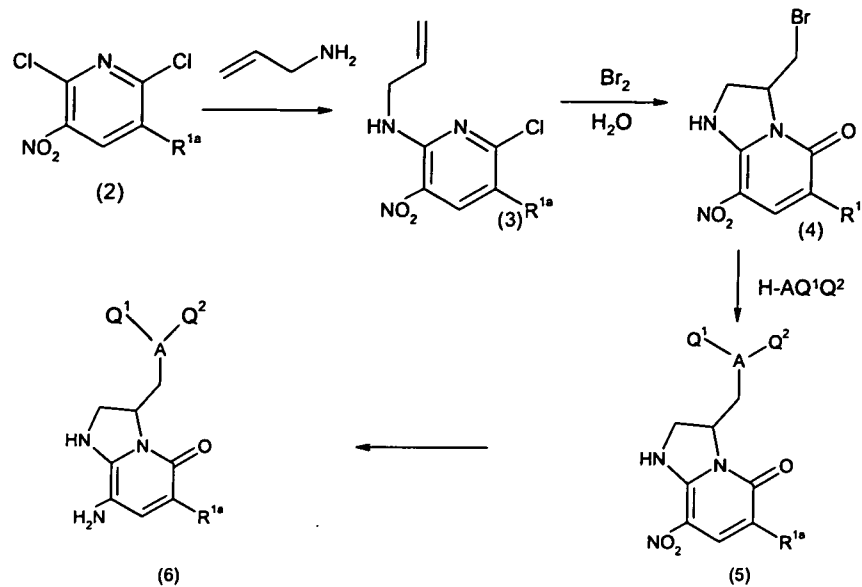
及接著視情況或按需要，使L轉化成 $-A-NR^2-UR^5$ ，使任何可變基團相互轉化，及/或形成其藥學上可接受之鹽及/或其N-氧化物。

反應與後續轉變係如同關於製備式(IIIA)化合物進行。

本發明進一步提供式(IIB)化合物，其中L為 $-A-N(R^{20})R^{2'}$ ，且 R^{20} 為氫。

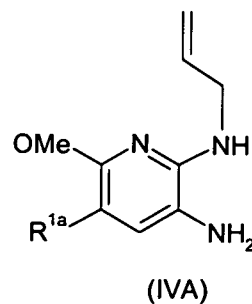
式(IIB)化合物($L = -A(Q^1)(Q^2)$)可藉由圖式1製備：

圖式1



氯吡啶(2)可與烯丙基胺反應以獲得(3)，然後，其可以溴環化，在水解處理之後，產生吡啶酮(4) (參閱Schmid, S等人, Synthesis, 2005 (18), 3107)。以H-A(Q¹)(Q²)置換，獲得(5)，及(5)在Pd/C上之氫化作用可獲得胺(6)。

式(IIIA)化合物可藉由圖式2，利用式(IVA)化合物製成：

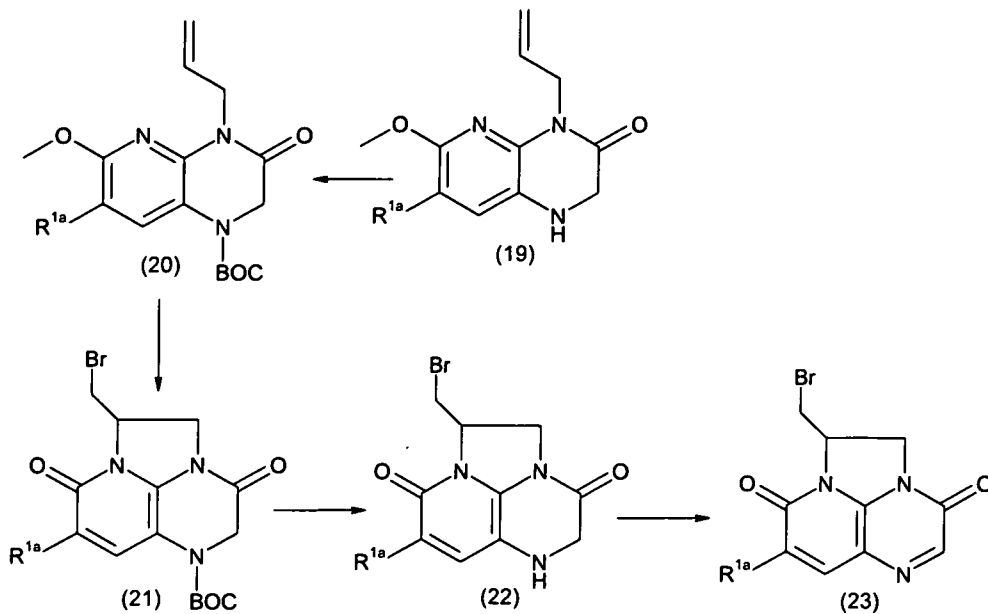


起始物質可藉由得自圖式1之化合物(3)，以甲醇鈉之還原作用，然後以氯化錫(II)或二亞硫酸鈉之還原作用而製成。(IVA)以丙炔酸酯類之環化係獲得(19) (圖式2) (參閱Kalyanam, N.等人, 印度化學期刊, 段落B: 包含醫藥化學之有機化學(1992), 31B(7), 415-420)。標準保護而得(20)，

接著以溴環化(參閱Schmid, S等人, Synthesis, 2005 (18), 3107)於是可獲取溴基甲基類似物(21), 其可以TFA去除保護成為(22), 及以過氧化氫或氧化錳(II)氧化, 而得(23) (參閱Sakata, G., Heterocycles (1985), 23(1), 143-51)。

5

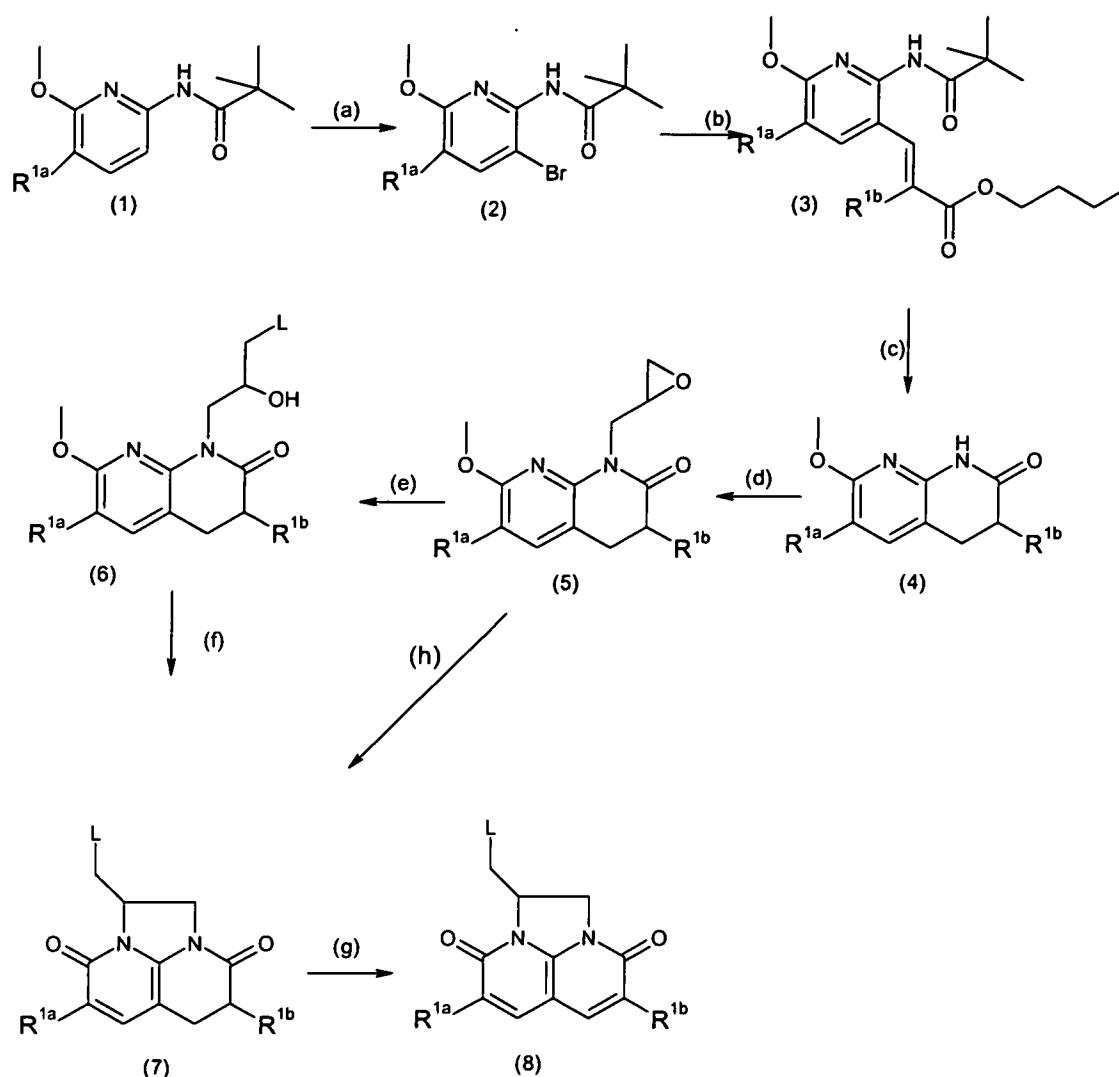
圖式2



式(I)化合物, 其中 Z^1 與 Z^2 均為CH, 可藉由圖式3製備:

10

圖式3



L為 $-A(Q^1)(Q^2)$

(a)正-丁基鋰，二溴乙烷，(b)參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(O)，
 5 N,N-二環己基甲胺，雙(三-第三-丁基膦)鈀(O)，丙烯酸丁
 酯，(c)氫，鈀/炭，接著為酸處理(HCl)，(d)參閱本文，(e)
 胺H-A(Q¹)(Q²)，加熱，(f)甲烷磺酸酐，三乙胺，然後為KI，
 (g) 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌，(h) i) DMF，加熱，ii)氯化
 甲烷磺醯，三乙胺，iii)胺H-A(Q¹)(Q²)，加熱。

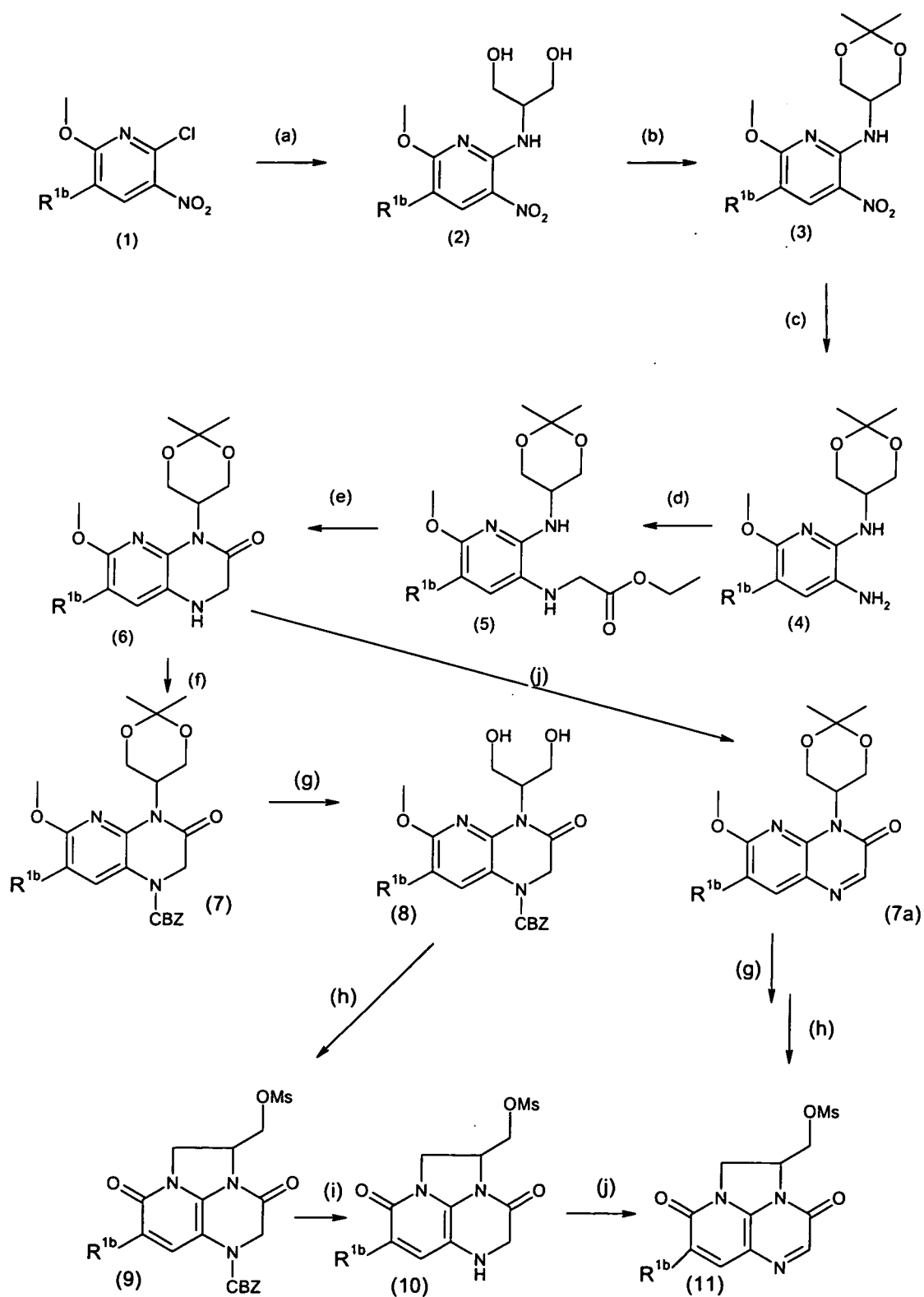
(1) (市購可得)以正-丁基鋰之金屬取代，接著以二溴乙烷溴化，係獲得溴基吡啶衍生物(2) (參閱Zhichkin, P.等人, Synlett (2006), (3), 379-382，關於此類型金屬取代化學之實例)。(2)使用鈀催化作用之Heck反應(參閱Sydorenko, N等人, 有機與生質分子化學(2005), 3(11), 2140-2144，關於此類型催化作用在Heck反應中之實例)，獲得丙烯酸酯(3)。(3)之雙鍵之氫化作用，接著為酸處理以移除三甲基醋酸酯殘留物，及達成內醯胺化作用，產生雙環狀內醯胺(4)。轉化成環氧化物(5)可以多種方式達成-與環氧氯丙烷，在鹼性條件下之反應，獲得外消旋環氧化物。與(市購可得) 硝基苯磺酸R或S-縮水甘油酯(3-硝基苯磺酸(2R)-或(2S)-2-環氧乙烷基甲酯)或4-甲基苯磺酸(2R)-或(2S)-2-環氧乙烷基甲酯，使用鹼，例如氫化鈉或第三-丁醇鉀之反應，獲得其相應之對掌性環氧化物。或者，以3-溴丙烯，在鹼性條件下之烯丙基化作用，係獲得其相應之N-烯丙基物質，其可於標準非對掌性或對掌性條件下被環氧化，而得其相應之非對掌性或對掌性環氧化物。環氧化物(5)可以胺H-A(Q¹)(Q²)，譬如4-六氫吡啶基胺基甲酸1,1-二甲基乙酯，經由在DMF中加熱而被打開，獲得(6)，然後，可使其以甲烷磺酸酐環化而得(7)。或者，環氧化物(5)可直接使用加熱而被打開與環化，以獲得(7) (L=OH)。氧化成(8)可藉由以2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)之氧化作用進行。後續轉化成式(I)化合物可如一般性地於本文中所述進行。特定言之，L之轉化成A(Q¹)(Q²)可在(7)或(8)上進行。

作為對圖式3之進一步變型，環氧化物(5)可製自(2)，其方式是在進行步驟(b)與(c)之前，首先引進適當環氧化物先質基團(-CH₂-CHOH-CH₂OH，經保護成環狀酯)。

本發明進一步提供得自圖式3之式(8)化合物，其中L
5 為-A-N(R²⁰)R^{2'}，且R²⁰為氫。

式(I)化合物，其中Z²為N，可替代地藉由圖式4製備：

圖式4



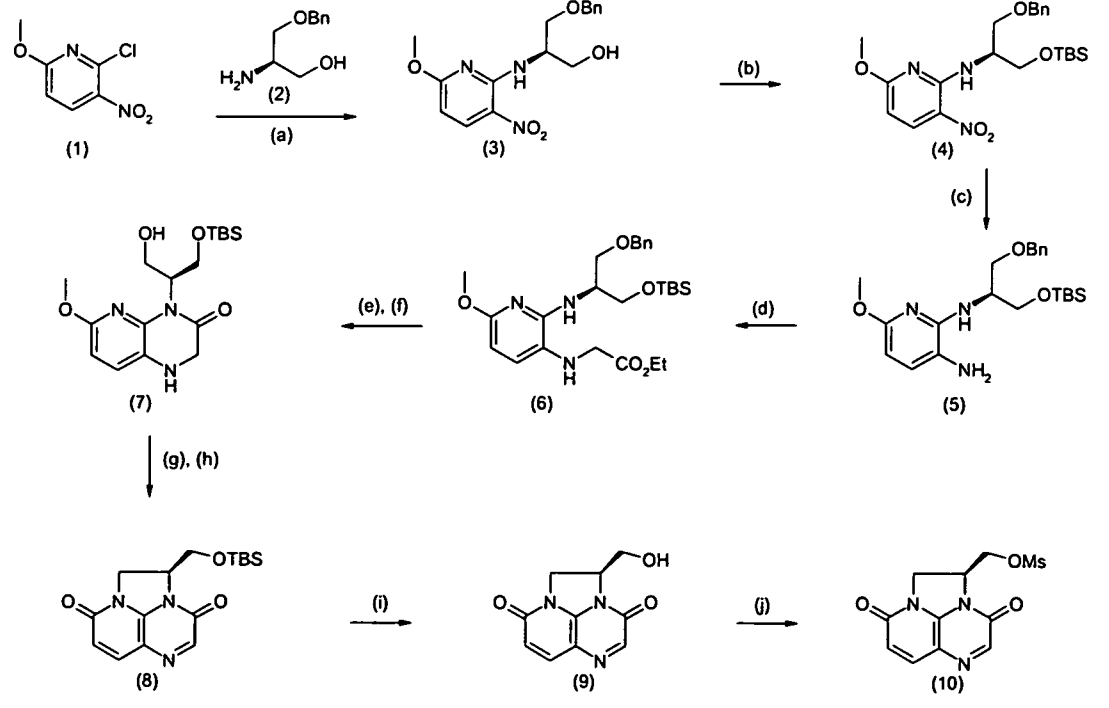
(a) 2-氨基-1,3-丙二醇, (b) 二甲氧基丙烷, 對-甲苯磺酸, (c) 氫, 鈀/炭, (d) 溴醋酸乙酯, 碳酸鉀, (e) 氫化鈉, (f) 氯甲酸

苄酯，(g)含水酸，(h)甲烷磺酸酐，(i)氫，鈀/炭，(j) MnO_2 。

硝基吡啶(1)與2-胺基-1,3-丙二醇之反應係獲得二醇(2)，其係被保護成縮醛(3)。硝基之還原作用，獲得胺(4)，其係經烷基化，而產生酯(5)。環化作用可以氫化鈉達成，而得(6)。其係以羧基苄基(CBz)保護(7)，然後分裂，獲得二醇(8)。以甲烷磺酸酐之環化作用，獲得甲烷磺酸酯(9)，接著為CBz基團(10)之氫解作用，及以氧化錳(II)之後續氧化作用，獲得主要二酮中間物甲烷磺酸酯(11)。可改變步驟之順序，以經由(7a)進行。甲烷磺酸酯(11)可如一般性地於本文中所述，被轉化成式(1)化合物。

式(I)對掌性化合物，其中 Z^2 為N，可替代地藉由圖式4a製備：

圖式4a



Bn = 苄基

(a) EtOH, 迴流, (b) TBS-Cl, (c) 鋅, 醋酸, (d) 溴醋酸乙酯, 碳酸鉀, (e) NaH, (f) 氫, 鈀/炭, (g) MnO₂, (h) 甲烷磺酸酐, (i) TFA, (j) 甲烷磺酸酐。

5

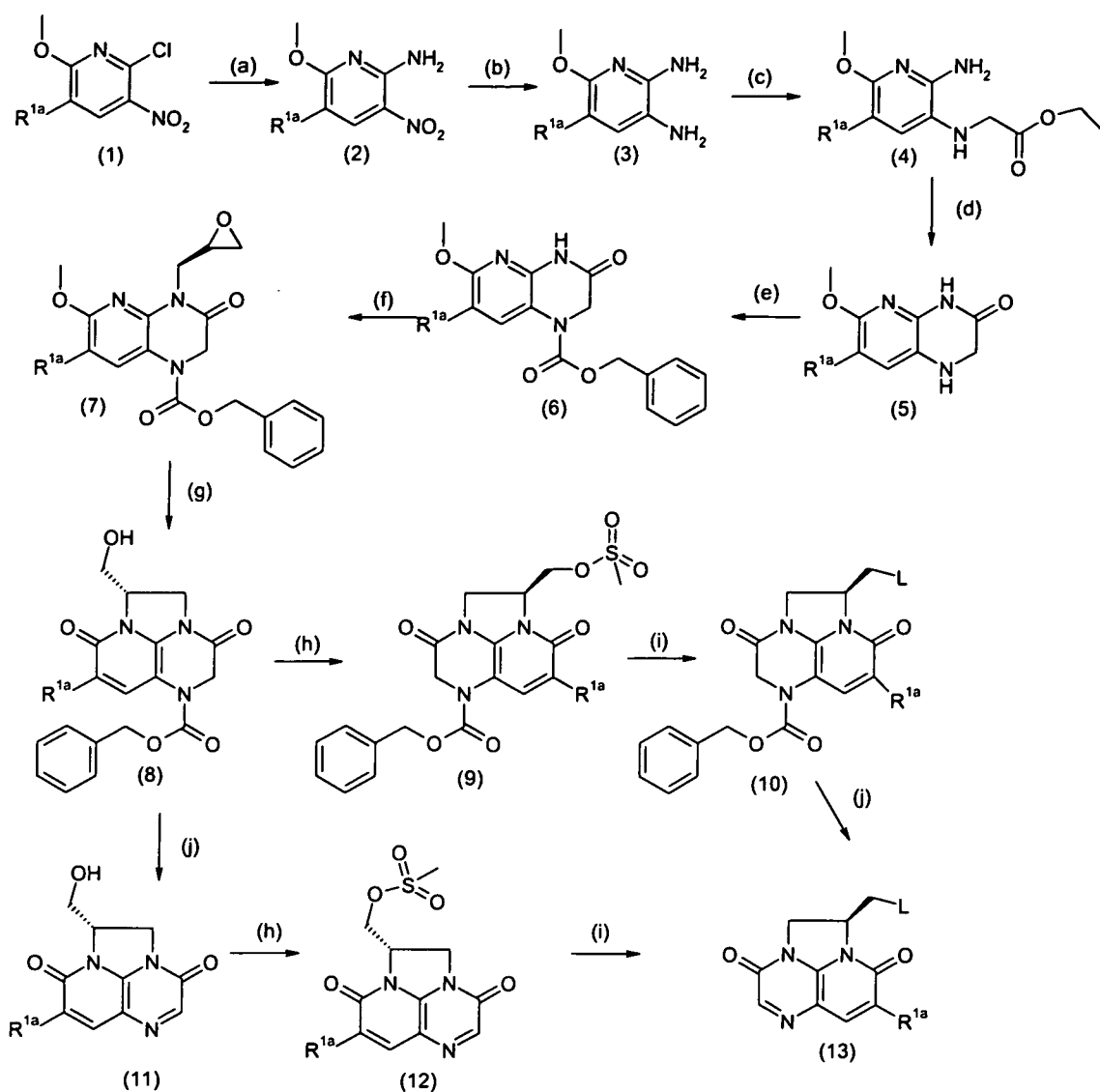
硝基吡啶(1)與對掌性胺(2)之反應, 獲得中間物(3)。(3)以氯化第三-丁基-二甲基矽烷之保護, 獲得(4)。硝基之還原作用, 獲得胺(5), 其係經烷基化而產生酯(6)。(6)之環化作用可以氫化鈉達成, 然後以氫, 於鈀/炭觸媒上處理, 獲得中間物(7)。以氧化錳(II)之氧化作用, 及以甲烷磺酸酐之處理, 係獲得(8)。此中間物可以TFA去除保護, 獲得(9), 且與甲烷磺酸酐反應, 而得(10)。接著, 可使所形成之甲烷磺酸酯(10)如一般性地於本文中所述, 被轉化成式(1)化合物。

10

15

式(I)化合物, 其中Z¹為N, 可替代地藉由圖式5製備:

圖式5



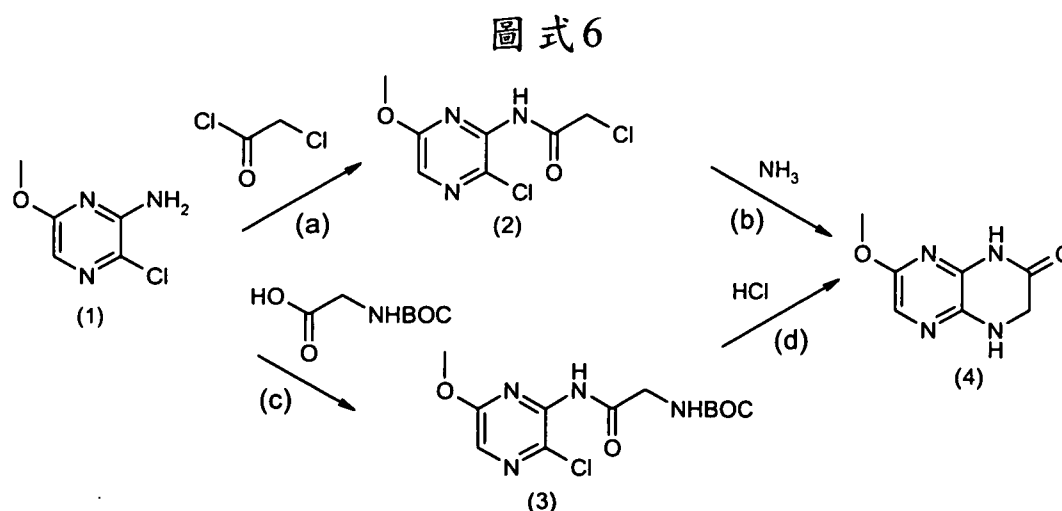
L 為 $-A(Q^1)(Q^2)$

(a) NH_3/MeOH , (b) 氫, 鈀/炭, (c) 溴醋酸乙酯, 碳酸鉀, (d) 第三-丁醇鉀, (e) CBzCl , (f) NaH , 硝基苯磺酸(S)-縮水甘油酯, (g) DMF , 加熱, (h) 氯化甲烷磺醯, (i) 胺 $\text{H-A}(Q^1)(Q^2)$, 加熱, (j) 氫, 鈀/炭, 然後為 MnO_2 。

硝基吡啶(1)與氫之反應, 獲得硝基-吡啶(2), 其係經還原成雙-苯胺(3)。以溴醋酸乙酯之烷基化作用, 接著以

第三-丁醇鉀環化，獲得(5)。其係以羧基苄基保護，而得(6)，然後，可使其與(市購可得) 硝基苯磺酸S-縮水甘油酯(3-硝基苯磺酸(2S)-2-環氧乙烷基甲酯)反應，獲得(7)。於熱條件下之環化作用，獲得(8)。甲磺醯化作用，以適當胺之置換，CBz基團(10)之氫解作用，及以氧化錳(II)之後續氧化作用，係獲得(13)。或者，CBz基團(10)之氫解作用，及以氧化錳(II)之後續氧化作用，接著為甲磺醯化作用，及以適當胺之置換，亦獲得(13)。其可如一般性地於本文中所述，被轉化成式(I)化合物。

式(I)化合物，其中 Z^1 與 Z^2 均為N，可藉由圖式6製備：



(a) 氯化氯乙醯，(b) 氨，(c) Boc-甘胺酸，(d) HCl。

使化合物(1) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2005), 15(24), 5446-5449)經由以氯化氯乙醯之醯化作用，被轉化成(2)，接著以氨處理，而得(4)。或者，(1)可經由與Boc-甘胺酸偶合而被轉化成(3)，接著為酸性去除

保護，獲得(4)。然後，藉由類似圖式5之化合物(5)之轉化，可使化合物(4)轉化成式(I)化合物。

5 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、A及 R^5 之相互轉化係為習用。在含有視情況經保護羥基之化合物中，適當習用羥基保護基，其可被移除而不會瓦解此分子之其餘部分，係包括醯基與烷基矽烷基。N-保護基係藉由習用方法移除。

10 R^{1a} 與 R^{1b} 基團之相互轉化可以習用方式，於式(I)化合物上進行。例如， R^{1a} 或 R^{1b} 甲氧基可經由以鋰與二苯膦(Ireland等人, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 7829中所述之一般方法)或HBr處理，而轉化成 R^{1a} 或 R^{1b} 羥基。羥基以帶有脫離基譬如鹵化物之適當烷基衍生物之烷基化作用，產生 R^{1a} 或 R^{1b} 取代之烷氧基。 R^{1a} 或 R^{1b} 鹵基，譬如溴基，可經由以氰化銅(I)，在N,N-二甲基甲醯胺中處理，而被轉化成氰基。 R^{1a} 或 R^{1b} 羧基可藉由 R^{1a} 或 R^{1b} 氰基之習用水解作用獲得，且羧基係藉由習用還原作用，被轉化成羥甲基。

15 式 $HA-N(R^{20})R^{2'}$ 化合物係為已知化合物，或可類似已知化合物製成，參閱，例如 WO2004/035569, WO2004/089947, WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2003082835, WO2002026723, WO06002047及 WO06014580, WO06134378, WO06137485, WO07016610,

WO07081597, WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07122258, WO08006648, WO08003690及WO08009700。

關於製備式(I)化合物之進一步細節可參閱實例。

根據本發明之抗細菌化合物可藉由類似其他抗細菌劑/抗結核化合物，以任何合宜方式經調配以供投藥，供使用人類或獸醫醫藥上。

本發明之醫藥組合物可經調配以藉任何途徑投藥，且包括呈適合口服、局部或非經腸用途之形式者，及可在哺乳動物(包括人類)中用於治療細菌感染，包括結核病。

組合物可呈片劑、膠囊、粉末、顆粒、錠劑、栓劑、乳膏或液體製劑形式，譬如口服或無菌非經腸溶液或懸浮液。

本發明之局部配方可例如以軟膏、乳膏或洗劑、眼用軟膏與眼睛或耳朵滴液、經浸漬敷料及氣溶膠呈現，且可含有適當習用添加劑，譬如防腐劑、幫助藥物穿透之溶劑及在軟膏與乳膏中之潤膚劑。

配方亦可含有可相容習用載劑，譬如乳膏或軟膏基料，及供洗劑用之乙醇或油醇。此種載劑可以配方之約1%至高達約98%存在。其更通常係形成配方之至高約80%。

供口服投藥用之片劑與膠囊可呈單位劑量呈現形式，且可含有習用賦形劑，譬如黏合劑，例如糖漿、阿拉伯膠、明膠、花楸醇、西黃蓍樹膠或聚乙烷基四氫吡咯酮；填料，例如乳糖、糖、玉米澱粉、磷酸鈣、花楸醇或甘胺酸；壓片用潤滑劑，例如硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇或矽

石；崩解劑，例如馬鈴薯澱粉；或可接受之潤濕劑，譬如月桂基硫酸鈉。片劑可根據一般醫藥實務所習知之方法塗覆。口服液體製劑可呈例如水性或油性懸浮液、溶液、乳化液、糖漿或酏劑形式，或可以乾燥產物呈現，在使用之前，以水或其他適當媒劑重配。此種液體製劑可含有習用添加劑，譬如懸浮劑，例如花楸醇、甲基纖維素、葡萄糖糖漿、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠或氫化可食用脂肪，乳化劑，例如卵磷脂、單油酸花楸聚糖酯或阿拉伯膠；非水性媒劑(其可包括可食用油類)，例如杏仁油，油性酯類，譬如甘油，丙二醇或乙醇；防腐劑，例如對-羥基苯甲酸甲酯或丙酯或花楸酸，及若需要則包含習用矯味或著色劑。

栓劑係含有習用栓劑基料，例如可可豆脂或其他甘油酯。

對非經腸投藥而言，流體單位劑型係利用化合物與無菌媒劑(較佳為水)製成。依所使用之媒劑與濃度而定，化合物可無論是被懸浮或溶解於媒劑中。在製備溶液時，可使化合物溶於注射用水中，並在裝填至適當小玻璃瓶或安瓿瓶中，及密封之前，經過濾殺菌。

有利地，可使一些作用劑，譬如局部麻醉劑、防腐劑及緩衝劑，溶於媒劑中。為提昇安定性，可在裝填至小玻璃瓶中之後，使組合物冷凍，及在真空下移除水。然後，將乾燥經凍乾粉末密封於小玻璃瓶中，且可供應伴隨著注射用水之小玻璃瓶，以在使用之前將液體重配。非經腸懸浮液係

以實質上相同方式製成，惟化合物係被懸浮於媒劑中，代替被溶解，且殺菌不能藉過濾達成。化合物可在懸浮於無菌媒劑中之前，藉由曝露至環氧乙烷而被殺菌。有利地，界面活性劑或潤濕劑係被包含在組合物中，以幫助化合物之均勻分佈。

此等組合物可含有0.1重量%，較佳為10-60重量%之活性物質，依投藥方法而定。在組合物包含劑量單位之情況下，各單位較佳係含有50-1000毫克之活性成分。當被採用於成年人類治療時，該劑量較佳係涵蓋每天100至3000毫克之範圍，例如每天1500毫克，依投藥途徑與頻率而定。此種劑量係相應於每天約1.5至約50毫克/公斤。此劑量係適當地為每天5至30毫克/公斤。

式(I)化合物可在本發明之組合物中為僅有之治療劑，或與其他抗細菌劑(包括抗結核化合物)之組合。若另一種抗細菌劑為 β -內醯胺，則亦可採用 β -內醯胺酶抑制劑。

式(I)化合物可用於治療因廣範圍生物體所造成之細菌感染，包括革蘭氏陰性與革蘭氏陽性生物體兩者，譬如上及/或下呼吸道感染、皮膚與柔軟組織感染及/或尿道感染。式(I)化合物亦可用於治療因結核分枝桿菌所造成之結核病。一些式(I)化合物可對一種以上之生物體具活性。其可藉由本文所述之方法測定。

下述實例係說明某些式(I)化合物之製備，及某些式(I)化合物抵抗各種細菌生物體之活性，包括結核分枝桿菌。

【實施方式】**實例與實驗****一般描述****在實例中之縮寫：**

- 5 MS = 質譜
ES = 電噴霧質量光譜
LCMS/LC-MS = 液相層析法質量光譜
HPLC = 高性能液相層析法
rt = 室溫
10 Rf = 滯留因數

某些試劑亦於本文中縮寫。TFA係指三氟醋酸，THF係指四氫呋喃，Pd/C係指鈀/碳觸媒，DCM係指二氯甲烷，MeOH係指甲醇，DMF係指二甲基甲醯胺，EtOAc係指醋酸乙酯，DDQ係指2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌，
15 NaBH(OAc)₃係指三乙醯氧基硼氫化鈉，Pd₂(dba)₃係指參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(O)。

質子核磁共振(¹H NMR)光譜係在400或250 MHz下記錄，且化學位移係以距內標準四甲基矽烷(TMS)低磁場之每百萬份之份數(ppm)報告。關於NMR數據之縮寫如下：s
20 = 單重峰，d = 二重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，m = 多重峰，dd = 二重峰之二重峰，dt = 三重峰之二重峰，td = 二重峰之三重峰，app = 表觀，br = 寬廣。J表示以赫茲度量之NMR耦合常數。CDCl₃為氘氯仿，及CD₃OD為四氘甲醇。質譜係使用電噴霧(ES)離子化技術獲得。所有溫度係

以攝氏度數報告。

MP-碳酸酯係指巨孔性三乙基銨甲基聚苯乙烯碳酸酯 (Argonaut技術)。Amberlyst® A21為具有烷基胺官能基之微弱鹼性巨網狀樹脂，Rohm & Haas公司之®註冊商標。

5 AD混合 α 係經由將鉀酸鉀($K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$) (0.52克)、
(3a,9R,3'''a,4'''b,9'''R)-9,9'-[1,4-吡啶二基雙(氧基)]雙[6'-(甲
氧基)-10,11-二氫金雞納] [(DHQ)₂PHAL] (5.52克)混合，然
後，添加鐵氰化鉀 [$K_3Fe(CN)_6$] (700克)與粉末狀碳酸鉀
(294克)而製成。將此混合物在摻合器中攪拌30分鐘。這提
10 供大約1公斤AD混合 α ，其可市購得自Aldrich。參閱K.
Barry Sharpless等人, J. Org. Chem., 1992, 57 (10), 2771。AD
混合 β 為以(9S,9'''S)-9,9'-[1,4-吡啶二基雙(氧基)]雙[6'-(甲
氧基)-10,11-二氫金雞納] [(DHQD)₂PHAL]製成之相應混
合物。在指稱AD混合 α/β 之情況下，其係為 α 與 β 混合
15 之1:1混合物。

Celite® 為由酸洗矽藻土所組成之助濾劑，且為
Manville公司, Denver, Colorado之商標。

SCX藥筒為含有強陽離子交換樹脂(苯磺酸)之離子交
換管柱，由Varian, USA供應。

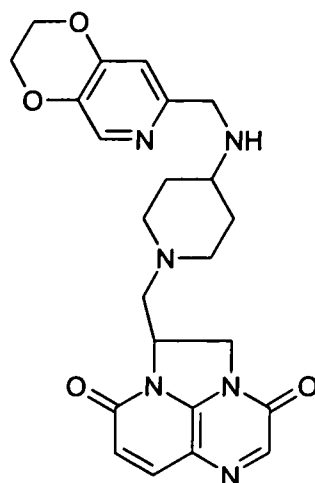
20 Chiralpak IA與Chiralpak AS-H為多醣為基礎之對掌性
HPLC管柱(Chiral技術公司)。Chiralpak AS-H管柱包含經塗
覆於5微米矽膠上之溶膠澱粉參[胺基甲酸(S)- α -甲基苄
酯)。Chiralpak IA管柱包含以溶膠澱粉參(胺基甲酸3,5-二
甲基苄酯)固定，供預備管柱(5微米粒子大小，21毫米內徑

x 250 毫米 L) 用之矽膠。Chiralpak AD 與 AD-H 管柱包含以溶膠澱粉參(胺基甲酸 3,5-二甲基苯酯)塗覆，供預備管柱(5 微米粒子大小 AD-H 與 10 微米粒子大小 AD，21 毫米內徑 x 250 毫米 L；20 微米粒子大小 AD，101 毫米內徑 x 250 毫米 L) 用之矽膠(Chiral 技術 USA)。經度量之滯留時間係依層析程序之精確條件而定。在下文被引用於實例中之情況下，其係為溶離順序之指標。Kromasil 5 微米 C-18 管柱(21 毫米 x 250 毫米)包含以化學方式結合至 5 微米多孔性矽膠之十八基矽烷。

正如熟練化學家所明瞭者，對於以類似其他製備之方式或藉由該製備之一般方法所進行製備之參考資料，可涵蓋例行參數上之變異，譬如時間、溫度、處理條件、於試劑量上之少許變化等。

涉及金屬氫化物包括氫化鋰、氫化鋰鋁、氫化二異丁基鋁、氫化鈉、硼氫化鈉及三乙醯氧基硼氫化鈉之反應，係於氫氣或其他惰性氣體下進行。

實例 1 1-({4-[(2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫茚烯-3,8-二酮二鹽酸鹽



(a) 6-氯基-3-硝基-N-2-丙烯-1-基-2-吡啶胺

其係藉由修改 Schmid, S. 等人, Synthesis (2005), (18), 3107- 3118 之方法製成。於氫氣下，使 2,6-二氯-3-硝基吡啶 (8.0 克，41.45 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (180 毫升) 中之溶液冷卻至 -15°C 。添加三乙胺 (6.0 毫升，43 毫莫耳)，然後以少量分次添加烯丙基胺 (3.23 毫升，43 毫莫耳)，歷經 3 小時，保持溫度於 -15°C 下。將反應混合物攪拌過夜，在此段時間內，使其溫熱至室溫。將反應混合物以 0.2M 檸檬酸水溶液 (100 毫升)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 毫升) 洗滌，通過疏水性玻料，及蒸發成黃色油，使其在矽膠上藉層析純化，以己烷中之 0 至 50% 醋酸乙酯溶離，獲得黃色固體 (7.49 克，85%)。

$\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ 需要 213, MS (ES+) m/z 214, 216 (MH^+)。

(b) 3-(溴基甲基)-8-硝基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-5(1H)-酮

其係藉由修改 Schmid, S. 等人, Synthesis (2005), (18),

3107- 3118之方法製成。將6-氯基-3-硝基-N-2-丙烯-1-基-2-吡啶胺(20克, 93.6毫莫耳)在氯苯(500毫升)中之溶液, 以含有溴(4.75毫升, 92.7毫莫耳)在氯苯(100毫升)中之溶液逐滴處理4.5小時, 當需要時, 以冷卻保持 $T < 26^{\circ}\text{C}$ 。將此濃稠懸浮液於室溫下攪拌18小時, 且以己烷(200毫升)稀釋, 然後, 將反應混合物倒入己烷(1000毫升)中。15分鐘後, 藉過濾收集橘色沉澱物, 並以己烷(250毫升)洗滌, 獲得26.6克橘色固體(3-(溴基甲基)-5-氯基-8-硝基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-1-溴化物)。將此中間物添加至飽和 NaHCO_3 水溶液(1000毫升)與醋酸乙酯(500毫升)之經快速攪拌混合物中, 歷經45分鐘。將鮮紅色混合物攪拌1小時, 以醋酸乙酯(200毫升)稀釋, 並分離液層。以醋酸乙酯(200毫升)洗滌水層, 且將有機萃液合併, 脫水乾燥(無水硫酸鈉), 過濾, 及蒸發, 獲得產物, 為褐色固體(18.3克, 含有40% 6-溴基-3-(溴基甲基)-8-硝基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-5(1H)-酮)。

$\text{C}_8\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_3$ 需要273, MS (ES+) m/z 274, 276 (MH^+)。

(c) {1-[(8-硝基-5-側氧基-1,2,3,5-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

將3-(溴基甲基)-8-硝基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-5(1H)-酮與6-溴基-3-(溴基甲基)-8-硝基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-5(1H)-酮之3:2混合物(18.2克)之懸浮液, 以乙腈(900毫升)中之4-六氫吡啶基胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

(26.6克，132.8毫莫耳)，接著以吡啶(10.7毫升，132毫莫耳)處理。將混合物於60°C及氫氣下加熱17小時，然後在70°C下加熱2小時，冷卻，及蒸發至約一半體積。藉過濾移除濃稠黃色沉澱物，並以乙醚充分洗滌。使濾液蒸發至乾涸，且使殘留物於氯仿(500毫升)與水(200毫升)之間作分液處理。藉過濾移除未溶解之物質，並以氯仿(100毫升)洗滌。分離濾液中之液層，且以氯仿(200毫升)洗滌水層。使合併之有機萃液通過疏水性玻料，及蒸發成暗黃色膠質，使其層析，以己烷中之0至100%醋酸乙酯，接著以醋酸乙酯中之0至30%甲醇溶離，獲得黃色固體(10.98克)。

$C_{18}H_{27}N_5O_5$ 需要393, MS (ES+) m/z 394 (MH^+)。

(d) {1-[(3,8-二側氧基-1,2,5a,8b-四氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯-1-基)甲基]-4-六氫吡啶基}碳酸1,1-二甲基乙酯

使{1-[(8-硝基-5-側氧基-1,2,3,5-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(2.0克，5.08毫莫耳)與無水碳酸鉀(700毫克，5.06毫莫耳)在無水醇(150毫升)中之懸浮液，於大氣壓力下，在10% Pd/C (1克)存在下氫化4小時。使反應物經過矽藻土過濾，以乙醇(100毫升)通過洗滌，且經由以無水碳酸鉀(1.4克，10毫莫耳)與溴醋酸乙酯(550微升，4.95毫莫耳)處理，使深紫色混合物立即反應，並於室溫下攪拌20小時，然後在60°C下加熱30分鐘。45分鐘後，添加另外0.25毫升溴醋酸乙酯，並在60°C下加熱1.5小時。添加0.25毫升溴醋酸乙酯，且將反

應物於60°C下再一次加熱1小時。經過矽藻土過濾反應物，及蒸發至乾涸。使混合物與氯仿共沸，接著層析，以己烷中之0至100%醋酸乙酯，然後以醋酸乙酯中之0至20%甲醇溶離。第二次純化，以醋酸乙酯中之0至50%甲醇溶離，獲得暗色膠質(37毫克，1.6%)。

$C_{20}H_{27}N_5O_2$ 需要401, MS (ES+) m/z 402 (MH^+)。

(e) 1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2,5a,8b-四氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮

將{1-[(3,8-二側氧基-1,2,5a,8b-四氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-1-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(37毫克，0.092毫莫耳)在無水二氯甲烷(2毫升)中之溶液，以TFA (1毫升)處理，並在室溫下攪拌1小時，蒸發至乾涸，與無水二氯甲烷混合，及蒸發成暗色膠質。使此膠質溶於1:1二氯甲烷：甲醇(10毫升)中，並以MP-碳酸酯樹脂(600毫克)處理，且攪拌1.5小時。過濾反應物，並以1:1二氯甲烷：甲醇(30毫升)洗滌樹脂，且使濾液蒸發至乾涸。於5克SCX管柱上純化，以甲醇至2N甲醇性氨梯度液溶離，獲得產物，為膠質。自乙醚進一步蒸發，獲得產物，為褐色固體(22.8毫克，82%)。

$C_{15}H_{19}N_5O_2$ 需要301, MS (ES+) m/z 302 (MH^+)。

(f) 標題化合物

將1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2,5a,8b-四氫

-3H,8H- 2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(22.8毫克, 0.0757毫莫耳)在無水二氯甲烷(3毫升)與無水甲醇(0.6毫升)中之溶液, 以2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-羧甲醛(12.5毫克, 0.076毫莫耳)(關於合成, 參閱WO2004058144, 實例2(c), 或WO03/087098, 實例19(d))處理, 並於氬氣下攪拌15分鐘, 然後以三乙醯氧基硼氫化鈉(48毫克, 0.226毫莫耳)處理, 且在室溫下攪拌17小時。接著, 將反應物以另一份2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-羧甲醛(2毫克)與三乙醯氧基硼氫化鈉(10毫克)處理, 並將混合物攪拌4小時, 以飽和NaHCO₃水溶液(1毫升)處理, 且攪拌10分鐘。分離液層, 並以9:1二氯甲烷: 甲醇(2 x 10毫升)洗滌水層。使合併之有機萃液通過疏水性玻料, 及蒸發成褐色膠質, 使其層析, 以二氯甲烷中之0至30%甲醇溶離, 獲得標題化合物之自由態鹼, 為黃色膠質(20.6毫克, 60%)。

C₂₃H₂₆N₆O₄ 需要450, MS (ES⁺) m/z 451 (MH⁺)。

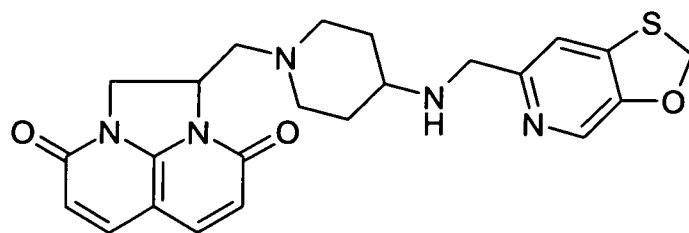
¹H NMR (250MHz) δ (CDCl₃) 1.38-1.54 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.19-2.36 (2H, m), 2.54-2.73 (3H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 3.09- 3.15 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.26-4.61 (6H, m), 4.96-5.05 (1H, m), 6.33 (1H, d), 6.82 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.87 (1H, s)及8.10 (1H, s)。

使標題化合物之自由態鹼溶於無水二氯甲烷(2毫升)與無水甲醇(0.5毫升)中, 並以乙醚中之1M HCl (0.5毫升)處理。添加乙醚(5毫升), 且使此懸浮液冷卻。於離心後, 移除溶劑, 並使固體乾燥, 獲得標題化合物, 為褐色固體

(23.5 毫克)。

$C_{23}H_{26}N_6O_4$ 需要 450, MS (ES+) m/z 451 (MH^+)。

實例2 1-({4-[[[1,3] 氧硫伍圈 [5,4-c] 吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮鹽酸鹽



(a) N-(6-氯基-2-吡啶基)-2,2-二甲基丙醯胺

將 6-氯基-2-吡啶胺(13.776 克, 107 毫莫耳)在甲苯(100 毫升)與三乙胺(16.28 毫升, 118 毫莫耳)中之溶液, 於 50°C 及氫氣下, 以氯化 2,2-二甲基丙醯(13.81 毫升, 112 毫莫耳)處理。然後, 將反應物在 50°C 下攪拌 4 小時, 接著於室溫下 18 小時。然後添加 2M HCl (200 毫升), 並以乙醚(3 x 500 毫升)萃取混合物。使有機萃液脫水乾燥($MgSO_4$), 過濾, 及蒸發, 獲得產物, 為褐色固體(21.005 克, 92%)。

MS (ES+) m/z 213/215 (MH^+)。

(b) N-(3-溴基-6-氯基-2-吡啶基)-2,2-二甲基丙醯胺

將 N-(6-氯基-2-吡啶基)-2,2-二甲基丙醯胺(4.83 克, 22.7 毫莫耳)在 THF (40 毫升)中之溶液, 於 -78°C 及氫氣下, 以正-丁基鋰(20 毫升, 2.5M, 在己烷中, 50 毫莫耳)處理 10

分鐘，接著，使其溫熱至 0°C ，於 0°C 下攪拌3小時，然後再冷卻至 -78°C 。接著，將反應物以二溴乙烷(2.057毫升，23.9毫莫耳)處理，並使反應物溫熱至室溫，且於室溫下攪拌0.5小時。然後，將反應物以水(5毫升)處理，在室溫下攪拌5分鐘，以更多水(500毫升)逐滴處理，並以乙醚(3 x 500毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，蒸發，且使殘留物層析(0-25%醋酸乙酯：己烷)，獲得產物，為黃色固體(3.489克，53%)。

MS (ES+) m/z 291/293/295 (MH^+)。

(c) N-(3-溴基-6-氯基-2-吡啶基)-2,2-二甲基-N-2-丙烯-1-基丙醯胺

將N-(3-溴基-6-氯基-2-吡啶基)-2,2-二甲基丙醯胺(2.305克，7.907毫莫耳)在DMF (40毫升)中之溶液，於 0°C 及氫氣下，以氫化鈉(0.696克，17.395毫莫耳)處理，然後，使其溫熱至室溫，歷經0.25小時，在室溫下攪拌0.25小時，接著以3-碘丙烯(1.61毫升，17.395毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌1小時。然後，將反應物以水(10毫升)處理，濃縮至大約5毫升，以更多水(200毫升)處理，且以DCM (3 x 200毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，蒸發，並使殘留物層析(0-20%醋酸乙酯：己烷)，獲得產物，為黃色油，其係固化成灰白色固體(5.324克，67%)。

MS (ES+) m/z 331/333/335 (MH^+)。

(d) N-[3-溴基-6-(甲氧基)-2-吡啶基]-2,2-二甲基-N-2-丙烯-1-基丙醯胺

將N-(3-溴基-6-氯基-2-吡啶基)-2,2-二甲基-N-2-丙烯-1-基丙醯胺(12.388克, 37.370毫莫耳)在甲醇(100毫升)中之溶液, 於室溫及氬氣下, 以甲醇鈉溶液(25%w/v, 在甲醇中, 17.76克, 82.212毫莫耳)處理, 接著在迴流下加熱42小時。然後, 使反應物冷卻, 以水(500毫升)處理, 並以乙醚(3 x 200毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄), 及蒸發, 獲得產物(10.918克, 89%)。

MS (ES+) m/z 327/329 (MH⁺)。

(e) N-[3-溴基-6-(甲氧基)-2-吡啶基]-N-(2,3-二羥基丙基)-2,2-二甲基丙醯胺

將N-[3-溴基-6-(甲氧基)-2-吡啶基]-2,2-二甲基-N-2-丙烯-1-基丙醯胺(1.246克, 3.81毫莫耳)在第三-丁醇(40毫升)中之溶液, 於室溫及氬氣下, 以水(40毫升), 接著以AD-混合 α (2.86克)與AD-混合 β (2.86克)處理, 並在室溫下攪拌18小時。然後, 將反應物以飽和亞硫酸鈉水溶液(40毫升)處理, 攪拌10分鐘, 以20%甲醇/DCM (3 x 100毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄), 及蒸發, 獲得含有殘留第三-丁醇之粗產物(1.728克, 126%)。

MS (ES+) m/z 361/363 (MH⁺)。

(f) N-[3-溴基-6-(甲氧基)-2-吡啶基]-2,2-二甲基-N-[(2-側

氧基-1,3-二氧伍圓-4-基)甲基]丙醯胺

將N-[3-溴基-6-(甲氧基)-2-吡啶基]-N-(2,3-二羥基丙基)-2,2-二甲基丙醯胺(7.628克, 21.130毫莫耳)在DCM (100毫升)與吡啶(3.407毫升, 42.26毫莫耳)中之溶液, 於-78℃及氬氣下, 以三光氣(6.27克, 21.130毫莫耳)在DCM (20毫升)中之溶液處理5分鐘, 然後, 使反應物溫熱至室溫, 並於室溫下攪拌30分鐘。接著, 將反應物以飽和碳酸氫鈉溶液(200毫升)小心處理, 以DCM (3 x 200毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄), 並蒸發, 及層析(0-50%醋酸乙酯: 己烷), 獲得產物, 為白色固體(5.722克, 70%)。

MS (ES⁺) m/z 387/389 (MH⁺)。

(g) (2E)-3-[2-{(2,2-二甲基丙醯基)[(2-側氧基-1,3-二氧伍圓-4-基)甲基]胺基}-6-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸丁酯

將N-[3-溴基-6-(甲氧基)-2-吡啶基]-2,2-二甲基-N-[(2-側氧基-1,3-二氧伍圓-4-基)甲基]丙醯胺(5.722克, 14.722毫莫耳)、Pd(PtBu₃)₂(151毫克, 0.296毫莫耳)、Pd₂(dba)₃(135毫克, 0.149毫莫耳)在1,4-二氧陸圓(40毫升)中之混合物, 以N,N'-二環己基甲胺(3.48毫升, 16.265毫莫耳)與丙烯酸正-丁酯(2.54毫升, 17.743毫莫耳)處理, 接著, 將混合物於80℃下加熱1小時。然後, 使反應物冷卻, 以水(200毫升)處理, 以DCM (3 x 200毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄), 並蒸發, 及層析(0-50%醋酸乙酯: 己烷), 獲得

產物，為黃色油(6.156克，96%)。

MS (ES+) m/z 435 (MH⁺)。

(h) 3-[2-{(2,2-二甲基丙醯基)[(2-側氧基-1,3-二氧伍園-4-基)甲基]胺基}-6-(甲氧基)-3-吡啶基]丙酸丁酯

將(2E)-3-[2-{(2,2-二甲基丙醯基)[(2-側氧基-1,3-二氧伍園-4-基)甲基]胺基}-6-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸丁酯(6.156克，14.184毫莫耳)在乙醇(200毫升)中之溶液，以鈀/碳(10%糊劑，1.23克)處理，接著，將混合物於室溫及1大氣壓之氫下攪拌18小時。然後，使反應混合物經過矽藻土之薄墊片過濾，以更多乙醇(200毫升)溶離。接著蒸發有機濾液，獲得產物，為黃色油(6.065克，98%)。

MS (ES+) m/z 437 (MH⁺)。

(i) 1-(2,3-二羥基丙基)-7-(甲氧基)-3,4-二氫-1,8-噻啉-2(1H)-酮

將3-[2-{(2,2-二甲基丙醯基)[(2-側氧基-1,3-二氧伍園-4-基)甲基]胺基}-6-(甲氧基)-3-吡啶基]丙酸丁酯(6.065克，13.911毫莫耳)在甲醇(100毫升)中之溶液，以濃HCl水溶液(12M，50毫升)處理，接著於迴流下加熱48小時。然後，使反應混合物濃縮至大約50毫升，以碳酸鉀中和，並以20%甲醇/DCM (3 x 100毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得粗產物，為黃色油(2.325克，66%)。MS (ES+) m/z 279 (MH⁺)。

(j) 7-(甲氧基)-1-(2-環氧乙烷基甲基)-3,4-二氫-1,8-噻啉
-2(1H)-酮

將 1-(2,3-二羥基丙基)-7-(甲氧基)-3,4-二氫-1,8-噻啉
-2(1H)-酮(2.325克, 9.226毫莫耳)在DCM (40毫升)與三乙胺
(1.915毫升, 13.839毫莫耳)中之溶液, 於0°C及氫氣下, 以
氯化甲烷磺鹽(0.714毫升, 9.226毫莫耳)處理, 並在0°C下
攪拌0.5小時。接著, 將反應混合物以水(100毫升)處理, 以
DCM (3 x 100毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄),
及蒸發。然後, 使殘留物溶於甲醇(50毫升)中, 並以碳酸
鉀(6.366克, 46.130毫莫耳)處理, 且在室溫下攪拌15分鐘。
接著, 將反應混合物以水(100毫升)處理, 以DCM (3 x 200
毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄), 蒸發, 及層析
(0-100%醋酸乙酯: 己烷), 獲得產物, 為黃色油(428毫克,
20%)。

MS (ES+) m/z 235 (MH⁺)。

(k) (1-{2-羥基-3-[7-(甲氧基)-2-側氧基-3,4-二氫-1,8-噻啉
-1(2H)-基]丙基}-4-六氫吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙
酯

將 7-(甲氧基)-1-(2-環氧乙烷基甲基)-3,4-二氫-1,8-噻
啉-2(1H)-酮(428毫克, 1.829毫莫耳)與4-六氫吡啶基胺基甲
酸1,1-二甲基乙酯(366毫克, 1.829毫莫耳)在DMF (2毫升)
中之溶液, 於氫氣及120°C下加熱1小時。接著蒸發混合物,
及層析(0-10%甲醇/DCM), 獲得產物, 為黃色油(301毫克,

38%)。

MS (ES+) m/z 435 (MH⁺)。

(l) {1-[(4,9- 二側氧基 -1,2,8,9- 四氫 -4H,7H- 咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-2-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸
1,1-二甲基乙酯

將(1-{2-羥基-3-[7-(甲氧基)-2-側氧基-3,4-二氫-1,8-噻啉-1(2H)-基]丙基}-4-六氫吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(301毫克, 0.694毫莫耳)在氯仿(10毫升)與三乙胺(0.24毫升, 1.735毫莫耳)中之溶液, 於室溫及氬氣下, 以甲烷磺酸酐(242毫克, 1.388毫莫耳)處理, 並在迴流下加熱2小時。接著蒸發反應混合物, 且溶於乙腈(10毫升)中, 以碘化鈉(520毫克, 3.47毫莫耳)處理, 並在80°C下加熱0.25小時。然後, 使混合物冷卻, 接著蒸發, 以水(200毫升)處理, 以20%甲醇/DCM (3 x 200毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄), 蒸發, 及層析(0-10%甲醇/DCM), 獲得產物, 為橘色油(194毫克, 70%)。

MS (ES+) m/z 403 (MH⁺)。

(m) {1-[(4,9- 二側氧基 -1,2- 二氫 -4H,9H- 咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸
1,1-二甲基乙酯

將 {1-[(4,9- 二側氧基 -1,2,8,9- 四氫 -4H,7H- 咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-

二甲基乙酯(194毫克, 0.483毫莫耳) (301毫克, 0.694毫莫耳)在1,4-二氧陸園(5毫升)中之溶液, 以DDQ (164毫克, 0.724毫莫耳)處理, 並於60°C下攪拌24小時。添加另外之DDQ (164毫克, 0.724毫莫耳), 且將反應物再攪拌2小時。接著, 將反應物以5%碳酸鉀水溶液(100毫升)處理, 以20%甲醇/DCM (3 x 200毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄), 及蒸發, 獲得產物, 為橘色油(159毫克, 82%)。MS (ES+) m/z 401 (MH⁺)。

(n) 1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽

將 {1-[(4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(159毫克, 0.398毫莫耳)在氯仿(2毫升)與甲醇(2毫升)中之溶液, 於氫氣及室溫下, 以1,4-二氧陸園中之4M HCl (2毫升)處理, 並在室溫下攪拌0.5小時。接著, 使反應物脫水乾燥, 及蒸發, 獲得產物, 為黃色固體(138毫克, 93%)。

MS (ES+) m/z 301 (MH⁺)。

(o) 標題化合物

將1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(49毫克, 0.131毫莫耳)在DCM (2毫升)與甲醇(0.1毫升)中之混合物, 於氫氣

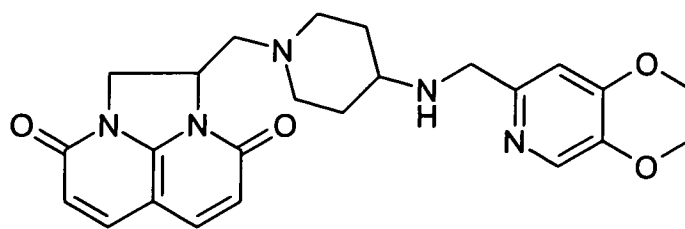
及室溫下，以三乙胺(58微升，0.419毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌0.25小時，然後添加[1,3]氧硫伍圓[5,4-c]吡啶-6-羧甲醛(關於合成，參閱WO2004058144，實例61)(22毫克，0.131毫莫耳)。接著，將混合物在室溫下攪拌1小時，然後
5 添加NaBH(OAc)₃(56毫克，0.262毫莫耳)。將反應物於室溫下再攪拌0.5小時，然後添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)。以20%甲醇/DCM (3 x 100毫升)萃取混合物。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，蒸發，及層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得產物，為透明油(28毫克，47%)。

10 MS (ES⁺) m/z 452 (MH⁺)。

δ H (CDCl₃, 400MHz) 1.38-1.48 (2H, m), 1.78-1.95 (2H, m), 2.15-2.37 (2H, m) 2.45-2.60 (1H, m), 2.61-2.72 (2H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.05-3.12 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.32-4.42 (1H, m), 4.52- 4.61 (1H, m), 4.96-5.05 (1H, m), 5.74 (2H, s),
15 6.22-6.32 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.45-7.52 (2H, m), 7.99 (1H, s)。

藉由添加一當量在1,4-二氧陸圓中之4M氯化氫，使甲醇與氯仿中之標題化合物之自由態鹼轉化成其鹽酸鹽，接著蒸乾。

20 實例3 1-({4-[(2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3 -ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮鹽酸鹽



方法A

將1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-萘啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(36毫克, 0.0965毫莫耳)(關於製備, 參閱實例2(n))在DCM (2毫升)與甲醇(0.1毫升)中之混合物, 於氫氣及室溫下, 以三乙胺(43微升, 0.309毫莫耳)處理, 並在室溫下攪拌0.25小時, 然後添加2,3-二氫[1,4]二𫓇英并[2,3-c]吡啶-7-羧醛(關於合成, 參閱WO2004058144, 實例2(c), 或WO03/087098, 實例19(d))(16毫克, 0.0965毫莫耳)。接著, 將混合物在室溫下攪拌1小時, 然後添加NaBH(OAc)₃(41毫克, 0.193毫莫耳)。將反應物於室溫下再攪拌0.5小時, 接著添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)。以20%甲醇/DCM (3 x 100毫升)萃取混合物。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄), 蒸發, 及層析(0-20%甲醇/DCM), 獲得標題化合物之自由態鹼, 為透明油(24毫克, 55%)。

MS (ES⁺) m/z 450 (MH⁺)。

δ H (CDCl₃, 400MHz) 1.30-1.50 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.19-2.35 (2H, m) 2.49-2.72 (3H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.22-4.51 (5H, m) 4.52-4.60 (1H, m), 4.96- 5.04 (1H, m), 6.22-6.32 (2H, m), 6.81 (1H, s),

7.45-7.53 (2H, m), 8.04 (1H, s)。

藉由添加一當量在1,4-二氧陸園中之4M氯化氫，使甲醇與氯仿中之標題化合物之自由態鹼轉化成其鹽酸鹽，接著蒸乾。

5

方法B

(a) 2-溴基-3-[(苯基甲基)氧基]丙酸

10

使外消旋O-(苯基甲基)絲胺酸(5克，25.6毫莫耳)與溴化鉀(10.7克，89.6毫莫耳)溶於冰冷 H_2SO_4 (2.5N)中，並以亞硝酸鈉(2.65克)在水(30毫升)中之溶液處理50分鐘(保持反應溫度 $<4^\circ\text{C}$)。接著，將反應物於 0°C 下攪拌45分鐘，然後在室溫下1小時，以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取。將合併之有機萃液以水、鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及蒸發，獲得產物，為黃色油(6克，90%)。

15

MS (ES+) m/z 259/261 (MH^+)。

(b) 2-溴基-3-[(苯基甲基)氧基]丙酸甲酯

20

將2-溴基-3-[(苯基甲基)氧基]丙酸(6克，23.2毫莫耳)在甲醇(40毫升)中之溶液，於室溫及氫氣下，以二氯化亞硫醯(1.7毫升，23.2毫莫耳)處理，接著，將反應物在室溫下攪拌3小時，然後蒸發，獲得產物，為黃色油(6.3克，99%)。

MS (ES+) m/z 273/275 (MH^+)。

(c) 2-[4-((2,3-二氫[1,4]二𫓇英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基){[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1-六氫吡啶基]-3-[(苯基甲基)氧基]丙酸甲酯

將(2,3-二氫[1,4]二𫓇英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)4-六
5 氫吡啶基胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(1.087克, 3.11毫莫耳)
(關於合成, 參閱WO2004/058144, 實例99(h))、2-溴基-3-[(苯
基甲基)氧基]丙酸甲酯(1.0克, 3.66毫莫耳)及碳酸鉀(0.860
克, 6.22毫莫耳)在DMF (50毫升)中之混合物加熱至80°C,
並於氫氣下攪拌2.5小時。在減壓下移除溶劑, 且將殘留物
10 以飽和碳酸氫鈉水溶液處理。將水溶液以DCM (5 x 100毫
升)萃取, 以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮。使
粗產物層析, 以0-100% EtOAc/40-60石油醚溶離。合併適
當溶離份, 且在減壓下蒸發。接著, 使殘留物溶於DCM (50
毫升)中, 並以水(20毫升)洗滌。分離有機層, 以MgSO₄脫
15 水乾燥, 及在減壓下蒸發, 獲得產物(618毫克, 35%產率)。
MS (ES+) m/z 542 (MH⁺)。

(d) (2,3-二氫[1,4]二𫓇英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)[1-(2-羥
基-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)乙基)-4-六氫吡啶基]胺
20 基甲酸1,1-二甲基乙酯

於2-[4-((2,3-二氫[1,4]二𫓇英并[2,3-c]吡啶-7-基甲
基){[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-1-六氫吡啶
基]-3-[(苯基甲基)氧基]丙酸甲酯(618毫克, 1.141毫莫耳)
在無水THF (8毫升)中之溶液內, 在-78°C及Ar下, 逐滴添

加LiAlH₄(1.312毫升，1.312毫莫耳)。使反應混合物溫熱至~-10℃，歷經2小時。接著，將混合物於0℃下攪拌2小時，然後添加水(0.1毫升)，接著為氫氧化鈉(0.18毫升，0.360毫莫耳)，然後為水(0.2毫升)。接著，將混合物於室溫下再攪拌2小時。過濾所形成之混合物，並以THF (100毫升)洗滌。在減壓下蒸發合併之濾液與洗液，獲得產物(0.519克，89%產率)。

MS (ES+) m/z 514 (MH⁺)。

(e) [1-(2-氯基-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}乙基)-4-六氫吡啶基](2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

將(2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)[1-(2-羥基-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}乙基)-4-六氫吡啶基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(150毫克，0.292毫莫耳)與三乙胺(0.049毫升，0.350毫莫耳)在DCM (5毫升)中之溶液，於0℃下，以氯化甲烷磺醯(0.025毫升，0.321毫莫耳)處理。使溶液溫熱至室溫，並在此溫度下攪拌1小時。添加另外0.2當量三乙胺與0.4當量氯化甲烷磺醯，且將反應物攪拌30分鐘。以DCM (20毫升)稀釋反應混合物，並以水(2毫升)處理。將水層再一次以DCM (50毫升)萃取。合併有機層，且以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發成粗產物(101毫克，65%)，使用之而無需進一步純化。

MS (ES+) m/z 532/534 (MH⁺)。

(f) (2,3-二氫[1,4]二𪗇英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)[1-(2-[7-(甲氧基)-2-側氧基-3,4-二氫-1,8-𪗇啶-1(2H)-基]-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}乙基)-4-六氫吡啶基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

5 方法1：將[1-(2-氯基-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}乙基)-4-六氫吡啶基](2,3-二氫[1,4]二𪗇英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(101毫克，0.190毫莫耳)在DMF (10毫升)中之溶液，逐滴添加至7-(甲氧基)-3,4-二氫-1,8-𪗇啶-2(1H)-酮之鈉鹽(33.8毫克，0.190毫莫耳)在DMF (10毫升)中之溶液(製自氫化鈉(9.11毫克，0.228毫莫耳)之添加至DMF (10毫升)中之7-(甲氧基)-3,4-二氫-1,8-𪗇啶-2(1H)-酮(33.8毫克，0.190毫莫耳) (關於製備，參閱實例5(e))內)內。將溶液於室溫及Ar下攪拌過夜。然後，將反應物加熱至60°C，且在此溫度及Ar下攪拌1小時。使反應物冷卻至室溫，並添加另一當量之氫化鈉(9.11毫克，0.228毫莫耳)，且於氫氣下攪拌。將反應物在室溫下攪拌72小時。

15 方法2：將[1-(2-氯基-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}乙基)-4-六氫吡啶基](2,3-二氫[1,4]二𪗇英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(343毫克，0.645毫莫耳)在DMF (10毫升)中之溶液，逐滴添加至7-(甲氧基)-3,4-二氫-1,8-𪗇啶-2(1H)-酮之鈉鹽(138毫克，0.774毫莫耳)之溶液(製自氫化鈉(60%，38.7毫克，0.967毫莫耳)之添加至DMF (10毫升)中之7-(甲氧基)-3,4-二氫-1,8-𪗇啶-2(1H)-酮(138毫克，0.774毫莫耳) (關於製備，參閱實例5(e))內)中。將

溶液於室溫及氫氣下攪拌過夜。

合併得自方法1與方法2之反應混合物，並在減壓下移除DMF。將殘留物以飽和碳酸氫鈉水溶液(10毫升)與水(20毫升)處理，且以DCM (3 x 100毫升)萃取。使合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在減壓下移除。使粗產物層析，以0-100% EtOAc/己烷溶離。合併適當溶離份，獲得產物之兩份批料(批料1：167毫克，38%)與(批料2：較低純度，78毫克，18%)。

MS (ES+) m/z 674 (MH⁺)。

(g) (2,3-二氫[1,4]二喹英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)[1-(2-羥基-1-{[7-(甲氧基)-2-側氧基-3,4-二氫-1,8-噻啶-1(2H)-基]甲基}乙基)-4-六氫吡啶基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

使(2,3-二氫[1,4]二喹英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)[1-(2-[7-(甲氧基)-2-側氧基-3,4-二氫-1,8-噻啶-1(2H)-基]-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}乙基)-4-六氫吡啶基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(167毫克，0.248毫莫耳)在乙醇(20毫升)中之溶液，於1大氣壓氫氣下氫化大約9天。經過矽藻土過濾反應物，並以乙醇洗滌。在減壓下蒸發合併之濾液與洗液，獲得產物(162毫克，91%)。

MS (ES+) m/z 584 (MH⁺)。

(h) (2,3-二氫[1,4]二喹英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基){1-[(4,9-

二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻
啉-1-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲基乙
酯

使(2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)[1-(2-
5 羥基-1-{[7-(甲氧基)-2-側氧基-3,4-二氫-1,8-噻啉-1(2H)-
基]甲基}乙基)-4-六氫吡啶基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯
(162毫克, 0.278毫莫耳)在DCM (10毫升)中之溶液, 於氫
氣下冷卻至0°C, 並以三乙胺(0.046毫升, 0.333毫莫耳)與
氯化甲烷磺鹽(0.026毫升, 0.333毫莫耳)處理。使反應物溫
10 熱至室溫, 且在此溫度下攪拌1小時。添加另外1.2當量三
乙胺(0.046毫升, 0.333毫莫耳)與氯化甲烷磺鹽(0.026毫
升, 0.333毫莫耳), 並將溶液於室溫下攪拌過夜。添加另
外1.2當量三乙胺(0.046毫升, 0.333毫莫耳)與氯化甲烷磺鹽
(0.026毫升, 0.333毫莫耳), 且將溶液加熱至50°C, 歷經6
15 小時。使溶液冷卻至室溫, 添加飽和NaHCO₃水溶液(10毫
升), 並以20% MeOH/DCM (3 x 100毫升)萃取水溶液。合
併有機相, 以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。接著, 使
粗產物層析, 以0-15% MeOH/DCM溶離。合併適當溶離
份, 及在減壓下蒸發, 獲得產物(80毫克, 48%)。

20 MS (ES+) m/z 552 (MH⁺)。

(i) (2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基){1-[(4,9-
二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉
-1-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

將 (2,3- 二 氫 [1,4] 二 嘮 英 并 [2,3-c] 吡 啶 -7- 基 甲
基) { 1 - [(4 , 9 - 二 側 氧 基 - 1 , 2 , 8 , 9 - 四 氫 - 4 H , 7 H - 咪 唑 并
[1 , 2 , 3 - i j] - 1 , 8 - 噻 啶 - 1 - 基) 甲 基] - 4 - 六 氫 吡 啶 基 } 胺 基 甲 酸 1 , 1 -
二 甲 基 乙 酯 (8 0 毫 克 , 0 . 1 4 5 毫 莫 耳) 與 DDQ (4 9 . 4 毫 克 , 0 . 2 1 8
毫 莫 耳) 在 1 , 4 - 二 氧 陸 園 (5 毫 升) 中 之 溶 液 於 1 2 0 ° C 下 攪 拌 2
小 時 。 添 加 另 外 0 . 5 當 量 DDQ (1 7 毫 克) , 並 將 溶 液 再 攪 拌 2
小 時 。 使 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 , 且 以 飽 和 NaHCO_3 (1 0 毫 升)
處 理 。 以 2 0 % MeOH/DCM (3 x 1 0 0 毫 升) 萃 取 水 層 。 合 併 有
機 層 , 以 MgSO_4 脫 水 乾 燥 , 過 濾 , 及 濃 縮 , 獲 得 粗 產 物 (6 4
毫 克 , 8 3 %) 。

MS (ES⁺) m/z 550 (MH⁺) 。

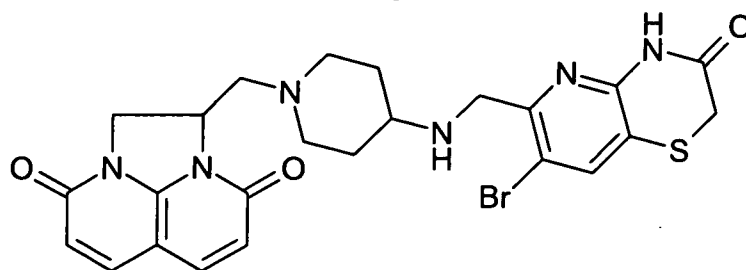
(j) 標題化合物

將 (2,3- 二 氫 [1,4] 二 嘮 英 并 [2,3-c] 吡 啶 -7- 基 甲
基) { 1 - [(4 , 9 - 二 側 氧 基 - 1 , 2 - 二 氫 - 4 H , 9 H - 咪 唑 并 [1 , 2 , 3 - i j] - 1 , 8 -
噻 啶 - 1 - 基) 甲 基] - 4 - 六 氫 吡 啶 基 } 胺 基 甲 酸 1 , 1 - 二 甲 基 乙 酯
(6 4 毫 克 , 0 . 1 1 6 毫 莫 耳) 在 DCM (2 毫 升) 與 1 , 4 - 二 氧 陸 園 中 之
 HCl (0 . 2 9 1 毫 升 , 1 . 1 6 4 毫 莫 耳) 內 之 溶 液 , 於 室 溫 下 攪 拌 2
小 時 。 在 減 壓 下 移 除 溶 劑 。 將 粗 產 物 添 加 至 離 子 交 換 管 柱
中 , 並 以 MeOH (2 0 毫 升) , 接 著 以 MeOH 中 之 2 M NH_3 (1 5 毫
升) 溶 離 , 獲 得 標 題 化 合 物 之 自 由 態 鹼 (3 4 毫 克 , 6 5 %) 。

^1H NMR 與 LC-MS 係 相 同 於 實 例 3 A 之 產 物 。

然 後 , 藉 由 溶 於 DCM (2 毫 升) 中 , 及 以 1 當 量 在 醚 中 之
1 M HCl 處 理 , 使 標 題 產 物 之 自 由 態 鹼 轉 化 成 HCl 鹽 。 於 減

實例4 1-({4-[(7- 溴基 -3- 側氧基 -3,4- 二氫 -2H- 吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噻吡 -6- 基 甲基) 胺基] -1- 六氫吡啶基 } 甲基) -1,2- 二氫 -4H,9H- 咪唑并 [1,2,3-ij] - 1,8- 噻啉 -4,9- 二酮鹽酸鹽 1

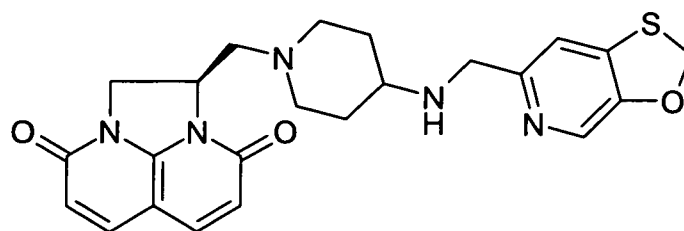


δ H (CDCl₃, 400MHz) 1.32-1.51 (2H, m), 1.81-2.00 (2H,

m), 2.20-2.41 (2H, m) 2.50-2.75 (3H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.32-4.41 (1H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 4.98-5.04 (1H, m), 6.22-6.32 (2H, m), 7.48-7.51 (2H, m), 7.75 (1H, s)。

5 藉由添加一當量在1,4-二氧陸園中之4M氯化氫，接著蒸乾，使甲醇與氯仿中之自由態鹼轉化成標題鹽酸鹽。

實例5A (1R)-1-({4-[(1,3] 氧硫伍園 [5,4-c] 吡啶-6-基甲基)胺基}-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮鹽酸鹽



(a) 2,2-二甲基-N-[6-(甲氧基)-2-吡啶基]丙醯胺

使三甲基乙醯胺(18.08克，178.744毫莫耳)、Cs₂CO₃(68.823克，211.242毫莫耳)、Pd₂(dba)₃(1.488克，1.625毫莫耳)及黃磷(xantphos) (4,5-雙-(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃) (1.880克，3.249毫莫耳)在無水經脫氣之1,4-二氧陸園(800毫升)中之懸浮液，於氫氣下音振0.25小時，接著以2-氯基-6-(甲氧基)吡啶(19.32毫升，162.494毫莫耳)處理。然後，將混合物在迴流下加熱24小時。蒸發混合物，以水(1升)處理，並以DCM萃取3x (1升，接著為2 x 500毫升)。使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，蒸發，及層析

(50-100% DCM/40-60石油醚，然後為0-5%甲醇/DCM)，獲得標題化合物，為黃色固體(25.191克，121.111毫莫耳，75%)。將不純溶離份再裝回管柱(按上述溶離)，獲得更多產物(4.990克，23.990毫莫耳，15%)。總產率為90%。

5 MS (ES+) m/z 209 (MH⁺, 100%)。

(b) N-[3-溴基-6-(甲氧基)-2-吡啶基]-2,2-二甲基丙醯胺

於具有內部溫度計之三頸1升燒瓶中，在氫氣下，使2,2-二甲基-N-[6-(甲氧基)-2-吡啶基]丙醯胺(55.011克，264.467毫莫耳)在THF (450毫升)中之溶液冷卻至-78℃，並以正-丁基鋰(232毫升，581.847毫莫耳)處理15分鐘，接著，使其溫熱至0℃，且於0℃下攪拌7小時。然後，使混合物再冷卻至-78℃，且以1,2-二溴乙烷(27.3毫升，317毫莫耳)處理10分鐘，接著，使溶液溫熱至室溫，並於室溫下攪拌30分鐘，在此段時間內，已形成之所有固體係再一次溶解。氣體係在此階段下釋出，故將氣體起泡器置於其中一個燒瓶頸部上。然後小心添加水(100毫升)，歷經10分鐘。接著添加另外之水(500毫升)，並以乙醚(3 x 500毫升)萃取混合物。然後，使合併之有機溶劑脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，獲得粗產物。接著，使其溶於溫熱醋酸乙酯(100毫升)中，並使其在冷凍庫中靜置過夜。濾出所形成之結晶析出固體，以冰冷乙醚(20毫升)洗滌，及在真空中乾燥，獲得產物，為白色固體(45.660克，159.011毫莫耳，60%產率)。蒸發濾液，並使殘留物層析(0-25%醋酸乙酯/40-60石油

醚)，獲得回收之起始物質(7.264克，34.9毫莫耳)，與產物，為白色固體(8.038克，27.992毫莫耳，10%產率)。藉NMR與LC-MS，得自再結晶作用與矽膠層析之產物係為相同，因此合併。

5 MS (ES⁺) m/z 287/289 (MH⁺, 100%)。

(c) (2E)-3-[2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]-6-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸丁酯

10 將N-[3-溴基-6-(甲氧基)-2-吡啶基]-2,2-二甲基丙醯胺(78.783克，274毫莫耳)、雙(三-第三-丁基膦)鈹(0) (1克，1.957毫莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.892克，0.974毫莫耳)在無水經脫氣之1,4-二氧陸園(600毫升)中之混合物，以丙烯酸正-丁酯(47.1毫升，329毫莫耳)與二環己基甲胺(64.5毫升，302毫莫耳)處理。接著，將反應混合物
15 於80℃下加熱4小時，然後在120℃下3小時。接著蒸發反應物，並添加水(1000毫升)，且以乙醚(3 x 500毫升)萃取混合物。然後，使合併之有機溶劑脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，獲得粗產物。接著，使其溶於DCM (300毫升)中，及層析(10-30%醋酸乙酯：40-60石油醚)，然後在真空中乾燥，獲得產物，為白色固體(87.412克，95%)。
20

MS (ES⁺) m/z 335 (MH⁺, 100%)。

(d) 3-[2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]-6-(甲氧基)-3-吡啶基]丙酸丁酯

將(2E)-3-[2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]-6-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸丁酯(43.706克, 131毫升)在乙醇(450毫升)中之溶液, 於氫氣及室溫下, 以鈀/碳(5.0克, 47.0毫莫耳)處理, 接著在室溫及1大氣壓之氫下攪拌90小時。然後經過矽藻土之薄墊片過濾反應混合物, 將產物以另外之乙醇(200毫升)通過洗滌。接著蒸發溶劑, 獲得產物, 為黃色油(43.549克, 99%)。

MS (ES+) m/z 337 (MH⁺, 100%)。

(e) 7-(甲氧基)-3,4-二氫-1,8-噻啉-2(1H)-酮

將3-[2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]-6-(甲氧基)-3-吡啶基]丙酸丁酯(86.01克, 256毫莫耳)在鹽酸(500毫升, 3000毫莫耳)(6M, 水溶液)中之混合物於80°C下加熱6小時。使反應物冷卻, 以水(500毫升)處理, 轉移至5升錐形瓶, 並以固體碳酸鉀(需要約250克)小心地中和(發現許多起泡)。接著, 將混合物以20% MeOH/ DCM (3 x 500毫升)萃取。然後, 使合併之有機溶劑脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及蒸發, 獲得粗產物, 為黃色固體(35.84克, 79%)。

MS (ES+) m/z 179 (MH⁺, 100%)。

(f) 7-(甲氧基)-1-[(2R)-2-環氧乙烷基甲基]-3,4-二氫-1,8-噻啉-2(1H)-酮

將7-(甲氧基)-3,4-二氫-1,8-噻啉-2(1H)-酮(4.974克, 27.9毫莫耳)在DMF (100毫升)中之溶液, 於0°C及氫氣下,

以氫化鈉(60%，1.340克，33.5毫莫耳)處理，並將其於0℃下攪拌20分鐘。接著，將反應混合物以3-硝基苯磺酸(2S)-2-環氧乙烷基甲酯(7.60克，29.3毫莫耳)處理，於0℃下攪拌，然後，使其溫熱至室溫，且在室溫下攪拌1小時。接著添加水(5毫升)。蒸發反應物，然後添加飽和重碳酸鹽水溶液(500毫升)，並以DCM (3 x 500毫升)萃取混合物。接著，使合併之有機溶劑脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及蒸發，獲得粗產物。

MS (ES+) m/z 235 (MH⁺, 100%)。

(g) (1S)-1-(羥甲基)-1,2,5,6-四氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮

將7-(甲氧基)-1-[(2R)-2-環氧乙烷基甲基]-3,4-二氫-1,8-噻啉-2(1H)-酮(1.167克，4.98毫莫耳)在DMF (20毫升)中之溶液於氫氣下加熱至120℃，歷經6小時。接著蒸發反應物，及層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得產物，為橘色固體(339毫克，31%)。

MS (ES+) m/z 221 (MH⁺, 100%)。

或者，反應物可使用微波功率，於160℃下加熱40分鐘。

(h) (1-{[(2R)-4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-2-基]甲基}-4-六氫吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

將 (1S)-1-(羥甲基)-1,2,5,6-四氫-4H,9H-咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮(1.909克, 8.67毫莫耳)在DCM
(100毫升)中之溶液, 於0°C及氬氣下, 以三乙胺(1.450毫
升, 10.40毫莫耳), 接著以氯化甲烷磺醯(0.743毫升, 9.54
毫莫耳)處理, 然後, 使其溫熱至室溫, 並在室溫下攪拌1
小時。接著, 將反應混合物以飽和重碳酸鹽水溶液(100毫
升)處理, 並以DCM (2 x 100毫升)萃取混合物。然後, 使
合併之有機溶劑脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及蒸發, 獲得
粗製中間物甲烷磺酸[(2S)-4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫
-4H,7H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-2-基]甲酯。使其溶於無
水乙腈(100毫升)中, 接著以吡啶(1.402毫升, 17.34毫莫耳)
與4-六氫吡啶基胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(3.47克, 17.34毫
莫耳)處理, 並在70°C下加熱20小時。20小時後, 添加更多
4-六氫吡啶基胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(3.47克, 17.34毫莫
耳)與吡啶(1.402毫升, 17.34毫莫耳), 且使溫度增加至迴
流(加熱板塊95°C), 並將反應物於此溫度下再攪拌4小時。
然後蒸發反應混合物, 接著添加飽和NaHCO₃水溶液(200
毫升), 且以DCM (3 x 200毫升)萃取混合物。然後, 使合
併之有機溶劑脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及蒸發, 獲得粗
產物, 為褐色固體。

MS (ES⁺) m/z 403 (MH⁺, 100%)。

(i) (1-{[(1R)-4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基]甲基}-4-六氫吡啶基)胺基甲

酸1,1-二甲基乙酯

將(1-{[(2R)-4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-2-基]甲基}-4-六氫吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(5.710克, 14.19毫莫耳)在1,4-二氧陸園(50毫升)中之溶液, 於室溫下以DDQ (4.83克, 21.28毫莫耳)處理, 接著在120°C下加熱1小時。然後, 使反應物冷卻至室溫。將反應混合物以飽和K₂CO₃水溶液(5%, 1000毫升)處理, 且以DCM (3 x 500毫升)萃取。接著, 使合併之有機溶劑脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及蒸發, 獲得粗產物, 為褐色固體。將反應使用另一份在1,4-二氧陸園(50毫升)中之胺基甲酸酯(2.889克, 7.18毫莫耳)與DDQ (2.444克, 10.77毫莫耳)重複。將反應按上述進行與處理, 且使合併之殘留物層析(0-100%醋酸乙酯: 40-60石油醚, 然後為0-20%甲醇: 醋酸乙酯), 獲得產物, 為褐色固體(1.532克)。

MS (ES⁺) m/z 401 (MH⁺, 100%)。

(j) (1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽

將(1-{[(1R)-4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基]甲基}-4-六氫吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(1.532克, 3.83毫莫耳)在氯仿(20毫升)中之溶液, 於氫氣及室溫下, 以1,4-二氧陸園中之4M HCl (10毫升, 40.0毫莫耳)處理, 並在室溫下攪拌0.25小時。接著添加甲醇(20毫升), 且將反應物再攪拌0.25小時。然後蒸發反

應物，並以乙醚(20毫升)研製。接著，使固體在真空中乾燥，獲得不純產物，為褐色固體(1.443克，101%)。

MS (ES+) m/z 301 (MH^+ , 100%)。

藉此一般方法(實例5(a)-(j))所製成之1-[(4-胺基-1-六
5 氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶
-4,9-二酮二鹽酸鹽係經由對掌性HPLC (Chiralpak AS-H (5
微米)分析，且發現係為單一對掌異構物，假定為R。

(k) 標題化合物

10 將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫
-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(不純
產物)(575毫克，1.540毫莫耳)在氯仿(20毫升)與甲醇(1毫
升)中之懸浮液，於室溫及氬氣下，以三乙胺(0.644毫升，
4.62毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌0.25小時。接著，將溶
15 液以[1,3]氧硫伍圓[5,4-c]吡啶-6-羧甲醛(關於合成，參閱
WO2004058144，實例61)(258毫克，1.540毫莫耳)處理，
且再攪拌0.5小時。然後，將溶液以 $NaBH(OAc)_3$ (979毫克，
4.62毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌0.5小時。接著，將反應
物以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100毫升)處理，且以20%甲醇
20 /DCM (3 x 200毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥
($MgSO_4$)，過濾，蒸發，及層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得
標題化合物之自由態鹼，為淡褐色固體(574毫克，1.273毫
莫耳，83%)。

δ H ($CDCl_3$, 250MHz) 1.25-1.45 (2H, m), 1.75-1.95 (2H,

m), 2.20-2.45 (2H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, m),
2.90- 3.00 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, dd), 3.85 (2H, s),
4.30-4.40 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m),
5.75 (2H, s), 6.25 (1H, m), 6.30 (1H, m), 7.20 (1H, s),
7.45-7.52 (2H, m), 8.00 (1H, s)。

MS (ES+) m/z 452 (MH⁺)。

將DCM/MeOH 2:1 (15毫升)中之自由態鹼以乙醚中之
1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題單鹽酸鹽。

**實例5B (1R)-1-({4-([1,3] 氧硫伍園 [5,4-c] 吡啶-6-基甲
基)胺基}-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮苯甲酸鹽**

使(1R)-1-({4-([1,3] 氧硫伍園 [5,4-c] 吡啶-6-基甲基)胺
基}-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮溶於甲醇中，並以苯甲酸(1當
量)處理。濃縮，以乙醚處理，及在減壓下蒸發溶劑，獲得
產物，為苯甲酸鹽。

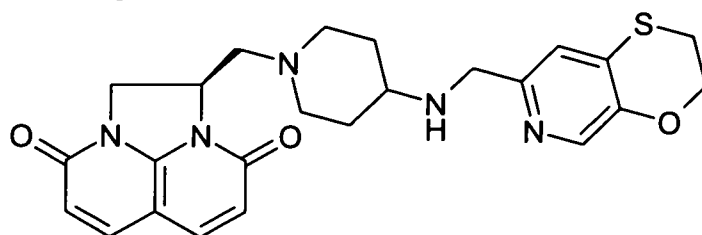
**實例5C (1R)-1-({4-([1,3] 氧硫伍園 [5,4-c] 吡啶-6-基甲
基)胺基}-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮二-三氟醋酸鹽**

將溶離劑[在水(含有0.1% TFA)中之10% MeCN]中之
(1R)-1-({4-([1,3] 氧硫伍園 [5,4-c] 吡啶-6-基甲基)胺基}-1-
六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘

-3,8-二酮鹽酸鹽施加至預備之逆相HPLC管柱中。合併含產物之溶離份，濃縮，並使濃縮物凍乾。在 P_2O_5 上之乾燥作用(週末)後，產物係被單離成膠黏白色泡沫物。

5

實例6A (1R)-1-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮鹽酸鹽



10

將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(511毫克，1.369毫莫耳)(關於製備，參閱實例5(j))在氯仿(20毫升)與甲醇(1毫升)中之懸浮液，於室溫及氫氣下，以三乙胺(0.572毫升，4.11毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌0.25小時。然後，將溶液以2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-羧甲醛(關於合成，參閱WO2004058144，實例60)(248毫克，1.369毫莫耳)處理，且再攪拌0.5小時。然後，將溶液以 $NaBH(OAc)_3$ (870毫克，4.11毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌0.5小時。接著，將反應物以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100毫升)處理，且以20%甲醇/DCM(3 x 200毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，蒸發，及層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得標題化合物之自由態鹼，為淡褐色固體(499

15

20

毫克，78%)。

MS (ES+) m/z 466 (MH⁺)。

δ H (CDCl₃, 250MHz) 1.21-1.48 (2H, m), 1.72-1.92 (2H, m), 2.12-2.39 (2H, m) 2.41-2.78 (3H, m), 2.89-3.22 (4H, m), 3.78 (2H, s), 4.28-4.48 (3H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 6.19- 6.32 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.42-7.53 (2H, m), 8.00 (1H, s)。

將DCM/MeOH 2:1 (15毫升)中之自由態鹼以一當量在乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題單鹽酸鹽。

實例6B (1R)-1-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮鹽酸鹽

使(1R)-1-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮溶於甲醇中，並以苯甲酸(1當量)處理。在減壓下蒸發溶劑，獲得產物，為苯甲酸鹽。

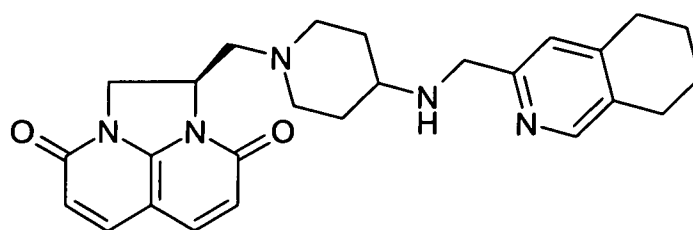
實例6C (1R)-1-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮二(三氟醋酸鹽)

將(1R)-1-({4-[(1,3]氧硫伍園[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽施加至預備之逆相HPLC管柱，於10%

MeCN在含有0.1% TFA之水中之混合物內。合併含有產物之溶離份，濃縮，並使濃縮物凍乾。在 P_2O_5 上之乾燥作用後，產物(雙-TFA鹽)係被單離成白色固體。

5

實例7 (1R)-1-({4-[(5,6,7,8-四氫-3-異喹啉基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮鹽酸鹽



(a) 5,6,7,8-四氫-3-異喹啉羧酸乙酯

10

將1,7-辛二炔(4.00毫升，30.1毫莫耳)與氰基甲酸乙酯(2.95毫升，30.1毫莫耳)在無水經脫氣之1,4-二氧陸園(500毫升)中之溶液，於氫氣及室溫下，以環戊二烯基-鈷(I)-二羰(0.814克，4.52毫莫耳)處理，接著在迴流下加熱18小時。然後，使反應物蒸發，以甲苯(100毫升)處理，再蒸發，溶於DCM (100毫升)中，經過矽藻土之短墊片過濾，以DCM溶離，使有機萃液蒸發，層析(0-100% DCM: 40-60石油醚，接著為0-10%甲醇/DCM)，獲得產物，為不純褐色油(1.27克，21%)。

15

MS (ES⁺) m/z 206 (MH⁺)。

20

(b) 5,6,7,8-四氫-3-異喹啉基甲醇

將5,6,7,8-四氫-3-異喹啉羧酸乙酯(1.27克，6.19毫莫耳)在THF (50毫升)中之溶液，於-78℃及氬氣下，以LiAlH₄(在THF中之1M溶液，6.19毫升，6.19毫莫耳)處理，並使其溫熱至室溫。在室溫下10分鐘後，相繼添加水(1毫升)、2M NaOH水溶液(1毫升)及水(1毫升)，且將混合物於室溫下攪拌0.5小時。然後經過矽藻土之短墊片過濾混合物，以THF (50毫升)溶離，接著，使有機萃液蒸發，層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得產物，為橘色油(0.572克，57%)。MS (ES+) m/z 164 (MH⁺)。

(c) 5,6,7,8-四氫-3-異喹啉羧基甲醇

將5,6,7,8-四氫-3-異喹啉基甲醇(572毫克，3.50毫莫耳)在(DCM) (10毫升)中之溶液，於室溫及氬氣下，以二氧化錳(3.047克，35.0毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌2小時。然後經過矽藻土之薄墊片過濾反應混合物，以DCM (50毫升)溶離，蒸發有機萃液，獲得粗產物，為褐色油(435毫克，77%)。

MS (ES+) m/z 162 (MH⁺)。

(d) 標題化合物

將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(87毫克，0.233毫莫耳)(關於製備，參閱實例5(j))在氯仿(5毫升)與甲醇(0.2毫升)中之懸浮液，於室溫及氬氣下，以三乙胺

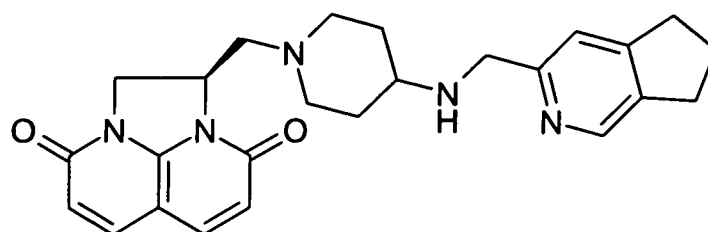
(97微升，0.699毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌0.25小時。然後，將溶液以5,6,7,8-四氫-3-異喹啉羧甲醛(37.6毫克，0.233毫莫耳)處理，且再攪拌0.5小時。接著，將溶液以NaBH(OAc)₃(148毫克，0.699毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌0.5小時。然後，將反應物以飽和NaHCO₃水溶液(100毫升)處理，且以20%甲醇/DCM (3 x 200毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，及層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得標題化合物之自由態鹼，為淡褐色固體(66毫克，64%)。

MS (ES+) m/z 446 (MH⁺)。

δ H (CDCl₃, 250MHz) 1.22-1.51 (2H, m), 1.71-1.99 (7H, m), 2.15-2.38 (2H, m) 2.45-2.82 (4H, m), 2.61-3.22 (4H, m), 3.85 (2H, s), 4.29-4.42 (1H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 6.18-6.32 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.47-7.59 (2H, m), 8.21 (1H, s)。

將DCM/MeOH 2:1 (15毫升)中之自由態鹼以一當量在乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題單鹽酸鹽。

實例8 (1R)-1-({4-[(6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮鹽酸鹽



(a) 6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-羧酸乙酯

將1,6-庚二炔(1.242毫升，10.85毫莫耳)與氰基甲酸乙酯(1.063毫升，10.85毫莫耳)在無水經脫氣之1,4-二氧陸園(100毫升)中之溶液，於氫氣及室溫下，以環戊二烯基-鈷(I)-二羰(0.293克，1.628毫莫耳)處理，接著在迴流下加熱18小時。然後，使反應物蒸發，以甲苯(100毫升)處理，再蒸發，溶於DCM (100毫升)中，經過矽藻土之短墊片過濾，以DCM溶離，使有機萃液蒸發，層析(0-100% DCM: 40-60石油醚，然後為0-10% 甲醇/DCM)，獲得產物，為不純褐色油(427毫克，21%)。

MS (ES+) m/z 192 (MH⁺)。

(b) 6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-基甲醇

將6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-羧酸乙酯(427毫克，2.233毫莫耳)在(THF) (20毫升)中之溶液，於-78℃及氫氣下，以LiAlH₄ (1M，在THF中) (2.233毫升，2.233毫莫耳)處理，並使其溫熱至室溫。在室溫下10分鐘後，相繼添加水(1毫升)、2M NaOH水溶液(1毫升)及水(1毫升)，且將混合物於室溫下攪拌0.5小時。然後經過矽藻土之短墊片過濾混合物，以THF (50毫升)溶離，接著，使有機萃液蒸發，

層析(0-20% 甲醇/DCM)，獲得產物，為橘色油(189毫克，57%)。

MS (ES+) m/z 150 (MH⁺)。

5 (c) 6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-羧甲醛

將6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-基甲醇(189毫克，1.267毫莫耳)在DCM (10毫升)中之溶液，於室溫及氬氣下，以二氧化錳(1.101克，12.67毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌2小時，經過矽藻土之薄墊片過濾，以DCM (40毫升)溶離，蒸發有機萃液，獲得粗產物，為褐色油(110毫克，59%)。

MS (ES+) m/z 148 (MH⁺)。

(d) 標題化合物

15 將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-嗟啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(82毫克，0.220毫莫耳)(關於製備，參閱實例5(j))在氯仿(5毫升)與甲醇(0.2毫升)中之懸浮液，於室溫及氬氣下，以三乙胺(92微升，0.659毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌0.25小時。

20 然後，將溶液以6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-羧甲醛(32.3毫克，0.220毫莫耳)處理，並再攪拌0.5小時。接著，將溶液以NaBH(OAc)₃(140毫克，0.659毫莫耳)處理，且於室溫下攪拌0.5小時。然後，將反應物以飽和NaHCO₃水溶液(100毫升)處理，並以20% 甲醇/DCM (3 x 200毫升)萃取。使合

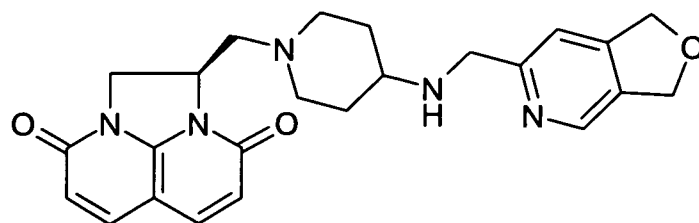
併之有機萃液脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，蒸發，及層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得標題化合物之自由態鹼，為淡褐色固體(39毫克，41%)。

MS (ES+) m/z 432 (MH^+)。

δ H (CDCl_3 , 250MHz) 1.32-1.59 (2H, m), 1.82-2.40 (6H, m), 2.51-2.72 (3H, m), 2.82-3.18 (6H, m), 3.95 (2H, s), 4.31-4.42 (1H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 4.92-5.08 (1H, m), 6.19-6.32 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.42-7.53 (2H, m), 8.38 (1H, s)。

將DCM/MeOH 2:1 (15毫升)中之自由態鹼以一當量在乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題單鹽酸鹽。

實例9 (1R)-1-({4-[(1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮鹽酸鹽



(a) 1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-6-羧酸乙酯

將二-2-丙炔-1-基醚(5.01克，53.2毫莫耳)與氰基甲酸乙酯(5.21毫升，53.2毫莫耳)在無水經脫氣之1,4-二氧陸園(500毫升)中之溶液，於氫氣及室溫下，以環戊二烯基-鈷(I)-二羰(1.437克，7.98毫莫耳)處理，接著在迴流(加熱板塊溫度 120°C)下加熱18小時。使反應物蒸發，以甲苯(100毫升)

處理，再蒸發，溶於DCM (100毫升)中，經過矽藻土之短墊片過濾，以DCM溶離，使有機萃液蒸發，層析(0-100% DCM: 40-60石油醚，然後為0-10%甲醇/DCM)，獲得產物，為不純褐色固體(0.871克)，與不純產物，為黑色油(2.684克)，使其再層析(0-10-10%甲醇/DCM)，獲得更多物質，為褐色固體(1.261克)。總計所得之產物為(2.132克，21%)。MS (ES+) m/z 194 (MH⁺)。

(b) 1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-6-基甲醇

將1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-6-羧酸乙酯(0.871克，4.51毫莫耳)在THF (20毫升)中之溶液，於-78°C及氬氣下，以LiAlH₄(1M，在THF中)(4.51毫升，4.51毫莫耳)處理，並使其溫熱至室溫。在室溫下10分鐘後，相繼添加水(1毫升)、2M NaOH水溶液(1毫升)及水(1毫升)，且將混合物於室溫下攪拌0.5小時。然後經過矽藻土之短墊片過濾混合物，以THF (50毫升)溶離，接著，使有機萃液蒸發，層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得產物，為橘色油(66毫克，10%)。MS (ES+) m/z 152 (MH⁺)。

(c) 1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-6-羧甲醛

將1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-6-基甲醇(66毫克，0.437毫莫耳)在DCM (5毫升)中之溶液，於室溫及氬氣下，以二氧化錳(380毫克，4.37毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌2小時，經過矽藻土之薄墊片過濾，以DCM (40毫升)與甲醇

(10毫升)溶離，蒸發有機萃液，獲得粗產物，為褐色油(65毫克，100%)。

MS (ES+) m/z 150 (MH^+)。

5 (d) 標題化合物

將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮(121毫克，0.324毫莫耳)(關於製備，參閱實例5(j))在氯仿(5毫升)與甲醇(0.2毫升)中之懸浮液，於室溫及氬氣下，以三乙胺(0.136毫升，0.972毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌0.25小時。然後，將溶液以1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-6-羧甲醛(48.3毫克，0.324毫莫耳)處理，且再攪拌0.5小時。接著，將溶液以NaBH(OAc)₃(206毫克，0.972毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌0.5小時。然後，將反應物以飽和NaHCO₃水溶液(100毫升)處理，且以20%甲醇/DCM (3 x 200毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，及層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得標題化合物之自由態鹼，為淡褐色固體(37毫克，26%)。

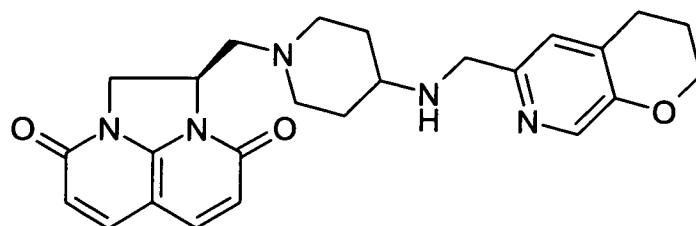
MS (ES+) m/z 434 (MH^+)。

20 δ H (CDCl₃, 250MHz) 1.21-1.52 (2H, m), 1.78-2.00 (2H, m), 2.15-2.40 (2H, m) 2.49-3.15 (5H, m), 3.95 (2H, s), 4.31-4.48 (1H, m), 4.50-4.62 (1H, m), 4.92-5.19 (5H, m), 6.19-6.32 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.41-7.54 (2H, m), 8.45 (1H, s)。

將DCM/MeOH 2:1 (15毫升)中之自由態鹼以一當量在

乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題單鹽。

實例10 (1R)-1-({4-[(3,4-二氫-2H-嘓喃并[2,3-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮鹽酸鹽



將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮(關於製備，參閱實例5(j)) (51毫克，0.14毫莫耳)在氯仿：甲醇(9:1，3毫升)中之懸浮液，於室溫及氫氣下，以三乙胺(0.06毫升)處理，並在室溫下攪拌10分鐘。然後，將溶液以1,3-二氫嘓喃并[3,4-c]吡啶-6-羧甲醛(關於合成，參閱WO2004058144，實例126(e)) (21毫克，0.133毫莫耳)處理，且再攪拌2小時。接著，將溶液以NaBH(OAc)₃ (87毫克)處理，並於室溫下攪拌2小時。然後，將反應物以飽和NaHCO₃水溶液(10毫升)處理，且以20%甲醇/DCM (3 x 50毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，及層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得標題化合物之自由態鹼，為淡褐色固體(20毫克，32%)。

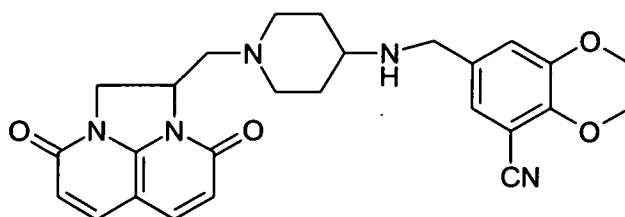
MS (ES⁺) m/z 448 (MH⁺)。

δ H (CDCl₃, 400MHz) 1.15-1.49 (2H, m), 1.61-1.95 (2H,

m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.20-2.38 (1H, m), 2.45-2.85 (6H, m), 2.92- 3.02 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.78 (2H, s), 4.20 (2H, t), 4.30- 4.42 (1H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.23-6.32 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.47-7.50 (2H, m), 8.07 (1H, s)。

將DCM中之自由態鹼以一當量在乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題單鹽酸鹽。

實例 11 7-[(1-[(4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基)甲基]-4-六氫吡啶基)胺基)甲基]-2,3-二氫-1,4-苯并二𫏓英-5-甲腈鹽酸鹽(R:S之2:1混合物)



(a) (1-[(2R)-2-羥基-3-[7-(甲氧基)-2-側氧基-3,4-二氫-1,8-噻啉-1(2H)-基]丙基]-4-六氫吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

將7-(甲氧基)-1-[(2S)-2-環氧乙烷基甲基]-3,4-二氫-1,8-噻啉-2(1H)-酮(根據實例5(f)之一般方法，但使用3-硝基苯磺酸(2R)-2-環氧乙烷基甲酯製成)(3.1克，13.3毫莫耳)與4-六氫吡啶基胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(2.7克，13.3毫莫耳)在DMF (3毫升)中之混合物，於110℃下加熱1小時。接著蒸發DMF。將粗產物藉矽膠層析純化，使用0-10%甲醇/

二氯甲烷梯度液，提供所要之化合物，為淡黃色固體，假定為R對掌異構物(3.9克；89%；90%純度)。

MS (ES+) m/z 435 (MH⁺)。

- 5 (b) {1-[(4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-2-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(R:S之2:1混合物)

10 將(1-[(2R)-2-羥基-3-[7-(甲氧基)-2-側氧基-3,4-二氫-1,8-噻啉-1(2H)-基]丙基]-4-六氫吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(3.9克，8.97毫莫耳)在氯仿(150毫升)與三乙胺(3.1毫升)中之溶液，於氫氣及室溫下，以甲烷磺酸酐(3.1克，17.94毫莫耳)處理，接著在迴流下加熱2.5小時。蒸發溶劑，並使殘留物溶於乙腈(150毫升)中，且以碘化鈉(6.7克，44.85毫莫耳)處理，及在80°C下加熱。45分鐘後，蒸發乙腈，並使殘留物於水(250毫升)與20%甲醇/二氯甲烷(250毫升)之間作分液處理；分離液層，並以20%甲醇/二氯甲烷(4 x 250毫升)萃取水層。使合併之有機萃液於硫酸鎂上脫水乾燥，過濾，及蒸發。將粗製藉矽膠層析純化，使用0-10%甲醇/氯甲烷梯度液，提供所要之化合物，為鮮明橘色泡沫物(1.83克；57%，不純，具有三乙胺殘留物)。蒸發水層，接著以氯仿處理；濾出固體，及蒸發氯仿，獲得2.77克黃色固體。使固體溶於甲醇中，並裝載至以甲醇預潤濕之SCX藥筒上。將藥筒以甲醇(50毫升)，然後以甲醇中之2M氨(50毫升)洗滌。蒸發甲醇中之2M氨，獲得純產

15

20

物，為白色固體(220毫克)，假定為R:S之2:1混合物。

MS (ES+) m/z 403 (MH⁺)。

(c) {1-[(4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-
1,8-噻啉-1-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲
基乙酯(R:S之2:1混合物)

將 {1-[(4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-2-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-
二甲基乙酯(R:S之2:1混合物)(1.83克，4.55毫莫耳)與DDQ
(1.6克，6.83毫莫耳)在1,4-二氧陸園(100毫升)中之混合
物，於60°C及氫氣下攪拌過夜。添加更多DDQ(1.6克，6.83
毫莫耳)，並將反應物於60°C下再攪拌1小時。使反應物冷
卻至室溫，以5%碳酸鉀水溶液(600毫升)處理，且以20%甲
醇/二氯甲烷(3 x 500毫升)萃取。使合併之有機萃液以硫酸
鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得粗製物，為褐色油。LCMS
顯示仍有~8%起始物質留下，故將此油與自前一步驟中之
水溶液所回收之更多起始物質(220毫克)合併，且溶於1,4-
二氧陸園(100毫升)中，以1當量DDQ處理，及在60°C下加
熱1小時。LCMS顯示反應不完全，故添加0.5克DDQ，且
將反應物於60°C下攪拌0.5小時。小型處理顯示反應已完
成，故將反應物以5%碳酸鉀水溶液(500毫升)處理，並以
20%甲醇/二氯甲烷(2 x 500毫升)萃取。使合併之有機萃液
以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得產物，為淡褐色
泡沫物(1克，50%)。

MS (ES+) m/z 401 (MH^+)。

(d) 1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮(R:S之2:1混合物)

5 使 {1-[(4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(R:S之2:1混合物) (1克, 2.5毫莫耳)溶於氯仿(10毫升)中, 並在室溫下以1,4-二氧陸園溶液中之4M HCl ((10毫升)處理。固體係沉澱, 故添加一部分甲醇, 以使其
10 溶解。1小時後, LCMS顯示反應已完成, 故添加更多甲醇, 以使所有固體溶解, 接著為甲苯(~50毫升)。在減壓下蒸發所有溶劑, 獲得黃色固體。使固體溶於100毫升甲醇中, 並與Amberlyst A21樹脂一起攪拌1小時。然後濾出樹脂, 且移除甲醇, 獲得0.7克褐色膠質。使膠質溶於甲醇中, 並裝
15 載至以甲醇預潤濕之SCX藥筒上。將藥筒以甲醇, 接著以甲醇中之2M氨洗滌。蒸發甲醇中之2M氨, 獲得產物, 為淡褐色膠質(0.6克, 80%)。

MS (ES+) m/z 301 (MH^+)。

藉此一般方法製成之產物係經由對掌性HPLC
20 (Chiralpak AS-H (5微米), 以90:10:0.1乙腈: 甲醇: 異丙胺作為流動相)分析。異構物之比例(假定為R:S)為大約2:1。

(e) 標題化合物

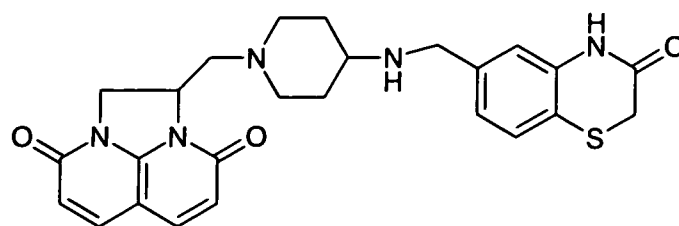
在室溫及氫氣下, 使1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲

基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮
(R:S之2:1混合物) (60毫克, 0.2毫莫耳)與7-甲醯基-2,3-二
氫-1,4-苯并二噁英-5-甲腈(關於合成, 參閱WO06014580,
製備13, 或WO2007122258, 實例31(d)) (37.8毫克, 0.2毫
5 莫耳)溶於二氯甲烷/甲醇(2/0.1毫升)中, 並在室溫下攪拌1
小時。接著, 將其以 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (85毫克, 0.4毫莫耳)處理,
且留置攪拌1小時。然後添加飽和碳酸氫鈉溶液(15毫升),
並以20%甲醇/二氯甲烷(3 x 35毫升)萃取水溶液。使合併之
有機萃液於硫酸鎂上脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。將粗製物
藉矽膠層析純化, 使用0-20%甲醇/二氯甲烷梯度液, 提供
10 標題化合物之自由態鹼, 為淡黃色膠質(26毫克, 27%)。

δ H CDCl_3 (250MHz) 1.15-1.45 (m, 2H), 1.53 (bs, 1H),
1.70-1.90 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 1H), 2.35-2.55 (m, 1H),
2.55-2.75 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.68
15 (s, 2H), 4.25-4.45 (m, 5H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.90-5.10 (m,
1H), 6.20-6.35 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H)。
MS (ES+) m/z 474 (MH^+)。

標題化合物係經由使自由態鹼溶於DCM中, 且將其以
1當量在乙醚中之1M HCl處理而製成。然後, 使其蒸發至
20 乾涸, 並在 P_2O_5 存在下, 於真空乾燥器中乾燥。

實例12 1-[(4-{[(3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吡-6-
基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑
并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮鹽酸鹽(R:S之2:1混合物)



在室溫及氫氣下，使1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮 (R:S之2:1混合物，關於製備，參閱實例11(d)) (60毫克，0.2毫莫耳)與3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吡-6-羧甲醛 (關於合成，參閱WO2002056882，實例6(c)) (38.6毫克，0.2毫莫耳)溶於二氯甲烷/甲醇(2/0.1毫升)中，並在室溫下攪拌1小時。接著，將其以NaBH(OAc)₃ (85毫克，0.4毫莫耳)處理，且留置攪拌1小時。然後添加飽和碳酸氫鈉溶液(20毫升)，且以20%甲醇/二氯甲烷(3 x 35毫升)萃取水溶液。使合併之有機萃液於硫酸鎂上脫水乾燥，過濾，及蒸發。將粗產物藉矽膠層析純化，使用0-20%甲醇/二氯甲烷梯度液，提供標題化合物之自由態鹼，為黃色固體(37毫克，39%)。

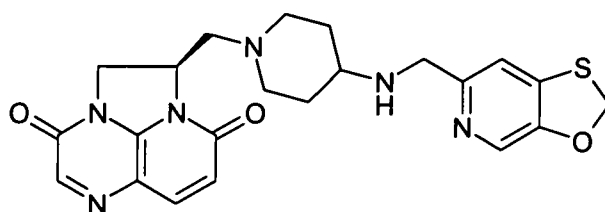
δ H CDCl₃ (250MHz) 1.20-1.45 (m, 2H), 1.70-2.15 (m, 4H), 2.15- 2.40 (m, 2H), 2.40-2.75 (m, 3H), 2.95 (d, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.30-4.45 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 6.20-6.35 (m, 2H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.40-7.60 (m, 2H), 8.53 (bs, 1H)。

MS (ES+) m/z 478 (MH⁺)。

標題化合物係經由使自由態鹼溶於DCM/MeOH中，且將其以1當量在乙醚中之1M HCl處理而製成。然後，使其蒸發至乾涸，並在P₂O₅存在下，於真空乾燥器中乾燥4天。

5

實例13A (1R)-1-({4-[[[1,3] 氧硫伍圓 [5,4-c] 吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯-3,8-二酮鹽酸鹽



(a) 6-(甲氧基)-3-硝基-2-吡啶胺

10

將2-氯基-6-(甲氧基)-3-硝基吡啶(65.7克，348毫莫耳)在甲醇中之2M氨(500毫升，1000毫莫耳)與氨水(500毫升，348毫莫耳)中之溶液/懸浮液，於65℃下攪拌18小時。使反應物冷卻下降，並濾出固體，且以水(2 x 100毫升)洗滌。使固體在真空烘箱中，於40℃下乾燥過夜，獲得產物，為鮮明黃色固體(52.14克，84%純度，藉NMR，74%)。

15

MS (ES⁺) m/z 170 (MH⁺)。

(b) 6-(甲氧基)-2,3-吡啶二胺

20

在室溫及氫氣下，使6-(甲氧基)-3-硝基-2-吡啶胺(26克，129毫莫耳)懸浮於乙醇(500毫升)中，接著以鈀/碳(15克，14.10毫莫耳)(10%糊劑)處理。將反應物在1大氣壓之氫下攪拌過夜。經過矽藻土墊過濾反應物，並以乙醇(500

毫升)洗滌墊片。蒸發乙醇，獲得產物，為紫色油(20.68克，稍微不純)。

MS (ES+) m/z 140 (MH^+)。

5 (c) N-[2-胺基-6-(甲氧基)-3-吡啶基]甘胺酸乙酯

在室溫及氫氣下，使6-(甲氧基)-2,3-吡啶二胺(21.7克，估計為87%純度，136毫莫耳)溶於乙腈(500毫升)中，接著以碳酸鉀(24.38克，176毫莫耳)與溴醋酸乙酯(18.13毫升，163毫莫耳)處理。將反應物在室溫下攪拌過夜。然後於真空中移除乙腈。將反應使用更多6-(甲氧基)-2,3-吡啶二胺(20.68克，87%純度，129毫莫耳)在乙腈(500毫升)、碳酸鉀(23.23克)及溴醋酸乙酯(17.27克)中重複，並將反應物於室溫下再一次攪拌過夜，於真空中移除乙腈。使殘留物於水(1升)與醋酸乙酯(1升)之間作分液處理，且分離液層。再一次以醋酸乙酯(1升)萃取水層，並使合併之有機萃液以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得紫色油(64克)。將此油以DCM (300毫升)處理，並濾出不溶性雜質。將DCM溶液裝載至800克矽膠管柱上，且以0-2% MeOH/DCM溶離，獲得40.6克所要之產物，為褐色固體(LCMS和NMR係與75%所要之產物伴隨著15%經環化產物6-(甲氧基)-1,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮一致)，與6.4克經環化產物6-(甲氧基)-1,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮，為紫色固體。

MS (ES+) m/z 226 (MH^+)。

(d) 6-(甲氧基)-1,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮

在室溫及氫氣下，使N-[2-胺基-6-(甲氧基)-3-吡啶基]甘胺酸乙酯(40.6克，135毫莫耳)溶於四氫呋喃(THF) (1升)中，並以第三-丁醇鉀(15.17克，135毫莫耳)處理。在室溫下2小時後，添加飽和NH₄Cl (500毫升)，及蒸發THF。添加水(500毫升)，接著為20% MeOH/DCM (1升)；濾出不溶性物質，以乙醚洗滌，並在真空烘箱中，於40℃下乾燥過夜，獲得所要之產物，為黃色固體(15.3克)：LCMS和NMR係與產物一致(藉NMR，9%經氧化物質存在)。

將兩相轉移至分液漏斗，並分離。將水層以20% MeOH/DCM (2 x 500毫升)再萃取兩次，且使合併之有機萃液以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得褐色固體，將其以大量乙醚洗滌，獲得更多所要之產物，為淡綠色固體(7.7克)：LCMS和NMR係與產物一致(藉NMR，20%經氧化物質存在)。

MS (ES+) m/z 180 (MH⁺)。

替代程序：

使N-[2-胺基-6-(甲氧基)-3-吡啶基]甘胺酸乙酯(16.2克，72毫莫耳)溶於四氫呋喃(500毫升)中，並在氫氣下冷卻至0℃(冰浴冷卻)。接著，將其以第三-丁醇鉀(1M，在THF中，80毫升，80毫莫耳)處理。1.5小時後，將反應物以醋酸(80毫莫耳)處理，及蒸發，獲得暗色固體。將其以水(200毫升)研製，過濾，並在真空中乾燥(~13克，定量)，使用

之無需進一步純化。

(e) 6-(甲氧基)-3-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-1(2H)-羧酸苯基甲酯

5 於經激烈攪拌之醋酸乙酯(600毫升)/碳酸氫鈉(飽和溶液)(200毫升)中之6-(甲氧基)-1,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮(6.35克, 35.4毫莫耳)內, 在室溫下添加氯甲酸苄酯(5.31毫升, 37.2毫莫耳)。45分鐘後, 反應已完成。分離液層, 並使有機層於硫酸鎂上脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 獲得所要之產物, 為灰白色固體(11克, 99%)。

10 MS (ES+) m/z 314 (MH⁺)。

(f) 6-(甲氧基)-4-[(2R)-2-環氧乙烷基甲基]-3-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-1(2H)-羧酸苯基甲酯

15 在室溫及氬氣下, 使6-(甲氧基)-3-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-1(2H)-羧酸苯基甲酯(11克, 35.1毫莫耳)溶於DMF (300毫升)中, 獲得黃色溶液。然後, 使溶液以冰浴冷卻, 並以氫化鈉(1.685克, 42.1毫莫耳)處理。使溶液溫熱至室溫。20分鐘後, 添加3-硝基苯磺酸(2S)-2-環氧乙烷基甲酯(9.56克, 36.9毫莫耳)。1小時後, 所有起始物質係被消耗, 故將反應物以飽和碳酸氫鈉溶液(350毫升)處理, 並以DCM (3 x 400毫升)萃取水層。使合併之有機層於硫酸鎂上脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 獲得淡褐色油(16.93克)。將產物以粗製物使用於下一步驟中。

MS (ES+) m/z 370 (MH⁺)。

(g) (1S)-1-(羥甲基)-3,8-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-5-羧酸苯基甲酯

5 在室溫下，使6-(甲氧基)-4-[(2R)-2-環氧乙烷基甲基]-3-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-1(2H)-羧酸苯基甲酯(粗製物，15.93克，估計為32.8毫莫耳)溶於DMF (250毫升)中，並在130°C下加熱2夜，且於120°C下1夜。反應已完成，故蒸發DMF，並將殘留物以水/鹽水(350/50毫升)與
10 DCM (500毫升)處理。分離液層，且再一次以DCM (500毫升)萃取水層。使合併之有機萃液於硫酸鎂上脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得褐色油，使其在高真空下脫水乾燥度過週末。將粗產物藉矽膠層析純化，使用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度液，獲得所要之產物，為金色泡沫物(3.6克，30.9%)。
15 MS (ES+) m/z 356 (MH⁺)。

(h) (1S)-1-(羥甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮

20 在室溫下，使(1S)-1-(羥甲基)-3,8-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-5-羧酸苯基甲酯(1.6克，4.50毫莫耳)溶於乙醇(100毫升)中，接著以鈇/碳(10%糊劑)(1克，0.940毫莫耳)處理。將全部物質於室溫及1大氣壓之氫下攪拌3小時。然後經過矽藻土墊過濾反應物，並以更多乙醇洗滌雜質。接著，將產物以DMF (400毫升)溶離，及

蒸發DMF，獲得褐色固體(780毫克)。然後，使固體懸浮於30% MeOH/DCM (150毫升)中，並在室溫下與二氧化錳(1.174克，13.51毫莫耳)一起攪拌5小時，然後經過矽藻土墊過濾，將其以20%甲醇/二氯甲烷(100毫升)洗滌。蒸發溶劑，獲得所要之化合物，為褐色固體(750毫克，76%)。MS (ES+) m/z 220 (MH⁺)。

(i) 甲烷磺酸[(1S)-3,8-二側氧基-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-1-基]甲酯

在室溫及氫氣下，使(1S)-1-(羥甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮(750毫克，3.42毫莫耳)懸浮於無水DCM (100毫升)中，接著以三乙胺(0.572毫升，4.11毫莫耳)處理。然後，使用冰水浴使混合物冷卻。接著添加氯化甲烷磺鹽(0.293毫升，3.76毫莫耳)，並使反應物溫熱至高達室溫。50分鐘後，無起始物質留下，故將混合物以飽和NaHCO₃(100毫升)洗滌。以20% MeOH/DCM (2 x 100毫升)萃取水層；使合併之有機萃液於硫酸鎂上脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得產物，為褐色泡沫物(1.05克，90%純度，藉LCMS)。

MS (ES+) m/z 297.9 (MH⁺)。

(j) (1-{[(1R)-3,8-二側氧基-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-1-基]甲基}-4-六氫吡啶基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

將 甲 烷 磺 酸 [(1S)-3,8- 二 側 氧 基 -1,2- 二 氫
-3H,8H-2a,5,8a-三 氮 茚 烯 萘 -1-基]甲 酯(1.05克, 3.53毫 莫 耳)
在 無 水 乙 腈(50毫 升)中 之 溶 液, 於 室 溫 及 氬 氣 下, 以 吡 啶
(0.343毫 升, 4.24毫 莫 耳), 接 著 以 4-六 氫 吡 啶 基 胺 基 甲 酸
1,1-二 甲 基 乙 酯(0.884克, 4.24毫 莫 耳)處 理。將 混 合 物 在 70
°C 下 加 熱 1.5小 時, 然 後 於 90°C 下 3小 時。LCMS顯 示 ~25%
之 產 物。故 添 加 0.5當 量 吡 啶 與 0.5當 量 4-六 氫 吡 啶 基 胺 基 甲
酸 1,1-二 甲 基 乙 酯, 並 將 反 應 物 在 90°C 下 加 熱 過 夜, 接 著
於 室 溫 下 攪 拌 2天。反 應 已 完 成。蒸 發 溶 劑, 且 使 殘 留 物 於
飽 合 NaHCO₃ 與 20%甲 醇/二 氯 甲 烷(100毫 升/100毫 升)之 間
作 分 液 處 理。分 離 液 層, 並 將 水 層 再 一 次 以 20%甲 醇/二 氯
甲 烷(2 x 100毫 升)萃 取。使 合 併 之 有 機 萃 液 於 硫 酸 鎂 上 脫
水 乾 燥, 過 濾, 及 蒸 發, 獲 得 1.7克 粗 製 物, 將 其 藉 矽 膠 層
析 純 化, 使 用 0-5%甲 醇/二 氯 甲 烷 梯 度 液, 獲 得 產 物, 為 黃
色 固 體(0.57克, 40.2%)。

MS (ES+) m/z 402 (MH⁺)。

(k) (1R)-1-[(4-胺 基 -1-六 氫 吡 啶 基)甲 基]-1,2-二 氫 -3H,8H-
2a,5,8a-三 氮 茚 烯 萘 -3,8-二 酮 二 鹽 酸 鹽

將 (1-{[(1R)-3,8-二 側 氧 基 -1,2-二 氫 -3H,8H-2a,5,8a-三
氮 茚 烯 萘 -1-基]甲 基}-4-六 氫 吡 啶 基)胺 基 甲 酸 1,1-二 甲 基
乙 酯(0.57克, 1.420毫 莫 耳)在 氯 仿(7毫 升)中 之 溶 液, 於 室
溫 下, 以 1,4-二 氧 陸 圓 中 之 4M HCl (7毫 升)處 理。固 體 係 沉
澱 析 出, 並 將 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌。0.5小 時 後, 添 加 一 部

分甲醇，以使大部分固體溶解，接著為甲苯，且移除所有溶劑，獲得產物，為黃色固體(0.53克，100%)。

MS (ES+) m/z 302 (MH⁺)。

5 (1) 標題化合物

將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮二鹽酸鹽(165毫克，0.441毫莫耳)在氯仿(10毫升)與甲醇(0.4毫升)中之懸浮液，於室溫及氬氣下，以三乙胺(0.184毫升，1.323毫莫耳)處理，並攪拌0.25小時(此懸浮液轉變成溶液)。接著添加[1,3]氧硫伍園[5,4-c]吡啶-6-羧甲醛(關於合成，參閱WO2004058144，實例61)(73.7毫克，0.441毫莫耳)，且將反應物在室溫下攪拌0.5小時。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(280毫克，1.323毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌。1.5小時後，LCMS顯示仍有一部分亞胺存在於混合物中，故添加1當量三乙醯氧基硼氫化鈉。1小時後，添加飽和NaHCO₃(50毫升)，接著為20%甲醇/二氯甲烷(80毫升)，且萃取水層，然後自有機層分離。將水層以20%甲醇/二氯甲烷(2 x 80毫升)再萃取兩次。使合併之有機萃液於硫酸鎂上脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得215毫克粗產物，將其藉矽膠層析純化，使用0-20%甲醇/二氯甲烷梯度液，獲得標題化合物之自由態鹼，為黃色固體(185毫克，93%)。

δ H CDCl₃ (250MHz) 1.20-1.45 (m, 2H), 1.75-2.75 (m, 8H), 2.94 (d, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 4.30-4.45 (m,

1H), 4.50- 4.65 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 453 (MH⁺)。

5 標題化合物係經由使自由態鹼溶於甲醇/二氯甲烷中，且將其以1當量在乙醚中之1M HCl處理而製成。然後，使其蒸發至乾涸，並在P₂O₅存在下，於真空乾燥器中乾燥。

10

● 實例13B (1R)-1-({4-[[[1,3] 氧硫伍園 [5,4-c] 吡啶-6-基 甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮苯甲酸鹽

15

將(1R)-1-({4-[[[1,3] 氧硫伍園 [5,4-c] 吡啶-6-基 甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽(45毫克，0.092毫莫耳)使用AD-H管柱，以CH₃CN：CH₃OH：1%異丙胺純化。收集主要吸收峰，並移除溶劑。苯甲酸鹽係經由使化合物溶於MeOH中，且添加一當量苯甲酸而製成。將溶液攪拌1小時，移除溶劑，獲得產物。

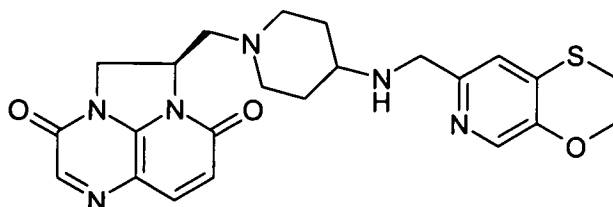
20

● 實例13C (1R)-1-({4-[[[1,3] 氧硫伍園 [5,4-c] 吡啶-6-基 甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮反丁烯二酸鹽

使(1R)-1-({4-[[[1,3] 氧硫伍園 [5,4-c] 吡啶-6-基 甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯

萘-3,8-二酮鹽酸鹽(49毫克, 0.100毫莫耳)溶於10毫升MeOH中, 並裝載至SCX藥筒2克(以甲醇預潤濕)上。使粗製物吸附至藥筒上, 接著以甲醇(15毫升)洗滌藥筒。將產物使用甲醇中之2M NH₃(15毫升)溶離; 蒸發含有產物之溶離份, 獲得自由態胺產物(41.5毫克, 92%回收)。LCMS和NMR係與產物一致。使自由態胺溶於少量DCM/MeOH中, 以1當量反丁烯二酸(10.6毫克)處理, 並攪拌10分鐘。移除溶劑, 且使固體在乾燥器(P₂O₅)中乾燥過夜, 獲得產物, 為白色固體(51毫克, LCMS和NMR係與產物一致)。

實例14 (1R)-1-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫萘烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫萘烯萘-3,8-二酮二鹽酸鹽(160毫克, 0.428毫莫耳)(關於製備, 參閱實例13(k)或15(d))在氯仿(10毫升)與甲醇(0.400毫升)中之懸浮液, 於氫氣及室溫下, 以三乙胺(0.179毫升, 1.283毫莫耳)處理, 並在室溫下攪拌0.25小時(全部物質均溶解)。接著添加2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-羧甲醛(關於合成, 參閱WO2004058144, 實例60)(77毫克, 0.428毫莫耳), 且將反應物於室溫下攪拌

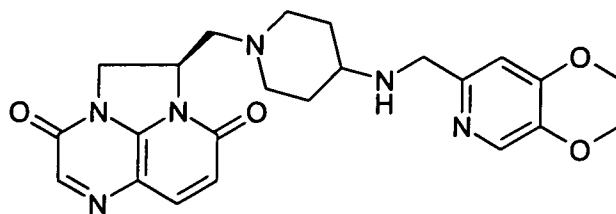
0.5小時。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(272毫克，1.283毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌。1.5小時後，藉LCMS，仍有一部分亞胺存在，故添加1當量三乙醯氧基硼氫化鈉。1小時後，添加飽和 NaHCO_3 (50毫升)，接著為20%甲醇/二氯甲烷(80毫升)，且萃取水溶液，然後自有機層分離。將水層以20%甲醇/二氯甲烷(2 x 80毫升)再萃取兩次。使合併之有機萃液於 MgSO_4 上脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得215毫克粗產物，將其藉矽膠層析純化，使用0-20%甲醇/二氯甲烷梯度液，獲得標題化合物之自由態鹼，為黃色泡沫物(179毫克，90%)。

δ H CDCl_3 , (250MHz) 1.20-1.50 (m, 2H), 1.85 (t, 2H), 1.95-2.40 (m, 3H), 2.45-2.75 (m, 3H), 2.94 (d, 1H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.30-4.50 (m, 3H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 467 (MH^+)。

標題化合物係經由使自由態鹼溶於DCM/MeOH中，且將其以1當量在乙醚中之1M HCl處理而製成。然後，使其蒸發至乾涸，並在 P_2O_5 存在下，於真空乾燥器中乾燥。

實例15 (1R)-1-({4-[(2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫茚烯-3,8-二酮二鹽酸鹽



(a) (1S)-1-([(甲磺醯基)氧基]甲基)-3,8-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-5-羧酸苯基甲酯

在室溫及氬氣下，使(1S)-1-(羥甲基)-3,8-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-5-羧酸苯基甲酯(242毫克，0.681毫莫耳)(關於製備，參閱實例13(g))溶於DCM(10毫升)中，接著以三乙胺(0.114毫升，0.817毫莫耳)處理。然後，使用冰水浴使混合物冷卻。接著添加氯化甲烷磺醯(0.058毫升，0.749毫莫耳)，並使反應物溫熱至室溫。1小時後，以飽和NaHCO₃(10毫升)洗滌混合物。以DCM(2 x 50毫升)萃取水層，且使合併之有機萃液於MgSO₄上脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得產物，為黃色泡沫物(232毫克，95%純度，藉LCMS，74.7%)。

MS (ES+) m/z 434 (MH⁺)。

(b) (1R)-1-[4-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基)胺基)-1-六氫吡啶基]甲基}-3,8-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-5-羧酸苯基甲酯

在室溫及氬氣下，使(1S)-1-([(甲磺醯基)氧基]甲基)-3,8-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-5-羧酸苯基甲酯(232毫克，0.508毫莫耳)溶於無水乙腈(10毫升)中，並以吡啶(0.049毫升，0.610毫莫耳)處理。接著

添加 4-六氫吡啶基胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯 (127 毫克，
0.610 毫莫耳)，且將反應物在 70°C 下加熱過夜。然後，將
0.049 毫升吡啶與 127 毫克 4-六氫吡啶基胺基甲酸 1,1-二甲
基乙酯添加至反應物中，並使溫度增加至 80°C，歷經 8 小
時，接著，將反應物在室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑，且使
殘留物於飽和 NaHCO₃ 與 DCM (50/50 毫升) 之間作分液處
理。分離液層，並將水層再一次以 DCM (2 x 50 毫升) 萃取。
使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及蒸發，獲
得 280 毫克粗產物，將其藉矽膠層析純化，使用 0-5% 甲醇/
二氯甲烷梯度液，獲得產物，為黃色膠質 (130 毫克，
47.6%)。

MS (ES+) m/z 538 (MH⁺)。

(c) (1-{[(1R)-3,8-二側氧基-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮
芴烯萘-1-基]甲基}-4-六氫吡啶基)胺基甲酸 1,1-二甲
基乙酯

在室溫下，使 (1R)-1-{[4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰
基}胺基)-1-六氫吡啶基]甲基}-3,8-二側氧基-1,2,3,4-四氫
-5H,8H-2a,5,8a-三氮芴烯萘-5-羧酸苯基甲酯 (130 毫克，
0.242 毫莫耳) 溶於乙醇 (10 毫升) 中，接著以鈀/碳 (10% 糊劑)
(100 毫克，0.094 毫莫耳) 處理。將全部物質在室溫及 1 大氣
壓之氫下攪拌 3 小時。然後經過矽藻土墊過濾反應物，並以
更多乙醇 (50 毫升) 洗滌。蒸發乙醇，獲得黃色膠質 (79 毫
克)，使其溶於 DCM (~10 毫升) 中，且在室溫下與二氧化錳

(63.1 毫克, 0.725 毫莫耳)一起攪拌過夜。接著添加更多 1.5 當量之二氧化錳(32 毫克), 並將反應物於室溫下攪拌 3 小時。藉 LCMS, 仍有起始物質存在, 故添加 2 當量之二氧化錳。將反應物在室溫下攪拌 2 小時, 然後經過矽藻土墊過濾。以 DCM 洗滌矽藻土墊, 及蒸發溶劑, 獲得產物, 為褐色固體(76 毫克, 78%)。

MS (ES+) m/z 402 (MH⁺)。

(d) (1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮二鹽酸鹽

將(1-{[(1R)-3,8-二側氧基-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-1-基]甲基}-4-六氫吡啶基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯(76 毫克, 0.189 毫莫耳)在氯仿(2 毫升)中之溶液, 於室溫下以 1,4-二氧陸園中之 4M HCl (2 毫升)處理。固體係沉澱析出, 並將混合物在室溫下攪拌。0.5 小時後, 反應已完成, 故添加一部分甲醇, 以使大部分固體溶解, 接著為甲苯, 且移除所有溶劑, 獲得產物, 為暗黃色固體(70.9 毫克, 99%)。

MS (ES+) m/z 302 (MH⁺)。

(e) 標題化合物

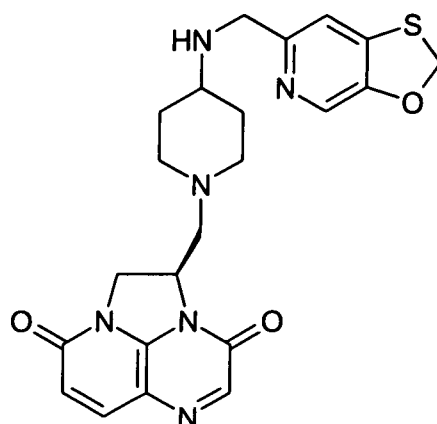
將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮二鹽酸鹽(70 毫克, 0.187 毫莫耳)在氯仿(5 毫升)與甲醇(0.2 毫升)中之懸浮液,

於室溫及氫氣下，以三乙胺(0.078毫升，0.561毫莫耳)處理，並攪拌0.25小時。全部物質均溶解；接著添加2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-羧甲醛(關於合成，參閱WO2004058144，實例2(c)，或WO03/087098，實例19(d))
5 (30.9毫克，0.187毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌0.5小時。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(119毫克，0.561毫莫耳)，且將反應物於室溫下攪拌。1.5小時後，添加更多1當量之三乙醯氧基硼氫化鈉。1小時後，添加飽和NaHCO₃(50毫升)，接著為20% MeOH/DCM (50毫升)，並萃取水層，
10 然後自有機層分離。將水層以20% MeOH/DCM (2 x 50毫升)再萃取兩次。使合併之有機萃液於MgSO₄上脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得90毫克粗產物，將其藉矽膠層析純化，使用0-20%甲醇/二氯甲烷梯度液，獲得標題化合物之自由態鹼，為淡黃色膠質(60毫克，71%)。δ H CDCl₃, (250MHz)
15 1.25-1.50 (m, 2H), 1.86 (t, 2H), 2.10-2.75 (m, 6H), 2.93 (d, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 4.20-4.45 (m, 5H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H)。
MS (ES+) m/z 451 (MH⁺)。

20 標題化合物係經由使自由態鹼溶於DCM/MeOH中，並將其以2當量在乙醚中之1M HCl處理而製成。然後，使其蒸發至乾涸，並在P₂O₅存在下，於真空乾燥器中乾燥。

實例16A (2R)-2-({4-([1,3]氧硫伍元[5,4-c]吡啶-6-基甲

基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三
氮茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



(a) 2-{[6-(甲氧基)-3-硝基-2-吡啶基]胺基}-1,3-丙二醇

於迴流及氫氣下，將6-甲氧基-2-氯基-3-硝基吡啶
(36.94克，195.9毫莫耳)與2-胺基丙烷-1,3-二醇(35.65克，
391.3毫莫耳，2當量)在乙醇(500毫升)中攪拌3小時。使混
合物冷卻至室溫，並留置過夜。使溶劑在減壓下部分移除
(至約150毫升)，且將所形成之鮮明黃色漿液倒入冰水(1.5
升)中，並激烈攪拌。將混合物攪拌1小時，然後趁冷以抽
氣過濾。將固體以冰冷水(200毫升)洗滌，及風乾，獲得標
題化合物，為鮮明黃色固體(45.03克，94%)。LCMS顯示所
要之產物(93%)加上7%起始物質。使用此產物，無需進一
步純化。

MS (ES+) m/z 244 (MH⁺)。

(b) N-(2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基)-6-(甲氧基)-3-硝基
-2-吡啶胺

於氫氣下，將2-{[6-(甲氧基)-3-硝基-2-吡啶基]胺

基}-1,3-丙二醇(53.93克, 228.7毫莫耳)在2,2-二甲氧基丙烷(900毫升)中攪拌, 並添加對-甲苯磺酸單水合物(1.00克)。將混合物於室溫下攪拌過夜。將其以二氯甲烷(1升)稀釋, 且將所形成之溶液以飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)與固體碳酸氫鈉(20克)處理, 並激烈攪拌(起泡)。將混合物激烈攪拌20分鐘, 然後藉由添加無水硫酸鈉, 吸收殘留水。以抽氣過濾混合物, 且以DCM (500毫升)洗滌固體。在減壓下蒸發合併之濾液加上洗液, 獲得黃色固體, 將其與石油醚(40-60°)一起攪拌度過週末。經由以抽氣過濾分離固體, 以石油醚(40-60°)洗滌, 及風乾, 獲得標題化合物, 為鮮明黃色固體(57.83克, 92%)。

MS (ES+) m/z 284 (MH⁺)。

(c) N²-(2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基)-6-(甲氧基)-2,3-吡啶二胺

將N-(2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基)-6-(甲氧基)-3-硝基-2-吡啶胺(35.00克, 123.6毫莫耳)區分成2液份, 使其每一個溶於1,4-二氧陸園(500毫升)中, 並在10% Pd/碳(糊劑, 1:1 w:w, 具有水, 4.00克)上, 於1大氣壓氫氣及室溫下氫化過夜。使混合物經過矽藻土以抽氣過濾, 使用氫被覆, 並小心以使產物與空氣之接觸降至最低。在減壓下蒸發溶液, 獲得標題化合物, 為深紫色油。將其立即使用於下一步驟中。

MS (ES+) m/z 254 (MH⁺)。

(d) N-[2-[(2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基)胺基]-6-(甲氧基)-3-吡啶基]甘胺酸乙酯

於氫氣下，使實例16A(c)中所製成之粗製物N²-(2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基)-6-(甲氧基)-2,3-吡啶二胺(假定為123.6毫莫耳)溶於無水DMF (500毫升)中，並添加無水碳酸鉀(37.56克，2.2當量)，接著為溴醋酸乙酯(12.31毫升，0.9當量)。將混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下移除溶劑，並使所形成之紅褐色漿液於DCM (1.2升)與水(300毫升)之間作分液處理。分離有機相，且以水(300毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發，獲得深紅色油，使其溶於最少之DCM中，並在矽膠上藉管柱層析純化(以石油醚(40-60°)中之5%-60%醋酸乙酯溶離)。合併適當溶離份，及在減壓下蒸發，獲得標題化合物，為深橘色油(35.42克，84%)。

MS (ES+) m/z 340 (MH⁺)。

(e) 4-(2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基)-6-(甲氧基)-1,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮

使N-[2-[(2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基)胺基]-6-(甲氧基)-3-吡啶基]甘胺酸乙酯(35.42克，104.4毫莫耳)溶於無水THF (500毫升)中，並將溶液在氫氣下逐滴添加至氫化鈉(4.173克，在油中之60% w:w分散液，1.00當量)在無水THF (500毫升)中之經冷卻(0°C)懸浮液內，歷經2小時。在添加期間，此懸浮液之顏色自橘色改變成綠色。將混合物於0

℃下再攪拌15分鐘，然後，使其溫熱至室溫，並於室溫下攪拌1小時。使混合物冷卻至0℃，且小心添加飽和氯化銨(15毫升)，並激烈攪拌(發現起泡)。在起泡已停止後，使混合物溫熱至室溫，且攪拌4小時，接著以醋酸乙酯(500毫升)稀釋，並以抽氣過濾。以醋酸乙酯(300毫升)洗滌固體，及在減壓下蒸發合併之濾液加上洗液，獲得深褐色固體。將其使用石油醚(40-60°) (500毫升)加上醋酸乙酯(20毫升)攪拌2小時，並以抽氣過濾，獲得較淡褐色固體。將其以石油醚(40-60°) (100毫升)洗滌，及風乾，獲得標題化合物，為非晶質黃褐色固體(25.37克，82.8%)。

MS (ES+) m/z 316 (MNa⁺)。

(f) 4-(2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基)-6-(甲氧基)吡啶并[2,3-b]吡啶-3(4H)-酮

將4-(2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基)-6-(甲氧基)-1,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮(25.37克)與活化之二氧化錳(120克，~15當量)，於DCM (500毫升)中，在室溫下攪拌2小時，接著過夜。以抽氣過濾混合物，且以DCM (2 x 100毫升)洗滌固體。在減壓下蒸發合併之濾液加上洗液，獲得褐色泡沫物；將其在矽膠上藉管柱層析純化(以石油醚(40-60°)中之0%-100%醋酸乙酯溶離)。合併適當溶離份，及在減壓下蒸發，獲得標題化合物，為淡黃褐色固體(17.40克，69%)。

MS (ES+) m/z 314 (MNa⁺)。

(g) 4-[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]-6-(甲氧基)吡啶并[2,3-b]吡
啉-3(4H)-酮

使4-(2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基)-6-(甲氧基)吡啶
并[2,3-b]吡啉-3(4H)-酮(17.40克, 59.7毫莫耳)溶於四氫呋
喃(THF) (220毫升)中, 獲得暗黃色溶液。添加1M HCl水溶
液(200毫升)(在溶液中短暫呈現藍色與綠色), 並將目前之
淡黃色溶液於室溫下攪拌1小時。在迴轉式蒸發器上使用冷
水浴, 使混合物濃縮至約300毫升(在此程序期間, 一部分
固體係被沉澱), 接著激烈攪拌, 同時分次添加固體碳酸氫
鈉(注意: 起泡), 直到混合物呈約pH 8為止。經由以抽氣
過濾收集所形成之黃色固體, 以水(2 x 20毫升)洗滌, 及風
乾, 獲得標題化合物, 為非晶質黃色固體(13.805克, 91%)。
MS (ES+) m/z 252 (MH⁺)。

(h) 甲烷磺酸(3,8-二側氧基-1,2,5a,8b-四氫-3H,8H-2a,
5,8a-三氮茚烯-2-基)甲酯

於1升圓底燒瓶中, 放置4-[2-羥基-1-(羥甲基)乙
基]-6-(甲氧基)吡啶并[2,3-b]吡啉-3(4H)-酮(11.330克, 45.1
毫莫耳)。添加無水氯仿(280毫升), 接著為三乙胺(31.4毫
升, 225毫莫耳)與甲烷磺酸酐(31.4克, 180毫莫耳), 獲得
暗黃褐色溶液。在添加甲烷磺酸酐期間, 發生放熱, 其係
足以造成溶劑沸騰。將混合物於迴流及氫氣下激烈攪拌4.5
小時。使混合物冷卻至室溫, 以DCM稀釋至約600毫升,
且以水(200毫升)洗滌。分離有機相, 並以DCM (2 x 200毫

升)萃取水相。使合併之有機萃液以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發，獲得粗製甲烷磺酸酯，為深褐色油。使其在40-60°石油醚(200毫升)加上DCM (50毫升)下留置過夜。經由以抽氣過濾分離所形成之固體，以4:1石油醚：DCM (2 x 50毫升)洗滌，及風乾，獲得標題化合物，為褐色非晶質固體(6.950克，52%)。

MS (ES+) m/z 332 (MNa⁺), 298 (MH⁺)。

(i) {1-[(3,8-二側氧基-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯-2-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

使粗製甲烷磺酸(3,8-二側氧基-1,2,5a,8b-四氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯-2-基)甲酯(6.950克，23.38毫莫耳)溶於無水乙腈(200毫升)中，並將混合物以吡啶(7.55毫升，94.0毫莫耳)處理，接著為4-六氫吡啶基胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(10.30克，51.4毫莫耳)。將混合物在迴流及氫氣下攪拌3小時，然後於50°C下度過週末。接著，將混合物在90°C下攪拌2小時，然後在減壓下移除揮發性物質，並使殘留物於DCM (600毫升)與水(100毫升)之間作分液處理。分離有機相，且以DCM (2 x 200毫升)萃取水相。將合併之有機萃液以水(2 x 100毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發，獲得暗黃褐色固體；使其溶於最少量在DCM中之5% MeOH內，及在矽膠上層析，以DCM中之0-10% MeOH溶離。合併適當溶離份，及在減壓

下蒸發，獲得標題化合物，為非晶質淡黃褐色固體(5.444克，56.8%)。

MS (ES+) m/z 424 (MNa^+), 402 (MH^+)。

- 5 (j) 2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(外消旋與對掌異構物1及2合成)

方法A (外消旋合成)：

10 使{1-[(3,8-二側氧基-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-2-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(1.630克，4.06毫莫耳)懸浮於DCM (30毫升)中，並添加1,4-二氧陸園中之4M HCl (15毫升)，獲得鮮明黃色懸浮液(且氣體釋出)。使鮮明黃色混合物在室溫下靜置1小時。LCMS
15 顯示無起始物質殘留。於減壓下移除溶劑，並使殘留物在減壓下乾燥過夜，獲得標題化合物之二鹽酸鹽，為非晶質黃褐色固體(1.760克)(>關於二鹽酸鹽之理論產量，原因是有殘留溶劑存在)。

20 使一部分粗製二鹽酸鹽(0.513克)溶於甲醇(4毫升)加上水(1毫升)中，並施加至SCX管柱(10克) (以2管柱體積之甲醇預調理)中。接著，在重力下，將管柱使用(i)甲醇(2 x 50毫升)，(ii)甲醇中之0.5M氨(3 x 50毫升部分)溶離。合併適當溶離份，及在減壓下蒸發，獲得粗製標題化合物，為黃褐色非晶質固體(410毫克)，其含有甲醇不溶性物質，藉

LCMS並非顯而易見(可能為氯化銨)。使產物與甲醇(30毫升)一起振盪，並過濾此懸浮液。以甲醇(20毫升)洗滌固體，及在減壓下蒸發合併之濾液與洗液，獲得標題化合物(360毫克，87%)。

5 MS (ES+) m/z 302 (MH^+)。

方法B

● 使{1-[(3,8-二側氧基-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯-2-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯
10 (9.735克，24.25毫莫耳)懸浮於DCM (90毫升)中，並添加1,4-二氧陸園中之4M HCl (45毫升)，獲得鮮明黃色懸浮液(且氣體釋出)。將鮮明黃色混合物在室溫下攪拌1小時。於減壓下移除溶劑，獲得粗製二鹽酸鹽，為含有殘留溶劑之鮮明黃色非晶質固體(10.420克)。

15 將外消旋二鹽酸鹽(10.4克)藉預備之對掌性HPLC，使用Chiralpak AD (20微米)預備管柱，以50:50:0.1乙腈：甲醇：異丙胺作為流動相，以三批次解析成其兩種對掌異構物。 α 值為3.1，且基線解析係對全部3次操作進行觀察。無重疊溶離份，且兩種對掌異構物(為自由態鹼)係各以
●
20 >99.8 ee單離。

(2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯-3,8-二酮(經溶離之第一種成分)：(3.30克，淡米黃色固體，對掌性HPLC：100% ee).
MS (ES+) m/z 302 (MH^+)。

旋光： $\alpha_D = -120^\circ$ (C=1.00，甲醇，21.8°C)。

(2S)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(經溶離之第二種成分)：(3.30克，淡米黃色固體，對掌性HPLC：99.8% ee)。

5 MS (ES+) m/z 302 (MH⁺)。

旋光： $\alpha_D = +122^\circ$ (C=1.00，甲醇，21.8°C)。

(k) 標題化合物

10 於室溫下，將(2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(100毫克，0.332毫莫耳)與[1,3]氧硫伍園[5,4-c]吡啶-6-羧甲醛(關於合成，參閱WO2004 058144，實例61)(45毫克，0.811當量)在氯仿：甲醇(9:1，v:v，5毫升)中一起攪拌2小時；然後，將混合物以三乙醯氧基硼氫化鈉(211毫克，3.0當量)處理，並在室溫下激烈攪拌30分鐘。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(1毫升)使混合物淬滅。添加DCM (10毫升)，並持續激烈攪拌10分鐘，接著分離液相(疏水性玻料)。在減壓下蒸發有機相，且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(以DCM中之0-12% (在MeOH中之2M NH₃)溶離)。合併適當溶離份，及在減壓下蒸發，並於真空管線上乾燥度過週末，獲得標題化合物之自由態鹼，為淡黃色泡沫物(70毫克，44.3%)。

15 MS (ES+) m/z 453 (MH⁺)。

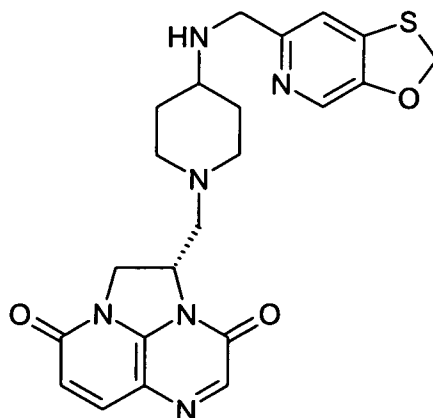
20 ¹H NMR (CDCl₃) 8.00 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.77 (1H, d, J =

9.7Hz); 7.18 (1H, s); 6.39 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$); 5.73 (2H, s);
 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, $J = 12.5\text{Hz}$, 4.6Hz); 4.38 (1H, dd,
 $J = 12.5\text{Hz}$, 9.2Hz); 3.80 (2H, s); 3.13 (1H, dd, $J = 12.9\text{Hz}$,
 3.5Hz); 2.93 (1H, m); 2.70 (1H, dd, $J = 12.9\text{Hz}$, 9.0Hz); 2.67
 (1H, m); 2.50 (1H, m); 2.33 (1H, dt, $J = 11.4\text{Hz}$, 2.6Hz);
 2.25 (1H, dt, $J = 11.4\text{Hz}$, 2.6Hz); 1.85 (3H, m); 1.36 (2H, m)。

上述DCM (1毫升)中之自由態鹼(70毫克)以一當量在
 乙醚中之1M HCl之處理，在減壓下移除溶劑後，獲得標題
 化合物，為淡黃褐色非晶質固體(75毫克)。

MS (ES+) m/z 453 (MH^+)。

**實例17A (2S)-2-({4-[[[1,3]氧硫伍圖[5,4-c]吡啶-6-基甲基]
 胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮
 茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽**



於室溫下，將(2S)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲
 基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(關於製
 備，參閱實例16A(j)) (100毫克，0.332毫莫耳)與[1,3]氧硫
 伍圖[5,4-c]吡啶-6-羧甲醛(關於合成，參閱

WO2004058144, 實例61)(45毫克, 0.811當量)在氯仿: 甲醇(9:1, v:v, 5毫升)中一起攪拌2小時; 然後, 將混合物以三乙醯氧基硼氫化鈉(211毫克, 3.0當量)處理, 並在室溫下激烈攪拌30分鐘。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(1毫升)使混合物淬滅。添加DCM (10毫升), 且持續激烈攪拌10分鐘, 接著分離液相(疏水性玻料)。在減壓下蒸發有機相, 並使粗產物於矽膠上, DCM中之(在MeOH中之2M NH₃), 藉管柱層析純化。合併適當溶離份, 及在減壓下蒸發, 並於真空管線上乾燥度過週末, 獲得標題化合物之自由態鹼, 為淡黃色泡沫物(91毫克, 61%)。

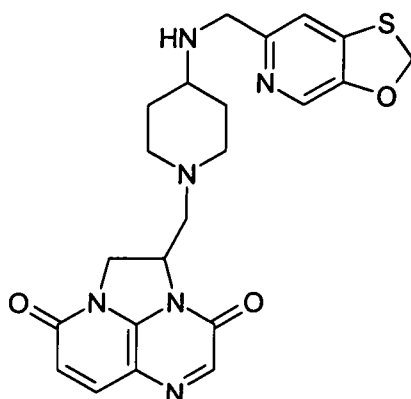
MS (ES+) m/z 453 (MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) (與(2R)對掌異構物相同, 實例16A) 8.00 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.77 (1H, d, J = 9.7Hz); 7.18 (1H, s); 6.39 (1H, d, J = 9.7Hz); 5.73 (2H, s); 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, J = 12.5Hz, 4.6Hz); 4.38 (1H, dd, J = 12.5Hz, 9.2Hz); 3.80 (2H, s); 3.13 (1H, dd, J = 12.9Hz, 3.5Hz); 2.93 (1H, m); 2.70 (1H, dd, J = 12.9Hz, 9.0Hz); 2.67 (1H, m); 2.50 (1H, m); 2.33 (1H, dt, J = 11.4Hz, 2.6Hz); 2.25 (1H, dt, J = 11.4Hz, 2.6Hz); 1.85 (3H, m); 1.36 (2H, m)。

上述DCM (1毫升)中之自由態鹼以一當量在乙醚中之1M HCl之處理, 在減壓下移除溶劑後, 獲得標題化合物, 為非晶質黃色固體(95毫克)。

MS (ES+) m/z 453 (MH⁺)。

實例18 2-({4-[(1,3] 氧硫伍圖 [5,4-c] 吡啶-6-基 甲基) 胺基}-1-六氫吡啶基} 甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮芴烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



於室溫下，將外消旋2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮芴烯萘-3,8-二酮(關於製備，參閱實例16A(j)) (400毫克，1.327毫莫耳)與[1,3]氧硫伍圖 [5,4-c] 吡啶 -6- 羧 甲 醛 (關於合成，參閱 WO2004058144，實例61) (200毫克，0.9當量)在氯仿：甲醇(9:1，v:v，15毫升)中一起攪拌30分鐘；然後，將混合物以三乙醯氧基硼氫化鈉(844毫克，3.0當量)處理，並在室溫下激烈攪拌30分鐘。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5毫升)使反應淬滅，且將混合物於室溫下攪拌5分鐘。分離有機相，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在減壓下蒸發。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(以DCM中之0-12% (在甲醇中之2M氨)溶離)，合併適當溶離份，及在減壓下蒸發，獲得(外消旋)標題化合物之自由態鹼，為淡黃色泡沫物(290毫克，46.8%)。

MS (ES⁺) m/z 453 (MH⁺)。

^1H NMR (CDCl_3) (與同對掌性試樣相同(實例16A與17A)，惟NH之位置除外) 8.00 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.77 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$); 7.18 (1H, s); 6.39 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$); 5.73 (2H, s); 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, $J = 12.5\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$); 4.38 (1H, dd, $J = 12.5\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$); 3.80 (2H, s); 3.13 (1H, dd, $J = 12.9\text{Hz}, 3.5\text{Hz}$); 2.93 (1H, m); 2.70 (1H, dd, $J = 12.9\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$); 2.67 (1H, m); 2.50 (1H, m); 2.33 (1H, dt, $J = 11.4\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$); 2.25 (1H, dt, $J = 11.4\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$); 1.85 (2H, m); (NH, 在HOD吸收峰下, 於1.70下); 1.36 (2H, m)。

使自由態鹼(290毫克)溶於DCM (5毫升)中，並以一當量在乙醚中之1M HCl處理。在減壓下蒸發溶劑，獲得標題化合物，為淡黃色非晶質固體(281毫克)。

MS (ES+) m/z 453 (MH^+)。

實例16B (2R)-2-({4-([1,3] 氧硫伍圈 [5,4-c] 吡啶-6-基甲基)胺基}-1-六氫吡啶基)甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮苯甲酸鹽與

實例17B (2S)-2-({4-([1,3] 氧硫伍圈 [5,4-c] 吡啶-6-基甲基)胺基}-1-六氫吡啶基)甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮苯甲酸鹽

藉由預備之對掌性HPLC (使用 21 x 250 毫米，Chiralpak IA (5微米)預備管柱)，以1:1乙腈(含有0.1%異丙胺)與乙腈(含有0.1% TFA)作為流動相，將200毫克外消旋2-({4-([1,3] 氧硫伍圈 [5,4-c] 吡啶-6-基甲基)胺基}-1-六氫

吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二
酮鹽酸鹽解析成其兩種對掌異構物。

(2R)-2-({4-([1,3]氧硫伍圓[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-
六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘
-3,8-二酮(經溶離之第一種成分)：(81毫克)。

旋光： $\{\alpha\}_D$ ，在23.9°C下 = -85.58°(C=0.798，在MeOH中)
MS (ES+) m/z 302 (MH⁺)。

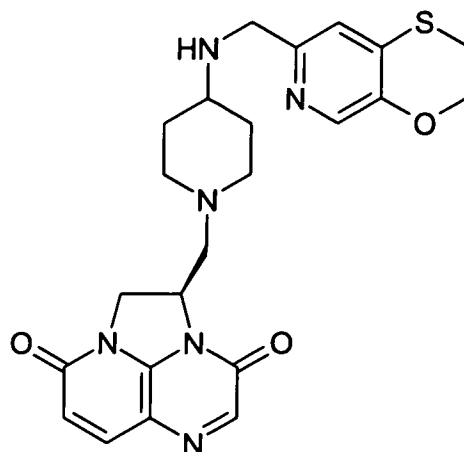
使自由態鹼溶於甲醇中，並以苯甲酸(1當量)處理。在
減壓下蒸發溶劑，獲得產物(實例16B)，為苯甲酸鹽。

(2S)-2-({4-([1,3]氧硫伍圓[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-
六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘
-3,8-二酮(經溶離之第二種成分)：(76毫克)。

旋光： $\{\alpha\}_D$ ，在23.9°C下 = +84.9°(C=0.798，在MeOH中)
MS (ES+) m/z 302 (MH⁺)。

使自由態鹼溶於甲醇中，並以苯甲酸(1當量)處理。在
減壓下蒸發溶劑，獲得產物(實例17B)，為苯甲酸鹽。

實例19A (2R)-2-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸圓烯[2,3-c]吡
啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-
2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



於室溫下，將(2R)-2[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(關於製備，參閱實例16A(j)) (600毫克，1.991毫莫耳)、2,3-二氫[1,4]氧硫陸圓烯 [2,3-c] 吡啶 -7- 羧甲 醛 (關於合成，參閱WO2004058144，實例60) (325毫克，0.900當量)及20微升醋酸在氯仿：甲醇(9:1，v:v，30毫升)中攪拌2小時；然後，將混合物以三乙醯氧基硼氫化鈉(1.266克，3.0當量)處理，並在室溫下激烈攪拌30分鐘。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(6毫升)使混合物淬滅。添加DCM (60毫升)，且持續激烈攪拌10分鐘，接著分離液相(疏水性玻料)。在減壓下蒸發有機相，並使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(以DCM中之0-12% (在MeOH中之2M NH₃)溶離)。合併適當溶離份，並在減壓下蒸發，及在真空下乾燥過夜，獲得標題化合物之自由態鹼，為淡黃色非晶質固體(658毫克)。

MS (ES+) m/z 467 (MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65- 2.75 (2H, m), 2.90-2.95 (1H, m), 3.10-3.20

(3H, m), 3.75 (2H, s), 4.35-4.45 (3H, m), 4.50-4.60 (1H, dd), 5.00-5.10 (1H, m), 6.40 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.85 (1H, s), 8.05 (1H, s)。

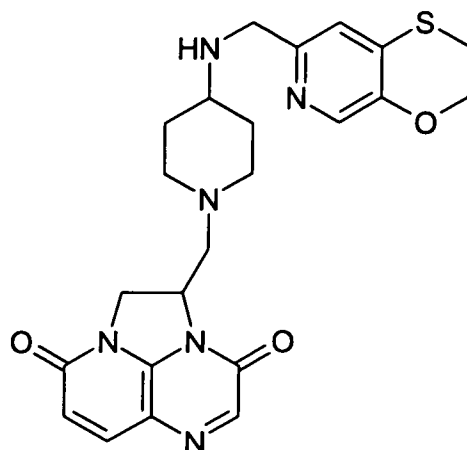
使自由態鹼(650毫克，1.393毫莫耳)懸浮於無水DCM (10毫升)中，並添加氯化氫在乙醚中之1M溶液(1393微升，1.000當量)。使系統保持密封，及振盪1分鐘，接著於減壓下移除溶劑，並使殘留物在真空下乾燥，獲得標題化合物，為非晶質黃色固體(682毫克)。

實例20 2-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽

實例19B (2R)-2-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫茚烯萘-3,8-二酮三氟醋酸鹽

及

實例21 (2S)-2-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫茚烯萘-3,8-二酮



於室溫下，將外消旋 2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(關於製備，參閱實例 16A(j)) (360 毫克，1.195 毫莫耳)與 2,3-二氫 [1,4] 氧硫陸園烯 [2,3-c] 吡啶-7-羧甲醛(關於合成，參閱 WO2004058144，實例 60) (195 毫克，0.9 當量)在氯仿：甲醇(9:1，v:v，15 毫升)中一起攪拌 30 分鐘；然後，將混合物以三乙醯氧基硼氫化鈉(760 毫克，3.0 當量)處理，並在室溫下激烈攪拌 30 分鐘。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5 毫升)使反應淬滅，且將混合物於室溫下攪拌 5 分鐘。分離有機相，以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下蒸發。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(以 DCM 中之 0-12% (在甲醇中之 2M 氨)溶離)，合併適當溶離份，及在減壓下蒸發，獲得標題化合物之自由態鹼，為淡黃色泡沫物(235 毫克，42%)。

NMR 和 LC-MS 係與實例 19A 之產物相同。

使自由態鹼(225 毫克)溶於 DCM (5 毫升)中，並以一當量在乙醚中之 1M HCl 處理。在減壓下蒸發溶劑，獲得標題化合物(實例 20)，為淡黃色非晶質固體(224 毫克)。

MS (ES+) m/z 467 (MH^+)。

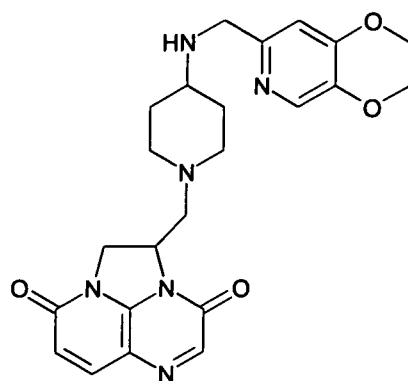
藉由預備之對掌性HPLC (使用21 x 250毫米Chiralpak IA (5微米)預備管柱)，以2:2:1甲醇：乙腈：第三-丁醇(含有0.1異丙胺)作為流動相，將80毫克標題外消旋鹽酸鹽(實例20)解析成其兩種對掌異構物。

5 (2R)-2-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(經溶離之第一種成分)：(31毫克) MS (ES+) m/z 467 (MH⁺)。

10 2R物質為98.7%純度；藉逆相HPLC，於Kromasil 5微米C-18管柱(21毫米x 250毫米)上，以9:1水(+0.1% TFA)與乙腈(+0.1% TFA)溶離(3次操作)，達成進一步純化，獲得二-三氟醋酸鹽(實例19B)。

15 (2S)-2-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(經溶離之第二種成分)：(32毫克)(實例21)。此化合物之立體化學係藉由小分子x-射線結晶學測定。MS (ES+) m/z 467 (MH⁺)。

20 實例22 2-({4-[(2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



於室溫下，將外消旋 2-[(4-氨基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(關於製備，參閱實例 16A(j)) (50 毫克，0.166 毫莫耳)與 2,3-二氫[1,4]二呋英并[2,3-c]吡啶-7-羧甲醛(關於合成，參閱 WO2004058144，實例 2(c)，或 WO03/087098，實例 19(d)) (28 毫克，1.0 當量)在 9:1 v:v 氯仿：甲醇(2 毫升)中一起攪拌 30 分鐘。接著，將混合物以三乙醯氧基硼氫化鈉(105 毫克，3.0 當量)處理，並激烈攪拌。再攪拌 25 分鐘後，藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(2 毫升)使反應淬滅，以二氯甲烷稀釋，且在室溫下激烈攪拌 20 分鐘。分離有機相(疏水性玻璃料)，及在減壓下蒸發，獲得橘色膠質；將其在矽膠上藉管柱層析純化(以 DCM 中之 0-12% (在 MeOH 中之 2M NH₃)溶離)。合併適當溶離份，及在減壓下蒸發，獲得標題化合物之自由態鹼，為乳黃色非晶質固體(30 毫克，40%)。

MS (ES+) m/z 451 (MH⁺)。

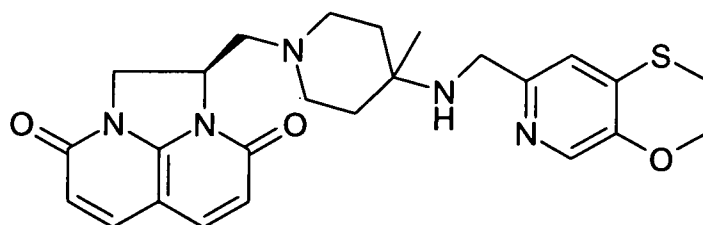
¹H NMR (CD₃OD) δ 7.98 (1H, s)；7.88 (1H, d, J = 9.7Hz)；7.77 (1H, s)；6.94 (1H, s)；6.37 (1H, d, J = 9.7Hz)；5.12 (1H, m)；4.43 (2H, m)；4.35 (2H, m)；4.29 (2H, m)；3.73 (2H, s)；3.07 (1H, m)；3.03 (1H, m)；2.83 (1H, dd, J = 13.2Hz,

8.3Hz); 2.70 (1H, m); 2.44 (1H, m); 2.26 (1H, dt, $J = 11.6\text{Hz}$, 2.4Hz); 2.18 (1H, dt, $J = 11.6\text{Hz}$, 2.4Hz); 1.85 (2H, m); 1.33 (2H, m)。

使自由態鹼溶於DCM (1毫升)中，並以氯化氫在乙醚中之1M溶液(67微升，1.0當量)處理；將容器密封，且在室溫下保持5分鐘，接著於減壓下移除溶劑，獲得標題化合物(20毫克；損失一部分產物，此係由於在蒸發溶劑時噴濺所致)。

MS (ES+) m/z 451 (MH^+)。

實例23 (1R)-1-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸圈烯[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-4-甲基-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮鹽酸鹽



(a) 4-甲基-4-({[(苯基甲基)氧基]羰基}胺基)-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯

將1-{{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-4-甲基-4-六氫吡啶羧酸(12.092克，49.7毫莫耳)在甲苯(300毫升)中之溶液，以三乙胺(13.85毫升，99毫莫耳)，接著以疊氮化二苯基磷醯(21.42毫升，99毫莫耳)處理，加熱至 90°C ，歷經2小時(發現起泡)，然後以苄醇(10.34毫升，99毫莫耳)處理。接著，

將反應物於90°C下再加熱18小時，然後冷卻，以飽和碳酸氫鈉水溶液(500毫升)處理，分離有機萃液，並以乙醚(200毫升)萃取水溶液，使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，裝管柱(0-50%醋酸乙酯：40-60石油醚，R_f=0.4，在4:1醋酸乙酯：40-60石油醚中)，獲得產物，為透明油(15.473克，89%)。

(b) (4-甲基-4-六氫吡啶基)胺基甲酸苯基甲酯

將4-甲基-4-([[(苯基甲基)氧基]羰基}胺基)-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(15.473克，44.4毫莫耳)在DCM (50毫升)中之溶液，於氫氣及室溫下，以三氟醋酸(50毫升，649毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌0.5小時。接著，使反應混合物蒸發，溶於水(200毫升)中，以乙醚(3 x 200毫升)洗滌。然後，以固體碳酸鉀使水相鹼化，以20%甲醇/DCM (3 x 200毫升)萃取，接著，使有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及蒸發，獲得產物，為黃色油(6.327克，57%)。

MS (ES+) m/z 249 (MH⁺)。

(c) (1-{[(2R)-4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-2-基]甲基}-4-甲基-4-六氫吡啶基)胺基甲酸苯基甲酯

將(1S)-1-(羥甲基)-1,2,5,6-四氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮(關於製備，參閱實例5A(g))(1.494克，6.78毫莫耳)在DCM (50毫升)中之溶液，於0°C及

氫氣下，以三乙胺(1.7毫升，12.20毫莫耳)，接著以氯化甲烷磺醯(0.800毫升，10.27毫莫耳)處理，然後，使其溫熱至室溫，並於室溫下攪拌1小時。接著，將反應混合物以飽和重碳酸鹽水溶液(200毫升)處理，且以DCM (3 x 200毫升)萃取混合物。然後，使合併之有機溶劑脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，獲得粗製甲烷磺酸酯(2.082克，6.987毫莫耳，103%粗產率)。使甲烷磺酸酯溶於無水乙腈(30毫升)中，接著以吡啶(1.097毫升，13.57毫莫耳)與(4-甲基-4-六氫吡啶基)胺基甲酸苯基甲酯(3.164克，12.74毫莫耳)在無水乙腈(20毫升)中之溶液處理，並於迴流(加熱板塊95°C)下加熱6小時。然後蒸發反應混合物，以飽和NaHCO₃水溶液(200毫升)處理，且以DCM (3 x 200毫升)萃取混合物。接著，使合併之有機溶劑脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，獲得粗產物，為橘色固體，然後，使其層析(0-10%甲醇/DCM，R_f = 0.5，在10%甲醇/DCM中)，獲得產物，為黃色固體(1.848克，61%)。

MS (ES⁺) m/z 451 (MH⁺)。

(d) (1R)-1-[(4-胺基-4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2,5,6-四氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮

將(1-{[(2R)-4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-2-基]甲基}-4-甲基-4-六氫吡啶基)胺基甲酸苯基甲酯(1.848克，4.10毫莫耳)在乙醇中之溶液，於室溫及氫氣下，以鈀/碳(10%糊劑)(0.462克，4.34毫莫耳)

(20% w/w)處理，並在1大氣壓之氫下攪拌2小時，經過矽藻土之薄墊片過濾反應混合物，以乙醇(100毫升)溶離。將濾液以鈦/碳(10%糊劑) (0.462克，4.34毫莫耳)處理，且於1大氣壓之氫下攪拌18小時。使反應混合物經過矽藻土之薄墊片過濾，以乙醇(500毫升)溶離，接著蒸發濾液，獲得產物，為黃色固體(1.294克，100%)。

MS (ES+) m/z 317 (MH⁺)。

(e) (1R)-1-[(4-異氰酸基-4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2,5,6-四氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮

將(1R)-1-[(4-胺基-4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2,5,6-四氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮(1.294克，4.09毫莫耳)在DCM (30毫升)中之溶液，於氫氣及室溫下，以三乙胺(0.684毫升，4.91毫莫耳)，接著以二碳酸二-第三-丁酯(1.045毫升，4.50毫莫耳)，及最後以4-二甲胺基吡啶(0.050克，0.409毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌1小時。將反應混合物以碳酸氫鈉水溶液(100毫升)處理，且以DCM (3 x 200毫升)萃取。使合併之離份脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及蒸發，獲得粗產物，為黃色固體，然後，使其層析(0-10%甲醇/DCM，R_f = 0.5，在10%甲醇/DCM中)，獲得產物，為白色固體(561毫克，40%)。

MS (ES+) m/z 343 (MH⁺)。

(f) (1R)-1-[(4-胺基-4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2,5,6-四氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮

將(1R)-1-[(4-異氰酸基-4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2,5,6-四氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮(561毫克, 1.638毫莫耳)在THF (10毫升)與水(10.00毫升)中之溶液, 於室溫下以氫氧化鈉(5毫升, 10.00毫莫耳)處理, 且在室溫下攪拌1小時。然後, 將反應物以濃HCl (5毫升, 12M)處理, 並於室溫下攪拌18小時, 接著蒸發。將所形成之固體以甲醇(20毫升)處理, 然後自固體傾析溶劑, 及蒸發, 獲得產物, 為不純綠色固體(687毫克, 108%)。MS (ES+) m/z 317 (MH⁺)。

(g) N-(1-{[(2R)-4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-2-基]甲基}-4-甲基-4-六氫吡啶基)-2,2,2-三氟乙醯胺

將(1R)-1-[(4-胺基-4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2,5,6-四氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮(687毫克, 1.765毫莫耳)在DCM (20毫升)與三乙胺(1.476毫升, 10.59毫莫耳)中之溶液, 於0°C及氫氣下, 以三氟醋酸酐(0.299毫升, 2.118毫莫耳)處理, 並在室溫下攪拌1小時。將反應物以飽和碳酸氫鈉(50毫升)處理, 且以DCM (3 x 100毫升)萃取。然後, 使合併之有機溶劑脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 蒸發, 獲得粗產物, 為橘色固體, 接著, 使其層析(0-10%甲醇/DCM, R_f = 0.4, 在10%甲醇/DCM中), 獲得

產物，為不純黃色固體(375毫克，52%)。

MS (ES+) m/z 413 (MH⁺)。

(h) N-(1-{[(1R)-4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基]甲基}-4-甲基-4-六氫吡啶基)-
2,2,2-三氟乙醯胺

將 N-(1-{[(2R)-4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪
唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-2-基]甲基}-4-甲基-4-六氫吡啶
基)-2,2,2-三氟乙醯胺(375毫克，0.909毫莫耳)在1,4-二氧陸
園(20毫升)中之溶液，於室溫下以DDQ (248毫克，1.091毫
莫耳)處理，接著在80°C下加熱1小時。然後，使反應物冷
卻至室溫。將反應混合物以飽和K₂CO₃水溶液(5%，100毫
升)，接著以DCM (100毫升)處理，並經過矽藻土過濾混合
物。分離有機離份，且以DCM (2 x 100毫升)萃取水層。然
後，使合併之有機溶劑脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及蒸發，
獲得粗產物，為黃色油。於矽膠上層析(0-10%甲醇：DCM，
R_f = 0.4，在10% MeOH/DCM中)，獲得產物，為透明油(171
毫克，46%)。

MS (ES+) m/z 411 (MH⁺)。

(i) (1R)-1-[(4-胺基-4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫
-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮

將 N-(1-{[(1R)-4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基]甲基}-4-甲基-4-六氫吡啶

基)-2,2,2-三氟乙醯胺(171毫克, 0.417毫莫耳)以碳酸鉀之7%溶液(450毫克, 在2毫升水/5毫升甲醇中)處理, 並於室溫下攪拌2小時, 然後在70°C下18小時, 接著蒸發, 且溶於5% MeOH/DCM (100毫升)中, 過濾, 及藉SCX純化(5克, 以MeOH, 然後以0.5M NH₃/MeOH, 接著以2M NH₃/MeOH溶離)。接著蒸發含有產物之溶離份, 獲得產物, 為粉紅色固體(60毫克, 46%)。

MS (ES+) m/z 315 (MH⁺)。

(j) 標題化合物

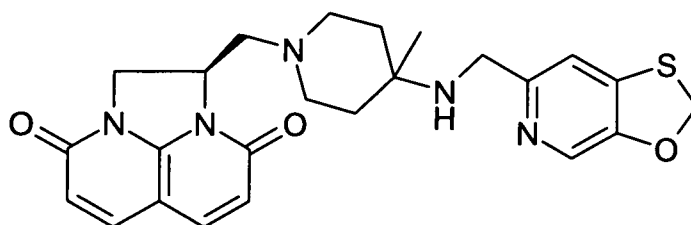
將(1R)-1-[(4-胺基-4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮(34毫克, 0.108毫莫耳)在氯仿(2毫升)與甲醇(0.1毫升)中之懸浮液, 於室溫及氬氣下, 以2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-羧甲醛(19.60毫克, 0.108毫莫耳)(關於合成, 參閱WO2004058144, 實例60)處理, 並攪拌2小時。然後, 將溶液以三乙醯氧基硼氫化鈉(68.8毫克, 0.324毫莫耳)處理, 且在室溫下攪拌0.5小時。接著, 將反應物以飽和NaHCO₃水溶液(20毫升)處理, 並以20%甲醇/DCM (3 x 100毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 蒸發, 及層析(0-20%甲醇/DCM, R_f = 0.4, 在15%甲醇/DCM中), 獲得標題化合物之自由態鹼, 為淡褐色固體(32毫克, 0.067毫莫耳, 62%)。

MS (ES+) m/z 517 (MH⁺)。

δ H (CDCl₃, 250MHz) 1.14 (3H, s), 1.42-1.70 (4H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.50-2.82 (4H, m), 3.05-3.22 (3H, m), 3.68 (2H, s), 4.28- 4.48 (3H, m), 4.51-4.63 (1H, m), 4.96-5.11 (1H, m), 6.20-6.35 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 8.00 (1H, s)。

將DCM/MeOH 2:1 (10毫升)中之自由態鹼以乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題單-鹽酸鹽，為白色固體(34毫克)。

實例24 (1R)-1-({4-甲基-4-[[[1,3]氧硫伍圓[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮鹽酸鹽



將(1R)-1-[(4-胺基-4-甲基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮(26毫克，0.083毫莫耳)(關於製備，參閱實例23(i))在氯仿(2毫升)與甲醇(0.1毫升)中之懸浮液，於室溫及氫氣下，以[1,3]氧硫伍圓[5,4-c]吡啶-6-羧甲醛(13.83毫克，0.083毫莫耳)(關於合成，參閱WO2004 058144，實例61)處理，並在室溫下攪拌2小時。然後，將溶液以三乙醯氧基硼氫化鈉(52.6毫克，0.248毫莫耳)處理，且於室溫下攪拌0.5小時。接著，將反

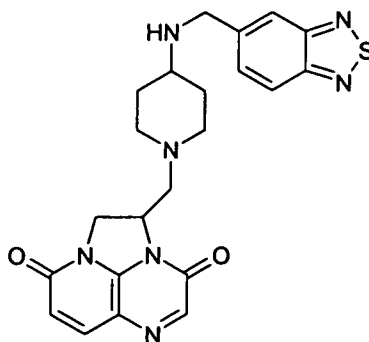
應物以飽和NaHCO₃水溶液(10毫升)處理，且以20%甲醇/DCM (3 x 50毫升)萃取。使合併之有機離份脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，及層析(0-20%甲醇/DCM, R_f = 0.3, 在15%甲醇/DCM中)，獲得標題化合物之自由態鹼，為黃色固體(29毫克，75%)。

MS (ES⁺) m/z 466 (MH⁺)。

δ H (CDCl₃, 250MHz) 1.14 (3H, s), 1.40-1.71 (4H, m), 2.30-2.46 (1H, m), 2.51-2.82 (4H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 3.73 (2H, s), 4.28- 4.42 (1H, m), 4.51-4.65 (1H, m), 4.92-5.09 (1H, m), 5.72 (2H, s), 6.20-6.34 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.50-7.51 (2H, m), 7.98 (1H, s)。

將DCM/MeOH 2:1 (5毫升)中之自由態鹼以乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題單鹽酸鹽。

實例25 (2R)-2-({4-[(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮鹽酸鹽



將(2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮(50毫克，0.166毫莫

耳) (關於製備，參閱實例16(j))與2,1,3-苯并噻二唑-5-羧甲
醛(25毫克，0.918當量)在9:1 v:v氯仿：甲醇(1毫升)中攪拌
2.5小時。接著以一份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(105毫克，
3.000當量)，並將混合物在室溫下激烈攪拌30分鐘。然後
5 添加飽和碳酸氫鈉水溶液(0.5毫升)，接著為二氯甲烷(10
毫升)，且將混合物於室溫下激烈攪拌10分鐘，並分離液相
(疏水性玻料)。在減壓下蒸發有機相，且使粗產物於矽膠
上藉管柱層析純化(以DCM中之0-12% (在MeOH中之2M
NH₃)溶離)。合併適當溶離份，及在減壓下蒸發，獲得標題
10 化合物之自由態鹼，為黃色固體(41毫克)。

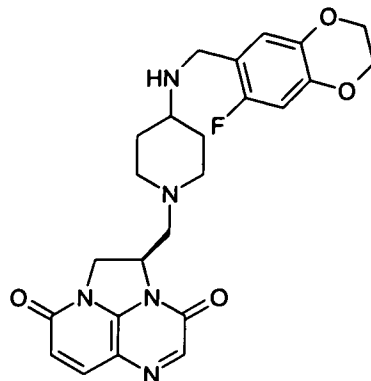
MS (ES+) m/z 450 (MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.95 (1H, d, J = 9.0Hz); 7.90 (1H, s);
7.83 (1H, s); 7.77 (1H, d, J = 9.7Hz); 7.61 (1H, dd, J = 9.2Hz,
1.8Hz); 6.39 (1H, d, J = 9.7Hz); 5.03 (1H, m); 4.56 (1H, dd,
15 J = 12.5Hz, 4.6Hz); 4.39 (1H, dd, J = 12.5Hz, 9.2Hz); 3.98
(2H, s); 3.14 (1H, dd, J = 13.2Hz, 3.5Hz); 2.94 (1H, 寬廣
m); 2.69 (2H, m); 2.56 (1H, m); 2.34 (1H, dt, J = 11.4Hz,
2.6Hz); 2.25 (1H, dt, J = 11.4Hz, 2.6Hz); 1.89 (2H, m);
(NH, 於HOD吸收峰下，在1.48下); 1.37 (2H, m)。

20 使自由態鹼(35毫克，0.078毫莫耳)溶於DCM (1毫升)
中，並添加乙醚中之氯化氫(1.0M) (78微升，1.0當量)。將
系統密封，並在室溫下振盪1分鐘，接著於減壓下移除溶
劑，獲得標題化合物，為黃色固體(38毫克)。

MS (ES+) m/z 450 (MH⁺)。

實例26 (2R)-2-[(4-{[(7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二𫏓英-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



將 (2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(50毫克, 0.166毫莫耳)(關於製備, 參閱實例16(j))與7-氟基-2,3-二氫-苯并[1,4]二𫏓英-6-羧醛(28毫克, 0.926當量)(關於合成, 參閱 WO2002056882, 實例23(a))在9:1 v:v氯仿: 甲醇(1毫升)中攪拌2.5小時。接著以一份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(105毫克, 3.000當量), 並將混合物在室溫下激烈攪拌30分鐘。然後添加飽和碳酸氫鈉水溶液(0.5毫升), 接著為二氯甲烷(10毫升), 且將混合物在室溫下激烈攪拌10分鐘, 並分離液相(疏水性玻料)。在減壓下蒸發有機相, 且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(以DCM中之0-12% (在MeOH中之2M NH₃)溶離)。合併適當溶離份, 及在減壓下蒸發, 獲得標題化合物之自由態鹼, 為白色固體(48毫克)。

MS (ES⁺) m/z 468 (MH⁺)。

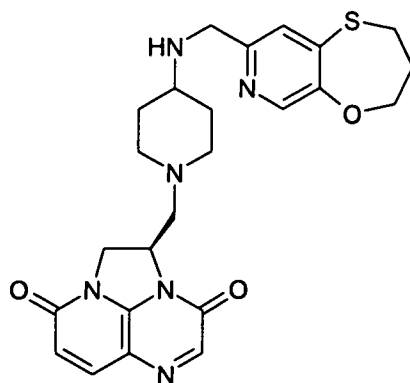
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.82 (1H, s); 7.76 (1H, d, J = 9.7Hz); 6.79 (1H, d, J = 7.2Hz); 6.57 (1H, d, J = 10.5Hz); 6.38 (1H,

d, $J = 9.7\text{Hz}$) ; 5.03 (1H, m) ; 4.54 (1H, dd, $J = 12.5\text{Hz}$, 4.4Hz) ; 4.38 (1H, dd, $J = 12.5\text{Hz}$, 9.4Hz) ; 4.23 (4H, m) ; 3.71 (2H, s) ; 3.12 (1H, dd, $J = 12.9\text{Hz}$, 3.3Hz) ; 2.92 (1H, m) ; 2.68 (2H, m) ; 2.68 (2H, m) ; 2.47 (1H, m) ; 2.33 (1H, dt, $J = 11.4\text{Hz}$, 2.6Hz) ; 2.24 (1H, dt, $J = 11.4\text{Hz}$, 2.6Hz) ; 1.83 (2H, m) ; (NH, 於HOD吸收峰下, 在1.50下) ; 1.33 (2H, m)。

使自由態鹼(48毫克, 0.103毫莫耳)溶於DCM (1毫升) 中, 並添加乙醚中之氯化氫(1.0M) (103微升, 1.0當量)。將系統密封, 及在室溫下振盪1分鐘, 接著於減壓下移除溶劑, 獲得標題化合物, 為黃色固體(55毫克)。

MS (ES+) m/z 468 (MH^+)。

實例27 (2R)-2-({4-[(3,4-二氫-2H-[1,4]氧硫七園烯并[2,3-c]吡啶-8-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮鹽酸鹽



將(2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮(50毫克, 0.166毫莫耳)(關於製備, 參閱實例16(j))與3,4-二氫-2H-[1,4]氧硫七園烯并[2,3-c]吡啶-8-羧甲醛(29毫克, 0.895當量)(可類似

2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-羧甲醛之合成(WO2004058144, 實例60), 但以二溴丙烷置換二溴乙烷而製成), 在9:1 v:v氯仿: 甲醇(1毫升)中攪拌2.5小時。接著以一份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(105毫克, 3.000當量), 並將混合物在室溫下激烈攪拌30分鐘。然後添加飽和碳酸氫鈉水溶液(0.5毫升), 接著為二氯甲烷(10毫升), 且將混合物於室溫下激烈攪拌10分鐘, 並分離液相(疏水性玻料)。在減壓下蒸發有機相, 且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(以DCM中之0-12% (在MeOH中之2M NH₃)溶離)。合併適當溶離份, 及在減壓下蒸發, 獲得標題化合物之自由態鹼, 為淡黃色固體(65毫克)。

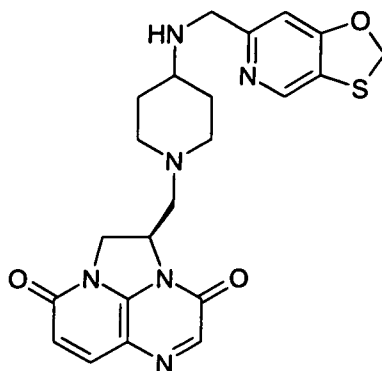
MS (ES+) m/z 481 (MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.12 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.76 (1H, d, J = 9.7Hz); 7.17 (1H, s); 6.38 (1H, d, J = 9.7Hz); 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, J = 12.5Hz, 4.5Hz); 4.37 (3H, m); 3.79 (2H, s); 3.13 (3H, m); 2.94 (1H, m); 2.69 (2H, m); 2.52 (1H, m); 2.30 (4H, m); 1.86 (3H, m); 1.37 (2H, m)。

使自由態鹼(60毫克, 0.125毫莫耳)懸浮於無水DCM(1毫升)中, 並添加氯化氫在乙醚中之1M溶液(125微升, 1.000當量)。使系統保持密封, 及振盪1分鐘, 接著於減壓下移除溶劑, 且使殘留物在真空管線上乾燥, 獲得標題化合物, 為非晶質黃色固體(64毫克)。

MS (ES+) m/z 481 (MH⁺)。

實例28 (2R)-2-({4-[(1,3]氧硫伍園[4,5-c]吡啶-6-基甲基)胺基}-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮鹽酸鹽



(a) [1,3]氧硫伍園[4,5-c]吡啶-6-羧甲醛

標題化合物係以下述方式製成：(i) [5-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)-4-側氧基-1,4-二氫-2-吡啶基]醋酸甲酯 (關於合成，參閱WO2004058144，實例60(c))以三苯基膦、偶氮二羧酸二異丙酯及苄醇之處理，獲得{5-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)-4-[(苯基甲基)氧基]-2-吡啶基}醋酸甲酯；(ii) {5-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)-4-[(苯基甲基)氧基]-2-吡啶基}醋酸甲酯以三氟醋酸與三乙基矽烷之處理，獲得{5-羥基-4-[(苯基甲基)氧基]-2-吡啶基}醋酸甲酯三氟醋酸鹽；(iii) {5-羥基-4-[(苯基甲基)氧基]-2-吡啶基}醋酸甲酯三氟醋酸鹽以1,1,1-三氟-N-苯基-N-[(三氟甲基)磺醯基]甲烷磺醯胺與三乙胺之處理，獲得(4-[(苯基甲基)氧基]-5-[(三氟甲基)磺醯基]氧基)-2-吡啶基醋酸甲酯；(iv) (4-[(苯基甲基)氧基]-5-[(三氟甲基)磺醯基]氧基)-2-吡啶基醋酸甲酯以(R)-(+)-2,2雙(二苯基膦基)-1,1-聯苯、醋酸鈹及2-甲基-2-丙烷硫醇化鈉之處理，獲得{5-[(1,1-二甲基

乙基)硫基]-4-[(苯基甲基)氧基]-2-吡啶基}醋酸甲酯；(v)
{5-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-4-[(苯基甲基)氧基]-2-吡啶基}
醋酸甲酯於1大氣壓之氫下以鈀/碳之處理，獲得{5-[(1,1-
二甲基乙基)硫基]-4-側氧基-1,4-二氫-2-吡啶基}醋酸甲
酯；(vi) {5-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-4-側氧基-1,4-二氫-2-
吡啶基}醋酸甲酯以濃鹽酸之處理，獲得2-(羥甲基)-5-巰基
-4(1H)-吡啶酮；(vii) 2-(羥甲基)-5-巰基-4(1H)-吡啶酮以碳
酸鉀與二溴甲烷之處理，獲得[1,3]氧硫伍圓[4,5-c]吡啶-6-
基甲醇，及(viii) [1,3]氧硫伍圓[4,5-c]吡啶-6-基甲醇以二氧
化錳之處理，獲得標題化合物。

(b) 標題化合物

將(2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫
-3H,8H- 2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(50毫克，0.166毫莫
耳)(關於製備，參閱實例16(j))與[1,3]氧硫伍圓[4,5-c]吡啶
-6-羧甲醛(25毫克，0.901當量)於9:1 v:v氯仿：甲醇(1毫升)
中攪拌2.5小時。接著以一份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(105
毫克，3.000當量)，並將混合物在室溫下激烈攪拌30分鐘。
然後添加飽和碳酸氫鈉水溶液(0.5毫升)，接著為二氯甲烷
(10毫升)，且將混合物於室溫下激烈攪拌10分鐘，並分離
液相(疏水性玻料)。在減壓下蒸發有機相，且使粗產物於
矽膠上藉管柱層析純化(以DCM中之0-12% (在MeOH中之
2M NH₃)溶離)。合併適當溶離份，及在減壓下蒸發，獲得
標題化合物之自由態鹼，為淡黃色非晶質固體(48毫克)。

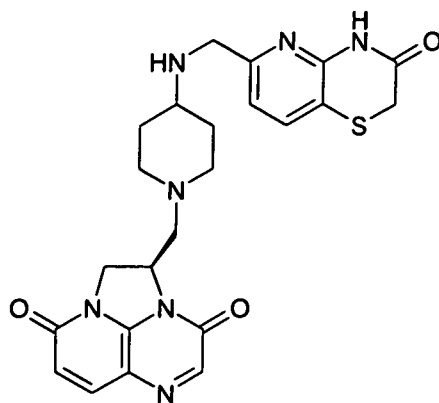
^1H NMR (CDCl_3) δ 8.22 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.76 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$); 6.80 (1H, s); 6.38 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$); 5.77 (2H, s); 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, $J = 12.5\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$); 4.38 (1H, dd, $J = 12.5\text{Hz}, 9.4\text{Hz}$); 3.81 (2H, s); 3.13 (1H, dd, $J = 13.0\text{Hz}, 3.5\text{Hz}$); 2.93 (1H, m); 2.68 (2H, m); 2.49 (1H, m); 2.33 (1H, dt, $J = 11.4\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$); 2.24 (1H, dt, $J = 11.4\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$); 1.84 (3H, m); (NH, 於HOD吸收峰下, 在1.66下); 1.34 (2H, m)。

MS (ES+) m/z 453 (MH^+)。

使標題化合物之自由態鹼(48毫克, 0.106毫莫耳)懸浮於無水DCM (1毫升)中, 並添加氯化氫在乙醚中之1M溶液(106微升, 1.000當量)。使系統保持密封, 及振盪1分鐘, 接著在減壓下移除溶劑, 並使殘留物於真空管線上乾燥, 獲得標題化合物, 為非晶質黃色固體(48毫克)。

MS (ES+) m/z 453 (MH^+)。

實例29 (2R)-2-[(4-{[(3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吡-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



將 (2R)-2-[(4-氨基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(50毫克, 0.166毫莫耳)(關於製備, 參閱實例16(j))與3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吡-6-羧醛(29毫克, 0.90當量)(關於合成, 參閱WO2003087098, 實例301(d)), 於9:1氯仿: 甲醇(1毫升)中, 在室溫下攪拌3小時, 接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(105毫克, 3.00當量)。將混合物於室溫下再攪拌30分鐘, 然後添加飽和碳酸氫鈉水溶液(0.5毫升), 並以DCM(10毫升)稀釋有機相。將混合物激烈攪拌10分鐘, 接著分離有機相(疏水性玻料), 及在減壓下蒸發。使殘留物溶於DCM(約3毫升)+1滴MeOH中, 並於矽膠上藉管柱層析純化(以DCM中之0-12%(在MeOH中之2M NH₃)溶離)。合併適當溶離份, 並蒸發, 獲得標題化合物之自由態鹼, 為黃色非晶質固體。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.58 (1H, 寬廣s); 7.83 (1H, s); 7.77 (1H, d, J = 9.7Hz); 7.57 (1H, d, J = 7.8Hz); 6.97 (1H, d, J = 7.8Hz); 6.38 (1H, d, J = 9.7Hz); 5.04 (1H, m); 4.55 (1H, dd, J = 12.5Hz, 4.5Hz); 4.38 (1H, dd, J = 12.5Hz, 9.7Hz); 3.82

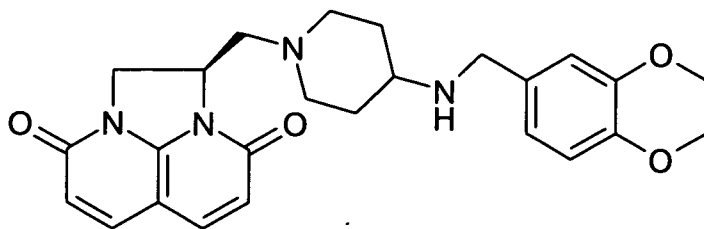
(2H, s); 3.47 (2H, s); 3.14 (1H, dd, $J = 13.0\text{Hz}, 3.5\text{Hz}$); 2.94 (1H, m); 2.69 (2H, m); 2.51 (1H, m); 2.33 (1H, dt, $J = 11.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$); 2.25 (1H, dt, $J = 11.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$); (NH, 於 HOD 吸收峰下, 在 2.06 下); 1.85 (2H, m); 1.37 (2H, m)。
 5 MS (ES+) m/z 480 (MH^+)。

使標題化合物之自由態鹼(43毫克, 0.090毫莫耳)溶於 DCM (2毫升)中, 並添加氯化氫在乙醚中之1M溶液。使系統保持密封, 及振盪1分鐘, 接著在減壓下移除溶劑, 且使殘留物於真空管線上乾燥, 獲得標題化合物, 為非晶質黃色固體(38毫克)。

10 MS (ES+) m/z 480 (MH^+)。

移除溶劑, 且使固體在乾燥器(P_2O_5)中乾燥過夜, 獲得產物, 為白色固體(51毫克, LCMS和NMR係與產物一致)。

15 實例30 (1R)-1-({4-[(2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮鹽酸鹽



20 將 (1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於

製備，參閱實例5A(j)) (60毫克，0.161毫莫耳)在氯仿(2毫升)與甲醇(0.100毫升)中之懸浮液，於室溫及氫氣下，以三乙胺(0.067毫升，0.482毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌15小時。然後，將溶液以2,3-二氫-1,4-苯并二呋英-6-羧甲醛(市購可得) (23.75毫克，0.145毫莫耳)處理，且再攪拌30分鐘。然後，將溶液以三乙醯氧基硼氫化鈉(102毫克，0.482毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌30分鐘，30分鐘後，LC-MS顯示一部分起始物質存在，添加更多三乙醯氧基硼氫化鈉(19毫克)，將反應物攪拌15分鐘。接著，將其以飽和NaHCO₃水溶液(10毫升)處理，且以20%甲醇/DCM (3 x 25毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，及層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得標題化合物，為自由態鹼(48毫克，67%)，為黃色膠質。

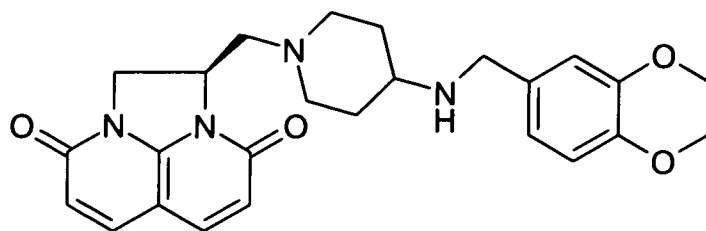
¹H NMR δ H CDCl₃, (250MHz) 1.28-1.51 (m, 2H), 1.75-1.99 (m, 2H), 2.13-2.38 (m, 2H), 2.41-2.80 (m, 3H), 2.90-3.15 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 4.31-4.42 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.90- 5.08 (m, 1H), 6.20-6.32 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.42- 7.53 (m, 2H)。

MS (ES+) m/z 449 (MH⁺)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量DCM中，以一當量在乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題化合物，為單-HCl鹽(44毫克，53%)。LCMS係與產物一致。

實例31 (1R)-1-[(4-[(8-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二呋英

-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮鹽酸鹽

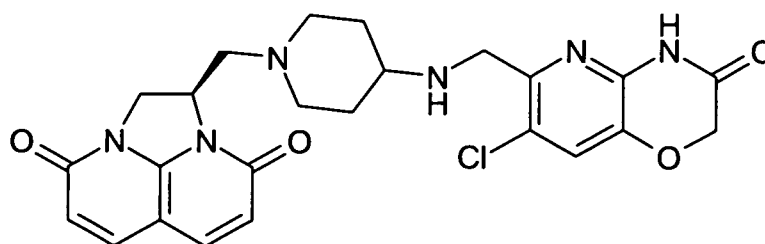


將(1R)-1-({4-[(1,2,3-苯并噻二唑-5-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例5A(j)) (50毫克，0.134毫莫耳)在氯仿(2毫升)與甲醇(0.100毫升)中之懸浮液，於室溫及氬氣下，以三乙胺(0.056毫升，0.402毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌15分鐘。然後，將溶液以8-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-羧甲醛(關於合成，參閱WO2007122258，實例8(b)) (21.96毫克，0.121毫莫耳)處理，且再攪拌30分鐘。將溶液以三乙醯氧基硼氫化鈉(85毫克，0.402毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌30分鐘，於30分鐘後，LCMS顯示仍有起始物質與產物之亞胺。故添加更多三乙醯氧基硼氫化鈉(40毫克)，將反應物再攪拌30分鐘。於此段時間後，LCMS顯示反應已完成。然後，將反應物以飽和NaHCO₃水溶液(10毫升)處理，且以20%甲醇/DCM (3 x 25毫升)萃取。使合併之有機離份脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，及層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得標題化合物之自由態鹼(6毫克，9.6%)，為淡黃色固體，與一部分粗產物(15毫克，24%)，為不純淡黃色固體，將其使

用 SCX 管柱純化，獲得更多相同標題化合物，自由態鹼。
 ^1H NMR δ H CDCl_3 , (250MHz) 1.15-1.50 (m, 2H), 1.70-2.10 (m, 2H), 2.15-2.39 (m, 2H), 2.41-2.58 (m, 1H), 2.60-2.74 (2H, m), 2.85-3.11 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.69 (s, 2H),
 4.22-4.45 (m, 5H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.90-5.09 (m, 1H),
 6.20-6.35 (m, 2H), 6.60-6.72 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 2H)。
 MS (ES+) m/z 467 (MH^+)。

接著，將標題化合物之自由態鹼以一當量在乙醚中之 1M HCl 處理，獲得標題化合物，為單鹽酸鹽 (16.7 毫克，27.5%)。LCMS 係與產物一致。

實例 32 (1R)-1-[(4-{[(7-氯基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并 [3,2-b][1,4] 嘧啶-6-基) 甲基] 胺基}-1-六氫吡啶基) 甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并 [1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮二鹽酸鹽



於 10 毫升圓底燒瓶中，將 (1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基) 甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并 [1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮 (關於製備，參閱實例 5A(j)) (80 毫克，0.266 毫莫耳)、7-氯基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并 [3,2-b][1,4] 嘧啶-6-羧甲醛 (關於合成，參閱 WO2003064421，實例 15(c)) (62.3 毫

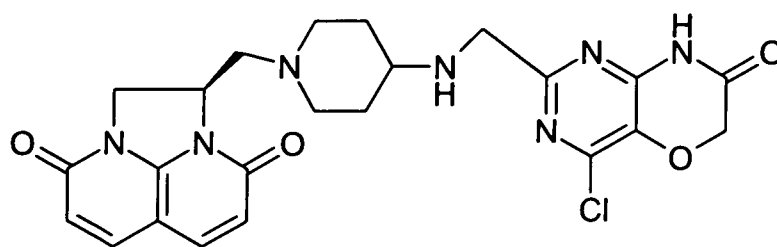
克，0.293毫莫耳)及碳酸氫鈉(100毫克，1.190毫莫耳)在 DCM (4毫升)與甲醇(1毫升)中合併，獲得褐色溶液。添加硫酸鈉(200毫克，1.408毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌過夜。15小時後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(113毫克，0.533毫莫耳)，且將反應物在25°C及氮氣下攪拌4小時。使反應混合物吸附至矽膠上，並使用0-10% MeOH/DCM (1% NH₄OH)純化。產物之LCMS和¹H NMR係與標題化合物一致，為自由態鹼。

¹H NMR δ H D-4 MeOH, (400MHz) 1.24-1.45 (m, 2H), 1.79-1.96 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.87-3.09 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.42-4.51 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.07-5.15 (m, 1H), 6.26-6.35 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H)。

MS (ES+) m/z 497/499 (MH⁺)。

使標題化合物之自由態鹼溶於10% MeOH/DCM中，並以1N HCl處理，以形成標題化合物，為二HCl鹽(55毫克，36.2%)。

實例33 (1R)-1-[(4-{[(4-氯基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-嘓啶并[5,4-b][1,4]喹啉-2-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮

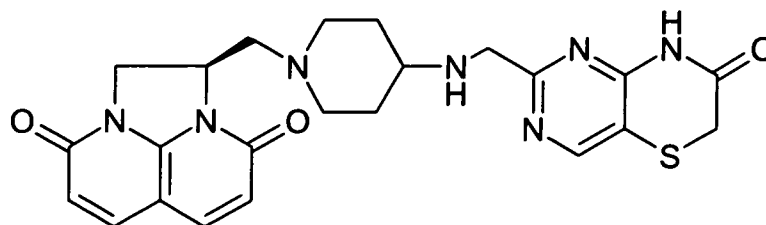


於10毫升圓底燒瓶中，將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-萘啶-4,9-二酮(關於製備，參閱實例5A(j)) (60毫克，0.178毫莫耳)、4-氯基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-嘓啶并[5,4-b][1,4]喹啉-2-羧
 5 甲醛(關於合成，參閱WO2008009700，實例124(g)) (38毫克，0.178毫莫耳)及碳酸氫鈉(150毫克，1.78毫莫耳)在DCM (5毫升)與甲醇(1毫升)中合併，獲得褐色溶液。添加硫酸鈉(200毫克，1.408毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌過夜。
 10 15小時後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(113毫克，0.533毫莫耳)，且將反應物於25℃及氮氣下攪拌4小時。使反應混合物吸附至矽膠上，並使用0-20% MeOH/DCM (1% NH₄OH) 純化，獲得標題化合物(4毫克，橘色固體，4.51%)。

¹H NMR δ H CDCl₃, (250MHz) 1.28-1.51 (m, 2H), 1.75-1.99 (m, 2H), 2.13-2.38 (m, 2H), 2.41-2.80 (m, 3H), 2.90-3.15 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.31-4.42 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.90- 5.08 (m, 1H), 6.25-6.32 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H)。
 15 MS (ES+) m/z 498/500 (MH⁺)。

20 實例34 (1R)-1-[(4-{[(7-側氧基-6,7-二氫-1H-嘓啶并[5,4-b][1,4]噻啉-2-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-

二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽



(a) [(2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5-噻啉基)硫基]醋酸乙酯

將5-溴基-2,4(1H,3H)-噻啉二酮(15克，79毫莫耳)與巰基醋酸乙酯(8.58毫升，79毫莫耳)在DMF (200毫升)中之溶液，以四丁基銨氫硫酸鹽(6.67克，19.64毫莫耳)與碳酸鉀(23.88克，173毫莫耳)處理，並於環境溫度下攪拌過夜。過濾溶液，及在減壓下濃縮，產生粗製標題化合物，為黃色油，其係在減壓下起泡。

MS (ES⁺) m/z 231.1 (MH⁺)。

(b) [(2,4-二氯-5-噻啉基)硫基]醋酸乙酯

將[(2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5-噻啉基)硫基]醋酸乙酯(粗製物質) (18.19克，79毫莫耳)在氯化磷醯(100毫升，1073毫莫耳)中之懸浮液，以二甲苯胺(2.500毫升，19.72毫莫耳)處理，且將反應物加熱至迴流，並攪拌2小時。使溶液冷卻至室溫，且慢慢傾倒至冰上，以使過量氯化磷醯淬滅。一旦使反應淬滅，即以CH₂Cl₂萃取(3x)水層。合併有機層，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。將粗製物質使用0-50% EtOAc/己烷之梯度液層析。產物係被分離成暗黃色油。

¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.22 (t, J = 7.07Hz, 3H)

3.71 (s, 2H) 4.15 (d, $J = 7.33\text{Hz}$, 1H) 8.53 (s, 1H)。

(c) [(4-胺基-2-氯基-5-嘧啶基)硫基]醋酸乙酯

於耐壓管中，將[(2,4-二氯-5-嘧啶基)硫基]醋酸乙酯
(2.0克，7.49毫莫耳)在DMF (75毫升)中之溶液，以異丙醇
中之氯(7.49毫升，14.97毫莫耳)處理。將管件加蓋，並將
反應物於環境溫度下攪拌。於完成時，使溶液在減壓下濃
縮，且泵送，以移除任何殘留DMF。將粗製物質使用0-10%
丙酮/氯仿之梯度液層析。產物係含有少量經環化物質(其
為下一步驟之產物)。產物係被單離成淡黃色固體。

MS (ES+) m/z 248.0 (MH^+)。

(d) 2-氯基-1H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻吡-7(6H)-酮

將[(4-胺基-2-氯基-5-嘧啶基)硫基]醋酸乙酯(0.786
克，3.17毫莫耳)在乙醇(50毫升)中之懸浮液加熱至70°C。
添加碳酸鉍(1.034克，3.17毫莫耳)，並將溶液再加熱5分
鐘。白色固體幾乎立即自溶液沉澱析出。在減壓下濃縮溶
液。使殘留物溶於水中，並以1N HCl達到pH = 5。將水層
以 CH_2Cl_2 萃取(2x)。合併有機層，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過
濾，及在減壓下濃縮，產生淡黃色固體。

MS (ES+) m/z 202.0 (MH^+)。

(e) 2-乙烯基-1H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻吡-7(6H)-酮

於微波小玻瓶中，將2-氯基-1H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻

5 吡-7(6H)-酮(0.639克, 3.17毫莫耳)以三丁基乙基錫(1.388
毫升, 4.76毫莫耳)與肆(三苯膦)鈀(0) (0.293克, 0.254毫莫
耳)在1,4-二氧陸園(4毫升)與甲苯(4毫升)中處理。將反應物
於微波中在140°C下加熱20分鐘。以EtOAc稀釋溶液, 並以
10 飽和NaHCO₃溶液洗滌。將水層以EtOAc萃取(2x)。合併有
機溶液, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮。將
粗製物質使用0-60% CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/ MeOH/NH₄OH)
(90:10:1)之梯度液層析, 產物係被單離成所要之產物與三
苯膦之混合物。藉由研製獲得純物質, 且以乙醚洗滌。產
物係被單離成橘色固體。

MS (ES+) m/z 194.0 (MH⁺)。

(f) 7-側氧基-6,7-二氫-1H-嘓啖并[5,4-b][1,4]噻吡-2-羧甲
醛

15 使2-乙基-1H-嘓啖并[5,4-b][1,4]噻吡-7(6H)-酮
(0.262克, 1.356毫莫耳)在甲醇/DCM中之溶液冷卻至-78
°C, 並以臭氧處理, 直到溶液轉變成藍色為止。將溶液於
-78°C下再攪拌5分鐘。添加硫化二甲烷(5.0毫升, 67.6毫莫
耳), 且使溶液溫熱至室溫, 並攪拌過夜。使溶液濃縮至矽
20 膠上, 且將粗製物質使用0-100% CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/MeOH/
NH₄OH) (90:10:1)之梯度液層析。產物係被單離成淡黃色
固體。

MS (ES+) m/z 195.9 (MH⁺)。

(g) 標題化合物

將 (1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮(關於製備，參閱實例5A(j)) (0.060克，0.179毫莫耳)在1:1 CH₂Cl₂/MeOH (10毫升)中之懸浮液，以7-側氧基-6,7-二氫-1H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻吡-2-羧甲醛(0.035克，0.179毫莫耳)與碳酸氫鈉(0.151克，1.793毫莫耳)處理。添加過量Na₂SO₄，並將反應物於室溫下攪拌18小時。添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(0.114克，0.538毫莫耳)，且將反應物在室溫下攪拌1小時。使溶液濃縮於矽膠上，並將粗製物質使用0-100% CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) (90:10:1)之梯度液層析。標題化合物之自由態鹼係被單離成黃色固體(0.027克)。

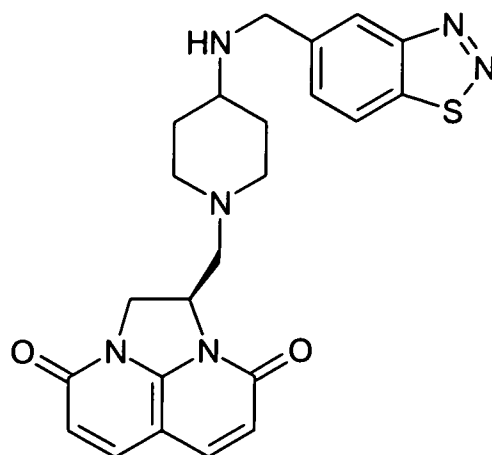
MS (ES+) m/z 480.1 (MH⁺)。

¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 1.62 (d, J = 2.53Hz, 1H) 1.61 (寬廣 s., 1H) 1.90-2.09 (m, 3H) 2.20-2.42 (m, 2H) 2.59-2.78 (m, 2H) 3.14 (dd, J = 12.88, 3.03Hz, 2H) 3.53 (s, 2H) 4.05-4.14 (m, 2H) 4.41 (dd, J = 12.38, 9.35Hz, 1H) 4.57 (dd, J = 12.63, 4.04Hz, 1H) 5.04 (dd, J = 7.96, 4.42Hz, 1H) 5.32 (s, 1H) 6.28 (dd, J = 16.29, 9.22Hz, 2H) 7.49 (d, J = 3.28Hz, 1H) 7.50-7.57 (m, 1H)。

經由使自由態鹼溶於CH₂Cl₂中，及添加0.113毫升1N HCl/醚，形成標題二-HCl鹽。

實例35 (1R)-1-({4-[(1,2,3-苯并噻二唑-5-基甲基)胺基]-1-

六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻
啉-4,9-二酮鹽酸鹽



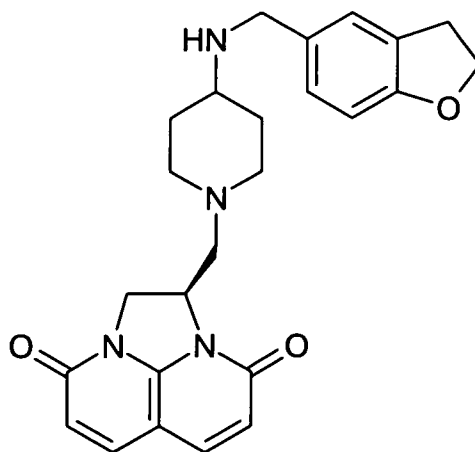
將(1R)-1-({4-[(1,2,3-苯并噁二唑-5-基甲基)胺基]-1-
5 六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻
啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於製備,參閱實例5A(j))(60毫克,
0.161毫莫耳)在氯仿(2毫升)與甲醇(0.100毫升)中之懸浮
液,於室溫及氮氣下,以三乙胺(0.067毫升,0.482毫莫耳)
處理,並在室溫下攪拌15小時。然後,將溶液以1,2,3-苯并
10 噁二唑-5-羧甲醛(關於合成,參閱WO0208224,實例20(a))
(23.75毫克,0.145毫莫耳)處理,且再攪拌30分鐘。然後,
將溶液以三乙醯氧基硼氫化鈉(102毫克,0.482毫莫耳)處
理,並於室溫下攪拌45分鐘,45分鐘後,LC-MS顯示反應
完成。接著,將其以飽和NaHCO₃水溶液(10毫升)處理,且
15 以20%甲醇/DCM (3 x 25毫升)萃取。使合併之有機萃液脫
水乾燥(MgSO₄),過濾,蒸發,及層析(0-5%甲醇/DCM,
5%甲醇/DCM),獲得標題化合物之自由態鹼(26毫克,
36%),為淡黃色固體。

^1H NMR δ H CDCl_3 , (400MHz) 1.30-1.49 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.21-2.39 (m, 2H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 1H), 3.05-3.19 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.31-4.42 (m, 1H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 1H), 6.20-6.31 (m, 2H), 7.45-7.53 (2H, m), 7.71 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.56 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 449 (MH^+)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量DCM中，以一當量在乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題化合物，為單-HCl鹽(16.2毫克，20.8%)。LCMS係與產物一致。

實例36 (1R)-1-({4-[(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮鹽酸鹽



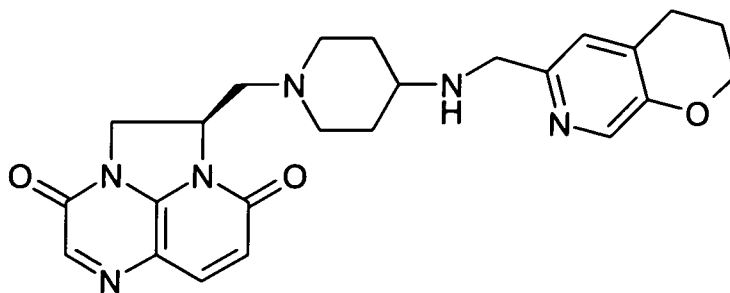
將(1R)-1-({4-[(1,2,3-苯并噻二唑-5-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例5A(j)) (60毫克，

0.161毫莫耳)在氯仿(2毫升)與甲醇(0.100毫升)中之懸浮液，於室溫及氮氣下，以三乙胺(0.067毫升，0.482毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌15分鐘。然後，將溶液以2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羧甲醛(市購可得)(0.020毫升，0.161毫莫耳)處理，且再攪拌30分鐘。然後，將溶液以三乙醯氧基硼氫化鈉(102毫克，0.482毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌45分鐘。接著，將其以飽和NaHCO₃水溶液(10毫升)處理，且以20%甲醇/DCM (3 x 25毫升)萃取。使合併之有機離份脫水乾燥(NaSO₄)，過濾，蒸發，及層析(5-25%甲醇/DCM)，獲得標題化合物之自由態鹼(24毫克，34.5%)，為白色固體。¹H NMR δ H CDCl₃, (400MHz) 1.22-1.49 (m, 2H), 1.79-2.10 (m, 2H), 2.21-2.40 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 3H), 4.95-5.05 (m, 1H), 6.22- 6.33 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.45-7.52 (2H, m)。

MS (ES+) m/z 433 (MH⁺)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量DCM中，以一當量在乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題化合物，為單-HCl鹽(22.7毫克，28.6%)。LCMS係與產物一致。

實例37 (1R)-1-({4-[(3,4-二氫-2H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



將 (1R)-1-[(4-氨基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮二鹽酸鹽(關於製備, 參閱實例13(k)或15(d)) (50毫克, 0.100毫莫耳)在氯仿(4毫升)與甲醇(0.200毫升)中之懸浮液, 於室溫及氮氣下, 以三乙胺(0.042毫升, 0.301毫莫耳)處理, 並攪拌0.25小時(此懸浮液轉變成溶液)。接著添加3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-羧甲醛(關於合成, 參閱WO2004058144, 實例126(e)) (16.35毫克, 0.100毫莫耳), 並將反應物在室溫下攪拌0.5小時。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(67.1毫克, 0.301毫莫耳), 且將反應物於室溫下攪拌。3小時後, 仍有一部分起始物質, 故添加30毫克三乙醯氧基硼氫化鈉。1小時後, 添加飽和碳酸氫鈉水溶液(25毫升), 接著為20%甲醇/DCM (25毫升), 且萃取水層, 然後自有機層分離。將水層以20%甲醇/DCM (2 x 25毫升)再萃取兩次。使合併之有機層於硫酸鈉上脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 獲得60毫克粗產物。將粗產物藉矽膠層析純化(0-20% MeOH/DCM), 獲得標題化合物之自由態鹼, 為黃色固體(39毫克, 87%)。
 ^1H NMR δ H CDCl_3 , (400MHz) 1.25-1.45 (m, 2H), 1.78-2.08 (m, 4H), 2.22-2.38 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.62 (d, 1H), 2.67-2.80 (m, 3H), 2.93 (d, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.78 (s,

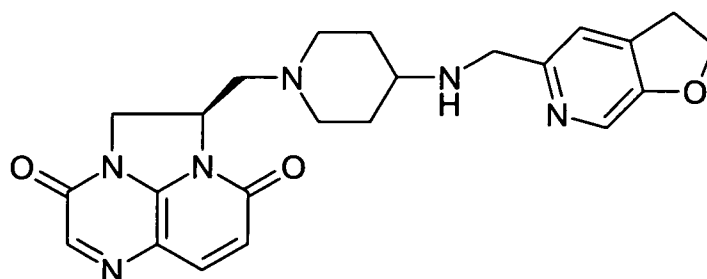
2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 449 (MH⁺)。

5 使標題化合物之自由態鹼溶於少量甲醇/DCM中，並以1當量在乙醚中之1M鹽酸處理。移除溶劑，且使固體於乾燥器(在P₂O₅存在下)中乾燥度過週末，獲得標題化合物，為單-HCl鹽，為黃色固體(40.6毫克，79%)。LCMS係與產物一致。

10

實例38 (1R)-1-({4-[(2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



15 將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例13(k)或15(d)) (50毫克，0.100毫莫耳)在氯仿(20毫升)與甲醇(0.800毫升)中之懸浮液，於室溫及氮氣下，以三乙胺(0.042毫升，0.301毫莫耳)處理，並攪拌0.25
20 小時(此懸浮液轉變成溶液)。接著添加2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-羧甲醛(關於合成，參閱WO2007 122258，實

例43(f)) (14.94毫克, 0.100毫莫耳), 且將反應物在室溫下攪拌0.5小時。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(67.1毫克, 0.301毫莫耳), 並將反應物於室溫下攪拌。3小時後, 仍有一部分起始物質, 故添加30毫克三乙醯氧基硼氫化鈉。1
5 小時後, 添加飽和碳酸氫鈉水溶液(25毫升), 接著為20% 甲醇/DCM (25毫升), 且萃取水層, 然後自有機層分離。將水層以20%甲醇/DCM (2 x 25毫升)再萃取兩次。使合併之有機萃液於硫酸鈉上脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 獲得50毫克粗產物。使粗產物藉矽膠層析純化(0-20% 甲醇/DCM),
10 獲得標題化合物之自由態鹼, 為黃色固體(31毫克, 71.2%)。 ^1H NMR δ H CDCl_3 , (250MHz) 1.25-1.43 (m, 2H), 1.81-2.00 (m, 2H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.92 (d, 1H), 3.07-3.12 (m, 1H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.56-4.62
15 (m, 3H), 4.96-5.06 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H)。
MS (ES+) m/z 435 (MH^+)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量甲醇/DCM中, 並以1當量在乙醚中之1M鹽酸處理。移除溶劑, 且使固體於
20 乾燥器(在 P_2O_5 存在下)中乾燥度過週末, 獲得標題化合物, 為單-HCl鹽, 為橘色固體(33.5毫克, 67.4%)。LCMS係與產物一致。

實例39 (2R)-2-({4-[(3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-

O=C1NC2=CC=CC=C2N(C1)C[C@H](N3CCCCC3CNCC4=CN=C5C(=C4)OCC5)C6=CC=CC=C6C6=O

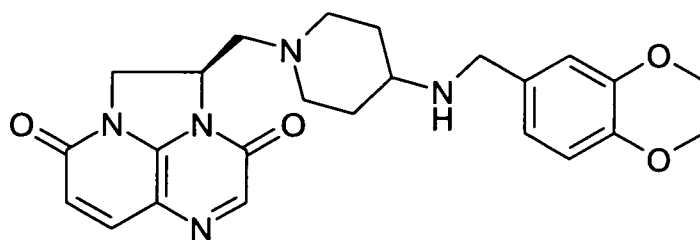
¹H NMR δ H CDCl₃, (400MHz) 1.28-1.40 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.14-2.34 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 4H), 2.91 (m, 1H),

3.07-3.11 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.97- 5.03 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)。

MS (ES⁺) m/z 449 (MH⁺)。

5 將少量DCM中之標題化合物之自由態鹼以一當量在乙醚中之1M HCl (0.17毫升)處理，蒸發，並於乾燥器中乾燥過夜，獲得標題化合物，為單-HCl鹽(57.3毫克，56.4%產率)。LCMS係與產物一致。

10 實例40 (2R)-2-({4-[(2,3-二氫-1,4-苯并二𫏓英-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



15 將 (2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(關於製備，參閱實例16A(j)) (60毫克，0.199毫莫耳)與2,3-二氫-1,4-苯并二𫏓英-6-羧甲醛(市購可得) (29.4毫克，0.179毫莫耳)在氯仿(2毫升)與甲醇(0.100毫升)中之懸浮液，於室溫及氮氣下，以三乙醯氧基硼氫化鈉(127毫克，0.597毫莫耳)處理，並攪拌90分鐘。90分鐘後，LC-MS顯示反應完成。將其以飽和NaHCO₃水溶液(10毫升)處理，且以20%甲醇/DCM (3 x 25

20

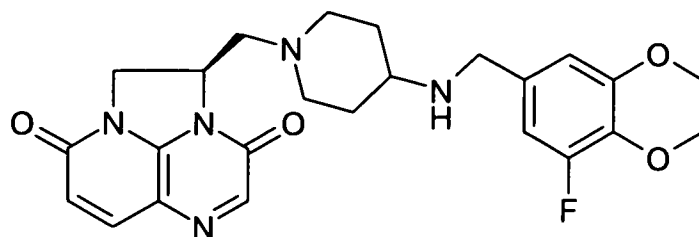
毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，蒸發，及層析(0-20%甲醇/DCM)，獲得標題化合物之自由態鹼(46.8毫克，58.4%)，為黃色膠質。

^1H NMR δ H CDCl_3 , (400MHz) 1.20-1.41 (m, 2H), 1.73-1.91 (m, 2H), 2.09-2.38 (m, 2H), 2.42-2.55 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.32 (m, 4H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 4.95-5.06 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.71-6.85 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.81 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 450 (MH^+)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量DCM中，以一當量在乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，獲得標題化合物，為單-HCl鹽(43.8毫克，53.4%)。LCMS係與產物一致。

實例41 (2R)-2-[(4-[(8-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二喹英-6-基)甲基]胺基)-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



將(2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(關於製備，參閱實例16A(j)) (58.5毫克，0.194毫莫耳)與8-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二喹英-6-羧甲醛(關於合成，參閱WO2007122258，實例

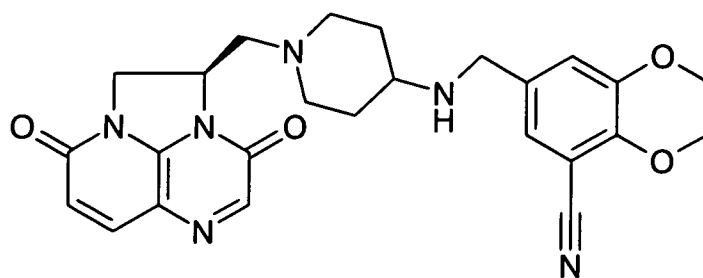
8(b)) (31.8毫克，0.175毫莫耳)在氯仿(2毫升)與甲醇(0.100
毫升)中之懸浮液，於室溫及氮氣下攪拌0.5小時。接著，
將其以三乙醯氧基硼氫化鈉(123毫克，0.582毫莫耳)處理，
並攪拌90分鐘。然後，將其以飽和NaHCO₃水溶液(10毫升)
處理，且以20%甲醇/DCM (3 x 25毫升)萃取。使合併之有
機萃液脫水乾燥(NaSO₄)，過濾，蒸發，及使用矽膠層析純
化(0-20%甲醇/DCM)，獲得標題化合物之自由態鹼，為黃
色膠質(44.9毫克，49.5%)。

¹H NMR δ H CDCl₃, (400MHz) 1.24-1.55 (m, 2H),
1.78-1.85 (m, 2H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 1H),
2.64-2.73 (m, 2H), 2.92 (d, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.65 (s,
2H), 4.26-4.30 (m, 4H), 4.35- 4.40 (m, 1H), 4.52-4.56 (m,
1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.62-6.67 (m, 2H),
7.76 (d, 1H), 7.81 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 468 (MH)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量DCM中，以一當量
在乙醚中之1M HCl處理，接著蒸發，並於乾燥器中乾燥過
夜，獲得標題化合物，為單-HCl鹽(30.1毫克，29.2%)。LCMS
係與產物一致。

實例42 7-{[(1-{[(2R)-3,8- 二側氧基 -1,2- 二氫 -3H,
8H-2a,5, 8a-三氫茚烯萘-2-基]甲基}-4-六氫吡啶基)胺基]甲
基}-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-5-甲脞鹽酸鹽



將 (2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮(關於製備, 參閱實例 16A(j)) (60毫克, 0.199毫莫耳)與7-甲醯基-2,3-二氫-1,4-苯并二呋英-5-甲腈(關於合成, 參閱WO06014580, 製備13, 或WO2007122258, 實例31(d)) (37.7毫克, 0.199毫莫耳)在氯仿(2毫升)與甲醇(0.100毫升)中之懸浮液, 於室溫及氮氣下, 以三乙醯氧基硼氫化鈉(127毫克, 0.597毫莫耳)處理, 並攪拌90分鐘。接著, 將其以飽和NaHCO₃水溶液(10毫升)處理, 且以20%甲醇/DCM (3 x 25毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(NaSO₄), 過濾, 蒸發, 及使用矽膠層析純化(0-20%甲醇/DCM), 獲得標題化合物之自由態鹼, 為黃色膠質(40毫克, 42.3%)。

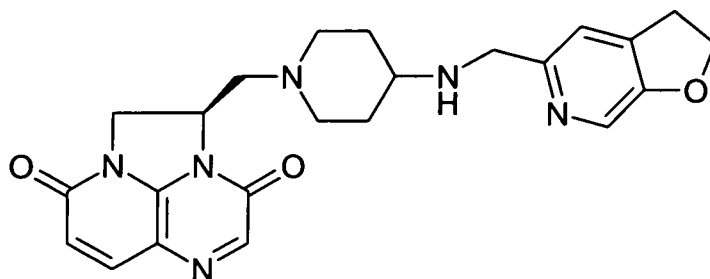
¹H NMR δ H CDCl₃, (400MHz) 1.24-1.56 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 2H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 2H), 2.93 (d, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.29-4.41 (m, 5H), 4.53- 4.57 (m, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.83 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 475 (MH⁺)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量DCM中, 以一當量在乙醚中之1M HCl處理, 蒸發, 並於乾燥器中乾燥過夜,

獲得標題化合物，為單-HCl鹽(45毫克，42%)，為淡黃色固體。LCMS係與產物一致。

實例43 (2R)-2-({4-[(2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



將(2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮(關於製備，參閱實例16A(j)) (70毫克，0.232毫莫耳)與2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-羧甲醛(關於合成，參閱WO2007122258，實例43(f)) (34.6毫克，0.232毫莫耳)在氯仿(5毫升)與甲醇(0.250毫升)中之懸浮液，於室溫及氮氣下攪拌0.5小時(此懸浮液轉變成溶液)。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(155毫克，0.697毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌。3小時後，無起始物質留下，故添加飽和碳酸氫鈉水溶液(25毫升)，接著為20%甲醇/DCM (25毫升)，且萃取水層，然後自有機層分離。將水層以20%甲醇/DCM (2 x 25毫升)再萃取兩次。使合併之有機萃液於硫酸鈉上脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得90毫克粗產物。將粗產物藉矽膠層析純化(0-20% MeOH/DCM)，獲得標題化合物之自由態鹼，為淡黃色固

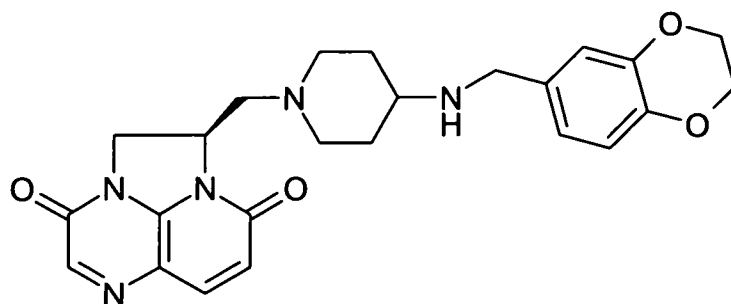
體(77毫克，76%)。

^1H NMR δ H CDCl_3 , (400MHz) 1.28-1.48 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.43-2.55 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.93 (d, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.34- 4.40 (m, 1H), 4.52-4.61 (m, 3H), 4.95-5.08 (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.06 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 435 (MH^+)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量甲醇/DCM中，並以1當量在乙醚中之1M鹽酸處理。移除溶劑，且使固體於乾燥器(在 P_2O_5 存在下)中乾燥度過週末，獲得標題化合物，為單-HCl鹽，為灰白色固體(78.9毫克，68.5%)。LCMS係與產物一致。

實例44 (1R)-1-({4-[(2,3-二氫-1,4-苯并二呋英-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮鹽酸鹽



將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例13(k)或15(d)) (50毫克，0.100毫莫耳)在氯仿

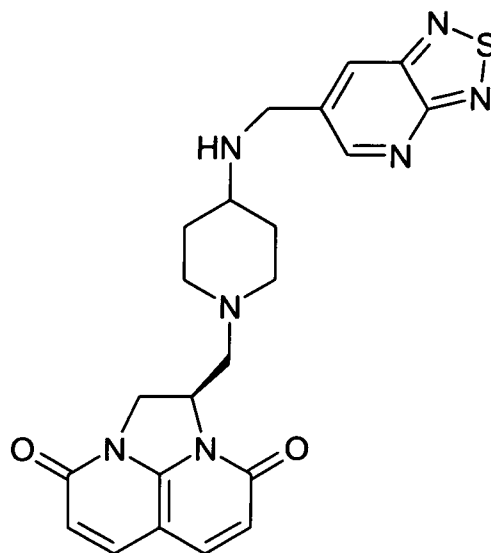
(4 毫升)與甲醇(0.200 毫升)中之懸浮液，於室溫及氮氣下，以三乙胺(0.042 毫升，0.301 毫莫耳)處理，並攪拌 0.25 小時(此懸浮液轉變成溶液)。接著添加 2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-羧甲醛(市購可得)(16.45 毫克，0.100 毫莫耳)，且將反應物在室溫下攪拌 0.5 小時。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(67.1 毫克，0.301 毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌。3 小時後，添加更多 40 毫克三乙醯氧基硼氫化鈉。1 小時後，添加更多 30 毫克三乙醯氧基硼氫化鈉。1 小時後，添加飽和 NaHCO_3 (25 毫升)，接著為 20% MeOH/DCM (25 毫升)，並自有機層分離水層。將水層以 20% MeOH/DCM (2 x 25 毫升)再萃取兩次。使合併之有機萃液以 NaSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得粗產物。使粗產物於矽膠上藉層析純化(0-20% MeOH/DCM)，獲得 27 毫克標題化合物之自由態鹼(59.9%總產率)。

^1H NMR δ H CDCl_3 , (400MHz) 1.21-1.42 (m, 2H), 1.70-1.92 (m, 2H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.41-2.55 (m, 1H), 2.58-2.78 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.43-4.52 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.75-6.84 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.87 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 450 (MH^+)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量 MeOH/DCM 中，並以 1 當量之 HCl 在 Et_2O 中之 1M 溶液處理。移除溶劑，且使固體在乾燥器(P_2O_5)中乾燥過夜，獲得標題化合物，為單-HCl 鹽(26 毫克，0.051 毫莫耳，50.7%產率)，為黃色固體。

實例45 (1R)-1-({4-[(1,2,5)噻二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮鹽酸鹽



於 (1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例5A(j)) (60毫克，0.161毫莫耳)中，添加氯仿(3毫升)、甲醇(0.3毫升)及三乙胺(0.067毫升，0.482毫莫耳)。將反應物在氮大氣下攪拌30分鐘，接著添加[1,2,5]噻二唑并[3,4-b]吡啶-6-羧甲醛(關於製備，參閱實例49(b)) (25.2毫克，0.153毫莫耳)。將反應物再攪拌2小時，然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(102毫克，0.482毫莫耳)，並持續攪拌16小時。添加另外之三乙醯氧基硼氫化鈉(102毫克，0.482毫莫耳)，且攪拌30分鐘。添加另外之三乙醯氧基硼氫化鈉(102毫克，0.482毫莫耳)，並持續攪拌2小時。使反應物於飽和NaHCO₃與DCM中之20% MeOH之間作分液處理。將水溶液以DCM中之20% MeOH進一步萃取，且使合

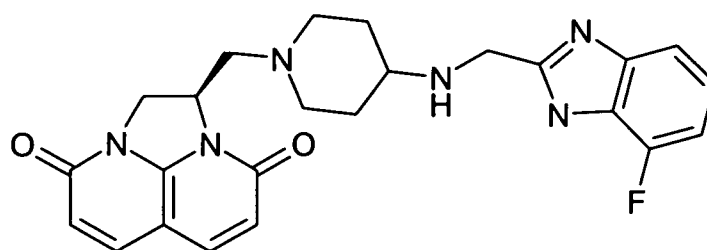
併之有機萃液通過疏水性玻料，及濃縮，獲得紅褐色固體 (~65 毫克)。將其藉矽膠層析純化，以 DCM 中之 0-20% MeOH 溶離，獲得標題化合物之自由態鹼，為淡黃褐色膠質 (18 毫克)。

5 ^1H NMR δ H CD_3OD 400MHz 1.30 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.88 (br d, 1H), 1.98 (br d, 1H), 2.28 (q, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.06 (br d, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.45 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.28 (dd, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.41 (br d, 1H), 9.08 (br d, 1H)。

10 MS (ES⁺) m/z 450 (MH⁺)。

使標題化合物之自由態鹼溶於 2:1 DCM : MeOH (1 毫升) 中，並添加 HCl (1M，在乙醚中) (0.040 毫升，0.04 毫莫耳)。蒸發溶劑，獲得淡褐色固體 (22 毫克，28%)。

15 **實例 46 (1R)-1-[(4-[(4-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]胺基)-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮二鹽酸鹽**



20 於 10 毫升圓底燒瓶中，添加 DCM (4 毫升) 與甲醇 (1 毫升) 中之 (1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮 (關於製備，參閱

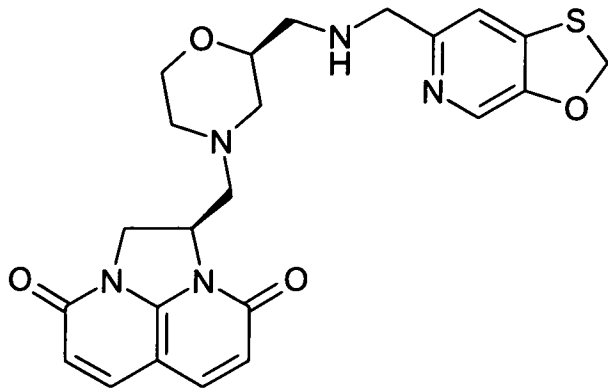
實例5A(j)) (80毫克, 0.238毫莫耳)、4-氟基-1H-苯并咪唑-2-羧甲醛(關於合成, 參閱WO2003087098, 實例320) (42.9毫克, 0.261毫莫耳)及碳酸氫鈉(100毫克, 1.190毫莫耳), 獲得褐色懸浮液。添加硫酸鈉(200毫克, 1.408毫莫耳), 並將反應物在室溫下攪拌過夜。15小時後, 添加三乙醯氧基硼氫化鈉(101毫克, 0.475毫莫耳), 且將反應物於25°C及氮氣下攪拌4小時。使反應混合物吸附至矽膠上, 並使用0-10% MeOH/DCM (1% NH₄OH)純化, 獲得標題化合物之自由態鹼。LCMS與¹H NMR係與所要之產物一致。

¹H NMR δ H D-4 MeOH, (400MHz) 1.35-1.55 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.41-4.50 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 6.25-6.36 (m, 2H), 6.91-7.05 (m, 1H), 7.16- 7.25 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H)。

MS (ES+) m/z 449 (MH⁺)。

使標題化合物之自由態鹼溶於10% MeOH/DCM中, 並以1N HCl處理, 形成標題化合物, 為二HCl鹽(17毫克, 0.033毫莫耳, 13.73%產率)。

實例47 (1R)-1-(((2S)-2-{([1,3]氧硫伍園[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基}甲基)-4-嗎福啉基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮二鹽酸鹽



15

水溶液洗滌。分離有機相，及以 Na_2SO_4 脫水乾燥。將所形成之殘留物於矽膠0-10% MeOH/DCM上純化，且標題化合物(805毫克，1.539毫莫耳，75%產率)係被單離成紅色油。MS (ES+) m/z 419 (MH^+)。

5

(b) [((2S)-4-{[(1R)-4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基]甲基}-2-嗎福啉基)甲基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯

10

在室溫及氮氣下，於50毫升圓底燒瓶中，添加1,4-二氧陸園(10毫升)中之[((2S)-4-{[(2R)-4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-2-基]甲基}-2-嗎福啉基)甲基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(805毫克，1.924毫莫耳)，獲得橘色溶液。添加DDQ (655毫克，2.89毫莫耳)，且反應物變成極深色。將反應物於油浴上加熱至 90°C ，並攪拌30分鐘。使反應物冷卻至室溫，添加200毫升5% K_2CO_3 水溶液，且以DCM (3 x 200毫升)萃取反應物。以飽和NaCl水溶液洗滌合併之有機層；分離有機層，並以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，獲得粗產物。將粗產物添加至矽膠管柱中，且以0-20% MeOH/ CHCl_3 溶離，獲得標題化合物(830毫克，1.794毫莫耳，93%產率)，為紅色油。

15

20

MS (ES+) m/z 417 (MH^+)。

(c) (1R)-1-{[(2S)-2-(胺基甲基)-4-嗎福啉基]甲基}-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮(HCl)

於 50 毫升圓底燒瓶中，添加 DCM (10 毫升) 中之
[[(2S)-4-{[(1R)- 4,9- 二側氧基 -1,2- 二氫 -4H,9H- 咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8- 嘧啶 -1-基] 甲基}-2-嗎福啉基) 甲基] 胺基甲酸
1,1-二甲基乙酯(830 毫克，1.993 毫莫耳)，獲得褐色溶液。
5 添加二氧陸圓中之 4N HCl (2.491 毫升，9.96 毫莫耳)，並將
反應混合物於室溫下攪拌。30 分鐘後，溶液變得混濁，故
添加 2 毫升甲醇，且將反應物再攪拌 30 分鐘。於真空下濃縮
反應物，獲得所要之產物，為 HCl 鹽(520 毫克，1.474 毫莫
耳，74.0% 產率)，為褐色固體，使用之而無需進一步純化。

(d) 標題化合物

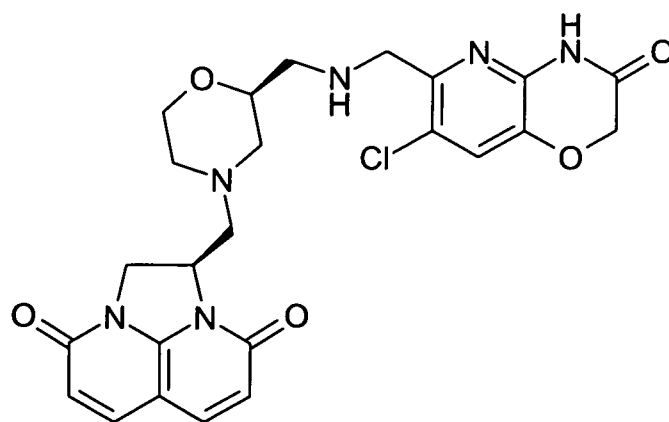
於 10 毫升圓底燒瓶中，添加 DCM (4 毫升) 與甲醇(1 毫
升) 中之 (1R)-1- {[(2S)-2-(胺基 甲基)-4-嗎福啉基] 甲基}-1,2-
二氫-4H,9H-咪唑并 [1,2,3-ij]-1,8-嘧啶-4,9-二酮(HCl) (85 毫
15 克，0.241 毫莫耳)、[1,3] 氧硫伍圓 [5,4-c] 吡啶-6-羧甲醛(40.3
毫克，0.241 毫莫耳) (關於合成，參閱 WO2004058144，實
例 61) 及 NaHCO₃ (60.7 毫克，0.723 毫莫耳)，獲得黃色懸浮
液。將反應物攪拌過夜，並添加三乙醯氧基硼氫化鈉(102
毫克，0.482 毫莫耳)。將反應物攪拌 4 小時，然後經過矽藻
20 土過濾，以 10% MeOH/DCM 洗滌墊片。於矽膠上層析，以
0-10% MeOH/CHCl₃ (1% NH₄OH) 溶離，獲得標題化合物之
自由態鹼，其中 LCMS、¹H NMR 係一致。

¹H NMR δ H D-4 MeOH, (400MHz) 2.02-2.13 (m, 1H),
2.34-2.49 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 2H), 2.85-3.08 (m, 2H),

3.40-3.68 (m, 2H), 3.72-3.89 (m, 1H), 4.40-4.51 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.80-5.89 (m, 2H), 6.23-6.38 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 2H)。
MS (ES⁺) m/z 468 (MH⁺)。

5 使標題化合物之自由態鹼溶於10% MeOH/DCM中，並以500微升在醚中之1N HCl處理。於真空中濃縮溶液，獲得標題化合物，為二HCl鹽(49毫克，0.091毫莫耳，37.6%產率)，為黃褐色固體。

10 實例 48 (1R)-1-{[(2S)-2-({[(7-氯基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]嘓咩-6-基)甲基]胺基}甲基)-4-嗎福咩基]甲基}-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啖-4,9-二酮二鹽酸鹽



15 於10毫升圓底燒瓶中，添加DCM (4毫升)與甲醇(1毫升)中之(1R)-1-{[(2S)-2-(胺基甲基)-4-嗎福咩基]甲基}-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啖-4,9-二酮(HCl) (關於製備，參閱實例47(c)) (85毫克，0.241毫莫耳)、7-氯基-3-側氧基-3,4-二氫-1,4-苯并嘓咩-6-羧甲醛(51.0毫克，

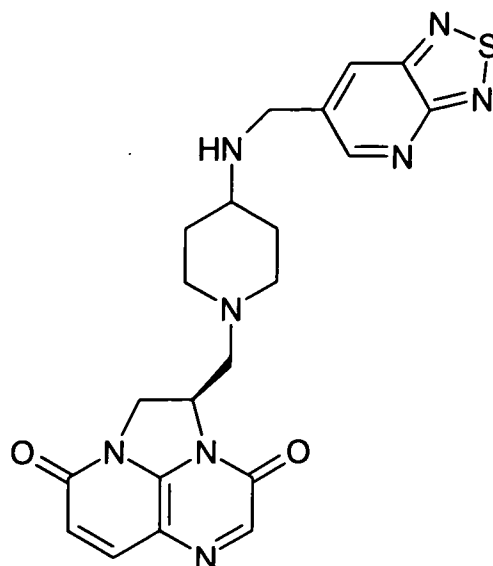
0.241毫莫耳)(關於合成，參閱WO2003064421，實例15(c))
及NaHCO₃(60.7毫克，0.723毫莫耳)，獲得黃色懸浮液。添
加Na₂SO₄(171毫克，1.205毫莫耳)，將反應物攪拌過夜，
並添加三乙醯氧基硼氫化鈉(102毫克，0.482毫莫耳)。將反
應物攪拌4小時，經過矽藻土過濾，並以10% MeOH/DCM
洗滌墊片。於矽膠上層析，以0-10% MeOH/ CHCl₃(1%
NH₄OH)溶離，獲得標題化合物之自由態鹼，其中LCMS、
¹H NMR係與所要之產物一致。

¹H NMR δ H D-4 MeOH, (400MHz) 2.05-2.13 (m, 1H),
2.32-2.49 (m, 2H), 2.59-2.80 (m, 2H), 2.88-3.07 (m, 3H),
3.42 (s, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.72-3.96
(m, 3H), 4.42- 4.51 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.10-5.18 (m, 1H),
6.22-6.35 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.72-7.80 (m, 2H)。

MS (ES+) m/z 513/515 (MH⁺)。

使標題化合物之自由態鹼溶於10% MeOH/DCM中，
並以500微升在醚中之1N HCl處理。於真空下濃縮溶液，
獲得標題化合物，為二HCl鹽(61毫克，0.104毫莫耳，43.2%
產率)，為淡黃色固體。

實例49 (2R)-2-({4-([1,2,5]噻二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲
基)胺基}-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三
氫茚烯萘-3,8-二酮



(a) 6-[(E)-2-苯基乙烯基][1,2,5]噻二唑并[3,4-b]吡啶

於6-溴基[1,2,5]噻二唑并[3,4-b]吡啶(關於製備，參閱
印度化學期刊，段落B：包含醫藥化學之有機化學(1979),
17B(1), 13-16) (1.9克，8.79毫莫耳)、[(E)-2-苯基乙烯基]
二羥基硼烷(1.561克，10.55毫莫耳)及肆三苯膦鉀(0) (0.508
克，0.440毫莫耳)中，添加1,4-二氧陸圓(38毫升)，接著為
水(19毫升)中之碳酸鉀(1.276克，9.23毫莫耳)。然後，將反
應物在迴流下攪拌1.5小時。使已冷卻之反應物於氯仿與水
之間作分液處理。以疏水性玻料分離液相，及濃縮有機萃
液，獲得黑色固體/膠質(~2.4克)。將此粗製物質於矽膠上
藉層析純化，以環己烷中之20-50% EtOAc溶離，獲得產
物，為黃色/褐色固體(0.88克)。

^1H NMR δ H D6-DMSO 400MHz 7.36 (t, 1H), 7.45 (t, 2H),
7.55 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.51 (s,
1H)。

MS (ES+) m/z 240 (MH^+)。

(b) [1,2,5]噻二唑并[3,4-b]吡啶-6-羧甲醛

於 6-[(E)-2-苯基乙烯基][1,2,5]噻二唑并[3,4-b]吡啶 (0.88 克, 3.68 毫莫耳) 中, 添加丙酮(30 毫升)、水中之 50 重量% N-甲基-嗎福啉-N-氧化物(1.525 毫升, 7.35 毫莫耳), 接著為水中之四氧化鐵(0.225 毫升, 0.037 毫莫耳)。然後, 將反應物攪拌 20 小時。於淡褐色溶液中, 添加過碘酸鈉 (3.15 克, 14.71 毫莫耳), 並持續攪拌 45 分鐘。藉迴轉式蒸發減少溶劑, 且使殘留部分於氯仿與水之間作分液處理。以氯仿進一步萃取水溶液, 並使合併之有機萃液通過疏水性玻料, 及濃縮, 獲得褐色/黑色固體(0.6 克)。使一部分此物質(0.575 克)於矽膠上藉層析純化, 以環己烷中之 20% EtOAc 溶離成淡黃色固體(160 毫克)。

$^1\text{H NMR } \delta \text{ H D6-DMSO } 400\text{MHz } 9.18 \text{ (s, 1H)}, 9.49 \text{ (s, 1H)}, 10.30 \text{ (s, 1H)}。$

(c) 標題化合物

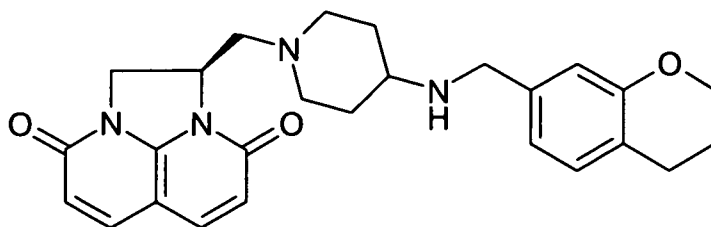
於 (2R)-2-[(4-氨基環己基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯-3,8-二酮二鹽酸鹽(關於製備, 參閱實例 16A(j)) (100 毫克, 0.333 毫莫耳) 中, 添加氯仿(3 毫升)、甲醇(0.300 毫升)及三乙胺(0.139 毫升, 0.999 毫莫耳)。將混合物攪拌 20 分鐘, 接著添加 [1,2,5]噻二唑并[3,4-b]吡啶-6-羧甲醛(52.2 毫克, 0.316 毫莫耳)。將反應物攪拌過夜, 然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(212 毫克, 0.999 毫莫耳), 並持續攪拌 1 小時。添加另外之三乙醯氧基硼氫化鈉

(212毫克，0.999毫莫耳)，且將反應物攪拌1小時。使反應物於飽和NaHCO₃與氯仿中之20% MeOH之間作分液處理。以氯仿中之20% MeOH進一步萃取水溶液，使合併之有機萃液通過疏水性玻料，將此粗製物質(~110毫克)藉層析純化，以DCM中之0-20% MeOH溶離，提供產物(46毫克，27%)。使其自1,4-二氧陸園凍乾，獲得標題化合物，為淡褐色固體(45毫克，25%)。

¹H NMR δ H CDCl₃ 400MHz 1.38 (m, 2H), 1.91 (t, 2H), 2.25 (dt, 1H), 2.35 (dt, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.96 (br d, 1H), 3.16 (dd, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.40 (dd, 1H), 4.56 (dd, 1H), 5.04 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 451 (MH⁺)。

實例50 (1R)-1-({4-[(3,4-二氫-2H-吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮鹽酸鹽



將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例5A(j)) (188毫克，0.503毫莫耳)與三乙胺

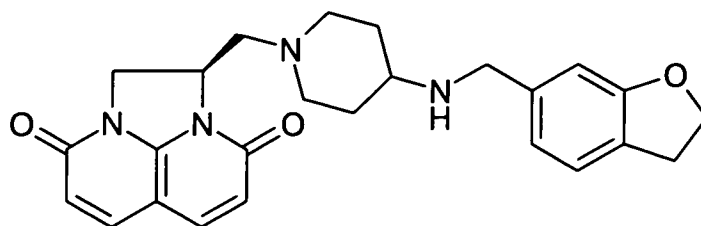
(0.175 毫升, 1.256 毫莫耳) 在氯仿 (4.5 毫升) 與甲醇 (0.5 毫升) 中之溶液, 於室溫下攪拌 15 分鐘, 接著, 在室溫下逐滴添加氯仿 (2 毫升) 中之 3,4-二氫-2H-吡啶-7-羧甲醛 (關於合成, 參閱 WO2007067511, 實例 19 (吡啶-7-羧甲醛)) (68 毫克, 0.419 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時, 然後以一份添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (444 毫克, 2.096 毫莫耳), 並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。LCMS 顯示產物、一部分殘留醛之混合物。添加另外之三乙醯氧基硼氫化鈉 (267 毫克, 1.258 毫莫耳), 且將反應物於室溫下攪拌 6 小時。以 NaHCO₃ (水溶液) (20 毫升) 使反應淬滅, 並以 20% MeOH/DCM (3 x 30 毫升) 萃取。使合併之有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 蒸發, 及層析 (0-50% MeOH/DCM), 以釋出標題化合物之自由態鹼, 為淡黃色透明油 (49 毫克, 0.11 毫莫耳, 26%)。

¹H NMR δ H CDCl₃, (400 MHz) 1.28-1.42 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 2H), 2.17-2.31 (m, 2H), 2.47-2.55 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.95 (d, 1H), 3.07 (dd, 1H), 3.71 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.35 (dd, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.96-5.02 (m, 1H), 6.23-6.31 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H)。

MS (ES+) m/z 447 (MH⁺)。

將 2 毫升 DCM 中之標題化合物之自由態鹼以一當量在乙醚中之 1M HCl 處理, 接著蒸發, 獲得標題化合物, 為單-HCl 鹽, 為淡橘色粉末 (51 毫克, 25%)。LCMS 係與產物一致。

實例51 (1R)-1-({4-[(2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮鹽酸鹽



(a) 2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-羧甲醛

於6-溴基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(190毫克，0.955毫莫耳)在THF (4毫升)中之溶液內，在-78℃下，添加n-BuLi (1.313毫升，2.100毫莫耳)。將反應混合物於-78℃下攪拌45分鐘，接著，逐滴添加DMF (1.109毫升，1.6M，在己烷中，14.32毫莫耳)在THF (2毫升)中之溶液，並將反應物在-78℃下攪拌10分鐘，然後溫熱至室溫，且攪拌1小時。LCMS顯示無起始物質殘留。將反應物於室溫下再攪拌2.5小時。將反應混合物小心倒入2M HCl (50毫升)中，並以醋酸乙酯 (3 x 50毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水(50毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，蒸發，及層析(以0-100% EtOAc/己烷溶離)。合併有關聯之溶離份，及蒸發，以釋出產物，為透明無色油(44毫克，0.297毫莫耳，31%)。

¹H NMR δ H CDCl₃, (400MHz) 3.28 (t, 2H), 4.64 (t, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 9.91 (s, 1H)。

(b) 標題化合物

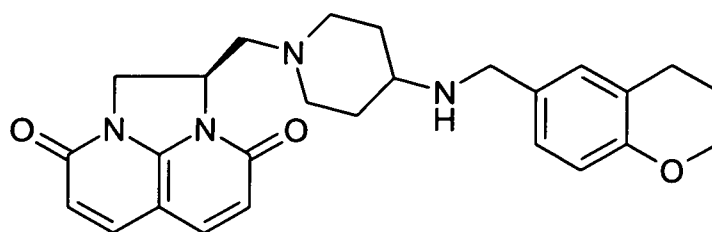
將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例5A(j)) (133毫克，0.356毫莫耳)與三乙胺(0.124毫升，0.891毫莫耳)在氯仿(4.5毫升)與甲醇(0.5毫升)中之溶液，於室溫下攪拌15分鐘，接著，在室溫下逐滴添加氯仿(2毫升)中之2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-羧甲醛(44毫克，0.297毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。以NaHCO₃(水溶液)(20毫升)使反應淬滅，以20% MeOH/DCM (3 x 30毫升)萃取。使合併之有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，蒸發，及層析(0-50% MeOH/DCM)。合併有關聯之溶離份，及蒸發，以釋出標題化合物之自由態鹼，為淡黃色透明油(18毫克，0.04毫莫耳，26%)。

¹H NMR δ H CDCl₃, (400MHz) 1.40-1.53 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 2.16-2.30 (m, 2H), 2.54-2.68 (m, 3H), 2.98 (d, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.16 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.52-4.57 (m, 3H), 4.96-5.02 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H)。

MS (ES+) m/z 433 (MH⁺)。

將2毫升DCM中之標題化合物之自由態鹼以乙醚中之1M HCl (0.04毫升，0.04毫莫耳)逐滴處理，獲得標題化合物，為單-HCl鹽，為橘色粉末(20毫克，14%)。

實例52 (1R)-1-({4-[(3,4-二氫-2H-吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮鹽酸鹽



將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例5A(j)) (12毫克，0.032毫莫耳)與三乙胺(0.139毫升，0.999毫莫耳)在DCM (4.5毫升)與甲醇(0.5毫升)中之溶液於室溫下攪拌5分鐘。添加3,4-二氫-2H-吡啶-6-羧甲醛(市購可得)(45毫克，0.277毫莫耳)，並將所形成之溶液攪拌過夜，歷經18小時。LCMS顯示醛留下，而無胺留下。添加另外之(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮(120毫克，0.321毫莫耳)與另外之三乙胺(0.138毫升，0.999毫莫耳)，且將所形成之混合物攪拌1小時。添加另外之三乙醯氧基硼氫化鈉(294毫克，1.387毫莫耳)，並將所形成之溶液攪拌60小時。以DCM (10毫升)與碳酸氫鈉溶液(10毫升)稀釋反應物，且在室溫下攪拌10分鐘，並以甲醇：DCM (20%，3 x 150毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，及層析(0-50%甲醇：DCM)。濃縮管柱廢料，獲得褐色油，使其再層析(0-50%甲醇：DCM)。

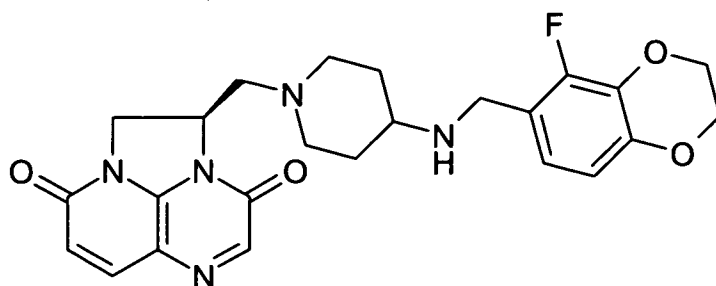
合併有關聯之溶離份，獲得標題化合物之自由態鹼，為白色固體(27毫克，0.06毫莫耳，22%)。

^1H NMR δ H CDCl_3 , (400MHz) 1.76-1.86 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.04-2.06 (mm, 2H), 2.15 (t, 1H), 2.24 (t, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.75-2.81 (m, 4H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.40 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.96-5.02 (m, 1H), 6.22-6.29 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H)。

MS (ES+) m/z 447 (MH^+)。

將氯仿(5毫升)與甲醇(3毫升)中之標題化合物之自由態鹼，以醚中之鹽酸(1M，0.06毫升，0.06毫莫耳)逐滴處理，獲得標題化合物，為單-HCl鹽，為白色固體(6毫克，4%)。

實例 53 (2R)-2-[(4-{[(5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a, 5,8a-三氫茚烯茶-3,8-二酮鹽酸鹽



(a) 5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英

將3-氟基-1,2-苯二醇(5.278克，41.2毫莫耳)在DMF(50毫升)中之溶液，以碳酸鉀(17.08克，124毫莫耳)與1,2-

二溴乙烷(3.91毫升，45.3毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌72
小時。將反應物以水(200毫升)處理，且以3 x 200毫升
(EtOAc)萃取。將合併之有機萃液以水(200毫升)、鹽水(200
5 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，蒸發，及層析(0-20% EtOAc-
環己烷)，獲得產物，為透明油(2.437克，38%)。

¹H NMR δ H CDCl₃, (400MHz) 4.22-4.39 (m, 4H), 6.60-6.82
(m, 3H)。

(b) 6-溴基-5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二呋英

10 將5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二呋英(0.335克，2.173毫
莫耳)在甲醇(10毫升)中之溶液，於0℃下以溴(0.134毫升，
2.61毫莫耳)處理，並使其溫熱至室溫，歷經10分鐘，且在
室溫下攪拌18小時。接著，將反應物以飽和偏酸性硫酸鈉
水溶液(100毫升)處理，以3 x 100毫升(DCM)萃取，使合併
15 之有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，層析(0-50%
EtOAc：環己烷)，獲得產物，為透明油，其係在冷凍庫中
固化，獲得白色固體(351毫克，59%)。

¹H NMR δ H CDCl₃, (400MHz) 4.20-4.39 (m, 4H), 6.52-6.65
(m, 1H), 6.91-7.05 (m, 1H)。

20 (c) 5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二呋英-6-羧甲醛

將6-溴基-5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二呋英(146毫
克，0.627毫莫耳)在THF(5毫升)中之溶液，於-78℃及氮大
氣下，以n-BuLi (0.551毫升，1.378毫莫耳)處理，並在-78

℃下攪拌15分鐘，然後以DMF (0.243毫升，3.13毫莫耳)在THF (2.00毫升)中之溶液處理。將反應物於-78℃下攪拌10分鐘，接著，使反應物溫熱至室溫，歷經10分鐘，並在室溫下攪拌0.5小時。將反應物以2M HCl (20毫升)處理，且以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取。使有機萃液蒸發，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，蒸發，層析(0-100% EtOAc：環己烷)，獲得產物，為白色固體(25毫克，22%)。MS (ES+) m/z 183 (MH⁺)。

(d) 標題化合物

將(2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯茶-3,8-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例16A(j)，於對掌性HPLC純化後，使胺轉化成二鹽酸鹽)(51.3毫克，0.137毫莫耳)在氯仿(5毫升)與甲醇(0.1毫升)中之懸浮液，於室溫及氫氣下，以三乙胺(0.057毫升，0.411毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌0.25小時。然後，將溶液以5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二呋英-6-羧甲醛(24.95毫克，0.137毫莫耳)處理，且再攪拌0.5小時。然後，將溶液以三乙醯氧基硼氫化鈉(174毫克，0.822毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌2小時，添加更多三乙醯氧基硼氫化鈉(174毫克，0.137毫莫耳)，將反應物再攪拌1小時，接著，將反應物以飽和NaHCO₃水溶液(20毫升)處理，且以20%甲醇/DCM (3 x 20毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，及層析(0-20%甲醇：DCM)，獲得標題化合物之

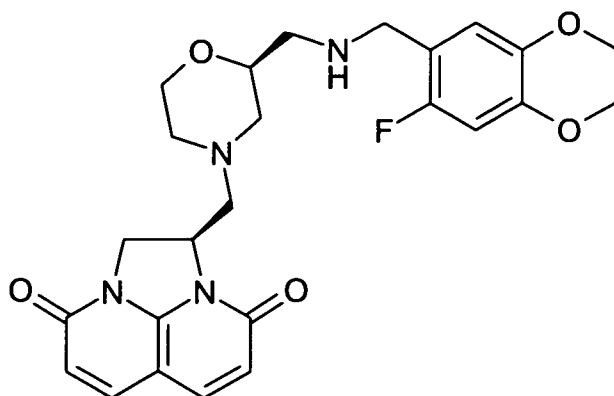
自由態鹼，為白色固體(29毫克，0.062毫莫耳，45%)。

^1H NMR δ H CDCl_3 , (400MHz) 1.20-1.46 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 2H), 2.15-2.39 (m, 2H), 2.41-2.55 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 4.22-4.42 (m, 5H). 4.51-4.60 (m, 1H), 4.95-5.09 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.71-6.80 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 468 (MH^+)。

將DCM/MeOH 2:1 (5毫升)中之標題化合物之自由態鹼(29毫克)，以乙醚中之1M HCl (62微升)處理，接著蒸發，獲得標題化合物，為單-HCl鹽(31毫克，0.062毫莫耳)，為黃色固體。

實例 54 (1R)-1-{\{[(2S)-2-({[(7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二𫞟英-6-基)甲基]胺基}甲基)-4-嗎福啉基]甲基}-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽



於10毫升圓底燒瓶中，添加DCM (4毫升)與甲醇(1毫升)中之(1R)-1-{\{[(2S)-2-(胺基甲基)-4-嗎福啉基]甲基}-1,2-

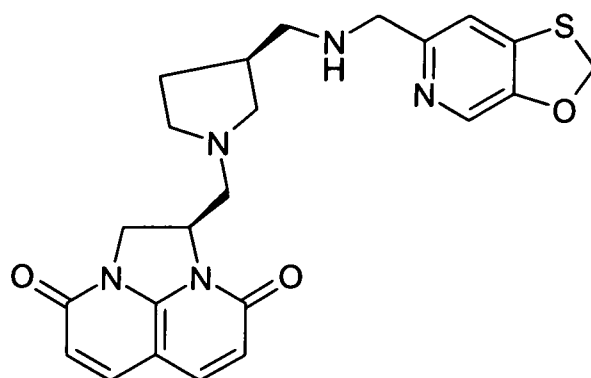
二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮(HCl) (85毫克, 0.241毫莫耳)(關於製備, 參閱實例47(c))、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-羧甲醛(48.3毫克, 0.265毫莫耳)(關於合成, 參閱WO2002 056882, 實例23(a))及NaHCO₃(60.7毫克, 0.723毫莫耳), 獲得黃色懸浮液。添加硫酸鈉(171毫克, 1.205毫莫耳), 將反應物攪拌過夜, 此時, 添加三乙醯氧基硼氫化鈉(102毫克, 0.482毫莫耳)。將反應物攪拌4小時, 此時, LCMS顯示反應已完成。將反應混合物以DCM中之10% MeOH (20毫升)稀釋, 過濾, 吸附至矽膠上, 且於矽膠上藉層析純化, 以0-10% MeOH/CHCl₃(1% NH₄OH)溶離, 獲得標題化合物之自由態鹼, 其中LCMS、¹H NMR係與所要之產物一致。

¹H NMR δ H D-4 MeOH, (400MHz) 2.03-2.10 (m, 1H), 2.33-2.49 (m, 2H), 2.51-2.68 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 3H), 4.42-4.51 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.08-5.18 (m, 1H), 6.22-6.32 (m, 2H), 6.58-6.62 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H)。

MS (ES+) m/z 483 (MH⁺)。

將標題化合物之自由態鹼在5% MeOH/CHCl₃中稀釋, 並以醚中之1N HCl 100微升處理, 及濃縮, 獲得標題化合物, 為二HCl鹽(55毫克, 0.099毫莫耳, 41.1%產率), 為淡黃色固體。

**實例55 (1R)-1-[(3S)-3-{[(1,3] 氧硫伍圖 [5,4-c] 吡啶-6-基
甲基)胺基]甲基}-1-四氫吡咯基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪
唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽**



(a) (3S)-3-[(三氟乙醯基)胺基]甲基}-1-四氫吡咯羧酸1,1-
二甲基乙酯

於100毫升圓底燒瓶中，添加(DCM) (20毫升)中之
(3S)-3-(胺基甲基)-1-四氫吡咯羧酸1,1-二甲基乙酯(市購可
得) (750毫克，3.74毫莫耳)，獲得無色溶液。添加三乙胺
(1.044毫升，7.49毫莫耳)，並使反應物冷卻至0°C。添加三
氟醋酸酐(0.635毫升，4.49毫莫耳)，且使反應物溫熱至室
溫，同時攪拌14小時。以100毫升DCM稀釋溶液，並以飽
和NaHCO₃水溶液與飽和NaCl水溶液洗滌。分離有機層，
以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上接
受層析，獲得產物(0.990克，3.34毫莫耳，89%產率)，為
淡黃色油。

MS (ES⁺) m/z 297 (MH⁺)。

(b) 2,2,2-三氟-N-[(3R)-3-四氫吡咯基甲基]乙醯胺鹽酸鹽

在25°C下，於100毫升圓底燒瓶中，添加DCM (25毫升)中之(3S)-3-{[(三氟乙醯基)胺基]甲基}-1-四氫吡咯羧酸1,1-二甲基乙酯(830毫克，2.80毫莫耳)，獲得無色溶液。添加二氧陸園中之4N HCl (3.50毫升，14.01毫莫耳)，且將反應物攪拌過夜。在真空下濃縮反應物，獲得所要之化合物，為無色油，將其使用於下一反應中，無需進一步純化。單離出2,2,2-三氟-N-[(3R)-3-四氫吡咯基甲基]乙醯胺(550毫克，2.364毫莫耳，84%產率)。

MS (ES+) m/z 197 (MH⁺)。

(c) N-[((3S)-1-{[(2R)-4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-2-基]甲基}-3-四氫吡咯基)甲基]-2,2,2-三氟乙醯胺

在0°C下，於100毫升圓底燒瓶中，添加DCM (20毫升)中之(1S)-1-(羥甲基)-1,2,5,6-四氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮HCl (關於製備，參閱實例47(c)) (350毫克，1.589毫莫耳)、三乙胺(0.266毫升，1.907毫莫耳)，獲得橘色溶液。添加氯化甲烷磺醯(0.135毫升，1.748毫莫耳)，並使反應物溫熱至室溫，且攪拌1小時。LCMS顯示甲烷磺酸酯已形成。將反應物以DCM (100毫升)稀釋，並以2 x 25毫升飽和NaHCO₃水溶液洗滌。分離有機相，及以Na₂SO₄脫水乾燥。在真空下濃縮溶液，以乙腈(20.00毫升)稀釋，並添加吡啶(0.500毫升)。添加2,2,2-三氟-N-[(3R)-3-四氫吡咯基甲基]乙醯胺(550毫克，2.364毫莫耳)。

耳)，且將反應物加熱至80℃，並攪拌25小時。LCMS顯示完成反應。使反應物冷卻至室溫，且在真空下濃縮。以DCM (100毫升)稀釋反應混合物，並以25毫升飽和NaHCO₃溶液洗滌。分離有機相，及以Na₂SO₄脫水乾燥。將粗產物於矽膠上純化，以0-15% MeOH/DCM溶離，獲得產物(240毫克，0.602毫莫耳，37.9%產率)，為淡黃色油。

MS (ES+) m/z 399 (MH⁺)。

(d) N-(((3S)-1-{[(1R)-4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基]甲基}-3-四氫吡咯基)甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺

在室溫及氮氣下，於25毫升圓底燒瓶中，添加1,4-二氧陸園(5毫升)中之N-(((3S)-1-{[(2R)-4,9-二側氧基-1,2,8,9-四氫-4H,7H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-2-基]甲基}-3-四氫吡咯基)甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(240毫克，0.602毫莫耳)，獲得橘色溶液。添加DDQ (205毫克，0.904毫莫耳)，且反應物變成極深色。將反應物在油浴中加熱至80℃，並攪拌10小時。使反應物冷卻至室溫，添加5% K₂CO₃水溶液(20毫升)，且將反應物以DCM (3 x 100毫升)萃取。以飽和NaCl水溶液洗滌合併之有機層，並使有機相以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得粗產物。將粗產物添加至矽膠管柱中，且以0-20% MeOH/CHCl₃溶離，獲得產物(85毫克，0.214毫莫耳，35.6%產率)，為橘色固體。MS (ES+) m/z 397 (MH⁺)。

(e) (1R)-1-{[(3S)-3-(胺基甲基)-1-四氫吡咯基]甲基}-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮

於25毫升圓底燒瓶中，添加甲醇(9毫升)與水(1.00毫升)中之N-[[[(3S)-1-{[(1R)-4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-1-基]甲基}-3-四氫吡咯基)甲基]-2,2,2-三氟乙醯胺(85毫克，0.214毫莫耳)，獲得黃色溶液。添加碳酸鉀(59.3毫克，0.429毫莫耳)，並將反應物攪拌過夜。LCMS顯示完成反應。以20% MeOH/DCM (100毫升)稀釋反應物，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得產物(60毫克，0.200毫莫耳，93%產率)，為橘色固體。MS (ES+) m/z 301 (MH⁺)。

(f) 標題化合物

於10毫升圓底燒瓶中，添加DCM (4毫升)與甲醇(1.00毫升)中之(1R)-1-{[(3S)-3-(胺基甲基)-1-四氫吡咯基]甲基}-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮(60毫克，0.200毫莫耳)、[1,3]氧硫伍園[5,4-c]吡啉-6-羧甲醛(33.4毫克，0.200毫莫耳)(關於合成，參閱WO2004058144，實例61)及硫酸鈉(250毫克，1.760毫莫耳)，獲得橘色懸浮液。將反應物在氮氣下攪拌過夜。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(85毫克，0.400毫莫耳)，並將反應物攪拌3小時。將反應混合物以10% MeOH/DCM (20毫升)稀釋，過濾，吸附至矽膠上，然後藉矽膠層析純化，以0-10% MeOH/DCM (1% NH₄OH)溶離，獲得標題化合物之自由態鹼，為黃色油。

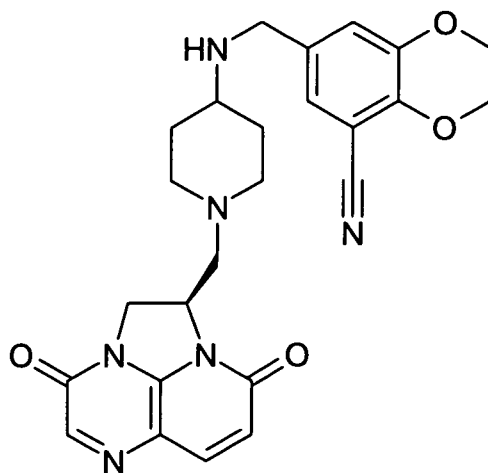
LCMS/NMR與所要之產物一致。

^1H NMR δ H D-4 MeOH, (400MHz) 1.34-1.43 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 3H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.04-3.17 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.42-4.51 (m, 2H), 5.08-5.18 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.26-6.32 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.94 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 452 (MH^+)。

將標題化合物之自由態鹼以 10% MeOH/ CHCl_3 稀釋，添加 100 微升在醚中之 1N HCl，並於真空下濃縮混合物，獲得標題化合物，為二鹽酸鹽 (47 毫克，0.090 毫莫耳，44.9% 產率)，為黃褐色固體。

實例 56 7-{[(1-{[(1R)-3,8-二側氧基-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯-1-基]甲基}-4-六氫吡啶基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1,4-苯并二喹英-5-甲腈鹽酸鹽



將 (1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫

-3H,8H- 2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例13(k)或15(d)) (50毫克，0.100毫莫耳)在氯仿(4毫升)與甲醇(0.121毫升)中之懸浮液，於室溫及氮氣下，以三乙胺(0.587毫升，4.21毫莫耳)處理，並攪拌15分鐘(此懸浮液轉變成溶液)。接著添加7-甲醯基-2,3-二氫-14-苯并二呋英-5-甲腈(關於合成，參閱WO06014580，製備13，或WO2007122258，實例31(d)) (18.95毫克，0.100毫莫耳)，且將反應物攪拌30分鐘。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(63.7毫克，0.301毫莫耳)，並將反應物攪拌1小時。1小時後，LC-MS顯示一部分亞胺中間物，故添加更多三乙醯氧基硼氫化鈉(63.7毫克，0.301毫莫耳)，且將反應物攪拌2小時。在此段時間後，LCMS仍然顯示亞胺中間物。添加更多三乙醯氧基硼氫化鈉(63.7毫克，0.301毫莫耳)，並將反應物留置攪拌過夜(16小時)，於此段時間後，LCMS顯示無起始物質。添加飽和NaHCO₃(10毫升)，接著為20% MeOH/DCM (20毫升)，且萃取水相，然後自有機層分離。將水相以20% MeOH/DCM (2 x 20毫升)再一次萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(NaSO₄)，過濾，及蒸發，獲得粗產物。將粗產物於矽膠管柱上純化(0-20% MeOH/ DCM)，獲得標題化合物之自由態鹼(33毫克，69.4%)。

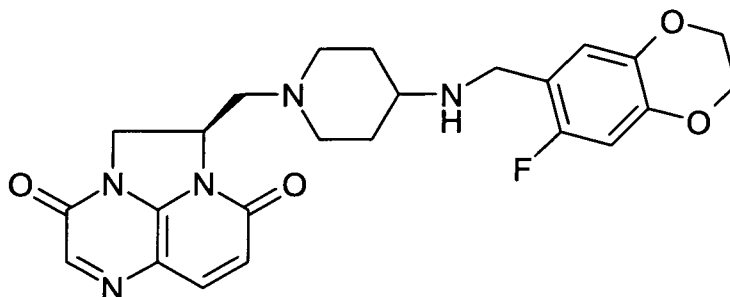
¹H NMR δ H CDCl₃, (400MHz) 1.15-1.41 (m, 2H), 1.72-1.91 (m, 2H), 2.19-2.39 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.53-2.78 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 1H), 3.02-3.14 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.22-4.49 (m, 5H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.98-5.08 (m, 1H),

6.32 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.88 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 475 (MH⁺)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量DCM中，並以一當量在乙醚中之1M HCl處理。這獲得標題化合物，為單HCl鹽(33毫克，65%)。

實例57 (1R)-1-[(4-[(7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二𫟇英-6-基)甲基]胺基)-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽



將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例13(k)或15(d)) (50毫克，0.100毫莫耳)在氯仿(3毫升)與甲醇(0.150毫升)中之懸浮液，於室溫及氮氣下，以三乙胺(0.042毫升，0.301毫莫耳)處理，並攪拌0.25小時(此懸浮液轉變成溶液)。接著添加7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二𫟇英-6-羧甲醛(關於合成，參閱WO2002056882，實例23(a)) (18.25毫克，0.100毫莫耳)，且將反應物在室溫下攪拌0.5小時。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(67.1毫克，0.301毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌。1小時後，添加更多三乙醯氧基硼氫化鈉(67.1毫克，0.301毫莫耳)，且將反應

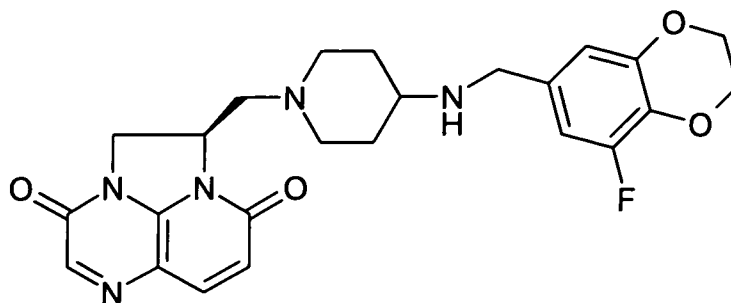
物在室溫下攪拌過夜。接著添加更多三乙醯氧基硼氫化鈉 (67.1 毫克, 0.301 毫莫耳), 並將反應物於室溫下攪拌。1 小時後, 無起始物質殘留。添加飽和 NaHCO_3 (30 毫升), 然後為 20% MeOH/ DCM (30 毫升), 且萃取水相, 接著自有機層分離。將水相以 20% MeOH/DCM (2 x 30 毫升) 再萃取兩次。使合併之有機萃液以 NaSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 獲得粗產物。將粗產物於矽膠上藉層析純化 (0-20% MeOH/DCM), 獲得 35 毫克標題化合物之自由態鹼, 為黃色固體 (74.7%)。

^1H NMR δ H CDCl_3 , (400MHz) 1.21-1.41 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 2H), 2.10-2.39 (m, 2H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.61-2.79 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 4.18-4.29 (m, 4H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.94-5.05 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.80 (1H, d), 7.77 (d, 1H), 7.86 (s, 1H)。

MS (ES+) m/z 468 (MH^+)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量 DCM/MeOH 中, 並以 1 當量之 HCl 在 Et_2O 中之 1M 溶液處理。移除溶劑, 且使固體於乾燥器 (P_2O_5) 中乾燥, 獲得標題化合物, 為鹽酸鹽, 為暗黃色固體 (36 毫克)。

實例 58 (1R)-1-[(4-{[(8-氯基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫茚烯-3,8-二酮鹽酸鹽

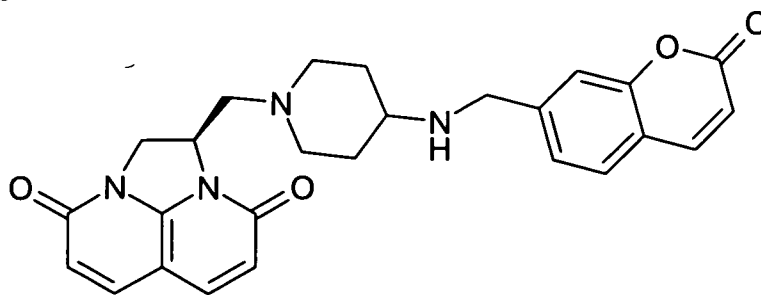


將 (1R)-1-[(4-氨基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例13(k)或15(d)) (50毫克，0.100毫莫耳)在氯仿(25毫升)與甲醇(1.250毫升)中之懸浮液，於室溫及氮氣下，以三乙胺(0.042毫升，0.301毫莫耳)處理，並攪拌0.25小時(此懸浮液轉變成溶液)。接著添加8-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二呋英-6-羧甲醛(關於合成，參閱WO2007122258，實例8(b)) (19.62毫克，0.100毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌0.5小時。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(67.1毫克，0.301毫莫耳)，且將反應物於室溫下攪拌。1小時後，仍有起始物質，故添加三乙醯氧基硼氫化鈉(67.1毫克，0.301毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌過夜。仍有起始物質，故添加三乙醯氧基硼氫化鈉(67.1毫克，0.301毫莫耳)，且將反應物於室溫下攪拌1小時。添加飽和NaHCO₃(30毫升)，接著為20% MeOH/ DCM (30毫升)，且萃取水相，然後自有機層分離。將水相以20% MeOH/DCM (2 x 30毫升)再萃取兩次。使合併之有機萃液以NaSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得粗產物。將粗產物於矽膠上藉層析純化(0-20% MeOH/DCM)，獲得26毫克標題化合物之自由態鹼，為黃色固體。

^1H NMR δ H CDCl_3 , (400MHz) 1.20-1.41 (m, 2H), 1.72-1.89 (m, 2H), 2.09-2.35 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.55-2.78 (m, 2H), 2.85-2.99 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 4.22-4.48 (m, 5H), 4.51-4.63 (m, 1H), 4.95-5.06 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.61-6.72 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.89 (s, 1H)。
MS (ES+) m/z 468 (MH^+)。

使標題化合物之自由態鹼溶於少量DCM/MeOH中，並以1當量之HCl在 Et_2O 中之1M溶液處理。移除溶劑，且使固體於乾燥器(P_2O_5)中乾燥過夜，獲得標題化合物，為鹽酸鹽，為黃色固體(26.6毫克，與產物一致)。

實例59 (1R)-1-[(4-{[(2-側氧基-2H-吡啶-7-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮

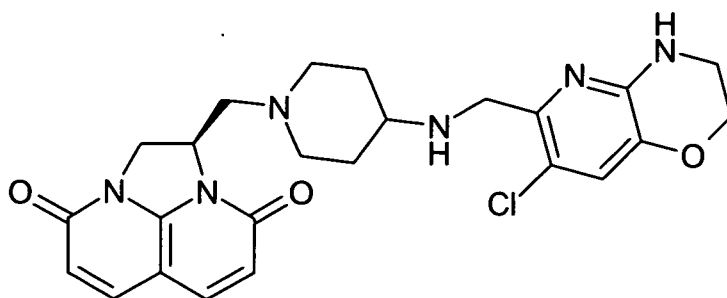


於10毫升圓底燒瓶中，添加二氯甲烷(DCM) (4毫升)與甲醇(1毫升)中之(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例5A(j)) (80毫克，0.266毫莫耳)、2-側氧基-2H-吡啶-7-羧甲醛(關於合成，參閱WO2008009700，實例224) (46.4毫克，0.266毫莫耳)及

NaHCO₃(100毫克, 1.190毫莫耳), 獲得褐色溶液。添加硫酸鈉(200毫克, 1.408毫莫耳), 並將反應物在室溫下攪拌過夜。15小時後, 添加三乙醯氧基硼氫化鈉(113毫克, 0.533毫莫耳), 且將反應物於25℃及氮氣下攪拌4小時。使反應混合物吸附至矽膠上, 並使用0-10% MeOH/DCM (1% NH₄OH)純化, 獲得標題化合物, 為自由態鹼(30毫克, 0.064毫莫耳, 24.07%產率), 為黃褐色固體。LCMS & ¹H NMR係與所要之產物一致。

¹H NMR δ H D-4 MeOH, (400MHz) 1.20-1.39 (m, 2H), 1.72-1.89 (m, 2H), 1.90-2.09 (m, 1H), 2.13-2.31 (m, 2H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.32-4.58 (m, 2H), 4.98-5.18 (m, 1H), 6.20-6.39 (m, 3H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.62-7.71 (m, 1H)。
MS (ES+) m/z 459 (MH⁺)。

實例60 (1R)-1-[(4-{[(2-側氧基-2H-吡啶-7-基)甲基]胺基)-1-六氫吡啶基}甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮



於10毫升圓底燒瓶中, 添加二氯甲烷(DCM) (4毫升) 與甲醇(1毫升)中之(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲

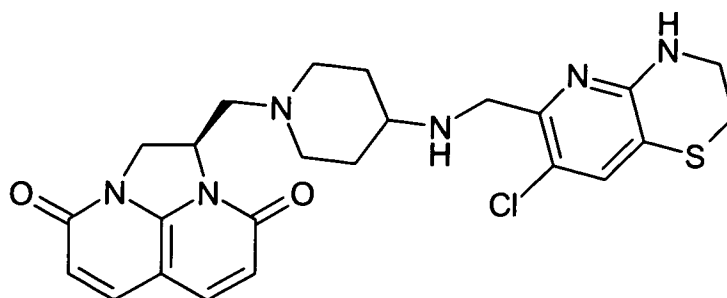
基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於製備,參閱實例5A(j)) (45毫克,0.134毫莫耳)、7-氯基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-6-羧甲醛(以下述方式製成,(1) 7-氯基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-6-羧甲醛(關於合成,參閱WO2003064421,實例15(c))以 LiAlH_4 之還原作用,獲得(7-氯基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-6-基)甲醇,接著為(2)以 MnO_2 之氧化作用)(29.2毫克,0.147毫莫耳)及 NaHCO_3 (100毫克,1.190毫莫耳),獲得褐色懸浮液。添加硫酸鈉(200毫克,1.408毫莫耳),並將反應物在室溫下攪拌過夜。15小時後,添加三乙醯氧基硼氫化鈉(56.6毫克,0.267毫莫耳),且將反應物於 25°C 及氮氣下攪拌4小時。使反應混合物吸附至矽膠上,並使用0-10% MeOH/DCM (1% NH_4OH)純化,獲得標題化合物,為自由態鹼(9.4毫克,0.019毫莫耳,14.57%產率)。

^1H NMR δ H D-4 MeOH, (400MHz) 1.49-1.70 (m, 2H), 2.00-2.17 (m, 2H), 2.28-2.49 (m, 2H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.50-3.58 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.20-4.24 (m, 2H), 4.43-4.50 (m, 2H), 5.08-5.18 (m, 1H), 6.28- 6.35 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H)。

MS (ES+) m/z 483/485 (MH^+)。

實例61 (1R)-1-[(4-{[(7-氯基-3,4-二氫-2H-吡啶并

[3,2-b][1,4]噻吡-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮



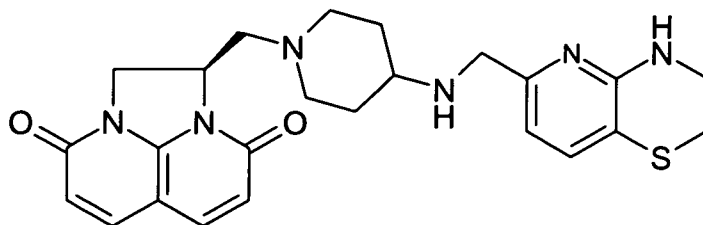
於10毫升圓底燒瓶中，添加DCM (4毫升)與甲醇(1毫升)中之(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例5A(j)) (75毫克，0.223毫莫耳)、7-氯基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吡-6-羧甲醛(以下述方式製成，(1) 7-氯基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吡-6-羧甲醛(關於合成，參閱WO2003087098，實例306(e))以LiAlH₄之還原作用，獲得(7-氯基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吡-6-基)甲醇，接著為(2)以MnO₂之氧化作用) (47.8毫克，0.223毫莫耳)及NaHCO₃(100毫克，1.190毫莫耳)，獲得褐色懸浮液。添加硫酸鈉(200毫克，1.408毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌過夜。15小時後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(94毫克，0.445毫莫耳)，且將反應物於25℃及氮氣下攪拌4小時。使反應混合物吸附至矽膠上，並使用0-10% MeOH/DCM (1% NH₄OH)純化，獲得標題化合物，為自由態鹼(45毫克，0.090毫莫耳，40.5%產率)。LCMS & ¹H NMR係與所要之產物一致。

¹H NMR δ H D-4 MeOH, (400MHz) 1.20-1.45 (m, 2H),

1.65-1.92 (m, 2H), 2.19-2.39 (m, 2H), 2.42-2.71 (m, 2H),
2.82-3.10 (m, 5H), 3.65-3.80 (m, 4H), 4.40-4.50 (m, 2H),
5.05-5.20 (m, 1H), 6.25- 6.35 (m, 2H), 7.22 (s, 1H),
7.72-7.83 (m, 2H)。

MS (ES+) m/z 483/485 (MH⁺)。

實例62 (1R)-1-({4-[(3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吩-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮



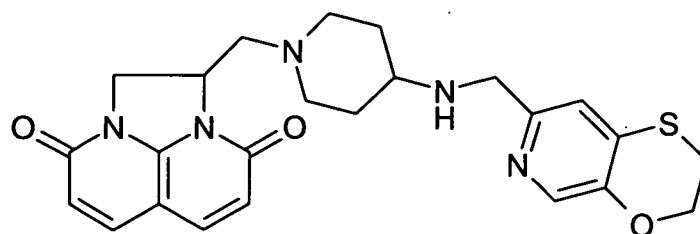
將(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(關於製備，參閱實例5A(j)) (0.075克，0.201毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)與甲醇(1毫升)中之懸浮液，於室溫及氫氣下，以3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吩-6-羧甲醛(以下述方式製成，(1) 3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吩-6-羧醛(關於合成，參閱WO2003087098，實例301(d))以LiAlH₄之還原作用，獲得3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吩-6-基甲醇，接著為(2)以MnO₂之氧化作用) (0.036克，0.201毫莫耳)、碳酸氫鈉(0.150克，1.786毫莫耳)及硫酸鈉(0.300克，2.112毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌5小時。然後，將

溶液以三乙醯氧基硼氫化鈉(0.128克，0.603毫莫耳)處理，且攪拌度過週末，歷經65小時。使溶液蒸發，溶於CH₃OH中，吸附至矽膠上，及在矽膠上層析(在DCM (具有1% NH₄OH)中之0-15% CH₃OH)，獲得標題化合物，為自由態鹼(59毫克，63%)，為米黃色固體。

¹H NMR DMSO-D₆, (400MHz) 1.02-1.27 (m, 2H), 1.61-1.78 (m, 2H), 1.81-1.96 (s, 1H), 2.01-2.19 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.67- 2.79 (m, 1H), 2.82-2.98 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 4.21-4.34 (m, 2H), 4.91-4.99 (m, 1H), 6.10-6.19 (m, 2H), 6.48- 6.52 (d, 1H), 6.69-6.75 (s, 1H), 7.12-7.19 (d, 1H), 7.71-7.82 (d, 2H)。

MS (ES⁺) m/z 465 (MH⁺)。

實例63 1-[(4-{[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮鹽酸鹽(R:S之2:1混合物)

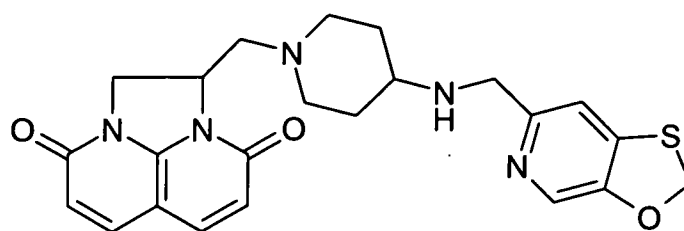


標題化合物係根據實例12之一般方法，製自1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮(R:S之2:1混合物，關於製備，參閱實例11(d))與2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-

羧甲醛(關於合成，參閱WO2004 058144，實例60)。

^1H NMR、LC-MS及單鹽酸鹽形成係如關於實例6A。

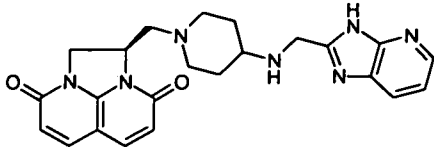
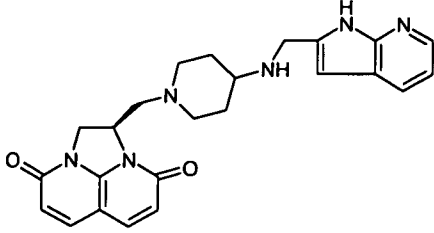
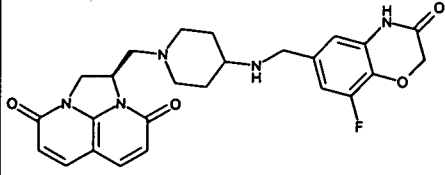
實例 64 1-({4-[(1,3] 氧硫伍園 [5,4-c] 吡啶-6-基 甲基) 胺基}-1-六氫吡啶基) 甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮(S : R之2:1混合物)

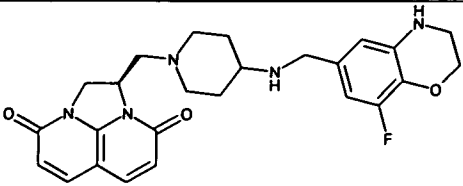
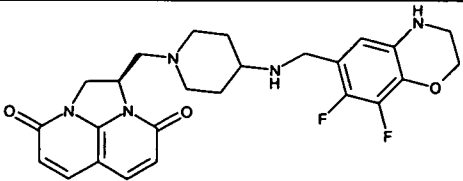


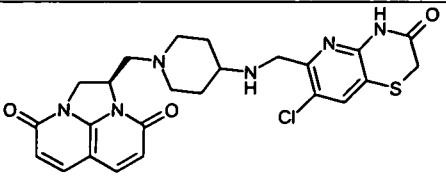
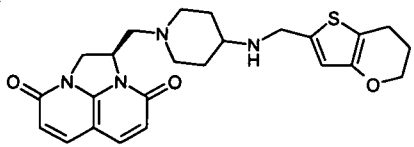
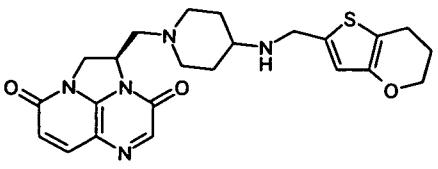
標題化合物係根據實例12之一般方法，製自1-[(4-胺基-1-六氫吡啶基) 甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮(S:R之2:1混合物，類似實例11(a-d)製成)，但使用7-(甲氧基)-1-[(2R)-2-環氧乙烷基 甲基]-3,4-二氫-1,8-噻啶-2(1H)-酮(關於合成，參閱實例5(f))與2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯[2,3-c]吡啶-7-羧甲醛(關於合成，參閱WO2004058144，實例60)。

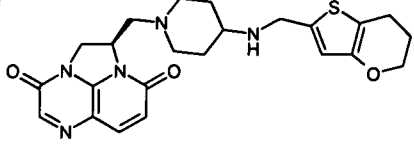
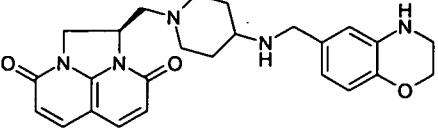
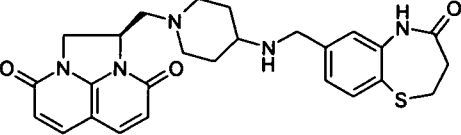
^1H NMR、LC-MS及單鹽酸鹽形成係如關於實例6A。

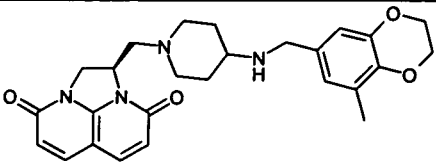
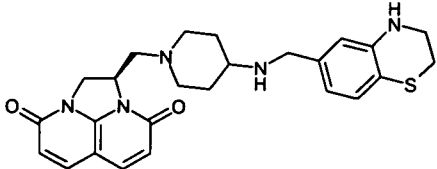
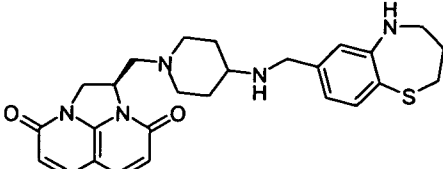
表1：根據實例5(k)之方法，使用所指定之起始物質製成

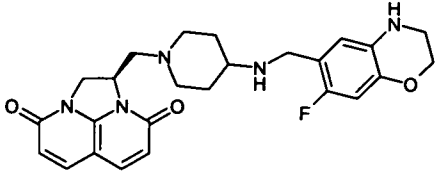
實例 編號	鹽形式	結構	起始物質 (關於製備，參閱所引用之 實例)
65	二-HCl MS (ES+) m/z 432 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻 啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(實例 5A(j)) 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羧 甲醛(市售)
66	自由態鹼MS (ES+) m/z 431 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻 啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(實例 5A(j)) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧 甲醛(市售)
67	二-HCl MS (ES+) m/z 480 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫 -4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij] -1,8-噻啶-4,9-二酮二鹽酸 鹽(實例5A(j)) 8-氟基-3-側氧基-3,4-二氫 -2H-1,4-苯并呋喃-6-羧甲 醛(關於合成，參閱WO 2006014580，製備15)

實例 編號	鹽形式	結構	起始物質 (關於製備，參閱所引用之 實例)
68	二-HCl MS (ES+) m/z 466 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻 啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(實例 5A(j)) 8-氟基-3,4-二氫-2H-1,4-苯 并呋喃-6-羧甲醛以下述方 式製成，(1) 8-氟基-3-側氧 基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并 呋喃-6-羧甲醛(關於合成， 參閱WO2006014580，製備 15)以LiAlH ₄ 之還原作用， 獲得(8-氟基-3,4-二氫 -2H-1,4-苯并呋喃-6-基)甲 醇，接著為(2)以MnO ₂ 之氧 化作用)
69	自由態鹼MS (ES+) m/z 484 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻 啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(實例 5A(j)) 7,8-二氟-3,4-二氫-2H-1,4- 苯并呋喃-6-羧甲醛以下述 方式製成，(1) 7,8-二氟-3- 側氧基-3,4-二氫-2H-1,4- 苯并呋喃-6-羧酸甲酯以 LiAlH ₄ 之還原作用，獲得

實例 編號	鹽形式	結構	起始物質 (關於製備，參閱所引用之 實例)
			(7,8-二氟-3,4-二氫-2H-1,4- 苯并嘔啉-6-基)甲醇，接著 為(2)以MnO ₂ 之氧化作用
70	自由態鹼MS (ES+) m/z 513/515 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻 啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(實例 5A(j)) 7-氯基-3-側氧基-3,4-二氫 -2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻 吩-6-羧甲醛(關於合成，參 閱WO03087098，實例 306(e))
71	單-HCl MS (ES+) m/z 453 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻 啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(實例 5A(j)) 6,7-二氫-5H-噻吩并[3,2-b] 嘧啶-2-羧甲醛(關於合成， 參閱WO2007122258，實例 88(c))
72	單-HCl MS (ES+) m/z 454 (MH ⁺)		(2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-3H, 8H- 2a,5,8a-三氮芴烯茶 -3,8-二酮(實例16A(j)，方法 B)

實例 編號	鹽形式	結構	起始物質 (關於製備，參閱所引用之 實例)
			6,7-二氫-5H-噻吩并[3,2-b] 呋喃-2-羧甲醛(關於合成， 參閱WO2007122258，實例 88(c))
73	單-HCl MS (ES+) m/z 454 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-氨基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-3H, 8H- 2a,5,8a-三氮芴烯萸 -3,8-二酮二鹽酸鹽(實例 13A(k)或15(d)) 6,7-二氫-5H-噻吩并[3,2-b] 呋喃-2-羧甲醛(關於合成， 參閱WO2007122258， 實例88(c))
74	二-HCl MS (ES+) m/z 448 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-氨基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-喹 啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(市 售)
75	二-HCl MS (ES+) m/z 492 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-氨基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-喹 啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(實例 5A(j)) 4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1,5- 苯并硫氮呋-7-羧甲醛(關於 合成，參閱WO2004058144， 實例128(e))

實例 編號	鹽形式	結構	起始物質 (關於製備，參閱所引用之 實例)
76	二-HCl MS (ES+) m/z 463 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij] 1,8-噻 啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(實例 5A(j)) 8-甲基-2,3-二氫-1,4-苯并 二噁英-6-羧甲醛(藉由鈀催 化Stille偶合， 使用四甲基錫，製自8-溴基 -2,3-二氫-1,4-苯并二噁英 -6-羧甲醛(關於合成，參閱 WO2007122258，實例 31(c)))
77	自由態鹼MS (ES+) m/z 464 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij] -1,8-噻 啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(實例 5A(j)) 3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吡 -6-羧甲醛 (關於合成，參閱 WO2003087098，實例214)
78	二-HCl MS (ES+) m/z 478 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij] -1,8-噻 啶-4,9-二酮二鹽酸鹽(實例 5A(j))

實例 編號	鹽形式	結構	起始物質 (關於製備，參閱所引用之 實例)
			2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮 呋-7-羧甲醛(製自4-側氧基 -2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮 呋-7-羧酸甲酯(關於合成， 參閱WO2007016610，製備 18(c))，經由以硼烷-THF處 理，獲得2,3,4,5-四氫-1,5- 苯并硫氮呋-7-羧酸甲酯， 接著，將其以LiAlH ₄ 處 理，獲得2,3,4,5-四氫-1,5- 苯并硫氮呋-7-基甲醇，且 最後以MnO ₂ 處理
79	二-HCl MS (ES+) m/z 466 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-胺基-1-六氫吡 啶基)甲基]-1,2-二氫-4H, 9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-喹 啉-4,9-二酮二鹽酸鹽(實例 5A(j)) 7-氟基-3,4-二氫-2H-1,4-苯 并呋喃-6-羧甲醛(經由以氫 化二異丁基鋁處理，製自7- 氟基-3-側氧基-3,4-二氫 -2H-1,4-苯并呋喃-6-甲腈 (關於合成，參閱 WO2002056882，實例8(b)))

製備 A：6,7-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]嗒吡-3-羧甲醛**(a) 3,4,6-三氯嗒吡**

其係藉由Kasnar等人，核苷與核苷酸(1994)，13(1-3)，459-79方法之稍微變型而製成。

5 使胼硫酸鹽(51克)懸浮於水(250毫升)中，加熱至迴流，並逐滴添加溴基順丁烯二酐(90.38克)。將混合物在迴流下加熱4小時，然後冷卻至室溫。將此反應以29克胼硫酸鹽、53克溴基順丁烯二酐及130毫升水重複。藉過濾收集沉澱物，以水與丙酮洗滌，且以合併之批料在真空中乾燥，獲得4-溴基-1,2-二氫-3,6-嗒吡二酮，為白色固體(113克)。

10 將兩批次中之固體以氯化磷醯(2 x 200毫升)處理，並加熱至迴流，歷經3.5小時。使混合物冷卻，蒸發，及與甲苯共沸。使殘留物於二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液之間作分液處理，且以DCM再萃取兩次。使有機萃液脫水乾燥，及蒸發。使此殘留物再溶於二氯甲烷中，並於矽膠上層析(300克)(DCM作為溶離劑)，獲得白色固體(101.5克，87%)。

15 (LC/MS分析顯示約20-30%不純物，溴二氯嗒吡之異構物)。

20 MS (+ve離子電噴霧) m/z 184/185/186 (MH⁺)，三氯嗒吡。

MS (+ve離子電噴霧) m/z 228/229/231 (MH⁺)，溴-二氯嗒吡。

(b) 2-[(3,6-二氯-4-嗒吡基)氧基]乙醇

將乙二醇(55毫升)在四氫呋喃(200毫升)中之溶液，於約0°C(冰浴冷卻)下，以氫化鈉(在油中之60%分散液，5.9克)處理40分鐘。在添加完成後，分次添加含有溴-二氯嗒吡之異構物作為不純物之3,4,6-三氯嗒吡(27克)，並以更多無水THF(50毫升)洗滌，且將混合物於0°C下攪拌1小時，然後在室溫下過夜。使混合物濃縮(至1/3體積)，接著以碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以氯仿(5x)與醋酸乙酯(3x)萃取。將合併之有機萃液以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發，並濾出固體，且以CHCl₃洗滌(x3)，及在真空烘箱中，於40°C下乾燥過夜，獲得含有一部分溴-衍生物(10-15%)之白色固體(25.5克，83%)。

MS (+ve離子電噴霧) m/z 209/211 (MH⁺)。

MS (+ve離子電噴霧) m/z 255/7 (MH⁺)，溴-衍生物。

(c) 3-氯基-6,7-二氫[1,4]二呋英并[2,3-c]嗒吡

將含有一部分溴-衍生物之2-[(3,6-二氯-4-嗒吡基)氧基]乙醇(15.46克；0.0703莫耳)在無水1,4-二氧陸園(1.2升)中之溶液以氫化鋰(2.3克；0.28莫耳)分次處理，並於室溫及氫氣下攪拌1小時，然後在110°C下加熱過夜。以潮濕1,4-二氧陸園，接著以冰水，使反應混合物淬滅。使溶液蒸發至一半體積，以5M鹽酸帶至pH 8，及蒸發至乾涸。添加水，並將殘留物以氯仿萃取5x，脫水乾燥(硫酸鈉)，及蒸發，獲得白色固體(12.4克，約.77%) (含有約15%溴基物

種)。

MS (+ve離子電噴霧) m/z 173/5 (Cl MH^+) ; 217/9 (Br MH^+)。

5 (d) 3-乙烯基-6,7-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]噻吡

於氫氣下，使含有約15%溴基物種之3-氯基-6,7-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]噻吡(13.6克，0.079莫耳)在二甲氧基乙烷(400毫升)中之溶液脫氣10分鐘，接著添加肆(三苯膦)鈹(0) (2克)、碳酸鉀(10.33克)、2,4,6-三乙烯基環三硼氧陸圓吡啶複合物(11.32克)及水(55毫升)。將混合物在95°C下加熱48小時，並冷卻，及蒸發至乾涸。將混合物以碳酸氫鈉水溶液處理，且以DCM萃取(5x)。使萃液脫水乾燥(硫酸鈉)，蒸發，並使殘留物於矽膠上層析(500克)，以0-100%醋酸乙酯-己烷溶離，獲得產物(6.43克，50%)；[亦獲得一部分不純溶離份(1.8克)]。MS (+ve離子電噴霧) m/z 165 (MH^+)。

10

15

(e) 標題化合物

將3-乙烯基-6,7-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]噻吡(11.58克)在1,4-二氧陸圓/水(600毫升/180毫升)中之經冰冷卻溶液，以四氧化錳水溶液(4%，w/v，25毫升)與過碘酸鈉(43克)處理。使此混合物溫熱至室溫，並在攪拌7小時後，使混合物蒸發至乾涸，且與1,4-二氧陸圓共沸。添加矽膠、1,4-二氧陸圓及氯仿，並使混合物蒸發至乾涸過夜，接著

20

添加至矽膠管柱(400克)中，及層析，以氯仿，然後以己烷中之0-100%醋酸乙酯溶離，獲得白色固體(7.55克，64%)。MS (+ve離子電噴霧) m/z 167 (MH⁺)。

5 生物學活性

抗微生物活性檢測：

全細胞抗微生物活性係藉由培養基微稀釋液測定，使用臨床與實驗室標準學會(CLSI)所建議之程序，文件M7-A7；"關於以需氣方式生長細菌之稀釋感受性試驗之方法"。將化合物在範圍為0.016至16微克/毫升之序列兩倍稀釋液中測試。

最低抑制濃度(MIC)係被測定為會抑制可見生長之化合物之最低濃度。使用一種鏡子讀取器以幫助測定MIC終點。

將化合物針對選自金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌、膿鏈球菌、糞腸球菌及屎腸球菌之革蘭氏陽性生物體作評估。

此外，將化合物針對選自流感嗜血菌、黏膜莫拉氏菌、大腸桿菌、銅綠假單胞菌、奇異變形菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、肺炎克雷伯氏菌及嗜麥芽 *Stenotrophomonas* 之革蘭氏陰性生物體作評估。

如在本申請案中所確認之各列示之實例，惟實例71-73及76-79除外，係以至少一種舉例之鹽或自由態鹼形式測試。除非另有指明，否則經測試之實例針對至少一種

上文所列示生物體之菌種，具有 $MIC \leq 2$ 微克/毫升，惟實例9除外，其針對至少一種上文所列示生物體之菌種，具有 $MIC \leq 4$ 微克/毫升。對於上文所列示每一生物體之至少一種菌種而言，至少一個實例具有 $MIC \leq 2$ 微克/毫升。

5

結核分枝桿菌H37Rv抑制檢測

10

15

對於各經測試化合物之最低抑制濃度(MIC)之度量，係在96井平底聚苯乙烯微滴定板中進行。進行在 $400 \mu M$ 下開始，於純DMSO中之十份兩倍藥物稀釋。將五微升此等藥物溶液添加至95微升Middlebrook 7H9培養基中(板平面佈置之第A-H行，第1-10列)中。異菸酸酐係作為正對照組使用，製備在 160微克毫升^{-1} 下開始之異菸酸酐之8份兩倍稀釋液，並將5微升此對照曲線加入95微升Middlebrook 7H9 (Difco 目錄參考號271310) + ADC培養基(Becton Dickinson目錄參考號211887)(第11列，第A-H行)中。將五微升純DMSO添加至第12列(生長與空白試驗對照組)中。

20

使接種物標準化至大約 $1 \times 10^7 \text{cfu/毫升}$ ，並以1比100稀釋在Middlebrook 7H9+ADC培養基與0.025% Tween 80 (Sigma P4780)中，以產生H37Rv菌種(ATCC25618)之最後接種物。將一百微升此接種物添加至整個板中，但G-12與H-12井(空白試驗對照組)除外。將所有板放置在密封箱子中，以防止周圍井乾掉，並將其於 $37^\circ C$ 下培養六天，而未振盪。瑞沙主林(resazurin)溶液係經由使一個片劑之瑞沙主林(供牛乳測試之瑞沙主林片劑；參考330884Y VWR

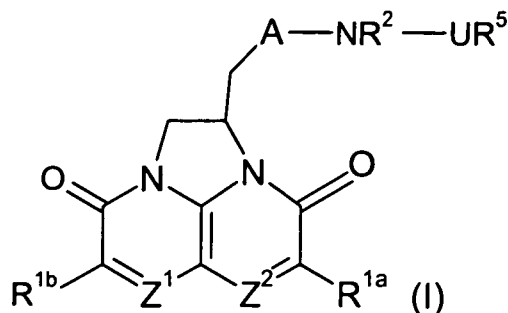
國際公司)溶解在30毫升無菌PBS (磷酸鹽緩衝之鹽水)中而製成。將25微升此溶液添加至各井中。於48小時後度量螢光(Spectramax M5分子裝置，激發530毫微米，發射590毫微米)，以測定MIC值。

5 實例1-4、5A、6A、7-9、12、13A、14、15、16A、
17A、19A、20、23-32、34、37-44、46-50、53-57、59及
63係在結核分枝桿菌H37Rv抑制檢測中測試。實例2、4、
5A、6A、7、8、12、13A、14、16A、19A、20、23-26、
28-32、34、37、39、40、42、44、46、49、50、56、59
10 及63顯示MIC值低於2.0微克/毫升。實例4、5A、7、8、12、
13A、14、16A、19A、25、26、30-32、37、40、49、50
及56顯示MIC值為1.0微克/毫升或較低。

102年10月23日修正
 劃線頁(本)

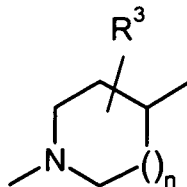
十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽：



其中：

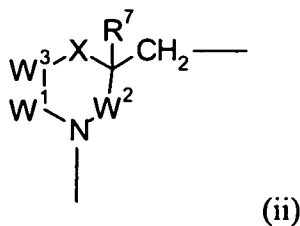
- (i) Z^1 及 Z^2 均為 CH；
 (ii) Z^1 為 N 且 Z^2 為 CH；或
 (iii) Z^1 為 CH 且 Z^2 為 N；
 R^{1a} 與 R^{1b} 為氫；
 $R^{2'}$ 為氫或 (C_{1-4}) 烷基；



A 為基團 (ia) (ia) ，

其中 n 為 1 且 R^3 為 H 或羥基在 3-位置上；或

A 為基團 (ii)



其中：

W^1 , W^2 及 W^3 各自為 CH_2 或 W^2 及 W^3 為 CH_2
且 W^1 代表 W^3 與 N 之間的鍵結；

X 為 CR^4R^8 且 R^8 為 H 且 R^4 或 H 或 OH ；

R^7 為 H ；或

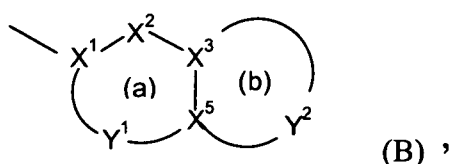
W^1 , W^2 及 W^3 各自為 CH_2 ；

X 為 O ；

R^7 為 H ；

U 為 CH_2 ，且

R^5 為芳香族雜環(B)，其具有 8-11 個環原子，
包含 2-4 個雜原子，其中至少一個為 N 或
 NR^{13}



其中：

X^1 為 C ；

X^2 為 N 、 NR^{13} 、 O 、 $S(O)_x$ 、 CO 或 CR^{14} ；

X^3 與 X^5 係獨立地為 N 或 C ；

當 Y^1 為芳香族環之一部分時， Y^1 為 0 至 4
個原子連結基，其中每一個原子係獨立地選
自 N 、 NR^{13} 、 O 、 $S(O)_x$ 、 CO 及 CR^{14} ；

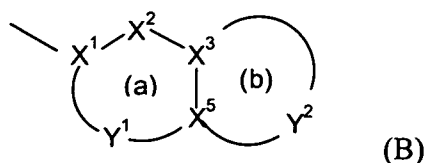
Y^2 為 2 至 6 個原子連結基， Y^2 之每一個原
子係獨立地選自 N 、 NR^{13} 、 O 、 $S(O)_x$ 、 CO 、
 CR^{14} ，其中 Y^2 包含 2 至 3 個雜原子，其中一個
為 S 且 1-2 個為 N ，其中一個 N 經結合至 X^3 ；

各 R^{14} 係獨立地選自：H； (C_{1-4}) 烷硫基；鹵基；羧基 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧羰基； (C_{1-4}) 烷羰基； (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基；羥基；羥基 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基；硝基；氰基；羧基；視情況被 (C_{1-4}) 烷基單-或二取代之胺基或胺基羰基；或

各 R^{13} 係獨立地為H；三氟甲基；視情況被羥基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{1-6}) 烷硫基、鹵基或三氟甲基取代之 (C_{1-4}) 烷基； (C_{2-4}) 烯基； (C_{1-4}) 烷氧羰基； (C_{1-4}) 烷羰基； (C_{1-6}) 烷基磺醯基；胺基羰基，其中胺基係視情況被 (C_{1-4}) 烷基單或二取代；且

各x係獨立地為0, 1或2；或

R^5 為雜環(B)：



其中環(a)為選自苯并、吡啶并、嗒咩并及嘧啶并的芳香族其中：

X^1 為C；

X^2 為N或 CR^{14} ；

X^3 與 X^5 係獨立地為N或C；

Y^1 為2個原子連結基，其中每一個原子係獨立地選自N及 CR^{14} ；及

環(b)為包含至多4個雜原子的非芳香族其

中：

Y^2 具有 3-5 個原子， Y^2 每一個原子係獨立地選自 N、 NR^{13} 、O、 $S(O)_x$ 、CO、 CR^{14} 或 $CR^{14}R^{15}$ ，包含至少一個雜原子，其中 O、S、 CH_2 或 NR^{13} 經鍵結至 X^5 ，其中 R^{13} 不為氫，及無論是 NHCO 經由 N 鍵結至 X^3 ，或 O、S、 CH_2 或 NH 經鍵結至 X^3 ；

各 R^{14} 與 R^{15} 係獨立地選自：H； (C_{1-4}) 烷硫基；鹵基；羧基 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧羰基； (C_{1-4}) 烷羰基； (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基；羥基；羥基 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基；硝基；氰基；羧基；視情況被 (C_{1-4}) 烷基單-或二取代之胺基或胺基羰基；或

R^{14} 與 R^{15} 可一起代表側氧基；

各 R^{13} 係獨立地為 H；三氟甲基；視情況被羥基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{1-6}) 烷硫基、鹵基或三氟甲基取代之 (C_{1-4}) 烷基； (C_{2-4}) 烯基； (C_{1-4}) 烷氧羰基； (C_{1-4}) 烷羰基； (C_{1-6}) 烷基磺醯基；胺基羰基，其中胺基係視情況被 (C_{1-4}) 烷基單或二取代；且

各 x 係獨立地為 0, 1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為六氫吡啶-4-基或四氫吡咯-4-基甲基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^5 係選

自：

3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-6-基；

3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻啉-6-基；

2,3-二氫-[1,4]二喹英并(dioxino)[2,3-c]吡啶-7-基；

[1,3]氧硫伍園并(oxathiolo)[5,4-c]吡啶-6-基；

6-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二喹英-7-基；

2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯并(oxathiino)[2,3-c]吡啶-7-基；

3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基；

5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二喹英(benzodioxin)-7-基；

5-碳硝基-2,3-二氫-1,4-苯并二喹英-7-基；及

2,3-二氫-苯并[1,4]二喹英-6-基。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自：

1-({4-[(2,3-二氫[1,4]二喹英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮芴烯萘(triazaacenaphthylene)-3,8-二酮；

1-({4-[(1,3]氧硫伍園并[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

1-({4-[(2,3-二氫[1,4]二𪔐英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

1-({4-[(7-溴-3-側氧基-2,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吡-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

(1R)-1-({4-[(1,3]氧硫伍園并[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

(1R)-1-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

(1R)-1-({4-[(1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

(1R)-1-({4-[(3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

7-[(1-[(4,9-二側氧基-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-1-基)甲基]-4-六氫吡啶基}胺基)甲基]-2,3-二氫-1,4-苯并二𪔐英-5-甲

腈；

1-[(4-{[(3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻咩-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮；

(1R)-1-({4-[(1,3]氧硫伍園并[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(1R)-1-(4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(1R)-1-({4-[(2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(2R)-2-({4-[(1,3]氧硫伍園并[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(2S)-2-({4-[(1,3]氧硫伍園并[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

2-({4-[(1,3]氧硫伍園并[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(2R)-2-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

2-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(2S)-2-({4-[(2,3-二氫[1,4]氧硫陸園烯并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

2-({4-[(2,3-二氫[1,4]二喹英并[2,3-c]吡啶-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(2R)-2-({4-[(2,1,3-苯并噻二唑-5-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(2R)-2-[(4-{[(7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二喹英-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(2R)-2-({4-[(3,4-二氫-2H-[1,4]氧硫七園烯并[2,3-c]吡啶-8-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(2R)-2-({4-[(1,3)氧硫伍圆[4,5-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氢吡啶基}甲基)-1,2-二氢-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(2R)-2-[(4-{[(3-侧氧基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吡-6-基)甲基]胺基}-1-六氢吡啶基)甲基]-1,2-二氢-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(1R)-1-({4-[(2,3-二氢-1,4-苯并二喹英-6-基甲基)胺基]-1-六氢吡啶基}甲基)-1,2-二氢-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-喹啉-4,9-二酮；

(1R)-1-[(4-{[(8-氟基-2,3-二氢-1,4-苯并二喹英-6-基)甲基]胺基}-1-六氢吡啶基)甲基]-1,2-二氢-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-喹啉-4,9-二酮；

(1R)-1-[(4-{[(7-氟基-3-侧氧基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4] 喹英-6-基)甲基]胺基}-1-六氢吡啶基)甲基]-1,2-二氢-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-喹啉-4,9-二酮；

(1R)-1-[(4-{[(4-氟基-7-侧氧基-6,7-二氢-1H-嘧啶并[5,4-b][1,4] 喹英-2-基)甲基]胺基}-1-六氢吡啶基)甲基]-1,2-二氢-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-喹啉-4,9-二酮；

(1R)-1-[(4-{[(7-侧氧基-6,7-二氢-1H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻吡-2-基)甲基]胺基}-1-六氢吡

啉基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并
[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮;

(1R)-1-({4-[(1,2,3-苯并噻二唑-5-基甲基)胺
基]-1-六氫吡啉基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪
唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮;

(1R)-1-({4-[(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基甲基)
胺基]-1-六氫吡啉基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-
咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮;

(1R)-1-({4-[(3,4-二氫-2H-呋喃并[2,3-c]吡啉
-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啉基}甲基)-1,2-二
氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮;

(1R)-1-({4-[(2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啉-5-基
甲基)胺基]-1-六氫吡啉基}甲基)-1,2-二氫
-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮;

(2R)-2-({4-[(2,3-二氫-1,4-苯并二𫏓英-6-基甲
基)胺基]-1-六氫吡啉基}甲基)-1,2-二氫
-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮;

(2R)-2-[(4-[(8-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二𫏓
英-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啉基)甲基]-1,2-
二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮;

7-[(1-[(2R)-3,8-二側氧基-1,2-二氫
-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-2-基]甲基}-4-六
氫吡啉基)胺基]甲基]-2,3-二氫-1,4-苯并二𫏓
英-5-甲腈;

(2R)-2-({4-[(2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(1R)-1-(14-[(2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(1R)-1-({4-[[1,2,5]噻二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

(1R)-1-(((2S)-2-{[(1,3]氧硫伍園并[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]甲基}-4-嗎福啉基)甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

(1R)-1-{[(2S)-2-({[(7-氯基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁咩-6-基)甲基]胺基}甲基)-4-嗎福啉基]甲基}-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

(2R)-2-({4-[[1,2,5]噻二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(1R)-1-({4-[(3,4-二氫-2H-吡啶(chromen)-7-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

(1R)-1-({4-[(2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基甲基)

胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮；

(1R)-1-({4-[(3,4-二氫-2H-吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮；

(2R)-2-[(4-{[(5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫茚烯萘-3,8-二酮；

(1R)-1-{[(2S)-2-({[(7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-基)甲基]胺基}甲基)-4-嗎福啉基]甲基}-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮；

(1R)-1-(((3S)-3-{[(1,3]氧硫五元[5,4-c]吡啶-6-基甲基)胺基]甲基}-1-四氫吡咯基)甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啉-4,9-二酮；

7-[(1-{[(1R)-3,8-二側氧基-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫茚烯萘-1-基]甲基}-4-六氫吡啶基)胺基]甲基}-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-5-甲脞；

(1R)-1-[(4-{[(7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氫茚烯萘-3,8-二酮；

(1R)-1-[(4-{[(8-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二噁

英-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5, 8a-三氮茚烯萘-3,8-二酮；

(1R)-1-[(4-{[(7-氯-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹英-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

(1R)-1-[(4-{[(7-氯-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吡-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

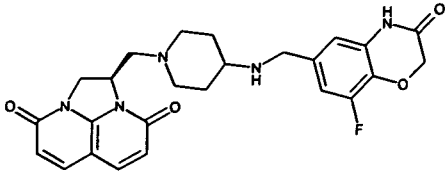
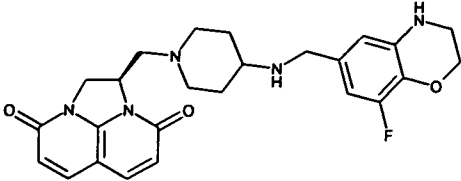
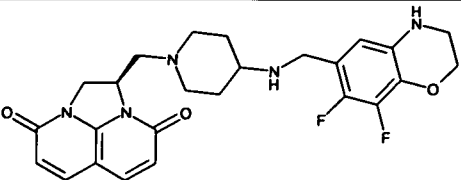
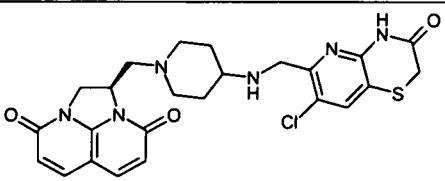
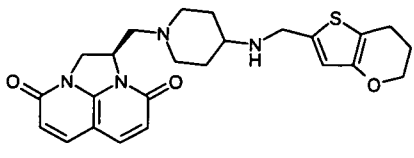
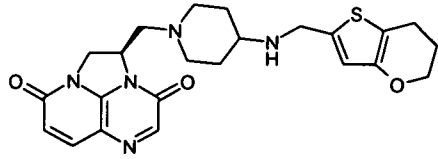
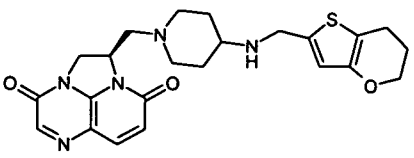
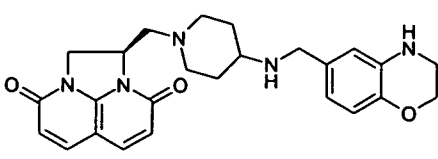
(1R)-1-({4-[(3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吡-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

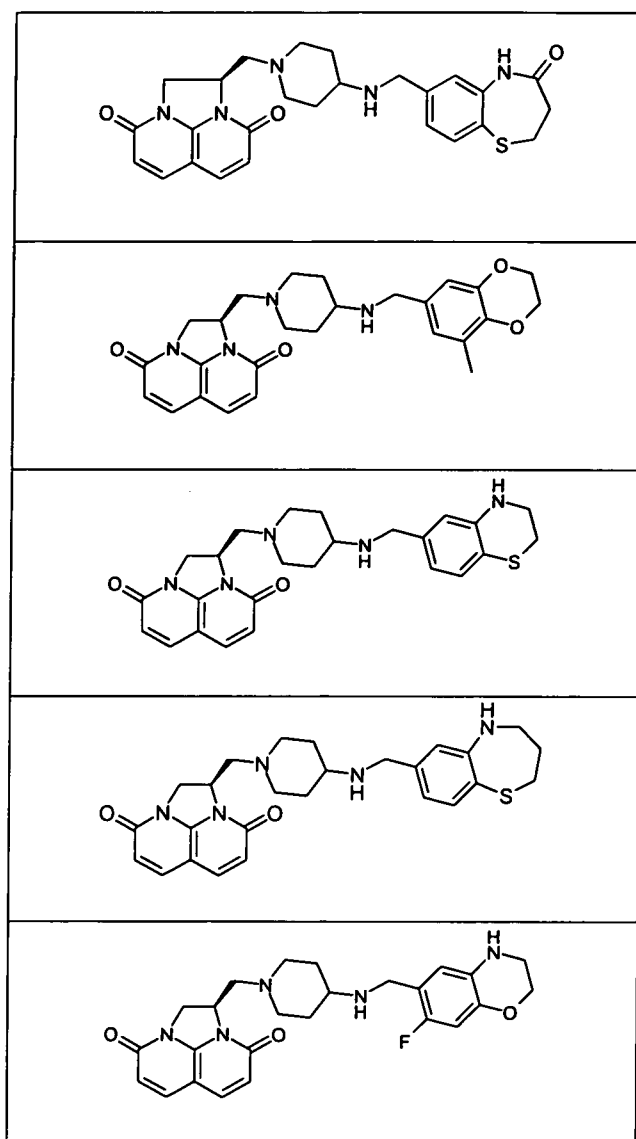
或 1-[(4-{[(2,3-二氫[1,4]氧硫雜環己二烯并(oxathiino)[2,3-c]吡啶-7-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

1-({4-[(1,3]氧硫伍圓并[5,4-c]吡啶-6-基)甲基]胺基}-1-六氫吡啶基)甲基)-1,2-二氫-4H,9H-咪唑并[1,2,3-ij]-1,8-噻啶-4,9-二酮；

或下表化合物之自由態鹼：

結構



；或其醫藥上可接受之鹽。

5. (2R)-2-({4-[(3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H- 2a,5,8a-三氫茚烯萘-3,8-二酮或其醫藥上可接受之鹽。
6. (2R)-2-({4-[(3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基甲基)胺基]-1-六氫吡啶基}甲基)-1,2-二氫-3H,8H- 2a,5,8a-三氫茚烯萘-3,8-二酮鹽酸鹽。
7. 如申請專利範圍第5或6項之化合物，其係供使

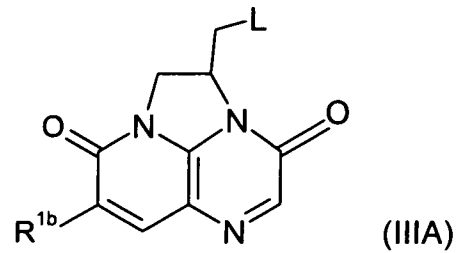
用於治療上。

8. 如申請專利範圍第5或6項之化合物，其係在哺乳動物中用於治療細菌感染。
9. 一種如申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中用於治療細菌感染。
10. 如申請專利範圍第9項之用途，其係用於治療上及/或下呼吸道感染、皮膚與柔軟組織感染及/或尿道感染及/或結核病。
11. 一種如申請專利範圍第5或6項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中用於治療細菌感染，其中該細菌感染係由選自金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌、化膿性鏈球菌、糞腸球菌及屎腸球菌之革蘭氏陽性生物體；或選自流行性感冒嗜血桿菌、黏膜莫拉克氏菌、大腸桿菌、銅綠假單菌、奇異變型桿菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、克雷白氏肺炎菌及嗜麥芽窄食單胞菌之革蘭氏陰性生物體；或結核分枝桿菌引起。
12. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之化合物，其係供使用於治療上。
13. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之化合物，其係在哺乳動物中用於治療細菌感染。
14. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1至4項中任一項之化合物，及醫藥上可接受之

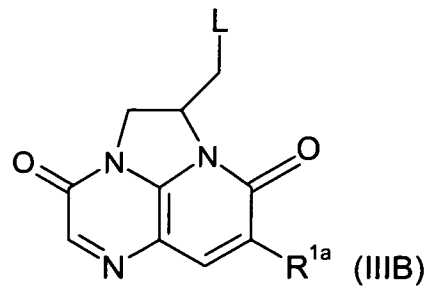
載劑。

15. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第5或6項之化合物及醫藥上可接受之載劑。

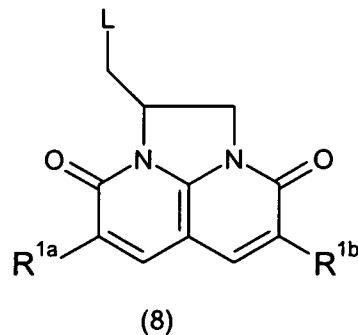
16. 一種化合物，其具有式(IIIA)：



式(IIIB)：



或式(8)：



其中L為-A-N(R²⁰)R^{2'}且R²⁰為氫，R^{2'}為R²或N-保護基團，且A、R²、R^{1a}及R^{1b}均如申請專利範圍第項1中所定義。

17. (2R)-2-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-1,2-二氫-3H,8H-2a,5,8a-三氮芴烯茶-3,8-二酮。