I519529

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I519529 B**

(45)公告日： 中華民國 105 (2016) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：099105838 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 03 月 01 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/10 (2006.01)* *C07D413/14 (2006.01)*
A61K31/501 (2006.01) *A61K31/5377 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/02 美國 61/209,021
2010/02/01 美國 61/300,064

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

(72)發明人：柏森 史堤芬 裘瑟夫 BERTHEL, STEVEN JOSEPH (US)；菲羅茲尼亞 法羅伯茲 FIROOZNIA, FARIBORZ (US)；費許拉克 丹尼爾 FISHLOCK, DANIEL (CA)；洪俊培 HONG, JUN-BAE (KR)；婁焱 LOU, YAN (CN)；路卡斯 馬修C LUCAS, MATTHEW C. (GB)；歐文 堤莫斯D OWENS, TIMOTHY D. (US)；莎瑪 凱夏 SARMA, KESHAB (US)；史威尼 茲卻里 凱文 SWEENEY, ZACHARY KEVIN (US)；泰葛利 裘夏許 保羅 格吉利 TAYGERLY, JOSHUA PAUL GERGELY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006/099075A2 WO 2008/033854A1
WO 2008/033857A2

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 341 頁

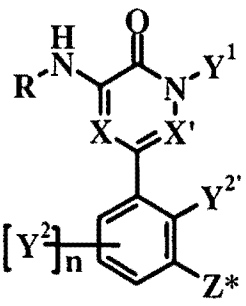
(54)名稱

布魯頓氏酪氨酸激酶（BRUTON'S TYROSINE KINASE）之抑制劑

INHIBITORS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE

(57)摘要

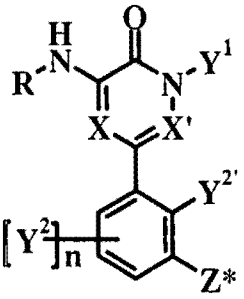
本申請案係揭示根據通式 A 之化合物



其中變數 Z*係如本文中所述經定義，其係抑制 Btk。於本文中所揭示之化合物可用以調制 Btk 之活性，及治療與過量 Btk 活性有關聯之疾病。該化合物可進一步用以治療與迷行 B-細胞增生有

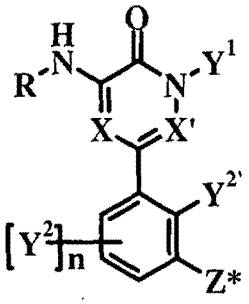
關聯之炎性與自身免疫疾病，譬如風濕性關節炎。亦揭示含有式 A 化合物及至少一種載劑、稀釋劑或賦形劑之組合物。

This application discloses compounds according to general Formula A



wherein, variable Z* is defined as described herein, which inhibit Btk. The compounds disclosed herein are useful to modulate the activity of Btk and treat diseases associated with excessive Btk activity. The compounds are further useful to treat inflammatory and auto immune diseases associated with aberrant B-cell proliferation such as rheumatoid arthritis. Also disclosed are compositions containing compounds of Formula A and at least one carrier, diluent or excipient.

特徵化學式：



公告本 **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）

※申請案號：99105838

※申請日：99.3.1 ※IPC分類：~~C07D~~;A61K 31/501

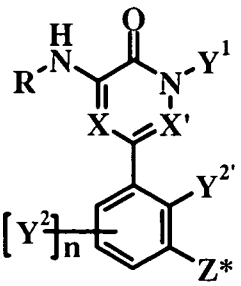
一、發明名稱：（中文/英文）

布魯頓氏酪氨酸激酶(BRUTON'S TYROSINE KINASE)之抑制劑

INHIBITORS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE

二、中文發明摘要：

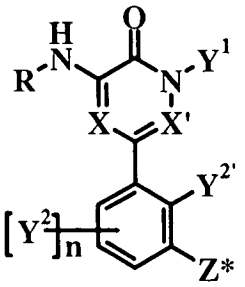
本申請案係揭示根據通式A之化合物



其中變數Z*係如本文中所述經定義，其係抑制Btk。於本文中所揭示之化合物可用以調制Btk之活性，及治療與過量Btk活性有關聯之疾病。該化合物可進一步用以治療與迷行B-細胞增生有關聯之炎性與自身免疫疾病，譬如風濕性關節炎。亦揭示含有式A化合物及至少一種載劑、稀釋劑或賦形劑之組合物。

三、英文發明摘要：

This application discloses compounds according to general Formula A



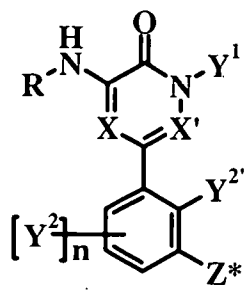
wherein, variable Z* is defined as described herein, which inhibit Btk. The compounds disclosed herein are useful to modulate the activity of Btk and treat diseases associated with excessive Btk activity. The compounds are further useful to treat inflammatory and auto immune diseases associated with aberrant B-cell proliferation such as rheumatoid arthritis. Also disclosed are compositions containing compounds of Formula A and at least one carrier, diluent or excipient.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎衍生物之用途，其會抑制布魯頓(Bruton)氏酪氨酸激酶(Btk)，且可用於治療因迷行B-細胞活化作用所造成之自身免疫與炎性疾病。本文中所述之新穎5-苯基-1H-吡啶-2-酮、6-苯基-2H-嗒吩-3-酮及5-苯基-1H-吡吩-2-酮衍生物可用於治療關節炎。

【先前技術】

蛋白質激酶係構成人類酵素之最大族群之一，且藉由添加磷酸根基團至蛋白質而調節許多不同發出訊息過程(T. Hunter, *Cell* 1987 50：823-829)。明確言之，酪氨酸激酶係使酪氨酸殘基之酚性部份基團上之蛋白質磷醯基化。酪氨酸激酶族群包括會控制細胞生長、潛移及分化之成員。異常激酶活性已牽連多種人類疾病，包括癌症、自身免疫及炎性疾病。由於蛋白質激酶係在細胞發出訊息之關鍵調節劑中，故其係提供一種以小分子激酶抑制劑調制細胞功能之標的，且因此造成良好藥物設計標的。除了治療激酶所媒介之疾病過程以外，激酶活性之選擇性且有效抑制劑亦可用於研究細胞發出訊息過程，及確認具有治療利益之其他細胞標的。

有良好証據指出B-細胞係在自身免疫及/或炎性疾病之發病原理上扮演一項關鍵角色。會使B細胞耗乏之蛋白質為基礎之治療劑，譬如利圖散(Rituxan)，係有效抵抗自身抗體驅動之炎性疾病，譬如風濕性關節炎(Rastetter等人，

Annu Rev Med 2004 55：477)。因此，在B-細胞活化作用上扮演一項角色之蛋白質激酶抑制劑應為關於B-細胞所媒介疾病病理學(譬如自身抗體生產)之可使用治療劑。

經過B-細胞受體(BCR)之發出訊息係控制一範圍之B-細胞回應，包括增生與分化成為成熟產生抗體之細胞。BCR為關於B-細胞活性之關鍵調節點，且迷行發出訊息可造成失調之B-細胞增生與致病自身抗體之形成，其會導致多重自身免疫及/或炎性疾病。布魯頓氏酪氨酸激酶(Btk)為非BCR有關聯之激酶，其係為近基且就在來自BCR下游之細胞膜。Btk之缺乏已被証實會阻斷BCR發出訊息，因此Btk之抑制可為阻斷B-細胞所媒介疾病過程之可用治療途徑。

Btk為酪氨酸激酶之Tec族群之一員，且已被証實為早期B-細胞發展及成熟B-細胞活化作用與存活之重要調節子(Khan等人，*Immunity* 1995 3：283；Ellmeier等人，*J. Exp. Med.* 2000 192：1611)。Btk在人類中之突變會導致症狀X-連結之無γ球蛋白血症(XLA)(回顧於Rosen等人，*New Eng. J. Med.* 1995 333：431與Lindvall等人，*Immunol. Rev.* 2005 203：200中)。此等病患係為免疫受到傷害，且顯示減弱之B-細胞成熟，減少之免疫球蛋白與末梢B-細胞含量，縮小之T-細胞獨立免疫回應，以及在BCR刺激之後，減弱之鈣移動。

關於Btk在自身免疫與炎性疾病中之角色之証據，亦已藉由Btk-缺乏之老鼠模式提供。在系統性紅斑狼瘡(SLE)之臨床前老鼠模式中，Btk-缺乏之老鼠係顯示疾病進展之顯著改善。此外，Btk-缺乏之老鼠係對膠原所引致之關節炎

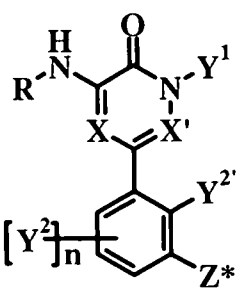
具抵抗性(Jansson與Holmdahl *Clin. Exp. Immunol.* 1993 94：459)。選擇性Btk抑制劑已在老鼠關節炎模式中被証實劑量依賴性功效(Z. Pan等人, *Chem. Med Chem.* 2007 2：58-61)。

Btk亦藉由可能涉及疾病過程之B-細胞以外之細胞表現。例如，Btk係藉由肥大細胞表現，且Btk-缺乏骨髓衍生之肥大細胞係証實減弱抗原所引致之去顆粒化作用(Iwaki等人, *J. Biol. Chem.* 2005 280：40261)。這顯示Btk可用以治療病理學肥大細胞回應，譬如過敏反應與氣喘。而且，得自XLA病患之單細胞，其中Btk活性為不存在，係顯示刺激後之經降低TNFα生產(Horwood等人, J Exp Med 197：1603, 2003)。因此，TNFα所媒介之發炎可藉由小分子Btk抑制劑調制。Btk亦已被報告係在細胞凋零上扮演一項角色(Islam與Smith *Immunol. Rev.* 2000 178：49)，且因此Btk抑制劑可用於治療某些B-細胞淋巴瘤與白血病(Feldhahn等人, *J. Exp. Med.* 2005 201：1837)。

本申請案係提供式A或式I-III Btk抑制劑化合物，其使用方法，如下文所述：

【發明內容】

本申請案係提供式A化合物，



A

其中：

R 為H、$-R^1$、$-R^1-R^2-R^3$、$-R^1-R^3$或$-R^2-R^3$；其中

R^1 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

R^2 為$-C(=O)$、$-C(=O)O$、$-C(=O)NR^{2'}$、$-NHC(=O)O$、$-C(R^{2'})_2$、$-C(=NH)NR^{2'}$、$-S(=O)_2$、$-O$、$-C(R^{2'})_2C(=O)$、$-C(R^{2'})_2-C(=O)NR^{2'}$、$-C(R^{2'})_2N(R^{2'})C(=O)$、$-OC(R^{2'})_2$、$-C(R^{2'})_2-NR^{2'}$或$-C(=NH)$，其中各$R^{2'}$係獨立為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；且

R^3 為H或R^4；其中R^4為低碳烷基、低碳烷氧基、氨基、低碳烷氨基、低碳二烷氨基、芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜環烷基烷基、雙環狀環烷基、雙環狀雜環烷基、螺環烷基或螺雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、低碳烷氨基、低碳二烷氨基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、醯基、氰基、酮基、胍基、羥基氨基、羧基、胺甲醯基、氨基甲酸酯、鹵基低碳烷氧基或鹵基低碳烷基取代，其中兩個低碳烷基可一起形成環；

X 為CH或N；

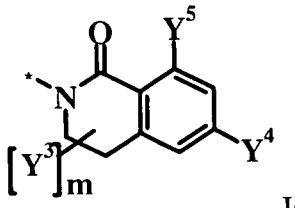
X' 為CH或N，其附帶條件是，當X為N時，X'為CH；

Y^1 為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

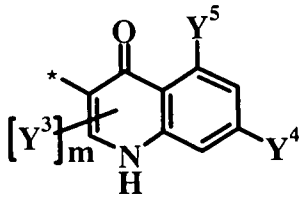
$Y^{2'}$ 與各Y^2係獨立為鹵素、肟或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、低碳鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

n 為0, 1或2；且

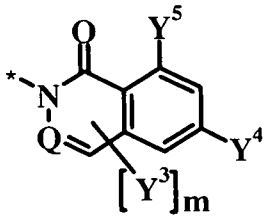
Z* 係選自下列組成之組群：



Ia



IIa



IIIa

其中：

Q 為$C(Y^3)$或N；

各Y^3係獨立為H、鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

m 為0或1；

Y^4 為Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}或Y^{4d}；其中

Y^{4a}為H或鹵素；

Y^{4b}為低碳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4c}為低碳環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵素、羥基、羥基低碳烷基、氨基、氰基

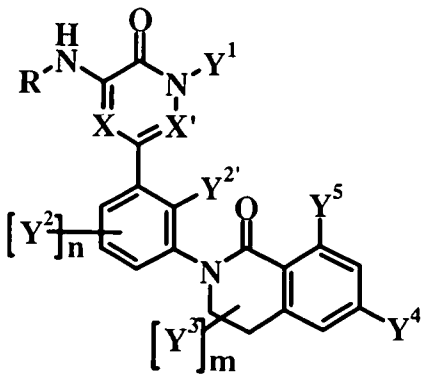
及低碳烷氧基；

Y^{4d} 為氨基，視情況被一或多個低碳烷基、烷氧基低碳烷基或羥基低碳烷基取代；且

Y^5 為鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基、氰基或低碳鹵烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

本申請案係提供式I化合物，



I

其中：

R 為H、$-R^1$、$-R^1-R^2-R^3$、$-R^1-R^3$或$-R^2-R^3$；其中

R^1 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

R^2 為$-C(=O)$、$-C(=O)O$、$-C(=O)NR^{2'}$、$-NHC(=O)O$、$-C(R^{2'})_2$、$-C(=NH)NR^{2'}$或$-S(=O)_2$；其中各$R^{2'}$係獨立為H或低碳烷基；

R^3 為H或R^4；其中R^4為低碳烷基、低碳烷氧基、氨基、低碳烷氨基、低碳二烷氨基、芳基、芳烷基、

烷基芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜環烷基烷基、雙環狀環烷基、雙環狀雜環烷基、螺環烷基或螺雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、低碳烷氨基、低碳二烷氨基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、醯基、氰基、酮基、胍基、羥基氨基、羧基、胺甲醯基、氨基甲酸酯、鹵基低碳烷氧基或鹵基低碳烷基取代，其中兩個低碳烷基可一起形成環；

X 為CH或N；

X' 為CH或N，其附帶條件是，當X為N時，X'為CH；

Y^1 為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

$Y^{2'}$ 與各Y^2係獨立為鹵素、肟或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、低碳鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

n 為0, 1或2；

各Y^3係獨立為鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

m 為0或1；

Y^4 為Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}或Y^{4d}；其中

Y^{4a}為H或鹵素；

Y^{4b} 為低碳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

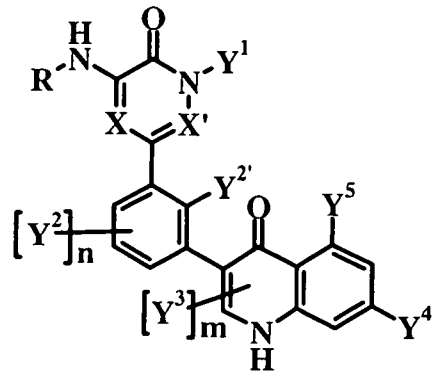
Y^{4c} 為低碳環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4d} 為氨基，視情況被一或多個低碳烷基、烷氧基低碳烷基或羥基低碳烷基取代；且

Y^5 為鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基、氰基或低碳鹵烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

本申請案係提供式II化合物，



II

其中：

R 為H、$-R^1$、$-R^1-R^2-R^3$、$-R^1-R^3$或$-R^2-R^3$；其中

R^1 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

R^2 為$-C(=O)$、$-C(=O)O$、$-C(=O)NR^{2'}$、$-C(R^{2'})_2$或$-S(=O)_2$；

其中各$R^{2'}$係獨立為H或低碳烷基；

R^3 為H或R^4；其中R^4為低碳烷基、低碳烷氧基、氨基、低碳烷氨基、低碳二烷氨基、芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜環烷基烷基、雙環狀環烷基、雙環狀雜環烷基、螺環烷基或螺雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、低碳烷氨基、低碳二烷氨基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、醯基、氰基、酮基、胍基、羥基氨基、羧基、胺甲醯基、氨基甲酸酯、鹵基低碳烷氧基或鹵基低碳烷基取代，其中兩個低碳烷基可一起形成環；

X 為CH或N；

X' 為CH或N，其附帶條件是，當X為N時，X'為CH；

Y^1 為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

$Y^{2'}$與各Y^2係獨立為鹵素、肟或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、低碳鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

n 為0,1或2；

各Y^3係獨立為H、鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

m 為0或1；

Y^4 為 Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}或 Y^{4d}；其中

Y^{4a} 為H或鹵素；

Y^{4b} 為低碳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4c} 為低碳環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4d} 為氨基，視情況被一或多個低碳烷基、烷氧基低碳烷基或羥基低碳烷基取代；且

Y^5 為鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基、氰基或低碳鹵烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

在式II之一種變型中，Y^1為甲基，且Y^5為鹵素。

在式II之一種變型中，X為CH。

在式II之一種變型中，Y^1為甲基，Y^5為鹵素，且X為CH。

在式II之一種變型中，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，m為0，且X為CH。

在式II之一種變型中，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，m為0，X為CH，且$Y^{2'}$為羥甲基。

在式II之一種變型中，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，m為0，X為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，且Y^4為第三-丁基或異丙基。

在式II之一種變型中，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，m為0，

X為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^4為第三-丁基或異丙基，且R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環基。

在式II之一種變型中，X'為CH。

在式II之一種變型中，X為N。

在式II之一種變型中，X'為N。

在式II之一種變型中，X為CH，Y^1為甲基，且Y^5為鹵素。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^1為甲基，且Y^5為鹵素。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^1為甲基，且Y^5為F。

在式II之一種變型中，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為N，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，X為N，X'為CH，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基。

在式II之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，且Y^5為鹵素。

在式II之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，且Y^5為F。

在式II之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，X為CH，X'為CH，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，Y^4為第三-丁基。

在式II之一種變型中，Y^4為第三-丁基或異丙基。

在式II之一種變型中，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，Y^5為鹵素，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，Y^4為異丙基。

在式II之一種變型中，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，Y^5為鹵素，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式II之一種變型中，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為雜環烷基。

在式II之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為雜環烷基。

在式II之一種變型中，Y^5為鹵素，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為雜環烷基。

在式II之一種變型中，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式II之一種變型中，Y^1為甲基，X為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，Y^4為第三-丁基或異丙基，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，Y^4為第三-丁基，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，Y^4為異丙基，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式II之一種變型中，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為被低碳烷基取代之六氫吡啡基。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為被低碳烷基取代之六氫吡啡基。

在式II之一種變型中，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為甲基六氫吡啡基。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為甲基六氫吡啡基。

在式II之一種變型中，R為$-R^1-R^3$；R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-甲基-六氫吡啡-1-基。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4

，且R^4為4-甲基-六氫吡咔-1-基。

在式II之一種變型中，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為乙基六氫吡咔基。

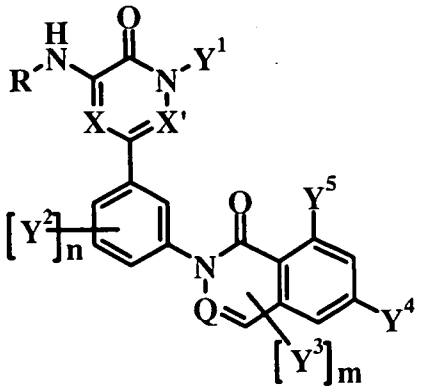
在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為乙基六氫吡咔基。

在式II之一種變型中，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為嗎福啉基。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為嗎福啉基。

在式II之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

本申請案係提供式III化合物，



III

其中：

Q　為$C(Y^3)$或N；

R 為H、$-R^1$、$-R^1-R^2-R^3$、$-R^1-R^3$或$-R^2-R^3$；其中

R^1 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

R^2 為$-C(=O)$、$-O$、$-C(=O)O$、$-C(=O)NR^{2'}$、$-C(R^{2'})_2$、$-C(R^{2'})_2-C(=O)$、$-C(R^{2'})_2C(=O)NR^{2'}$、$C(R^{2'})_2N(R^{2'})C(=O)$、$-O$、$-C(=NH)$或$-S(=O)_2$；其中各$R^{2'}$係獨立為H或低碳烷基；

R^3 為H或R^4；其中R^4為低碳烷基、低碳烷氧基、氨基、低碳烷氨基、低碳二烷氨基、芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜環烷基烷基、雙環狀環烷基、雙環狀雜環烷基、螺環烷基或螺雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、低碳烷氨基、低碳二烷氨基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、醯基、氰基、酮基、胍基、羥基氨基、羧基、胺甲醯基、氨基甲酸酯、鹵基低碳烷氧基或鹵基低碳烷基取代，其中兩個低碳烷基可一起形成環；

X 為CH或N；

X' 為CH或N，其附帶條件是，當X為N時，X'為CH；

Y^1 為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

$Y^{2'}$ 與各 Y^2 係獨立為鹵素、肪或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、低碳鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

n 為 0, 1 或 2；

各 Y^3 係獨立為 H、鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

m 為 0 或 1；

Y^4 為 Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c} 或 Y^{4d}；

Y^{4a} 為 H 或鹵素；

Y^{4b} 為低碳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

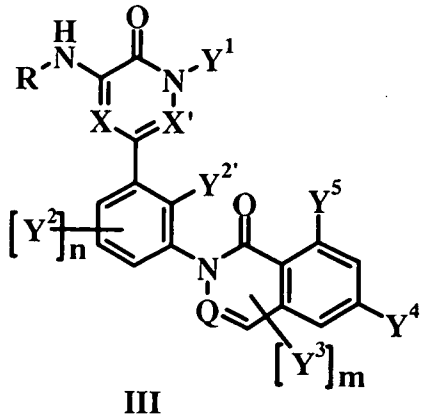
Y^{4c} 為低碳環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵素、羥基、羥基低碳烷基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4d} 為氨基，視情況被一或多個低碳烷基、烷氧基低碳烷基或羥基低碳烷基取代；且

Y^5 為鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基、氰基或低碳鹵烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

本申請案係提供式III化合物，



III

其中：

Q為$C(Y^3)$或N；

R為H、$-R^1$、$-R^1-R^2-R^3$、$-R^1-R^3$或$-R^2-R^3$；

R^1為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

R^2為$-C(=O)$、$-O$、$-C(=O)O$、$-C(=O)NR^{2'}$、$-C(R^{2'})_2$、$-C(R^{2'})_2-C(=O)$、$-C(R^{2'})_2C(=O)NR^{2'}$、$C(R^{2'})_2N(R^{2'})C(=O)$、$-OC(R^{2'})_2$、$-C(=NH)$、$-C(R^{2'})_2NR^{2'}$或$-S(=O)_2$；

各$R^{2'}$係獨立為H或低碳烷基；

R^3為H或R^4；

R^4為低碳烷基、低碳烷氧基、氨基、低碳烷氨基、低碳二烷氨基、芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜環烷基烷基、雙環狀環烷基、雙環狀雜環烷基、螺環烷基或螺雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、低碳烷氨基、低碳二烷氨基、羥

基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、醯基、氰基、酮基、胍基、羥基氨基、羧基、胺甲醯基、氨基甲酸酯、鹵基低碳烷氧基或鹵基低碳烷基取代，其中兩個低碳烷基可一起形成環；

X為CH或N；

X'為CH或N，其附帶條件是，當X為N時，X'為CH；

Y^1為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

$Y^{2'}$與各Y^2係獨立為鹵素、肟或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、低碳鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

n為0, 1,或2；

各Y^3係獨立為H、鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

m為0或1；

Y^4為Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}或Y^{4d}；

Y^{4a}為H或鹵素；

Y^{4b}為低碳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4c}為低碳環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵素、羥基、羥基低碳烷基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4d}為氨基，視情況被一或多個低碳烷基、烷氧基低碳烷基或羥基低碳烷基取代；且

Y^5為鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基、氰基或低碳鹵烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

在式III之一種變型中，Y^1為甲基，且Y^5為鹵素。

在式III之一種變型中，X為CH。

在式III之一種變型中，X'為CH。

在式III之一種變型中，X為CH，且X'為CH。

在式III之一種變型中，X為N。

在式III之一種變型中，X'為N。

在式III之一種變型中，Q為CH。

在式III之一種變型中，Q為N。

在式III之一種變型中，X為CH，Y^1為甲基，且Y^5為鹵素。

在式III之一種變型中，X為CH，Y^1為甲基，Y^5為鹵素，X為CH，且X'為CH。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^1為甲基，且Y^5為鹵素。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^1為甲基，且Y^5為F。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為CH，Q為CH，Y^1為甲基，且Y^5為F。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為CH，Q為N，Y^1為

甲基，且Y^5為F。

在式III之一種變型中，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，m為0，且$Y^{2'}$為羥甲基。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為N，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，X為N，X'為CH，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為N，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為N，X'為CH，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為N，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，X為N，X'為CH，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基。

在式III之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，且Y^5為鹵素。

在式III之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，且Y^5為F。

在式III之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，X為CH，X'為CH，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，X為CH，X'為CH，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，X為CH，X'為CH，Y^5為F，n為0，m為0，且Y^4為第三-丁基。

在式III之一種變型中，Q為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，X為CH，X'為CH，Y^5為F，n為0，m為0，且Y^4為異丁基。

在式III之一種變型中，Q為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，X為CH，X'為N，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲

基，X為N，X'為CH，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，X為CH，X'為CH，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，X為CH，X'為CH，Y^5為F，n為0，m為0，且Y^4為第三-丁基。

在式III之一種變型中，Q為N，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，X為CH，X'為CH，Y^5為F，n為0，m為0，且Y^4為異丁基。

在式III之一種變型中，Q為N，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，X為CH，X'為N，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^1為甲基，X為N，X'為CH，Y^5為F，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Y^5為鹵素，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲

基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為N，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為N，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為N，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，X為N，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為第三-丁基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Y^5為鹵素，Y^1為甲基，Y^4為異丙

基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為N，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為N，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為N，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為0。

在式III之一種變型中，Q為N，X為N，X'為CH，$Y^{2'}$為羥甲基，Y^5為F，Y^1為甲基，Y^4為異丙基，n為0，且m為

0。

在式III之一種變型中，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為雜環烷基。

在式III之一種變型中，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^5為鹵素，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為雜環烷基。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為雜環烷基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為

F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，Y^1為甲基，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為被一或多個低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為CH，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為CH，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，Y^1為甲基，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為N，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為N，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，Y^1為甲基，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為CH，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為CH，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，Y^1為甲基，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為N，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為N，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為視情況被低碳烷基取代之雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，Y^1為甲基，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為CH，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為CH，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基

或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，Y^1為甲基，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為N，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為第三-丁基，Q為N，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，Y^1為甲基，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，

且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為CH，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為CH，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，Y^1為甲基，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為N，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-$

R^3，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，Y^4為異丙基，Q為N，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^2-R^3$，R^1為吡啶基，R^2為$-C(CH_3)_2$，R^3為R^4，且R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之低碳烷氨基、低碳二烷氨基或雜環烷基。

在式III之一種變型中，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為被低碳烷基取代之六氫吡啡基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為被低碳烷基取代之六氫吡啡基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為被低碳烷基取代之六氫吡啡基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為被低碳烷基取代之六氫吡啡基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為被低碳烷基取代之六氫吡啡基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，

R^3為R^4，且R^4為被低碳烷基取代之六氫吡咔基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為被低碳烷基取代之六氫吡咔基。

在式III之一種變型中，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為甲基六氫吡咔基。

在式III之一種變型中，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為甲基六氫吡咔基。

在式III之一種變型中，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-甲基-六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$；R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-甲基-六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$；R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-甲基-六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$；R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-甲基-六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$；R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-甲基-六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為N，Y^5為

F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$；R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-甲基-六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$；R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-甲基-六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為乙基六氫吡咔基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-乙基六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-乙基六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-乙基六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-乙基六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為4-乙基六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，

R^3為R^4，且R^4為4-乙基六氫吡咔-1-基。

在式III之一種變型中，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為嗎福啉基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為嗎福啉基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為嗎福啉基。

在式III之一種變型中，Q為CH，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為嗎福啉基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為嗎福啉基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為CH，X'為N，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為嗎福啉基。

在式III之一種變型中，Q為N，X為N，X'為CH，Y^5為F，$Y^{2'}$為羥甲基，n為0，m為0，R為$-R^1-R^3$，R^1為吡啶基，R^3為R^4，且R^4為嗎福啉基。

本申請案係提供選自下列所組成組群之化合物：

6-二甲氨基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹

啉-1-酮；

6-二甲氨基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(5-嗎福啉-4-基-吡啶-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮；

2-[8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-2-甲基-丙腈；

6-二甲氨基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

1-(5-{3-[6-(氰基-二甲基-甲基)-8-氟基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-羥甲基-苯基}-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-3-乙基-脲；

6-環丙基-2-(3-{5-[5-(4-乙基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-異喹啉-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮；

6-第三-丁基-2-(3-{5-[5-(4-乙基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔哄-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-

1-酮 ；

4-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-六氫吡呫-1-羧酸第三-丁酯 ；

6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡呫-1-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 ；

6-環丙基-2-(3-{5-[5-(4-乙基-六氫吡呫-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 ；

6-環丙基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-甲腈 ；

6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-6-酮基-5-(5-六氫吡呫-1-基-吡啶-2-基氨基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔呫-1-酮 ；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡呫-1-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔呫-1-酮 ；

6-第三-丁基-8-氟基-2-{3-[5-(1',2',3',4',5',6'-六氫-[3,4']聯吡啶-6-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-2H-呔呫-1-酮 ；

6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(4-羥基-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶-6'-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-

3-基]-苯基}-2H-吖呯-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-吖呯-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(3-{5-[5-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-2H-吖呯-1-酮；

2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-吖呯-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酸；

6-第三-丁基-2-(3-{5-[5-(1,1-二甲基-2-嗎福啉-4-基-2-酮基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-吖呯-1-酮；

2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-吖呯-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N,N-二甲基-異丁醯胺；

6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-吖呯-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-6-酮基-5-[5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-吖呯-1-酮；

6-第三-丁基-2-[3-(5-{5-[1-(4-氯-丁氧基)-2,2,2-三氟-乙基]-吡啶-2-基氨基}-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-羥甲基-苯

基]-8-氟基-2H-呔哄-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-羥甲基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔哄-1-酮；

2-[3-(5-氨基-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-羥甲基-苯基]-6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔哄-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮；

2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔哄-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N-(2-乙氧基乙基)-異丁醯胺；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(1-甲基-一氮四圜-3-基氧基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮；

2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔哄-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N-甲基-異丁醯胺；

6-第三-丁基-2-{3-[5-(5-乙基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔哄-1-酮；

6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔哄-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-菸鹼酸；

2-(3-{5-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔呯-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(3-{5-[5-(1-羥基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-2H-呔呯-1-酮；

6-第三-丁基-2-{3-[5-(1-乙基-2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔呯-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(1-異丙基-2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔呯-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-[2-羥甲基-3-(5-{5-[(2-甲氧基-乙氨基)-甲基]-吡啶-2-基氨基}-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-2H-呔呯-1-酮；

6-第三-丁基-2-{3-[5-(4,5-二氫-噁唑-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔呯-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-6-酮基-5-(5,6,7,8-四氫-[1,6]啶啶-2-基氨基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔呯-1-酮；

6-第三-丁基-2-{3-[5-(5-乙氨基甲基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔呯-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{5-[5-(異丙基氨基-甲基)-

吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔嗪-1-酮；

6-第三-丁基-2-{3-[5-(5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔嗪-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-4-氧基-六氫吡嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔嗪-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔嗪-1-酮；

6-第三-丁基-2-(3-{5-[5-(1-乙氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔嗪-1-酮；

N-[1-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔嗪-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-乙醯胺；

6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(6-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔嗪-1-酮；

6-第三-丁基-2-{3-[5-(1-第三-丁基-2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔嗪-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-

吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-6-酮基-5-(5-六氫吡咔-1-基-吡啶-2-基氨基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮；

8-氯基-6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮；

8-氯基-6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(4-羥基-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶-6'-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮；

8-氟基-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-{2-羥甲基-3-[5-(4-羥基-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶-6'-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮；

8-氟基-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-

甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮；

8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-6-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-(1-乙基-1-羥基-丙基)-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(4-羥基-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶-6'-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮；

2-[8-氟基-2-(3-{5-[5-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基]-2-甲基-丙腈；

6-環丙基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-8-甲氧基-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-羥基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基

氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮；

2-(6-{5-[3-(6-環丙基-8-氟基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酸；

2-(6-{5-[3-(6-環丙基-8-氟基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N-甲基-異丁醯胺；

2-(6-{5-[3-(6-環丙基-8-氟基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N,N-二甲基-異丁醯胺；

6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(1-甲基-一氮四圜-3-基氧基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-(3-{5-[5-(1-羥基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-[2-羥甲基-3-(5-{5-[(2-甲氧基-乙氨基)-甲

基]-吡啶-2-基氨基}-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-2H-異喹啉-1-酮；

2-(3-{5-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-6-環丙基-8-氟基-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-2-{3-[5-(5-乙氨基甲基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{5-[5-(異丙基氨基-甲基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-(3-{5-[5-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

2-(3-{6-[1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡唑-4-基氨基]-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡咔-2-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2H-異喹啉-1-酮；

2-{3-[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基氨基)-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡咔-2-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{6-[1-(2-羥基-丙基)-1H-吡唑-4-基氨基]-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡咔-2-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{6-[1-(2-羥基-丙基)-1H-吡

唑-4-基氨基]-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡咔-2-基}-苯基)-2H-呔咔-1-酮；

6-第三-丁基-2-(3-{6-[1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡唑-4-基氨基]-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡咔-2-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔咔-1-酮；

N-{6-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔咔-2-基)-2-羥甲基-苯基]-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-吡咔-2-基}-N'-甲基-胍；具有甲酸之化合物；

2-(3-{5-[5-(3-氨基-四氫吡咯-1-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔咔-1-酮；

6-第三-丁基-2-(3-{5-[(1S,5R)-5-(3,8-二氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔咔-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(2-甲氨基-乙氧基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔咔-1-酮；

N-{6-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔咔-2-基)-2-羥甲基-苯基]-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-吡咔-2-基}-N'-甲基-胍；及

6-第三-丁基-2-(3-{6-[4-(1,4-二甲基-3-酮基-六氫吡咔-2-基)-苯基氨基]-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡咔-2-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔咔-1-酮。

本申請案係提供選自下列所組成組群之化合物：

6-二甲氨基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰

基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

6-二甲氨基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(5-嗎福啉-4-基-吡啶-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮；

2-[8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基-氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-2-甲基-丙腈；

6-二甲氨基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮；

1-(5-{3-[6-(氰基-二甲基-甲基)-8-氟基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-羥甲基-苯基}-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-3-乙基-脲；

6-環丙基-2-(3-{5-[5-(4-乙基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-異喹啉-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮；

6-第三-丁基-2-(3-{5-[5-(4-乙基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔哄-1-酮；

6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰

基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔嗪-1-酮；及

4-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔嗪-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三-丁酯。

本申請案係提供一種治療炎性及/或自身免疫症狀之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之式A或式I-III任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種治療關節炎之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之式A或式I-III任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種治療風濕性關節炎之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之上述化學式或其變型任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種治療氣喘之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之式A或式I-III任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種抑制B-細胞增生之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之式A或式I-III任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種抑制Btk活性之方法，其包括投予式A或式I-III之任一個之Btk抑制劑化合物，其中Btk抑制劑化合物在Btk活性之活體外生物化學檢測中顯示IC_{50}為50微莫耳濃度或較低。

於上述方法之一種變型中，Btk抑制劑化合物在Btk活性之活體外生物化學檢測中顯示IC_{50}為100毫微莫耳濃度或較低。

於上述方法之另一種變型中，該化合物在Btk活性之活體外生物化學檢測中顯示IC_{50}為10毫微莫耳濃度或較低。

本申請案係提供一種治療炎性症狀之方法，其包括對有需要之病患共同投予治療上有效量之消炎化合物，且併用式A或式I-III之任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種治療關節炎之方法，其包括對有需要之病患共同投予治療上有效量之消炎化合物，且併用式A或式I-III之任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種治療淋巴瘤或$BCR\text{-}ABL1^+$白血病細胞之方法，其方式是對有需要之病患投予治療上有效量之式A或式I-III任一個之Btk抑制劑化合物。

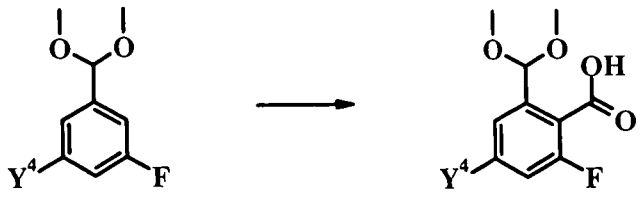
本申請案係提供一種醫藥組合物，其包含式A或式I-III之任一個之Btk抑制劑化合物，與至少一種藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑混合。

本申請案係提供一種製備式III化合物之方法，其包括以下步驟：

a) 使2-二甲氧基甲基-6-氟-苯甲酸之衍生物以肼水合物環化；與

b) 將步驟a)之產物以2-氯基-6-氟基苯甲醛與碳酸銫處理。

本申請案係提供一種製備式III化合物之方法，其包括以下步驟：



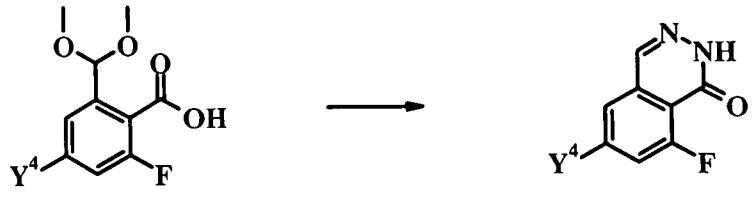
IV V

a) 芳基溴化物在非低溫之溫度下，使用 Grignard 試劑與烷基鋰之組合之甲醯基化作用，而產生式 IV 化合物；

b) 式 IV 化合物之鄰鋰化作用，其中 Y^4 為低碳烷基或環烷基；及

c) 步驟 b) 產物之羧化作用，以形成式 V 化合物。

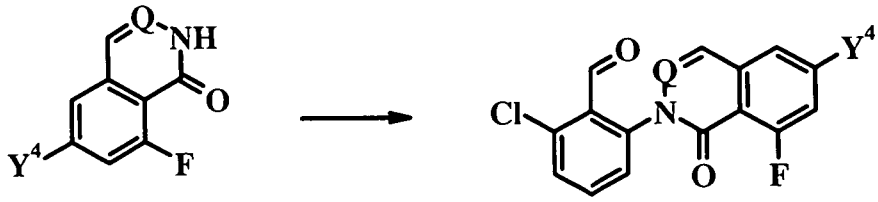
本申請案係提供上述方法，其進一步包括以下步驟：



V VI

d) 使式 V 化合物以胼環化，以形成式 VI 化合物，其中 Y^4 為低碳烷基或環烷基。

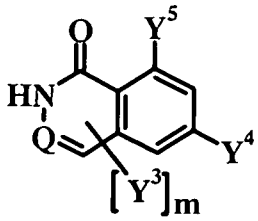
本申請案係提供一種製備式 III 化合物之方法，其包括以下步驟：



VI VII

將式 VI 化合物以 2-氯基-6-氟基苯甲醛與金屬碳酸鹽處理，以形成式 VII 化合物。

本申請案係提供式 VI 化合物



VI

其中：

Q　為CH或N；

各Y^3係獨立為H、鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

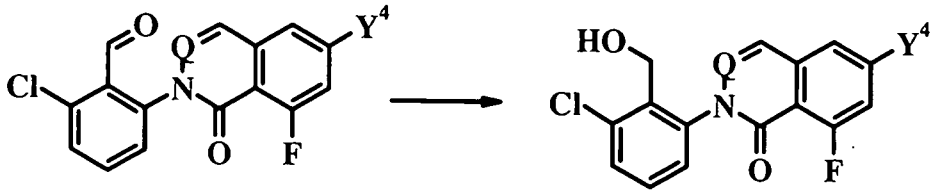
m　為0或1；

Y^4　為Y^{4a}或Y^{4b}；其中Y^{4a}為低碳烷基或環烷基，視情況被一或多個羥基、低碳烷氧基或鹵素取代；且Y^{4b}為氨基、低碳烷氨基或低碳二烷氨基；及

Y^5　為鹵素。

本申請案係提供上述式IV化合物，其中Y^5為F，Y^4為低碳烷基或環烷基，且m為0。

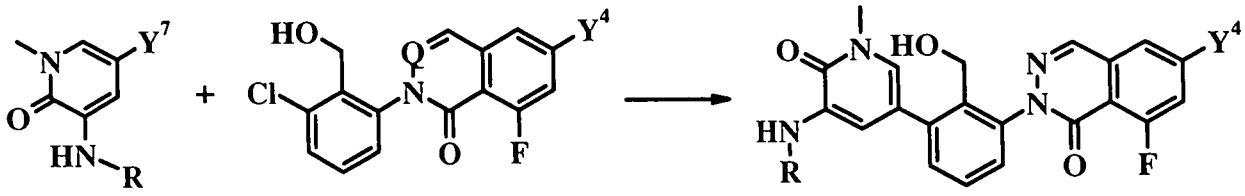
本申請案係提供上述方法，其進一步包括以下步驟：



VII　　VIII

使式VII化合物還原，以形成式VIII化合物。

本申請案係提供一種製備式III化合物之方法，其包括以下步驟：



IX　　VIII　　X

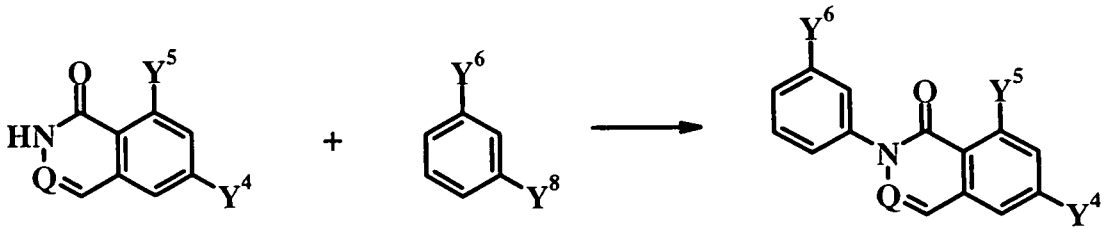
a)將式IX化合物，其中Y^7為二羥基硼烷或品吶可二羥基硼烷酯，於鈀觸媒、鹼及膦存在下加熱至約40℃至150℃；與

b)將步驟a)之產物以大約20% 1,4-二氧陸圜水溶液處理，以形成式X化合物。

本申請案係提供上述方法，其中膦為PCy_3、烷基單-膦化合物、芳基單-膦化合物、烷基二-膦化合物或芳基二-膦化合物。

本申請案係提供上述方法，其中鹼為無機鹼，為碳酸鉀、碳酸銫、磷酸鉀及醋酸鉀，或胺鹼，包括二環己基胺與三乙胺。

本申請案係提供一種製備式XIII化合物之方法，其包括以下步驟：



XI　　XII　　XIII

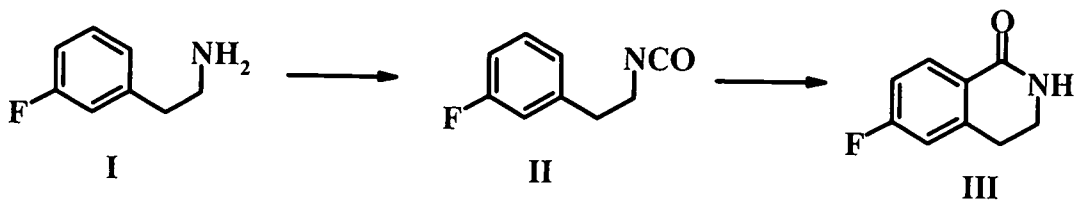
a)將式XI化合物以XII化合物處理，其中Y^6與Y^8為鹵素；

b)將步驟a)之產物於銅觸媒與鹼存在下加熱至約25℃至150℃，以形成式XIII化合物。

本申請案係提供上述方法，其中銅觸媒為碘化銅。

本申請案係提供上述方法，其中鹼為碳酸鉀、碳酸銫、磷酸鉀或醋酸鉀。

本申請案係提供一種製備式III化合物之方法，其包括以下步驟：



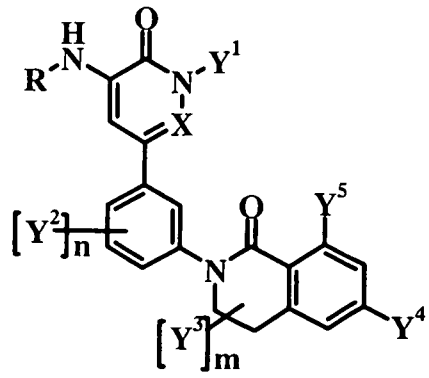
I　　II　　III

a)將式I化合物以三光氣處理，以形成式II化合物；與

b)步驟a)產物以路易士酸之環化作用，以形成式III化合物。

本申請案係提供上述方法，其中路易士酸為氯化鋁或異丙氧化鈣。

本申請案係提供式I'化合物，



I'

其中：

R為H、$-R^1$、$-R^1-R^2-R^3$、$-R^1-R^3$或$-R^2-R^3$；

R^1為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

R^2為$-C(=O)$、$-C(=O)O$、$-C(=O)NR^{2'}$、$-NHC(=O)O$、$-C(=NH)NR^{2'}$

或 $-S(=O)_2$；

各 $R^{2'}$ 係獨立為 H 或低碳烷基；

R^3 為 H 或 R^4；

R^4 為低碳烷基、氨基、芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、烷基雜環烷基或雜環烷基烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、低碳烷氧基、羥基低碳烷基、羥基低碳烷氧基、低碳烷基磺醯基、低碳烷基磺醯胺基、氨基甲酸酯、羧基、酯、醯胺基、醯基、鹵基、硝基、氨基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

X 為 CH 或 N；

Y^1 為 H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

各 Y^2 係獨立為鹵素、肟或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、低碳鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

n 為 0, 1, 2 或 3；

各 Y^3 係獨立為 H、鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

m 為 0 或 1；

Y^4 為 Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c} 或 Y^{4d}；

Y^{4a} 為 H 或鹵素；

Y^{4b} 為低碳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代

基選自下列組成之組群：低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4c}為低碳環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；且

Y^{4d}為氨基，視情況被一或多個低碳烷基、烷氧基低碳烷基或羥基低碳烷基取代；及

Y^5為鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基或低碳鹵烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

在式I'之一種變型中，Y^1為甲基。

在式I'之一種變型中，Y^5為鹵素。

在式I'之一種變型中，X為CH。

在式I'之一種變型中，Y^5為F。

在式I'之一種變型中，n為1，且m為0。

在式I'之一種變型中，Y^5為F，n為1，且m為0。

在式I'之一種變型中，Y^3為H。

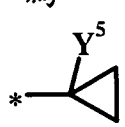
在式I'之一種變型中，Y^2為甲基。

在式I'之一種變型中，Y^2為羥甲基。

在式I'之一種變型中，Y^2為羥乙基。

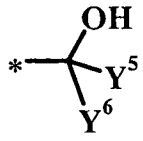
在式I'之一種變型中，Y^2為鹵素。

在式I'之一種變型中，Y^4為



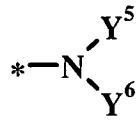
其中，Y^5為鹵素、低碳烷基或低碳鹵烷基。

在式I'之一種變型中，其中Y^4為



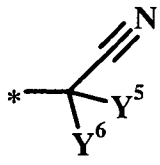
其中，Y^5與Y^6係獨立為H、低碳烷基或低碳鹵烷基。

在式I'之一種變型中，其中Y^4為



其中，Y^5與Y^6係獨立為H或低碳烷基。

在上述化合物之一種變型中，其中Y^4為



其中，Y^5與Y^6係獨立為H、低碳烷基或低碳鹵烷基。

在式I'之一種變型中，

R為$-R^1-R^2-R^3$；

R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡啡。

在式I'之一種變型中，R為$-R^1-R^2-R^3$；

R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡咔。

在式I'之一種變型中，R為$-R^1-R^2-R^3$；

R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡咔。

在式I'之一種變型中，R為$-R^1-R^2-R^3$；

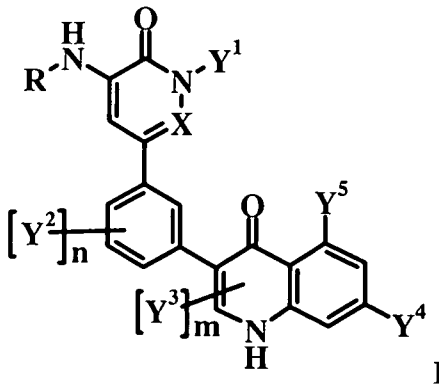
R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡咔。

本申請案係提供式II'化合物，



II'

其中：

R為H、$-R^1$、$-R^1-R^2-R^3$、$-R^1-R^3$或$-R^2-R^3$；

R^1為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

R^2為-C(=O)、-C(=O)O、$-C(=O)NR^{2'}$或$-S(=O)_2$；

各$R^{2'}$係獨立為H或低碳烷基；

R^3為H或R^4；

R^4為低碳烷基、氨基、芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、烷基雜環烷基或雜環烷基烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、氰基或鹵基低碳烷基取代；

X為CH或N；

Y^1為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

各Y^2係獨立為鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、低碳鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

n為0, 1, 2或3；

各Y^3係獨立為H、鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

m為0或1；

Y^4為Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}或Y^{4d}；

Y^{4a}為H或鹵素；

Y^{4b}為低碳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4c}為低碳環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；且

Y^{4d}為氨基，視情況被一或多個低碳烷基、烷氧基低碳烷基或羥基低碳烷基取代；及

Y^5為鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基或低碳鹵烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

在式II'之一種變型中，Y^1為甲基。

在式II'之一種變型中，Y^5為鹵素。

在式II'之一種變型中，X為CH。

在上述化合物之一種變型中，Y^5為F。

在上述化合物之一種變型中，n為1，且m為0。

在上述化合物之一種變型中，Y^5為F，n為1，且m為0。

在式II'之一種變型中，Y^3為H。

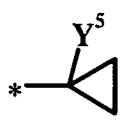
在式II'之一種變型中，Y^2為甲基。

在式II'之一種變型中，Y^2為羥甲基。

在式II'之一種變型中，Y^2為羥乙基。

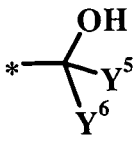
在式II之一種變型中，Y^2為鹵素。

在式II'之一種變型中，Y^4為



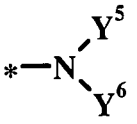
其中，Y^5為鹵素、低碳烷基或低碳鹵烷基。

在式II'之一種變型中，Y^4為



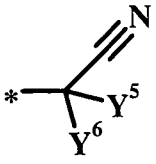
其中，Y^5與Y^6係獨立為H、低碳烷基或低碳鹵烷基。

在式II'之一種變型中，Y^4為



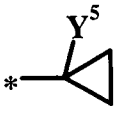
其中，Y^5與Y^6係獨立為H或低碳烷基。

在式II'之一種變型中，Y^4為



其中，Y^5與Y^6係獨立為H、低碳烷基或低碳鹵烷基。

在式II'之一種變型中，Y^4為



其中，Y^5為鹵素、低碳烷基或低碳鹵烷基；

R為$-R^1-R^2-R^3$；

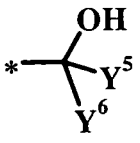
R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡咔。

在式II'之一種變型中，Y^4為



其中，Y^5與Y^6係獨立為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

R為$-R^1-R^2-R^3$；

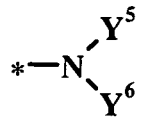
R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡呯。

在式II'之一種變型中，Y^4為



其中，Y^5與Y^6係獨立為H或低碳烷基；

R為$-R^1-R^2-R^3$；

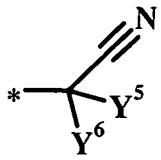
R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡呯。

在式II'之一種變型中，Y^4為



其中，Y^5與Y^6係獨立為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

R為$-R^1-R^2-R^3$；

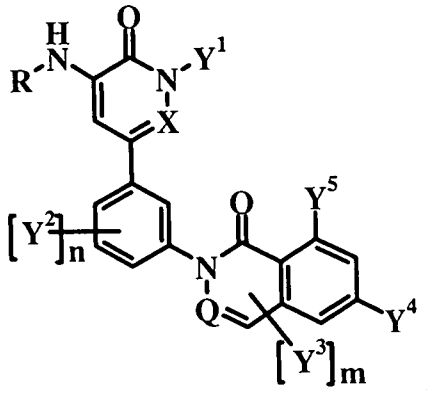
R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡呯。

本申請案係提供式III'化合物，



III'

其中：

Q為C(Y^3)或N；

R為H、-R^1、-R^1-R^2-R^3、-R^1-R^3或-R^2-R^3；

R^1為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

R^2為-C(=O)、-O、-C(=O)O、-C(=O)N$R^{2'}$或-$S(=O)_2$；

各$R^{2'}$係獨立為H或低碳烷基；

R^3為H或R^4；

R^4為低碳烷基、氨基、芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、烷基雜環烷基或雜環烷基烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、醯基、氰基或鹵基低碳烷基取代；

X為CH或N；

Y^1為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

各Y^2係獨立為鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被

一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、低碳鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

n為0, 1, 2或3；

各Y^3係獨立為H、鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

m為0或1；

Y^4為Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}或Y^{4d}；

Y^{4a}為H或鹵素；

Y^{4b}為低碳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4c}為低碳環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵素、羥基、羥基低碳烷基、氨基、氰基及低碳烷氧基；且

Y^{4d}為氨基，視情況被一或多個低碳烷基、烷氧基低碳烷基或羥基低碳烷基取代；及

Y^5為鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基或低碳鹵烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

在式III'之一種變型中，Y^1為甲基。

在式III'之一種變型中，X為CH。

在式III'之一種變型中，Y^5為F。

在式III'之一種變型中，Y^5為Cl。

在式III'之一種變型中，Y^5為Br。

在式III'之一種變型中，Y^5為甲基。

在式III'之一種變型中，Y^5為羥甲基。

在式III'之一種變型中，n為1，且m為0。

在式III'之一種變型中，Y^5為F，n為1，且m為0。

在式III'之一種變型中，Y^3為H。

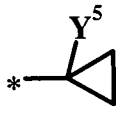
在式III'之一種變型中，Y^2為甲基。

在式III'之一種變型中，Y^2為羥甲基。

在式III'之一種變型中，Y^2為羥乙基。

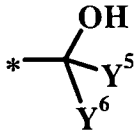
在式III'之一種變型中，Y^2為鹵素。

在式III'之一種變型中，Y^4為



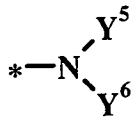
其中，Y^5為鹵素、低碳烷基或低碳鹵烷基。

在式III'之一種變型中，Y^4為



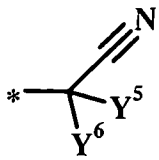
其中，Y^5與Y^6係獨立為H、低碳烷基或低碳鹵烷基。

在式III'之一種變型中，Y^4為



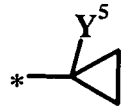
其中，Y^5與Y^6係獨立為H或低碳烷基。

在式III'之一種變型中，Y^4為



其中，Y^5與Y^6係獨立為H、低碳烷基或低碳鹵烷基。

在式III'之一種變型中，



其中，Y^5為鹵素、低碳烷基或低碳鹵烷基；

R為$-R^1-R^2-R^3$；

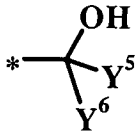
R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡呯。

在式III'之一種變型中，Y^4為



其中，Y^5與Y^6係獨立為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

R為$-R^1-R^2-R^3$；

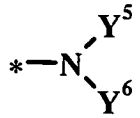
R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡呯。

在式III'之一種變型中，Y^4為



其中，Y^5與Y^6係獨立為H或低碳烷基；

R為$-R^1-R^2-R^3$；

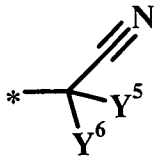
R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡呾。

在式III'之一種變型中，Y^4為



其中，Y^5與Y^6係獨立為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

R為$-R^1-R^2-R^3$；

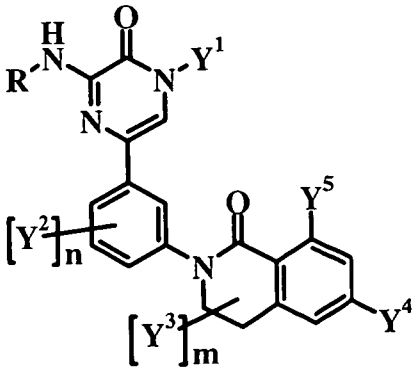
R^1為苯基或吡啶基；

R^2為-C(=O)；

R^3為R^4；且

R^4為視情況被一或多個低碳烷基取代之嗎福啉或六氫吡呾。

本申請案係提供式IV'化合物，



IV'

其中：

R為H、$-R^1$、$-R^1-R^2-R^3$、$-R^1-R^3$或$-R^2-R^3$；

R^1為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其每一個係視情

況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

R^2為-C(=O)、-C(=O)O、-C(=O)$NR^{2'}$、-NHC(=O)O、-C(=NH)$NR^{2'}$或-$S(=O)_2$；

各$R^{2'}$係獨立為H或低碳烷基；

R^3為H或R^4；

R^4為低碳烷基、氨基、芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、烷基雜環烷基或雜環烷基烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、低碳烷氧基、羥基低碳烷基、羥基低碳烷氧基、低碳烷基磺醯基、低碳烷基磺醯胺基、氨基甲酸酯、羧基、酯、醯胺基、醯基、鹵基、硝基、氨基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

Y^1為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

各Y^2係獨立為鹵素、肟或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、低碳鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

n為0, 1, 2或3；

各Y^3係獨立為H、鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

m為0或1；

Y^4為Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}或Y^{4d}；

Y^{4a}為H或鹵素；

Y^{4b}為低碳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4c}為低碳環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；且

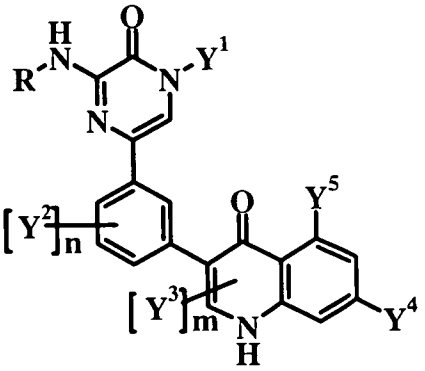
Y^{4d}為氨基，視情況被一或多個低碳烷基、烷氧基低碳烷基或羥基低碳烷基取代；及

Y^5為鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基或低碳鹵烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

在式IV'之一種變型中，Y^5為F。

本申請案係提供式V'化合物，



V'

其中：

R為H、$-R^1$、$-R^1-R^2-R^3$、$-R^1-R^3$或$-R^2-R^3$；

R^1為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其每一個係視情

況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、氰基、酮基或鹵基低碳烷基取代；

R^2為-C(=O)、-C(=O)O、-C(=O)$NR^{2'}$或-$S(=O)_2$；

各$R^{2'}$係獨立為H或低碳烷基；

R^3為H或R^4；

R^4為低碳烷基、氨基、芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、烷基雜環烷基或雜環烷基烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、氰基或鹵基低碳烷基取代；

Y^1為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

各Y^2係獨立為鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、低碳鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

n為0, 1, 2或3；

各Y^3係獨立為H、鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

m為0或1；

Y^4為Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}或Y^{4d}；

Y^{4a}為H或鹵素；

Y^{4b}為低碳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；

Y^{4c}為低碳環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰基及低碳烷氧基；且

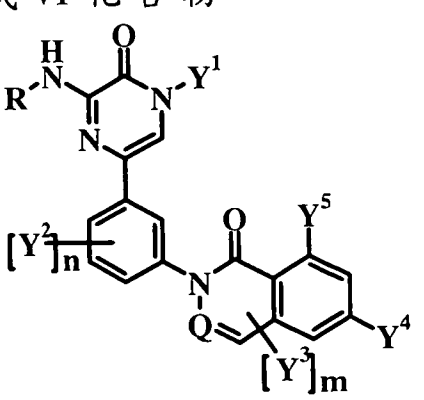
Y^{4d}為氨基，視情況被一或多個低碳烷基、烷氧基低碳烷基或羥基低碳烷基取代；及

Y^5為鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基或低碳鹵烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

在式V'之一種變型中，Y^5為F。

本申請案係提供式VI'化合物，



VI'

其中：

Q為$C(Y^3)$或N；

R為H、$-R^1$、$-R^1-R^2-R^3$、$-R^1-R^3$或$-R^2-R^3$；

R^1為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、氰基、酮基或鹵基低碳

烷基取代；

R^2為-C(=O)、-O、-C(=O)O、-C(=O)$NR^{2'}$或-$S(=O)_2$；

各$R^{2'}$係獨立為H或低碳烷基；

R^3為H或R^4；

R^4為低碳烷基、氨基、芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、烷基雜環烷基或雜環烷基烷基，其每一個係視情況被一或多個低碳烷基、羥基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、硝基、氨基、醯胺基、醯基、氰基或鹵基低碳烷基取代；

Y^1為H、低碳烷基或低碳鹵烷基；

各Y^2係獨立為鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、低碳鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

n為0, 1, 2或3；

各Y^3係獨立為H、鹵素或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、低碳烷氧基、氨基及鹵素；

m為0或1；

Y^4為Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}或Y^{4d}；

Y^{4a}為H或鹵素；

Y^{4b}為低碳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵烷基、鹵素、羥基、氨基、氰

基及低碳烷氧基；

Y^{4c}為低碳環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵素、羥基、羥基低碳烷基、氨基、氰基及低碳烷氧基；且

Y^{4d}為氨基，視情況被一或多個低碳烷基、烷氧基低碳烷基或羥基低碳烷基取代；及

Y^5為鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基或低碳鹵烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

在式VI'之一種變型中，Y^5為F。

本申請案係提供一種治療炎性及/或自身免疫症狀之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之上述化學式或其變型任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種治療關節炎之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之上述化學式或其變型任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種治療風濕性關節炎之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之上述化學式或其變型任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種治療氣喘之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之上述化學式或其變型任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種抑制B-細胞增生之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之上述化學式或其變型任

一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種抑制Btk活性之方法，其包括投予上述化學式或其變型之任一個之Btk抑制劑化合物，其中Btk抑制劑化合物在Btk活性之活體外生物化學檢測中顯示IC_{50}為50微莫耳濃度或較低。

於上述方法之一種變型中，Btk抑制劑化合物在Btk活性之活體外生物化學檢測中顯示IC_{50}為100毫微莫耳濃度或較低。

於上述方法之一種變型中，該化合物在Btk活性之活體外生物化學檢測中顯示IC_{50}為10毫微莫耳濃度或較低。

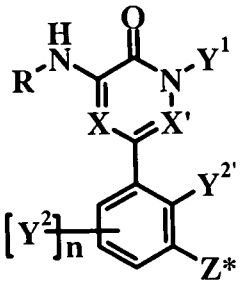
本申請案係提供一種治療炎性症狀之方法，其包括對有需要之病患共同投予治療上有效量之消炎化合物，且併用上述化學式或其變型之任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種治療關節炎之方法，其包括對有需要之病患共同投予治療上有效量之消炎化合物，且併用上述化學式或其變型之任一個之Btk抑制劑化合物。

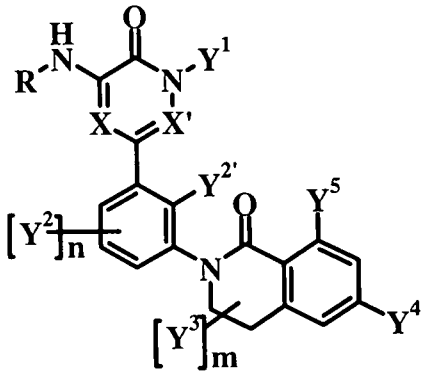
本申請案係提供一種治療淋巴瘤或$BCR\text{-}ABL1^+$白血病細胞之方法，其方式是對有需要之病患投予治療上有效量之上述化學式或其變型任一個之Btk抑制劑化合物。

本申請案係提供一種醫藥組合物，其包含上述化學式或其變型之任一個之Btk抑制劑化合物，與至少一種藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑混合。

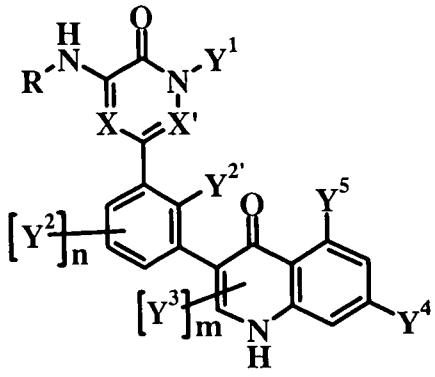
本申請案係揭示根據一般式A或式I-III之5-苯基-1H-吡啶-2-酮、6-苯基-2H-嗒吩-3-酮及5-苯基-1H-吡吩-2-酮衍生物：



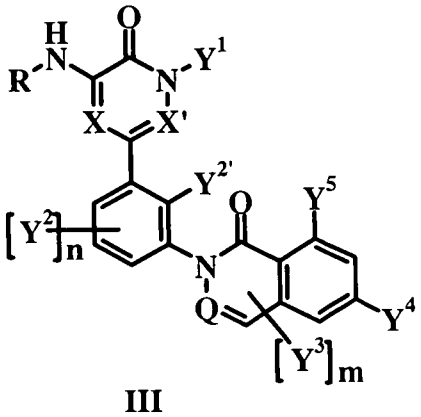
A



I

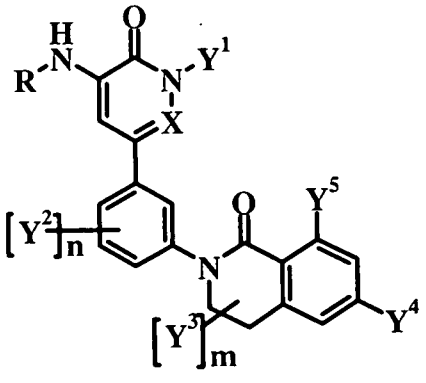


II

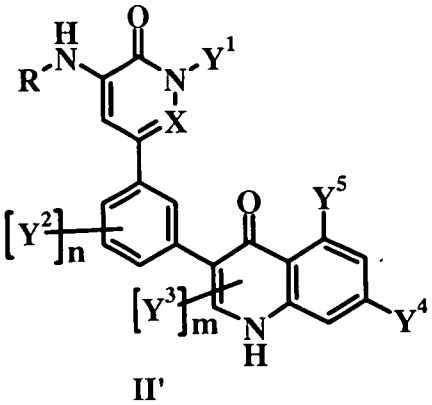


III

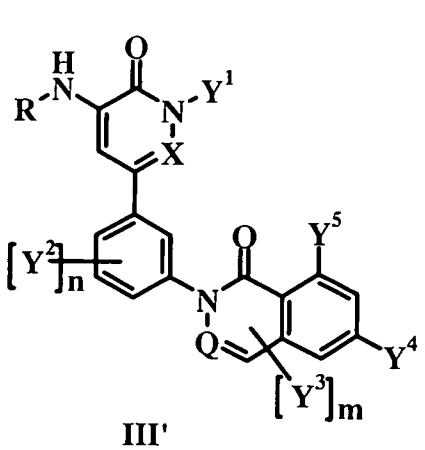
本申請案係提供一般式I'-VI'化合物，其包括Btk抑制劑化合物，其中變數Q, R, X, X', Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, m及n均如本文定義。



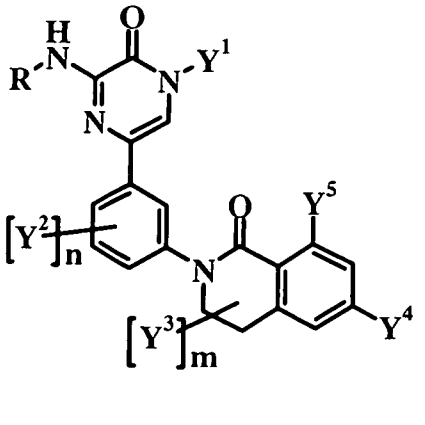
I'



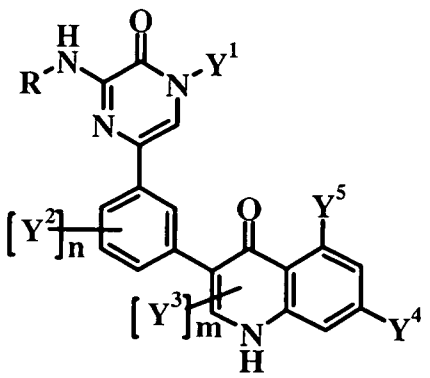
II'



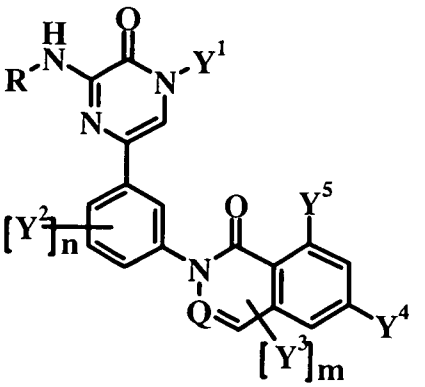
III'



IV'



V'



VI'

在本發明之一項具體實施例中，係提供根據一般式I之化合物。在本發明之一項具體實施例中，係提供根據一般式II之化合物。在本發明之一項具體實施例中，係提供根據一般式III之化合物。在本發明之一項具體實施例中，係提供根據一般式I'之化合物。在本發明之一項具體實施例中，係提供根據一般式II'之化合物。在本發明之一項具體實施例中，係提供根據一般式III'之化合物。在本發明之一項具體實施例中，係提供根據一般式IV'之化合物。在本發明之一項具體實施例中，係提供根據一般式V'之化合物。在本發明之一項具體實施例中，係提供根據一般式VI'之化合物。

"如前文定義"之措辭係指關於如在說明文或最廣義請求

項中所提供之各基團之最廣泛定義。在所提供之所有其他方面、變型及具體實施例中，可存在於各具體實施例中且未明確地定義之取代基係保有說明文中所提供之最廣泛定義。

一般式A或式I-III及I'-VI'化合物會抑制布魯頓氏酪氨酸激酶(Btk)。Btk藉由上游激酶之活化作用會造成磷脂酶-Cγ之活化作用，其係依次刺激預發炎介體之釋出。一般式A或式I-III及I'-VI'化合物，併入5-苯基-1H-吡啶-2-酮、6-苯基-2H-嗒吩-3-酮及5-苯基-1H-吡吩-2-酮環系統上之1H-喹啉-4-酮、3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮及2H-異喹啉-1-酮之側鏈，與具有其他側鏈之類似物比較，係顯示令人意外之增強之抑制活性。值得注意的是，於不飽和側鏈上之Y^5處之鹵素取代係在人類全血液中產生功效上令人意外之10倍增加。式A或式I-III及I'-VI'化合物可用於治療關節炎及其他抗炎與自身免疫疾病。因此，根據式A或式I-III及I'-VI'之化合物可用於治療關節炎。式A或式I-III及I'-VI'化合物可用於抑制細胞中之Btk，且調制B-細胞發展。本發明係進一步包括醫藥組合物，其含有式A或式I-III及I'-VI'化合物，與藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑混合。

於本文中使用之"一個"或"一種"實體之措辭，係指一或多個該實體；例如一種化合物係指一或多種化合物或至少一種化合物。因此，"一種"(或"一個")、"一或多種"及"至少一種"可於本文中交換使用。

"如前文定義"之措辭係指關於如在說明文或最廣義請求

項中所提供之各基團之最廣泛定義。在下文所提供之所有其他具體實施例中，可存在於各具體實施例中且未明確地定義之取代基係保有說明文中所提供之最廣泛定義。

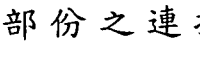
當被使用於本專利說明書中時，無論是在轉移措辭中或在請求項之本體中，"包括"與"包含"術語係欲被解釋為具有開放式意義。意即，此術語係欲被解釋為與措辭"具有至少"或"包括至少"同義。當被使用於一種方法之內文中時，"包括"一詞係意謂此方法包括至少所敘述之步驟，但可包括其他步驟。當被使用於化合物或組合物之內文中時，"包含"一詞係意謂化合物或組合物包含至少所敘述之特徵或成份，但亦可包含其他特徵或成份。

當於本文中使用時，除非另有明確指明，否則字詞"或"係被使用於"及/或"之"內含"意義，而非"任一種/或"之"排外"意義。

"獨立地"一詞係於本文中用以表示變數係在任一情況中應用，不管在相同化合物內具有該相同或不同定義之變數之存在或不存在。因此，在其中R"出現兩次且係被定義為"獨立地為碳或氮"之化合物中，兩個R"可為碳，兩個R"可為氮，或一個R"可為碳，而另一個為氮。

當任何變數在描繪與描述本發明中所採用或所請求之化合物之任何部份基團或化學式中出現超過一次時，其在各存在處之定義係與其在每一個其他存在處之定義無關。而且，取代基及/或變數之組合只有在此種化合物會造成安定化合物時才被允許。

於鍵結末端上之符號"*"或經過鍵結所畫出之"------"係各指官能基或其他化學部份基團對其中其係為一部份之分子其餘部份之連接點。因此，例如：

MeC(=O)OR^{4}其中R^4 =  或 。

被畫入環系統中之鍵結(而非在不同頂點連接)係表示該鍵結可連接至任何適當環原子。

於本文中使用之"選用"或"視情況"術語，係意謂隨後所述之事件或狀況可以但未必發生，且該描述係包括其中發生該事件或狀況之情況，及其中未發生之情況。例如，"視情況經取代"係意謂視情況經取代之部份基團可併入氫原子或取代基。

"選用鍵結"之措辭係意謂該鍵結可以或可以不存在，且該描述係包括單、雙或參鍵。若取代基係被指定為"鍵結"或"不存在"，則經連結至該取代基之原子係經直接地連接。

"約"一詞係於本文中用以意謂大約地，在某一範圍中，約略地或在附近。當"約"一詞係搭配數字範圍使用時，其係藉由擴大高於與低於所提出數值之邊界而修改該範圍。一般而言，"約"一詞係於本文中用以修改高於與低於所述值達20%變異之數值。

某些式A或式I-III及I'-VI'化合物可顯示互變異構現象。互變異構化合物可以兩種或多種可相互轉化之物種存在。質子移變互變異構物係由於兩個原子間之共價結合氫原子之潛移所造成。互變異構物一般係以平衡存在，而企圖單

離個別互變異構物經常會產生混合物，其化學與物理性質係與化合物之混合物一致。平衡之位置係依分子內之化學特徵而定。例如，在許多脂族醛類與酮類中，譬如乙醛，酮基形式佔優勢，然而在酚類中，烯醇形式佔優勢。常用質子移變互變異構物包括酮基/烯醇(-C(=O)-CH-⇆-C(-OH)=CH-)、醯胺/醯亞氨酸(-C(=O)-NH-⇆-C(-OH)=N-)及脒(-C(=NR)-NH-⇆-C(-NHR)=N-)互變異構物。後述兩種係特別常用於雜芳基與雜環中，且本發明係涵蓋此等化合物之所有互變異構形式。

於本文中使用之技術與科學術語具有本發明有關之熟諳此藝者一般所明瞭之意義，除非另有定義。於本文中係參考熟諳此藝者已知之各種操作法與物質。敘述藥理學一般原理之標準參考著作係包括Goodman與Gilman之*治療學之藥理學基礎*，第10版，McGraw Hill公司，New York (2001)。熟練者所已知之任何適當物質及/或方法可用以進行本發明。但是，係描述較佳物質與方法。在下文說明與實例中所參考之物質、試劑等係可得自商業來源，除非另有指明。

本文中所述之定義可附加以形成化學上有關聯之組合，譬如"雜烷基芳基"、"鹵烷基雜芳基"、"芳烷基雜環基"、"烷羰基"、"烷氧烷基"等。當"烷基"一詞作為另一個術語後之字尾使用時，譬如在"苯基烷基"或"羥烷基"中，此係意欲指稱如上文定義之烷基，被一至兩個取代基取代，取代基選自其他明確地指名之基團。因此，例如"苯基烷基"係指具有一至兩個苯基取代基之烷基，且因此，包

括苄基、苯基乙基及聯苯基。"烷氨基烷基"為具有一至兩個烷氨基取代基之烷基。"羥烷基"包括2-羥乙基、2-羥丙基、1-(羥甲基)-2-甲基丙基、2-羥丁基、2,3-二羥基丁基、2-(羥甲基)、3-羥丙基等等。因此，於本文中使用之"羥烷基"一詞係用以定義下文所定義雜烷基之子集。-(芳)烷基一詞係指未經取代之烷基或芳烷基。(雜)芳基或(het)芳基術語係指芳基或雜芳基。

於本文中使用之"螺環烷基"一詞，係意謂螺環狀環烷基，例如螺[3.3]庚烷。於本文中使用之螺雜環烷基一詞，係意謂螺環狀雜環烷基，例如2,6-二氮螺[3.3]庚烷。

於本文中使用之"醯基"一詞，表示式-C(=O)R基團，其中R為氫或如本文中定義之低碳烷基。於本文中使用之"烷羰基"一詞，表示式C(=O)R基團，其中R為如本文中定義之烷基。C_{1-6}醯基一詞係指基團-C(=O)R，含有6個碳原子。於本文中使用之"芳基羰基"一詞，係意謂式C(=O)R基團，其中R為芳基；於本文中使用之"苯甲醯基"一詞，為"芳基羰基"，其中R為苯基。

於本文中使用之"酯"一詞，表示式-C(=O)OR基團，其中R為如本文所定義之低碳烷基。

於本文中使用之"烷基"一詞，表示未分枝或分枝鏈、飽和、單價烴殘基，含有1至10個碳原子。"低碳烷基"一詞，表示直鏈或分枝鏈烴殘基，含有1至6個碳原子。於本文中使用之"C_{1-10}烷基"係指由1至10個碳所組成之烷基。烷基之實例包括但不限於低碳烷基，包括甲基、乙基、丙

基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第三-丁基或戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基及辛基。

當"烷基"一詞作為另一個術語後之字尾使用時，譬如在"苯基烷基"或"羥烷基"中，此係意欲指稱如上文定義之烷基，被一至兩個取代基取代，取代基選自其他明確地指名之基團。因此，例如"苯基烷基"表示基團R'R"-，其中R'為苯基，且R"為如本文中定義之伸烷基，並瞭解苯基烷基部份基團之連接點係在伸烷基上。芳烷基之實例包括但不限於苄基、苯基乙基、3-苯基丙基。"芳烷基"或"芳基烷基"術語係以類似方式解釋，惟R'為芳基。"(het)芳烷基"或"(het)芳基烷基"術語係以類似方式解釋，惟R'係視情況為芳基或雜芳基。

"鹵烷基"或"鹵基低碳烷基"或"低碳鹵烷基"術語，係指直鏈或分枝鏈烴殘基，含有1至6個碳原子，其中一或多個碳原子係被一或多個鹵原子取代。

於本文中使用之"伸烷基(alkylene)"或"伸烷基(alkylenyl)"術語，表示1至10個碳原子之二價飽和線性烴基(例如$(CH_2)_n$)，或2至10個碳原子之分枝狀飽和二價烴基(例如-CHMe-或$-CH_2CH(i\text{-}Pr)CH_2-$)，除非另有指出。除了在亞甲基之情況中以外，伸烷基之開放價鍵係未連接至相同原子。伸烷基之實例包括但不限於亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基-伸丙基、1,1-二甲基-伸乙基、伸丁基、2-乙基伸丁基。

於本文中使用之"烷氧基"一詞，係意謂-O-烷基，其中烷基係如上文定義，譬如甲氧基、乙氧基、正-丙基氧基、

異-丙基氧基、正-丁基氧基、異-丁基氧基、第三-丁基氧基、戊氧基、己氧基，包括其異構物。於本文中使用之"低碳烷氧基"表示烷氧基，具有如前文定義之"低碳烷基"。於本文中使用之"C_{1-10}烷氧基"係指-O-烷基，其中烷基為C_{1-10}。

"PCy_3"一詞係指被三個環狀部份基團三取代之膦。

"鹵烷氧基"或"鹵基低碳烷氧基"或"低碳鹵烷氧基"術語係指低碳烷氧基，其中一或多個碳原子係被一或多個鹵原子取代。

於本文中使用之"羥烷基"或"羥基低碳烷基"術語，表示如本文定義之烷基或低碳烷基，其中在不同碳原子上之一至三個氫原子係被羥基置換。

於本文中使用之"烷基磺醯基"與"芳基磺醯基"術語係指式$-S(=O)_2R$基團，其中R係個別為烷基或芳基，且烷基與芳基均如本文定義。於本文中使用之"雜烷基磺醯基"一詞，表示式$-S(=O)_2R$基團，其中R為如本文定義之"雜烷基"。

於本文中使用之"烷基磺醯基氨基"與"芳基磺醯基氨基"術語，係指式$-NR'S(=O)_2R$基團，其中R係個別為烷基或芳基，R'為氫或C_{1-3}烷基，且烷基與芳基均如本文定義。

於本文中使用之"環烷基"一詞，係指含有3至8個碳原子之飽和碳環，意即環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。於本文中使用之"C_{3-7}環烷基"係指環烷基，在碳環中由3至7個碳所組成。

於本文中使用之羧基-烷基一詞係指烷基部份基團，其

中一個氫原子已被羧基置換，並瞭解雜烷基之連接點係經過碳原子。"羧"或"羧基"術語係指-CO_2H部份基團。

於本文中使用之"雜芳基"或"雜芳族"術語，係意謂5至12個環原子之單環狀或雙環狀基團，具有至少一個芳族或部份不飽和環，每環含有四至八個原子，併入一或多個N、O或S雜原子，其餘環原子為碳，並瞭解雜芳基之連接點係在芳族或部份不飽和環上。正如熟諳此藝者所習知，雜芳基環比其全碳相對物具有較少芳族特性。因此，對本發明之目的而言，雜芳基僅需要具有某種程度之芳族特性。雜芳基部份基團之實例包括單環狀芳族雜環，具有5至6個環原子，與1至3個雜原子，包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡咔基、噁咔基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、4,5-二氫-噁唑基、5,6-二氫-4H-[1,3]噁唑基、異噁唑、噻唑、異噻唑、三唑啉、噻二唑及氧二噁唑啉，其可視情況被一或多個，較佳為一或兩個取代基取代，取代基選自羥基、氰基、烷基、烷氧基、硫基、低碳鹵烷氧基、烷硫基、鹵基、低碳鹵烷基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、鹵素、氨基、烷氨基、二烷氨基、氨基烷基、烷氨基烷基與二烷氨基烷基、硝基、烷氧羰基與胺甲醯基、烷基胺甲醯基、二烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基、烷羰基氨基及芳基羰基氨基。雙環狀部份基團之實例包括但不限於喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噻唑、嗪啶基、5,6,7,8-四氫-[1,6]嗪啶基及苯并異噻唑。雙環狀部份基團可視情況在任一個環上經取代，但

是連接點係在含雜原子之環上。

於本文中使用之"雜環基"、"雜環烷基"或"雜環"術語，表示單價飽和環狀基團，包含一或多個環，較佳為一至二個環，包括每環三至八個原子之螺環狀環系統，併入一或多個環雜原子(選自N、O或$S(O)_{0-2}$)，且其可視情況獨立被一或多個，較佳為一或兩個取代基取代，取代基選自羥基、酮基、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、烷硫基、鹵基、低碳鹵烷基、羥烷基、硝基、烷氧羰基、氨基、烷氨基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、烷氨基磺醯基、芳氨基磺醯基、烷基磺醯基氨基、芳基磺醯基氨基、烷氨基羰基、芳氨基羰基、烷羰基氨基、芳基羰基氨基，除非另有指出。雜環族基團之實例包括但不限於嗎福啉基、六氫吡咔基、六氫吡啶基、一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫一氮七圜烯基、環氧丙烷基、四氫呋喃基、四氫硫苯基、四氫喏唑基、噻唑啶基、異四氫喏唑基、四氫哌喃基、硫代嗎福啉基、哌啶基及二氫咪唑基。實例亦可為雙環狀，例如3,8-二氮-雙環并[3.2.1]辛烷、2,5-二氮-雙環并[2.2.2]辛烷或八氫-吡咔并[2,1-c][1,4]喏咔。其雜環烷基(與衍生物)包括其離子性形式。

常用縮寫包括：乙醯基(Ac)、偶氮基-雙-異丁醯基腈(AIBN)、大氣(Atm)、9-硼雙環并[3.3.1]壬烷(9-BBN或BBN)、第三-丁氧羰基(Boc)、焦碳酸二-第三-丁基酯或boc酐(BOC_2O)、苄基(Bn)、丁基(Bu)、化學文摘登記編號(CASRN)、苄氧羰基(CBZ或Z)、羰基二咪唑(CDI)、1,4-二氮雙環并[2.2.2]辛烷

(DABCO)、三氟化二乙氨基硫(DAST)、二苯亞甲基丙酮(dba)、1,5-二氮雙環并[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)、1,2-二氯乙烷(DCE)、二氯甲烷(DCM)、偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二-異丙酯(DIAD)、氫化二-異丁基鋁(DIBAL或DIBAL-H)、二-異丙基乙胺(DIPEA)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、4-N,N-二甲氨基吡啶(DMAP)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞碸(DMSO)、1,1'-雙-(二苯基膦基)乙烷(dppe)、1,1'-雙-(二苯基膦基)二環戊二烯鐵(dppf)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)、乙基(Et)、醋酸乙酯(ea，EtOAc)、乙醇(EtOH)、2-乙氧基-2H-喹啉-1-羧酸乙酯(EEDQ)、乙醚(Et_2O)、六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓醋酸(HATU)、醋酸(HOAc)、1-N-羥基苯并三唑(HOBt)、高壓液相層析法(HPLC)、異丙醇(IPA)、鋰六甲基二矽氮烷(LiHMDS)、甲醇(MeOH)、熔點(mp)、$MeSO_2$-(甲烷磺醯基或Ms)、甲基(Me)、乙腈(MeCN)、間-氯過苯甲酸(MCPBA)、質譜(ms)、甲基第三-丁基醚(MTBE)、N-溴基琥珀醯亞胺(NBS)、N-羧基酐(NCA)、N-氯基琥珀醯亞胺(NCS)、N-甲基嗎福啉(NMM)、N-甲基四氫吡咯酮(NMP)、氯鉻酸吡錠(PCC)、重鉻酸吡錠(PDC)、苯基(Ph)、丙基(Pr)、異丙基(i-Pr)、每平方英吋之磅數(psi)、吡啶(pyr)、室溫(rt或RT)、第三-丁基二甲基矽烷基或t-$BuMe_2Si$(TBDMS)、三乙胺(TEA或Et_3N)、2,2,6,6-四甲基六氫吡啶1-氧基(TEMPO)、三氟甲烷磺酸鹽或CF_3SO_2-(Tf)、三氟醋酸(TFA)、1,1'-雙-2,2,6,6-四甲基庚烷-2,6-

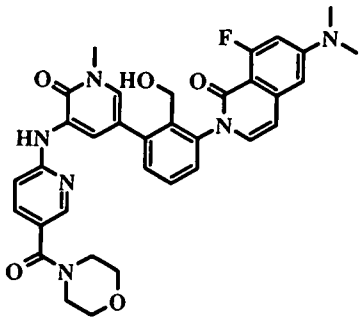
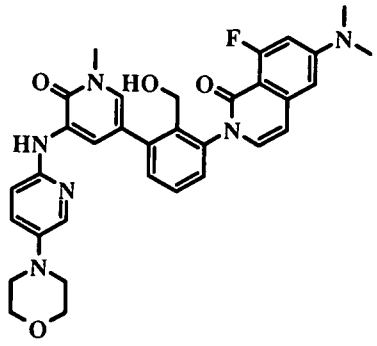
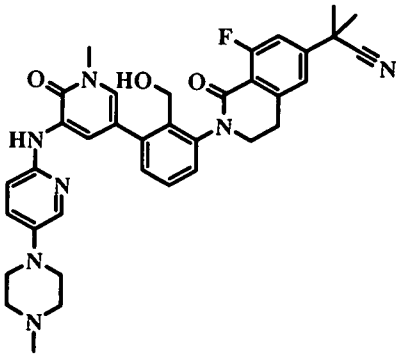
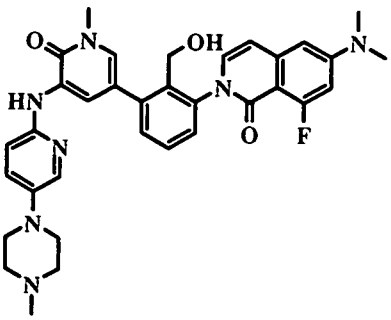
二酮(TMHD)、四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎓(TBTU)、薄層層析法(TLC)、四氫呋喃(THF)、三甲基矽烷基或Me_3Si (TMS)、對-甲苯磺酸單水合物(TsOH或pTsOH)、4-Me-$C_6H_4SO_2$-或甲苯磺醯基(Ts)及N-氨基甲酸酯-N-羧基酐(UNCA)。包含字首*正(n)*、*異(i-)*、*二級(sec-)*、*三級(tri-)*及*新(neo)*之習用命名法，當與烷基部份基團一起使用時，係具有其習用意義(J. Rigaudy與D. P. Klesney, *有機化學命名法*, IUPAC 1979 Pergamon出版社, Oxford)。

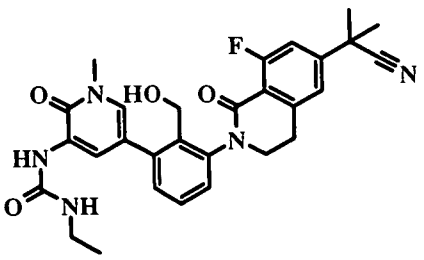
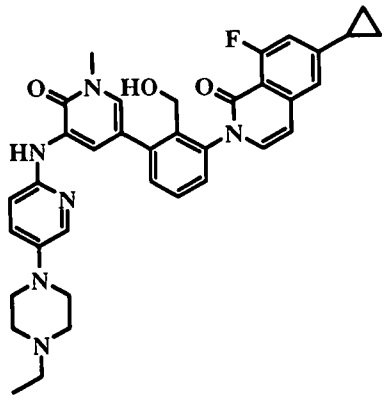
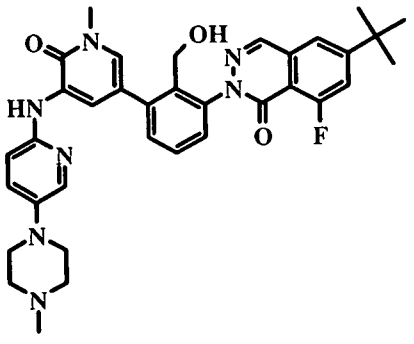
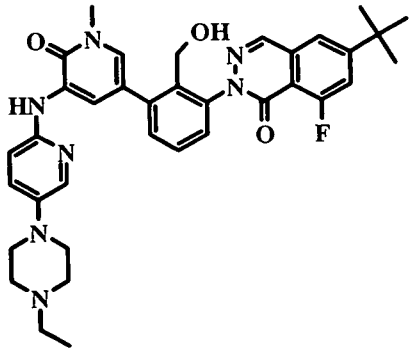
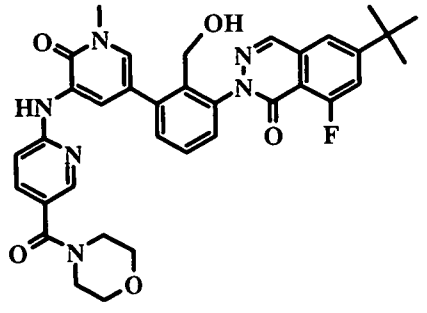
被本發明所涵蓋且在本發明範圍內之代表性化合物之實例，係提供於下列表中。提供下文此等實例與製備，係為使得熟諳此藝者能夠更明白地瞭解並實施本發明。其不應被認為是限制本發明之範圍，而僅只是作為其說明例與代表例而已。

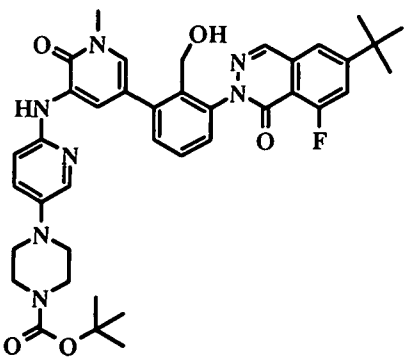
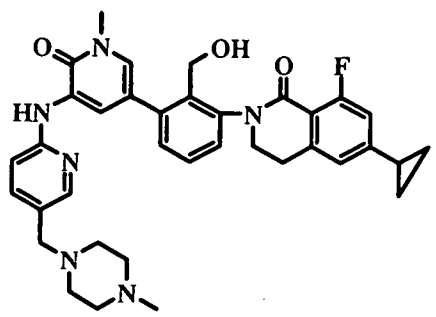
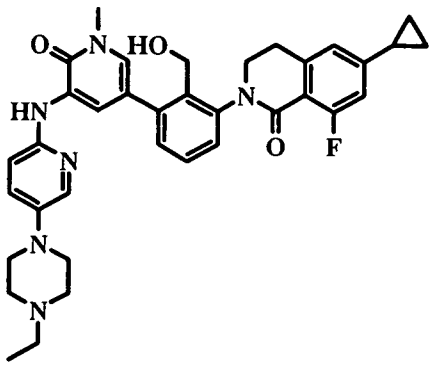
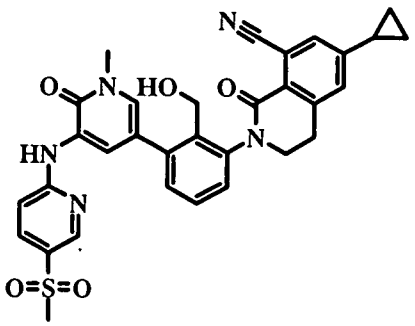
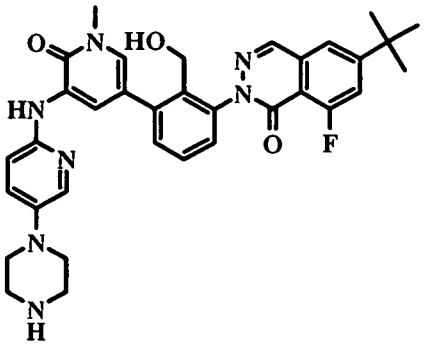
一般而言，於本申請案中使用之命名法，係以AUTONOM™, 4.0版為基礎，其係為用於產生IUPAC系統命名法之Beilstein學會電腦化系統。若在所描繪結構與給予該結構之名稱之間有差別，則所描繪結構係給予較重份量。此外，若結構或部份結構之立體化學未以例如粗體或虛線顯示，則此結構或部份結構係欲被解釋為涵蓋其所有立體異構物。

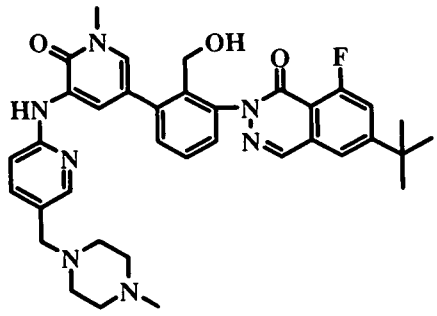
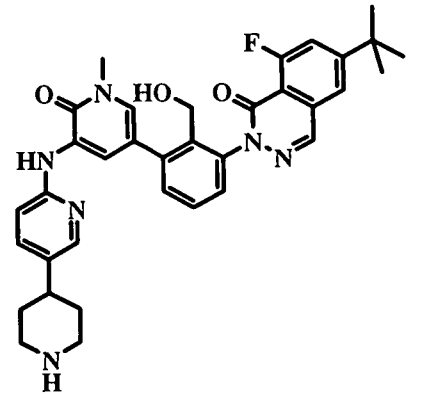
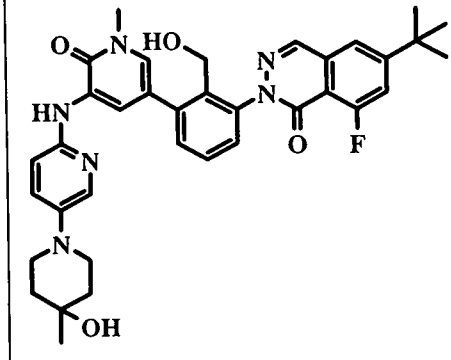
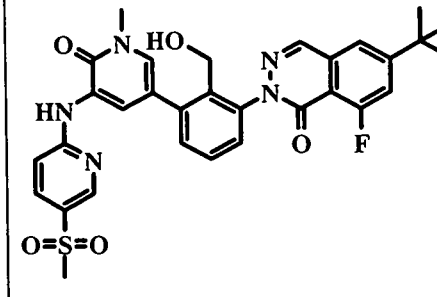
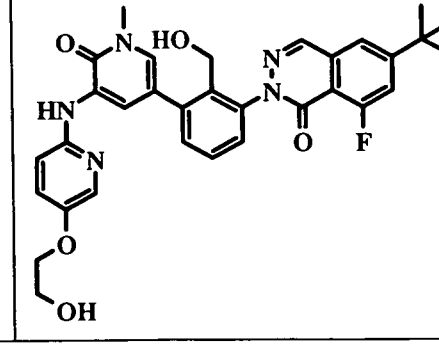
表I係描繪根據一般式A或式I-III之吡啶酮化合物之實例。

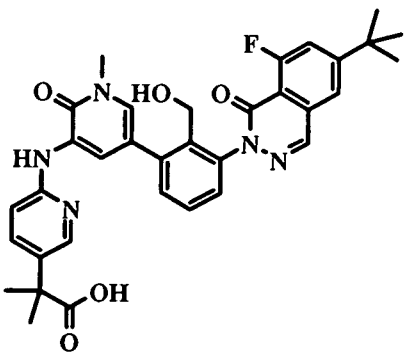
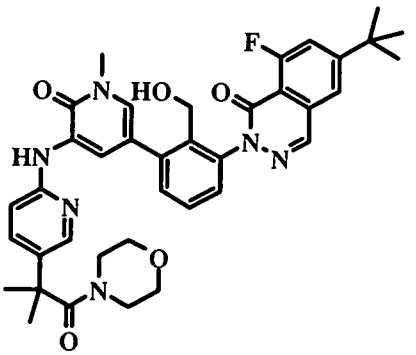
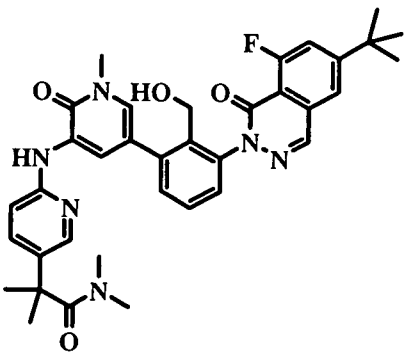
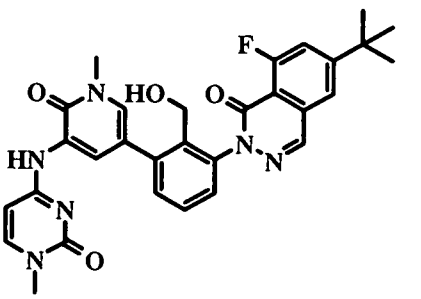
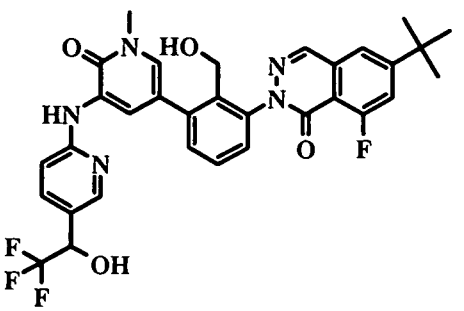
表 I

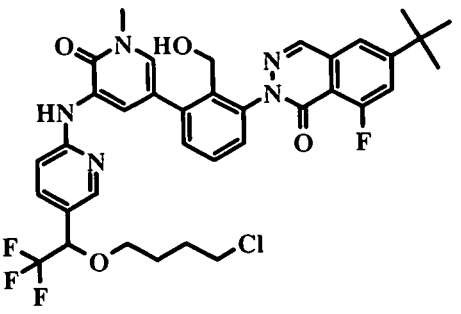
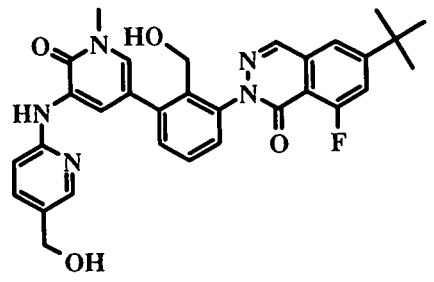
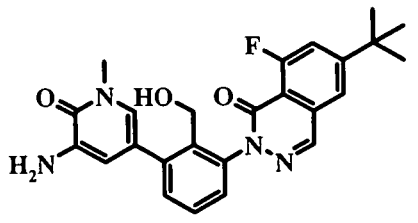
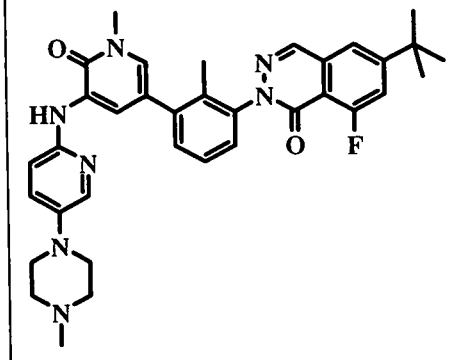
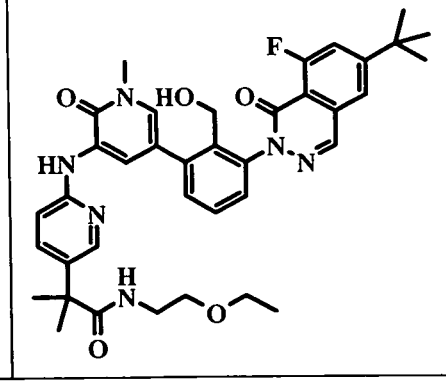
#	命名法	結構	IC50 (μM) HWB CD69
I-1	6-二甲氨基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.043
I-2	6-二甲氨基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(5-嗎福啉-4-基-吡啶-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮		0.58
I-3	2-[8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-2-甲基-丙腈		0.054
I-4	6-二甲氨基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.011

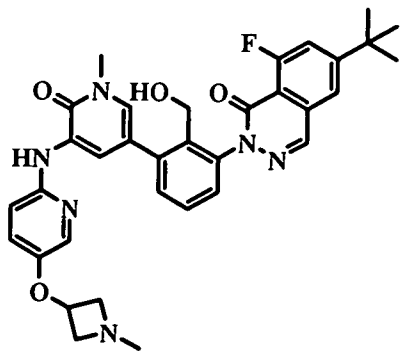
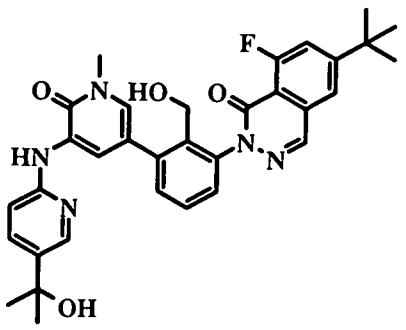
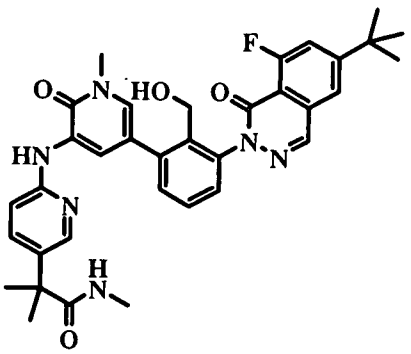
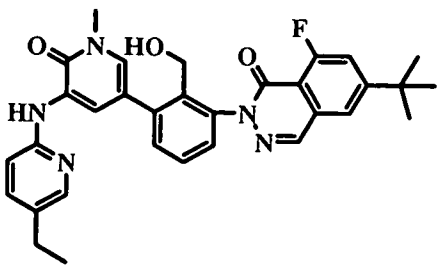
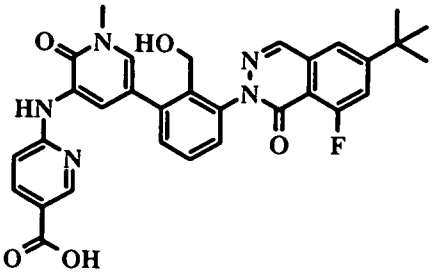
I-5	1-(5-{3-[6-(氰基-二甲基-甲基)-8-氟基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-羥甲基-苯基}-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-3-乙基-脲		1.076
I-6	6-環丙基-2-(3-{5-[5-(4-乙基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-異喹啉-1-酮		0.004
I-7	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮		0.003
I-8	6-第三-丁基-2-(3-{5-[5-(4-乙基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔哄-1-酮		0.008
I-9	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮		0.001

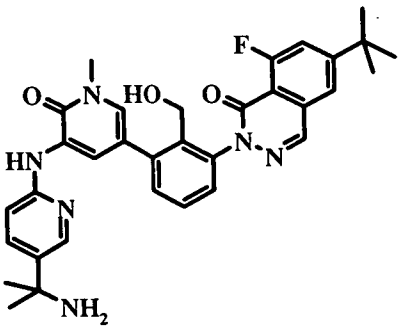
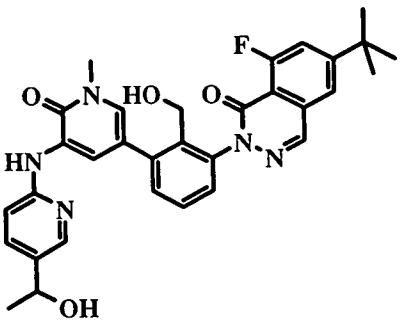
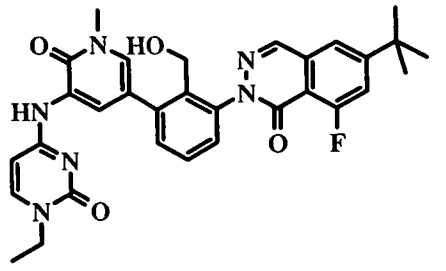
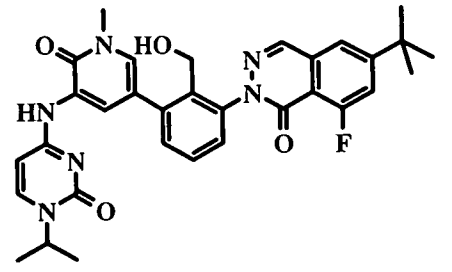
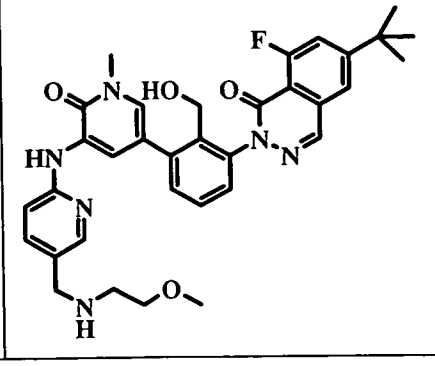
I-10	4-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呯-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-六氫吡呯-1-羧酸第三-丁酯		
I-11	6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡呯-1-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮		0.058
I-12	6-環丙基-2-(3-{5-[5-(4-乙基-六氫吡呯-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮		0.043
I-13	6-環丙基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-甲腈		4.035
I-14	6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-6-酮基-5-(5-六氫吡呯-1-基-吡啶-2-基氨基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔呯-1-酮		0.03

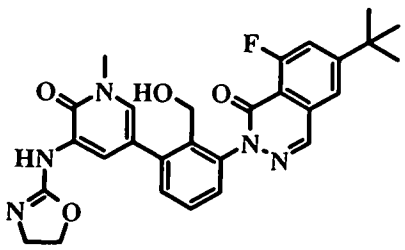
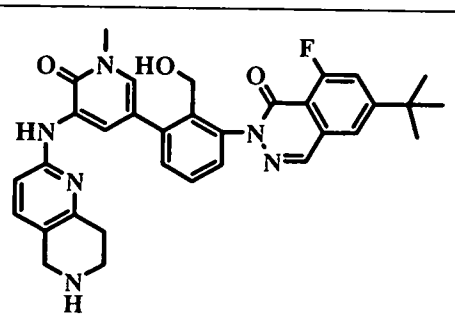
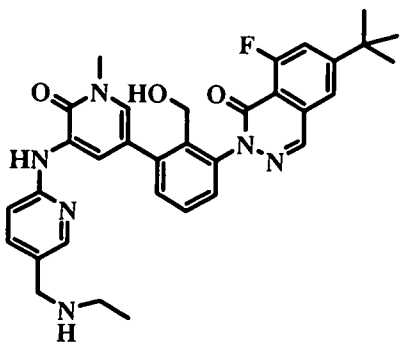
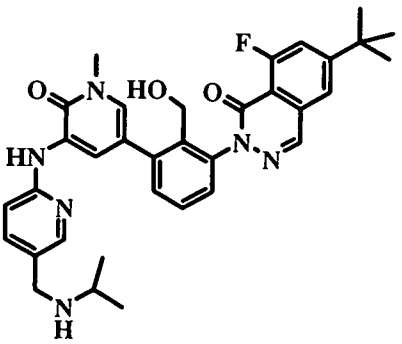
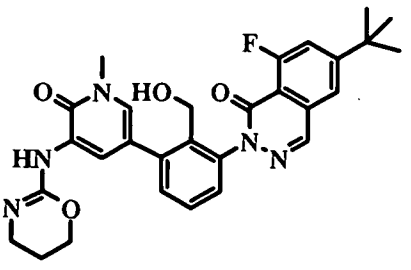
I-15	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡呯-1-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔呯-1-酮		0.007
I-16	6-第三-丁基-8-氟基-2-{3-[5-(1',2',3',4',5',6'-六氫-[3,4']聯吡啶-6-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-2H-呔呯-1-酮		0.048
I-17	6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(4-羥基-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶-6'-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔呯-1-酮		0.01
I-18	6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔呯-1-酮		0.011
I-19	6-第三-丁基-8-氟基-2-(3-{5-[5-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-2H-呔呯-1-酮		0.014

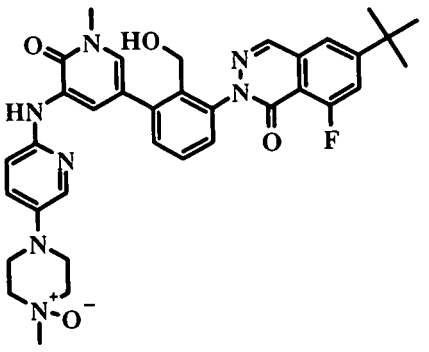
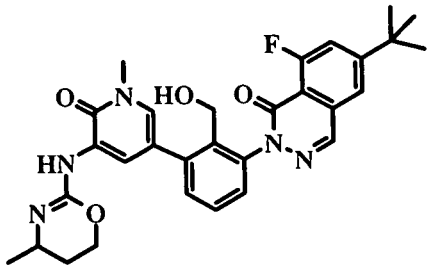
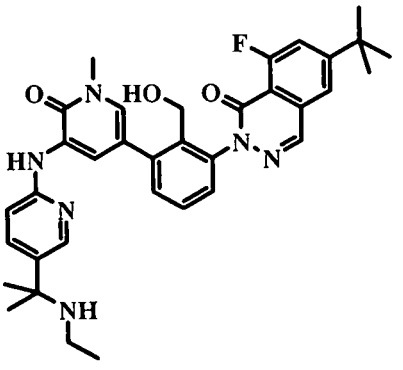
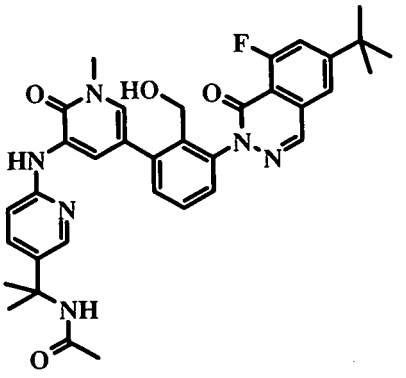
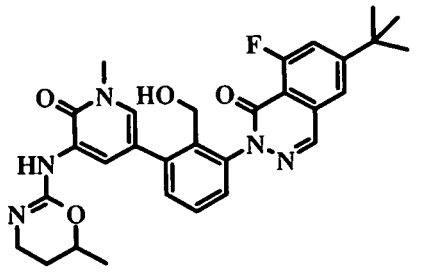
I-20	2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呯-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酸		0.041
I-21	6-第三-丁基-2-(3-{5-[5-(1,1-二甲基-2-嗎福啉-4-基-2-酮基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔呯-1-酮		0.011
I-22	2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呯-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N,N-二甲基-異丁醯胺		0.014
I-23	6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔呯-1-酮		0.392
I-24	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-6-酮基-5-[5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔呯-1-酮		

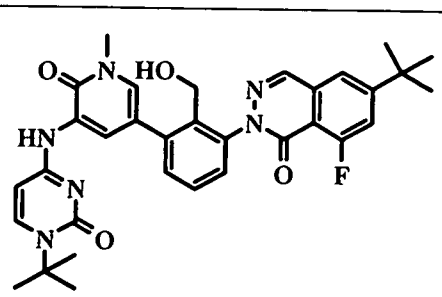
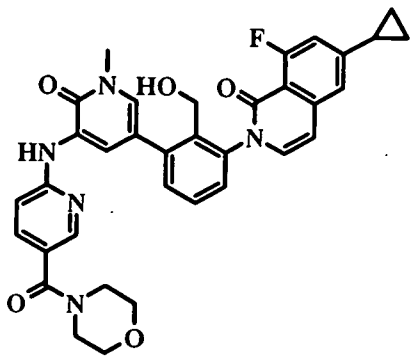
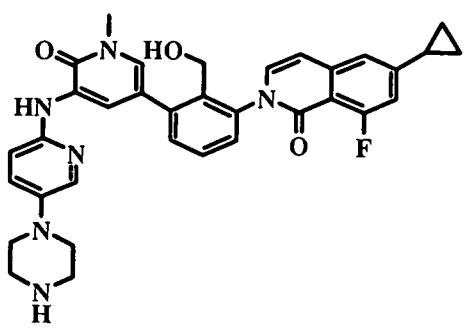
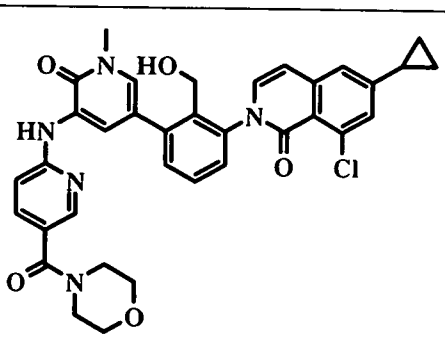
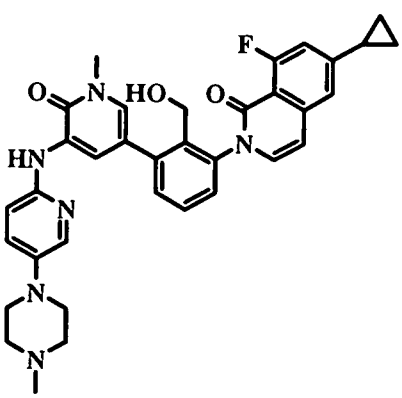
I-25	6-第三-丁基-2-[3-(5-{5-[1-(4-氯-丁氧基)-2,2,2-三氟-乙基]-吡啶-2-基氨基}-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-羥甲基-苯基]-8-氟基-2H-呔畊-1-酮		
I-26	6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-羥甲基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔畊-1-酮		0.091
I-27	2-[3-(5-氨基-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-羥甲基-苯基]-6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔畊-1-酮		
I-28	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡畊-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔畊-1-酮		0.181
I-29	2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔畊-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N-(2-乙氧基乙基)-異丁醯胺		0.03

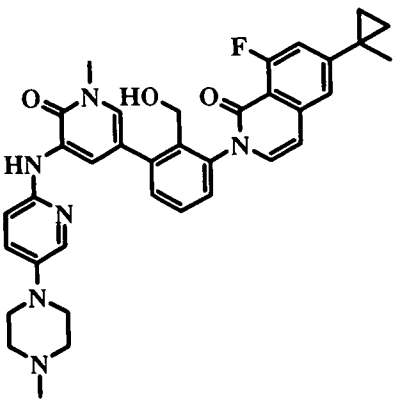
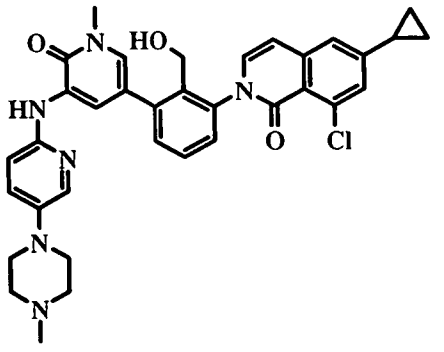
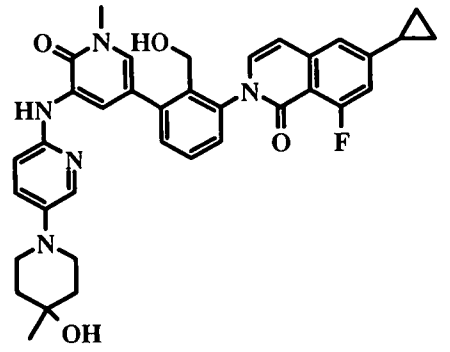
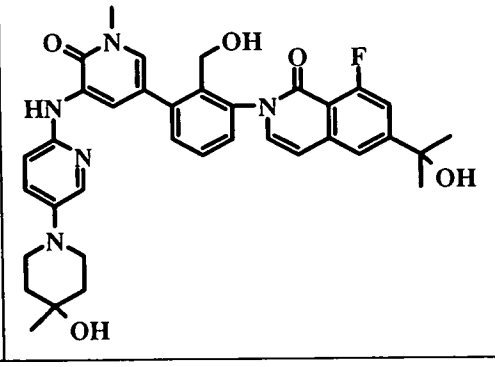
I-30	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(1-甲基-一氮四圜-3-基氧基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔嗪-1-酮		0.01
I-31	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔嗪-1-酮		
I-32	2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔嗪-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N-甲基-異丁醯胺		0.034
I-33	6-第三-丁基-2-{3-[5-(5-乙基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔嗪-1-酮		0.218
I-34	6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔嗪-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-菸鹼酸		0.258

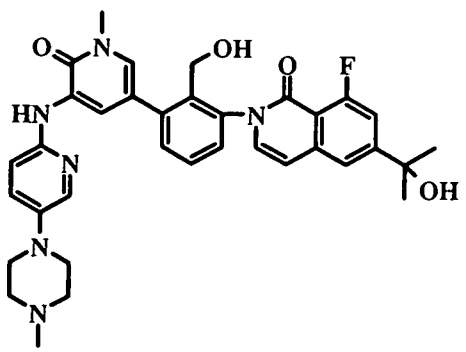
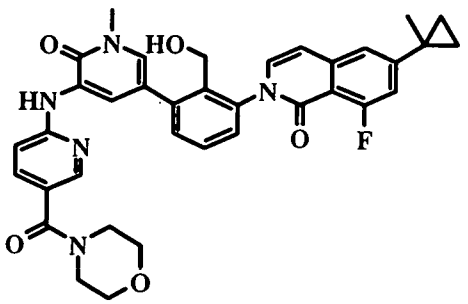
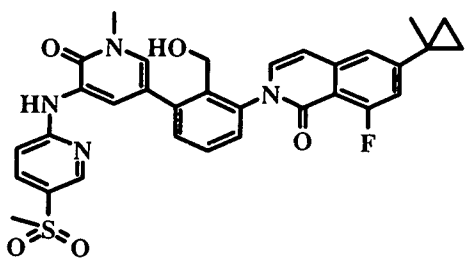
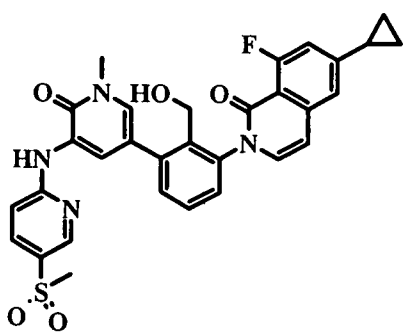
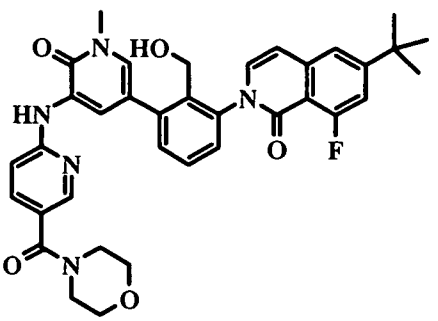
I-35	2-(3-{5-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔嗪-1-酮		0.028
I-36	6-第三-丁基-8-氟基-2-(3-{5-[5-(1-羥基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-2H-呔嗪-1-酮		0.059
I-37	6-第三-丁基-2-{3-[5-(1-乙基-2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔嗪-1-酮		0.219
I-38	6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(1-異丙基-2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔嗪-1-酮		0.067
I-39	6-第三-丁基-8-氟基-2-[2-羥甲基-3-(5-{5-[(2-甲氧基-乙氨基)-甲基]-吡啶-2-基氨基}-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-2H-呔嗪-1-酮		0.008

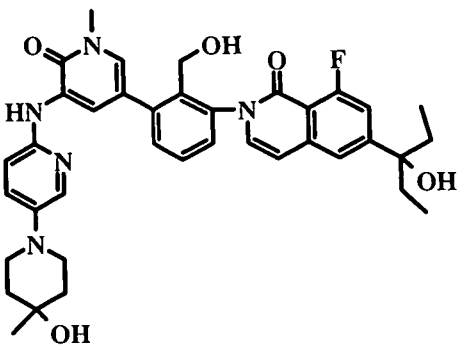
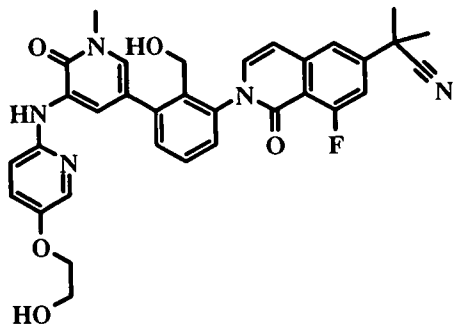
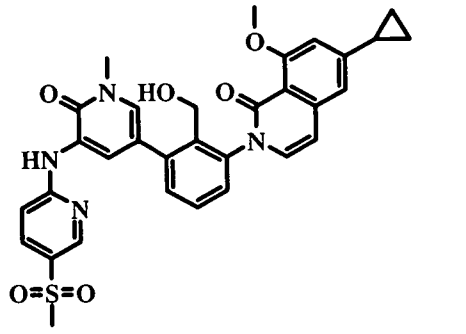
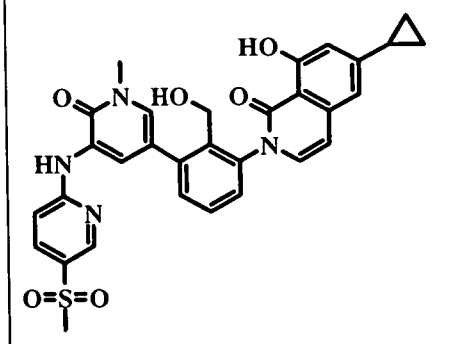
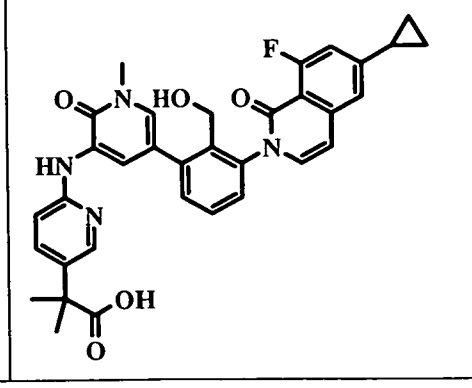
I-40	6-第三-丁基-2-{3-[5-(4,5-二氫-噁唑-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔嗪-1-酮		0.824
I-41	6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-6-酮基-5-(5,6,7,8-四氫-[1,6]萘啶-2-基氨基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔嗪-1-酮		0.033
I-42	6-第三-丁基-2-{3-[5-(5-乙氨基甲基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔嗪-1-酮		0.006
I-43	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{5-[5-(異丙基氨基-甲基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔嗪-1-酮		0.015
I-44	6-第三-丁基-2-{3-[5-(5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔嗪-1-酮		1.726

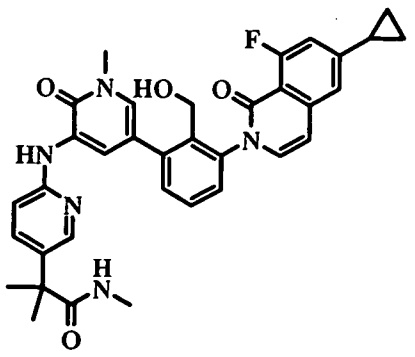
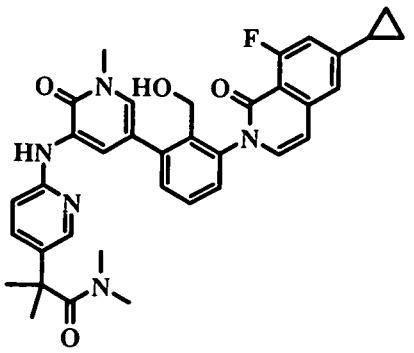
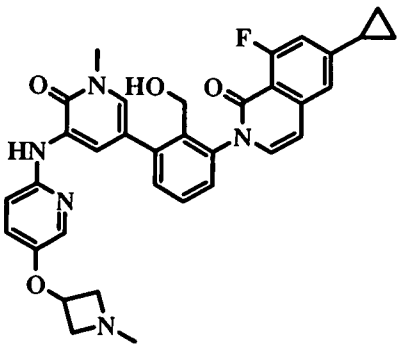
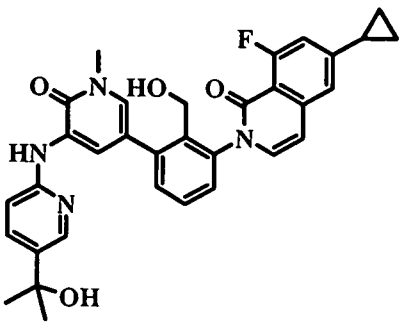
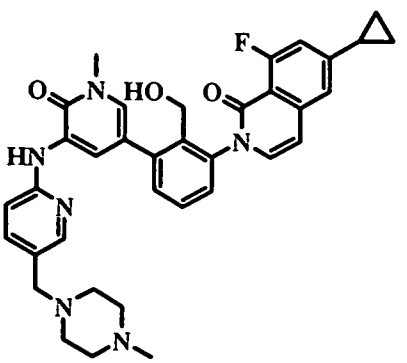
I-45	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-4-氧基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮		2.261
I-46	6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁哄-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔哄-1-酮		4.218
I-47	6-第三-丁基-2-(3-{5-[5-(1-乙氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔哄-1-酮		0.006
I-48	N-[1-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔哄-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-乙醯胺		0.047
I-49	6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(6-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁哄-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔哄-1-酮		3.127

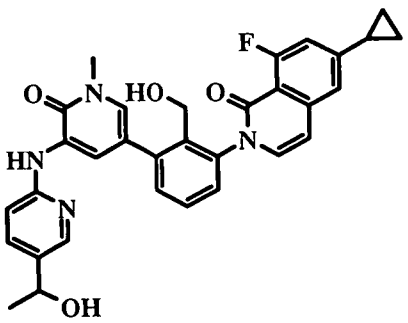
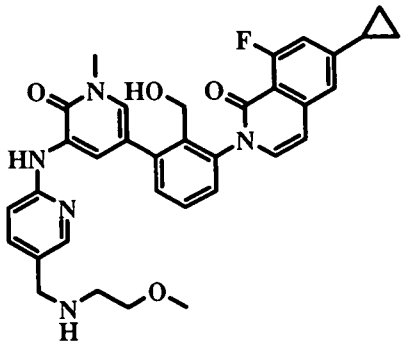
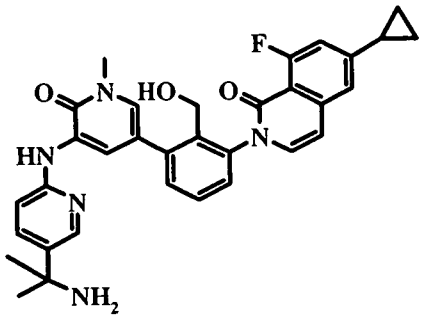
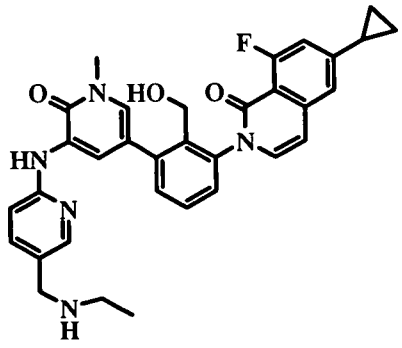
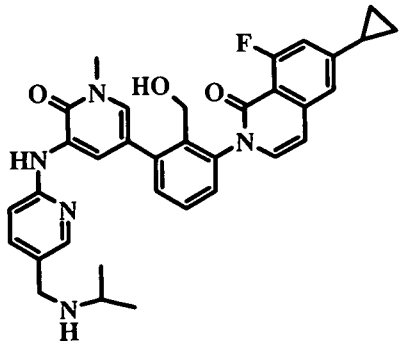
I-50	6-第三-丁基-2-{3-[5-(1-第三-丁基-2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔嗪-1-酮		0.044
I-51	6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.023
I-52	6-環丙基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-6-酮基-5-(5-六氫吡嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮		0.057
I-53	8-氯基-6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.609
I-54	6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.014

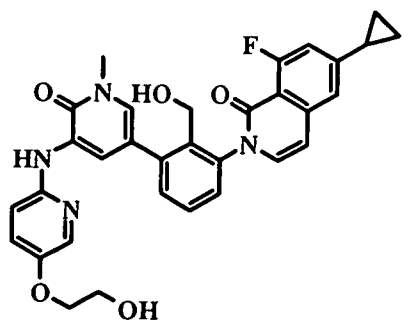
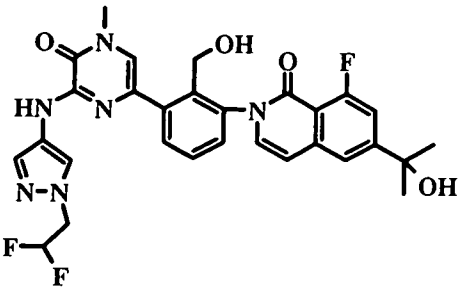
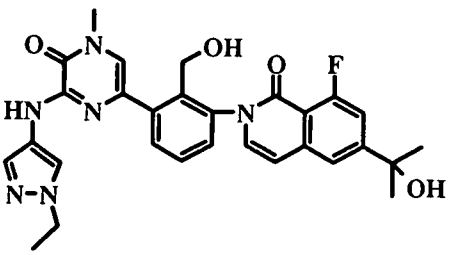
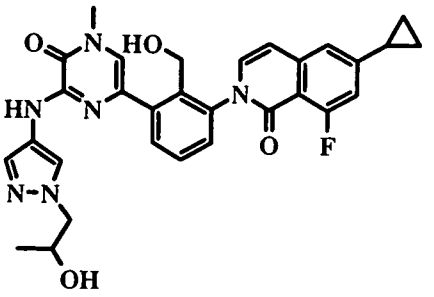
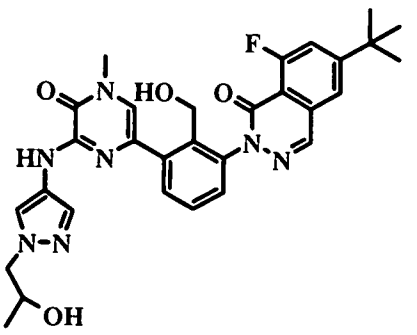
I-55	8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮		0.016
I-56	8-氯基-6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.392
I-57	6-環丙基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(4-羥基-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶-6'-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮		0.018
I-58	8-氟基-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-{2-羥甲基-3-[5-(4-羥基-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶-6'-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮		0.006

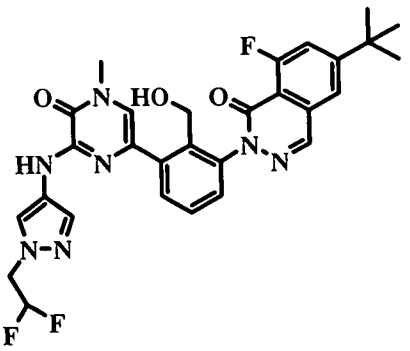
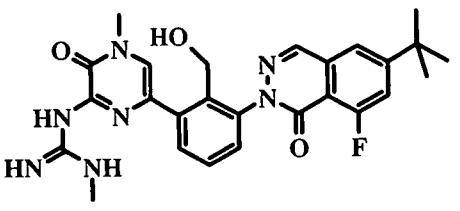
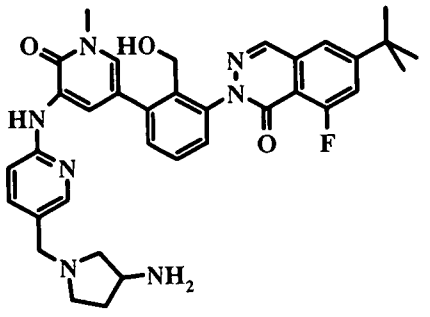
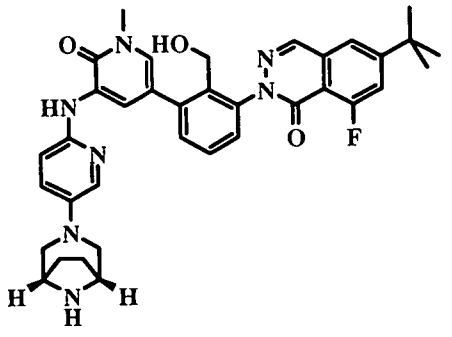
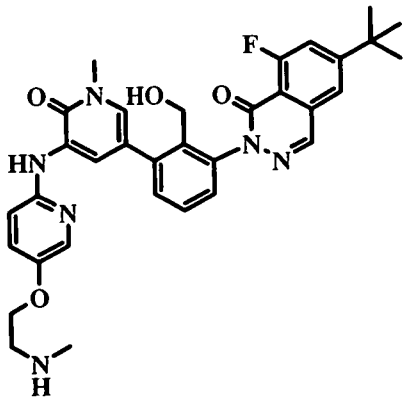
I-59	8-氟基-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.003
I-60	8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮		0.016
I-61	8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-6-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮		0.051
I-62	6-環丙基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮		0.092
I-63	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.016

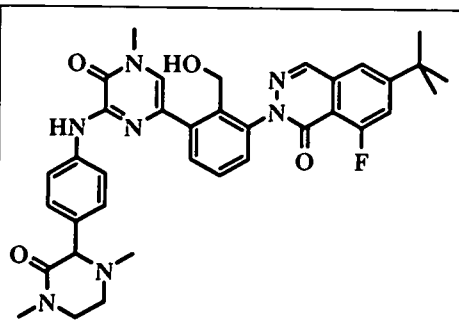
I-64	6-(1-乙基-1-羥基-丙基)-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[5-(4-羥基-4-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶-6'-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮		0.027
I-65	2-[8-氟基-2-(3-{5-[5-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基]-2-甲基-丙腈		0.019
I-66	6-環丙基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-8-甲氧基-2H-異喹啉-1-酮		
I-67	6-環丙基-8-羥基-2-{2-羥甲基-3-[5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮		
I-68	2-(6-{5-[3-(6-環丙基-8-氟基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酸		0.213

I-69	2-(6-{5-[3-(6-環丙基-8-氟基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N-甲基-異丁醯胺		0.033
I-70	2-(6-{5-[3-(6-環丙基-8-氟基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N,N-二甲基-異丁醯胺		0.022
I-71	6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(1-甲基-一氮四圜-3-基氧基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.039
I-72	6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.02
I-73	6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡咁-1-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.024

I-74	6-環丙基-8-氟基-2-(3-{5-[5-(1-羥基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.029
I-75	6-環丙基-8-氟基-2-[2-羥甲基-3-(5-{5-[(2-甲氧基-乙氨基)-甲基]-吡啶-2-基氨基}-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-2H-異喹啉-1-酮		0.037
I-76	2-(3-{5-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-6-環丙基-8-氟基-2H-異喹啉-1-酮		0.04
I-77	6-環丙基-2-{3-[5-(5-乙氨基甲基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-異喹啉-1-酮		0.02
I-78	6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{5-[5-(異丙基氨基-甲基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.02

I-79	6-環丙基-8-氟基-2-(3-{5-[5-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.093
I-80	2-(3-{6-[1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡唑-4-基氨基]-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡哄-2-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2H-異喹啉-1-酮		0.031
I-81	2-{3-[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基氨基)-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡哄-2-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2H-異喹啉-1-酮		0.013
I-82	6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{6-[1-(2-羥基-丙基)-1H-吡唑-4-基氨基]-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡哄-2-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮		0.057
I-83	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{6-[1-(2-羥基-丙基)-1H-吡唑-4-基氨基]-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡哄-2-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮		0.01

I-84	6-第三-丁基-2-(3-{6-[1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡唑-4-基氨基]-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡呯-2-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔呯-1-酮		0.02
I-85	N-{6-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呯-2-基)-2-羥甲基-苯基]-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-吡呯-2-基}-N'-甲基-胍		
I-86	2-(3-{5-[5-(3-氨基-四氫吡咯-1-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔呯-1-酮		0.101
I-87	6-第三-丁基-2-(3-{5-[(1S,5R)-5-(3,8-二氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔呯-1-酮		0.024
I-88	6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(2-甲氨基-乙氧基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔呯-1-酮		

I-89	6-第三-丁基-2-(3-{6-[4-(1,4-二甲基-3-酮基-六氫吡呯-2-基)-苯基氨基]-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-吡呯-2-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔呯-1-酮		

本文中所述之吡啶酮與嗒呯酮衍生物為激酶抑制劑，特別是Btk抑制劑。此等抑制劑可在哺乳動物中用於治療一或多種對激酶抑制具回應性之疾病，包括對Btk抑制及/或B-細胞增生之抑制具回應性之疾病。在不希望被任何特定理論束縛下，咸信本發明化合物與Btk之交互作用會造成Btk活性之抑制，及因此是此等化合物之醫藥利用性。因此，本發明係包括一種治療患有對Btk活性之抑制及/或抑制B-細胞增生具回應性疾病之哺乳動物(例如人類)之方法，其包括對具有此種疾病之哺乳動物投予有效量之至少一種本文中所提供之化學個體。有效濃度可於實驗上確定，例如藉由檢測化合物之血液濃度，或於理論上藉由計算生物利用率。除了Btk以外可被影響之其他激酶，係包括但不限於其他酪氨酸激酶與絲氨酸/蘇氨酸激酶。

激酶係在會控制基本細胞過程譬如增生、分化及死亡(細胞凋零)之發出訊息途徑上扮演顯著角色。異常激酶活性已牽連廣範圍之疾病，包括多種癌症、自身免疫及/或炎性疾病及急性炎性反應。激酶在關鍵細胞發出訊息途徑上之多切割面角色，係提供確認以激酶與發出訊息途徑作為標的之新穎藥物之重要機會。

一項具體實施例係包括一種治療患有對Btk活性及/或B-

細胞增生抑制具回應性之自身免疫及/或炎性疾病或急性炎性反應之病患之方法。

可使用根據本發明之化合物與組合物影響之自身免疫及/或炎性疾病，包括但不限於：牛皮癬、過敏反應、克隆氏病、刺激性腸徵候簇、Sjogren氏疾病、組織移植物排斥與移植器官之過急性排斥、氣喘、系統性紅斑狼瘡(及有關聯之絲球體性腎炎)、皮肌炎、多發性硬化、硬皮病、脈管炎(ANCA-有關聯及其他脈管炎)、自身免疫溶血性與血小板減少狀態、Goodpasture氏徵候簇(及有關聯之絲球體性腎炎與肺出血)、動脈粥瘤硬化、風濕性關節炎、慢性原發性血小板減少紫癜病(ITP)、Addison氏病、巴金生氏病、阿耳滋海默氏病、糖尿病、敗血性休克及重症肌無力。

被包含於本文中者為治療方法，其中至少一種本文中所提供之化學個體係與消炎劑合併投藥。消炎劑包括但不限於NSAID、非專一性與COX-2專一環氧化酶抑制劑、金化合物、皮質類固醇、胺甲喋呤、腫瘤壞死因子受體(TNF)受體拮抗劑、免疫壓抑劑及胺甲喋呤。

NSAID之實例包括但不限於異丁苯丙酸(ibuprofen)、氟雙丙吩、那丙新(naproxen)與那丙新鈉、二可吩拿克(diclofenac)、二氯苯胺苯乙酸鈉與米索前列腺素(misoprostol)之組合、沙林達克(sulindac)、噁普羅辛(oxaprozin)、二氟苯柳酸、吡氧胺(piroxicam)、吲哚美薩辛(indomethacin)、依托多拉克(etodolac)、菲諾丙吩(fenoprofen)鈣、酮基丙吩(ketoprofen)、鈉那布美東(nabumetone)、硫酸沙吡(sulfasalazine)、四苯醌吡咯

乙酸(tolmetin)鈉及羥氯喹。NSAID之實例亦包括COX-2專一抑制劑，譬如塞拉庫西比(celecoxib)、維德庫西比(valdecoxib)、魯米庫西比(lumiracoxib)及/或依托庫西比(etoricoxib)。

在一些具體實施例中，消炎劑為柳酸鹽。柳酸鹽包括但不限於乙醯柳酸或阿斯匹靈、柳酸鈉與膽鹼及柳酸鎂。

消炎劑亦可為皮質類固醇。例如，皮質類固醇可為可體松、地塞米松、甲基氫化潑尼松、氫化潑尼松、氫化潑尼松磷酸鈉及潑尼松。

在其他具體實施例中，消炎劑為金化合物，譬如硫基蘋果酸金鈉或歐蘭諾吩(auranofin)。

本發明亦包括其中消炎劑為代謝抑制劑之具體實施例，譬如二氫葉酸鹽還原酶抑制劑，譬如胺甲喋呤，或二氫乳清酸鹽脫氫酶抑制劑，譬如列弗諾醯胺(leflunomide)。

本發明之其他具體實施例係關於組合，其中至少一種消炎化合物為抗-C5單株抗體(譬如也苦利馬伯(eculizumab)或佩西利馬伯(pexelizumab))，TNF拮抗劑，譬如恩塔臬西伯(entanercept)或因弗利西馬(infliximab)，其係為抗-TNFα單株抗體。

本發明之又其他具體實施例係關於組合，其中至少一種活性劑為免疫壓抑劑化合物，譬如選自胺甲喋呤、列弗諾醯胺(leflunomide)、環孢素、塔可利馬斯(tacrolimus)、硝基脒唑硫嘌呤及分枝酚酸莫非替(mycophenolate mofetil)之免疫壓抑劑化合物。

會表現BTK之B-細胞與B-細胞先質係牽連B-細胞惡性病

症之病理學疾病，包括但不限於B-細胞淋巴瘤、淋巴瘤(包括霍奇金(Hodgkin)氏與非霍奇金(non-Hodgkin)氏淋巴瘤)、有毛細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、慢性與急性骨髓性白血病及慢性與急性淋巴球白血病。

BTK已被証實為B-家系淋巴樣細胞中之Fas/APO-1 (CD-95)引致死亡之發出訊息複合物(DISC)之抑制劑。白血病/淋巴瘤細胞之命運可能在於藉由DISC所活化卡斯蛋白酶之相反前細胞凋零作用與涉及BTK及/或其受質之上游抗細胞凋零調節機制間之平衡(Vassilev等人, J. *Biol. Chem.* 1998, 274, 1646-1656)。

亦已發現BTK抑制劑可作為化學敏化劑使用，且因此可與其他化學治療藥物合併使用，特別是會引致細胞凋零之藥物。可與化學敏化BTK抑制劑合併使用之其他化學治療藥物之實例包括拓樸異構酶I抑制劑(喜樹鹼或拓波提肯(topotecan))、拓樸異構酶II抑制劑(例如道諾黴素與衣托糖苷(etoposide))、烷基化劑(例如環磷醯胺、苯丙氨酸氮芥及BCNU)、微管蛋白導引劑(例如紅豆杉醇與長春花鹼)及生物劑(例如抗體，譬如抗CD20抗體、IDEC 8、免疫毒素及細胞活素)。

Btk活性亦與會表現*bcr-abl*融合基因之一些白血病有關聯，該基因係由於染色體9與22之一部份之移位作用所造成。此異常一般係在慢性骨髓性白血病中發現。Btk係於構成上藉由會引發下游存活訊息之*bcr-abl*激酶所磷醯基化，其會避開*bcr-abl*細胞中之細胞凋零(N. Feldhahn等人, *J. Exp. Med.*

2005 201(11)： 1837-1852)。

本發明化合物可被調配在極多種口服投藥劑型與載劑中。口服投藥可呈片劑、塗層片劑、糖衣錠、硬與軟明膠膠囊、溶液、乳化液、糖漿或懸浮液之形式。本發明化合物當藉其他投藥途徑投藥時是有效的，在其他投藥途徑中包括連續(靜脈內滴注)局部非經腸、肌內、靜脈內、皮下、經皮(其可包括穿透增強劑)、面頰、鼻、吸入及栓劑投藥。投藥之較佳方式為使用合宜每日服藥使用法之一般口服，其可根據罹患程度與病患對活性成份之回應作調整。

本發明之一或多種化合物以及其藥學上可使用之鹽，伴隨著一或多種習用賦形劑、載劑或稀釋劑，可被置入醫藥組合物與單位劑量之形式中。此醫藥組合物與單位劑型可以習用比例包含習用成份，具有或未具有其他活性化合物或成份，且該單位劑型可含有任何適當有效量之活性成份，與欲被採用之所意欲日服劑量範圍相當。醫藥組合物可被採用作成固體，譬如片劑或填充膠囊，半固體、粉末、持續釋出配方，或液體，譬如溶液、懸浮液、乳化液、酏劑，或填充膠囊，供口服使用；或呈栓劑形式，供直腸或陰道投藥；或呈無菌可注射溶液形式，供非經腸使用。典型製劑將含有約5%至約95%一或多種活性化合物(w/w)。"製劑"或"劑型"術語係意欲包括活性化合物之固體與液體配方兩種，且熟諳此藝者將明瞭活性成份可以不同製劑存在，依標的器官或組織與所要之劑量及藥物動力學參數而定。

於本文中使用之"賦形劑"一詞，係指可用於製備醫藥組合物之化合物，一般為安全、無毒性且既非在生物上亦非在其他方面是不期望的，且包括對獸醫用途以及人類醫藥用途而言可接受之賦形劑。本發明化合物可單獨投藥，但通常係在與一或多種關於所意欲之投藥途徑與標準醫藥實務所選定之適當醫藥賦形劑、稀釋劑或載劑之互混物中投藥。

"藥學上可接受"係意謂其可用於製備醫藥組合物，其通常為安全、無毒性，且既非在生物上亦非在其他方面是不期望的，並包括對獸醫以及人類醫藥用途為可接受者。

活性成份之"藥學上可接受鹽"形式亦可首先賦予所要之藥物動力學性質於活性成份上，其係不存在於非鹽形式上，且可甚至正面地影響活性成份之藥效學，關於其在身體中之治療活性。化合物之"藥學上可接受鹽"之措辭係意謂一種鹽，其係為藥學上可接受，並具有母體化合物所要之藥理學活性。此種鹽包括：(1)酸加成鹽，與無機酸類所形成，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或與有機酸類所形成，譬如醋酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環并[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基醋酸

、第三丁基醋酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩氨酸、萘酚甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸等；或(2)當酸性質子存在於母體化合物中時所形成之鹽，被金屬離子置換，例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子；或與有機鹼配位，譬如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、丁三醇胺、N-甲基葡萄糖胺等。

固體形式製劑包括粉末、片劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑及可分散顆粒。固體載劑可為一或多種物質，其亦可充作稀釋劑、矯味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、片劑崩解劑或包膠物質。在粉末中，載劑通常為細分固體，其係為與細分活性成份之混合物。在片劑中，通常係將活性成份與具有必要黏結能力之載劑，以適當比例混合，並壓實成所要之形狀與大小。適當載劑包括但不限於碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、西黃著樹膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可豆脂等。固體形式製劑除了活性成份以外可含有著色劑、矯味劑、安定劑、緩衝劑、人造與天然增甜劑、分散劑、增稠劑、促溶劑等。

液體配方亦適用於口服投藥，包括液體配方，其包括乳化液、糖漿、酏劑、水溶液、含水懸浮液。其包括意欲在使用之前不久被轉化成液體形式製劑之固體形式製劑。乳化液可在溶液中製備，例如在丙二醇水溶液中，或可含有乳化劑，譬如卵磷脂、單油酸花楸聚糖酯或阿拉伯膠。水溶液可經由使活性成份溶解於水中而製成，並添加適當著

色劑、矯味劑、安定化與增稠劑。含水懸浮液可經由使細分活性成份分散於具有黏稠物質之水中而製成，譬如天然或合成膠質、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他習知懸浮劑。

本發明化合物可經調配以供非經腸投藥(例如藉由注射，例如大丸劑注射或連續灌注)，並可以單位劑型呈現在安瓿瓶、預充填注射器、小體積灌注液中，或在具有外加防腐劑之多劑量容器中。此等組合物可採取多種形式，譬如懸浮液、溶液或乳化液，在油性或水性媒劑中，例如在聚乙二醇水溶液中之溶液。油性或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例，包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯類(例如油酸乙酯)，並可含有調配劑，譬如保存、潤濕、乳化或懸浮、安定化及/或分散劑。或者，活性成份可呈粉末形式，其係藉由無菌固體之無菌單離或自溶液藉由凍乾而獲得，以在使用之前，以適當媒劑賦形，例如無菌、不含熱原之水。

本發明化合物可經調配，作成軟膏、乳膏或洗劑，或作成經皮貼藥，以供局部投藥至表皮層。軟膏與乳膏可例如以水性或油性基料調配，並添加適當增稠及/或膠凝劑。洗劑可以水性或油性基料調配，且通常亦含有一或多種乳化劑、安定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。適合在口中供局部投藥之配方，包括錠劑，其包含活性劑在矯味基料中，經常是蔗糖與阿拉伯膠或西黃著樹膠；軟錠劑，其包含活性成份在惰性基料中，譬如明膠與甘油或蔗糖

與阿拉伯膠；及漱口水，其包含活性成份在適當液體載劑中。

本發明化合物可經調配成栓劑以供投藥。首先，使低熔點蠟，譬如脂肪酸甘油酯或可可豆脂之混合物熔解，並使活性成份均勻地分散，例如藉由攪拌。然後，將熔融態均勻混合物倒入合宜大小模具中，使其冷卻，及固化。

本發明化合物可經調配以供陰道投藥。陰道栓劑、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫物或噴霧劑，除了活性成份以外，含有譬如此項技藝中已知適當之載劑。

本發明化合物可經調配以供鼻投藥。溶液或懸浮液係藉習用方式直接塗敷至鼻腔，例如使用滴管、吸量管或噴霧劑。此配方可以單一或多劑型提供。於後述滴管或吸量管之情況中，這可由患者投予適當預定體積之溶液或懸浮液而達成。在噴霧劑之情況中，其可利用例如計量霧化噴霧泵達成。

本發明化合物可經調配以供氣溶膠投藥，特別是對呼吸道，且包括鼻內投藥。此化合物通常具有小粒子尺寸，例如五(5)微米或較小之譜。此種粒子大小可藉由此項技藝中已知之方式獲得，例如藉由微粉化。活性成份係被提供於加壓包裝中，其具有適當推進劑，譬如氯氟化碳(CFC)，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷或二氧化碳或其他適當氣體。氣溶膠可合宜地亦含有界面活性劑，譬如卵磷脂。藥物之劑量可藉由計量閥控制。或者，活性成份可以乾粉形式提供，例如化合物在適當粉末基料中之

粉末混合物，該基料譬如乳糖、澱粉、澱粉衍生物，譬如羥丙甲基纖維素與聚乙烯基四氫吡咯(PVP)。粉末載劑將在鼻腔中形成凝膠。粉末組合物可以單位劑型呈現，例如在如明膠之膠囊或藥筒或氣泡包裝中，粉末可自其利用吸入器投藥。

當需要時，配方可以適合活性成份之持續或受控釋出投藥之腸溶性塗層製成。例如，本發明化合物可經調配在經皮或皮下藥物傳輸裝置中。當化合物之持續釋出為必須時，及當病患順應治療服用法很重要時，此等傳輸系統是有利的。在經皮傳輸系統中之化合物，經常被貼附至皮膚黏著性固態載體。吾人感興趣之化合物亦可併用浸透增強劑，例如氮酮(Azone)(1-十二基氮-環庚-2-酮)。持續釋出傳輸系統係藉由手術或注射，以皮下方式插入皮下層中。皮下植入物係將化合物包覆在脂質可溶性薄膜中，例如聚矽氧橡膠或生物可降解之聚合物，例如聚乳酸。

伴隨著醫藥載劑、稀釋劑及賦型劑之適當配方，係描述於*Remington：製藥科學與實務*1995, 由E. W. Martin編著，Mack出版公司，第19版(Easton, Pennsylvania)。熟練配方科學家可在本專利說明書之陳述內容中修改配方，以對特定投藥途徑提供許多配方，而不會使得本發明之組合物不安定或危害其治療活性。

使得本發明化合物較可溶於水或其他媒劑中之修改，例如可容易地藉由較小修改(鹽配方、酯化作用等)而達成，其係良好地在此藝之一般技術範圍內。修改特定化合物之

投藥途徑與劑量服用法，以管理本發明化合物之藥物動力學在病患中達最大有利作用，亦良好地在此藝之一般技術範圍內。

於本文中使用之"治療上有效量"一詞，係意謂在個體中降低疾病徵候所需要之量。劑量將在各特定情況中調整至個別需要量。該劑量可在寬廣範圍內依許多因素而改變，譬如欲被治療疾病之嚴重性、病患之年齡與一般健康狀態、病患正賴以治療之其他藥劑、投藥之途徑與形式及所涉及醫療執業醫師之偏好與經驗。對於口服投藥，每天約0.01與約1000毫克/公斤體重間之日服劑量，在單一療法及/或在組合療法中應為適當。較佳日服劑量係在每天約0.1與約500毫克/公斤體重，更佳為0.1與約100毫克/公斤體重，而最佳為1.0與約10毫克/公斤體重之間。因此，對於投予70公斤之個人，劑量範圍為每天約7毫克至0.7克。日服劑量可以單一劑量或以區分之劑量投藥，典型上為每天1與5個劑量之間。一般而言，治療係以較少劑量起始，其係低於此化合物之最適宜劑量。然後，藉由小增量，增加此劑量直到抵達對個別病患之最適宜作用為止。一般熟諳治療本文中所述疾病者，無需過度實驗，並依據個人知識、經驗及本申請案之揭示內容，將能夠確定本發明化合物對特定疾病與病患之治療上有效量。

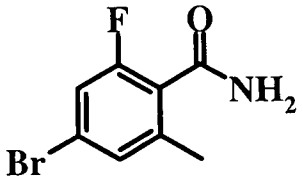
此醫藥製劑較佳係呈單位劑型。在此種形式中，製劑係被細分成含有適當量活性成份之單位劑量。此單位劑型可為包裝製劑，此包裝含有不連續量之製劑，譬如小包片劑

、膠囊及在小玻瓶或安瓿瓶中之粉末。單位劑型亦可為膠囊、片劑、扁囊劑或錠劑本身，或其可為適當數目之任何此等包裝形式。

【實施方式】

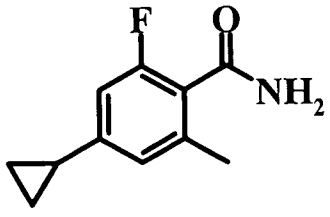
實例

實例 1. 4-溴基-2-氟基-6-甲基苯甲醯胺



使4-溴基-2-氟基-6-甲基苯甲酸(200克)溶於1升THF中，並以羰基二咪唑(180克，1.3當量)分次處理。將反應混合物於環境溫度下攪拌約3小時，然後藉由添加氫氧化銨水溶液(400毫升)使反應淬滅。將所形成之反應混合物於環境溫度下攪拌過夜，接著在減壓下濃縮至約0.5升體積。將所形成之漿液藉由添加1升水而稀釋。藉過濾單離已沉澱之產物，以水(3 x 300毫升)洗滌，在真空下於約60℃下乾燥，獲得174克(87%經單離產率)產物。

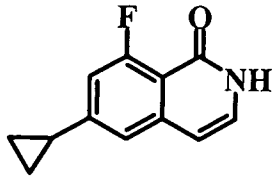
實例 2. 4-環丙基-2-氟基-6-甲基苯甲醯胺



將4-溴基-2-氟基-6-甲基苯甲醯胺(10克)、環丙基二羥基硼烷(4.87克，1.25當量)、三環己基膦(725毫克，0.06當量)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(446毫克，0.01當量)及碳酸鉀(17.9克，3當量)在甲苯(100毫升)與水(10毫

升)中之混合物，於回流下，在惰性(氮)環境中攪拌約24小時。然後，使反應混合物冷卻至約60℃，並以10%氫氧化銨水溶液(60毫升)，接著以醋酸乙酯(60毫升)處理。分離液層，將有機相以鹽水洗滌，及過濾，以移除微粒子物質。使萃液在減壓下濃縮至約30毫升，以獲得漿液。將其以庚烷(80毫升)與醋酸乙酯(20毫升)稀釋，然後加熱至回流，以溶解所有固體。使所形成之溶液慢慢地冷卻至室溫，以使產物結晶析出。藉過濾單離已沉澱之產物，以醋酸乙酯-庚烷(1:1)混合物(60毫升)洗滌，在真空下於約60℃下乾燥，獲得6.85克(82.3%經單離產率)產物。

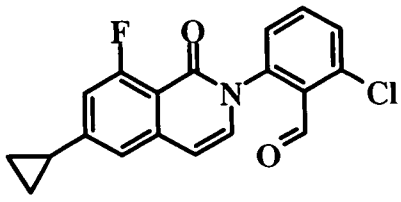
實例3. 6-環丙基-8-氟基異喹啉-1(2H)-酮



於4-環丙基-2-氟基-6-甲基苯甲醯胺(37.2克，0.19莫耳)在2-甲基四氫呋喃(MeTHF；223毫升)中之溶液內，添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(29.8克，0.25莫耳)。將混合物加熱至60℃，歷經2小時，接著，在真空下蒸餾出約100毫升MeTHF，以移除甲醇。將反應混合物再一次加熱至55℃，並逐滴添加第三-丁醇鉀，在THF中之1M溶液(289毫升，0.29莫耳)。於60℃下攪拌1小時後，使反應混合物冷卻下來至室溫，且倒入1M HCl溶液(289毫升，0.29莫耳)中，然後於60℃下蒸餾出THF/MeTHF，以供結晶化作用。在蒸餾期間，慢慢添加IPA (223毫升)。於移除大部份THF/MeTHF

後，使溶液冷卻至環境溫度。使所要之產物自IPA/水結晶析出，藉過濾收集，及以水與冷IPA洗滌。使濾餅在真空下於50℃下乾燥，而得30.1克標題化合物(77%經單離產率)，為白色固體。MS (ESI) 204 $(M+H)^+$。

實例4. 2-氯基-6-(6-環丙基-8-氟基-1-酮基異喹啉-2(1H)-基)苯甲醛

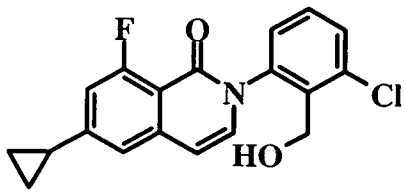


方法A：於1升反應器中，裝填6-環丙基-8-氟基異喹啉-1(2H)-酮(65克，0.32莫耳)、2-溴基-6-氯苯甲醛(84.2克，0.38莫耳)、碘化銅(I) (12.2克，64.0毫莫耳)及碳酸鉀(88.4克，0.64莫耳)。將反應器抽氣，並以氮回填。重複此順序三次。接著添加DMF (650毫升)，且將所形成之混合物加熱至120℃，歷經20小時。使反應混合物冷卻降至約70℃，並添加THF (975毫升)。然後，使所形成之混合物冷卻下來至環境溫度，接著經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空下濃縮下降，且蒸餾出THF。結晶化作用係在約60℃下以DMF/IPA/H_2O (10/5/2)進行，並使此物質熟成過夜，且緩慢冷卻。藉過濾收集所要之產物，及以IPA/H_2O洗滌。使濾餅在真空下於70℃下乾燥過夜，而得65.4克標題化合物(60%經單離產率)，為黃色固體。MS (ESI) 341, 343 $(M+H)^+$。

方法B：於100毫升圓底燒瓶中，裝填6-環丙基-8-氟基異喹啉-1(2H)-酮(2克，9.84毫莫耳)與HMDS (14.0毫升)，並將TFA (22.4毫克，15.2微升，0.2毫莫耳)添加至此懸浮液中。

將所形成之混合物加熱至122℃，歷經5小時，接著，使過量HMDS藉迴轉式蒸發器蒸餾。將2-氯基-6-氟基苯甲醛(1.64克，10.3毫莫耳)、碳酸鉀(1.36克，9.84毫莫耳)、乙氧基三甲基矽烷(3.49克，29.5毫莫耳)及DMF (20.0毫升)添加至所形成之殘留物中，且將反應混合物加熱至80℃，及攪拌5小時。使溶液冷卻下來至室溫，並將IPA 6毫升與水14毫升添加至溶液中，以結晶析出產物。於環境溫度下攪拌約4小時後，藉過濾收集結晶性產物，且以IPA/H_2O洗滌。使濾餅在真空烘箱下於50℃下乾燥過夜，而得1.97克標題化合物(59%經單離產率)，為黃色固體。MS (ESI) 341, 343 $(M+H)^+$。

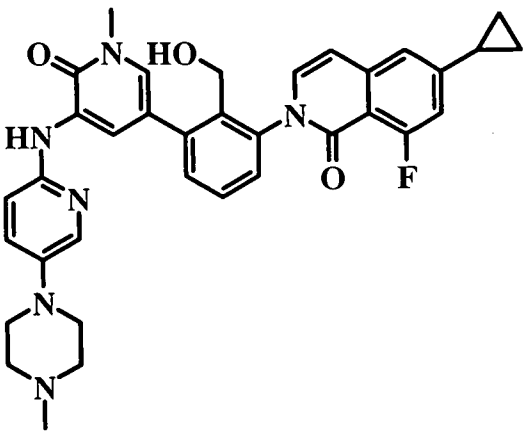
實例5. 2-(3-氯基-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-8-氟基異喹啉-1(2H)-酮



使2-氯基-6-(6-環丙基-8-氟基-1-酮基異喹啉-2(1H)-基)苯甲醛(64.6克，0.19莫耳)溶於DCM (650毫升)中，然後，將IPA (325毫升)添加至溶液中。於4℃下，將$NaBH_4$(7.15克，0.19莫耳)分次添加至反應混合物中，接著，將所形成之溶液攪拌1小時。藉由水(170毫升)使反應淬滅，然後，使混合物經過矽藻土墊過濾。藉由相分離收集DCM層，並蒸餾出DCM，且同時添加IPA。使所要之產物自IPA結晶析出，藉過濾收集，及以冷IPA洗滌。使濾餅在真空下於70℃下乾燥，而得56.3克標題化合物(86.6%經單離產率)，為白色固

體。MS (ESI) 343, 345 $(M+H)^+$。

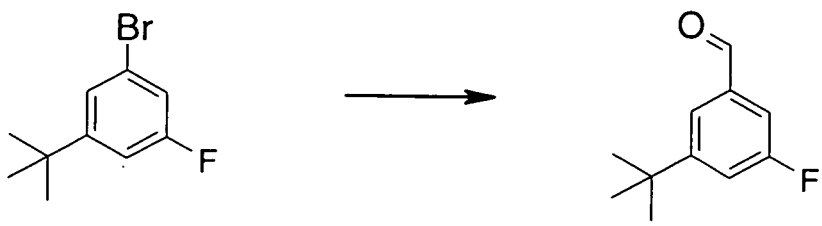
實例 6. 6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮



於2升反應器中，依序添加2-(3-氯基-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-8-氟基異喹啉-1(2H)-酮(62.5克，0.18莫耳)、1-甲基-3-[5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(108克，0.25莫耳)、PCy_3(3.2克，11.5毫莫耳)、$Pd(OAc)_2$(1.27克，5.7毫莫耳)及K_2CO_3(54.6克，0.38莫耳)。將反應器抽氣，並以氮回填。重複此順序三次。然後，將20% 1,4-二氧陸圜水溶液(1升)添加至反應混合物中。將所形成之混合物加熱至88℃，歷經溫和回流，並在氮大氣下攪拌1小時。將另外7克1-甲基-3-[5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮添加至反應溶液中，以使反應推送至完成。於2小時反應時間後，使浴溫降至70℃，且將600毫升水慢慢添加至反應混合物中，及保持溫度高於70℃。開始出現物質，並加晶種，且使漿液冷卻至5℃。

將固體物質伴隨著過濾收集，並以MeOH (300毫升)洗滌。使粗製固體以DCM (1.3升)，且以MeOH (150毫升)再一次溶解。將水(390毫升)中之三聚硫氰酸三鈉鹽(100克)添加至溶液中，接著，將所形成之混合物於環境溫度下激烈攪拌2小時，並經過矽藻土墊過濾。藉由相分離收集DCM層，及在添加活性碳(22克)後，將所形成之混合物於室溫下再攪拌2小時，然後經過矽藻土短墊片過濾。將濾液加熱，以使DCM於氮大氣下蒸餾，及添加乙醇，以置換DCM。所要之產物開始自乙醇結晶析出，並加晶種，且於冷卻至5℃後，將結晶物質藉過濾收集，及以冷EtOH洗滌。使濾餅在真空烘箱下於70℃下乾燥，而得91.7克標題化合物(83%經單離產率)，為灰白色固體。MS (ESI) 607 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82-0.91 (m, 2H) 1.04-1.14 (m, 2H) 2.01-2.13 (m, 1H) 2.20 (s, 3H) 2.38-2.46 (m, 4H) 2.97-3.09 (m, 4H) 3.58 (s, 3H) 4.15-4.36 (m, 2H) 4.77 (t, J=4.34 Hz, 1H) 6.59 (dd, J=7.55, 1.89 Hz, 1H) 6.99 (dd, J=13.60, 1.51 Hz, 1H) 7.21 (d, J=9.06 Hz, 1H) 7.26 (d, J=1.51 Hz, 1H) 7.28-7.38 (m, 4H) 7.39-7.46 (m, 1H) 7.48-7.56 (m, 1H) 7.85 (d, J=3.02 Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.57 (d, J=2.27 Hz, 1H)。

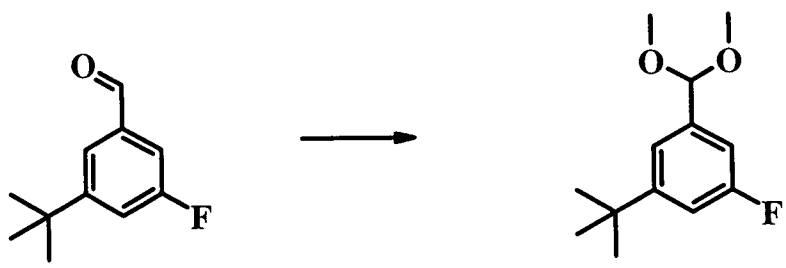
實例7. 3-第三-丁基-5-氟-苯甲醛



使溴基-3-第三-丁基-5-氟基苯(323.2克，1.4莫耳)溶於THF (3.3升)中，並冷卻-10℃。添加iPrMgCl (在THF中之2M溶

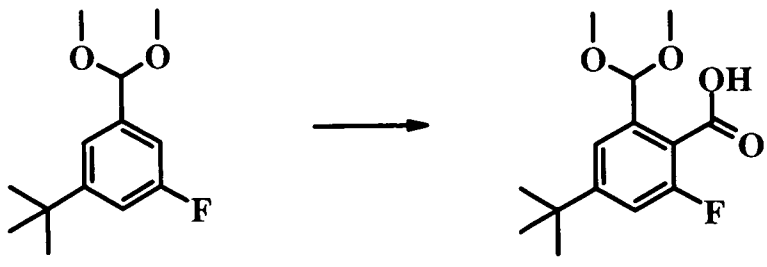
液，0.5當量，350毫升），歷經20分鐘，接著為nBuLi（在己烷中之2.5M溶液，1.0當量，560毫升），歷經兩小時。添加DMF (4當量，450毫升），歷經一小時，然後攪拌45分鐘，且以3M HCl (1000毫升)使反應淬滅。分離液層，並將含水離份以水(1升)稀釋，及以醋酸乙酯(1升)萃取。合併有機離份，且以水(2 x 2升)洗滌。使有機離份濃縮，以提供橘色油(252克，定量），直接使用於下一反應。

實例**8.** 1-第三-丁基-3-二甲氧基甲基-5-氟-苯



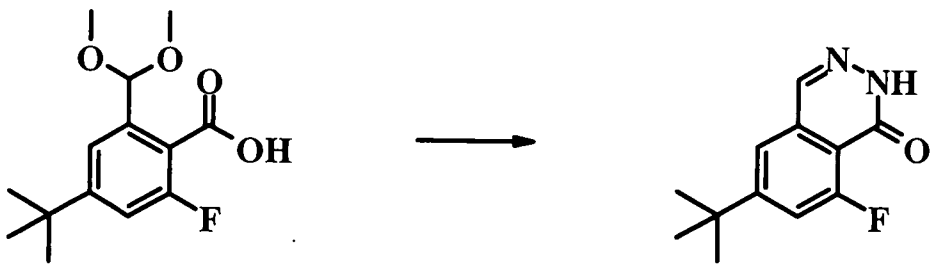
使3-第三-丁基-5-氟-苯甲醛(252克，1.4莫耳)溶於甲醇(4份體積，1000毫升)與原甲酸三甲酯(1份體積，252毫升)中。以一份添加甲苯磺酸(3.4% w/w，6克），並將所形成之溶液於室溫下攪拌1小時。添加三乙胺(0.12份體積，30毫升），且使反應物濃縮成油狀物，接著再懸浮於醋酸乙酯(3升)與$NaHCO_3$(飽和水溶液，1升)及水(1升)中，並激烈混合。將有機相以另外之水(1升)洗滌，研磨過濾，然後濃縮，以提供橘色油(311.2克，98.5%)，直接使用於下一反應。

實例**9.** 4-第三-丁基-2-二甲氧基甲基-6-氟-苯甲酸



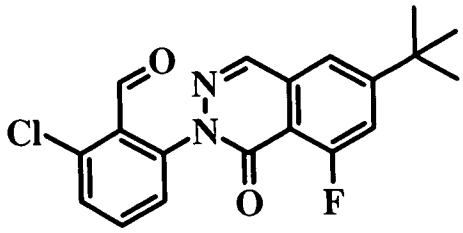
使1-第三-丁基-3-二甲氧基甲基-5-氟-苯(333克，1.47莫耳)溶於THF(10份體積，3.3升)中，並冷卻至-70℃。逐滴添加第二BuLi(1.4M，在環己烷中，1.0當量，1000毫升)，歷經1.5小時。將溶液在-70℃下攪拌一小時，然後，將CO_2氣體經由燒結玻璃氣體分散管添加至反應物中。同時保持激烈攪拌。使反應物溫熱，並激烈攪拌，且適當排氣，以供過量CO_2自溶液釋出。一旦內部溫度已達到+10℃，即以水(3升)，接著以濃HCl(1.15當量，140毫升)使反應淬滅。將含水離份萃取至醋酸乙酯(1升)，及將合併之有機離份合併，且以水(2 x 1升)洗滌，然後濃縮，伴隨著以庚烷之溶劑置換。過濾所形成之微細結晶，以庚烷洗滌，接著，在室溫及真空下伴隨著N_2掃除而乾燥，提供220.3克(55.3%)。

實例**10.** 6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔呫-1-酮



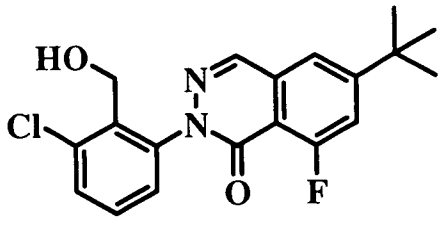
使4-第三-丁基-2-二甲氧基甲基-6-氟-苯甲酸(220.3克，0.815莫耳)溶於乙醇(2份體積，440毫升)與醋酸(0.5份體積，110毫升)中。添加肼水合物(1.5當量，61毫升)，並將溶液在80℃下攪拌6小時。使混合物冷卻至室溫過夜，接著於冰浴中，然後過濾，及以冷乙醇洗滌。使微細白色結晶於100℃下在真空烘箱中伴隨著N_2掃除而乾燥，提供154.7克(86%)6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔呫-1-酮。

實例 **11.** 2-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-6-氯-苯甲醛



於3升圓底燒瓶中，添加6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔呫-1-酮(132.3克，0.6莫耳)、2-氯基-6-氟基苯甲醛(104.8克，0.66莫耳)及碳酸銫(117.4克，0.36莫耳)。將燒瓶抽氣，並以氮回填三次。接著，將乙氧基三甲基-矽烷(142克，1.2莫耳)與DMF (1.6升)添加至反應燒瓶中，並將所形成之混合物加熱至60℃。於攪拌4小時後，使溶液冷卻下來至環境溫度，且藉由逐滴添加800毫升H_2O使反應淬滅。所要之產物開始自DMF與水混合物沉澱。在冷卻至5℃後，將固體藉過濾收集，並以DMF/水(2/1，750毫升，預冷卻至6℃)與H_2O(400毫升)洗滌。使濾餅在真空烘箱下於65℃下乾燥過夜，而得147克標題化合物(68.2%經單離產率)，為黃色固體。MS (ESI) 358, 360 $(M+H)^+$。

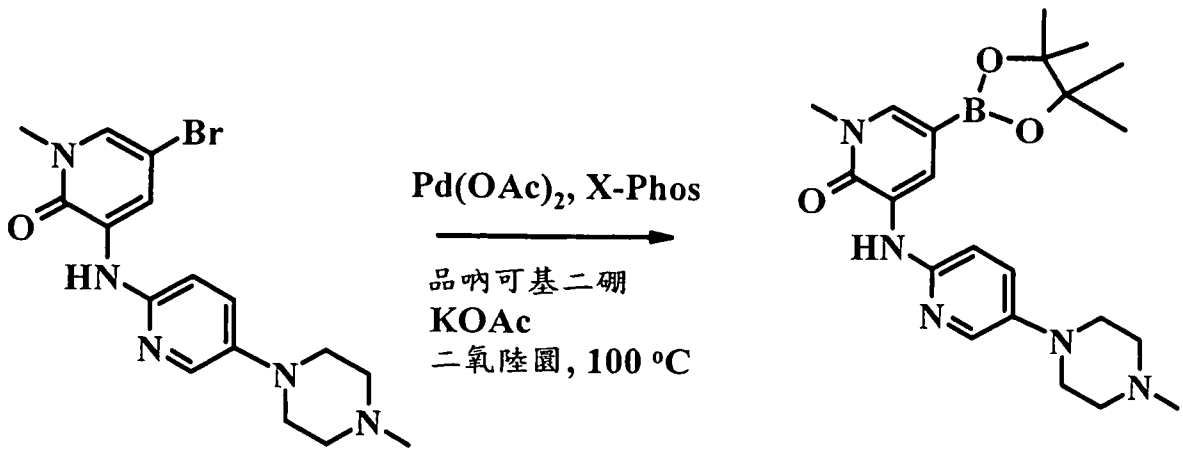
實例 **12.** 6-第三-丁基-2-(3-氯基-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔呫-1-酮



使2-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-6-氯-苯甲醛(125克，0.35莫耳)溶於DCM (1升)中，並在室溫下攪拌，接著，將0.5升IPA添加至溶液中。使所形成之溶液冷卻至4℃

，且分次添加$NaBH_4$(5.9克，0.16莫耳)。於攪拌30分鐘後，藉由添加H_2O (200毫升)使反應淬滅。藉由相分離收集有機層，並自溶液蒸餾出DCM，且於約80℃下，同時添加另外之IPA (1.6升)。所要之產物係在約30℃下開始自IPA結晶析出，並加晶種，然後，將水(750毫升)逐滴添加至溶液中。使所形成之溶液冷卻至5℃，且過濾，以收集結晶物質。將濾餅以IPA/水(2/1，450毫升，預冷卻至5℃)洗滌，及在真空烘箱下於65℃下乾燥過夜，而得82.3克標題化合物(65.5%經單離產率)，為白色固體。MS (ESI) 360, 362 $(M+H)^+$。

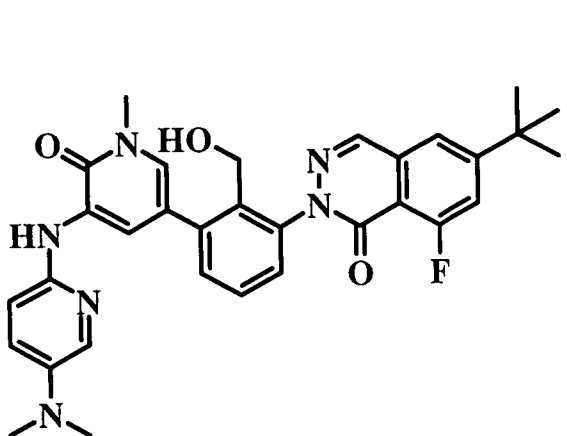
實例13.



將起始溴化物(200克)、品吶可基二硼(161克)、$Pd(OAc)_2$ (2.38克)、X-Phos (7.57克)、KOAc (242克)及二氧陸圜(1200毫升)之混合物攪拌，並脫氣三次。將混合物在100℃下加熱2小時，然後冷卻至65℃。使漿液經過矽藻土墊(100克)過濾。將濾餅以800毫升二氧陸圜洗滌。使濾液在真空下蒸餾至800毫升，將殘留物加熱至65℃。慢慢添加庚烷(1200毫升)，歷經1小時。使漿液冷卻至室溫，及在冰浴中進一步冷卻4小時。藉過濾單離產物，且以庚烷(500毫升)與二

氧陸圜(250毫升)之已預先冷卻至5℃之混合溶液洗滌。使濾餅在70℃真空烘箱中乾燥過夜。獲得產物1-甲基-3-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮，為褐色固體(178克，79%產率)。

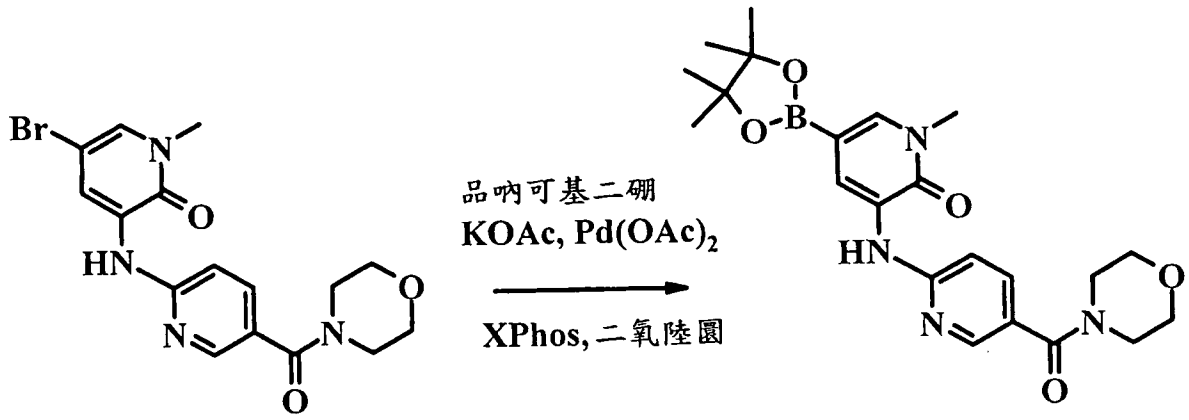
實例14. 6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔咔-1-酮



於2升反應器中，依序添加6-第三-丁基-2-(3-氯基-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔咔-1-酮(64克，0.18莫耳)、1-甲基-3-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(90.5克，0.21莫耳)、PCy_3(3.0克，10.7毫莫耳)、$Pd(dba)_2$(3.1克，5.4毫莫耳)及K_2CO_3(49克，0.36莫耳)。將反應器抽氣，並以氮回填。重複此順序三次。接著，將20% 1,4-二氧陸圜水溶液添加至反應混合物中。將所形成之混合物加熱至88℃，歷經溫和回流，且在氮大氣下攪拌1.5小時。於2小時反應時間後，使浴溫降至80℃，並將1.3升IPA慢慢添加至反應混合物中，且保持溫

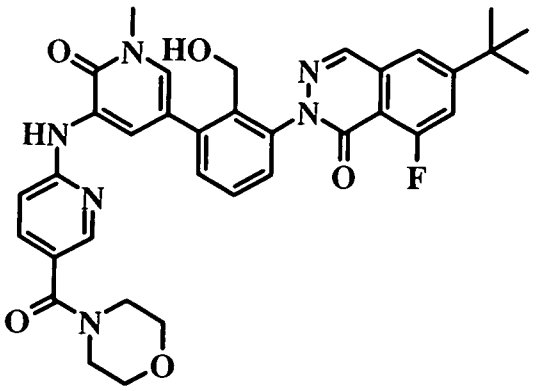
度高於70℃。開始出現物質，並使漿液冷卻下來至室溫，且攪拌。將固體物質伴隨著過濾收集，及以IPA、水洗滌，然後再一次以IPA。使粗製固體以DCM (780毫升)，且以MeOH (100毫升)再一次溶解。於此溶液中，添加15%三聚硫氰酸三鈉鹽水溶液(490毫升)，接著，將所形成之混合物於環境溫度下激烈攪拌2小時。將活性碳(9.7克)與矽藻土(9.7克)添加至溶液中後，將所形成之混合物於室溫下再攪拌2小時，然後經過矽藻土短墊片過濾。藉由相分離收集DCM層，並以另外之DCM (490毫升)萃取水層。將合併之有機物質以1.0M HCl溶液(780毫升)稀釋，接著，將DCM在真空下藉由迴轉式蒸發器移除。在蒸發期間，將IPA添加至混合物中，以完全溶出DCM。於環境溫度下，酸性水溶液係以30% NH_4OH溶液滴定，以逐滴獲得物質。所要之產物開始自IPA/水結晶析出，且將結晶物質藉過濾收集，以水與IPA洗滌。使濾餅在真空烘箱下於60℃下乾燥，而得92.4克標題化合物(83.5%經單離產率)，為黃色固體。MS (ESI) 624 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1.38 (s, 9H) 2.20 (s, 3H) 2.39-2.46 (m, 4H) 2.99-3.07 (m, 4H) 3.58 (s, 3H) 4.30-4.39 (m, 2H) 4.58 (t, J=5.31 Hz, 1H) 7.21 (d, J=9.09 Hz, 1H) 7.29 (d, J=2.53 Hz, 1H) 7.35 (dd, J=9.09, 3.03 Hz, 1H) 7.37-7.43 (m, 2H) 7.49 (d, J=7.58 Hz, 1H) 7.74 (dd, J=13.14, 2.02 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=4.04, 2.53 Hz, 2H) 8.36 (s, 1H) 8.50 (d, J=2.53 Hz, 1H) 8.53 (d, J=3.5 Hz, 1H)。

實例15.



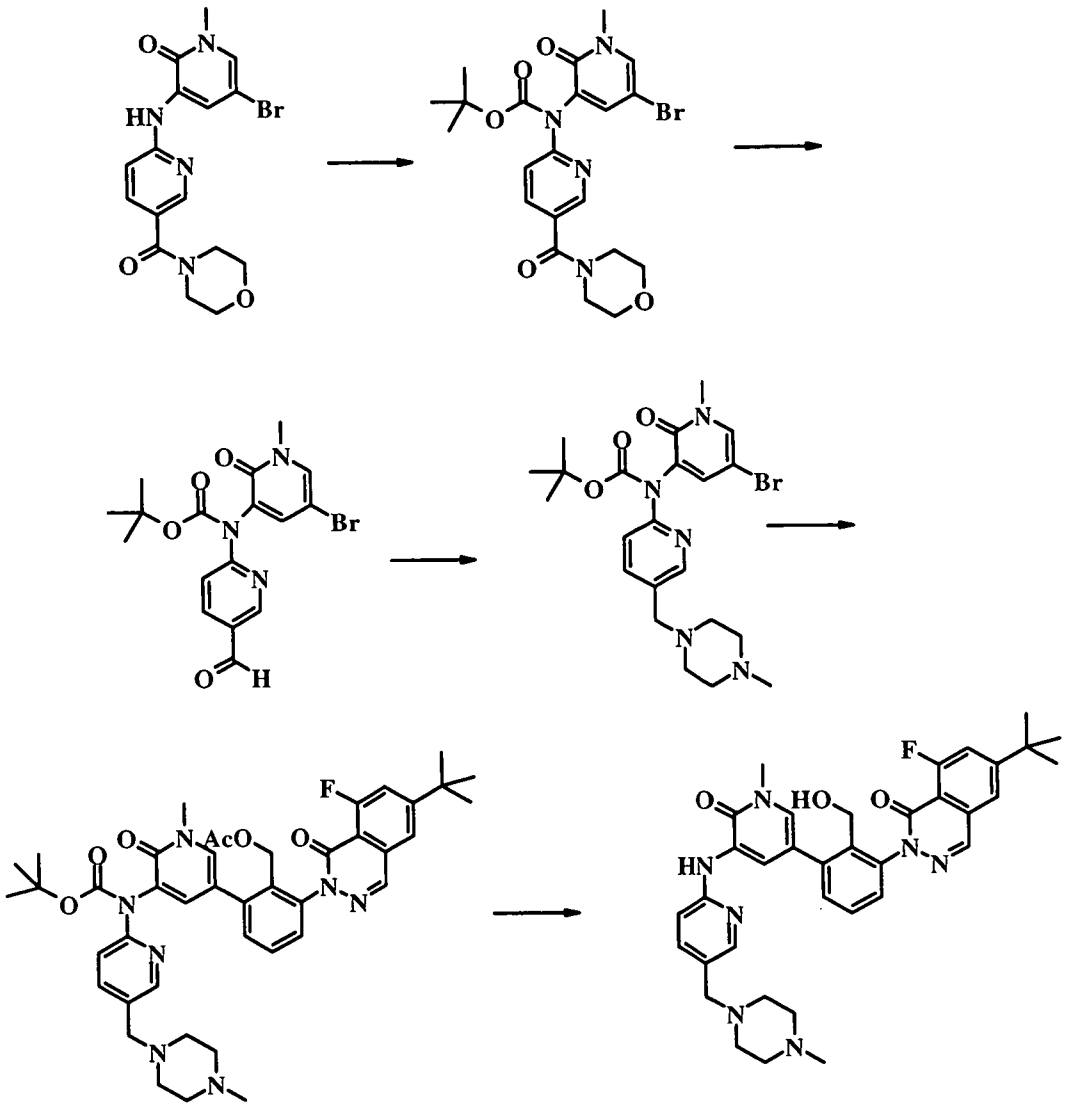
將起始溴化物(39.8克)、品呐可基二硼(30.7克)、$Pd(OAc)_2$(0.46克)、X-Phos (1.46克)、KOAc (46.0克)及二氧陸圜(240毫升)之混合物攪拌，並脫氣三次。將混合物在100℃下加熱2小時，然後冷卻至65℃。使漿液經過矽藻土墊(27克)過濾。將濾餅以240毫升二氧陸圜洗滌。使濾液在真空下蒸餾至160毫升，將殘留物加熱至65℃。慢慢添加庚烷(240毫升)，歷經1小時。使漿液冷卻至室溫，及在冰浴中進一步冷卻4小時。藉過濾單離產物，且以庚烷(100毫升)與二氧陸圜(50毫升)之已預先冷卻至5℃之混合溶液洗滌。使濾餅在70℃真空烘箱中乾燥過夜。獲得產物，為淡褐色固體(37.5克，84%產率)。

實例16. 6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-(羥甲基)-3-(1-甲基-5-(5-(嗎福啉-4-羰基)吡啶-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)呔哄-1(2H)-酮



於2毫升小玻瓶中，添加1-甲基-3-(5-(嗎福啉-4-羰基)吡啶-2-基氨基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡啶-2(1H)-酮(171毫克，0.39毫莫耳)、6-第三-丁基-2-(3-氯基-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔呯-1-酮(100毫克，0.28毫莫耳)、碳酸鉀(76.6毫克，0.55毫莫耳)、三環己基膦(4.7毫克，16.6微莫耳)及$Pd(dba)_2$(4.78毫克，8.31微莫耳)。將小玻瓶抽氣，並以氮回填。重複此順序三次。接著，將20% 1,4-二氧陸圜水溶液(1.5毫升)藉注射器添加至反應混合物中。將所形成之混合物加熱至96℃，歷經溫和回流，且攪拌5小時。在冷卻至室溫後，將DCM(1毫升)與15%三聚硫氰酸三鈉鹽水溶液(1毫升)添加至反應混合物中，然後，將所形成之溶液在40℃下攪拌4小時，且於添加20毫克活性碳後，另外歷經4小時，接著經過矽藻土墊過濾，及以DCM洗滌。藉由相分離收集DCM層，並以另外之DCM萃取水層。將合併之有機物質以IPA稀釋，且完全蒸餾出DCM。使所要之產物自IPA結晶析出，藉過濾收集，及以IPA洗滌。使濾餅在真空烘箱下於50℃下乾燥，而得120毫克標題化合物(68%經單離產率)，為黃色固體。MS (ESI) 640 $(M+H)^+$。

實例17.



步驟 1

於 5-溴基-1-甲基-3-(5-(嗎福啉-4-羰基)吡啶-2-基氨基)吡啶-2(1H)-酮 (22 克，55.9 毫莫耳，當量：1.00) 在 THF (300 毫升) 中之溶液內，添加相當於 1.1 當量之 60% 氫化鈉，在添加完成後，於室溫下攪拌 10 分鐘，接著加熱至 70℃ 之內部溫度，並攪拌 12 小時。隔天，藉 TLC (95/5 MC/MeOH)，反應已完成。小心地添加水，然後為 EtOAc (各 300 毫升)，且進行分液處理。以鹽水洗滌有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮成暗色油。急驟式純化(二氯甲烷：醋酸乙酯)，而得 24.5 克產物，為黃褐色固體。MS ES M+1 = 493, 495。

步驟2

於Schwarz試劑，雙(環戊二烯基)鋯鹽酸鹽(4.42克，17.1毫莫耳，當量：1.3)在THF (100毫升)中之漿液內，在室溫下，全部立即添加THF溶液(200毫升)中之5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基(5-(嗎福啉-4-羰基)吡啶-2-基)氨基甲酸第三-丁酯(6.5克，13.2毫莫耳，當量：1.00)。漿液逐漸變成黃色溶液。在10分鐘之時，經確認之TLC (95:5 MC：MeOH)顯示起始物質與新的產物存在。40分鐘後，仍然未完成。將反應混合物傾倒至~100克SiOH (Merck 60)上，並攪拌10分鐘，然後過濾，及濃縮。急驟處理(MC：EtOAc 90:10至20:80)，以使所要之產物溶離，為無色固體。2.45克。MS ES M+1 = 408, 410。

步驟3

於(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-(5-甲醯基吡啶-2-基)-胺甲基酸第三-丁酯(1.0克，2.45毫莫耳)在DCM (49毫升)中之溶液內，添加1-甲基六氫吡哄(491毫克，4.9毫莫耳)、三乙醯氧基硼氫化鈉(1.3克，6.12毫莫耳)及醋酸(294毫克，4.9毫莫耳)。將反應混合物加熱至40℃(攝氏度數)，並攪拌過夜。將反應物以DCM稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化，使用0%至20%甲醇在DCM中之梯度液，獲得1.08克(89.5%) (5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基甲基)-吡啶-2-基]-胺甲基酸第三-丁酯。

步驟4

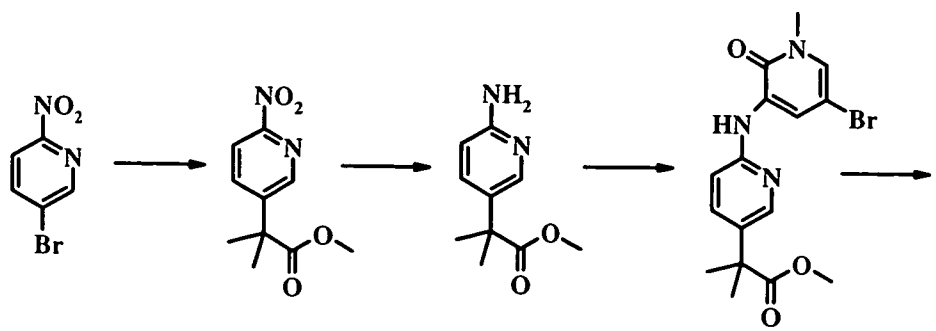
將(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基甲基)-吡啶-2-基]-胺甲基酸第三-丁酯(1.08克，2.19毫莫耳)、醋酸2-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔咔-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯(1.19克，2.41毫莫耳)、X-Phos (105毫克，0.2毫莫耳)、雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(63毫克，0.1毫莫耳)及磷酸三鉀(931毫克，4.39毫莫耳)添加至20毫升微波小玻瓶中。將小玻瓶加蓋，並滌氣。以注射器添加水(3.5毫升)與正-丁醇(14.0毫升)，且將小玻瓶以氮滌氣。將反應物在115℃(攝氏度數)下加熱2.5小時。粗製反應之LCMS光譜顯示所預期經充分保護之產物，加上証實一或兩個保護基之損失。使反應物經過矽藻土過濾，及濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化，使用0%至15%甲醇在DCM中之梯度液。將含具有及未具有BOC與醋酸鹽保護基兩者之所要產物之溶離份合併。醋酸2-(5-{第三-丁氧羰基-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基甲基)-吡啶-2-基]-氨基}-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-6-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔咔-2-基)-苄基酯之大約產率為87%。

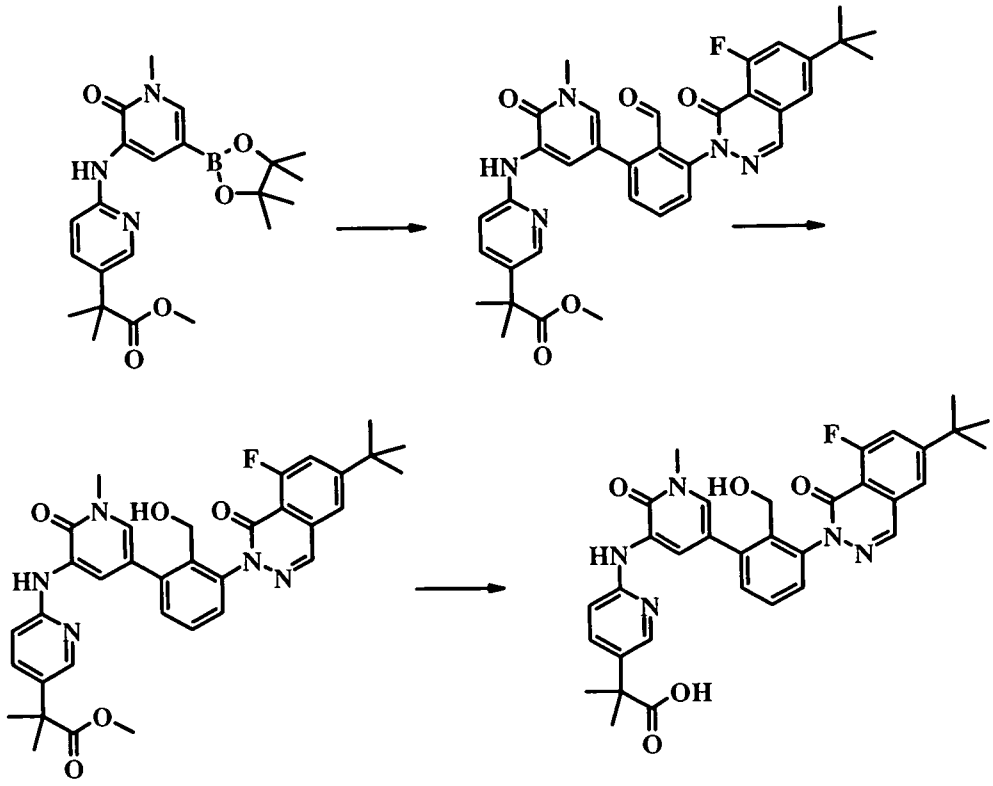
步驟5

使醋酸2-(5-{第三-丁氧羰基-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基甲基)-吡啶-2-基]-氨基}-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-6-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔咔-2-基)-苄基酯(1.5克，1.92毫莫耳)溶於19毫升二氧陸圜中。使氫氧化鋰單水合物(404毫克，9.62毫莫耳)溶於19毫升水中，並逐滴添加。將反應物在50℃(攝氏度數)下加熱2小時。將反應物以醋酸

乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使殘留物溶於1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(20毫升)中，並在微波反應器中於140℃(度)下加熱30分鐘。使反應物濃縮，且使殘留物藉急驟式層析純化，使用0%至15%甲醇在DCM中之梯度液。將殘留物以DCM稀釋，及再一次濃縮。添加醋酸異丙酯，並將混合物在水浴中加熱，以形成溶液。使溶液冷卻至室溫，且使其在室溫下靜置過夜。過濾所形成之固體，及乾燥，獲得185毫克6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡咁-1-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔咁-1-酮。第二份收取之結晶產生88毫克產物，提供合併之產率為273毫克(22.3%)。MS：$(M+H)^+ = 638$；熔點 = 235.0-238.0℃。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (s, 9H) 2.12 (s, 3H) 2.19-2.41 (m, 8H) 3.60 (s, 3H) 4.32-4.40 (m, 2H) 4.58-4.63 (m, 1H) 4.60-4.61 (m, 1H) 7.25 (d, J=8.59 Hz, 1H) 7.34-7.44 (m, 3H) 7.52 (s, 2H) 7.52-7.54 (m, 1H) 7.74 (dd, J=13.14, 1.52 Hz, 1H) 7.87 (d, J=1.52 Hz, 1H) 8.04 (d, J=2.02 Hz, 1H)。

實例18.





步驟 1

將 5-溴基 -2-硝基 -吡啶 (7.0 克，35 毫莫耳)、(1-甲氧基 -2-甲基 -丙烯基氧基)-三甲基 -矽烷 (12.0 克，69 毫莫耳)、雙 (二苯亞甲基丙酮)鈀 (1.0 克，1.75 毫莫耳) 及氟化鋅 (1.8 克，17.5 毫莫耳) 添加至圓底燒瓶中，並以氮滌氣。藉注射器添加三 - 第三 -丁基膦 (3.5 毫升在甲苯中之 1.0M 溶液) 與 140 毫升 DMF。將反應混合物在 80℃ (攝氏度數) 下加熱過夜。將反應物以醋酸乙酯稀釋，添加水，且分離液層。將有機層以水與鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化，使用 0% 至 15% 醋酸乙酯在己烷中之梯度液。而產生 1.88 克 (24%) 2-甲基 -2-(6-硝基吡啶 -3-基)-丙酸甲酯。

步驟 2

使 2-甲基 -2-(6-硝基吡啶 -3-基)-丙酸甲酯 (1.88 克，8.4 毫莫耳) 溶於 THF 中，並添加 200 毫克 10% 鈀 / 碳。將反應物於 50

psi之壓力下曝露至氫，歷經5小時。NMR顯示還原作用並未完成。添加更多鈀/碳，且將反應物於50 psi下再一次曝露至氫，歷經數小時。使反應物經過矽藻土過濾，及濃縮，獲得1.5克(92%) 2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酸甲酯，使用之而無需純化。

步驟3

將2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酸甲酯(1.5克，7.7毫莫耳)、3,5-二溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(2.05克，7.7毫莫耳)、碳酸銫(7.53克，23.1毫莫耳)、雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(353毫克，0.385毫莫耳)及黃磷(Xantphos) (446毫克，0.77毫莫耳)添加至圓底燒瓶中，並將燒瓶以氮滌氣。經過注射器添加已脫氣之二氧陸圜(50毫升)。將反應混合物在100℃(攝氏度數)下加熱過夜。使反應混合物經過矽藻土過濾，及濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化，使用0%至50%醋酸乙酯在己烷中之梯度液，獲得1.8克(62%) 2-[6-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-2-甲基-丙酸甲酯。

步驟4

將2-[6-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-2-甲基-丙酸甲酯(1.8克，4.75毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(3.0克，11.9毫莫耳)、雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(137毫克，0.24毫莫耳)、X-Phos (227毫克，0.475毫莫耳)及醋酸鉀(1.4克，14.25毫莫耳)添加至圓底燒瓶中，並將燒瓶以氬滌氣。添加經脫氣之二氧陸圜(25毫升)，且將反應物在100℃(攝氏度數)下於氬氣下加熱2.5小時。使粗製反應混合物

經過矽藻土過濾，以二氧陸圜與少量DCM洗滌，及濃縮。將殘留物以乙醚研製，過濾，並乾燥，獲得1.14克(56%) 2-甲基-2-{6-[1-甲基-2-酮基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基]-吡啶-3-基}-丙酸甲酯，使用之而無需進一步純化。

步驟5

將2-甲基-2-{6-[1-甲基-2-酮基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基]-吡啶-3-基}-丙酸甲酯(417毫克，0.98毫莫耳)、2-溴基-6-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-苯甲醛(327毫克，0.81毫莫耳)及$Pd(dppf)Cl_2$-DCM (34毫克，0.041毫莫耳)添加至20毫升微波小玻瓶中。將小玻瓶加蓋，並以氮滌氣。使碳酸銫(792毫克，2.43毫莫耳)溶於1毫升水中，且經過注射器添加二氧陸圜(8毫升)。將小玻瓶以氮滌氣兩次。將反應物在100℃(攝氏度數)下加熱1小時。使反應物冷卻至室溫。添加醋酸乙酯與水，並分離液層。將有機層以水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化，使用0%至7/%甲醇在醋酸乙酯與己烷之50/50混合物中之梯度液，獲得450毫克(89%) 2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-2-甲醯基苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酸甲酯。

步驟6

使2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-2-甲醯基苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-

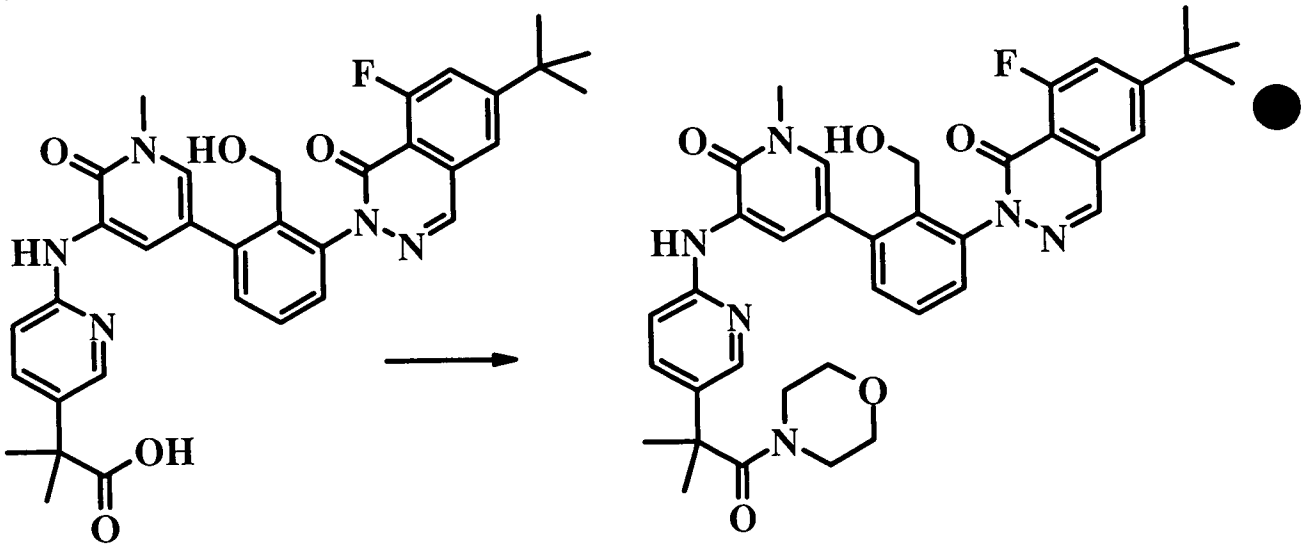
2-甲基-丙酸甲酯(450毫克，0.72毫莫耳)溶於20毫升DCM與甲醇之1:1混合物中。添加硼氫化鈉(68毫克，1.8毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌30分鐘。以飽和氯化銨水溶液使反應淬滅。添加醋酸乙酯，且分離液層。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化，使用0%至7%甲醇在醋酸乙酯與己烷之50/50混合物中之梯度液，獲得390毫克(87%) 2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酸甲酯。

步驟7

使2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酸甲酯(390毫克，0.62毫莫耳)溶於二氧陸圜(5毫升)中。使單氫化氫氧化鋰(78毫克，1.86毫莫耳)溶於5毫升水中，並逐滴添加。將反應物在50℃(攝氏度數)下加熱三小時。使反應混合物濃縮，添加醋酸乙酯，且分離液層。以1M HCl使水層酸化。添加醋酸乙酯，並分離液層。使有機層脫水乾燥，及濃縮。將醋酸異丙酯添加至殘留物中，且將混合物加熱，以形成溶液，使其冷卻至室溫，並使其在室溫下靜置數小時。過濾非晶質固體，及乾燥，獲得325毫克(86%) 2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酸。使一部份此物質自乙腈再結晶，

以提供結晶性固體。MS：$(M+H)^+ = 612$；熔點 = 218.0-220.0℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (s, 9H) 1.46 (s, 6H) 3.17 (d, J=4.91 Hz, 1H) 3.60 (s, 3H) 4.27-4.42 (m, 2H) 4.57-4.66 (m, 1H) 7.26 (d, J=8.69 Hz, 1H) 7.33-7.45 (m, 3H) 7.54 (s, 2H) 7.75 (d, J=13.22 Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.18 (d, J=2.27 Hz, 1H) 8.51 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.60 (s, 1H) 8.65 (d, J=1.89 Hz, 1H) 12.35 (br s, 1H)。

實例 19.



使 2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酸 (50 毫克，0.08 毫莫耳)、嗎福啉 (11 毫克，0.12 毫莫耳)、EDC (23 毫克，0.12 毫莫耳) 及 DMAP (15 毫克，0.12 毫莫耳) 溶於 1 毫升 DCM 中，並於室溫及氮氣下攪拌過夜。添加醋酸乙酯與飽和氯化銨水溶液，且分離液層。將有機層以稀氯化銨，接著以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化，使用 0% 至 10% 甲醇在 DCM 中之梯度液，獲得 40 毫克 (74%) 6-第三-丁基-2-(3-{5-[5-(1,1-二甲基-2-嗎福啉-4-基-2-酮基-乙基)-吡啶-2-基

氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔呫-1-酮。MS：$(M+H)^+$= 681。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.43 (s, 9H) 1.53 (s, 6H) 3.45 (寬廣 s, 7H) 3.71 (s, 3H) 3.76 (寬廣 s., 1H) 4.41 (寬廣 s., 2H) 6.85 (d, J=8.69 Hz, 1H) 7.31-7.43 (m, 3H) 7.48-7.61 (m, 4H) 7.96 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.69 (s, 1H)。

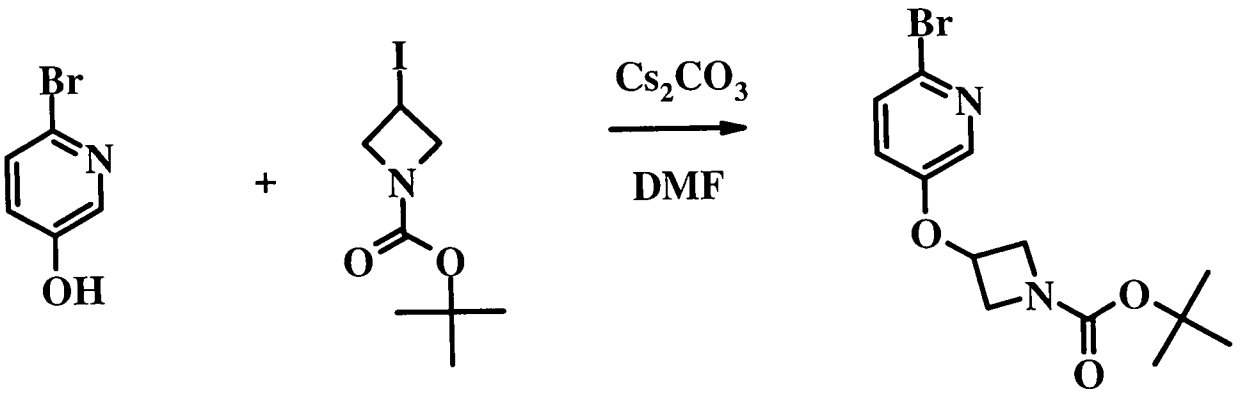
實例 20.

2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N,N-二甲基-異丁醯胺. 如同關於I-21製成。MS：$(M+H)^+$= 639。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (s, 9H) 1.41 (s, 6H) 3.60 (s, 3H) 4.30-4.39 (m, 2H) 4.57-4.65 (m, 1H) 7.25-7.45 (m, 5H) 7.50 (d, J=7.55 Hz, 1H) 7.69-7.79 (m, 1H) 7.87 (d, J=1.51 Hz, 1H) 8.06 (d, J=2.27 Hz, 1H) 8.51 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.64 (s, 1H) 8.66 (d, J=2.64 Hz, 1H)。

實例 21.

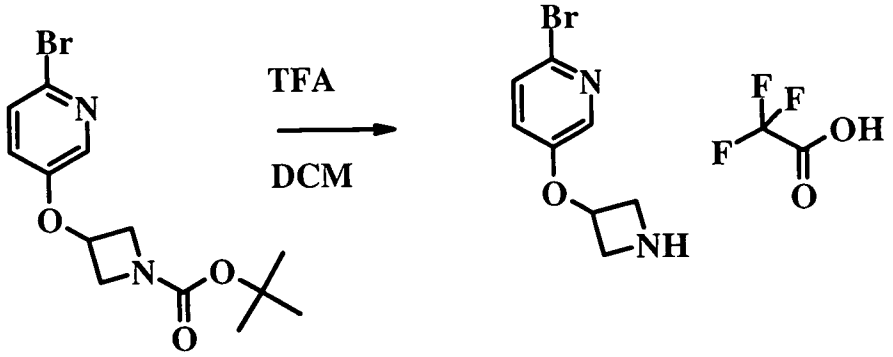
2-(6-{5-[3-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基}-吡啶-3-基)-N-(2-乙氧基乙基)-異丁醯胺. 如同關於I-21製成。MS：$(M+H)^+$ = 683。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 (t, J=6.99 Hz, 3H) 1.38 (s, 9H) 1.41 (s, 6H) 3.15 (m, 2H) 3.59 (s, 3H) 4.31-4.40 (m, 2H) 4.54-4.65 (m, 1H) 7.24 (d, J=8.69 Hz, 1H) 7.29-7.56 (m, 6H) 7.70-7.79 (m, 1H) 7.84-7.89 (m, 1H) 8.14 (s, 1H) 8.51 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.55-8.60 (m, 1H) 8.65 (d, J=2.27 Hz, 1H)。

實例 22.



6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(1-甲基-一氮四圜-3-基氧基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮. 於250毫升圓底燒瓶中，添加DMF (10毫升)中之6-溴-吡啶-3-醇(4.69克，26.95毫莫耳)與3-碘-一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯(7.63克，26.95毫莫耳)及Cs_2CO_3(12.26克，37.73毫莫耳)，並於氬氣下攪拌。將反應物在90℃下加熱過夜。然後，將反應物傾倒在水(200毫升)上。以EtOAc (3 X 50毫升)萃取粗產物。使有機萃液濃縮，且藉急驟式層析純化，使用己烷中之10% EtOAc，而得產物2.62克(產率30%) 3-(6-溴-吡啶-3-基氧基)-一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯，為淡褐色固體。

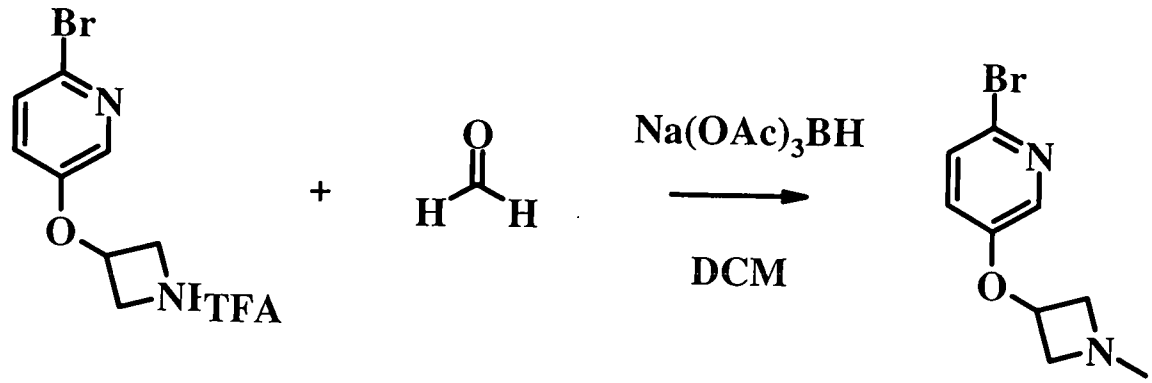
實例23.



於3-(6-溴-吡啶-3-基氧基)-一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯(1.08克，3.28毫莫耳)在DCM (30毫升)中之溶液內，添加TFA (10

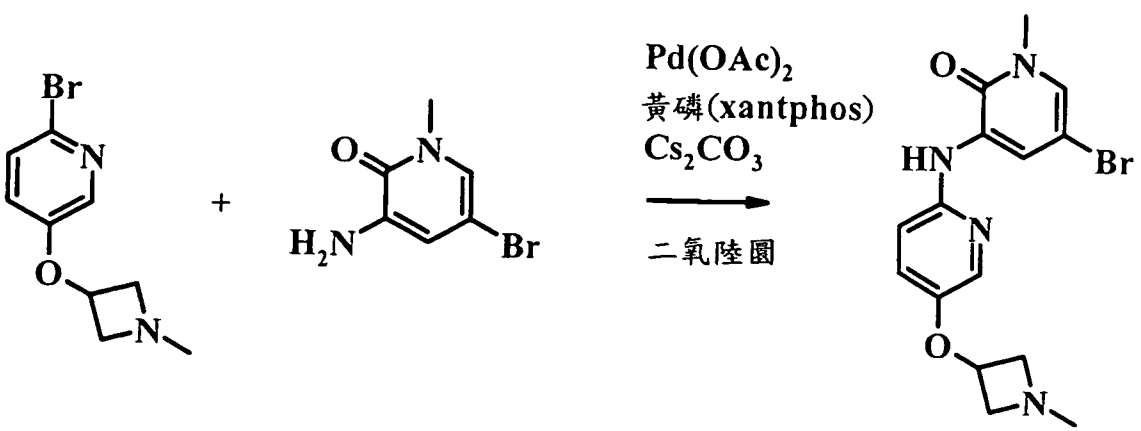
毫升)。將混合物於室溫下攪拌2小時。LCMS與TLC顯示反應已完成。因此，蒸發所有溶劑與過量TFA。將殘留褐色固體5-(一氮四圜-3-基氧基)-2-溴-吡啶三氟醋酸鹽(1.06克，95%產率)直接使用於下一步驟。

實例24.



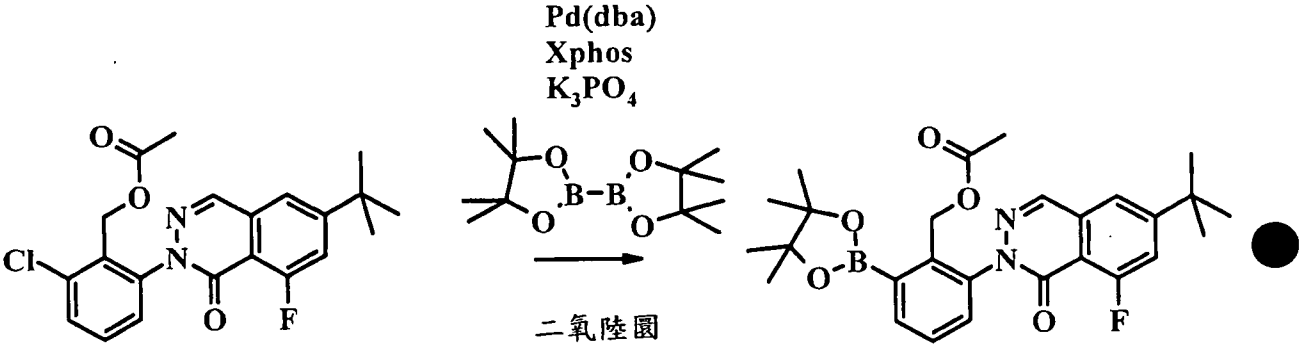
於5-(一氮四圜-3-基氧基)-2-溴-吡啶三氟醋酸鹽(0.5克，1.46毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中之溶液內，添加甲醛水溶液(37%，0.58毫升，7.29毫莫耳)。接著小心地添加$Na(OAc)_3BH$ (0.774克，3.65毫莫耳)。將反應物在室溫及氬氣下攪拌45分鐘。以水(30毫升)使反應淬滅，然後以二氯甲烷(3 x 20毫升)萃取。將合併之有機相以鹽水與水充分洗滌。蒸發溶劑，獲得2-溴基-5-(1-甲基-一氮四圜-3-基氧基)-吡啶(0.37克，產率98%)，其係為足夠純，供下一步驟使用。

實例25.



於2-溴基-5-(1-甲基-一氮四圜-3-基氧基)-吡啶(0.327克，1.32毫莫耳)與3-氨基-5-溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(0.321克，1.58毫莫耳)在二氧陸圜(5.5毫升)中之溶液內，添加Cs_2CO_3(0.645克，1.98毫莫耳)、黃磷(xantphos)(0.153克，0.264毫莫耳)，並使氬起泡經過反應混合物，歷經15分鐘。最後添加$Pd(OAc)_2$(0.03克，0.132毫莫耳)。將反應物在100℃及氬氣下加熱3小時。TLC顯示2-溴基-5-(1-甲基-一氮四圜-3-基氧基)-吡啶已消失。將反應混合物以水(30毫升)處理，且以二氯甲烷(3 x 20毫升)萃取。使有機相濃縮，並裝填至矽膠分離管柱上。使用DCM中之3-5% MeOH，獲得5-溴基-1-甲基-3-[5-(1-甲基-一氮四圜-3-基氧基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮，為綠色固體(200毫克，40%產率)。

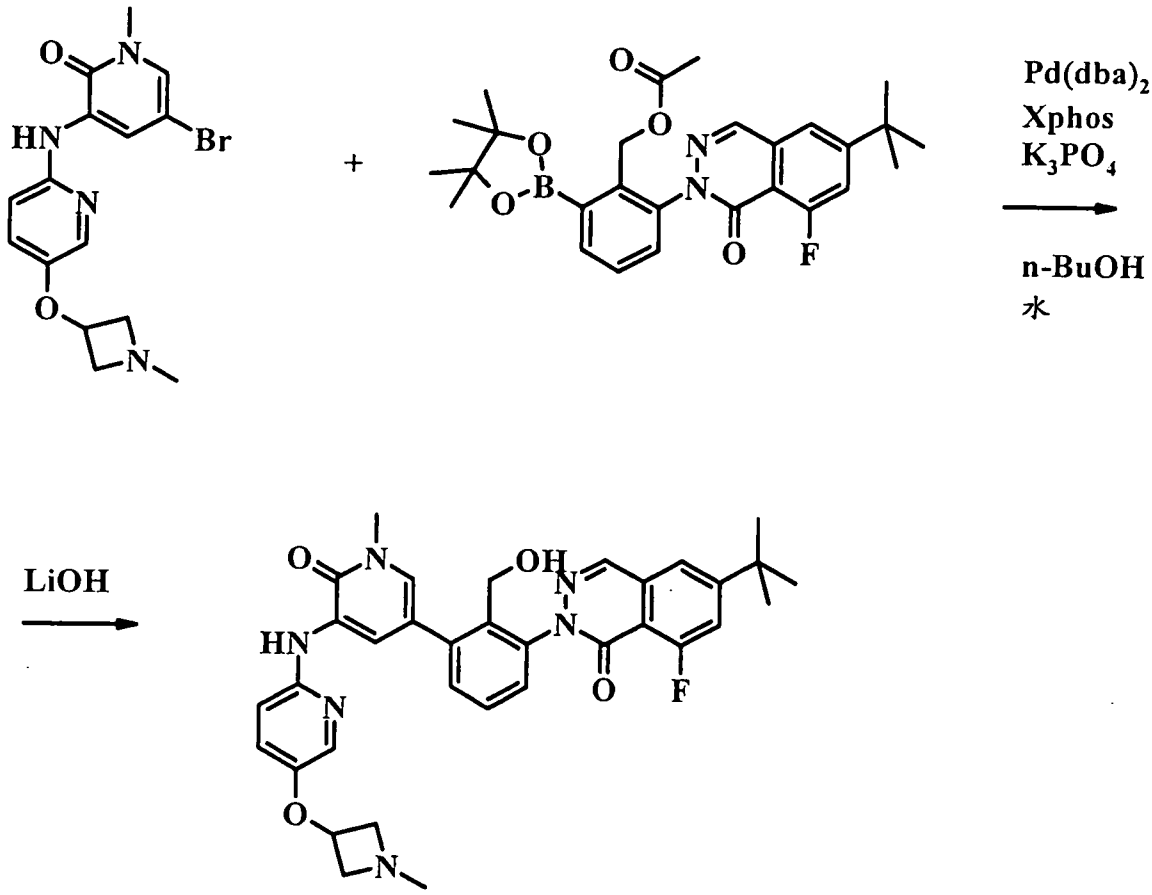
實例26.



於微波反應小玻瓶中，添加醋酸2-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-6-氯-苄基酯(329毫克，0.818毫莫耳)、雙-品吶可-二硼(416毫克，1.637毫莫耳)、KOAc (241毫克，2.454毫莫耳)與Xphos (39毫克，0.0818毫莫耳)及二氧陸圜(4毫升)。使氬起泡經過，歷經15分鐘，然後添加Pd(dba)2 (24毫克，0.0409毫莫耳)。密封管件，並將其加熱至60℃，歷

經18小時。接著，將反應混合物以EtOAc (5毫升)稀釋，且以$NaHCO_3$(濃) (1X10毫升)與水(10毫升)洗滌。然後，使有機相濃縮，及在矽膠管柱上純化，使用己烷中之25% EtOAc，獲得醋酸2-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯，為黃色油(330毫克，81%)。

實例27.

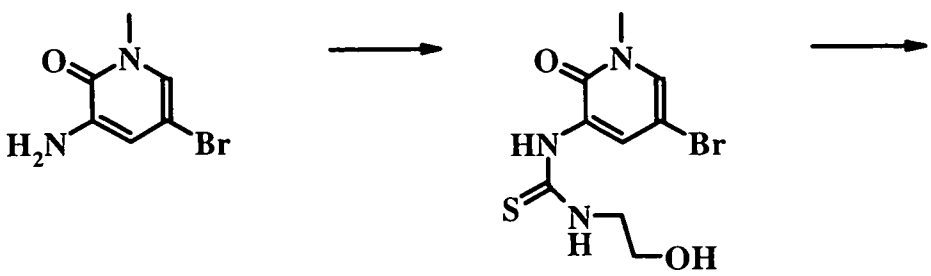


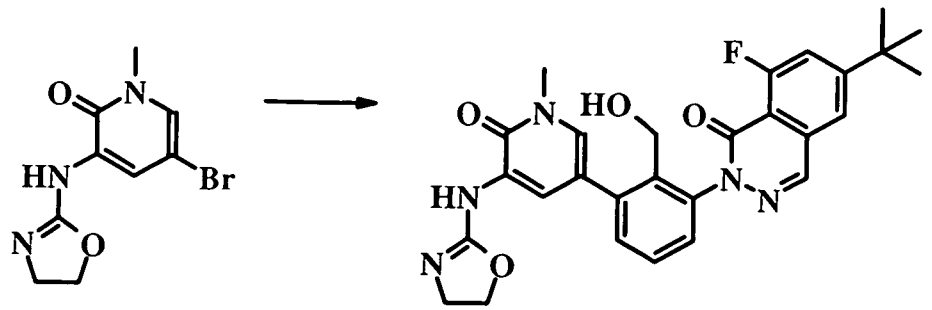
於微波反應小玻瓶中，添加正-丁醇(2.5毫升)與水(0.5毫升)中之5-溴基-1-甲基-3-[5-(1-甲基-一氮四圜-3-基氧基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮(74毫克，0.2024毫莫耳)與醋酸2-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯(100毫克，0.2024毫莫耳)，伴隨著K_3PO_4(86毫克，0.4048毫克)、xphos (9.6毫克，0.02024毫莫

耳)。使氫起泡經過，歷經15分鐘，然後添加$Pd(dba)_2$(6毫克，0.01012毫莫耳)。密封管件，並將反應物加熱至100℃。使反應物在該溫度下保持2小時。LCMS顯示偶合反應已完成，且形成最後產物與其醋酸鹽之混合物。將紅色反應混合物以MeOH(5毫升)稀釋。添加LiOH單水合物(84毫克，10當量)在1毫升水中之溶液，並將反應物於室溫下攪拌3小時。LCMS顯示醋酸鹽之水解作用已完成。接著，經由迴轉式蒸發移除MeOH。然後，將殘留物以水(10毫升)稀釋，且以二氯甲烷(3 X 10毫升)萃取。使合併之有機相濃縮，及在矽膠管柱上純化，使用1/1 EtOAc/己烷中之5-10% MeOH，獲得產物80毫克。自EtOiPr再結晶，獲得6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(1-甲基-一氮四圜-3-基氧基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔啡-1-酮，為淡褐色結晶60毫克。熔點：>300℃。MS (E-噴霧)：611 (M+1)；HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 1.4 (s, 9H, t-Bu), 2.4 (s, 3H, N-CH_3), 3.1 (m, 2H, CH_2), 3.8 (m, 2H, CH_2), 3.7 (s, 3H, N-CH_3), 4.4 (b, 2H, CH_2), 4.7 (t, 1H, CH), 6.8 (d, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.75 (d, 1H), 7.8 (br, 1H, NH), 8.3 (d, 1H), 8.55 (d, 1H)。

實例28.

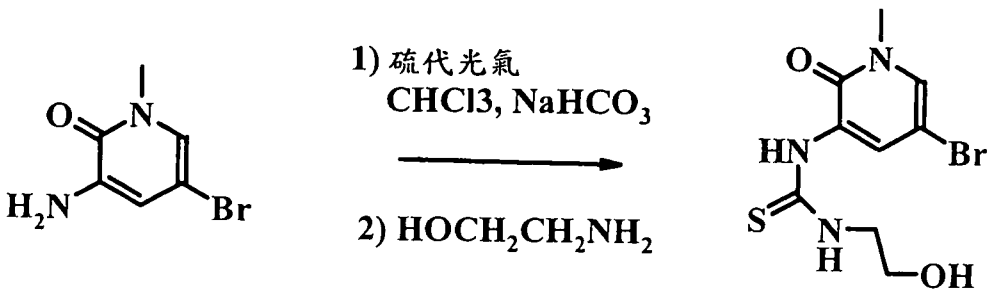
圖式I





此實例係說明6-第三-丁基-2-{3-[5-(4,5-二氫-噁唑-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔呫-1-酮之合成。

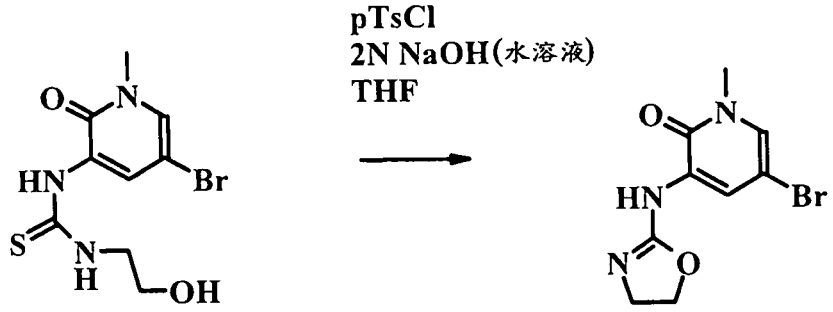
步驟1. 1-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-3-(2-羥基-乙基)-硫脲之製備



於5-溴基-3-氨基-1-甲基-2-吡啶酮(500毫克，2.46毫莫耳)在氯仿(12毫升)中之溶液內，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(12毫升)。於經激烈攪拌之混合物中，經由逐滴添加法添加硫代光氣(0.2毫升，2.7毫莫耳)。將混合物攪拌1小時，然後轉移至分液漏斗。收集氯仿相，並將水相以二氯甲烷(10毫升)逆萃取。將有機相在100毫升圓底燒瓶中合併。於快速攪拌之溶液中，經由緩慢逐滴添加法添加乙醇胺(0.16毫升，2.7毫莫耳)。將此物質攪拌1.5小時，且藉過濾收集已沉澱之產物。使固體在真空烘箱中乾燥，提供所要之產物，為淡白黃色固體(515毫克)。$(M-H)^-$ = 304/306 m/e。

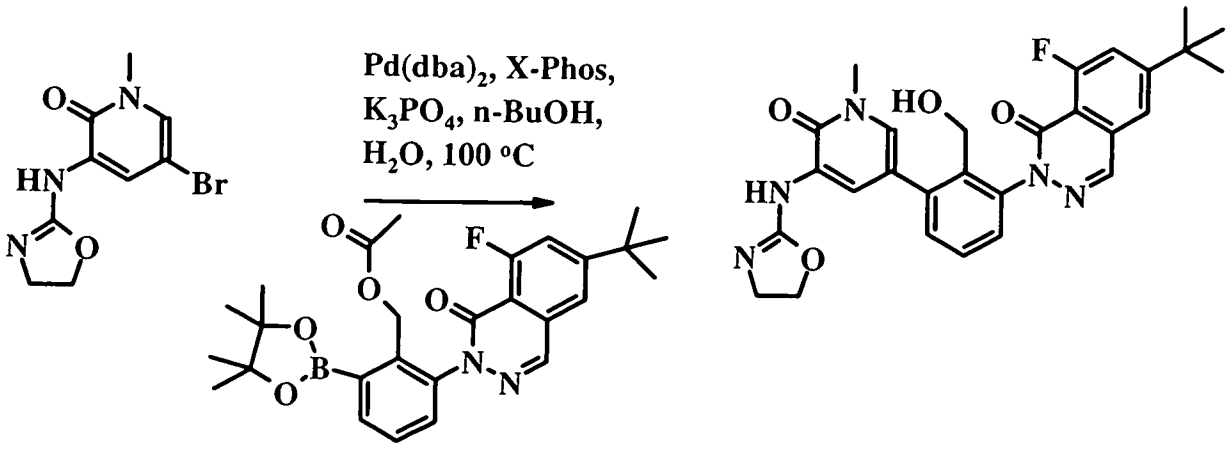
步驟2. 5-溴基-3-(4,5-二氫-噁唑-2-基氨基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

之製備



於1-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-3-(2-羥基-乙基)-硫脲(306毫克，1毫莫耳)在四氫呋喃(8毫升)中之溶液內，添加2N氫氧化鈉水溶液(1.25毫升，2.5毫莫耳)。並激烈攪拌，經由逐滴添加法添加氯化對-甲苯磺醯(210毫克，1.1毫莫耳)在四氫呋喃(4毫升)中之溶液，歷經2分鐘。將此物質攪拌1小時，然後於迴轉式蒸發器上移除溶劑與揮發性物質。使其餘部份溶於醋酸乙酯(25毫升)與水(15毫升)中，且在分液漏斗中振盪。收集有機相，並將水相以醋酸乙酯(2 X 20毫升)逆萃取。合併有機相，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及汽提。使粗製物藉製備型TLC純化，以二氯甲烷中之7%甲醇溶離，提供所要之產物，為淺綠灰色固體(243毫克)。$(M+H)^+ = 272/274$ m/e。

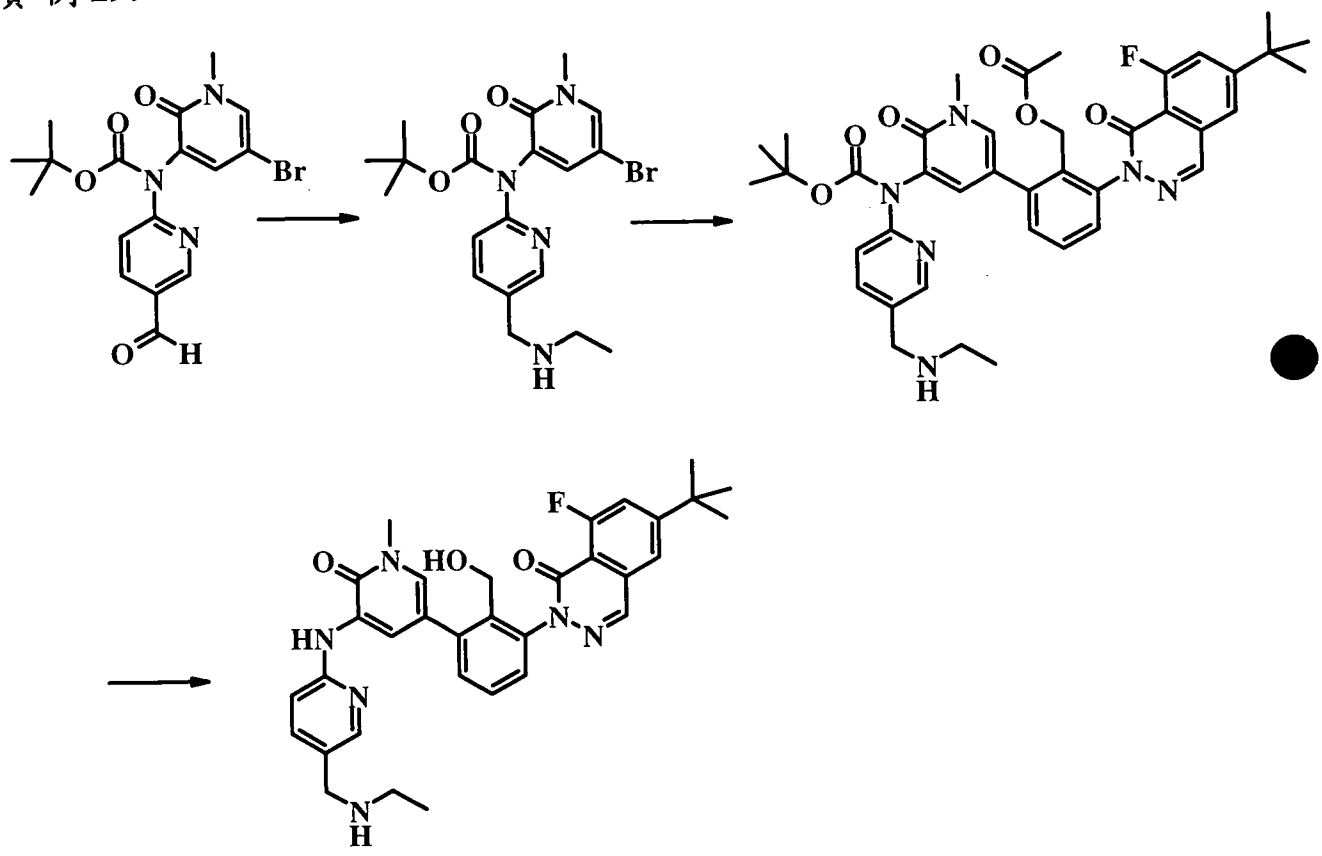
步驟3. 6-第三-丁基-2-{3-[5-(4,5-二氫-噁唑-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-吠啡-1-酮之製備



使 5-溴 基 -3-(4,5-二 氫 -噁 唑 -2-基 氨 基)-1-甲 基 -1H-吡 啶 -2-酮 (111 毫 克 ， 0.41 毫 莫 耳) 、 醋 酸 2-(6-第 三 -丁 基 -8-氟 基 -1-酮 基 -1H-呔 哄 -2-基)-6-(4,4,5,5-四 甲 基 -[1,3,2]二 氧 硼 伍 圜 -2-基)-苄 基 酯 (201 毫 克 ， 0.41 毫 莫 耳) 、 X-Phos (15 毫 克 ， 0.033 毫 莫 耳) 及 三 鹽 基 性 磷 酸 鉀 (174 毫 克 ， 0.82 毫 莫 耳) 之 混 合 物 溶 於 正 -丁 醇 / 水 (4:1 ， 8.1 毫 升) 中 ， 並 經 真 空 脫 氣 。 添 加 雙 (二 苯 亞 甲 基 丙 酮)鈀 (0) (10 毫 克 ，0.02 毫 莫 耳) ，且 使 混 合 物 經 真 空 脫 氣 ， 接 著 於 氬 大 氣 下 加 熱 至 100℃ 。 3 小 時 後 ， 使 此 物 質 冷 卻 至 環 境 溫 度 。 使 此 物 質 溶 於 二 氯 甲 烷 (40 毫 升) 與 水 (40 毫 升) 中 ， 並 在 分 液 漏 斗 中 振 盪 。 收 集 二 氯 甲 烷 相 ， 及 以 鹽 水 溶 液 (40 毫 升) 洗 滌 。 將 水 相 逆 以 二 氯 甲 烷 (2 X 30 毫 升) 萃 取 ， 且 合 併 有 機 相 ， 以 硫 酸 鎂 脫 水 乾 燥 ， 過 濾 ， 及 汽 提 。 在 泵 / 迴 轉 式 蒸 發 器 上 移 除 殘 留 正 -丁 醇 。 層 析 (製 備 型 TLC [3 個 板] ， 11% 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 -甲 醇 含 有 5% 三 乙 胺) ， 提 供 半 純 產 物 。 使 此 物 質 層 析 第 二 次 (製 備 型 TLC [2 個 板] ， 使 用 12% 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 -甲 醇 含 有 5% 三 乙 胺) ， 其 提 供 標 題 化 合 物 ， 為 灰 白 色 結 晶 性 固 體 (25 毫 克) 。 $(M+H)^+$ = 518 m/e ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (s, 9H) 3.56 (s, 3H) 3.69-3.83 (m,

2H) 4.25 (t, J=8.5 Hz, 2H) 4.29-4.36 (m, 2H) 4.65 (m, 1H) 7.35-7.54 (m, 5H) 7.74 (dd, J=13.3, 1.7 Hz, 1H) 7.87 (d, J=1.7 Hz, 1H) 8.49 (d, J=2.6 Hz, 1H)。

實例 29.



步驟 1

將(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-(5-甲醯基吡啶-2-基)-胺甲基酸第三-丁酯(500 毫克，1.22 毫莫耳)、乙胺(6.12 毫升在 THF 中之 2.0M 溶液)、三乙醯氧基硼氫化鈉(649 毫克，3.06 毫莫耳)及醋酸(147 毫克，2.45 毫莫耳)添加至 20 毫升微波小玻瓶中。將小玻瓶加蓋，並在砂浴中於 40℃(攝氏度數)下加熱過夜。TLC 與 LCMS 分析顯示反應並未完成。將另外 6 毫升乙胺添加至小玻瓶中，且將反應物於 40℃(攝氏度數)下再一次加熱過夜。將反應物以 DCM 稀釋，

並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化，使用DCM中之10%甲醇，獲得340毫克(63.5%) (5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-(5-乙氨基甲基-吡啶-2-基)-胺甲基酸第三-丁酯。

步驟2

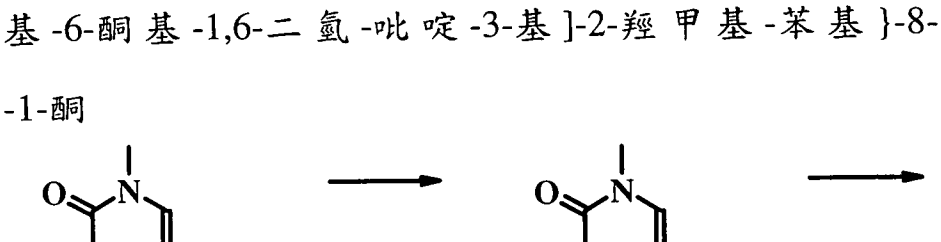
醋酸2-{5-[第三-丁氧羰基-(5-乙氨基甲基-吡啶-2-基)-氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-6-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呯-2-基)-苄基酯係使用關於化合物I-15所述之程序製成，惟使用(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-(5-乙氨基甲基-吡啶-2-基)-胺甲基酸第三-丁酯代替(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-[5-(4-甲基-六氫吡呯-1-基甲基)-吡啶-2-基]-胺甲基酸第三-丁酯。使產物藉急驟式層析純化，使用0%至20%甲醇在DCM中之梯度液，獲得220毫克(大約78%)具有及未具有BOC與醋酸鹽保護基之所要化合物。

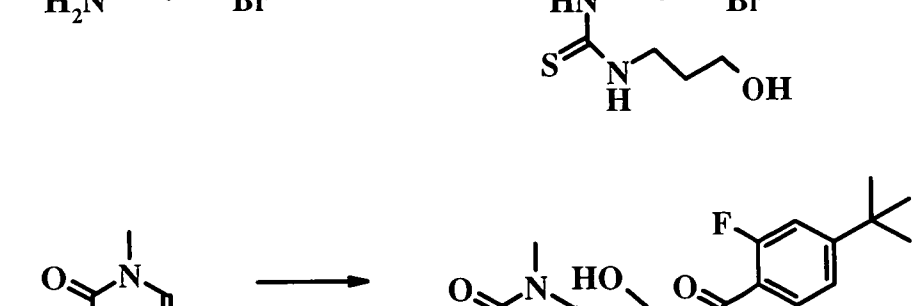
步驟3

6-第三-丁基-2-{3-[5-(5-乙氨基甲基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔呯-1-酮係使用關於化合物I-15所述之程序製成，惟起始物質為醋酸2-{5-[第三-丁氧羰基-(5-乙氨基甲基-吡啶-2-基)-氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-6-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呯-2-基)-苄基酯而非醋酸2-(5-{第三-丁氧羰基-[5-(4-甲基-六氫吡呯-1-基甲基)-吡啶-2-基]-氨基}-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-6-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呯-2-基)-

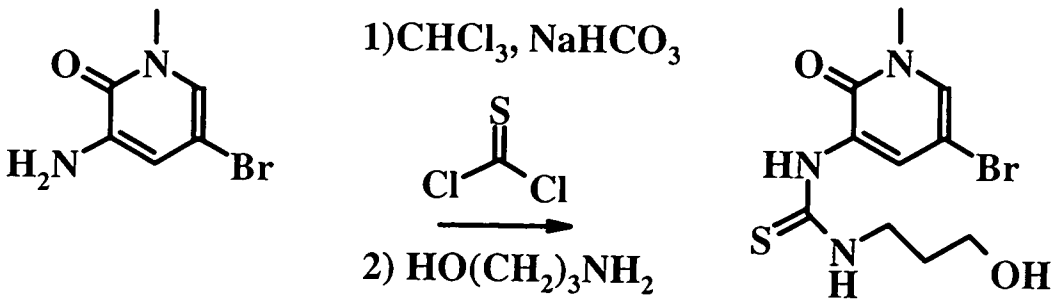
苄基酯。亦使用相同純化與結晶化作用程序，獲得27毫克(15.3%)最後化合物。MS：$(M+H)^+$ = 583；熔點 = 265.0-268.0℃。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 (t, J=7.07 Hz, 3H) 1.35-1.41 (m, 9H) 3.54-3.63 (m, 5H) 4.37 (寬廣 s., 2H) 4.55-4.64 (m, 1H) 7.24 (d, J=8.59 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.53 Hz, 1H) 7.38-7.44 (m, 2H) 7.50 (d, J=7.58 Hz, 1H) 7.52-7.58 (m, 1H) 7.70-7.77 (m, 1H) 7.87 (d, J=2.02 Hz, 1H) 8.10 (d, J=2.02 Hz, 1H) 8.51 (d, J=2.53 Hz, 1H) 8.54 (s, 1H) 8.63 (d, J=2.53 Hz, 1H)。

實例30. 6-第三-丁基-2-{3-[5-(5,6-二氫-4H-[1,3]噁唑-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔嗪-1-酮



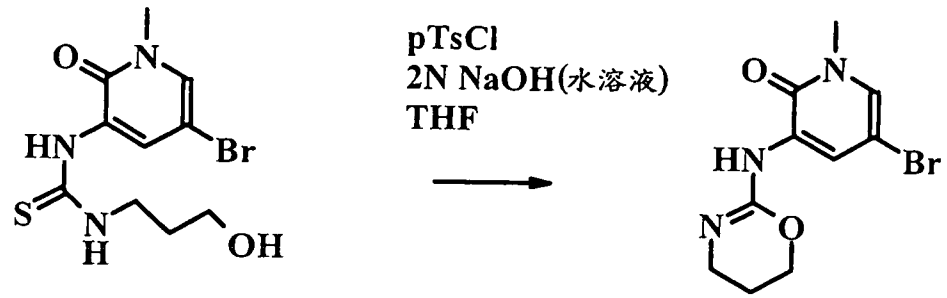


步驟1 1-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-3-(3-羥基-丙基)-硫脲之製備



此物質之製備係類似上文實例28步驟1中所示，但以3-氨基-1-丙醇取代乙醇胺。

步驟2 5-溴基-3-(5,6-二氫-4H-[1,3]噁呯-2-基氨基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮之製備

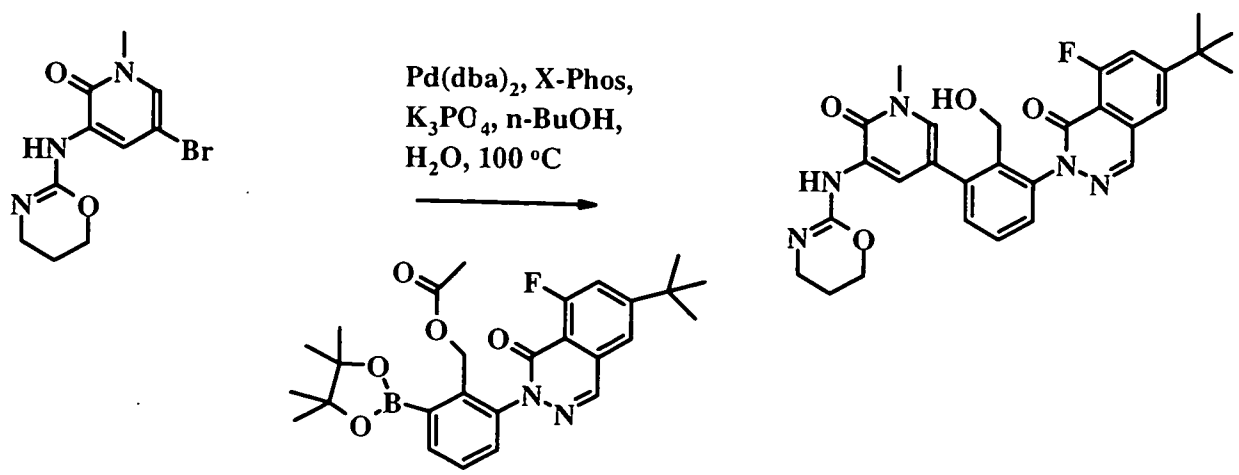


此物質之製備係類似上文實例28步驟2中所示。

步驟3

6-第三-丁基-2-{3-[5-(5,6-二氫-4H-[1,3]噁呯-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-8-氟基-2H-呔呯-1-酮之製備

實例31.



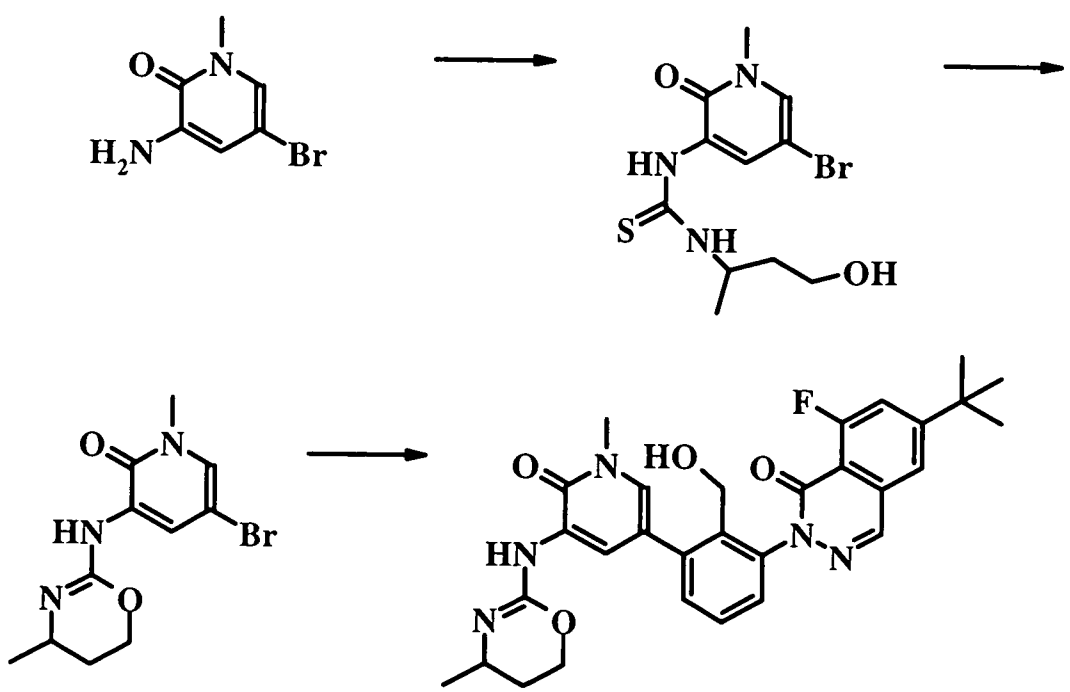
使5-溴基-3-(5,6-二氫-4H-1,3-噁吡-2-基氨基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(180毫克，0.63毫莫耳)、醋酸2-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔吡-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯(300毫克，0.61毫莫耳)、X-Phos (24毫克，0.05毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(260毫克，1.22毫莫耳)之混合物溶於正-丁醇/水(4:1，8.1毫升)中，並經真空脫氣。添加雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0) (15毫克，0.026毫莫耳)，且使混合物經真空脫氣，接著於氬大氣下加熱至100℃。50分鐘後，使此物質冷卻至環境溫度。將混合物置於迴轉式蒸發器/泵上，及使溶劑汽提。使此物質溶於醋酸乙酯(40毫升)與水(40毫升)中，並在分液漏斗中振盪。收集有機相，且將水相以醋酸乙酯(2 X 30毫升)逆萃取。合併有機相，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及汽提。層析(製備型TLC：使用38公分x 20公分大容量板-裝填至20公分鹼上，及操作至大約30公分高度[3個板]，以12%甲醇/二氯甲烷-[甲醇含有5%三乙胺]溶離)，提供55毫克半純產物。將此物質自己烷中之熱二氯甲烷研製，以提供標題化合物，為灰白色結晶性固體(44毫克)。$(M+H)^+$ = 532 m/e；^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.43 (s, 9H) 1.86-1.94 (m, 2H) 3.44 (t, J=5.8 Hz, 2H) 3.66 (s, 3H) 3.75-3.86 (m, 1H) 4.26 (t, J=5.5 Hz, 2H) 4.32-4.39 (m, 2H) 7.33 (dd, J=6.04, 3.40 Hz, 1H) 7.37 (d, J=2.27 Hz, 1H) 7.48-7.52 (m, 2H) 7.51-7.53 (m, 1H) 7.55 (s, 1H) 8.27 (d, J=2.6 Hz, 1H) 8.32 (d, J=2.3 Hz, 1H)。

實例32.

於6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六

氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔咔-1-酮 (35303-138) (240 毫克，385 微莫耳，當量：1.00) 之溶液中，添加 m-CPBA (83 毫克，在~77% 下，大約 1 毫莫耳，1.0 當量)。將反應物在室溫下攪拌過夜。以二氯甲烷稀釋混合物，並以 1.0N NaOH 洗滌。將有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得混合之固體，其中若干深綠色物質存在。溶於最少甲醇中，以二氯甲烷稀釋，並裝填至管柱上。藉急驟式層析純化(純二氯甲烷至 90:10:0.1 二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨)，於移除溶劑後，獲得 85 毫克純淨產物。LCMS M+1 = 643。

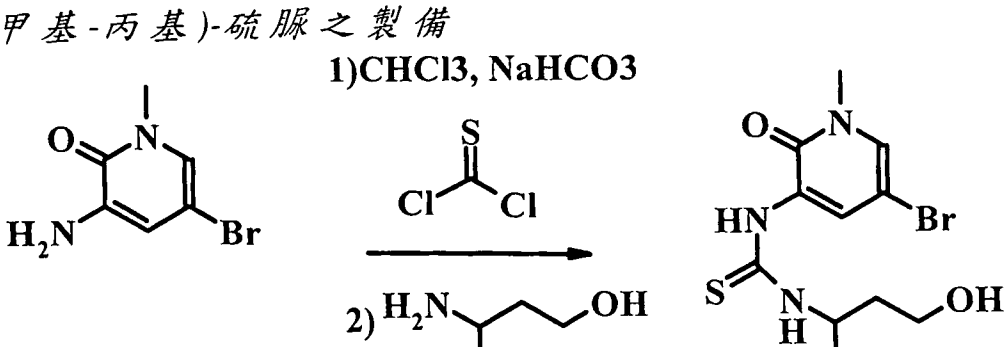
實例 33.



此實例係說明"(+/-)-6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁咔-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-呔咔-1-酮"之合成。

步驟 1 (+/-)-1-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-3-(3-羥

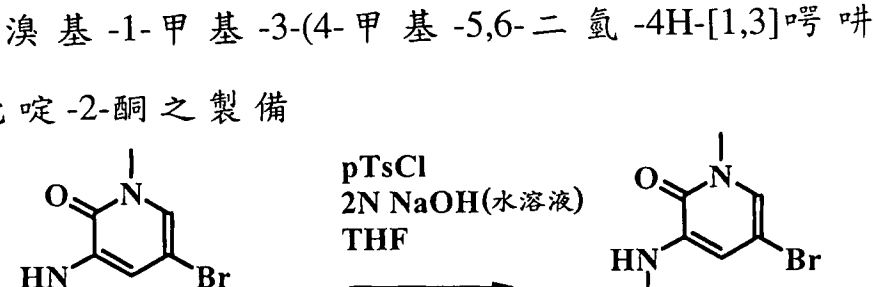
基-1-甲基-丙基)-硫脲之製備



此物質之製備係類似上文實例28步驟1中所示，但以(+/-)-3-氨基-丁-1-醇取代乙醇胺。

步驟2

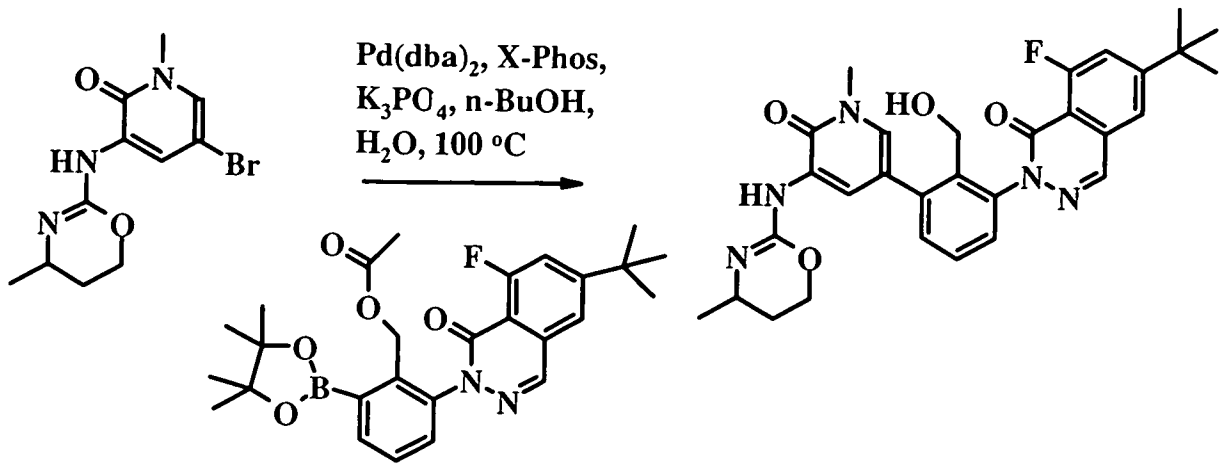
(+/-)-5-溴基-1-甲基-3-(4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁啡-2-基氨基)-1H-吡啶-2-酮之製備



此物質之製備係類似上文實例28步驟2中所示。

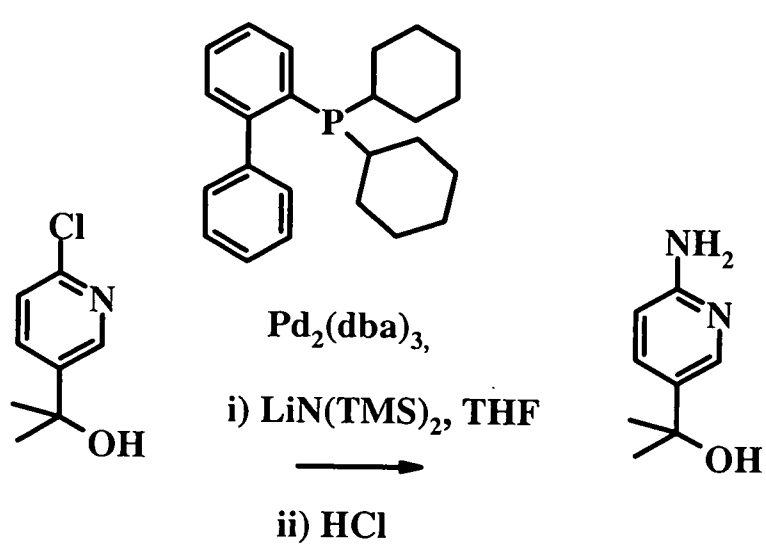
步驟3 (+/-)-6-第三-丁基-8-氟基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁啡-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-吖啡-1-酮之製備

實例34.



此物質之製備係類似上文實例29步驟3中所示。$(M+H)^+$ = 546 m/e；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.21 (d, J=6.6 Hz, 3H) 1.42 (s, 9H) 1.53-1.67 (m, 1H) 1.89-1.98 (m, 1H) 3.51-3.59 (m, 1H) 3.65 (s, 3H) 4.15-4.23 (m, 1H) 4.26-4.32 (m, 1H) 4.38 (br s, 2H) 7.32-7.51 (m, 1H) 7.44 (d, J=2.53 Hz, 1H) 7.48-7.53 (m, 3H) 7.55 (s, 1H) 7.56-7.70 (m, 1H) 8.28 (d, J=2.02 Hz, 1H) 8.40 (d, J=2.02 Hz, 1H)。

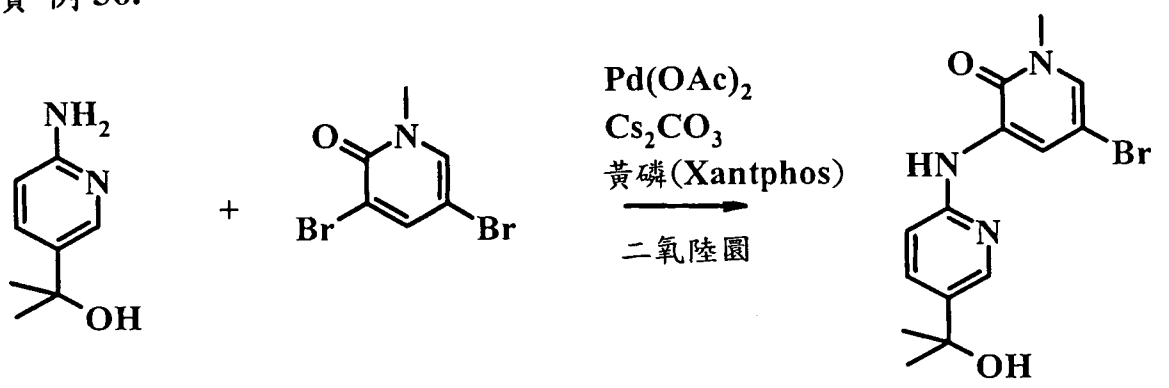
實例35.



於經火焰乾燥過之密封管件反應小玻瓶中，在氬大氣下，添加2-(6-氯-吡啶-3-基)-丙-2-醇(750毫克，4.375毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-聯苯(307毫克，0.875毫莫耳)，然後添加$LiN(TMS)_2$(1M，在THF中，13.5毫升，13.5毫莫耳)。密封管

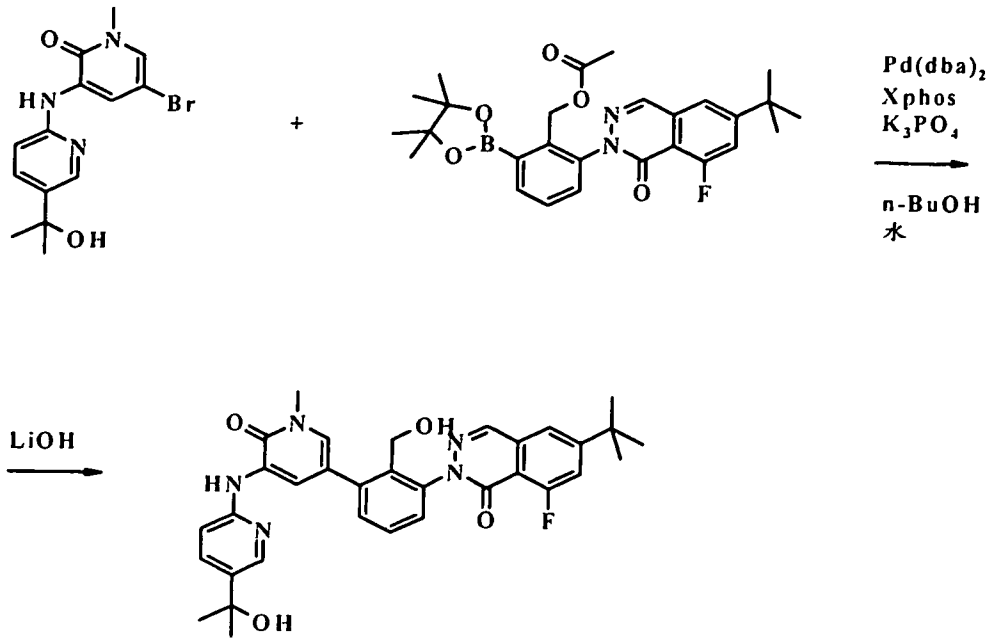
件，並將其加熱至高達90℃，歷經18小時。接著，將暗色反應混合物以EtOAc (10毫升)稀釋。添加HCl (2M) (10滴)，且攪拌。然後，使反應混合物濃縮，並裝填至ISCO分離管柱上，且以5% MeOH/(1/1 EtOAc/己烷)溶離，而得2-(6-氨基-吡啶-3-基)-丙-2-醇，為固體(635毫克，產率95%)。

實例36.



於經火焰乾燥過之密封管件反應小玻瓶中，使2-(6-氨基-吡啶-3-基)-丙-2-醇(530毫克，3.484毫莫耳)溶於無水二氧陸圜(13毫升)中。接著添加3,5-二溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(1.022克，3.83毫莫耳)、Cs_2CO_3(3.4克，10.45毫莫耳)及黃磷(Xantphos) (0.2克，0.3482毫莫耳)。使氬起泡經過，歷經15分鐘，然後添加$Pd(OAc)_2$(39毫克，0.1742毫莫耳)。將管件密封，並加熱至120℃。使反應物在該溫度下保持6小時。接著，將反應物以EtOAc (10毫升)稀釋，且經過矽藻土過濾。將濾餅以EtOAc (3X10毫升)洗滌。使合併之濾液濃縮，並於ISCO分離管柱上純化，使用1/1 EtOAc/己烷中之5-10% MeOH，而得5-溴基-3-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(710毫克，產率60%)，為綠色固體。

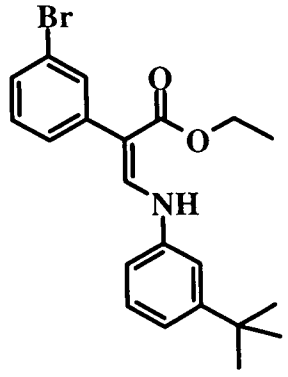
實例37.



於微波反應小玻瓶中，添加正-丁醇(2.5毫升)與水(0.5毫升)中之5-溴基-3-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(68.4毫克，0.2024毫莫耳)與二羥基硼烷酯(100毫克，0.2024毫莫耳)，伴隨著K_3PO_4(86毫克，0.4048毫克)、xphos (9.6毫克，0.02024毫莫耳)。使氬起泡經過，歷經15分鐘，然後添加$Pd(dba)_2$(6毫克，0.01012毫莫耳)。密封管件，並將反應物加熱至100℃。使反應物在該溫度下保持2小時。LCMS顯示偶合反應已完成，且形成最後產物與其醋酸鹽之混合物。將紅色反應混合物以MeOH (5毫升)稀釋。添加LiOH單水合物(84毫克，10當量)在1毫升水中之溶液，並將反應物於室溫下攪拌3小時。LCMS顯示醋酸鹽之水解作用已完成。接著，經由迴轉式蒸發移除MeOH。然後，將殘留物以水(10毫升)稀釋，且以二氯甲烷(3 X 10毫升)萃取。使合併之有機相濃縮，及在矽膠管柱上純化，使用1/1 EtOAc/己烷中之5-10% MeOH，獲得產物60毫克。自EtOiPr與己烷再結晶，獲得6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-

{5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮，為淡褐色結晶40毫克。熔點：200.0-205.0℃。MS (E-噴霧)：584 (M+1)；^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 1.4 (s, 9H, t-Bu), 1.55 (s, 6H, 2Me), 3.7 (s, 3H, N-CH_3), 4.4 (d, 2H, O-CH_2), 6.8 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 4H), 7.9 (br, 1H, NH), 8.3 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.7 (d, 1H)。

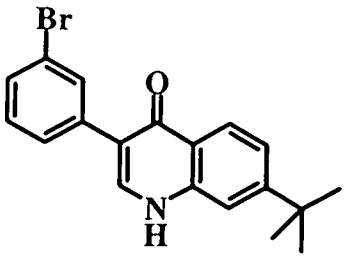
實例 **38.** 2-(3-溴苯基)-3-(3-第三-丁基-苯基氨基)-丙烯酸乙酯



使(3-溴苯基)-醋酸苄基酯(1克，4.12毫莫耳)溶於甲酸乙酯(8毫升，99毫莫耳)中。添加氫化鈉(60%，660毫克，16.5毫莫耳)。於攪拌過夜後，以2M HCl水溶液使其淬滅。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以水洗滌，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。

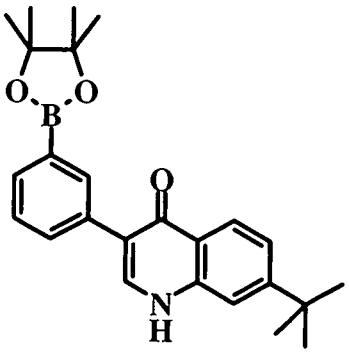
將此物質(0.65克)與3-第三-丁基-苯胺(0.37毫升，2.48毫莫耳)在1毫升乙醇中攪拌18小時。使其在真空中濃縮，並藉急驟式層析純化(梯度溶離5至20%醋酸乙酯/己烷)，而產生2-(3-溴苯基)-3-(3-第三-丁基-苯基氨基)-丙烯酸乙酯(0.5毫克)。MS (ESI) 402 $(M+H)^+$。

實例 **39.** 3-(3-溴苯基)-7-第三-丁基-1H-喹啉-4-酮



於2-(3-溴苯基)-3-(3-第三-丁基-苯基氨基)-丙烯酸乙酯(151毫克，0.388毫莫耳)中，添加10克多磷酸。將所形成之混合物在140℃下加熱90分鐘。添加80毫升水。將混合物攪拌40分鐘。過濾所形成之沉澱物，以水洗滌，並風乾3天，而產生3-(3-溴苯基)-7-第三-丁基-1H-喹啉-4-酮(123毫克，0.345毫莫耳)。MS (ESI) 356 $(M+H)^+$。

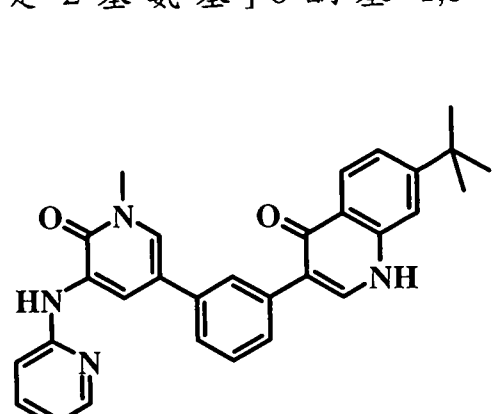
實例40. 7-第三-丁基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苯基]-1H-喹啉-4-酮



使3-(3-溴苯基)-7-第三-丁基-1H-喹啉-4-酮(119毫克，0.334毫莫耳)、雙(品吶可基)二-硼(102毫克，0.401毫莫耳)及醋酸鉀(98毫克，1.0毫莫耳)與2毫升DMSO一起沉積於密封容器中。使氬起泡經過混合物，歷經1分鐘。添加與二氯甲烷之[1,1'-雙(二-苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(8.0毫克，0.0098毫莫耳)。使氬起泡經過混合物，歷經一分鐘，並將蓋子緊密地密封。將所形成之混合物在80℃下加熱18小時，然後於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋

酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離25至50%醋酸乙酯/己烷)，而產生7-第三-丁基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苯基]-1H-喹啉-4-酮(77毫克，0.19毫莫耳)。MS (ESI) 404.1 $(M+H)^+$。

實例41. 化合物II-1之製備：7-第三-丁基-3-(3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-1H-喹啉-4-酮

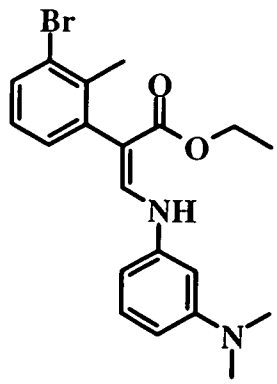


II-1

將5-溴基-1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮(19毫克，0.050毫莫耳)、7-第三-丁基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苯基]-1H-喹啉-4-酮(20毫克，0.05毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(6.0毫克，0.0052毫莫耳)及碳酸鈉(16毫克，0.15毫莫耳)在2毫升1,2-二甲氧基乙烷與1毫升水中之溶液，於170℃下微波12.5分鐘。使所形成之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉製備型TLC純化(5%甲醇/二氯甲烷)，而產生7-第三-丁基-3-(3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡

啶-3-基}-苯基)-1H-喹啉-4-酮(5.7毫克，0.0085毫莫耳)。MS (ESI) 590.1 $(M+H)^+$。

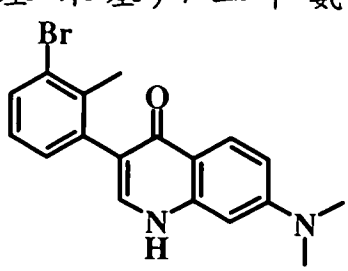
實例42. 2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-3-(3-二甲氨基-苯基氨基)-丙烯酸乙酯



使(3-溴基-2-甲基-苯基)-醋酸苄基酯(421毫克，1.32毫莫耳)溶於甲酸乙酯(2.5毫升，31毫莫耳)中。添加氫化鈉(95%，67毫克，2.6毫莫耳)。於攪拌30分鐘後，以1M HCl水溶液使其淬滅。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以水洗滌，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。

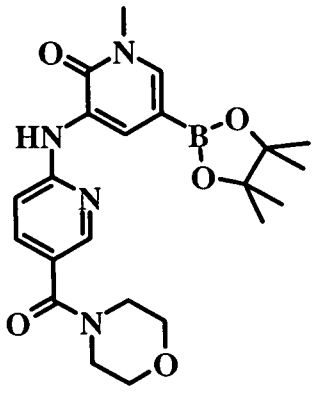
將一部份此物質與N,N-二甲基-苯-1,3-二胺(96毫克，0.70毫莫耳)在1毫升乙醇中攪拌18小時。使其在真空中濃縮，並藉急驟式層析純化(梯度溶離5至20%醋酸乙酯/己烷)，而產生2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-3-(3-二甲氨基-苯基氨基)-丙烯酸乙酯(164毫克，0.407毫莫耳)。MS (ESI) 405.0 $(M+H)^+$。

實例43. 3-(3-溴基-2-甲基-苯基)-7-二甲氨基-1H-喹啉-4-酮



於2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-3-(3-二甲氨基-苯基氨基)-丙烯酸乙酯(100毫克，0.248毫莫耳)中，添加4克多磷酸。將其在140℃下攪拌10分鐘。添加50毫升水，並將混合物攪拌。過濾所形成之沉澱物，且以水洗滌。將濾液以10%甲醇/二氯甲烷溶液萃取。使有機層以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。將所形成之殘留物與沉澱物合併，且藉急驟式層析純化(梯度溶離2至5%甲醇/二氯甲烷)，而產生3-(3-溴基-2-甲基-苯基)-7-二甲氨基-1H-喹啉-4-酮(22毫克，0.062毫莫耳)。MS (ESI) 357.0 $(M+H)^+$。

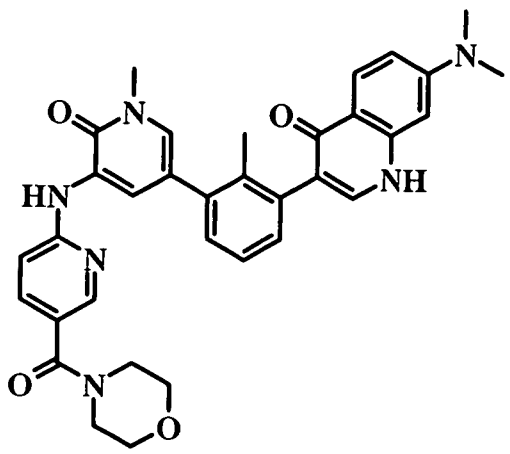
實例44. 1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮



使5-溴基-1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮(1.00克，2.55毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(1.94克，7.64毫莫耳)、醋酸鉀(750毫克，7.64毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(121毫克，0.254毫莫耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(73毫克，0.13毫莫耳)溶於15毫升經脫氣之1,4-二氧陸圜中。將容器之頭部空間抽氣，並以氬回填5次。將其在110℃下加熱3小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水

硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化（梯度溶離2至8%甲醇/二氯甲烷），而產生1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(0.798克，1.81毫莫耳)。MS (ESI) 441.2 $(M+H)^+$。

實例45.化合物II-2之製備：7-二甲氨基-3-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-1H-喹啉-4-酮

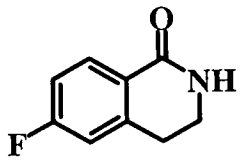


II-2

於甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二-氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(27毫克，0.062毫莫耳)、3-(3-溴基-2-甲基-苯基)-7-二-甲氨基-1H-喹啉-4-酮(22毫克，0.062毫莫耳)、磷酸鉀(26毫克，0.12毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(1.7毫克，0.0036毫莫耳)及雙-(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(1.0毫克，0.0018毫莫耳)中，添加4毫升經脫氣之1:3水/正-丁醇，將容器之頭部空間抽氣，並以氬回填4次。將其在100℃下加熱1小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉製備型

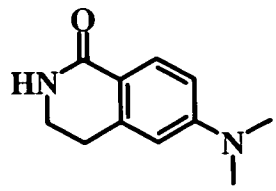
TLC 純化 (5% 甲醇 / 二氯甲烷)，而產生 7-二-甲氨基 -3-(2-甲基 -3-{1-甲基 -5-[5-(嗎福啉 -4-羰基)-吡啶 -2-基氨基]-6-酮基 -1,6-二氫 -吡啶 -3-基 }- 苯基)-1H- 喹啉 -4- 酮 (14 毫克，0.024 毫莫耳)。MS (ESI) 591.1 $(M+H)^+$。

實例 **46.** 6-氟基 -3,4-二氫 -2H-異喹啉 -1- 酮



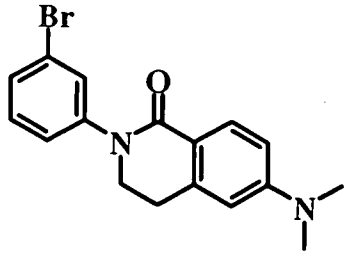
在環境溫度下，於三光氣 (0.85 克，2.9 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之溶液內，添加 3-氟基乙氧苯基胺 (1 克，7.2 毫莫耳) 在 DCM (5 毫升) 中之溶液，接著逐滴添加 TEA (1.4 克，14.4 毫莫耳)。將所形成之溶液攪拌 2 小時，然後經過矽藻土墊過濾，並以 DCM 洗滌。接著，於 0℃ 下，將濾液添加至 $AlCl_3$ (3.8 克，28.8 毫莫耳) 在 DCM (25 毫升) 中之懸浮液內。使所形成之溶液溫熱至室溫，且攪拌 16 小時。藉由水 (15 毫升)，然後以 10% HCl (5 毫升) 使反應淬滅。藉由相分離收集有機層，並以 DCM 萃取水層。將合併之 DCM 層以飽和碳酸氫鈉溶液與鹽水溶液洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化 (50% 醋酸乙酯 / 己烷)，而得 6-氟基 -3,4-二氫 -2H-異喹啉 -1- 酮 (0.75 克，63% 產率)。MS (ESI) 166.1 $(M+H)^+$。

實例 **47.** 6-二甲氨基 -3,4-二氫 -2H-異喹啉 -1- 酮



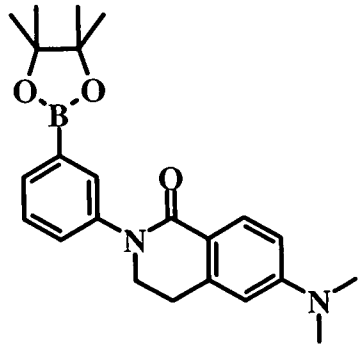
使6-氟基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(1.56克，9.45毫莫耳)與25毫升在乙醇中之33%二甲胺一起沉積於密封容器中。將其在150℃下加熱7小時。使所形成之溶液於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(以醋酸乙酯溶離)，而產生6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(787毫克，4.14毫莫耳)。MS (ESI) 191.1 $(M+H)^+$。

實例**48.** 2-(3-溴苯基)-6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



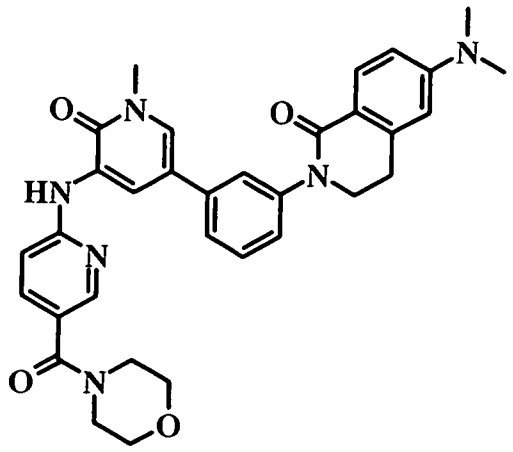
使6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(762毫克，4.01毫莫耳)、碘化亞銅(153毫克，0.802毫莫耳)及碳酸鉀(554毫克，4.01毫莫耳)沉積於密封型容器中。添加6毫升DMSO與1,3-二溴苯(1.89克，8.01毫莫耳)。使氬起泡經過混合物，歷經2分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在150℃下加熱24小時。添加碘化亞銅(153毫克，0.802毫莫耳)，且將混合物於150℃下再加熱24小時。將其以二氯甲烷稀釋，並經過矽藻土墊過濾。使濾液於二氯甲烷與5%氫氧化銨水溶液之間作分液處理。使二氯甲烷層以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離25至100%醋酸乙酯/己烷)，而產生2-(3-溴苯基)-6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(939毫克，2.72毫莫耳)。MS (ESI) 345.0 $(M+H)^+$。

實例 49. 6-二甲氨基-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



使 2-(3-溴苯基)-6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 (163 毫克，0.472 毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼 (144 毫克，0.567 毫莫耳) 及醋酸鉀 (138 毫克，1.42 毫莫耳) 與 2 毫升 DMSO 一起沉積於密封容器中。使氬起泡經過混合物，歷經 1 分鐘。添加與二氯甲烷之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀 (II) 複合物 (12 毫克，0.015 毫莫耳)。使氬繼續氣泡經過混合物，歷經另外一分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在 80℃ 下加熱 18 小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化 (30% 醋酸乙酯 / 己烷)，而產生 6-二甲氨基-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 (137 毫克，0.349 毫莫耳)。MS (ESI) 393.2 $(M+H)^+$。

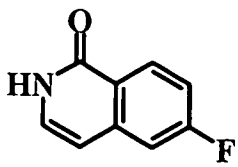
實例 50. 化合物 I-1* 之製備： 6-二甲氨基-2-(3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



I-1*

將2毫升1,2-二甲氧基乙烷與1毫升水中之5-溴基-1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮(67毫克，0.17毫莫耳)、6-二甲氨基-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(67毫克，0.17毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(20毫克，0.017毫莫耳)及碳酸鈉(54毫克，0.51毫莫耳)在微波中加熱至170℃，歷經12.5分鐘。使所形成之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離2至5%甲醇/二氯甲烷)，而產生6-二甲氨基-2-(3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(40毫克，0.069毫莫耳)。MS (ESI) 579.2 $(M+H)^+$。

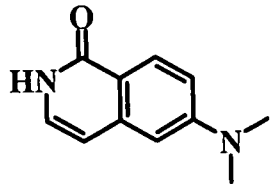
實例51. 6-氟基-2H-異喹啉-1-酮



使6-氟基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(149毫克，0.903毫莫耳)溶於3毫升1,4-二氧陸圜中。使氬起泡經過此溶液，歷經1分鐘，並添加2,3-二氯-5,6-二氰基-對-苯醌(205毫克，0.903毫

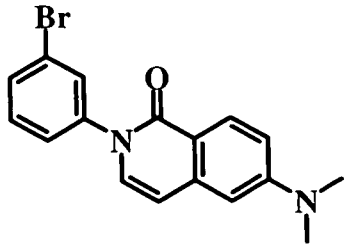
莫耳)。將其在100℃下加熱24小時。使所形成之混合物於醋酸乙酯與1M氫氧化鈉水溶液之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(50%醋酸乙酯/己烷)，而產生6-氟基-2H-異喹啉-1-酮(54毫克，0.33毫莫耳)。MS (ESI) 164.1 $(M+H)^+$。

實例**52.** 6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮



使6-氟基-2H-異喹啉-1-酮(54毫克，0.33毫莫耳)與5毫升在乙醇中之33%二甲胺一起沉積於密封管中。將其在150℃下加熱3.5小時。使其在真空中濃縮，並藉急驟式層析純化(梯度溶離50至100%醋酸乙酯/己烷)，而產生6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮(39毫克，0.21毫莫耳)。MS (ESI) 189.1 $(M+H)^+$。

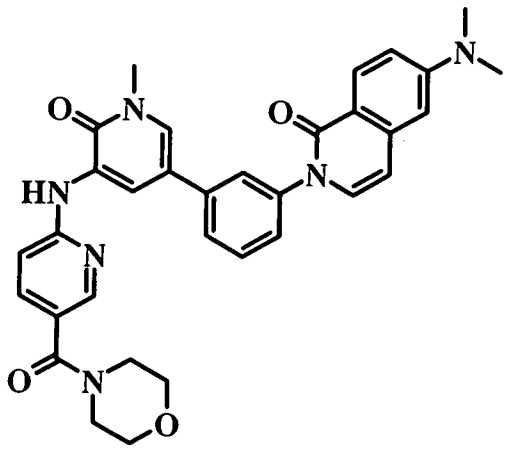
實例**53.** 2-(3-溴苯基)-6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮



使6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮(39毫克，0.21毫莫耳)、碘化亞銅(8.0毫克，0.041毫莫耳)及碳酸鉀(29毫克，0.21毫莫耳)沉積於密封容器中。添加3毫升DMSO與1,3-二溴苯(98毫克，0.42毫莫耳)。使氬起泡經過混合物，歷經2分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在150℃下加熱5小時。使所形

成之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(25%醋酸乙酯/己烷)，而產生2-(3-溴苯基)-6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮(45毫克，0.13毫莫耳)。MS (ESI) 345.0 $(M+H)^+$。

實例54.化合物III-1之製備：6-二甲氨基-2-(3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮

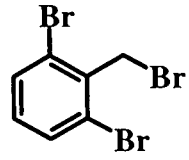


III-1

於1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(58毫克，0.13毫莫耳)、2-(3-溴苯基)-6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮(45毫克，0.13毫莫耳)、磷酸鉀(56毫克，0.26毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(3.7毫克，0.0078毫莫耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0) (2.2毫克，0.0038毫莫耳)中，添加4毫升經脫氣之1:3水/正-丁醇。將容器之頭部空間抽氣，並以氬回填4次。將其在100℃下加熱2小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉製備型TLC純化

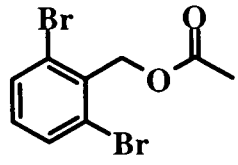
(5% 甲醇/二氯甲烷)，而產生6-二甲氨基-2-(3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮(45毫克，0.078毫莫耳)。MS (ESI) 577.1 $(M+H)^+$。

實例 **55.** 1,3-二溴基-2-溴基甲基-苯



使2,6-二溴甲苯(2.50克，10.0毫莫耳)溶於20毫升四氯化碳中。添加N-溴基琥珀醯亞胺(1.87克，10.5毫莫耳)，接著為過氧化二苯甲醯(73毫克，0.30毫莫耳)。將所形成之混合物於回流下加熱90分鐘。添加50毫升石油醚。將其過濾，並在真空中濃縮，而產生1,3-二溴基-2-溴基甲基-苯(3.52克，10.7毫莫耳)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.83 (s, 3H), 7.02 (t, J=8 Hz, 1H) 及 7.55 (d, J=8 Hz, 2H)。

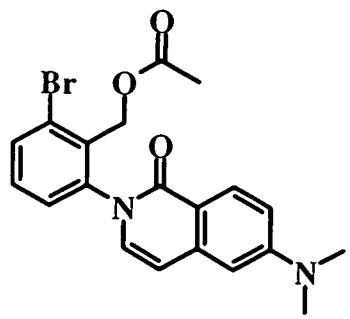
實例 **56.** 醋酸2,6-二溴-苄基酯



於1,3-二溴基-2-溴基甲基-苯(3.35克，10.2毫莫耳)中，添加醋酸鉀(4.00克，40.8毫莫耳)與25毫升N,N-二甲基甲醯胺。將其在70℃下加熱20分鐘。使所形成之混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將醋酸乙酯層以水洗滌，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離0至5%醋酸乙酯己烷)，而產生醋酸2,6-二溴-苄基酯(1.92克，6.23毫莫耳)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$)

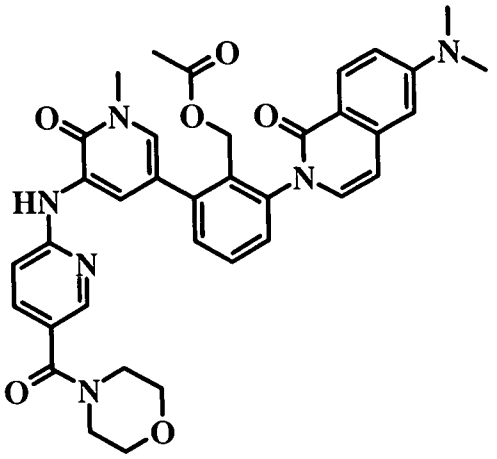
δ 2.12 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.08 (t, J=8 Hz, 1H) 及 7.58 (d, J=8 Hz, 2H) 。

實例 57. 醋酸 2-溴基 -6-(6-二甲氨基 -1-酮基 -1H-異喹啉 -2-基)-苄基酯



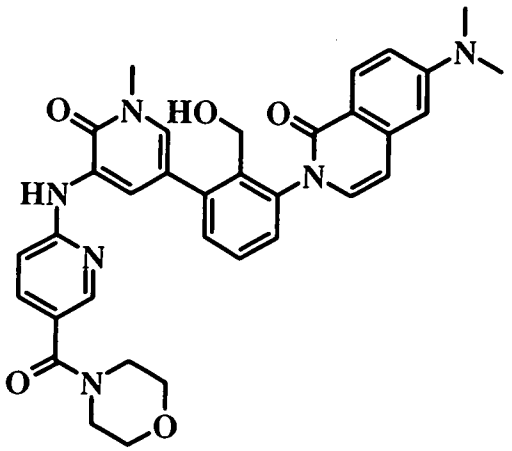
使 6-二甲氨基 -2H-異喹啉 -1-酮 (50 毫克，0.27 毫莫耳)、醋酸 2,6-二溴 -苄基酯 (164 毫克，532 毫莫耳)、碘化亞銅 (10 毫克，0.053 毫莫耳) 及碳酸鉀 (37 毫克，0.27 毫莫耳) 沉積於密封容器中。添加 3 毫升 DMSO。使氬起泡經過混合物，歷經 2 分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在 150℃ 下加熱 5 小時。使所形成之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化 (梯度溶離 30 至 40% 醋酸乙酯 / 己烷)，而產生醋酸 2-溴基 -6-(6-二甲氨基 -1-酮基 -1H-異喹啉 -2-基)-苄基酯 (48 毫克，0.12 毫莫耳)。MS (ESI) 417.0 $(M+H)^+$。

實例 58. 醋酸 2-(6-二甲氨基 -1-酮基 -1H-異喹啉 -2-基)-6-{1-甲基 -5-[5-(嗎福啉 -4-羰基)-吡啶 -2-基氨基]-6-酮基 -1,6-二氫 -吡啶 -3-基 }-苄基酯



於1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(43毫克，0.097毫莫耳)、醋酸2-溴基-6-(6-二甲氨基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯(40毫克，0.097毫莫耳)、磷酸鉀(41毫克，0.19毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(2.7毫克，0.0057毫莫耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(1.6毫克，0.0028毫莫耳)中，添加4毫升經脫氣之1:3水/正-丁醇。將容器之頭部空間抽氣，並以氬回填4次。將其在100℃下加熱110分鐘。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離2至5%甲醇/二氯甲烷)，而產生醋酸2-(6-二甲氨基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苄基酯(33毫克，0.051毫莫耳)。MS (ESI) 649.2 $(M+H)^+$。

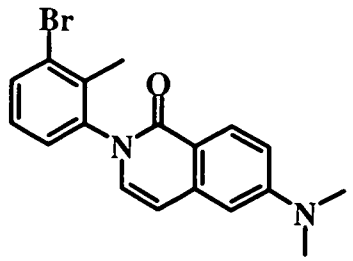
實例59. 化合物III-3之製備：6-二甲氨基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮



III-3

於2毫升四氫呋喃、1毫升甲醇及1毫升水中之醋酸2-(6-二甲氨基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苄基酯(29毫克，0.045毫莫耳)內，添加1M氫氧化鋰水溶液(0.13毫升，0.13毫莫耳)。於攪拌18小時後，使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉製備型TLC純化(5%甲醇/二氯甲烷)，而產生6-二甲氨基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮(20毫克，0.033毫莫耳)。MS (ESI) 607.2 $(M+H)^+$。

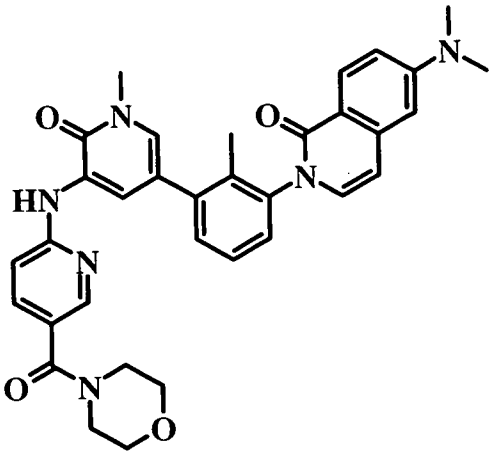
實例60. 2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮



使6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮(50毫克，0.27毫莫耳)、碘化亞銅(10毫克，0.053毫莫耳)及碳酸鉀(37毫克，0.27毫莫

耳)沉積於密封容器中。添加3毫升DMSO與2,6-二溴甲苯(133毫克，0.532毫莫耳)。使氬起泡經過混合物，歷經2分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在150℃下加熱5小時。使所形成之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(30%醋酸乙酯/己烷)，而產生2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮(43毫克，0.12毫莫耳)。MS (ESI) 357 $(M+H)^+$。

實例61.化合物III-2之製備：6-二甲氨基-2-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮

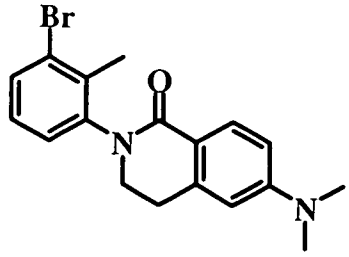


III-2

於1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(69毫克，0.16毫莫耳)、2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮(36毫克，0.10毫莫耳)、磷酸鉀(43毫克，0.20毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(2.9毫克，0.0061毫莫耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(1.7毫克，0.0030毫莫耳)中，添加4毫升經脫氣之1:3水/正-丁醇。將容器之頭部空間抽

氣，並以氬回填4次。將其在100℃下加熱110分鐘。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離2至10%甲醇/二氯甲烷)，而產生6-二甲氨基-2-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮(46毫克，0.078毫莫耳)。MS (ESI) 591.1 $(M+H)^+$。

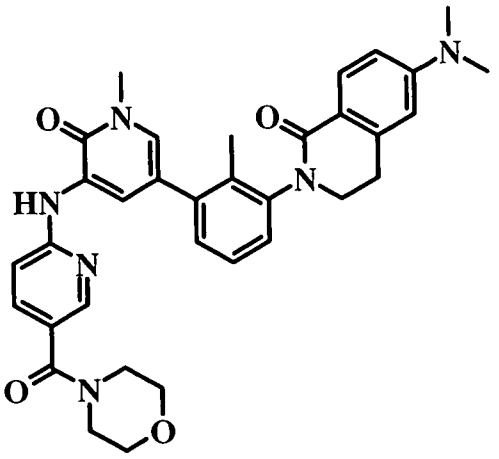
實例62. 2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



使6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(150毫克，0.789毫莫耳)、碘化亞銅(30毫克，0.16毫莫耳)及碳酸鉀(109毫克，0.789毫莫耳)沉積於密封容器中。添加3毫升DMSO與2,6-二溴甲苯(395毫克，1.58毫莫耳)。使氬起泡經過混合物，歷經2分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在150℃下加熱24小時。添加碘化亞銅(30毫克，0.16毫莫耳)，且將混合物於150℃下再加熱24小時。將其以二氯甲烷稀釋，並經過矽藻土墊過濾。使濾液於二氯甲烷與5%氫氧化銨水溶液之間作分液處理。以鹽水洗滌二氯甲烷層。將合併之水層以二氯甲烷洗滌。使合併之二氯甲烷層以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離25至

50%醋酸乙酯/己烷），而產生2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(181毫克，0.504毫莫耳)。MS (ESI) 361.1 $(M+H)^+$。

實例63.化合物I-3*之製備：6-二甲氨基-2-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

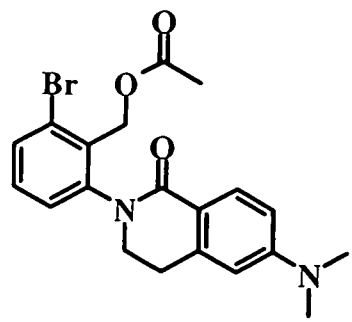


I-3*

於1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(77毫克，0.18毫莫耳)、2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(63毫克，0.18毫莫耳)、磷酸鉀(74毫克，0.35毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(5.0毫克，0.010毫莫耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(3.0毫克，0.0052毫莫耳)中，添加4毫升經脫氣之1:3水/正-丁醇。將容器之頭部空間抽氣，並以氬回填4次。將其在100℃下加熱110分鐘。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離2至5%甲醇/二氯甲烷)，而產生6-二甲氨基-2-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基

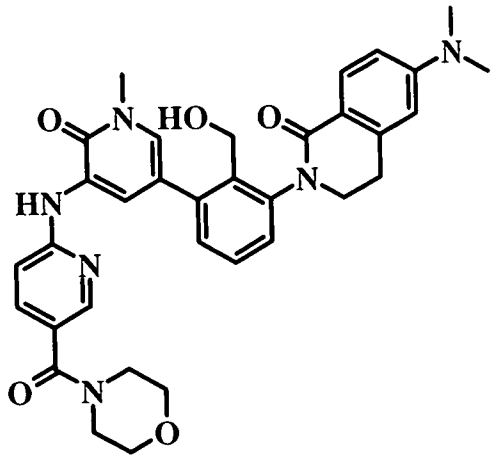
氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(33毫克，0.056毫莫耳)。MS (ESI) 593.3 $(M+H)^+$。

實例64. 醋酸2-溴基-6-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯



使6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(150毫克，0.789毫莫耳)、醋酸2,6-二溴-苄基酯(487毫克，1.58毫莫耳)、碘化亞銅(30毫克，0.16毫莫耳)及碳酸鉀(109毫克，0.789毫莫耳)沉積於密封容器中。添加3毫升DMSO。使氬起泡經過混合物，歷經2分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在150℃下加熱24小時。添加碘化亞銅(30毫克，0.16毫莫耳)，且將混合物於150℃下再加熱24小時。將其以二氯甲烷稀釋，並經過矽藻土墊過濾。使濾液於二氯甲烷與5%氫氧化銨水溶液之間作分液處理。使二氯甲烷層以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離25至50%醋酸乙酯/己烷)，而產生醋酸2-溴基-6-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯(93毫克，0.22毫莫耳)。MS (ESI) 417.1 $(M+H)^+$。

實例65. 化合物I-2*之製備： 6-二甲氨基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

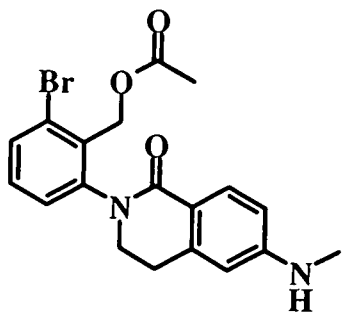


I-2*

於1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(60毫克，0.14毫莫耳)、醋酸2-溴基-6-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯(46毫克，0.11毫莫耳)、磷酸鉀(47毫克，0.22毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(3.1毫克，0.0065毫莫耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(1.9毫克，0033毫莫耳)中，添加4毫升經脫氣之1:3水/正-丁醇。將容器之頭部空間抽氣，並以氬回填4次。將其在100℃下加熱110分鐘。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使其溶於2毫升四氫呋喃、1毫升甲醇及1毫升水中。添加1M氫氧化鋰水溶液(0.33毫升，0.33毫莫耳)。在攪拌18小時後，使所形成之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離2至5%甲醇/二氯甲烷)，而產生6-二甲氨基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(36毫克，0.059毫莫耳)。

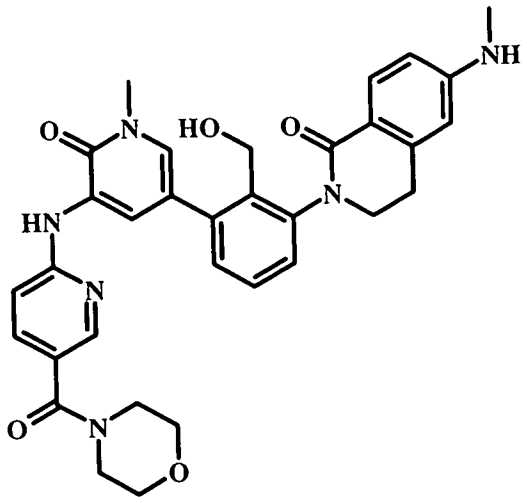
MS (ESI) 609.1 $(M+H)^+$ 。

實例 66. 醋酸 2-溴基 -6-(6-甲氨基 -1-酮基 -3,4-二氫 -1H-異喹啉 -2-基)-苄基酯



於醋酸 2-溴基 -6-(6-二甲氨基 -1-酮基 -3,4-二氫 -1H-異喹啉 -2-基)-苄基酯 (224 毫克，0.482 毫莫耳) 在 5 毫升 1,4-二氧陸圜中之溶液內，添加 2,3-二氯 -5,6-二氰基 -對 -苯醌 (109 毫克，0.48 毫莫耳)。於攪拌 4 小時後，使其在醋酸乙酯與 1M NaOH 水溶液之間作分液處理。將有機層以水洗滌，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化 (梯度溶離 40 至 50% 醋酸乙酯 / 己烷)，而產生醋酸 2-溴基 -6-(6-甲氨基 -1-酮基 -3,4-二氫 -1H-異喹啉 -2-基)-苄基酯 (93 毫克，0.23 毫莫耳)。MS (ESI) 404.8 $(M+H)^+$ 。

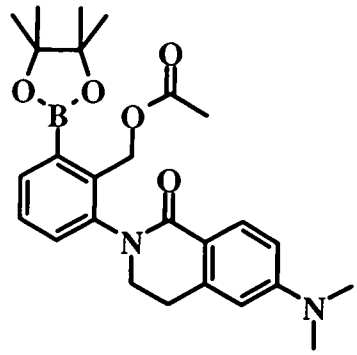
實例 67. 2-(2-羥甲基 -3-{1-甲基 -5-[5-(嗎福啉 -4-羰基)-吡啶 -2-基氨基]-6-酮基 -1,6-二氫 -吡啶 -3-基 }-苯基)-6-甲氨基 -3,4-二氫 -2H-異喹啉 -1-酮



於1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(96毫克，0.22毫莫耳)、醋酸2-溴基-6-(6-甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯(88毫克，0.22毫莫耳)、磷酸鉀(46毫克，0.22毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(6.2毫克，0.013毫莫耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(3.7毫克，0064毫莫耳)中，添加4毫升經脫氣之1:3水/正-丁醇。將容器之頭部空間抽氣，並以氬回填4次。將其在100℃下加熱2小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使其溶於2毫升四氫呋喃、1毫升甲醇及1毫升水中。添加1M氫氧化鋰水溶液(0.65毫升，0.65毫莫耳)。在攪拌18小時後，使所形成之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉製備型TLC純化(5%甲醇/二氯甲烷)，而產生2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-甲氨基-3,4-二氫-2H-

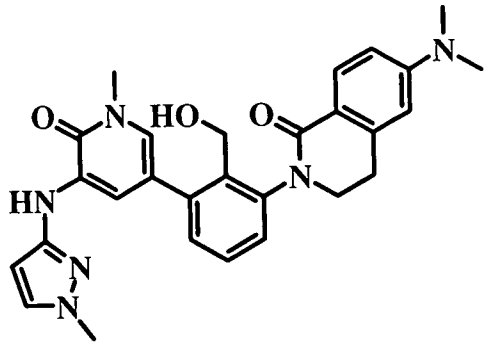
異喹啉-1-酮(43毫克，0.072毫莫耳)。MS (ESI) 595 $(M+H)^+$。

實例68. 醋酸2-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯



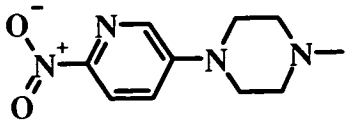
於醋酸2-溴基-6-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯(422毫克，1.01毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(308毫克，1.21毫莫耳)及醋酸鉀(298毫克，3.03毫莫耳)中，在密封管中，添加5毫升二甲亞碸。使氬起泡經過此混合物，歷經3分鐘。添加與二氯甲烷之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(25毫克，0.030毫莫耳)。使氬繼續氣泡經過混合物，歷經另外一分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在80℃下加熱18小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離30至50%醋酸乙酯/己烷)，而產生醋酸2-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯(251毫克，0.541毫莫耳)。MS (ESI) 487.2 $(M+Na)^+$。

實例69. 6-二甲氨基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



使5-溴基-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-1H-吡啶-2-酮(35毫克，0.13毫莫耳)、醋酸2-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯(58毫克，0.13毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(14毫克，0.012毫莫耳)及碳酸鈉(40毫克，0.38毫莫耳)溶於2毫升1,2-二甲氧基乙烷與1毫升水中。將其在120℃下微波30分鐘。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使其溶於3毫升四氫呋喃、1.5毫升甲醇及1.5毫升水中。添加1M氫氧化鋰水溶液(0.38毫升，0.38毫莫耳)。將其攪拌3小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉製備型TLC純化(5%甲醇/二氯甲烷)，而產生6-二甲氨基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(39毫克，0.078毫莫耳)。MS (ESI) 499.2 $(M+H)^+$。

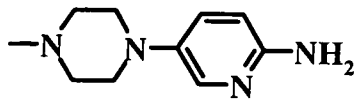
實例70. 1-甲基-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-六氫吡啡



於10毫升二甲亞碸中之5-溴基-2-硝基-吡啶(2.00克，9.85

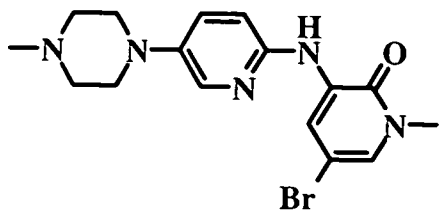
毫莫耳)內，添加碳酸鉀(2.72克，19.7毫莫耳)、1-甲基六氫吡咔(1.64毫升，14.8毫莫耳)及碘化四丁基銨(36毫克，0.097毫莫耳)，並在120℃下加熱18小時。以1M HCl水溶液使混合物呈酸性，且於二氯甲烷與水之間作分液處理。以2M碳酸鈉水溶液使水層呈鹼性，並以二氯甲烷萃取。使有機層以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及以水研製，而產生1-甲基-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-六氫吡咔(1.82克，8.19毫莫耳)。MS (ESI) 223.1 $(M+H)^+$。

實例71. 5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基胺



將1-甲基-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-六氫吡咔(1.748克，7.865毫莫耳)與175毫克10%鈀/碳在30毫升甲醇中，於氫氣層下一起攪拌5小時。將其過濾，並在真空中濃縮，而產生5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基胺(1.485克，7.724毫莫耳)。MS (ESI) 193.1 $(M+H)^+$。

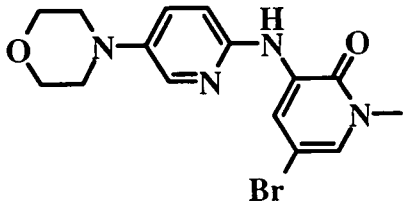
實例72. 5-溴基-1-甲基-3-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮



於5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基胺(1.06克，5.53毫莫耳)、3,5-二溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(1.23克，4.61毫莫耳)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(400毫克，0.691毫莫耳)及碳酸銫(4.50克，13.8毫莫耳)中，添加45毫升1,4-二

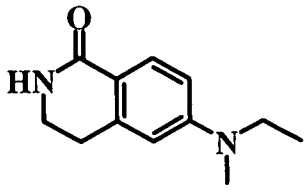
氧陸圜與參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (422毫克，0.461毫莫耳)。將其在氬氣下於120℃油浴中加熱6小時。使其在醋酸乙酯與稀碳酸氫鈉水溶液之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(以2至5%甲醇/二氯甲烷梯度溶離)，而產生5-溴基-1-甲基-3-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮(484毫克，1.28毫莫耳)。MS (ESI) 380.0 $(M+H)^+$。

實例73. 5-溴基-1-甲基-3-(5-嗎福啉-4-基-吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-2-酮



此化合物係類似5-溴基-1-甲基-3-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮製成。MS (ESI) 365.0 $(M+H)^+$。

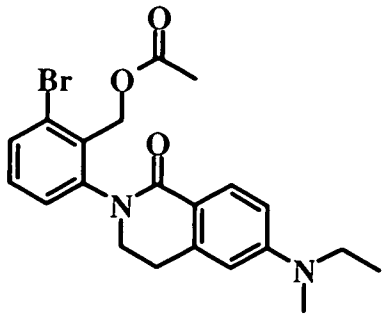
實例74. 6-(乙基-甲基-氨基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



使6-氟基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(2.00克，12.1毫莫耳)與N-乙基甲胺(4.0毫升，47毫莫耳)一起沉積於密封管中。將其在150℃下加熱24小時。使其在真空中濃縮，並藉急驟式層析純化(以醋酸乙酯溶離)，而產生6-(乙基-甲基-氨基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(2.10克，10.3毫莫耳)。MS (ESI) 205.1

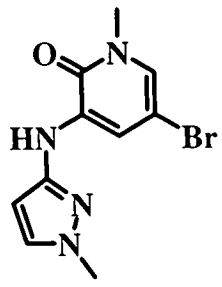
$(M+H)^+$。

實例 75. 醋酸 2-溴基-6-[6-(乙基-甲基-氨基)-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-苄基酯



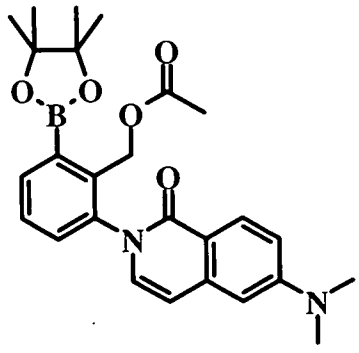
使 6-(乙基-甲基-氨基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 (2.07 克，10.1 毫莫耳)、醋酸 2,6-二溴-苄基酯 (6.25 克，20.3 毫莫耳)、碘化亞銅 (386 毫克，2.03 毫莫耳) 及碳酸鉀 (1.40,10.1 毫莫耳) 沉積於密封容器中。添加 30 毫升 DMSO。使氬起泡經過混合物，歷經 3 分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在 150℃ 下加熱 24 小時。添加碘化亞銅 (386 毫克，2.03 毫莫耳)，且將混合物於 150℃ 下再加熱 24 小時。將其以 300 毫升醋酸乙酯與 300 毫升水稀釋。在攪拌 20 分鐘後，使其經過矽藻土墊過濾。分離液層。使醋酸乙酯層以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化 (梯度溶離 25 至 50% 醋酸乙酯 / 己烷)，而產生醋酸 2-溴基-6-[6-(乙基-甲基-氨基)-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-苄基酯 (1.21 克，2.81 毫莫耳)。MS (ESI) 433.0 $(M+H)^+$。

實例 76. 5-溴基-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-1H-吡啶-2-酮



使3,5-二溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(469毫克，1.76毫莫耳)、1-甲基-1H-吡唑-3-基胺(205毫克，2.11毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(80毫克，0.087毫莫耳)、2,2'-雙(二苯基膦基-1,1'-聯萘(82毫克，0.13毫莫耳)及碳酸銫(801毫克，2.46毫莫耳)與10毫升甲苯一起沉積於密封小玻瓶中。將其在130℃下加熱18小時。將所形成之混合物倒入50毫升水中。將其以醋酸乙酯萃取。以鹽水洗滌醋酸乙酯層，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(以醋酸乙酯/己烷溶離)，而產生5-溴基-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-1H-吡啶-2-酮(271毫克，0.957毫莫耳)。MS (ESI) 284.9 $(M+H)^+$。

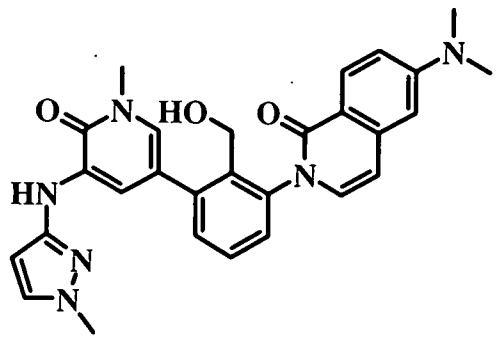
實例77. 醋酸2-(6-二甲氨基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯



於醋酸2-溴基-6-(6-二甲氨基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯(420毫克，1.01毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(308毫克，

1.21 毫莫耳)及醋酸鉀(298 毫克，3.03 毫莫耳)中，在密封管中，添加5毫升二甲亞碸。使氬起泡經過此混合物，歷經3分鐘。添加與二氯甲烷之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(25 毫克，0.030 毫莫耳)。使氬繼續氣泡經過混合物，歷經另外一分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在80℃下加熱18小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離25至50%醋酸乙酯/己烷)，而產生醋酸2-(6-二甲氨基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯(183 毫克，0.396 毫莫耳)。MS (ESI) 463.1 $(M+H)^+$。

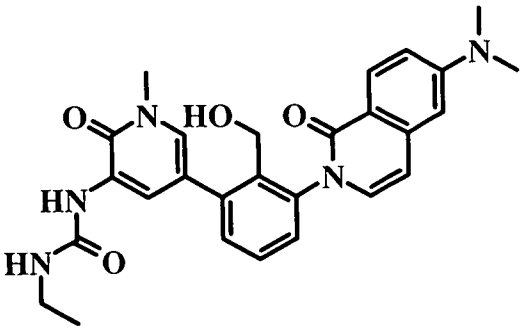
實例78. 6-二甲氨基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮



使5-溴基-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-1H-吡啶-2-酮(47 毫克，0.17 毫莫耳)、醋酸2-(6-二甲氨基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯(77 毫克，0.17 毫莫耳)、肆(三苯膦)-鈀(0) (19 毫克，0.016 毫莫耳)及碳酸鈉(53 毫克，0.50 毫莫耳)溶於2毫升1,2-二甲氧基乙烷與1毫升水中。將其在120℃下微波30分鐘。使其在醋酸

乙酯與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使其溶於3毫升四氫呋喃、1.5毫升甲醇及1.5毫升水中。添加1M氫氧化鋰水溶液(0.5毫升，0.5毫莫耳)。將其攪拌3小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉製備型TLC純化(以5%甲醇/二氯甲烷溶離)，而產生6-二甲氨基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮(37毫克，0.075毫莫耳)。MS (ESI) 497.1 $(M+H)^+$。

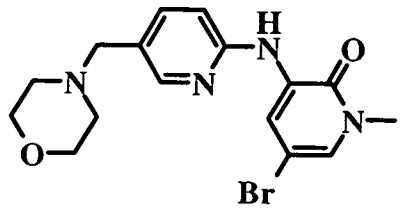
實例79. 1-{5-[3-(6-二甲氨基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基}-3-乙基-脲



於1-乙基-3-[1-甲基-2-酮基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1,2-二氫-吡啶-3-基]-脲(50毫克，0.16毫莫耳)、醋酸2-溴基-6-(6-二甲氨基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯(65毫克，0.16毫莫耳)、磷酸鉀(66毫克，0.31毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(4.4毫克，0.0092毫莫耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(2.6毫克，0.0045毫莫耳)中，添加4毫升經脫氣之1:3水/正-丁醇。將容器之頭部空間抽

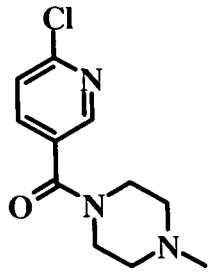
氣，並以氬回填4次。將其在100℃下加熱2小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使其溶於2毫升四氫呋喃、1毫升甲醇及1毫升水中。添加1M氫氧化鋰水溶液(0.47毫升，0.47毫莫耳)。在攪拌3小時後，使所形成之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉製備型TLC純化(5%甲醇/二氯甲烷)，而產生1-{5-[3-(6-二甲氨基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基}-3-乙基-脲(33毫克，0.068毫莫耳)。MS (ESI) 488.1 $(M+H)^+$。

實例80. 5-溴基-1-甲基-3-(5-嗎福啉-4-基甲基-吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-2-酮



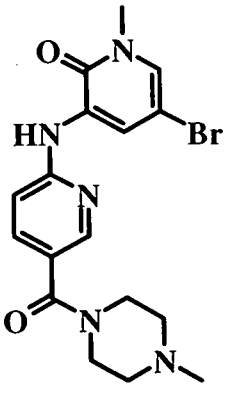
使5-溴基-1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮(2.3克，5.9毫莫耳)溶於30毫升四氫呋喃中。添加硼烷四氫呋喃複合物(2.5克，29毫莫耳)。在攪拌18小時後，使其在真空中濃縮。添加乙醇。使其回流一小時。使其在真空中濃縮，並藉急驟式層析純化，而產生5-溴基-1-甲基-3-(5-嗎福啉-4-基甲基-吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-2-酮(500毫克，1.32毫莫耳)。MS (ESI) 381.0 $(M+H)^+$。

實例81. (6-氯-吡啶-3-基)-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-甲酮



於6-氯-菸鹼酸(3.00克，19.0毫莫耳)在30毫升二甲基甲醯胺中之溶液內，添加六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參四氫吡咯基鏻(10.9克，20.9毫莫耳)、1-甲基六氫吡哄(2.30克，22.1毫莫耳)及三乙胺(2.18克，21.5毫莫耳)。在攪拌18小時後，於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使醋酸乙酯層以無水硫酸鈉脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(以3%甲醇/二氯甲烷溶離)，而產生(6-氯-吡啶-3-基)-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-甲酮(2.50克，9.33毫莫耳)。

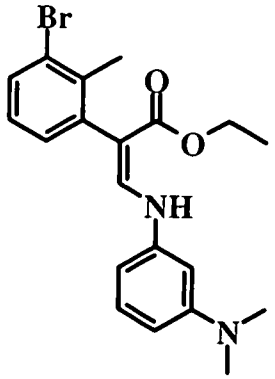
實例**82.** 5-溴基-1-甲基-3-[5-(4-甲基-六氫吡哄-1-羰基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮



於(6-氯-吡啶-3-基)-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-甲酮(2.00克，7.46毫莫耳)在10毫升二甲基甲醯胺中之溶液內，添加3-氨基-5-溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(1.80克，8.95毫莫耳)與氫化鈉(537毫克，22.4毫莫耳)。在攪拌18小時後，以水使其淬滅。將其以醋酸乙酯萃取。使醋酸乙酯層以無水硫酸鈉脫

水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離0至5%甲醇/二氯甲烷)，而產生5-溴基-1-甲基-3-[5-(4-甲基-六氫吡咔-1-羰基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮(900毫克，1.94毫莫耳)。MS (ESI) 406.0 $(M+H)^+$。

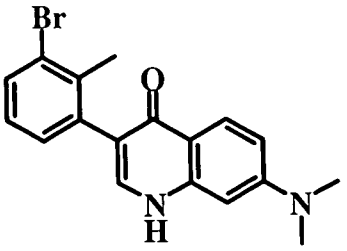
實例83. 2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-3-(3-二甲氨基-苯基氨基)-丙烯酸乙酯



使(3-溴基-2-甲基-苯基)-醋酸苄基酯(421毫克，1.32毫莫耳)溶於甲酸乙酯(2.5毫升，31毫莫耳)中。添加氫化鈉(95%，67毫克，2.6毫莫耳)。於攪拌30分鐘後，以1M HCl水溶液使其淬滅。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以水洗滌，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。

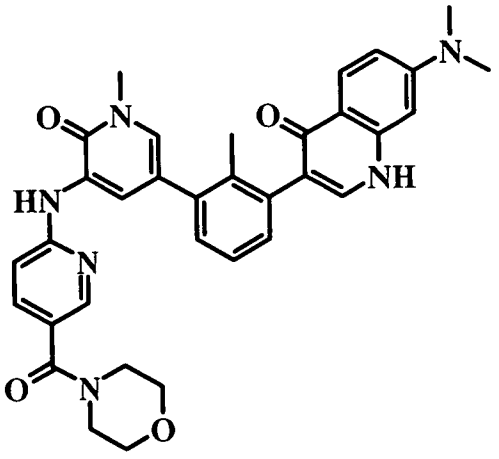
將一部份此物質與N,N-二甲基-苯-1,3-二胺(96毫克，0.70毫莫耳)在1毫升乙醇中攪拌18小時。使其在真空中濃縮，並藉急驟式層析純化(梯度溶離5至20%醋酸乙酯/己烷)，而產生2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-3-(3-二甲氨基-苯基氨基)-丙烯酸乙酯(164毫克，0.407毫莫耳)。MS (ESI) 405.0 $(M+H)^+$。

實例84. 3-(3-溴基-2-甲基-苯基)-7-二甲氨基-1H-喹啉-4-酮



於2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-3-(3-二甲氨基-苯基氨基)-丙烯酸乙酯(100毫克，0.248毫莫耳)中，添加4克多磷酸。將其在140℃下攪拌10分鐘。添加50毫升水，並將混合物攪拌。過濾所形成之沉澱物，且以水洗滌。將濾液以10%甲醇/二氯甲烷溶液萃取。使有機層以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。將所形成之殘留物與沉澱物合併，及藉急驟式層析純化(梯度溶離2至5%甲醇/二氯甲烷)，而產生3-(3-溴基-2-甲基-苯基)-7-二甲氨基-1H-喹啉-4-酮(22毫克，0.062毫莫耳)。MS (ESI) 357.0 $(M+H)^+$。

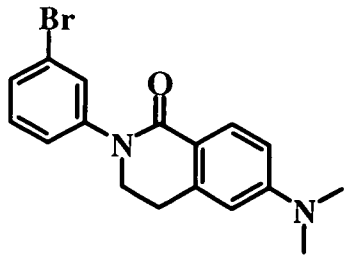
實例85. 7-二甲氨基-3-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-1H-喹啉-4-酮



於甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(27毫克，0.062毫莫耳)、3-(3-溴基-2-甲基-苯基)-7-二甲氨基-1H-喹啉-4-酮(22毫克，0.062毫莫耳)、磷酸鉀(26毫克，0.12毫莫耳)、2-(二環

己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(1.7毫克，0.0036毫莫耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(1.0毫克，0.0018毫莫耳)中，添加4毫升經脫氣之1:3水/正-丁醇。將容器之頭部空間抽氣，並以氬回填4次。將其在100℃下加熱1小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉製備型TLC純化(5%甲醇/二氯甲烷)，而產生7-二甲氨基-3-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-1H-喹啉-4-酮(14毫克，0.024毫莫耳)。MS (ESI) 591.1 $(M+H)^+$。

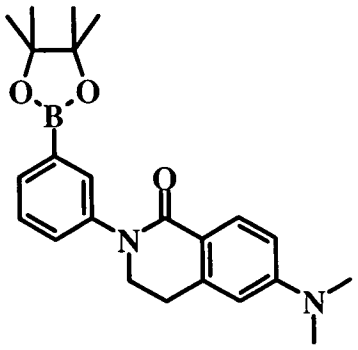
實例86. 2-(3-溴苯基)-6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



使6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(762毫克，4.01毫莫耳)、碘化亞銅(153毫克，0.802毫莫耳)及碳酸鉀(554毫克，4.01毫莫耳)沉積於密封型容器中。添加6毫升DMSO與1,3-二溴苯(1.89克，8.01毫莫耳)。使氬起泡經過混合物，歷經2分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在150℃下加熱24小時。添加碘化亞銅(153毫克，0.802毫莫耳)，且將混合物於150℃下再加熱24小時。將其以二氯甲烷稀釋，並經過矽藻土墊過濾。使濾液於二氯甲烷與5%氫氧化銨水溶液之間作分液處理。使二氯甲烷層以無水硫酸鎂脫水乾燥，在

真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離25至100%醋酸乙酯/己烷)，而產生2-(3-溴苯基)-6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(939毫克，2.72毫莫耳)。MS (ESI) 345.0 $(M+H)^+$。

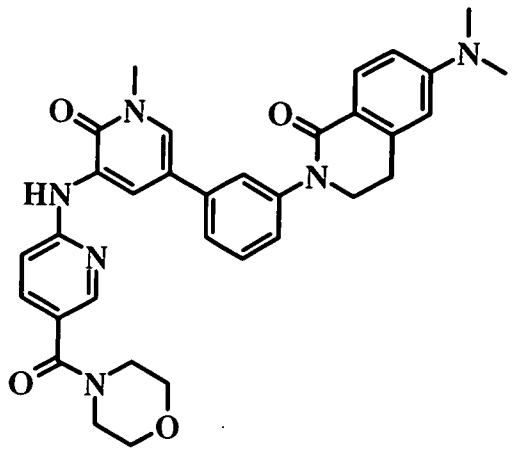
實例87. 6-二甲氨基-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



使2-(3-溴苯基)-6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(163毫克，0.472毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(144毫克，0.567毫莫耳)及醋酸鉀(138毫克，1.42毫莫耳)與2毫升DMSO一起沉積於密封容器中。使氬起泡經過混合物，歷經1分鐘。添加與二氯甲烷之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(12毫克，0.015毫莫耳)。使氬繼續氣泡經過混合物，歷經另外一分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在80℃下加熱18小時。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(30%醋酸乙酯/己烷)，而產生6-二甲氨基-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(137毫克，0.349毫莫耳)。MS (ESI) 393.2 $(M+H)^+$。

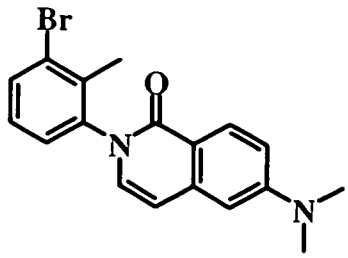
實例88. 6-二甲氨基-2-(3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-

基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



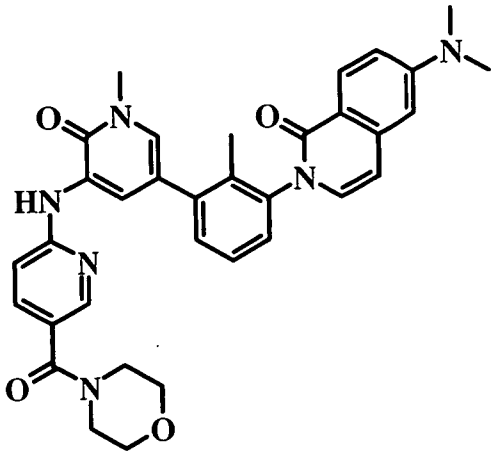
將2毫升1,2-二甲氧基乙烷與1毫升水中之5-溴基-1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-2-酮(67毫克，0.17毫莫耳)、6-二甲氨基-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(67毫克，0.17毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(20毫克，0.017毫莫耳)及碳酸鈉(54毫克，0.51毫莫耳)在微波中加熱至170℃，歷經12.5分鐘。使所形成之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離2至5%甲醇/二氯甲烷)，而產生6-二甲氨基-2-(3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(40毫克，0.069毫莫耳)。MS (ESI) 579.2 $(M+H)^+$。

實例89. 2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮



使6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮(50毫克，0.27毫莫耳)、碘化亞銅(10毫克，0.053毫莫耳)及碳酸鉀(37毫克，0.27毫莫耳)沉積於密封容器中。添加3毫升DMSO與2,6-二溴甲苯(133毫克，0.532毫莫耳)。使氬起泡經過混合物，歷經2分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在150℃下加熱5小時。使所形成之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(30%醋酸乙酯/己烷)，而產生2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮(43毫克，0.12毫莫耳)。MS (ESI) 357 $(M+H)^+$。

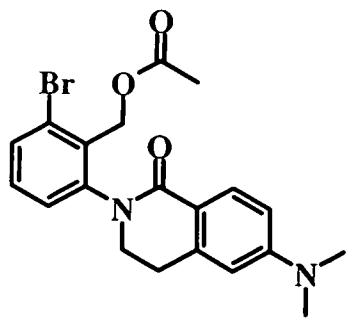
實例90. 6-二甲氨基-2-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮



於1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(69毫克，0.16毫莫耳)、2-(3-溴基-2-甲基-苯基)-6-二甲氨基-2H-異喹啉-1-酮(36毫克，0.10毫莫耳)、磷酸鉀(43毫克，0.20毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(2.9毫克，0.0061毫莫

耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(1.7毫克，0.0030毫莫耳)中，添加4毫升經脫氣之1:3水/正-丁醇。將容器之頭部空間抽氣，並以氬回填4次。將其在100℃下加熱110分鐘。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離2至10%甲醇/二氯甲烷)，而產生6-二甲氨基-2-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮(46毫克，0.078毫莫耳)。MS (ESI) 591.1 $(M+H)^+$。

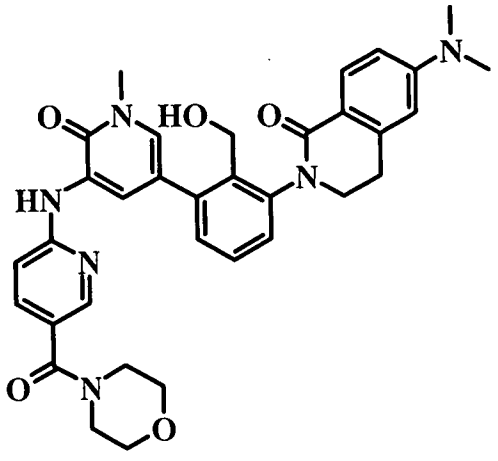
實例91. 醋酸2-溴基-6-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯



使6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(150毫克，0.789毫莫耳)、醋酸2,6-二溴-苄基酯(487毫克，1.58毫莫耳)、碘化亞銅(30毫克，0.16毫莫耳)及碳酸鉀(109毫克，0.789毫莫耳)沉積於密封容器中。添加3毫升DMSO。使氬起泡經過混合物，歷經2分鐘，並將蓋子緊密地密閉。將其在150℃下加熱24小時。添加碘化亞銅(30毫克，0.16毫莫耳)，且將混合物於150℃下再加熱24小時。將其以二氯甲烷稀釋，並經過矽藻土墊過濾。使濾液於二氯甲烷與5%氫氧化銨水溶液之間作分液處理。使二氯甲烷層以無水硫酸鎂脫水

乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離25至50%醋酸乙酯/己烷)，而產生醋酸2-溴基-6-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯(93毫克，0.22毫莫耳)。MS (ESI) 417.1 $(M+H)^+$。

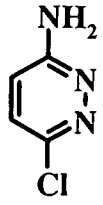
實例92. 6-二甲氨基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



於1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(60毫克，0.14毫莫耳)、醋酸2-溴基-6-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯(46毫克，0.11毫莫耳)、磷酸鉀(47毫克，0.22毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(3.1毫克，0.0065毫莫耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0) (1.9毫克，0033毫莫耳)中，添加4毫升經脫氣之1:3水/正-丁醇。將容器之頭部空間抽氣，並以氬回填4次。將其在100℃下加熱110分鐘。使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使其溶於2毫升四氫呋喃、1毫升甲醇及1毫升水中。添

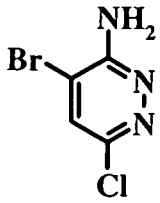
加1M氫氧化鋰水溶液(0.33毫升，0.33毫莫耳)。在攪拌18小時後，使所形成之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(梯度溶離2至5%甲醇/二氯甲烷)，而產生6-二甲氨基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(36毫克，0.059毫莫耳)。MS (ESI) 609.1 $(M+H)^+$。

實例93. 6-氯-嗒吩-3-基胺



使3,6-二氯-嗒吩(7.5克，50.35毫莫耳)溶於含乙醇氨(100毫升)中，並於壓力容器中在(1300℃)下加熱過夜。然後於減壓下蒸發乙醇，且使粗製物藉由矽膠(230-400網目)急驟式層析純化，使用EtOAc/己烷(6:4)，而得標題化合物(4克，61%)，為固體。

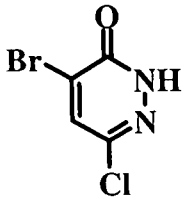
實例94. 4-溴基-6-氯-嗒吩-3-基胺



於6-氯-嗒吩-3-基胺(4克，31毫莫耳)在甲醇(60毫升)中之溶液內，添加$NaHCO_3$(5.2克，62毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後逐滴添加Br_2(4.9克，31毫莫耳)。接著，將所形成之反應混合物於室溫下再攪拌16小時。於

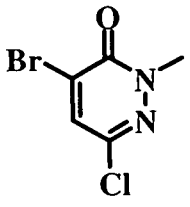
反應完成後，使反應物質在減壓下濃縮，使粗製物藉由矽膠(100-200網目)層析純化，使用EtOAc/己烷(8:2)，而得4-溴基-6-氯-嗒呯-3-基胺(2.3克，36%)，為固體。

實例95. 4-溴基-6-氯基-2H-嗒呯-3-酮



於$NaNO_2$(1克，13.20毫莫耳)在濃H_2SO_4(15毫升)中之經冷卻溶液(0-5℃)內，添加50毫升醋酸中之4-溴基-6-氯-嗒呯-3-基胺(2.3克，11毫莫耳)。然後，將反應混合物於20℃下攪拌1小時，接著添加水(75毫升)，並在室溫下持續攪拌5小時。將反應混合物以EtOAc萃取，以Na_2SO_4脫水乾燥，在減壓下濃縮，及使粗製物藉由矽膠(100-200網目)層析純化，使用EtOAc/己烷(8:2)，而得4-溴基-6-氯基-2H-嗒呯-3-酮(2.2克，95%)，帶黃色固體。

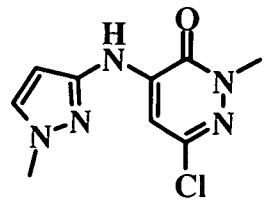
實例96. 4-溴基-6-氯基-2-甲基-2H-嗒呯-3-酮



使4-溴基-6-氯基-2H-嗒呯-3-酮(5.02克，23.97毫莫耳)溶於40毫升二甲基甲醯胺中。添加碳酸銫(9.37克，28.76毫莫耳)。5分鐘後，逐滴添加碘甲烷(5.103克，35.95毫莫耳)，歷經20分鐘。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。濾出沉澱物，並濃縮，且將所形成之殘留物以20毫升二氯甲烷處理。再一次濾出不溶性物質，並以二氯甲烷洗滌。使濾液

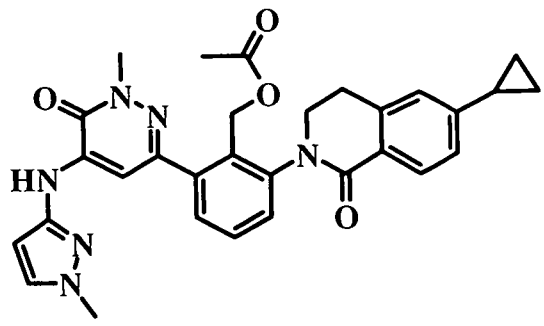
在真空中濃縮，而產生4-溴基-6-氯基-2-甲基-2H-嗒吡-3-酮(5.223克，23.37毫莫耳)。MS (ESI) 224.9 $(M+H)^+$。

實例97. 6-氯基-2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2H-嗒吡-3-酮



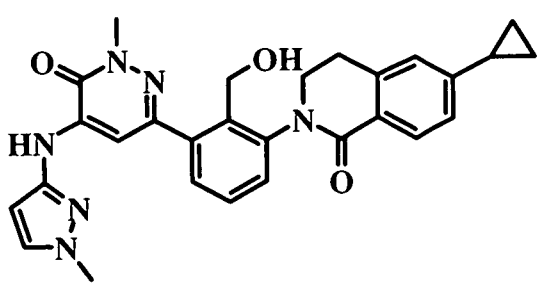
使1-甲基-1H-吡唑-3-胺(806毫克，8.3毫莫耳)溶於40毫升二氧陸圜中。添加第三-丁醇鉀(1.793克，15.98毫莫耳)。最後添加4-溴基-6-氯基-2-甲基-2H-嗒吡-3-酮(1.7克，7.61毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌3小時。將反應混合物轉移至150毫升錐形瓶中，且以15毫升1M鹽酸水溶液酸化，然後以飽和碳酸氫鈉溶液處理，直到pH值達到約8為止。將其以各100毫升二氯甲烷萃取兩次；並使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得1.5克淡橘色固體。將此粗製物質以二氯甲烷與己烷之混合物研製。濾出此懸浮液，及使所形成之濾餅在高真空下乾燥，而產生6-氯基-2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2H-嗒吡-3-酮(967毫克，4.03毫莫耳)。MS (ESI) 240.0 $(M+H)^+$。

實例98. 醋酸2-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-[1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-3-基]-苄基酯



將6-氯基-2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2H-嗒吡-3-酮(0.09克，0.376毫莫耳)、醋酸2-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-(4,4,5,-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯(0.191克，0.414毫莫耳)及碳酸銫(0.428克，1.31毫莫耳)，以2毫升二氧陸圜/0.2毫升水之經脫氣溶液處理。於攪拌5分鐘後，添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(0.031克，0.038毫莫耳)，並在微波中加熱至135℃，歷經30分鐘。使反應混合物於纖維素上過濾，以10毫升二氧陸圜洗滌，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(梯度溶離，0-10%甲醇在二氯甲烷中，歷經20分鐘)，而產生粗製醋酸2-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-[1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-3-基]-苄基酯(0.200克，0.371毫莫耳)。MS (ESI) 540.1 $(M+H)^+$。

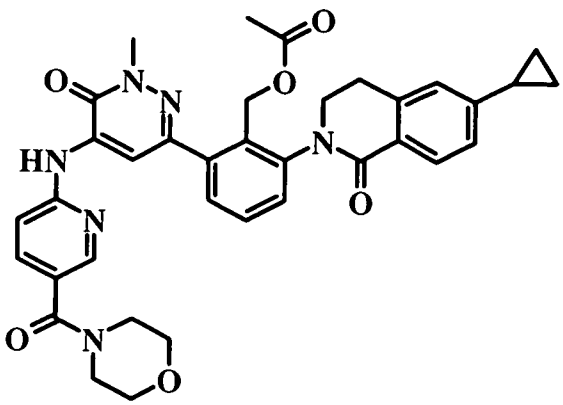
實例99. 6-環丙基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基-6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-3-基)-苯基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



使醋酸2-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-[1-甲

基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-嗒吩-3-基]-苄基酯(0.200克，0.371毫莫耳)溶於2毫升四氫呋喃、1毫升水及1毫升甲醇中。添加1M氫氧化鋰水溶液(1.1毫升，1.11毫莫耳)，並在室溫下攪拌數小時。將其以二氯甲烷/氯化銨溶液萃取，且將有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(梯度溶離，0-10%甲醇在二氯甲烷中，歷經20分鐘)，而產生6-環丙基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基-6-酮基-1,6-二氫-嗒吩-3-基)-苯基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(0.087克，0.175毫莫耳)。MS (ESI) 597.2 $(M+H)^+$。

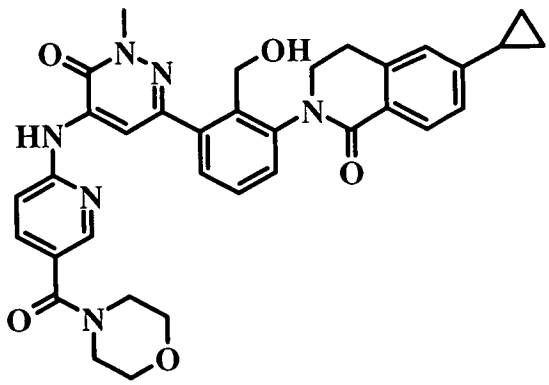
實例100. 醋酸2-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-嗒吩-3-基}-苄基酯



將6-氯基-2-甲基-4-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-2H-嗒吩-3-酮(0.070克，0.2毫莫耳)、醋酸2-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-(4,4,5,-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯(0.102克，0.221毫莫耳)及碳酸銫(0.228克，0.7毫莫耳)，以1毫升二氧陸圜/0.1毫升水之經脫氣溶液處理。於攪拌5分鐘後，添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀

(II)複合物(0.016克，0.02毫莫耳)，並將混合物在微波中加熱至135℃，歷經30分鐘。使反應混合物於纖維素上過濾；以5毫升二氧陸圜洗滌，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(梯度溶離，0-10%甲醇在二氯甲烷中，歷經20分鐘)，而產生粗製醋酸2-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-嗒吩-3-基}-苄基酯(0.121克，0.187毫莫耳)。MS (ESI) 671.1 $(M+Na)^+$。

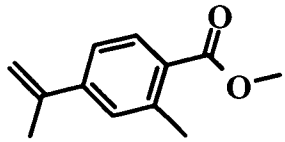
實例101. 6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-1,6-二氫-嗒吩-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



使醋酸2-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-嗒吩-3-基}-苄基酯(0.121克，0.187毫莫耳)溶於2毫升四氫呋喃、1毫升水及1毫升甲醇中。添加1M氫氧化鋰水溶液(0.560毫升，0.561毫莫耳)，並在室溫下攪拌數小時。將其以二氯甲烷/氯化銨溶液萃取，且以鹽水洗滌有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(梯度溶離，0-10%甲醇在二氯甲烷中，歷經20分鐘)，而產生

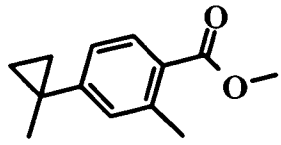
6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-1,6-二氫-嗒吩-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(0.070克，0.115毫莫耳)。MS (ESI) 607.2 $(M+H)^+$。

實例102. 4-異丙烯基-2-甲基-苯甲酸甲酯



將4-溴基-2-甲基-苯甲酸甲酯(4克，17.46毫莫耳)、異丙烯基二羥基硼烷品吶可酯(3.228克，19.21毫莫耳)及碳酸銫(19.913克，61.11毫莫耳)以15毫升二氧陸圜/5毫升水之經脫氣溶液處理。於攪拌5分鐘後，添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(0.718克，0.873毫莫耳)，並在微波中加熱至120℃，歷經40分鐘。使反應混合物於纖維素上過濾；以20毫升二氧陸圜洗滌，及在真空中濃縮。使殘留物藉由120克矽膠層析純化(梯度溶離，0-50%醋酸乙酯在己烷中，在50分鐘期間)，而產生4-異丙烯基-2-甲基-苯甲酸甲酯(2.94克，15.45毫莫耳)。MS (ESI) 191.3 $(M+H)^+$。

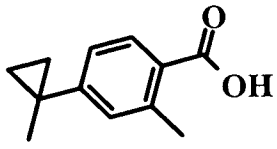
實例103. 2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲酸甲酯



重氮甲烷之形成：於0℃下，將N-亞硝基-N-甲脲(9.1克，61.8毫莫耳)在攪拌下，分次添加至50毫升氫氧化鉀溶液(23.9克，在50毫升水)與50毫升乙醚之兩相混合物中。有機相之顏色從無色改變成黃色。將兩相混合物在0℃下激烈攪拌40分鐘。分離含有重氮甲烷之有機層。藉由將重氮

甲烷溶液添加至甲基苯乙烯中之環丙烷化作用：使4-異丙烯基-2-甲基-苯甲酸甲酯(2.94克，15.45毫莫耳)溶於15毫升乙醚中，並冷卻至0℃。添加醋酸鈀(II) (0.173克，0.773毫莫耳)。逐滴添加黃色有機相(含有重氮甲烷)。添加總計20毫升有機相(大約4當量之重氮甲烷)，直到反應完成為止。汝等發現藉由將重氮甲烷添加至甲基苯乙烯中間物中而釋出氮。使反應混合物於纖維素上過濾；以乙醚洗滌；濃縮；使殘留物(褐色液體)藉由40克矽膠層析純化(梯度溶離，0-100%醋酸乙酯在己烷中，歷經15分鐘)，獲得2.9克粗製淡黃色液體。NMR顯示8% 2-甲基苯甲酸甲酯。使粗製殘留物藉由110克急驟式層析再一次純化(梯度溶離，0-20% EtOAc在己烷中，歷經30分鐘)，獲得2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲酸甲酯(2.75克，13.46毫莫耳)MS (ESI) 268.9 ($M+Na^+$+ACN)。

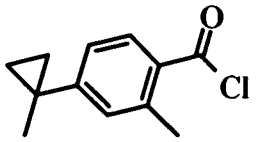
實例104. 2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲酸



將2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲酸甲酯(2.75克，13.46毫莫耳)以甲醇與5M氫氧化鈉水溶液(20.46毫升，102.32毫莫耳)處理。將此溶液加熱至80℃，歷經4小時。使反應混合物濃縮，直到蒸發甲醇為止。獲得白色固體。使固體在加熱下溶於50毫升水中，接著以冰浴冷卻；以10毫升濃鹽酸酸化。形成白色沉澱物；過濾；以水洗滌；在高真空下乾燥過夜，而產生2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲酸(2.18克，

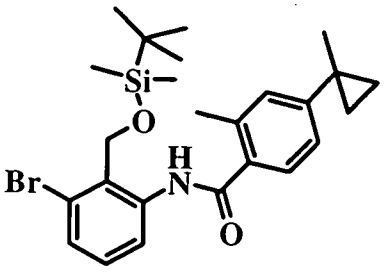
11.46 毫莫耳)MS (ESI) 189.1 $(M-H)^-$。

實例 105. 氯化 2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲醯



於攪拌下，將 2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲酸 (2.139 克，11.243 毫莫耳) 與五氯化磷 (2.575 克，12.37 毫莫耳) 加入 50 毫升燒瓶中。使此兩種固體於 100℃ 下溶解。將反應混合物在 N_2 大氣中，使用回流冷凝管，於 120℃ 下攪拌 2 小時。然後，使所形成之氯化磷醯在 140℃ 下自反應混合物蒸餾出。使整個反應混合物冷卻至室溫，且反應混合物仍然保持為溶液。使所要之產物藉由矽藻土蒸餾法 (150℃ /4 毫巴) 蒸餾，獲得氯化 2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲醯 (1.92 克，9.2 毫莫耳)。

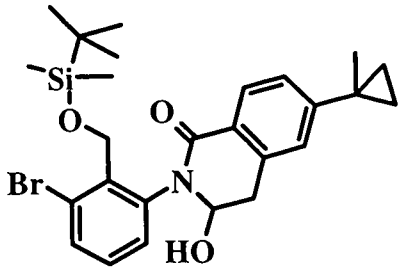
實例 106. N-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲醯胺



使 3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯胺 (2.91 克，9.2 毫莫耳)、氯化 2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲醯 (1.92 克，9.2 毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺 (2.41 毫升，13.8 毫莫耳) 及 4-二甲氨基吡啶 (0.112 克，0.92 毫莫耳) 溶於 20 毫升無水四氫呋喃中。使反應混合物回流過夜；濾出沉澱物；濃

縮，並以醋酸乙酯萃取；以2M磷酸鹽緩衝劑pH 5.5，接著以水與鹽水洗滌；以硫酸鈉脫水乾燥；過濾；濃縮。獲得4.69克油狀物。使粗製物藉由80克矽膠層析純化(梯度溶離，0-20%醋酸乙酯在己烷中，歷經25分鐘，然後為20-100%醋酸乙酯在己烷中，歷經30分鐘)，獲得N-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲醯胺(3.51克，7.185毫莫耳)。MS (ESI) 510 ($M+Na^+$)。

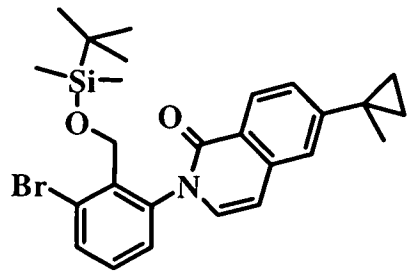
實例107. 2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-3-羥基-7-(1-甲基-環丙基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



於攪拌下，使2,2,6,6-四甲基六氫吡啶(2.28克，16.17毫莫耳)溶於13毫升無水四氫呋喃中；利用伸乙基二醇/冰浴混合物冷卻至-15℃。逐滴添加己烷中之丁基鋰2.5M (6.16毫升，15.4毫莫耳)，並使溫度保持約-15℃，且於-15℃下攪拌另外30分鐘。於-15℃下，將N-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-2-甲基-4-(1-甲基-環丙基)-苯甲醯胺在20毫升無水四氫呋喃中之溶液逐滴添加至反應混合物中，歷經10分鐘期間。將反應混合物攪拌2小時。然後以一份添加3.55毫升二甲基甲醯胺。使反應混合物溫熱至室溫。將其在室溫下攪拌2小時，接著冷卻至0℃，以25毫升

1M硫酸氫鉀溶液使反應淬滅；以醋酸乙酯/水萃取；將有機相以鹽水洗滌；以硫酸鈉脫水乾燥；過濾，及濃縮。獲得2.71克褐色油。以二氯甲烷與己烷之結晶化作用，獲得2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-3-羥基-7-(1-甲基-環丙基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(1.134克，2.2毫莫耳)MS (ESI) 516.0 $(M-H)^-$。

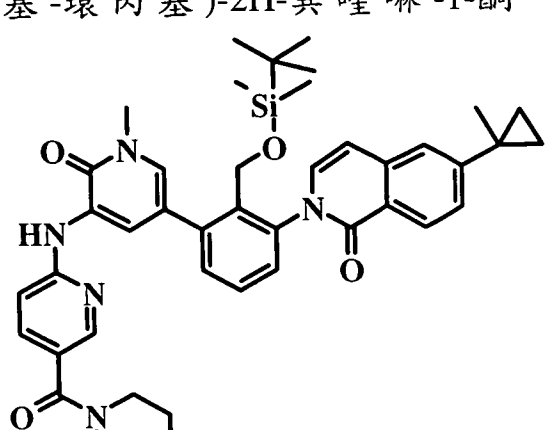
實例108. 2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-7-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮



於室溫下，使2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-3-羥基-7-(1-甲基-環丙基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(1.134克，2.2毫莫耳)溶於13毫升二氯甲烷中；添加三乙胺(1.31毫升，9.44毫莫耳)，接著添加氯化甲烷磺醯(0.478克，4.171毫莫耳)。將其在室溫下攪拌1.5小時，但根據LCMS，其已經在10分鐘內完成。將反應混合物以二氯甲烷/水萃取；以鹽水洗滌有機相；以硫酸鈉脫水乾燥；過濾；濃縮，獲得2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-7-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮(1.094克，2.2毫莫耳)。MS (ESI) 520.0 $(M+Na^+)$。

實例109. 2-(2-第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-

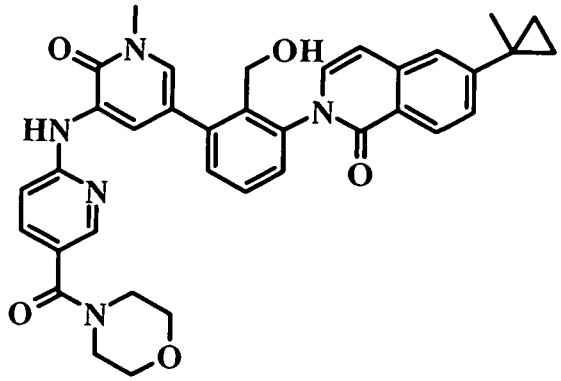
基}-苯基)-6-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮



於加熱下，使2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-7-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮(0.102克，0.205毫莫耳)與1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(0.1克，0.227毫莫耳)溶於2.5毫升二氧陸圜中；添加0.5毫升水，接著為碳酸銫(0.259克，0.795毫莫耳)。然後，添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(0.019克，0.023毫莫耳)，並藉由微波加熱至135℃，歷經30分鐘。使反應混合物於纖維素上過濾；以二氧陸圜洗滌；濃縮；使殘留物藉由24克矽膠層析純化(梯度溶離，二氯甲烷，歷經5分鐘，接著為0-10%甲醇在二氯甲烷中，在25分鐘期間，然後為二氯甲烷9:1甲醇，歷經10分鐘)，而產生2-(2-第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮(0.095克，0.13毫莫耳)。MS (ESI) 732.2 $(M+H)^+$。

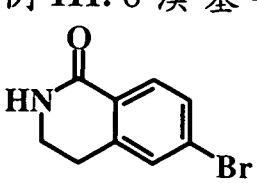
實例110. 2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基

氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮



使2-(2-第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮(0.095克，0.13毫莫耳)溶於3毫升二氧陸圜中。在室溫下添加3M鹽酸水溶液(0.22毫升，0.39毫莫耳)。將其攪拌30分鐘，然後以醋酸乙酯/碳酸氫鈉溶液萃取；將有機相以鹽水洗滌；以硫酸鈉脫水乾燥；濃縮。使粗製物藉由12克矽膠層析純化(梯度溶離，0-10%甲醇在二氯甲烷中，在30分鐘期間)，而產生2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-(1-甲基-環丙基)-2H-異喹啉-1-酮(0.045克，0.0728毫莫耳)。MS (ESI) 618.3 $(M+H)^+$。

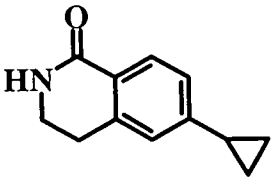
實例111. 6-溴基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



於0℃下，將甲烷磺酸(100毫升)添加至5-溴基氫茚酮(25克，46毫莫耳)在CH_2Cl_2(200毫升)中之溶液內。將疊氮化鈉(10.5克，162毫莫耳)分次慢慢添加至此混合物中。在完

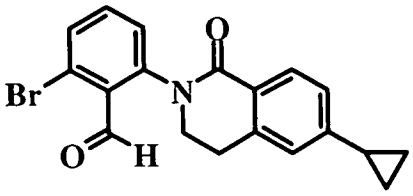
成疊氮化鈉添加後，將混合物再攪拌30分鐘，並添加NaOH (20重量%)之含水混合物，直到混合物呈稍微鹼性為止。將混合物以二氯甲烷萃取，且使合併之有機層在減壓下蒸發。混合物於矽膠上藉急驟式管柱層析之純化(0%至50% EtOAc/己烷，然後為0%至7% MeOH/CH_2Cl_2)，提供11.5克6-溴基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮。MS (ESI) 226.1 $(M+H)^+$。

實例112. 6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



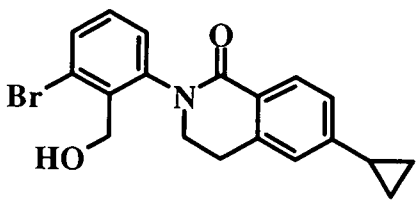
於裝有甲苯(210毫升)與H_2O (15毫升)中之6-溴基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(16.9克，74.7毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(9.45克，1.5當量)、三環己基膦(1.04毫克，0.025當量)及K_3PO_4六水合物(50克，2當量)之圓底燒瓶內，添加$Pd(OAc)_2$ (100毫克，0.05當量)。將合併之混合物在100℃下加熱4小時。使反應混合物冷卻，過濾，並以甲苯洗滌。使有機相進行分液處理，並以水與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮成油狀物。添加己烷，產生6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮，為黃褐色固體(13.6克)。MS (ESI) 187.1 $(M+H)^+$。

實例113. 2-溴基-6-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苯甲醛



於圓底燒瓶中，裝填6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(13.4克，5毫莫耳)、2,6-二溴-苯甲醛(47.5克，72.0毫莫耳)、$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$(660毫克，0.72毫莫耳)、黃磷(xanthphos)(832毫克，1.44毫莫耳)及碳酸銫(46.8克，144毫莫耳)。將小玻瓶以氬沖洗，添加140毫升二氧陸圜，並將反應混合物在110℃下加熱4小時。使反應混合物冷卻至室溫，且添加30毫升水與60毫升醋酸乙酯，然後於Solka-Floc®上過濾。分離有機相，並以鹽水洗滌，接著以Na_2SO_4脫水乾燥。在過濾後，移除溶劑，且將所獲得之褐色物質以二氯甲烷與乙醚研製，而得6.5克2-溴基-6-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苯甲醛。藉由添加更多乙醚收集第二份收取之7.5克物質。MS (ESI) 370.0 $(M+H)^+$。

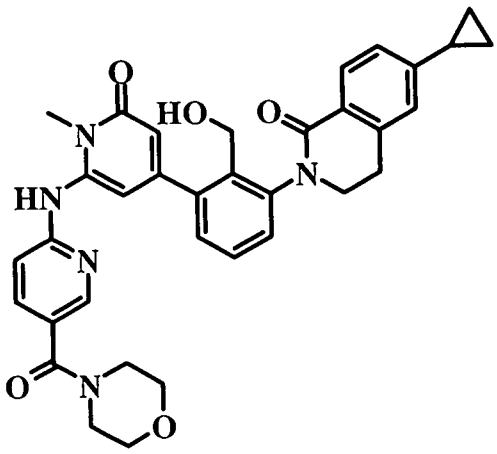
實例114. 2-(3-溴基-2-羥甲基-苯基)-6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



於2-溴基-6-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苯甲醛(5.0克，13.5毫莫耳)在60毫升甲苯與10毫升THF中之溶液內，在-10℃下，分次添加硼氫化鈉(740毫克，20毫莫耳)。30分鐘後，以水使反應混合物淬滅，並於乙醚中進行分液處理。將有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在減壓下濃縮後，藉矽膠層析純化，獲得3.7克2-(3-溴基-2-羥甲基-苯基)-6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮，

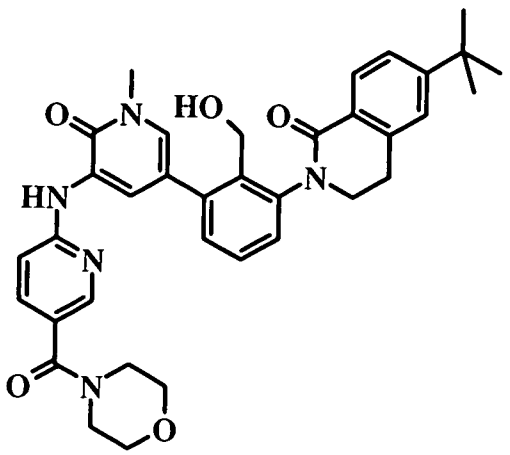
為無色固體。MS (ESI) 372.0 $(M+H)^+$。

實例115. 6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-6-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

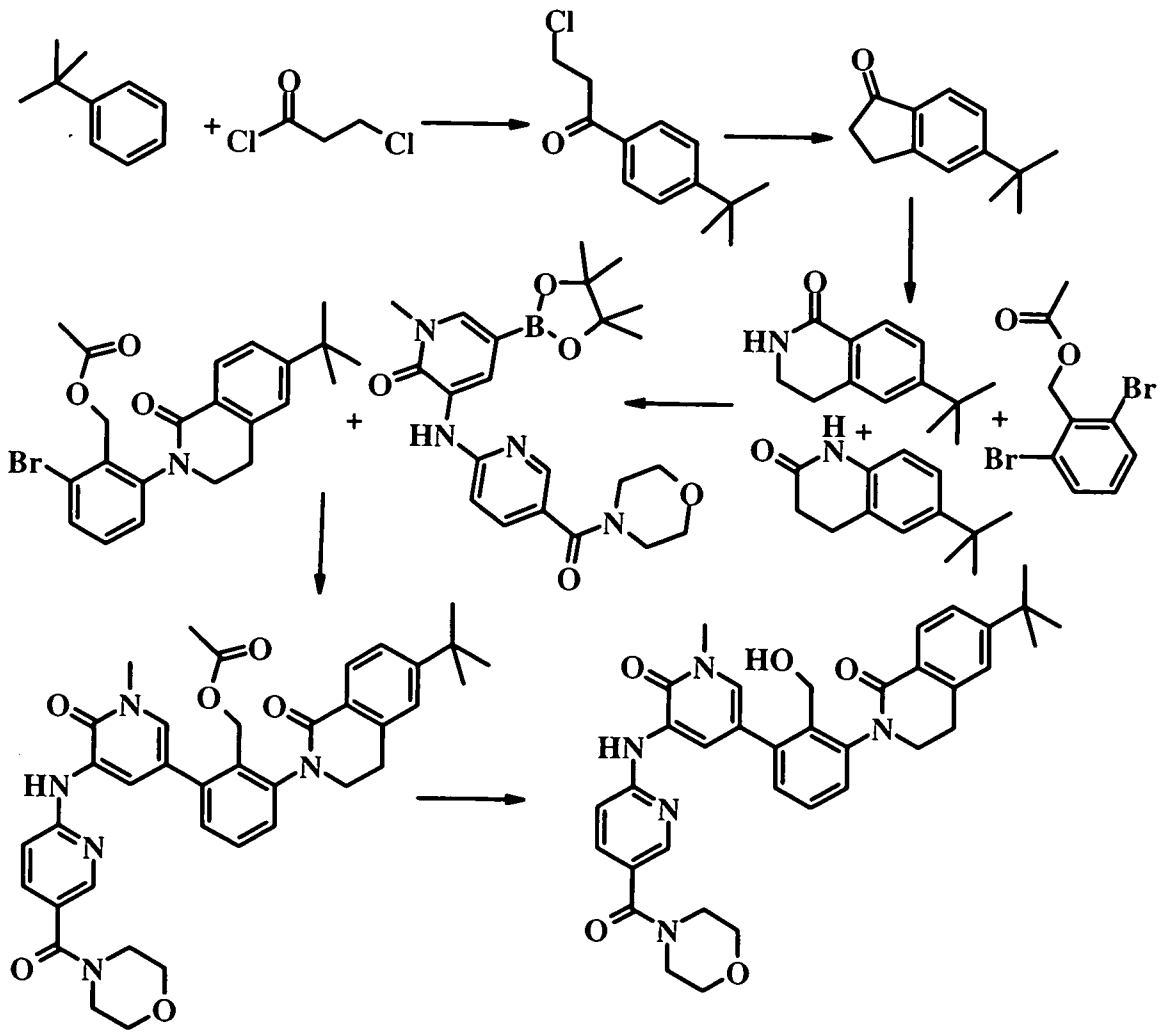


於裝有2-(3-溴基-2-羥甲基-苯基)-6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(3.70克，9.9毫莫耳)、1-甲基-6-[4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基氨基]-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(4.38克，9.9毫莫耳)、$Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3$(229毫克，0.25毫莫耳)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(238毫克，0.50毫莫耳)及K_3PO_4六水合物(7.5克，20毫莫耳)之燒瓶中，添加40毫升4:1二氧陸圜：水，並將混合物加熱至回流，歷經4小時，冷卻，且在Solka-Floc®上過濾，以醋酸乙酯沖洗。進行分液處理，並以水與鹽水洗滌有機相。以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得暗色油。藉矽膠層析純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得3.2克6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-6-[4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基氨基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮，為無色固體。MS (ESI) 606.1 $(M+H)^+$。

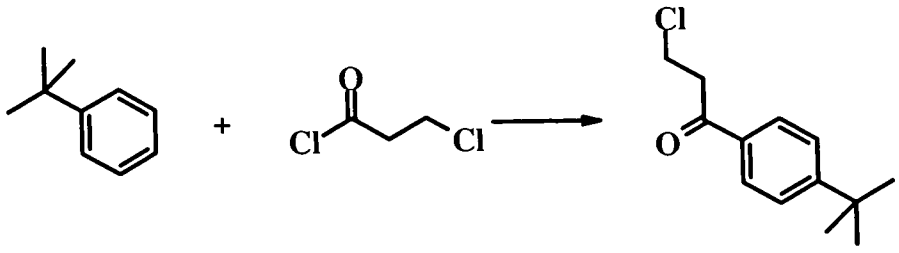
實例 116. 6-第三-丁基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮之製備



圖式 1

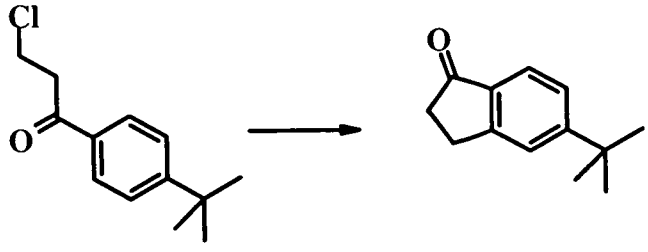


實例 117. 1-(4-第三-丁基-苯基)-3-氯-丙-1-酮



於二氯甲烷(300毫升)中之氯化鋁(29.33克，220毫莫耳)內，在0℃及攪拌下，逐滴添加第三-丁基苯(31毫升，200毫莫耳)與3-氯基氯化丙醯(19毫升，200毫莫耳)在二氯甲烷中之溶液。在添加完成後，將反應混合物從0℃攪拌至室溫過夜。然後隔天早上TLC顯示所有第三-丁基苯被消耗，且使反應混合物冷卻至0℃。伴隨著攪拌，以逐滴方式添加水(約120毫升)，直到起泡停止。最後，分離液層，並將有機層以水(3X150毫升)，接著以鹽水(1X150毫升)洗滌。使二氯甲烷層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，濃縮，及泵送至乾燥，而得標題化合物，為淡黃褐色粉末(45.6克)。

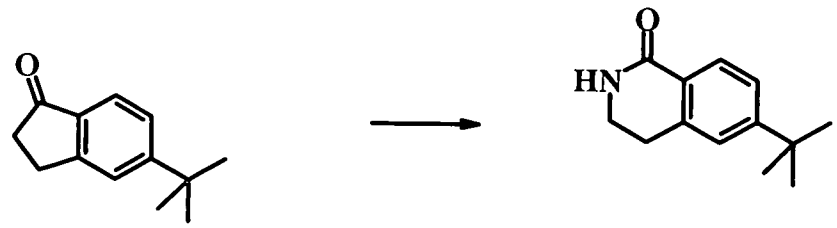
實例118. 5-第三-丁基-氫茚-1-酮



使1-(4-第三-丁基-苯基)-3-氯-丙-1-酮(45.6克，447毫莫耳)溶於濃硫酸(200毫升)中，並將所形成之混合物加熱至100℃，且攪拌2.5小時。TLC顯示所有起始物質已被消耗。於冷卻至室溫後，將反應混合物極小心地傾倒在約1公斤碎冰上。然後添加一部份乙醚，並將混合物小心地攪拌，直到其已冷卻至約室溫為止。添加醋酸乙酯(1200毫升)，且

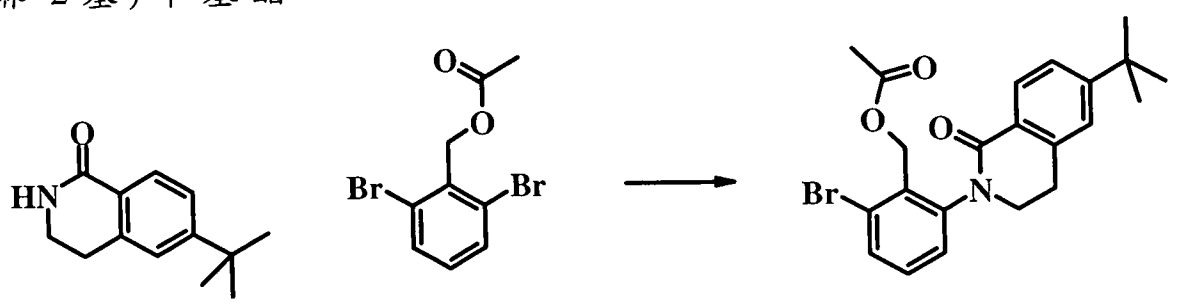
在分配作用後，分離液層。接著，將酸性層以醋酸乙酯(2X200毫升)再萃取。將合併之醋酸乙酯層以飽和碳酸氫鈉(5X300毫升)洗滌。最後，使醋酸乙酯層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，濃縮，及泵送至乾燥，而得標題化合物，為無色油(15.764克)。

實例**119.** 6-第三-丁基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



於二氯甲烷(150毫升)中之5-第三-丁基-氫茚-1-酮(15.7克，83.4毫莫耳)內，添加甲烷磺酸(100毫升)，並使所形成之混合物冷卻至0℃。然後小心分次添加疊氮化鈉(10.83克，2當量)，歷經15分鐘。將所形成之混合物在0℃下攪拌約2.5小時。TLC分析確認所有5-第三-丁基-氫茚-1-酮已被消耗。伴隨著在0℃下攪拌，極小心地添加氫氧化鈉水溶液(20%)，直到pH = 14為止。接著添加二氯甲烷(1000毫升)與水(500毫升)，其會造成大量乳化液。分離液層，並將水層以二氯甲烷(2X200毫升)再萃取。最後，將合併之二氯甲烷層以鹽水(9X200毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及經過矽藻土床過濾。在濃縮及泵送至乾燥後，有13.5克粗產物，為黃褐色固體。於400克Analogix管柱上純化，以10%至60%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，提供正確異構物，為白色粉末(7.22克)($(M+H)^+$ = 204)，與不想要異構物(1.555克)，為白色粉末。

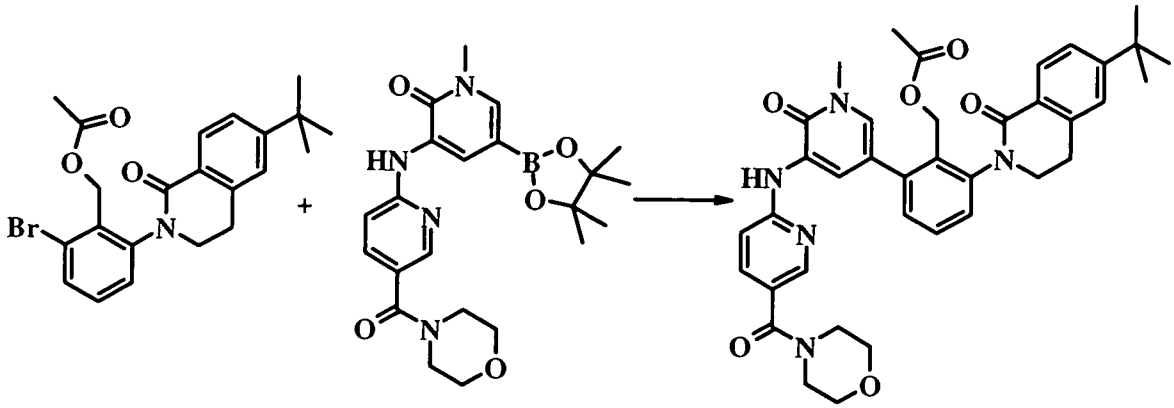
實例 120. 醋酸 2-溴基-6-(6-第三-丁基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯



使 6-第三-丁基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 (4 克，19.67 毫莫耳)、醋酸 2,6-二溴-苄基酯 (12.1 克，2 當量)、三鹽基性磷酸鉀 (8.35 克，2 當量) 及碘化銅 (787 毫克，0.2 當量) 溶於二氧陸圜 (40 毫升) 中。最後添加 N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺 (1.24 毫升，0.4 當量)，並將所形成之混合物加熱至回流，歷經 24 小時，於此段時間後，添加更多碘化銅 (394 毫克，0.1 當量) 與 N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺 (0.62 毫升，0.2 當量)。再攪拌 64 小時，然後添加更多碘化銅 (400 毫克，0.1 當量)。於回流下持續攪拌總計 168 小時。冷卻至室溫，接著添加醋酸乙酯 (300 毫升) 與水 (100 毫升)，進行分液處理，及分離液層。以水 (2X100 毫升) 再洗滌，接著最後以鹽水 (1X100 毫升) 洗滌。使醋酸乙酯層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 4.45 克粗產物。於 240 克 Analogix 管柱上純化，獲得標題化合物，為白色泡沫狀固體 (516 毫克) ($(M+H)^+$ = 431)，與回收之 6-第三-丁基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 (2.188 克)。

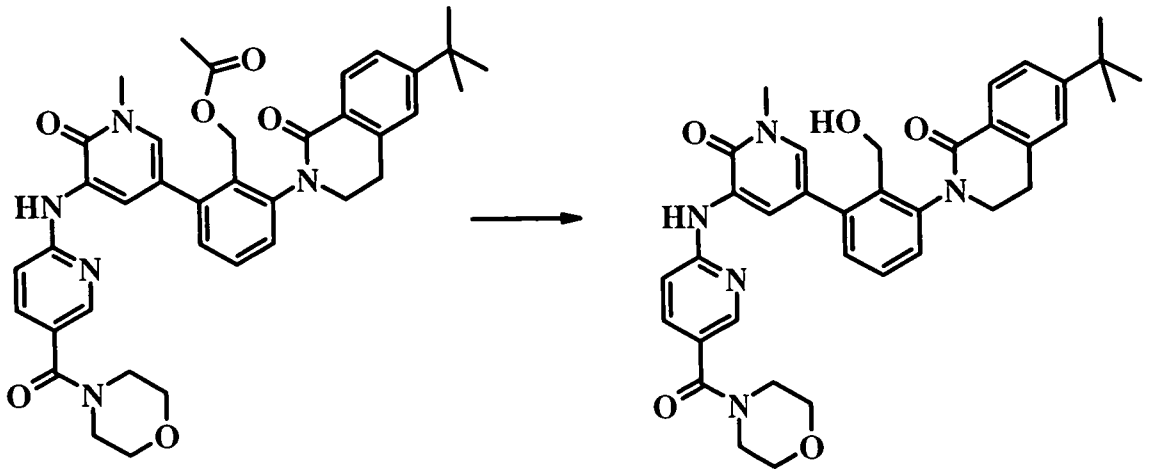
實例 121. 醋酸 2-(6-第三-丁基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-

二氫-吡啶-3-基}-苄基酯



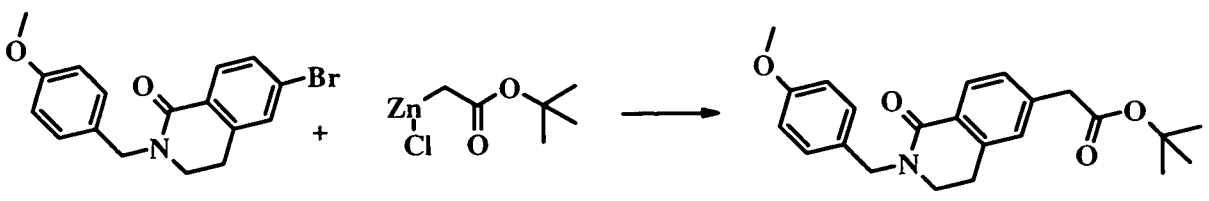
將1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(208毫克，1當量)、醋酸2-溴基-6-(6-第三-丁基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯(203毫克，0.472毫莫耳)、XPHOS (14毫克，0.06當量)、三鹽基性磷酸鉀(200毫克，2當量)、正-丁醇(2.8毫升)及水(0.93毫升)添加至50毫升圓底燒瓶中，然後，使氮氣起泡經過混合物，歷經10分鐘，接著添加$Pd(dba)_2$(8毫克，0.03當量)。將所形成之混合物加熱至100℃，歷經40分鐘，並藉TLC分析，無起始物質殘留。使反應混合物冷卻至室溫，然後添加醋酸乙酯(150毫升)與水(40毫升)。進行分液處理，並分離液層，且以水(2X40毫升)，接著以鹽水(1X40毫升)再洗滌。最後，使醋酸乙酯層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並濃縮，及泵送至乾燥，而得標題化合物，將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化($(M+H)^+=664$)。

實例122. 6-第三-丁基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



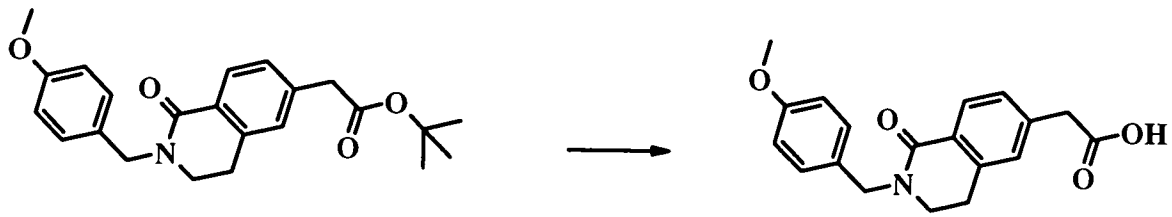
使醋酸2-(6-第三-丁基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苄基酯(0.472毫莫耳)溶於THF(7毫升)與甲醇(3毫升)及水(5毫升)中，然後添加氫氧化鋰單水合物(40毫克，2當量)。將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。隔天早上藉TLC，反應已完成，並於減壓及55℃下移除大部份THF與甲醇。然後添加醋酸乙酯(75毫升)與水(30毫升)，且使液層進行分液處理，接著分離。隨後將醋酸乙酯層以水(2X30毫升)、鹽水(1X30毫升)洗滌，接著以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得286毫克粗產物。製備型薄層層析純化，於兩個20X40公分1000 μM板上，以二氯甲烷中之6%甲醇溶離，獲得標題化合物(99毫克)，為白色粉末($(M+H)^+$ = 622)。

實例123. [2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-醋酸第三-丁酯(I)



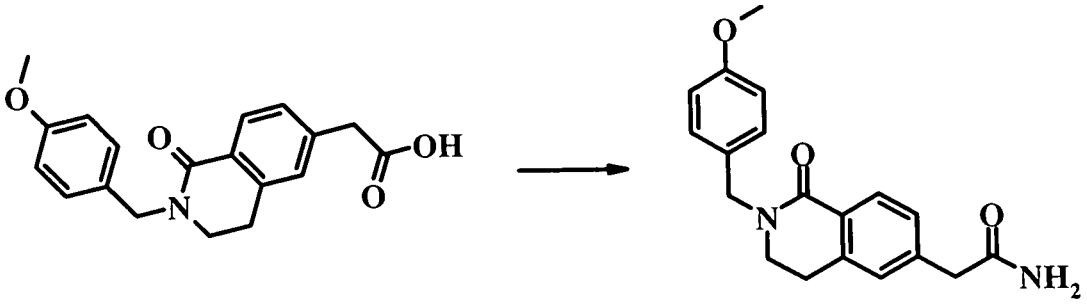
將10毫升THF中之6-溴基-2-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(1.9克，5.5毫莫耳)、Q-phos (0.0632克，0.11毫莫耳)及$Pd(dba)_2$(0.0781克，0.11毫莫耳)於氬氣下添加至2-第三-丁氧基-2-酮基乙基氯化鋅15毫升(0.55M)中。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。接著添加最初量之Q-phos、$Pd(dba)_2$及烯醇化鋅三種，並將混合物於70℃下加熱1小時，以致使反應完成。所要之產物(2克；95.6%產率)係藉急驟式層析，使用矽膠管柱層析，以己烷中之10%-40%醋酸乙酯作為溶離劑而單離。

實例124. 2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-醋酸(II)：



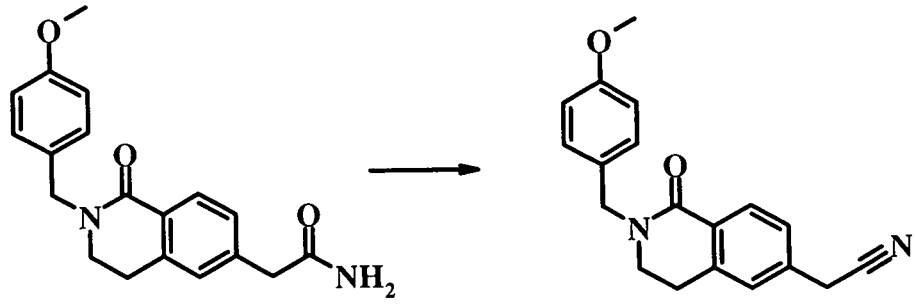
使第三-丁酯(I) (1克，5.7毫莫耳)溶於40毫升甲醇中，並在此溶液中，添加6毫升水中之LiOH單水合物(0.72克，17.3毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌16小時，然後在真空中濃縮，以HCl 2N酸化，及以醋酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物(1.8克；97%產率)使用於下一步驟，無需進一步純化。

實例125. 2-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-乙醯胺(III)：



於22毫升氯仿中之羧酸(II) (2.3克，7毫莫耳)內，添加EEDQ (2.07克，8.4毫莫耳)與碳酸氫銨(1.66克，21毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌16小時後，藉由添加水(20毫升)使醯胺沉澱。過濾固體，以水洗滌，及在真空中乾燥。將殘留物以己烷中之50%醋酸乙酯研製，過濾，並於真空中乾燥，而得1.4克醯胺(III)，63%產率。

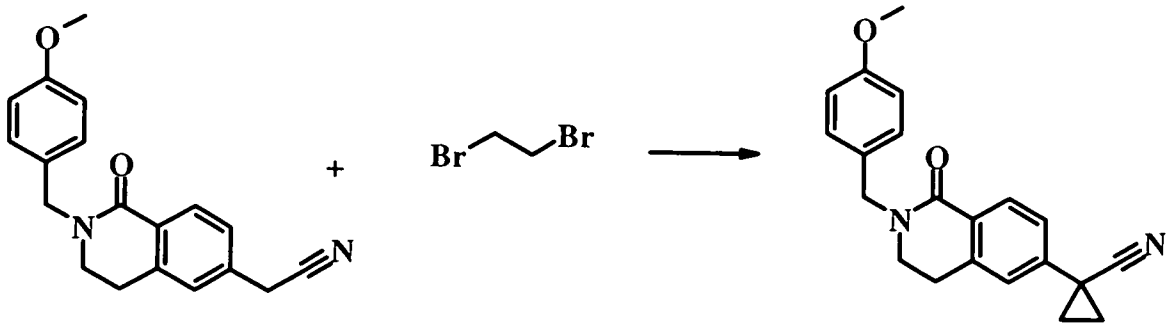
實例126. [2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-乙腈(IV)：



使醯胺(III) (1.3克，4毫莫耳)懸浮於5毫升THF與10毫升DMF中。在此混合物中，添加三聚氯化氰(0.370克，2毫莫耳)，並於室溫下攪拌0.5小時後，使反應混合物在醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理；將有機層以5%碳酸氫鈉，接著以鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥。於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，使用己烷中之75%醋酸乙酯作為溶離劑，獲得1.2克(98%產率)腈(IV)。

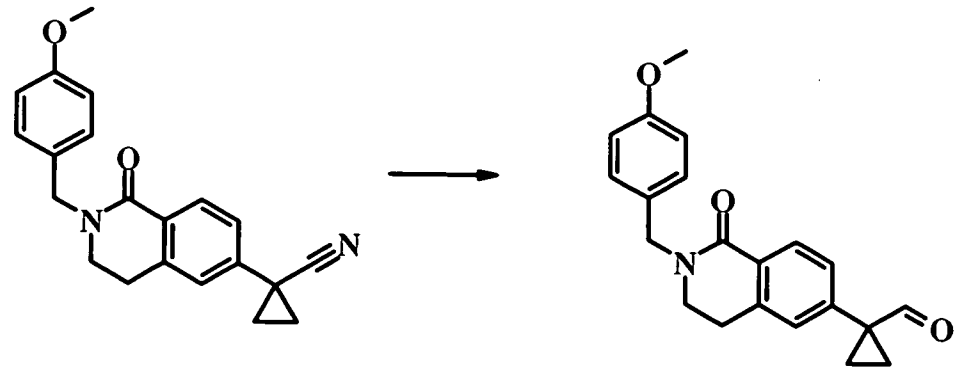
實例127. 1-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-

環丙烷甲腈(V)：



於鈉水合物(0.228克，60%，5.72毫莫耳)在15毫升DMF中之懸浮液內，添加腈(IV)(1.2克，3.9毫莫耳)，並在室溫下攪拌15分鐘後，添加1.5毫升DMF中之1,2-二溴-乙烷(1.1克，5.8毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌0.5小時，然後添加更多鈉水合物(0.114克，2.86毫莫耳)，並將反應混合物在30-35℃下加熱約10分鐘。於冷卻後，使混合物在醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理，使有機層以醋酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。藉矽膠管柱層析純化，使用己烷中之30%-50%醋酸乙酯，獲得化合物(V)1克(77%產率)。

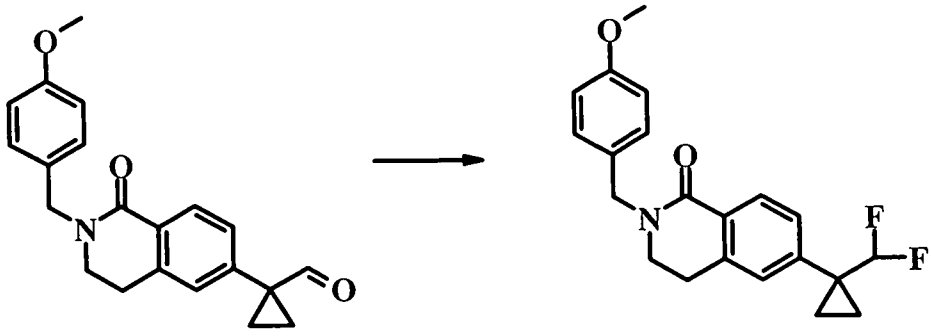
實例128. 1-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-環丙烷羧甲醛(VI)：



於腈(V)(0.722克，2.17毫莫耳)在3毫升二氯甲烷與9毫升甲苯中，已於-50℃下冷卻之溶液內，逐滴添加DIBAH(4.8毫升，4.77毫莫耳)。在-50℃下攪拌1小時後，以5毫升HCl

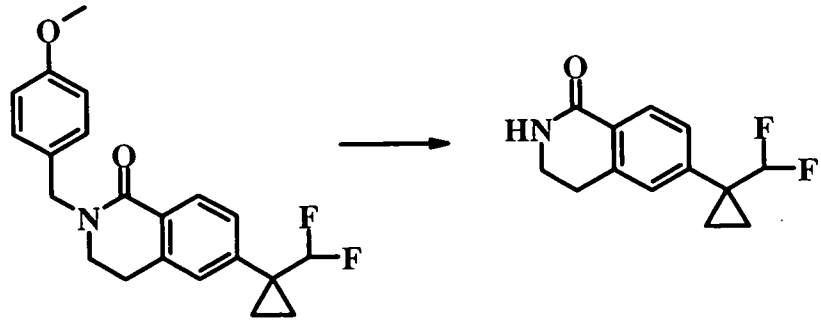
1N使反應淬滅，留置溫熱至室溫，並攪拌0.5小時。接著，將混合物以醋酸乙酯萃取；將有機層以HCl 0.5N、碳酸鈉5%溶液、鹽水洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，使用己烷中之30%-60%醋酸乙酯，以提供醛(VI) 0.075克(10.3%產率)。

實例129. 6-(1-二氟甲基-環丙基)-2-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(VII)：



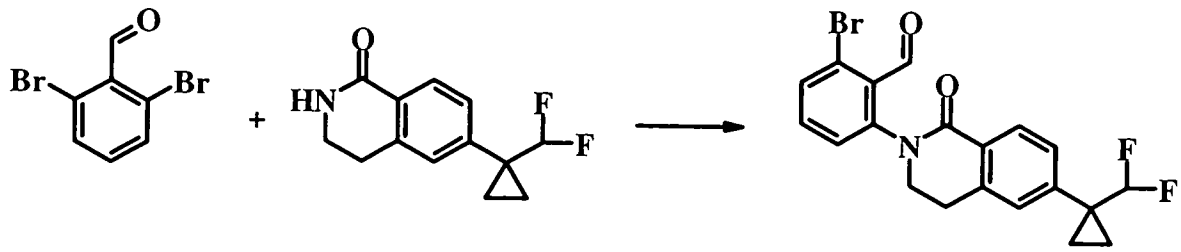
於DAST (0.042克，0.26毫莫耳)在1.5毫升二氯甲烷中之溶液內，添加0.5毫升二氯甲烷中之醛(VI) (0.075克，0.22毫莫耳)。將此混合物在室溫下攪拌16小時。於冰浴中冷卻後，將水5毫升添加至反應混合物中，接著為醋酸乙酯。將有機層以5%碳酸氫鈉溶液與鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠製備型TLC純化，獲得化合物(VII) 0.068克，87%產率。

實例130. 6-(1-二氟甲基-環丙基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(VIII)：



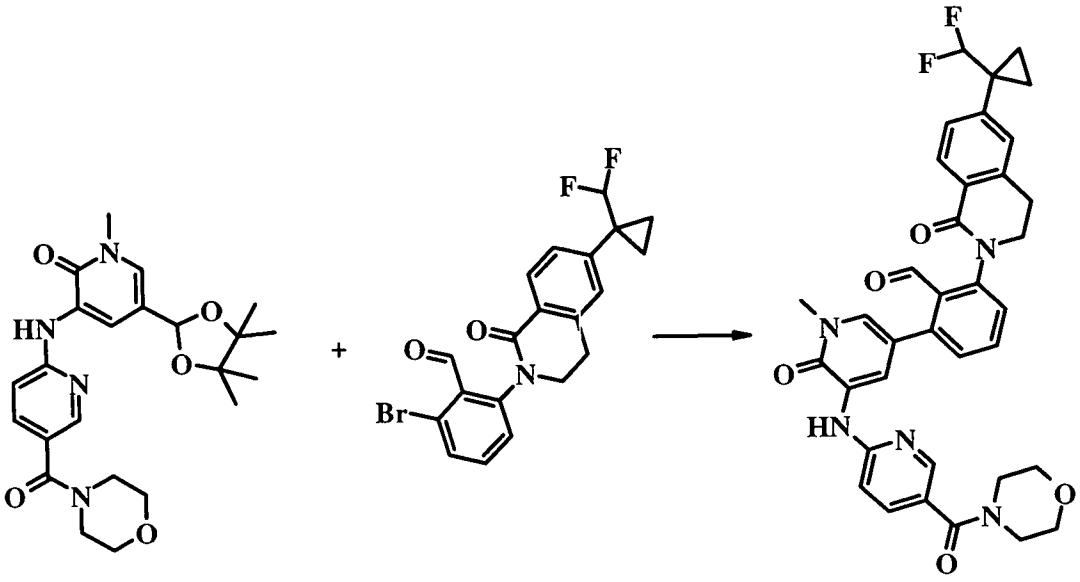
使化合物(VII) (0.068克，0.19毫莫耳)溶於TFA 1毫升中，並加熱至70℃，歷經1.5小時。於經冷卻至室溫之反應混合物中，添加醋酸乙酯，且將溶液以鹽水，接著以碳酸氫鈉5%溶液，及再一次以鹽水洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠製備型TLC純化，使用二氯甲烷中之5%甲醇，獲得化合物(VIII) 0.030克，66%產率。

實例131. 2-溴基-6-[6-(1-二氟甲基-環丙基)-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-苯甲醛(IX)：



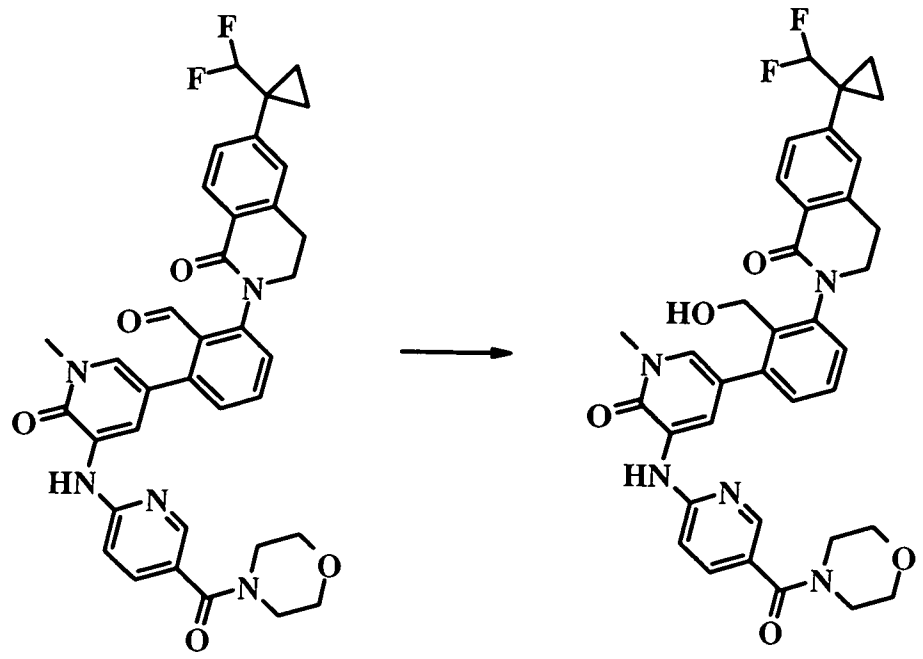
在微波管件中，於化合物(VIII) (0.030克，0.12毫莫耳)、2,6-二溴-苯甲醛(0.064克，0.25毫莫耳)、碳酸銫(0.054克，0.16毫莫耳)及黃磷(Xantphos) (0.002克，0.004毫莫耳)之混合物中，在氬氣下，添加$Pd(dba)_2$(0.0014克，0.0024毫莫耳)。將管件密封，並將反應混合物於100℃下加熱16小時。在冷卻後，使混合物於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理，使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠製備型TLC純化，使用己烷中之40%醋酸乙酯作為溶離劑，獲得0.024克，48%產率。

實例132. 2-[6-(1-二氟甲基-環丙基)-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯甲醛(X)：



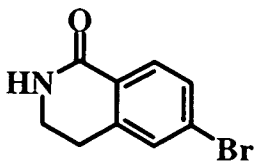
使1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,45,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(0.025克，0.057毫莫耳)與苯甲醛IX (0.024克，0.057毫莫耳)溶於0.5毫升正-丁醇中。於此溶液中，在氬氣下，添加K_3PO_4(0.024克，0.114毫莫耳)、水0.150毫升、Xphos (0.0027克，0.0057毫莫耳)及$Pd(dba)_2$(0.0016克，0.0028毫莫耳)。將混合物於100℃下加熱1小時，並在冷卻後，於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，在真空中濃縮，且使殘留物藉矽膠製備型TLC純化，而得0.025克(67%產率)X。

實例133. 6-(1-二氟甲基-環丙基)-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(XI)



使 2-[6-(1-二氟甲基-環丙基)-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯甲醛 (0.025 克，0.038 毫莫耳) 溶於 THF (2 毫升) 中。在此溶液中，添加 $NaBH_4$ (0.006 克，0.015 毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌 0.5 小時，然後，以冰水 (4 毫升) 使其淬滅，且以醋酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉製備型 TLC 純化，而得 6-(1-二氟甲基-環丙基)-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 (XI)，0.020 克 (80% 產率)。

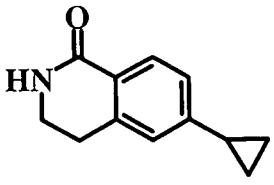
實例 134. 6-溴基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



於 0℃ 下，將甲烷磺酸 (100 毫升) 添加至 5-溴基氫茚酮 (25 克，46 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (200 毫升) 中之溶液內。將疊氮化

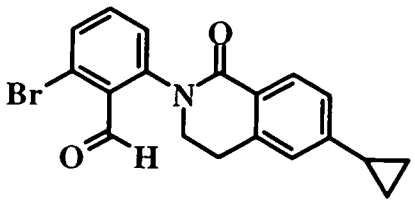
鈉(10.5克，162毫莫耳)慢慢分次添加至此混合物中。在完成疊氮化鈉添加後，將混合物再攪拌30分鐘，並添加NaOH(20重量%)之含水混合物，直到混合物呈稍微鹼性為止。將混合物以二氯甲烷萃取，且使合併之有機層在減壓下蒸發。混合物於矽膠上藉急驟式管柱層析之純化(0%至50% EtOAc/己烷，然後為0%至7% MeOH/CH_2Cl_2)，提供11.5克6-溴基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮。MS (ESI) 226.1 $(M+H)^+$。

實例**135.** 6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮：



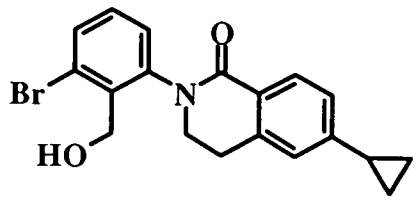
於裝有甲苯(210毫升)與H_2O (15毫升)中之6-溴基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(16.9克，74.7毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(9.45克，1.5當量)、三環己基膦(1.04毫克，0.025當量)及K_3PO_4六水合物(50克，2當量)之圓底燒瓶中，添加$Pd(OAc)_2$(100毫克，0.05當量)。將合併之混合物在100℃下加熱4小時。使反應混合物冷卻，過濾，及以甲苯洗滌。使有機相進行分液處理，並以水與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮成油狀物。添加己烷，產生6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮，為黃褐色固體(13.6克)。MS (ESI) 187.1 $(M+H)^+$。

實例**136.** 2-溴基-6-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苯甲醛



於圓底燒瓶中，裝填6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(13.4克，5毫莫耳)、2,6-二溴-苯甲醛(47.5克，72.0毫莫耳)、$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$(660毫克，0.72毫莫耳)、黃磷(xanthphos)(832毫克，1.44毫莫耳)及碳酸銫(46.8克，144毫莫耳)。將小玻瓶以氬沖洗，添加140毫升二氧陸圜，並將反應混合物在110℃下加熱4小時。使反應混合物冷卻至室溫，且添加30毫升水與60毫升醋酸乙酯，然後於Solka-Floc®上過濾。分離有機相，並以鹽水洗滌，接著以Na_2SO_4脫水乾燥。在過濾後，移除溶劑，且將所獲得之褐色物質以二氯甲烷與乙醚研製，而得6.5克2-溴基-6-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苯甲醛。藉由添加更多乙醚收集第二份收取之7.5克物質。MS (ESI) 370.0 $(M+H)^+$。

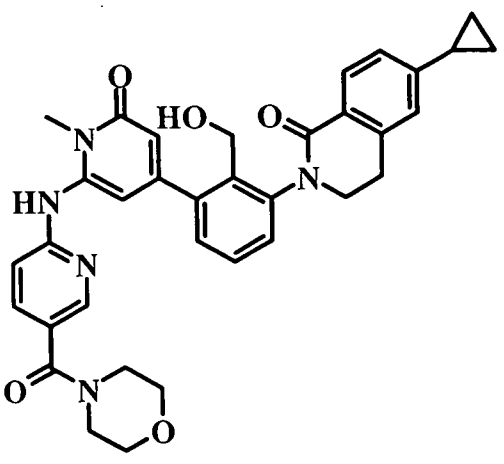
實例137. 2-(3-溴基-2-羥甲基-苯基)-6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮：



於2-溴基-6-(6-環丙基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苯甲醛(5.0克，13.5毫莫耳)在60毫升甲苯與10毫升THF中之溶液內，在-10℃下，分次添加硼氫化鈉(740毫克，20毫莫耳)。30分鐘後，以水使反應混合物淬滅，並於乙醚中進

行分液處理。將有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在減壓下濃縮後，藉矽膠層析純化，獲得3.7克2-(3-溴基-2-羥甲基-苯基)-6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮，為無色固體。MS (ESI) 372.0 $(M+H)^+$。

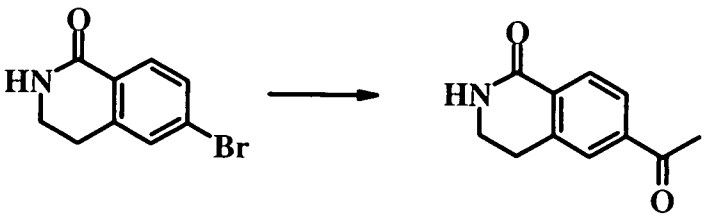
實例 138.



6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-6-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮：於裝有2-(3-溴基-2-羥甲基-苯基)-6-環丙基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(3.70克，9.9毫莫耳)、1-甲基-6-[4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基氨基]-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(4.38克，9.9毫莫耳)、$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$(229毫克，0.25毫莫耳)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯(238毫克，0.50毫莫耳)及K_3PO_4六水合物(7.5克，20毫莫耳)之燒瓶中，添加40毫升4:1二氧陸圜：水，並將混合物加熱至回流，歷經4小時，冷卻，且於Solka-Floc®上過濾，以醋酸乙酯沖洗。進行分液處理，並以水與鹽水洗滌有機相。以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得暗色油。藉矽膠層析純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得3.2克6-環丙基-2-(2-羥

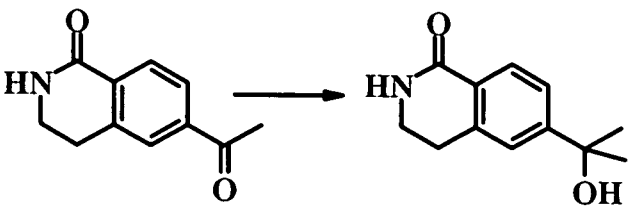
甲基-3-{1-甲基-6-[4-(嗎福啉-4-羰基)-苯基氨基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-基}-苯基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮，為無色固體。MS (ESI) 606.1 $(M+H)^+$。

實例 139.



於裝有 1.55 克 $(PPh_3)_2PdCl_2$ 與 5.0 克 6-溴基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮之燒瓶中，添加 25 毫升 DMF。然後添加 9.58 克三丁基-(1-乙氧基乙烯基)-錫烷，且將反應混合物加熱至 110℃，並攪拌，直到反應完成為止。將反應混合物於矽藻土上過濾，且以乙醚稀釋。在以飽和碳酸銨、水及鹽水洗滌後，使溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之混合物溶於 THF 中，並以 3.0M HCl 水溶液處理，以達成水解作用。然後，使混合物在水與乙醚之間作分液處理。將有機相相繼以飽和碳酸氫鈉、水及鹽水洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥。在過濾後，使溶液濃縮，並藉急驟式層析純化，而得 3.28 克 6-乙醯基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮。

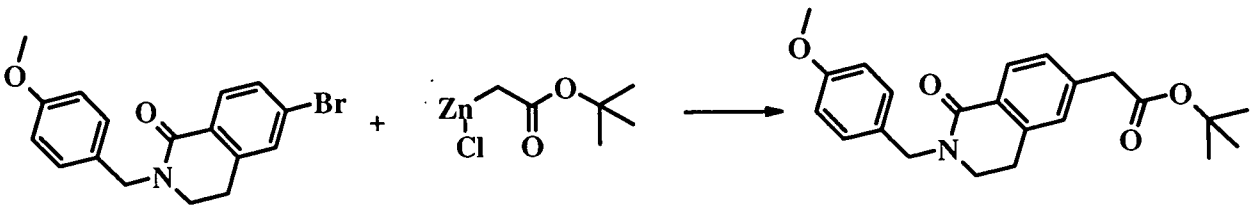
實例 140.



於 680 毫克 6-乙醯基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮在 25 毫升 THF 中之已冷卻至 0℃ 之漿液內，慢慢添加 3.6 毫升在 THF 中之

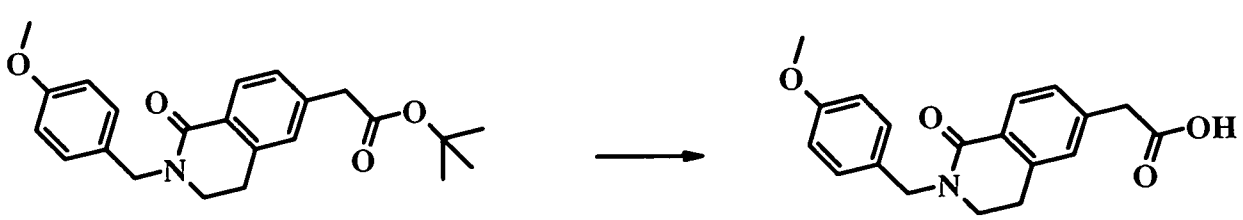
3.0M MeMgBr。1小時後，將混合物倒入氯化銨在冰水中之溶液內。添加醋酸乙酯，並使有機相進行分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉急驟式層析純化，獲得380毫克6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮。

實例141.



將10毫升THF中之6-溴基-2-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(1.9克，5.5毫莫耳)、Q-phos (0.0632克，0.11毫莫耳)及$Pd(dba)_2$(0.0781克，0.11毫莫耳)，於氬氣下，添加至2-第三-丁氧基-2-酮基乙基氯化鋅15毫升(0.55M)中。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。接著添加最初量之Q-phos、$Pd(dba)_2$及烯醇化鋅三種，並將混合物於70℃下加熱1小時，以致使反應完成。2克[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-醋酸第三-丁酯係藉急驟式層析，使用矽膠管柱層析，以己烷中之10%-40%醋酸乙酯作為溶離劑而單離。

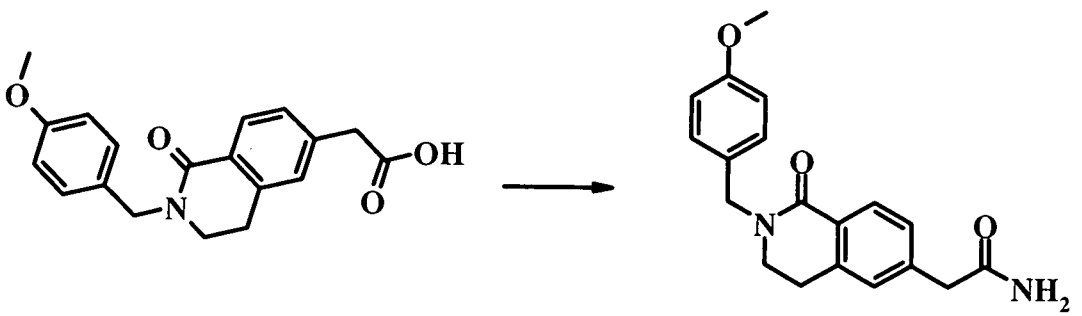
實例142.



使[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-醋酸第三-丁酯(1克，5.7毫莫耳)溶於40毫升甲醇中，並在此溶

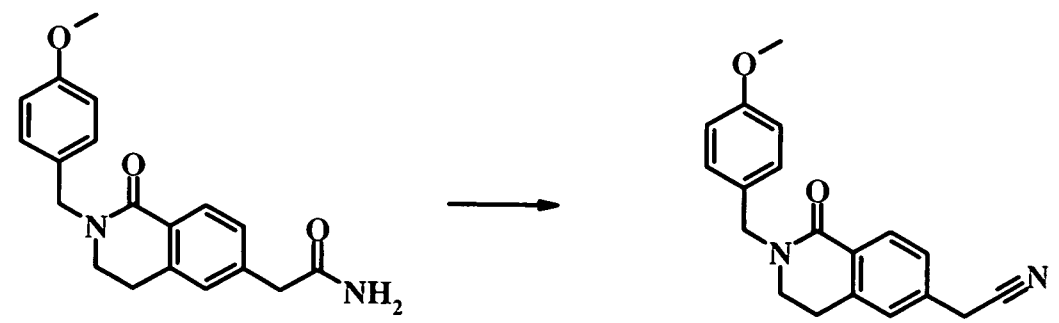
液中，添加6毫升水中之LiOH單水合物(0.72克，17.3毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌16小時，然後在真空中濃縮，以HCl 2N酸化，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將所形成之1.8克2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-醋酸使用於下一步驟，無需進一步純化。

實例143.



於2.3克2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-醋酸在22毫升氯仿中之溶液內，添加EEDQ (2.07克，8.4毫莫耳)與碳酸氫銨(1.66克，21毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌16小時後，藉由添加水(20毫升)使醯胺沉澱。過濾固體，以水洗滌，及在真空中乾燥。將殘留物以己烷中之50%醋酸乙酯研製，過濾，並於真空中乾燥，而得1.4克2-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-乙醯胺。

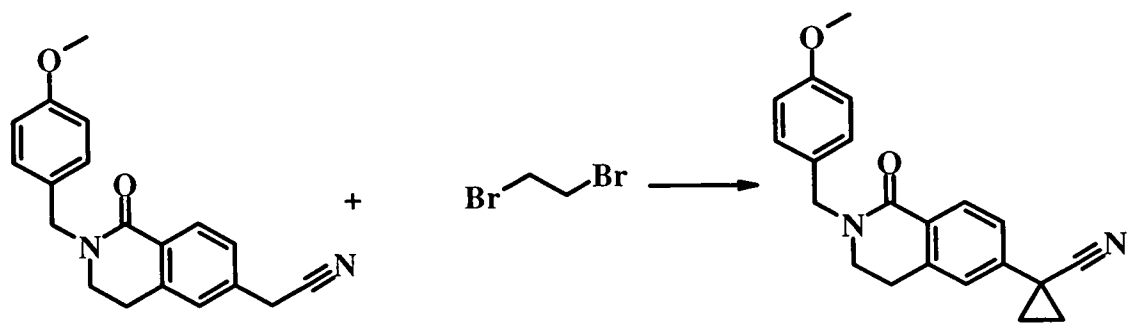
實例144.



於1.3克2-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-

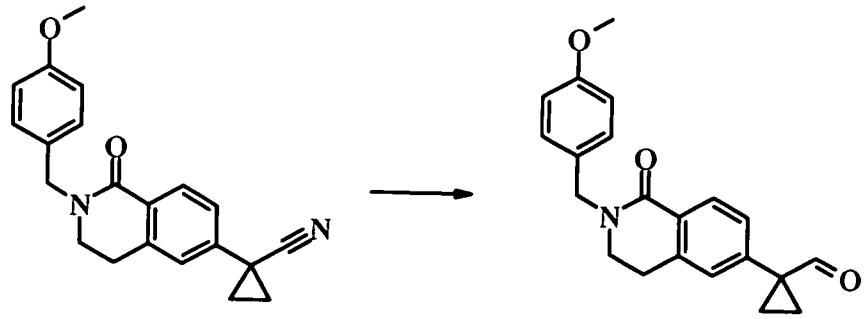
基]-乙醯胺在5毫升THF與10毫升DMF中之懸浮液內，添加370毫克三聚氯化氰，並在室溫下攪拌0.5小時後，使反應混合物於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理。將有機層以5%碳酸氫鈉，接著以鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥。於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，使用己烷中之75%醋酸乙酯作為溶離劑，獲得1.2克[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-乙腈。

實例145.



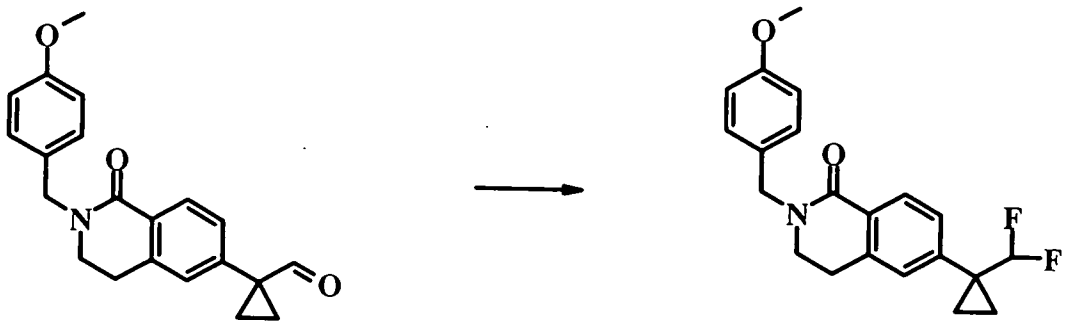
於228毫克60%氫化鈉在15毫升DMF中之懸浮液內，添加1.2克[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-乙腈，並在室溫下攪拌15分鐘後，添加1.5毫升DMF中之1.1克1,2-二溴-乙烷。將所形成之混合物在室溫下攪拌0.5小時，然後添加更多氫化鈉(0.114克，2.86毫莫耳)，且將反應混合物於30-35℃下加熱約10分鐘。在冷卻後，使混合物於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理，並使有機層以醋酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。藉矽膠管柱層析純化，使用己烷中之30%-50%醋酸乙酯，獲得1克1-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-環丙烷甲腈。

實例146.



於722毫克1-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-環丙烷甲腈在3毫升二氯甲烷與9毫升甲苯中，已於-50℃下冷卻之溶液內，逐滴添加4.8毫升在THF中之1.0M DIBAL。在-50℃下攪拌1小時後，以5毫升1N HCl使反應淬滅，留置溫熱至室溫，並攪拌0.5小時。接著，將混合物以醋酸乙酯萃取，且將有機層以0.5N HCl、碳酸鈉5%溶液及鹽水洗滌。在以硫酸鈉脫水乾燥及在真空中移除溶劑後，使殘留物藉矽膠管柱層析純化，使用己烷中之30%-60%醋酸乙酯，提供0.075克1-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-環丙烷羧甲醛。

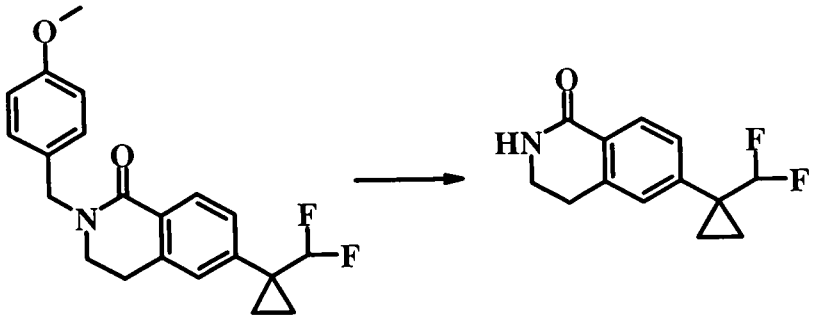
實例147.



於DAST (0.042克，0.26毫莫耳)在1.5毫升二氯甲烷中之溶液內，添加0.5毫升二氯甲烷中之75毫克1-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-環丙烷羧甲醛。將此混合物在室溫下攪拌16小時。於冰浴中冷卻後，將5毫升水

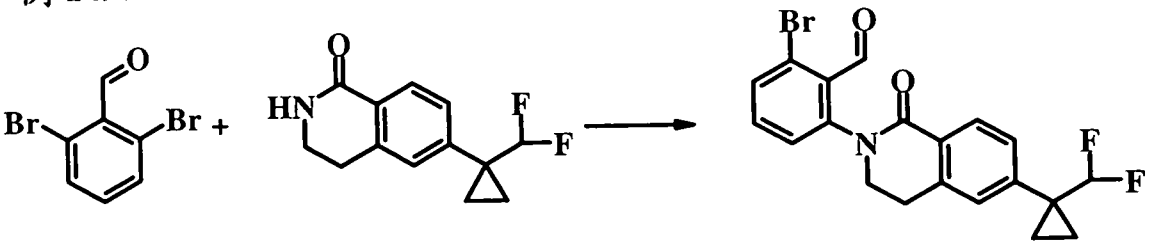
添加至反應混合物中，接著為醋酸乙酯。將有機層以5%碳酸氫鈉溶液與鹽水洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠製備型TLC純化，獲得0.068克6-(1-二氟甲基-環丙基)-2-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮。

實例148.



將68毫克6-(1-二氟甲基-環丙基)-2-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮在1毫升TFA中之溶液加熱至70℃，歷經1.5小時。在使反應混合物冷卻至室溫後，添加醋酸乙酯，並將溶液以鹽水，接著以碳酸氫鈉5%溶液，及再一次以鹽水洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中濃縮。使殘留物藉矽膠製備型TLC純化，使用二氯甲烷中之5%甲醇，獲得30毫克6-(1-二氟甲基-環丙基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮。

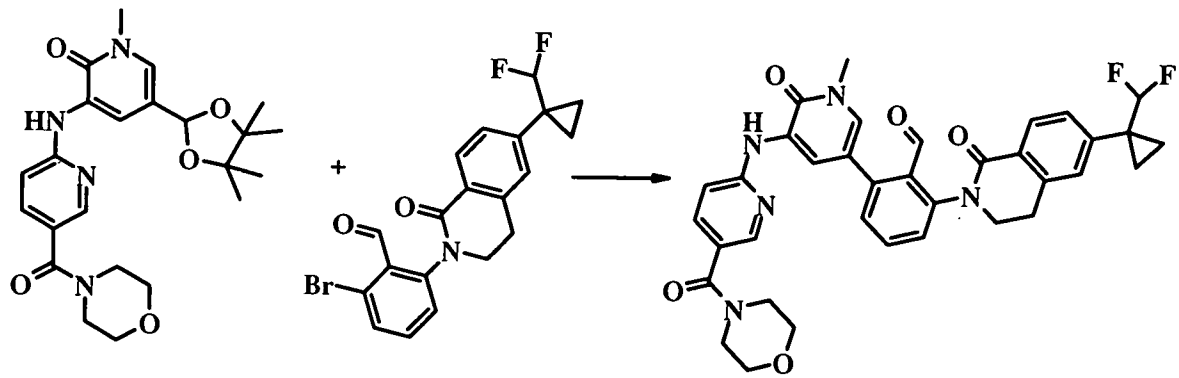
實例149.



在微波管件中，於30毫克6-(1-二氟甲基-環丙基)-3,4-二氫-

2H-異喹啉-1-酮、64毫克2,6-二溴-苯甲醛、54毫克碳酸銫及2毫克黃磷(Xantphos)之混合物中，在氬氣下，添加14毫克$Pd(dba)_2$。將管件密封，並將反應混合物於100℃下加熱16小時。在冷卻後，使混合物於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理，將有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠製備型TLC純化，使用己烷中之40%醋酸乙酯作為溶離劑，獲得0.024克2-溴基-6-[6-(1-二氟甲基-環丙基)-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-苯甲醛。

實例150.



使甲基-3-[5-(菲二酚-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(0.025克，0.057毫莫耳)與24毫克2-溴基-6-[6-(1-二氟甲基-環丙基)-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-苯甲醛溶於0.5毫升正-丁醇中。在此溶液中，於氬氣下，添加K_3PO_4(0.024克，0.114毫莫耳)、水0.150毫升、Xphos (0.0027克，0.0057毫莫耳)及$Pd(dba)_2$(0.0016克，0.0028毫莫耳)。將混合物在100℃下加熱1小時，並於冷卻後，在醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，於真空中濃縮，且使殘留物藉矽膠製備型TLC純化，而得0.025克2-[6-(1-二氟甲基-環丙基)-1-酮基-3,4-

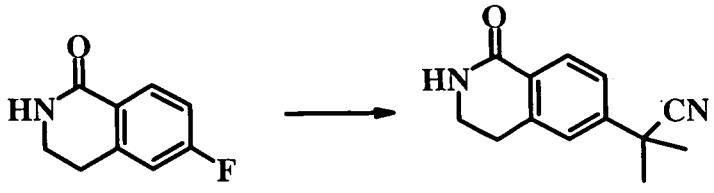
二氫-1H-異喹啉-2-基]-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯甲醛。

實例151.



在裝有機械攪拌器之3升燒瓶內，於25.0克(166.15毫莫耳)5-氟基氫茚酮中，添加280毫升二氯甲烷與200毫升甲烷磺酸。使混合物冷卻至0℃，並分次添加15.15克(233.1毫莫耳)疊氮化鈉，歷經20分鐘。將混合物在0℃下攪拌2小時，然後逐滴添加490毫升20%氫氧化鈉水溶液，歷經30分鐘。分離液層，且使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，及濃縮。藉管柱層析純化，以醋酸乙酯/己烷溶離，提供16.76克(61%)所要之6-氟基-3,4-二氫異喹啉酮異構物。

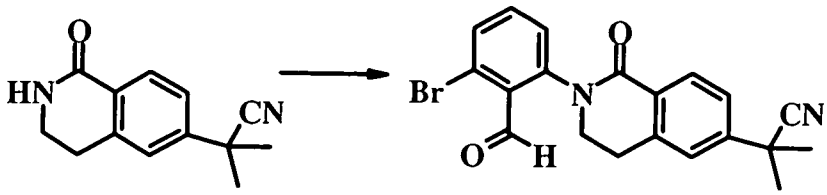
實例152.



在已溶於30毫升THF中之2.5克(15.13毫莫耳)6-氟基-3,4-二氫異喹啉酮與5.5毫升(60.54毫莫耳)異丁腈內，添加91毫升(45.42毫莫耳)在甲苯中之0.5M KHMDS。將混合物加熱至70℃，並激烈攪拌12小時。使混合物冷卻至室溫，以水使反應淬滅，於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理，及以$MgSO_4$脫水乾燥。藉管柱層析純化，以醋酸乙酯/己烷溶離，提供3.23克(100%)產物2-甲基-2-(1-酮基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-

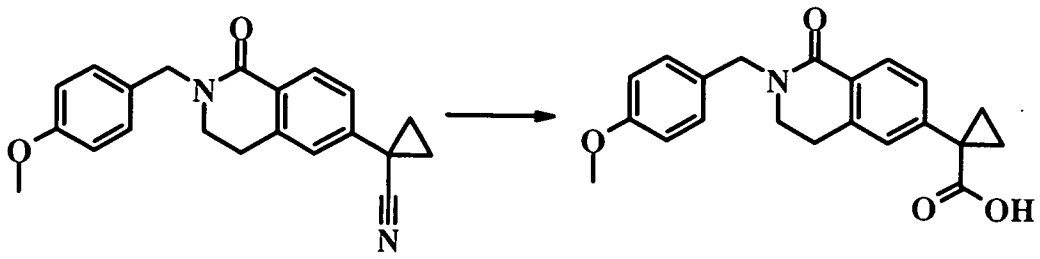
丙腈。

實例 153.



於已溶於20毫升經脫氣之二氧陸圜中之1.3克(6.07毫莫耳)2-甲基-2-(1-酮基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-丙腈內，添加6.40克(24.27毫莫耳)2,6-二溴基苯甲醛、3.96克(12.14毫莫耳)碳酸銫、70毫克(0.121毫莫耳)$Pd(dba)_2$及105毫克(0.182毫莫耳)黃磷(xantphos)。將混合物加熱至110℃，歷經3小時，冷卻至室溫，並在矽藻土上過濾，以二氧陸圜沖洗。然後，使混合物濃縮，且藉管柱層析純化，以醋酸乙酯/己烷溶離，提供1.10克(46%) 2-[2-(3-溴基-2-甲醯基苯基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-2-甲基丙腈。

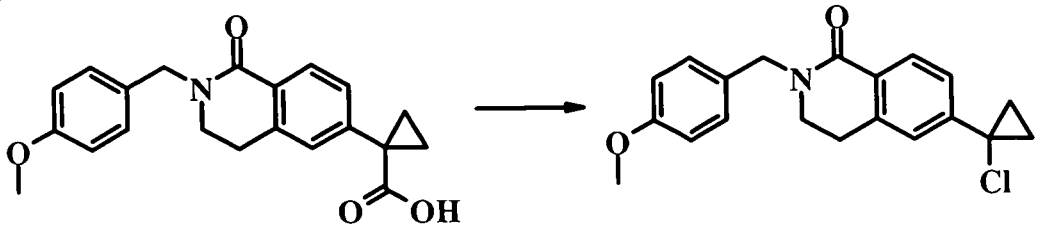
實例 154.



將H_2O(16毫升)中之NaOH(5.4克，8當量)添加至EtOH(50毫升)中之上文氰基環丙烷溶液(5.6克，16.9毫莫耳)內。然後，將此混合物加熱至100℃，歷經9小時，接著，使其冷卻至室溫，於真空中濃縮至一半原先體積，並以1N HCl中和。接著，將混合物以CH_2Cl_2萃取，以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供環丙烷羧酸產物(5.9

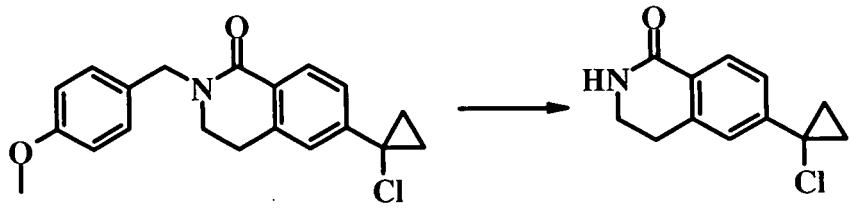
克，99%)。

實例 155.



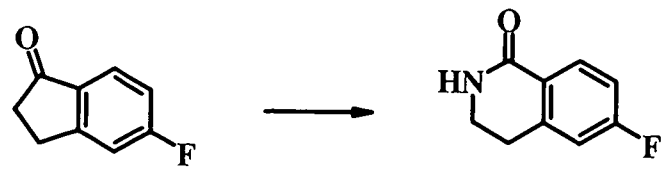
將 LiCl (2.5 克，5 當量)添加至上文環丙烷羧酸(4.2 克，12.0 毫莫耳)在苯(60 毫升)中之溶液內。使混合物脫氣 30 分鐘，然後添加 $Pb(OAc)_4$(6.6 克，1.25 當量)。於室溫下再持續脫氣 45 分鐘，此時，將混合物加熱至 100℃，歷經 2 小時。在冷卻後，將混合物裝填至矽膠上，於真空中濃縮，並直接層析(SiO_2，20% 至 80% EtOAc/ 己烷)，提供 PMB-氯基環丙烷產物(1.11 克，27%)。未反應之起始物質(~2.2 克)可藉由以下列梯度液 2% 至 8% MeOH/DCM 之進一步溶離自管柱回收。

實例 156.



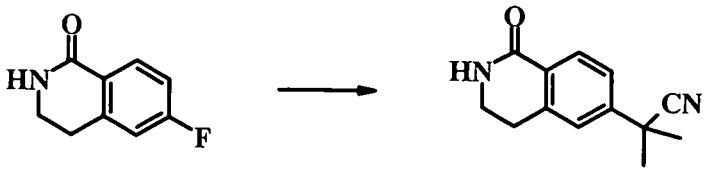
將上文 PMB-氯基環丙烷(1.11 克，3.3 毫莫耳)在 TFA (20 毫升)中之溶液於 80℃ 下加熱 2 小時。然後，使其冷卻至室溫，並在真空中濃縮。使所得之殘留物再溶於 EtOAc 中，以飽和 $NaHCO_3$、H_2O 及鹽水相繼洗滌。接著，使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，且在真空中濃縮，提供氯基環丙烷(660 毫克，92%)。

實例 157.



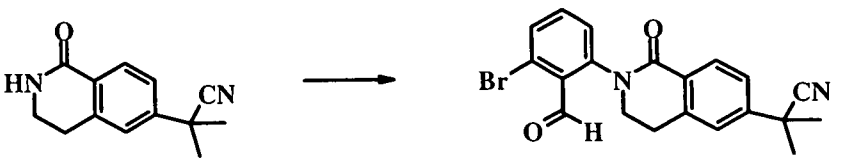
於裝有機械攪拌器之3升燒瓶中之25.0克(166.15毫莫耳)5-氟基氫茚酮內，添加280毫升二氯甲烷與200毫升甲烷磺酸。使混合物冷卻至0℃，並分次添加15.15克(233.1毫莫耳)疊氮化鈉，歷經20分鐘。將混合物在0℃下攪拌2小時，然後逐滴添加490毫升20%氫氧化鈉水溶液，歷經30分鐘。分離液層，且使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，及濃縮。藉管柱層析純化，以醋酸乙酯/己烷溶離，提供16.76克(61%)所要之6-氟基-3,4-二氫異喹啉酮異構物。

實例158.



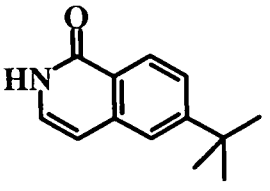
在已溶於30毫升THF中之2.5克(15.13毫莫耳)6-氟基-3,4-二氫異喹啉酮與5.5毫升(60.54毫莫耳)異丁腈內，添加91毫升(45.42毫莫耳)甲苯中之0.5M KHMDS。將混合物加熱至70℃，並激烈攪拌12小時。使混合物冷卻至室溫，以水使反應淬滅，於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理，且以$MgSO_4$脫水乾燥。藉管柱層析純化，以醋酸乙酯/己烷溶離，提供3.23克(100%)產物2-甲基-2-(1-酮基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-丙腈。

實例159.



在已溶於20毫升經脫氣之二氧陸圜中之1.3克(6.07毫莫耳)2-甲基-2-(1-酮基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-丙腈內，添加6.40克(24.27毫莫耳)2,6-二溴基苯甲醛、3.96克(12.14毫莫耳)碳酸銫、70毫克(0.121毫莫耳)$Pd(dba)_2$及105毫克(0.182毫莫耳)黃磷(xantphos)。將混合物加熱至110℃，歷經3小時，冷卻至室溫，並在矽藻土上過濾，以二氧陸圜沖洗。然後，使混合物濃縮，且藉管柱層析純化，以醋酸乙酯/己烷溶離，提供1.10克(46%) 2-[2-(3-溴基-2-甲醯基苯基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]-2-甲基丙腈。

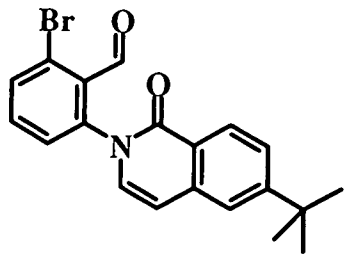
實例160.



6-第三-丁基-2H-異喹啉-1-酮之製備：使6-第三-丁基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(1.709克，8.4毫莫耳)與2,3-5,6-二氰基-對-苯醌(DDQ) (3.85克，2當量)溶於二氧陸圜(130毫升)中，並將所形成之混合物加熱至100℃，歷經四天。使其冷卻至室溫後，在減壓及55℃下移除大部份二氧陸圜。將醋酸乙酯(300毫升)與2N NaOH (100毫升)添加至殘留物中，且使混合物進行分液處理，及分離液層。隨後，以2N NaOH (3 X 100毫升)、水(1 X 125毫升)，且最後以鹽水(1 X 125毫升)再一次洗滌。使醋酸乙酯層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃

縮，而得粗產物(1.783克)。於矽膠上純化，以己烷中之30%醋酸乙酯溶離，獲得標題化合物(779毫克)，為淡黃褐色粉末。MS (ESI) 202.0 $(M+H)^+$。

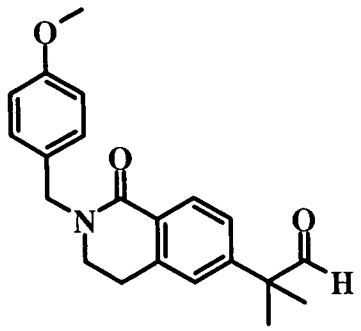
實例161. 2-溴基-6-(6-第三-丁基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-苯甲醛之製備：



使6-第三-丁基-2H-異喹啉-1-酮(272毫克，1.35毫莫耳)、2,6-二溴-苯甲醛(891毫克，2.5當量)、黃磷(xanthphos) (35毫克，0.045當量)及碳酸銫(616毫克，1.4當量)溶於二氧陸圜(2.7毫升)中。然後，使氮起泡經過此溶液，歷經10分鐘，接著，添加雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(23毫克，0.03當量)。將所形成之混合物在100℃下攪拌過夜。藉TLC與LCMS，沒有發現所要之產物。隨後，添加碘化銅(55毫克，0.02當量)與碳酸銫(320毫克，0.73當量)及更多二氧陸圜(4毫升)。將所形成之混合物加熱至100℃，並攪拌30小時，且藉TLC，反應目前已完成。於冷卻至室溫後，添加醋酸乙酯(175毫升)與水(50毫升)。使液層進行分液處理，及分離。然後，將有機層以水(3X50毫升)，且最後以鹽水(1X50毫升)洗滌，接著，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。在矽膠上純化，以5%醋酸乙酯至20%醋酸乙酯在己烷中之逐步梯度液溶離，獲得標題化合物，為淡黃褐色粉末(215毫

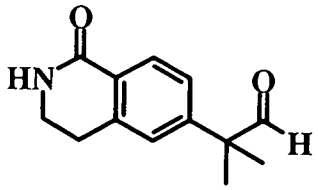
克）。MS (ESI) 346.0 $(M+H)^+$。

實例 162.



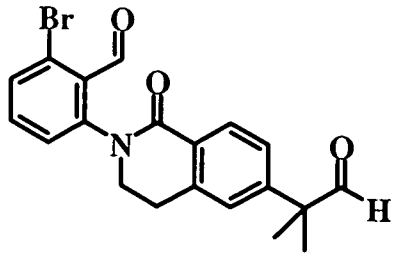
2-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-2-甲基-丙醛之製備：將6-溴基-2-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(5克，14.4毫莫耳)、SPHOS (361毫克，0.06當量)、碳酸銫(5.65克，1.2當量)及醋酸鈀(130毫克，0.04當量)置於開口密封管中，並溶於二氧陸圜(58毫升)中。使氬起泡經過此溶液，歷經約15分鐘，然後添加異丁醛(2.9毫升，2當量)，且將混合物加蓋，及在80℃下攪拌過夜。隔天，反應仍然未完成，因此，添加另外之醋酸鈀(65毫克)與SPHOS (181毫克)及異丁醛(1.5毫升)，且將反應物於80℃下再攪拌24小時。此時，反應仍然未完成，因此，添加另外之醋酸鈀(30毫克)與SPHOS (90毫克)，並將反應物於100℃下再攪拌24小時。3天後，無起始物質殘留，且使反應物冷卻至室溫。添加醋酸乙酯(300毫升)與水100毫升)，並進行分液處理，及分離。將醋酸乙酯層以鹽水(100毫升)洗滌，且以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗產物。在矽膠上純化，以己烷中之20%醋酸乙酯溶離，獲得標題化合物，為濃稠無色油(428毫克)。MS (ESI) 338.0 $(M+H)^+$。

實例 163.



2-甲基-2-(1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基)-丙醛之製備：使2-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-2-甲基-丙醛(420毫克，1.25毫莫耳)溶於三氟醋酸(5毫升)中，並將所形成之混合物在80℃下攪拌2.5小時，然後冷卻至室溫。將三氟醋酸於減壓及60℃下移除，接著與醋酸乙酯共蒸發(5X)。使殘留物溶於醋酸乙酯(175毫升)中，然後以水(3X50毫升)，且最後以鹽水(1X50毫升)洗滌。使醋酸乙酯層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗產物。在矽膠上純化，以己烷中之50%醋酸乙酯至純醋酸乙酯之梯度液溶離，獲得標題化合物，為白色粉末(228毫克)。MS (ESI) 218.0 $(M+H)^+$。

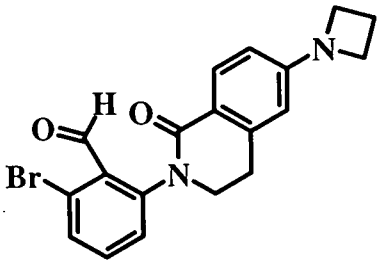
實例 164.



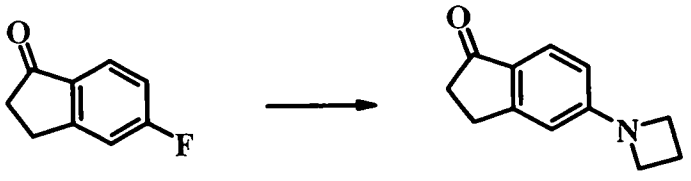
2-溴基-6-[6-(1,1-二甲基-2-酮基-乙基)-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-苯甲醛之製備：使2-甲基-2-(1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基)-丙醛(224毫克，1.03毫莫耳)、2,6-二溴-苯甲醛(1.09克，4當量)、黃磷(xanthphos) (27毫克，0.03當量)及碳酸銫(470毫克，1.4當量)溶於二氧陸圜(2毫升)中，並使氬

起泡經過混合物，歷經10分鐘，然後添加雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(18毫克，0.03當量)。將所形成之混合物放置在氬大氣下，且加熱至100℃，並攪拌2.5小時，於此段時間內，藉TLC與LC/MS分析，所有起始物質已經用完。在冷卻至室溫後，添加醋酸乙酯(175毫升)與水(50毫升)，且使液層進行分液處理，並分離。將醋酸乙酯層以鹽水(1X50毫升)洗滌，接著以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗產物。於矽膠上純化，以範圍為5%醋酸乙酯至40%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，獲得標題化合物，為淡黃色粉末(302毫克)。MS (ESI) 400.0 $(M+H)^+$。

實例165.



2-(6-一氮四圜-1-基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-溴-苯甲醛5-一氮四圜-1-基-氫茚-1-酮：

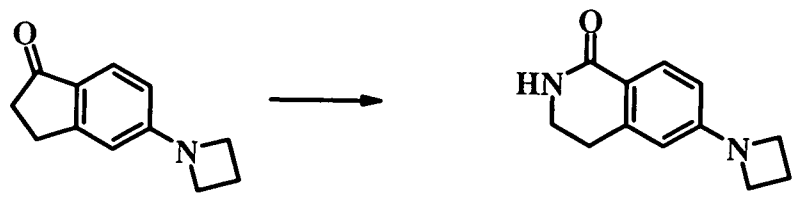


使5-氟基-1-氫茚酮(7.44克，49.5毫莫耳)、一氮四圜HCl(5.1克，54.4毫莫耳)及K_2CO_3(13.6克，99毫莫耳)溶於60毫升DMSO中。將反應混合物在100℃下加熱6小時。

使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。以250毫升醋酸乙酯進一步萃取水層。將合併之有機層以三份250毫

升水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮。管柱層析(0-40% EtOAc/己烷)，獲得3.41克產物。

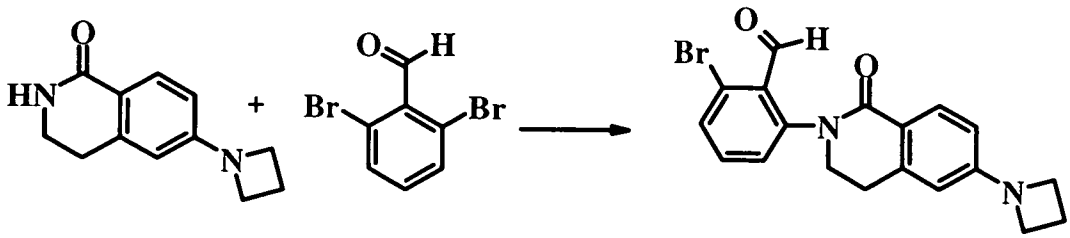
實例166.



6-一氮四圜-1-基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮. 將5-一氮四圜-1-基-氫茚-1-酮(1.9克，10.14毫莫耳)與甲烷磺酸(10.8毫升)添加至CH_2Cl_2(100毫升)中。使反應混合物冷卻至0℃，並小心地分次添加疊氮化鈉(1.32克，20.29毫莫耳)，歷經30分鐘，然後，將反應混合物在0℃下攪拌2小時。於反應完成後，在0℃下慢慢添加20% NaOH水溶液。

使混合物於水與CH_2Cl_2之間作分液處理。以100毫升CH_2Cl_2進一步萃取水層。將合併之有機層以三份200毫升水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮。管柱層析(0-60% EtOAc/己烷)，獲得1.02克所要之異構物。

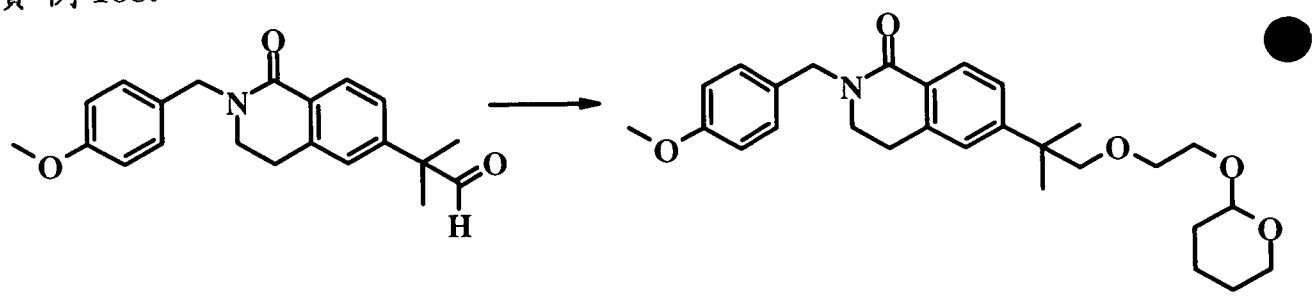
實例167.



2-(6-一氮四圜-1-基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-溴-苯甲醛：使6-一氮四圜-1-基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(1.0克，4.94毫莫耳)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(011克，0.22毫莫耳)及碳酸銫(2.26克，6.92毫莫耳)溶於二氧陸圜

(50 毫升)中，然後，使氮起泡經過混合物，歷經 10 分鐘。添加雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0) (0.085 克，0.14 毫莫耳)與碘化銅(I) (0.93 克，4.94 毫莫耳)，接著，將反應混合物在 100℃ 下加熱 82 小時。使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。以 100 毫升醋酸乙酯進一步萃取水層。將合併之有機層以三份 100 毫升水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。管柱層析(0-50% EtOAc/ 己烷)，獲得 0.74 克產物。

實例 **168.**

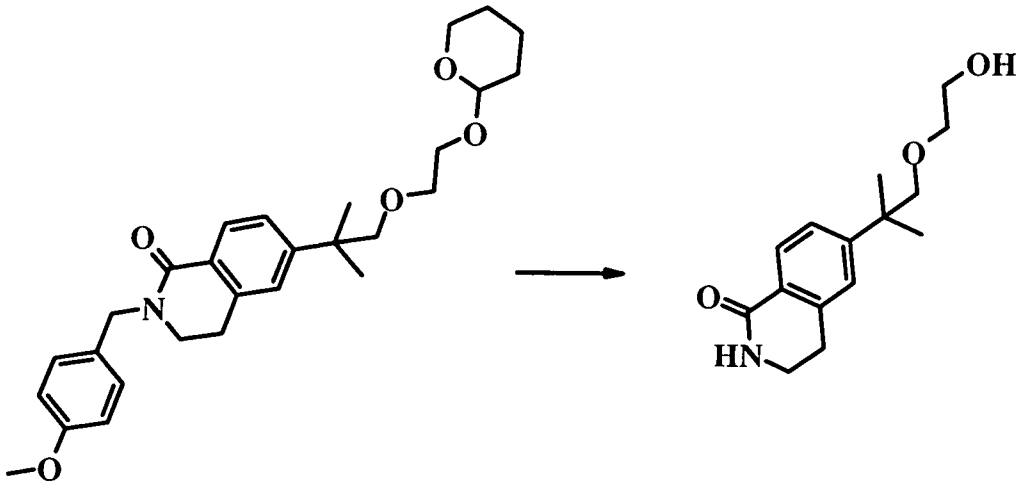


使 20 毫升乙醇與 THF 之 1:1 混合物中之 180 毫克 2-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基]-2-甲基-丙醛 (0.54 毫莫耳，1 當量)冷卻至 0℃。添加 20 毫克硼氫化鈉 (0.54 毫莫耳，1 當量)，並將混合物於 0℃ 下攪拌 1 小時。以水，然後以 2 滴冰醋酸使反應淬滅，攪拌 5 分鐘，且使混合物在真空下濃縮，以移除大部份溶劑，添加飽和重碳酸鹽溶液，以醋酸乙酯萃取 2x，使醋酸乙酯萃液以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及濃縮，獲得 180 毫克 6-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 (M+H = 340)，將其直接使用於下一反應，未使用純化。

使得自前述反應之殘留物 (180 毫克，0.53 毫莫耳，1 當量)溶於 DMF 與 THF 之 1:1 混合物中，並添加 0.2 毫升 2-(2-氯-

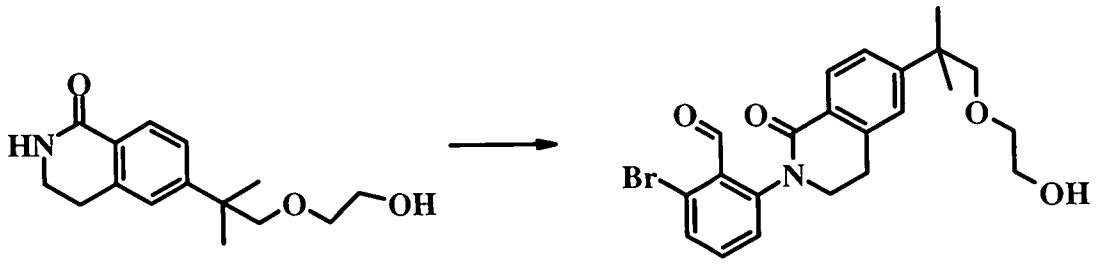
乙氧基)-四氫-哌喃(3.2毫莫耳，6當量)，接著為80毫克氫化鈉(95%乾燥，3.2毫莫耳，6當量)，且將混合物加熱至90℃過夜。冷卻，以2毫升水使反應淬滅，濃縮至乾涸，並直接裝填在矽膠管柱上，以己烷中之50%醋酸乙酯溶離，獲得140毫克6-{1,1-二甲基-2-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-乙基}-2-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮。MS (ESI) 468.0 $(M+H)^+$。

實例169.



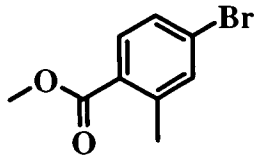
使140毫克6-{1,1-二甲基-2-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-乙基}-2-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(0.3毫莫耳，1當量)溶於5毫升三氟醋酸中，並將混合物加熱至80℃，歷經16小時。使反應物濃縮至乾涸，於醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間作分液處理，分離液層，且以鹽水洗滌醋酸乙酯層，以$MgSO_4$脫水乾燥，及濃縮，獲得75毫克6-[2-(2-羥基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮，M+H = 264，將其使用於下一步驟，無需純化。

實例170.



將 0.131 克 (0.5 毫莫耳，1 當量) 6-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮、0.528 克 2,6-二溴基苯甲醛 (2 毫莫耳，4 當量)、6 毫克黃磷 (xantphos) (0.01 毫莫耳，0.02 當量)、9 毫克雙(二苯亞甲基丙酮)鈀 (0.015 毫莫耳，0.03 當量) 及 0.326 克碳酸銫 (1 毫莫耳，2.0 當量) 在 5 毫升二氧陸圜中合併，使氬氣起泡經過混合物，歷經 1 分鐘，將反應容器密封，並在 100℃ 下加熱 13 小時，經過燒結玻璃漏斗趁熱過濾，濃縮，且於矽膠管柱上純化，以 CH_2Cl_2 中之 5% 至 10% 甲醇溶離，而得 148 毫克。旋轉蒸發，層析 (10% 至 30%ea 在己烷中)，獲得固體 325 毫克 2-溴基-6-{6-[2-(2-羥基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基}-苯甲醛。MS (ESI) 446.0 $(M+H)^+$。

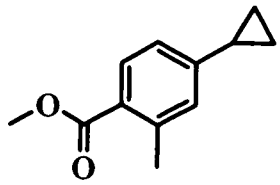
實例 171.



將 4-溴基-2-甲基苯甲酸 (100.04 克，465 毫莫耳)、500 毫升無水甲醇及 5 毫升濃硫酸於回流下在氮氣下攪拌 24 小時。冷卻至室溫，並於真空中濃縮。以 500 毫升 EtOAc 稀釋殘留物，且以 200 毫升 1M NaOH 水溶液、200 毫升水及 200 毫升鹽水洗滌。使溶液以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲

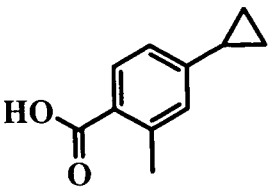
得4-溴基-2-甲基苯甲酸甲酯，為透明無色液體(100.06克，437毫莫耳)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) ppm 2.59 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 7.39 (d, J=8.29 Hz, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.79 (d, J=8.67 Hz, 1H)。

實例172.



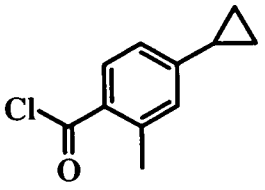
將環丙基二羥基硼烷(25.08克，292毫莫耳)、無水三鹽基性磷酸鉀(178.12克，839毫莫耳)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(6.925克，14.5毫莫耳)、4-溴基-2-甲基苯甲酸甲酯(55.93克，244毫莫耳)及600毫升甲苯加入裝有攪拌棒、隔片及氮氣入口管之1000毫升圓底燒瓶中。將混合物迅速攪拌，並添加65毫升水。使混合物以氮噴射30分鐘。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (3.321克，3.63毫莫耳)。使反應混合物以氮噴射15分鐘。將燒瓶以蓋子密封，且於90℃下攪拌過夜。添加150毫升水，並使其冷卻至室溫。使兩相系統經過矽藻土過濾，以移除固體，且以EtOAc洗滌濾餅。分離濾液相，並將有機相以2 x 200毫升5% $NaHCO_3$、2 x 200毫升10% $Na_2S_2O_3$及200毫升鹽水洗滌。使溶液以$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空中濃縮。真空蒸餾所殘留之液體。收集於108-111℃/3托下蒸餾之餾份，獲得4-環丙基-2-甲基苯甲酸甲酯，為透明無色液體(32.30克，170毫莫耳)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) ppm 0.71-0.80 (m, 2H) 0.98-1.07 (m, 2H) 1.83-1.95 (m, 1H) 2.58 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 6.87-6.96 (m, 2H) 7.83 (d, J=7.91 Hz, 1H)。

實例 173.



將 4-環丙基-2-甲基苯甲酸甲酯 (32.00 克，168 毫莫耳)、250 毫升 5M 氫氧化鈉水溶液及 150 毫升甲醇於 85℃ 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並在真空中濃縮。使白色殘留物溶於 500 毫升水中，使溶液在冰浴中冷卻，且添加 120 毫升濃鹽酸。白色沉澱物形成。以 2 x 250 毫升 EtOAc 萃取含水混合物。將有機萃液合併，及以 250 毫升鹽水洗滌。使溶液以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，並於真空中濃縮，獲得 4-環丙基-2-甲基苯甲酸，為灰白色固體 (29.52 克，168 毫莫耳)。MS (ESI) MS (ESI) 175.0 $(M-H)^-$。

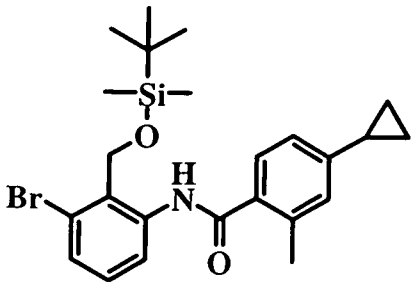
實例 174.



將 4-環丙基-2-甲基苯甲酸 (25.01 克，142 毫莫耳) 與五氯化磷 (32.84 克，158 毫莫耳) 加入裝有攪拌棒、回流冷凝管，及經過作為氣阱之 NaOH 稀水溶液排氣之氯化鈣乾燥管之 100 毫升圓底燒瓶中。使混合物在 120℃ 之浴溫下回流 2 小時。於大氣壓力下藉蒸餾移除 $POCl_3$ 副產物。真空蒸餾殘留物。收集在 116-118℃ /3 托下蒸餾之餾份，獲得氯化 4-環丙基-2-甲基苯甲醯，為透明無色液體 (26.39 克，136 毫莫耳)。^1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) ppm 0.77-0.86 (m, 2H) 1.06-1.16 (m, 2H)

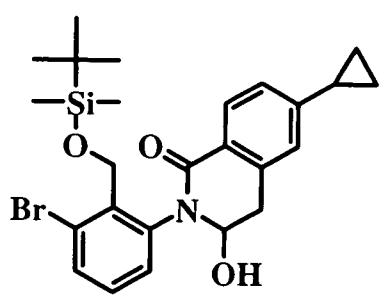
1.87-1.99 (m, 1H) 2.54 (s, 3H) 6.93-7.03 (m, 2H) 8.14 (d, J=8.29 Hz, 1H) 。

實例 175.



於 [3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯胺 (21.28 克，67.3 毫莫耳) 與無水吡啶 (6.5 毫升，80 毫莫耳) 在 50 毫升無水甲苯中之溶液內，逐滴添加氯化 4-環丙基-2-甲基苯甲醯 (13.25 克，68.1 毫莫耳) 在 50 毫升無水甲苯中之溶液。在添加時，沉澱物立即形成。將混合物於環境溫度及氮氣下攪拌過夜。以 125 毫升己烷稀釋反應混合物，並濾出沉澱物。將濾液以 2 x 200 毫升 1.0M $KHSO_4$、2 x 200 毫升 5% $NaHCO_3$ 及 250 毫升水洗滌。使溶液以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，且在真空中濃縮，獲得 N-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-4-環丙基-2-甲基-苯甲醯胺，為蠟狀淡褐色固體 (31.54 克，66.4 毫莫耳)。MS (ESI) 474, 476.0 $(M+H)^+$ 。

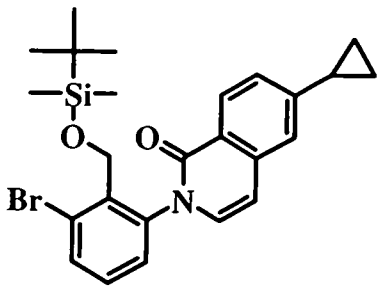
實例 176.



將經烘箱乾燥之 1000 毫升圓底燒瓶裝上攪拌棒、隔片及氮氣入口管。建立並保持 N_2 大氣。於燒瓶中添加 2,2,6,6-四

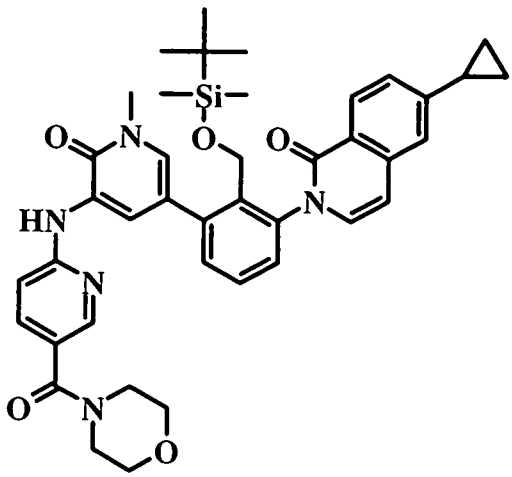
甲基六氫吡啶(25克，180毫莫耳)與300毫升不含無水抑制劑之THF。使溶液在冰/丙酮浴中冷卻至-15℃。迅速地攪拌，且使用注射泵逐滴添加58毫升正-丁基鋰(58毫升，150毫莫耳)在己烷中之2.5M溶液，歷經20分鐘。將透明琥珀色溶液於-15℃下攪拌30分鐘。使用注射泵逐滴添加已溶於100毫升無水THF中之N-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-4-環丙基-2-甲基-苯甲醯胺之溶液(16.65克，35.1毫莫耳)，歷經20分鐘。將暗石榴色溶液在-15℃下攪拌一小時。以一份添加二甲基甲醯胺(40毫升，520毫莫耳)。顏色係改變色調從深紫色至深琥珀色，並使溶液溫熱至-5℃。將反應物於-5℃下攪拌10分鐘，然後移除冰浴，且將其在環境溫度下攪拌1小時。[移除55毫升液份，供個別實驗]使深琥珀色溶液於冰浴中冷卻至0℃，並藉由添加125毫升3N鹽酸使反應淬滅，而得溶液pH為2。將反應混合物傾倒至1000毫升EtOAc與500毫升水中。分離液相，且將有機相以500毫升5% $NaHCO_3$水溶液及500毫升鹽水洗滌。使溶液以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(梯度溶離，0至50% EtOAc/己烷)，獲得2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-6-環丙基-3-羥基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮，為淡黃色固體(10.42克，20.7毫莫耳)。MS (ESI) 500.0, 502.0 $(M-H)^-$。

實例177.



於2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-6-環丙基-3-羥基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(3.52克，7.00毫莫耳)與三乙胺(4.0毫升，29毫莫耳)在50毫升無水CH_2Cl_2中之迅速攪拌溶液內，添加0.85毫升氯化甲烷磺醯。將燒瓶以氮沖洗，並在室溫下攪拌過夜。添加25毫升CH_2Cl_2與50毫升水，且分離液相。將有機相以50毫升鹽水洗滌。使溶液以$MgSO_4$脫水乾燥，並於真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(梯度溶離，0至50% EtOAc/己烷)，獲得2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-6-環丙基-2H-異喹啉-1-酮，為琥珀色樹脂(2.90克，5.99毫莫耳)。MS (ESI) 484, 486 $(M+H)^+$。

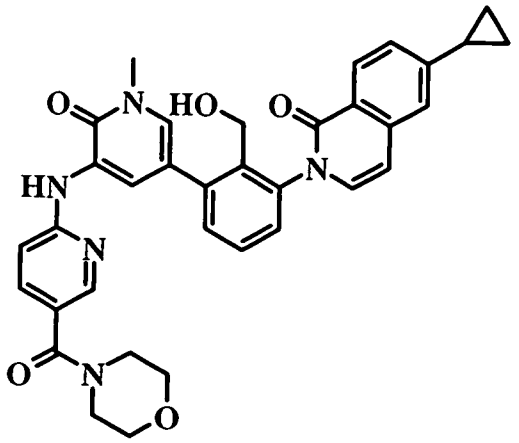
實例178.



將甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(99毫克，0.22毫莫

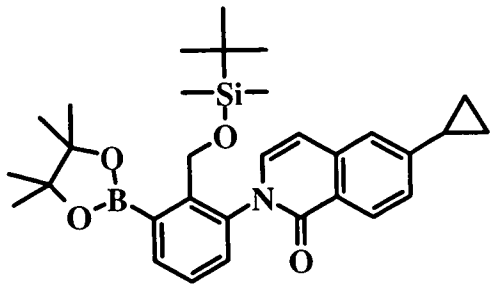
耳）、2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-6-環丙基-2H-異喹啉-1-酮(120毫克，0.248毫莫耳)、2毫升二氧陸圜及碳酸銫在水中之溶液(370毫克/420微升)加入裝有攪拌棒與隔片之4毫升反應小玻瓶中。使混合物以氮噴射15分鐘。添加與二氯甲烷之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]氯化鈀(II) 1:1複合物(12毫克，0.015毫莫耳)。使反應物以氮噴射5分鐘。將小玻瓶密封，並於90℃下攪拌16小時。冷卻至室溫，使反應混合物於5毫升5% $NaHCO_3$與10毫升EtOAc之間進行分液處理，且分離液相。將有機相以5毫升水與5毫升鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。藉C18逆相急驟式層析純化(梯度溶離，10至95%乙腈 + 0.1% TFA/水 + 0.1% TFA)。將1毫升飽和$NaHCO_3$添加至經匯集之產物溶離份中，並於真空中濃縮。將殘留之含水混合物以2 x 10毫升CH_2Cl_2萃取，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得2-(2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-環丙基-2H-異喹啉-1-酮，為易碎性琥珀色泡沫物(70毫克，0.097毫莫耳)。MS (ESI) 718 $(M+H)^+$。

實例179.



使2-(2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-環丙基-2H-異喹啉-1-酮(56毫克，0.078毫莫耳)溶於3毫升無水THF中。添加氟化四丁基銨(466微升，466毫莫耳)在THF中之1.0M溶液，並在室溫下攪拌15分鐘。使反應混合物於8毫升水與10毫升CH_2Cl_2之間進行分液處理，且分離液相。將有機相以8毫升1.0M $KHSO_4$與8毫升飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。藉C18逆相急驟式層析純化(梯度溶離，10至95%乙腈+0.1% TFA/水+0.1% TFA)。將1毫升飽和$NaHCO_3$添加至經匯集之產物溶離份中，並於真空中濃縮。將殘留之含水混合物以2 x 10毫升CH_2Cl_2萃取，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮，為灰白色固體(29毫克，0.048毫莫耳)。MS (ESI) 604 $(M+H)^+$。

實例180.

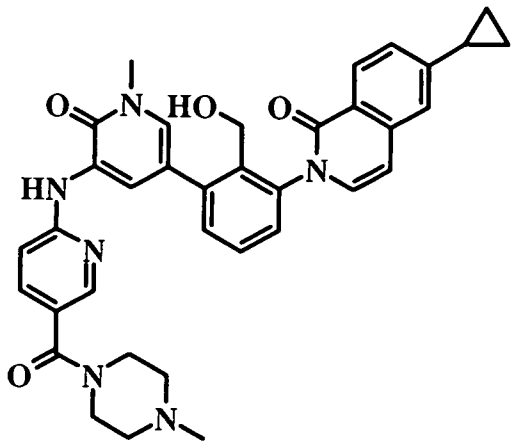


觸媒溶液係藉由於裝有隔片與氮氣入口管之20毫升反應小玻瓶中，添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (168毫克，0.183毫莫耳)、三環己基膦(253毫克，0.902毫莫耳)及10毫升二氧陸圜而製成。使混合物以氮噴射15分鐘，然後於室溫下攪拌1小時。

將2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-6-環丙基-2H-異喹啉-1-酮(2.85克，5.88毫莫耳)、醋酸鉀(1.17克，11.9毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(3.01克，11.9毫莫耳)及20毫升二氧陸圜加入裝有隔片與氮氣入口管之40毫升反應小玻瓶中。加熱，並攪拌，直到所有雙(品吶可基)二硼已溶解為止。使混合物音振5分鐘，同時，使其冷卻降至室溫。使混合物以氮噴射15分鐘。經由注射器添加上述製成之觸媒溶液。將反應混合物於80℃下攪拌23小時。7小時後，添加126毫克參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。使反應混合物冷卻至室溫，且過濾，以移除固體。將溶劑在真空中自濾液移除。使殘留物溶於100毫升Et_2O中，並以50毫升水與50毫升鹽水洗滌。使溶液以$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(梯度溶離，0至25% EtOAc/己烷)。自己烷再結晶，獲得2-[2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-

基)-苯基]-6-環丙基-2H-異喹啉-1-酮，為灰白色結晶性固體(1.16克，2.18毫莫耳)。MS (ESI) 532 $(M+H)^+$。

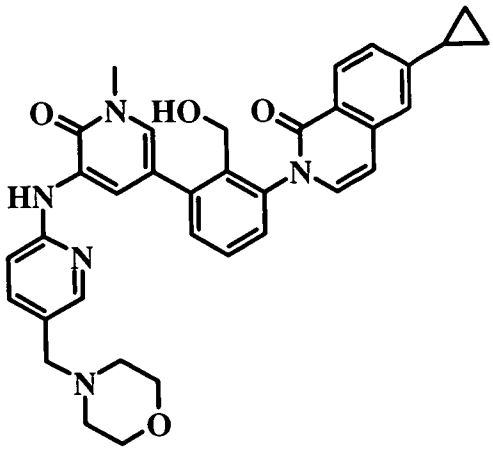
實例 181.



將甲基-3-[5-(4-甲基-六氫吡呯-1-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(104毫克，0.256毫莫耳)、2-[2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-苯基]-6-環丙基-2H-異喹啉-1-酮(124毫克，0.233毫莫耳)、2毫升二氧陸圜、200微升DMF及碳酸銫在水中之0.86毫克/微升溶液(450微升，1.2毫莫耳)加入裝有攪拌棒與隔片之4毫升反應小玻瓶中。使混合物以氮噴射5分鐘。添加與二氯甲烷之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]氯化鈀(II) 1:1複合物(10毫克，0.012毫莫耳)。使反應物以氮噴射5分鐘。將小玻瓶密封，並於90℃下攪拌16小時。冷卻至室溫，且使反應混合物經過300毫克C18藥筒過濾。將藥筒以4毫升EtOAc、4毫升水及4毫升EtOAc洗滌。分離濾液液相，並將有機相以5毫升水與5毫升鹽水洗滌。使溶液以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。藉C18逆相急驟式層析純化(梯度溶離，10

至95%乙腈 + 0.1% TFA/水 + 0.1% TFA)。將1毫升飽和$NaHCO_3$添加至經匯集之產物餾份中，及在真空中濃縮。將殘留之含水混合物以2 x 10毫升CH_2Cl_2萃取，以Na_2SO_4脫水乾燥，並於真空中濃縮，獲得6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡啡-1-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮，為灰白色固體(80毫克，0.13毫莫耳)。MS (ESI) 617 $(M+H)^+$。

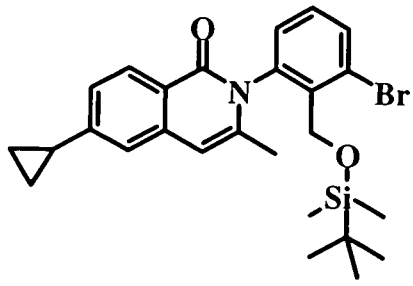
實例182.



將甲基-3-(5-嗎福啉-4-基甲基-吡啶-2-基氨基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(96毫克，0.25毫莫耳)、2-[2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-苯基]-6-環丙基-2H-異喹啉-1-酮(124毫克，0.233毫莫耳)、2毫升二氧陸圜及碳酸銫在水中之0.86毫克/微升溶液(450微升，1.2毫莫耳)為加入裝有攪拌棒與隔片之4毫升反應小玻瓶中。使混合物以氮噴射5分鐘。添加與二氯甲烷之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]氯化鈀(II) 1:1複合物(10毫克，0.012毫莫耳)。使反應物以氮噴射5分鐘。將小玻瓶密封，並於90℃下攪拌16小時。

冷卻至室溫，且使反應混合物經過300毫克C18藥筒過濾。將藥筒以4毫升EtOAc、4毫升水及4毫升EtOAc洗滌。分離濾液液相，並將有機相以5毫升水與5毫升鹽水洗滌。使溶液以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。藉C18逆相急驟式層析純化(梯度溶離，10至95%乙腈+0.1% TFA/水+0.1% TFA)。將1毫升飽和$NaHCO_3$添加至經匯集之產物餾份中，及在真空中濃縮。將殘留之含水混合物以2 x 10毫升CH_2Cl_2萃取，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得6-環丙基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(5-嗎福啉-4-基甲基-吡啶-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮，為灰白色固體(73毫克，0.12毫莫耳)。MS (ESI) 590 $(M+H)^+$。

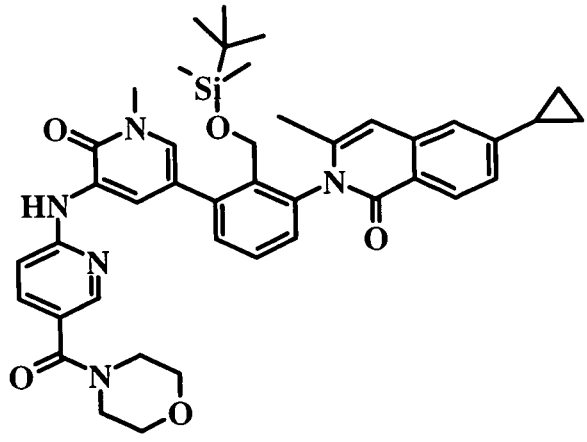
實例183.



在攪拌下，使剛蒸餾之2,2,6,6-四甲基六氫吡啶(0.476克，3.37毫莫耳)溶於10毫升無水四氫呋喃中，並以乙二醇/乾冰浴混合物冷卻至-40℃。逐滴添加己烷中之N-丁基鋰2.5M (1.26毫升，3.16毫莫耳)，且保持溫度約-40℃，並於-40℃下再攪拌30分鐘。在-40℃下，將N-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-4-環丙基-2-甲基-苯甲醯胺(0.200克，0.421毫莫耳)在5毫升無水四氫呋喃中之溶液逐滴添加至反應混合物內，歷經10分鐘期間。將反應混合物再攪拌

1小時。然後，在極短時間內，立即添加N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(0.435克，33.7毫莫耳)在2毫升無水THF中之溶液。接著，使反應混合物溫熱至0℃。將其在0℃下攪拌1小時。添加5毫升10%鹽酸水溶液，並於環境溫度下攪拌30分鐘；以醋酸乙酯萃取；以水與鹽水洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。獲得0.223克橘色膠質。使殘留物藉24克矽膠層析純化(梯度溶離，0-10%甲醇在二氯甲烷中，歷經30分鐘)，產生2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-6-環丙基-3-甲基-2H-異喹啉-1-酮(0.066克，0.132毫莫耳)。MS (ESI) 522.0 $(M+Na)^+$。

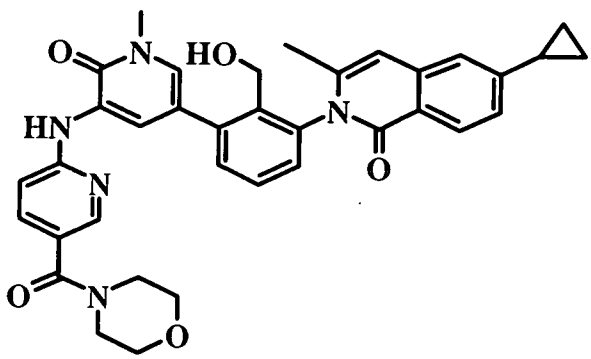
實例184.



將2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-6-環丙基-3-甲基-2H-異喹啉-1-酮(0.045克，0.0903毫莫耳)、1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(0.040克，0.0903毫莫耳)及碳酸銫(0.089克，0.271毫莫耳)以1.5毫升二氧陸圜/0.5毫升水之經脫氣溶液處理。於攪拌5分鐘後，添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二-氯基鈀(II)複合物(0.007克，

0.009 毫莫耳），並在微波中加熱至 135℃，歷經 30 分鐘。將反應混合物以纖維素過濾，以 10 毫升二氧陸圜洗滌，且於真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化（梯度溶離，0-10% 甲醇在二氯甲烷中，歷經 20 分鐘），產生 2-(2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基-甲基)-3-{1-甲基-5-[5-嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-環丙基-3-甲基-2H-異喹啉-1-酮 (0.043 毫克，0.0587 毫莫耳）。MS (ESI) 732.2 $(M+H)^+$。

實例 185.

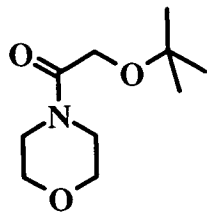


使 2-(2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-3-{1-甲基-5-[5-嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-6-環丙基-3-甲基-2H-異喹啉-1-酮 (0.043 毫克，0.0587 毫莫耳）溶於 2 毫升無水四氫呋喃中，並以冰浴冷卻至 0℃。添加氟化四丁基銨，在 THF 中之 1M 溶液 (0.064 毫升，0.0646 毫莫耳），且在 0℃ 下攪拌 1 小時。

然後，將反應混合物以醋酸乙酯/水萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化（梯度溶離，0-10% 甲醇在二氯甲烷中，歷經 20 分鐘），產生 6-環丙基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡

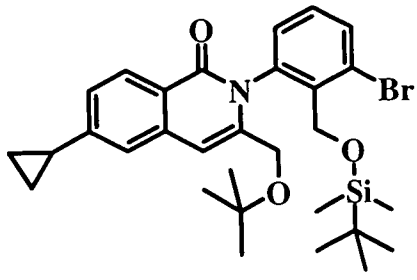
啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-3-甲基-2H-異喹啉-1-酮(0.010克，0.0162毫莫耳)。MS (ESI) 618.2 $(M+H)^+$。

實例186.



使嗎福啉(2.98毫升，34.4毫莫耳)、第三-丁氧基-醋酸(4.485克，34.4毫莫耳)及HATU (13.093克，34.4毫莫耳)溶於15毫升二甲基甲醯胺中。將反應混合物在環境溫度下攪拌過夜。將其以醋酸乙酯萃取，並將有機相以水、碳酸氫鈉溶液、1M HCl溶液，及最後以鹽水洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，且濃縮，獲得2-第三-丁氧基-1-嗎福啉-4-基-乙酮(2.170克，10.78毫莫耳)。

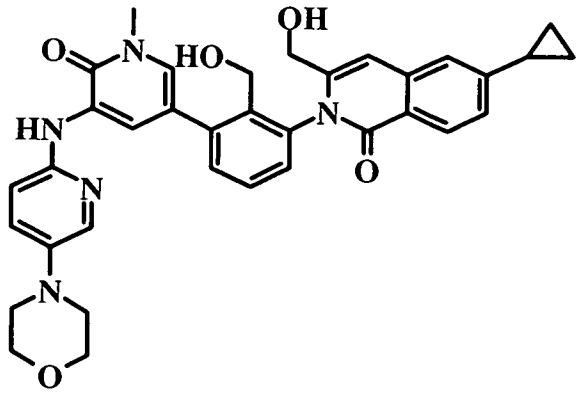
實例187.



使剛蒸餾之2,2,6,6-四甲基六氫吡啶(1.3克，9.48毫莫耳)溶於8毫升無水四氫呋喃中，並以乙二醇/乾冰浴混合物冷卻至-40℃。逐滴添加己烷中之N-丁基鋰2.5M (2.7毫升，8.43毫莫耳)，且保持溫度約-40℃，並於-40℃下再攪拌30分鐘。在-40℃下，將N-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-4-環丙基-2-甲基-苯甲醯胺(1克，2.11毫莫耳)在3

毫升無水四氫呋喃中之溶液逐滴添加至反應混合物內，歷經10分鐘期間。將反應混合物再攪拌1小時。然後，在極短時間內，立即添加2-第三-丁氧基-1-嗎福啉-4-基-乙酮(2.248克，11.17毫莫耳)在4毫升無水四氫呋喃中之溶液。接著，使反應混合物溫熱至0℃。將其在0℃下攪拌1小時。添加2.3毫升10%鹽酸水溶液，且於環境溫度下攪拌30分鐘；以醋酸乙酯萃取；以水及鹽水洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥；過濾；濃縮；獲得橘色膠質。使殘留物藉100克矽膠層析純化(梯度溶離，0-50%醋酸乙酯在己烷中，歷經30分鐘)，產生化合物A：2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-3-第三-丁氧基甲基-6-環丙基-2H-異喹啉-1-酮(0.485克，0.85毫莫耳)。MS (ESI) 594.1 $(M+Na)^+$。

實例188.

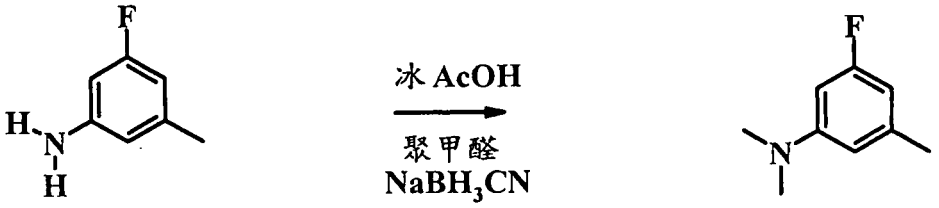


將2-[3-溴基-2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-苯基]-3-第三-丁氧基甲基-6-環丙基-2H-異喹啉-1-酮(0.100克，0.175毫莫耳)、1-甲基-3-(5-嗎福啉-4-基-吡啶-2-基氨基)-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮(0.079克，0.193毫莫耳)、碳酸銫(0.200克，0.613毫莫耳)以2毫升二氧陸圜與0.5毫升水處理。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二

氯鈀(II)複合物(0.014克，0.0175毫莫耳)，並於微波下加熱至135℃，歷經35分鐘。將反應混合物過濾；以二氯甲烷洗滌；濃縮；藉12克矽膠管柱層析純化，使用二氯甲烷中之0-10%甲醇，歷經25分鐘；獲得124毫克褐色膠質。

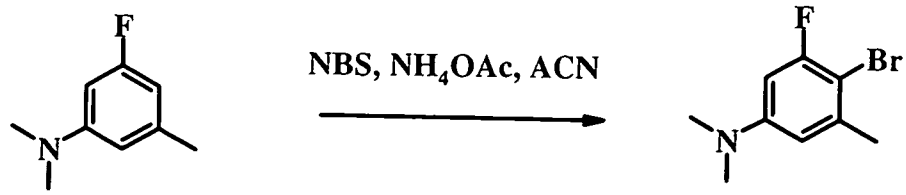
使粗製物質溶於3毫升二氧陸圜中；以0.4毫升6N HCl溶液處理；在密封微波小玻瓶中以加熱槍加熱30秒；以醋酸乙酯與碳酸氫鈉溶液萃取。使有機相濃縮，並藉12克矽膠層析純化，使用二氯甲烷中之0-30%甲醇，歷經25分鐘，產生6-環丙基-3-羥甲基-2-{2-羥甲基-3-[1-甲基-5-(5-嗎福啉-4-基-吡啶-2-基氨基)-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2H-異喹啉-1-酮(0.023克，0.038毫莫耳)。MS (ESI) 606.1 $(M+H)^+$。

實例189.



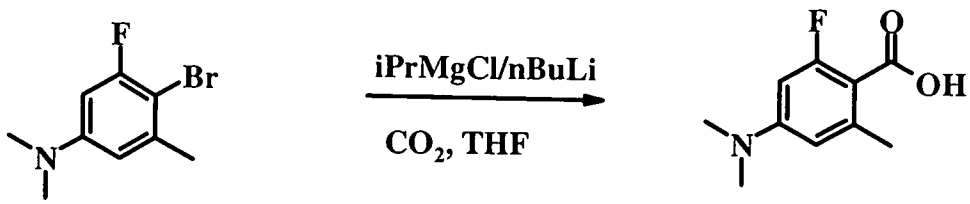
於5-氟基，3-氨基甲苯胺(4.00克，32.0毫莫耳)在冰醋酸(193毫升)中之透明溶液內，添加聚甲醛(9.40克，313毫莫耳)，接著為氰基硼氫化鈉(9.48克，151毫莫耳)。發生起泡，並將混濁白色混合物在室溫下攪拌。7小時後，將反應混合物倒入冰冷0.1M NaOH溶液(400毫升)中，且將水溶液以CH_2Cl_2(2x200毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，並於真空中濃縮，而得紫色油，使其藉急驟式層析純化(SiO2，0%-5% EtOAc/己烷)，獲得(3-氟基-5-甲基-苯基)-二甲基-胺，為淡黃色油(2.84克，58%)。

實例 190.



在 0℃ 下，於 (3-氟基-5-甲基-苯基)-二甲基-胺 (2.82 克，18.4 毫莫耳) 在乙腈 (28 毫升) 中之溶液內，逐滴相繼添加醋酸銨 (0.142 克，1.84 毫莫耳) 與 N-溴基琥珀醯亞胺 (3.27 克，18.4 毫莫耳) 在乙腈 (23 毫升) 中之溶液。1 小時後，在室溫下，將溶劑轉換至 EtOAc，並將溶液以飽和 $NaHCO_3$ (水溶液) 洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，獲得橘色油狀殘留物。此油狀物藉急驟式層析之純化 (SiO2，5% EtOAc/ 己烷) 係獲得 (4-溴基-3-氟基-5-甲基-苯基)-二甲基-胺，為乳白色固體 (3.96 克，93%)。

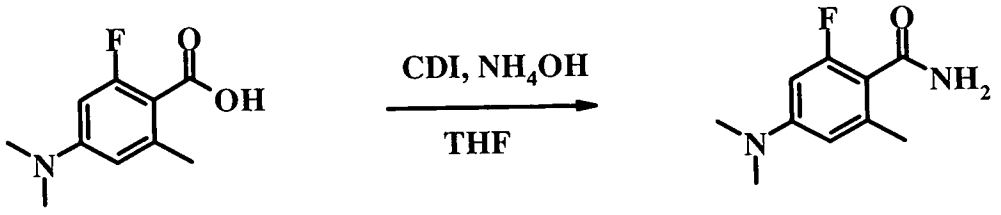
實例 191.



在 0℃ 下，於 iPrMgCl (9.10 毫升，2.0M THF，1.2 當量) 在 THF (14 毫升) 中之溶液內，添加 nBuLi (22.3 毫升，1.6M 己烷，2.4 當量)。10 分鐘後，使目前黃色均勻溶液冷卻至 -78℃，並於其中添加 (4-溴基-3-氟基-5-甲基-苯基)-二甲基-胺 (3.52 克，15.2 毫莫耳) 在 THF (18 毫升) 中之溶液。在黃色消失之後，20 分鐘後，TLC 顯示無起始物質。將 CO_2 (克) 經套管轉移至反應混合物中，20 分鐘後，使其溫熱至室溫，且添加至

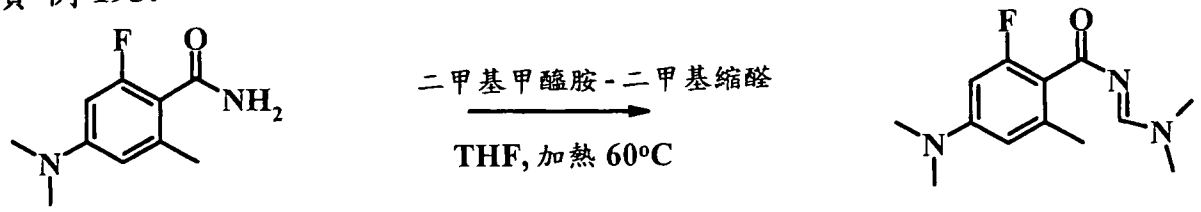
1N NaOH 中。以 1N HCl（水溶液）使水層酸化，並以 EtOAc 萃取。使有機萃液脫水乾燥（$MgSO_4$），過濾，於真空中濃縮，而得粗製固體，使其藉急驟式層析純化（SiO_2，40%-100% EtOAc/己烷），獲得 4-二甲氨基-2-氟基-6-甲基-苯甲酸，為白色固體（2.91 克，97%）。

實例 192.



於 4-二甲氨基-2-氟基-6-甲基-苯甲酸（0.896 克，4.54 毫莫耳）在 THF（11 毫升）中之懸浮液內，添加羰基二咪唑（0.958 克，5.91 毫莫耳）。溶液變得均勻，伴隨著起泡。30 分鐘後，將此溶液添加至濃氫氧化銨（7 毫升）中，且溶液變得混濁。1 小時後，在移除溶劑之後，使殘留物溶於 H_2O 中，並過濾，獲得 4-二甲氨基-2-氟基-6-甲基-苯甲醯胺，為白色固體（0.696 克，78%）。

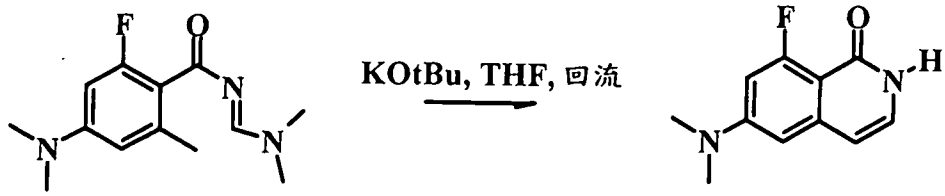
實例 193.



將 4-二甲氨基-2-氟基-6-甲基-苯甲醯胺（0.696 克，3.55 毫莫耳）與二甲基甲醯胺-二甲基縮醛（0.551 毫升，3.90 毫莫耳）在 THF（3 毫升）中之懸浮液加熱至 60℃。14 小時後，移除溶劑，獲得 4-二甲氨基-N-[1-二甲氨基-亞甲-(E)-基]-2-氟基-6-甲基-苯甲醯胺，為油狀物，最後，其係以白色固體猛然析

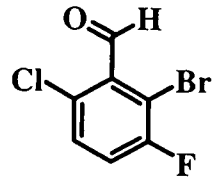
出 (0.890 克 ， 100%) 。

實 例 194



於 4-二 甲 氨 基 -N-[1-二 甲 氨 基 -亞 甲 -(E)-基]-2-氟 基 -6-甲 基 -苯 甲 醯 胺 (0.709 克 ， 2.82 毫 莫 耳) 在 THF (2 毫 升) 中 之 透 明 溶 液 內 ， 添 加 第 三 -丁 醇 鉀 (2.8 毫 升 ， 1.0M THF ， 1.0 當 量) ， 並 使 所 形 成 之 褐 色 均 相 反 應 混 合 物 回 流 。 1 小 時 後 ， 以 1M 檸 檬 酸 (1 當 量) 使 反 應 混 合 物 淬 滅 ， 脫 水 乾 燥 ($MgSO_4$) ， 過 濾 ， 及 在 真 空 中 濃 縮 ， 而 得 黃 色 固 體 ， 使 其 藉 製 備 型 板 純 化 (50% 60/10/1 CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 在 CH_2Cl_2 中) ， 獲 得 6-二 甲 氨 基 -8-氟 基 -2H-異 喹 啉 -1-酮 ， 為 白 色 固 體 (0.104 克 ， 18%) 。

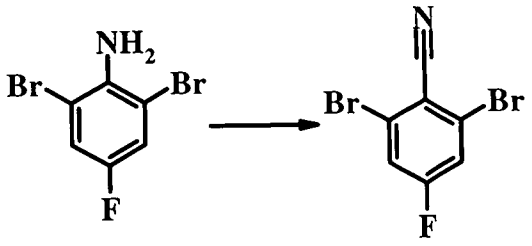
實 例 195.



2-溴 基 -6-氯 基 -3-氟 -苯 甲 醛 ： 於 2-溴 基 -4-氯 基 -1-氟 -苯 (2.90 克 ， 13.9 毫 莫 耳) 在 30 毫 升 四 氫 呋 喃 中 之 -78℃ 溶 液 內 ， 在 氮 大 氣 下 ， 添 加 鋰 二 異 丙 基 胺 溶 液 (1.8M ， 在 四 氫 呋 喃 / 庚 烷 / 乙 苯 中 ， 10.0 毫 升 ， 18.0 毫 莫 耳) ， 其 速 率 係 致 使 內 部 反 應 溫 度 不 超 過 -69℃ 。 於 -78℃ 下 1 小 時 後 ， 添 加 二 甲 基 甲 醯 胺 (1.39 毫 升 ， 18.0 毫 莫 耳) ， 其 速 率 係 致 使 內 部 溫 度 不 超 過 -69℃ 。 在 -78℃ 下 30 分 鐘 後 ， 以 飽 和 氫 氧 化 銨 水 溶 液 使 反 應 淬 滅 。 將 所 形 成 之 混 合 物 以 乙 醚 萃 取 。 將 有 機 層 以 鹽

水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，於真空中濃縮，並藉急驟式層析純化(以0至5%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，產生2-溴基-6-氯基-3-氟-苯甲醛(440毫克，1.85毫莫耳)。MS (ESI) 236.9 (M+H)+。

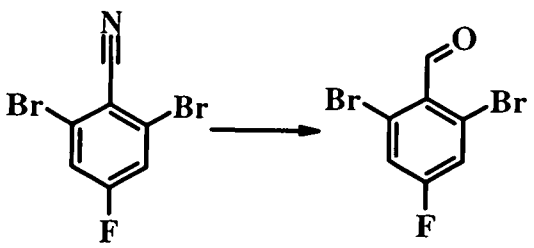
實例196.



使硫酸銅(II) (3.56克，22毫莫耳，1.2當量)溶於15毫升水中，添加約10克冰，攪拌直到均勻為止。慢慢添加KCN (6.05克，93毫莫耳，5當量)，使用內部溫度計，同時藉由週期性地添加冰保持溫度低於20℃。沉澱物係在添加結束之時溶解。添加$NaHCO_3$(12.5克，149毫莫耳，8當量)與苯(20毫升)。將此混合物加熱至50℃。在另一個燒瓶中，使8毫升與13毫升醋酸水中之2,6-二溴基4-氟苯胺(Aldrich，5.0克，19毫莫耳，1當量)溶解。逐滴添加H_2SO_4(5.6克，2.8當量)。混合物加熱，並轉變得均勻。冷卻至5℃，慢慢地添加已溶於10毫升水中之$NaNO_2$(1.4克，20毫莫耳，1.1當量)，伴隨著迅速攪拌，保持溫度在10℃下(內部溫度計)。攪拌15分鐘，然後，將重氮溶液逐滴添加至CuCN溶液中，同時，將CuCN溶液在50℃下仍然加熱，且迅速攪拌，歷經20分鐘。於50℃下再攪拌45分鐘，在水浴中冷卻至室溫，以苯萃取2x，將苯萃液以1N NaOH洗滌，將水溶液以醚逆萃取1x，合併，以鹽水洗滌，脫水乾燥$MgSO_4$。

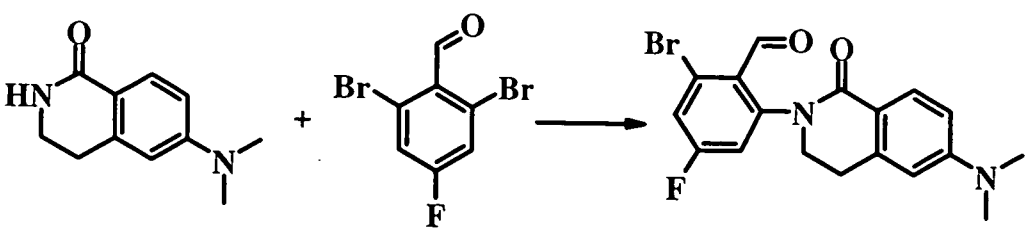
旋轉蒸發，層析(5% ea在己烷中)，獲得粉紅色固體，2.22克。M+H = 278。

實例 197.



使2.2克2,6-二溴基-4-氟-苯甲腈(8毫莫耳，1當量)在10毫升CH_2Cl_2中冷卻至0℃，添加8.7毫升DIBAL在CH_2Cl_2中之1莫耳濃度溶液，歷經5分鐘。使其溫熱至室溫，歷經30分鐘。添加20毫升醚，然後，以10毫升3N HCl使反應淬滅。攪拌，於40℃下加熱1小時。冷卻，以醋酸乙酯稀釋，以水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥。旋轉蒸發，層析(以10%醋酸乙酯/己烷溶離)，獲得2.1克固體。使固體溶於10毫升THF中，添加5毫升1N HCl。在室溫下攪拌30分鐘，以醋酸乙酯稀釋，水、鹽水洗滌，脫水乾燥$MgSO_4$。於減壓下移除溶劑，而得固體1.68克2,6-二溴基-4-氟-苯甲醛。MS (ESI) 281.0 $(M+H)^+$。

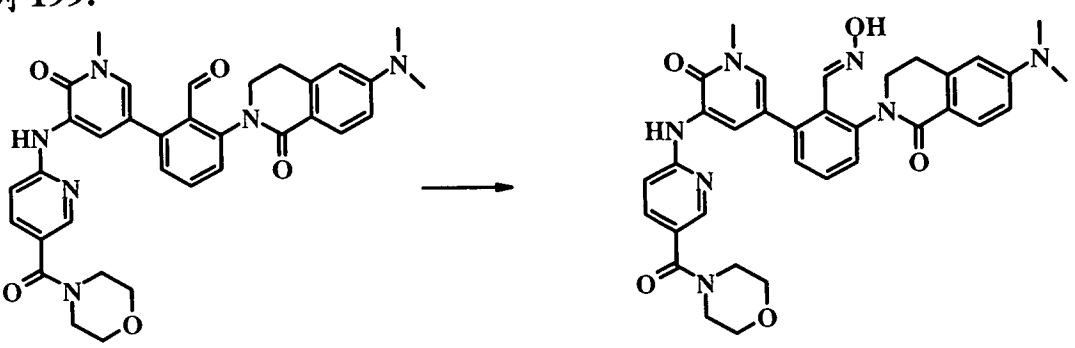
實例 198.



將0.948克(3.4毫莫耳，2當量)2,6-二溴基-4-氟-苯甲醛、0.320克(1.7毫莫耳，1當量)6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮、29毫克黃磷(xantphos) (0.050毫莫耳，0.03當量)、19毫

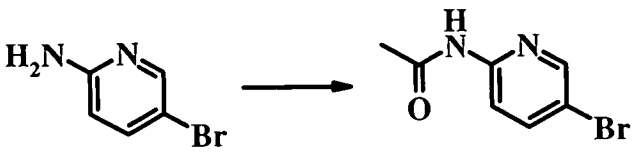
克雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0.033毫莫耳，0.02當量)及1.09克碳酸銫(3毫莫耳，2.0當量)在5毫升二氧陸圜中合併，使氬氣起泡經過混合物，歷經1分鐘，將反應容器密封，並於100℃下加熱3小時，然後冷卻至80℃，且加熱14小時。冷卻，以醋酸乙酯稀釋，以水2x、鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥。旋轉蒸發，層析(10%至30% ea在己烷中)，獲得固體，325毫克2-溴基-6-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-4-氟-苯甲醛。MS (ESI) 391.0 $(M+H)^+$。

實例199.



於羥胺鹽酸鹽(18.4毫克，0.26毫莫耳)與NaOMe (14毫克，0.26毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之混合物內，添加THF (2毫升)中之醛(100毫克，0.18毫莫耳)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜，然後冷卻至室溫。於減壓下蒸發溶劑，並使殘留物以急驟式層析純化(0-10% MeOH/DCM)，獲得64毫克(57%)所要之肟，為褐色固體。MS (ESI) 623.0 $(M+H)^+$。

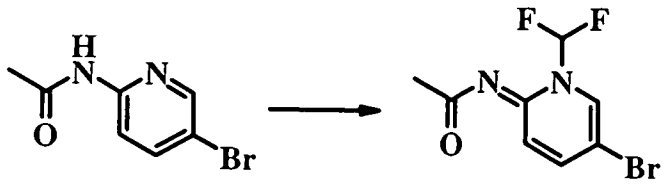
實例200.



於5-溴-吡啶-2-基胺(100毫克，0.578毫莫耳)在無水THF中之經攪拌溶液內，添加醋酸酐(70.25毫克，0.693毫莫耳)。

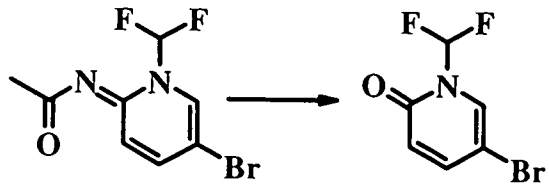
將反應混合物在20℃下攪拌12小時。蒸餾出THF，並於其中添加醋酸乙酯。將有機層以飽和$NaHCO_3$溶液洗滌，且以無水硫酸鈉脫水乾燥。溶劑之移除係獲得N-(5-溴-吡啶-2-基)-乙醯胺(100毫克，80%)。將其進行至下一步驟，無需進一步純化。

實例201.



於N-(5-溴-吡啶-2-基)-乙醯胺(1克，4.6毫莫耳)在30毫升CH_3CN中之經攪拌溶液內，添加$ClCF_2COONa$(848毫克，5.58毫莫耳)，接著為18-冠-6-醚(244毫克，0.93毫莫耳)。使反應混合物加熱至回流，歷經12小時。然後，使反應混合物冷卻下降，並在減壓下移除溶劑。於其中添加二氯甲烷，且以水洗滌。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及在減壓下濃縮，獲得粗製N-[5-溴基-1-二氟甲基-1H-亞吡啶-(2E)-基]-乙醯胺。將其進行至下一步驟，無需純化。

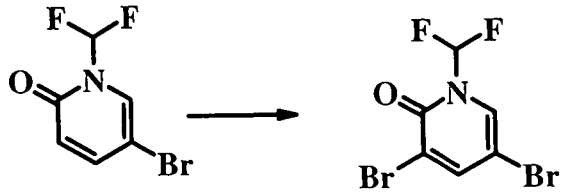
實例202.



於粗製N-[5-溴基-1-二氟甲基-1H-亞吡啶-(2E)-基]-乙醯胺(1克)在10毫升CH_3CN中之經攪拌溶液內，添加水中之1% $KHSO_4$(10毫升)。將反應混合物在回流下加熱3小時。使反應混合物冷卻下降，並於減壓下移除溶劑。未進行任何處

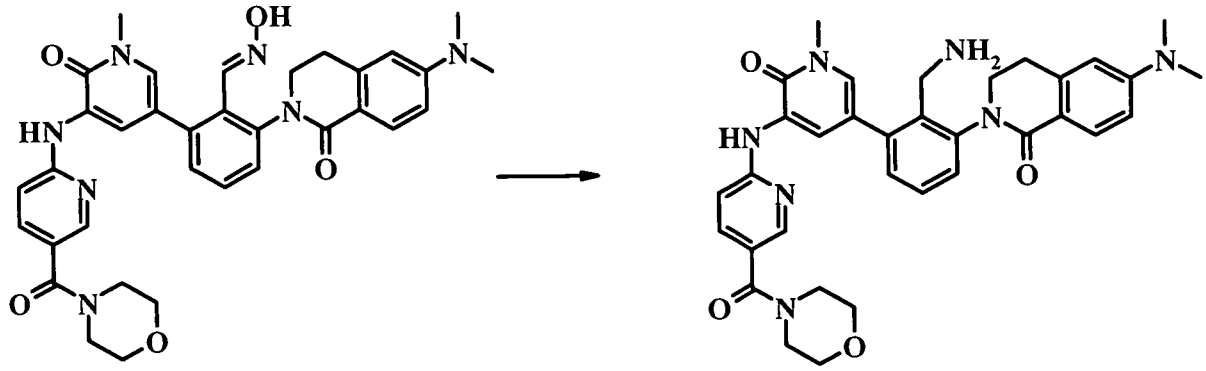
理，使此粗製物藉管柱層析純化，使用己烷中之10%醋酸乙酯，獲得5-溴基-1-二氟甲基-1H-吡啶-2-酮(550毫克，52%)。

實例203.



在0℃下，於5-溴基-1-二氟甲基-1H-吡啶-2-酮(1克，4.46毫莫耳)在7毫升醋酸中之經攪拌溶液內，逐滴添加溴(0.24毫升，4.46毫莫耳)，然後，將反應混合物在室溫下攪拌12小時。於減壓下移除醋酸。於其中添加醋酸乙酯，並以$NaHCO_3$水溶液洗滌。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使其藉管柱層析純化，使用己烷中之5%醋酸乙酯，獲得3,5-二溴基-1-二氟甲基-1H-吡啶-2-酮(900毫克，66.5%)。

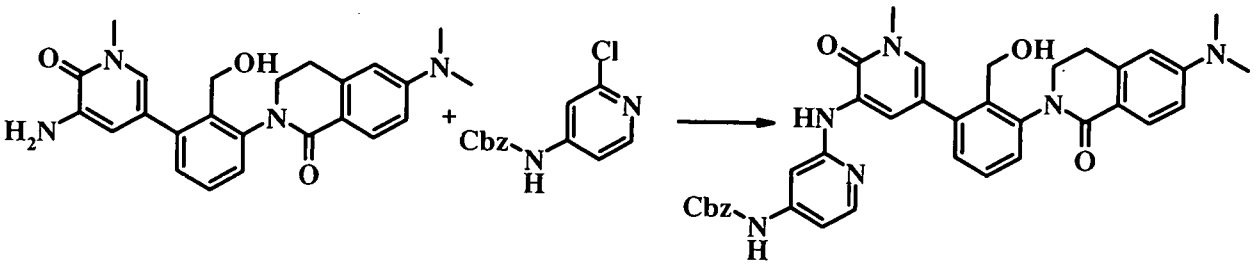
實例204.



於0℃下，將固體$NaBH_4$(44毫克，1.16毫莫耳)以四份添加至肼(120毫克，0.19毫莫耳)與$NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (276毫克，1.16毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之溶液內。在氣體釋出停止後，使溶液溫熱至室溫，並於室溫下保持30分鐘。將HCl

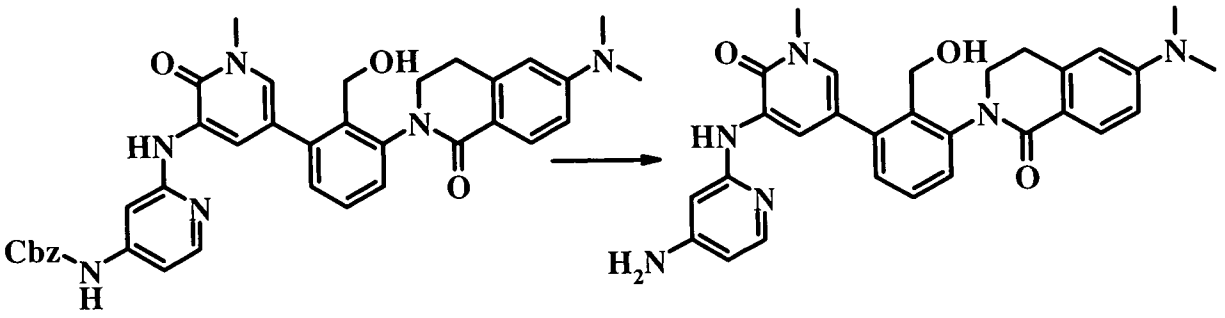
水溶液(2毫升)逐滴添加(氣體釋出)，且將所形成之懸浮液在室溫下激烈攪拌30分鐘。以添加飽和$NaHCO_3$水溶液使混合物升溫至pH~7，以EtOAc (3x15毫升)萃取，並於真空中濃縮。使殘留物以SiO_2凝膠層析純化(0-15% $MeOH/CH_2Cl_2$)，獲得40毫克(34%)所要之胺，為灰白色泡沫物。

實例205.



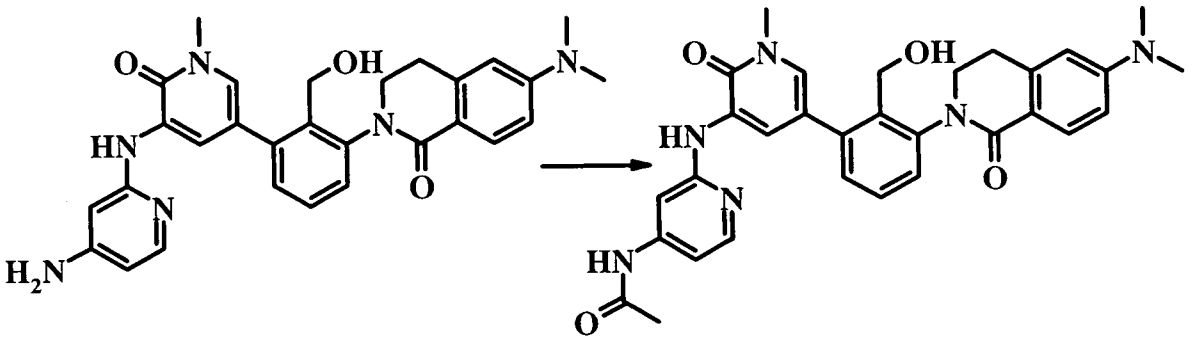
於Ar大氣下，將經脫氣之二氧陸圜(5毫升)添加至含有氨基吡啶酮(601毫克，1.44毫莫耳)、2-氯吡啶(378毫克，1.44毫莫耳)、Pd(dba)2 (42毫克，0.072毫莫耳)、氯化1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)-1H-咪鎓(62毫克，0.14毫莫耳)及t-BuOK (242毫克，2.15毫莫耳)之裝有鐵弗龍隔片之密封管中。使混合物在100℃下保持4.5小時。使混合物冷卻至室溫，以CH_2Cl_2(50毫升)稀釋，以H_2O (25毫升)與鹽水(25毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，並於真空中濃縮。使所形成之褐色固體以SiO_2凝膠層析純化(0-5% $MeOH/CH_2Cl_2$)，獲得620毫克(67%)所要之二氨基吡啶，為灰白色非晶質粉末。

實例206.



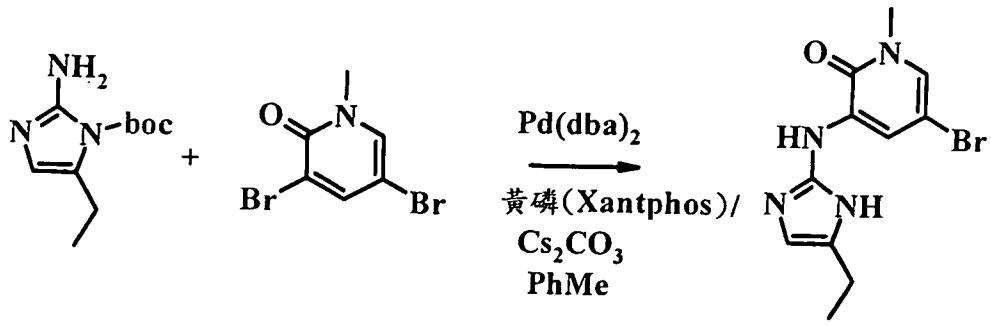
將 Pd/C (10%，30 毫克) 在 H_2O (2 毫升) 中之漿液經由吸量管添加至氨基甲酸酯 (601 毫克，0.93 毫莫耳) 在經脫氣之 MeOH (50 毫升) 中之懸浮液內。將此懸浮液裝上 H_2 氣瓶，並於室溫下激烈攪拌 18 小時。使此懸浮液經過 Celite® 過濾，且在真空中濃縮。使褐色殘留物以 SiO_2 凝膠層析進一步純化 (0-15% MeOH/CH_2Cl_2)，獲得 342 毫克 (72%) 所要之二氨基吡啶，為透明泡沫物。

實例 207.



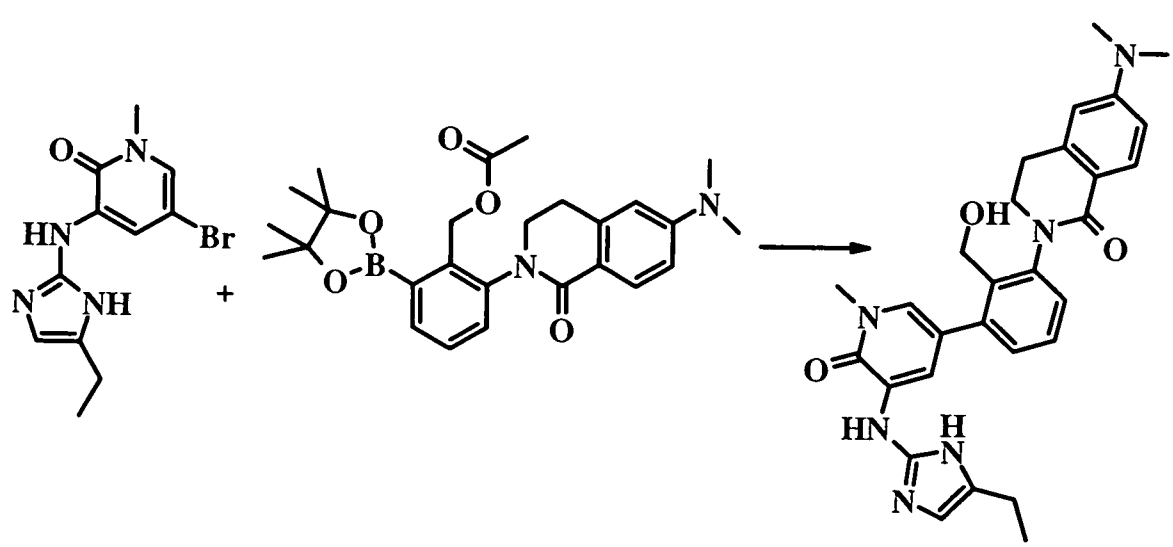
於 0℃ 下，將氯化乙醯 (9 微升，0.12 毫莫耳) 逐滴添加至二氨基吡啶 (58 毫克，0.11 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1.0 毫升) 中之溶液內。使溶液溫熱至室溫，並在室溫下保持 1.0 小時。將溶液以 CH_2Cl_2 (10 毫升) 稀釋，以飽和 $NaHCO_3$ (2x10 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，且於真空中濃縮。使褐色殘留物以 SiO_2 凝膠層析進一步純化 (0-12% MeOH/CH_2Cl_2)，獲得 32 毫克 (52%) 所要之乙醯胺，為透明泡沫物。

實例 208.



於 Ar 大氣下，將經脫氣之甲苯(5 毫升)添加至含有氨基咪唑(117 毫克，0.56 毫莫耳)、二溴基吡啶酮(167 毫克，0.67 毫莫耳)、$Pd(dba)_2$(29 毫克，0.03 毫莫耳)、黃磷(xantphos)配位體(935 毫克，0.06 毫莫耳)及 Cs_2CO_3(550 毫克，1.68 毫莫耳)之裝有鐵弗龍隔片之密封管中，並使所形成之混合物在 100℃ 下保持過夜。於真空中移除溶劑，且使褐色殘留物以 SiO_2 凝膠層析進一步純化(0-4% $MeOH/CH_2Cl_2$)，獲得 75 毫克(30%)所要之產物，為白色固體。$(M+H)^+ = 297$。

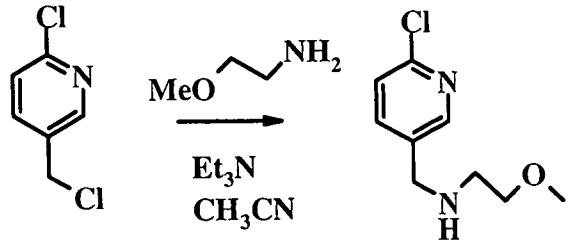
實例 209.



使溴基吡啶酮(60 毫克，0.15 毫莫耳)、二羥基硼烷酯(75 毫克，0.15 毫莫耳)、$Pd(dba)_2$(4 毫克，0.0075 毫莫耳)、XPhos 配位體(7 毫克，0.015 毫莫耳)、K_3PO_4(63 毫克，0.3 毫莫耳)

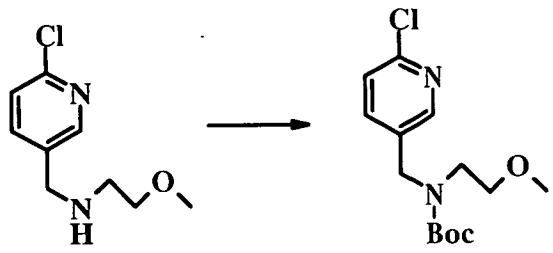
在 t-BuOH (3.0 毫升) 與 H_2O (0.3 毫升) 中之混合物，於 100℃ 下在微波反應器中保持三小時。移除溶劑後，使殘留物以急驟式層析 (0-8% MeOH/DCM)，接著以製備型 TLC (5% MeOH/DCM) 純化，獲得 7 毫克 (10%) 所要之產物，為黃色薄膜 $(M+1)^+$ = 513。

實例 210.



將 2-氯基-5-氯基甲基-吡啶 (486 毫克，3 毫莫耳)、2-甲氧基乙胺 (310 微升，3.6 毫莫耳) 及三乙胺 (300 微升) 在 10 毫升乙腈中之混合物加熱至 60℃ 過夜。於真空中移除溶劑。使殘留物於 EtOAc 與水之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥。使殘留物藉急驟式層析純化 (0-8% MeOH/DCM)，獲得 287 毫克 (48%) 所要之胺，為無色液體。MS (ESI) 201.0 $(M+H)^+$。

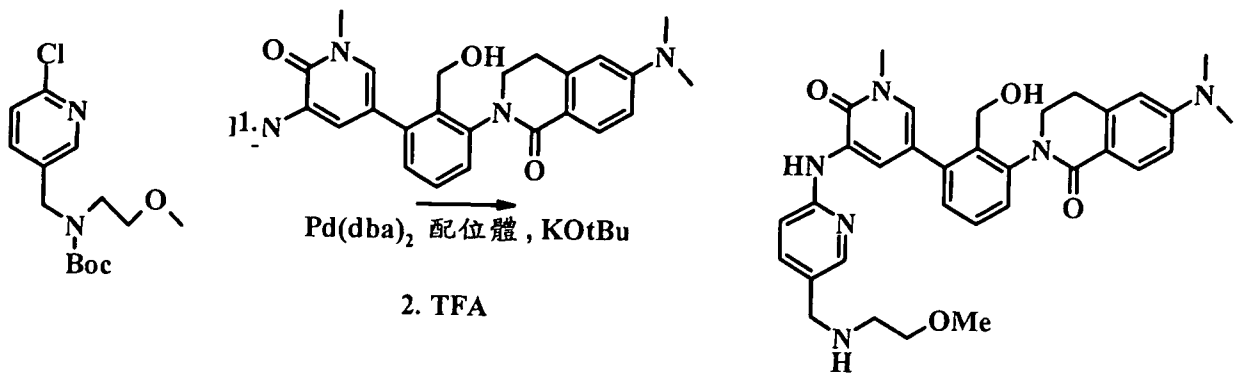
實例 211.



使氯吡啶 (160 毫克，0.8 毫莫耳)、二碳酸二-第三-丁酯 (210 毫克，096 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (210 微升，1.2 毫莫耳) 在 10 毫升 DCM 中之混合物於室溫下保持過夜。在真空

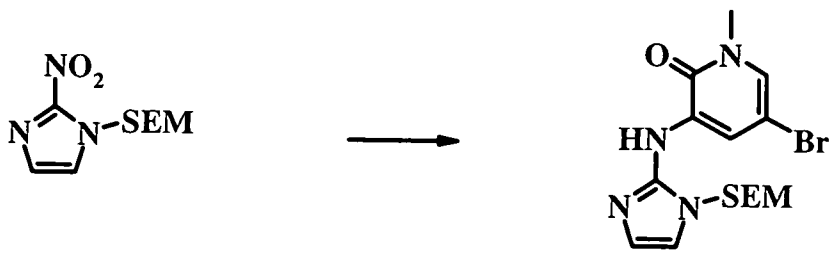
中移除溶劑。使殘留物以急驟式層析純化(0-25% EtOAc/己烷)，獲得215毫克(90%)所要之氨基甲酸酯，為無色液體。

實例212.



使氯吡啶(42毫克，0.14毫莫耳)、氨基吡啶(58毫克，0.14毫莫耳)、$Pd(dba)_2$(4毫克，0.0075毫莫耳)、氯化1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)-1H-咪鎓(6毫克，0.014毫莫耳)、KOtBu(24毫克，0.21毫莫耳)在二氧陸圜(5.0毫升)中之混合物，使用實例210(程序3)中所述之方法反應。然後，使產物混合物濃縮，並再溶於TFA：DCM(1:1，5毫升)中，且在室溫下保持2小時。使反應混合物濃縮，且使殘留物以急驟式層析純化(0-10% MeOH/DCM)，獲得28毫克(35%)所要之二級胺，為淡黃色薄膜。MS (ESI) 583.0 $(M+H)^+$。

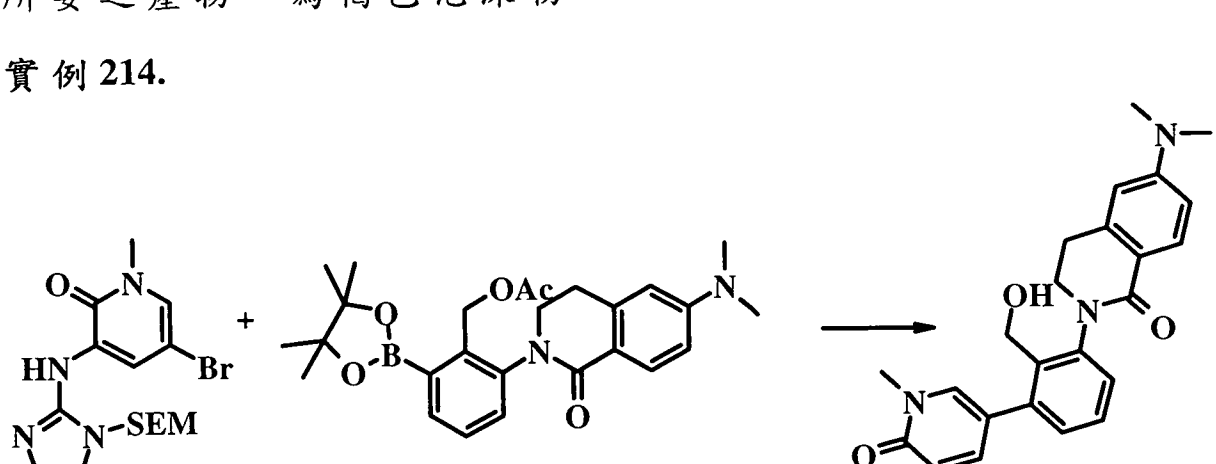
實例213.



將Pd/C (10%，40毫克)在H_2O (2毫升)中之漿液經由吸量管添加至硝基咪唑(300毫克，0.1.23毫莫耳)在經脫氣之EtOH (10毫升)中之溶液內。將反應物裝上H_2氣瓶，並於室

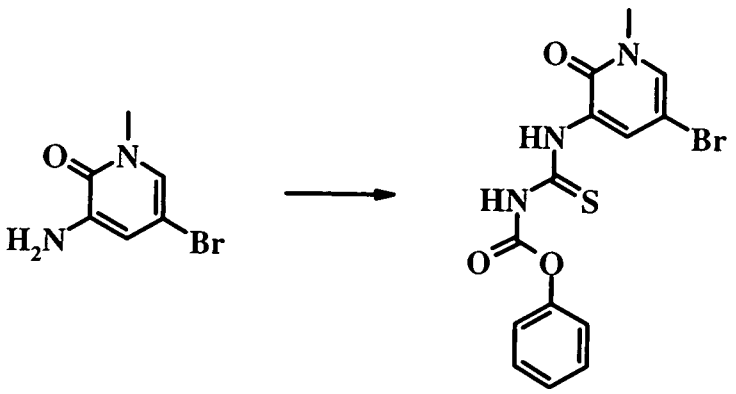
溫下激烈攪拌18小時。使此懸浮液經過Celite®過濾，及在真空中濃縮，而得271毫克空氣敏感性2-氨基咪唑，根據程序6中所述之條件，使其與N-甲基-3,5-二溴基吡啶酮(260毫克，1.0毫莫耳)、$Pd(dba)_2$(52毫克，0.05毫莫耳)、黃磷(xantphos)配位體(58毫克，0.10毫莫耳)及Cs_2CO_3(577毫克，3.0毫莫耳)在PhMe (5毫升)中直接反應，獲得100毫克(25%)所要之產物，為褐色泡沫物。

實例214.



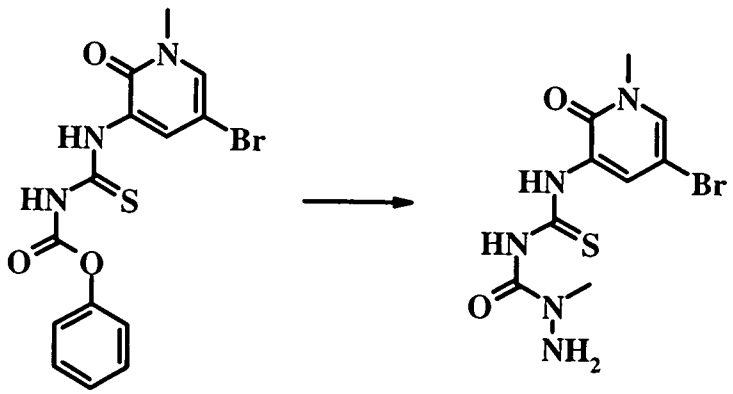
溴基吡啶酮(60毫克，0.15毫莫耳)與二羥基硼烷酯(70毫克，0.15毫莫耳)係使用實例209(程序7)中所述之條件，進行Suzuki偶合與醋酸鹽皂化作用。於移除溶劑後，將未純化之殘留物(30毫克)以TFA：DCM (1:1，5毫升)處理，並在室溫下保持2小時，以移除SEM保護基。使反應混合物濃縮，且使殘留物以製備型薄層層析純化(5% MeOH/DCM)，獲得15毫克(30%)所要之2-氨基咪唑，為淡黃色薄膜。MS (ESI) 485.0 $(M+H)^+$。

實例215.



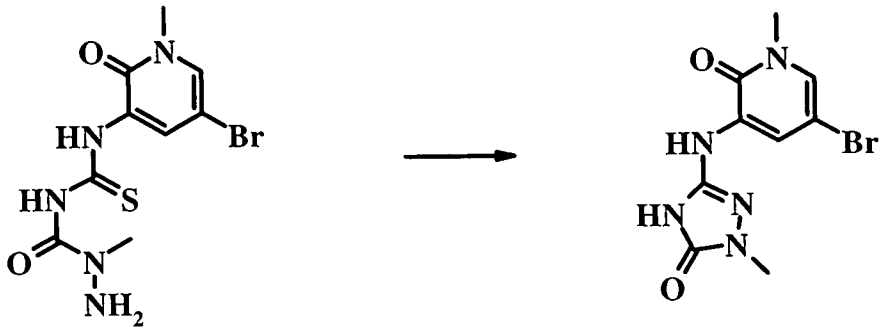
將丙酮(3毫升)中之氯甲酸苯酯(2.32毫升，3當量)逐滴添加至硫基氰酸鉀(1.79克，3當量)在丙酮(12毫升)中之懸浮液內，歷經5分鐘。於攪拌10分鐘後，將漿液加熱至60℃，歷經10分鐘，然後，使其冷卻至環境溫度。於此漿液中添加丙酮(5毫升)中之氨基吡啶酮(1.25克，6.15毫莫耳)，並將混合物攪拌過夜。接著，將混合物過濾，以二氯甲烷洗滌，在真空中濃縮，及層析(50%至100% EtOAc/己烷)，獲得稍微不純之氨基甲酸溴苯酯(1.80克，~77%)。

實例216.



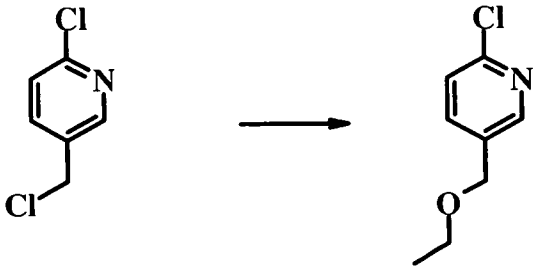
將甲基肼(500微升，2當量)逐滴添加至氨基甲酸溴苯酯(1.80克，~4.70毫莫耳)在THF (30毫升)中之溶液內。於攪拌1小時後，將漿液以Et_2O (30毫升)稀釋，過濾，並以更多Et_2O (30毫升)洗滌，獲得溴基醯肼(800毫克，51%)。

實例 217.



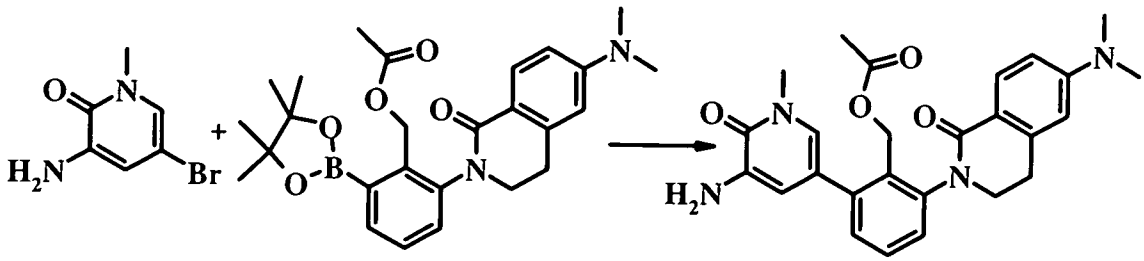
使已懸浮於EtOH (50毫升)中之溴基醯肼(800毫克，2.39毫莫耳)回流48小時。在完成時，如藉LCMs測定，將漿液以Et_2O (50毫升)稀釋，過濾，並以更多Et_2O (25毫升)洗滌，獲得溴基三唑啉酮(575毫克，80%)。

實例 218.



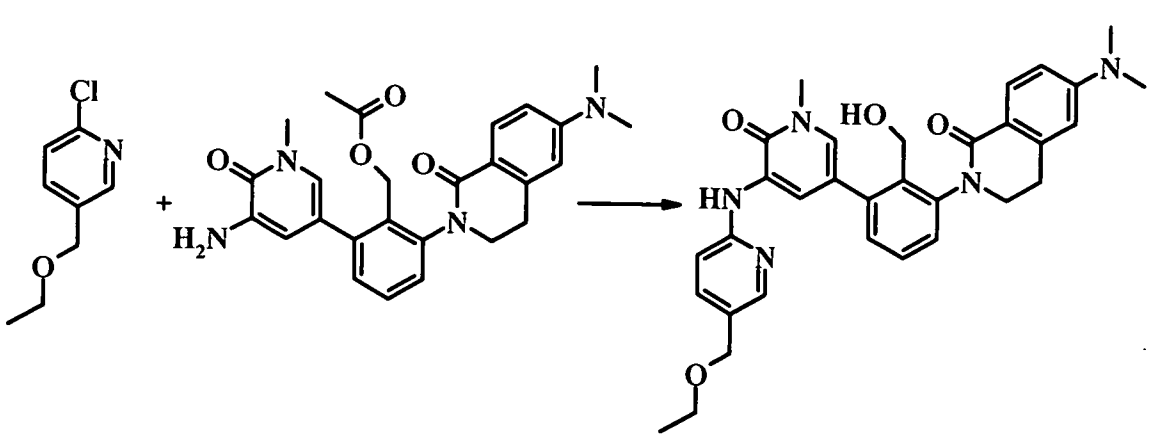
使2-氯基-5-氯基甲基-吡啶(1克，6.2毫莫耳)溶於15毫升無水乙醇中。在冰浴中冷卻後，將NaH (248毫克，60%，6.2毫莫耳)添加至此溶液中。使反應物溫熱至室溫，並攪拌16小時。於此段時間後，以15毫升冰水使反應淬滅，且以醋酸乙酯(2x50毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，使用己烷中之5%-10%醋酸乙酯，獲得400毫克2-氯基-5-乙氧基甲基-吡啶(產率37%)。

實例 219.



將3-氨基-5-溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(392毫克，1.93毫莫耳)置於13毫升正-丁醇中。在氬氣下，於此混合物中添加：$Pddba_2$(55.2毫克，0.096毫莫耳)、XPhos (91.2毫克，0.191毫莫耳)、醋酸2-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯(900毫克，1.93毫莫耳)、磷酸鉀(814毫克，3.84毫莫耳)及4毫升水。將混合物在氬氣下，於密封燒瓶中，在100-110℃下加熱45分鐘。於冷卻後，將混合物以醋酸乙酯稀釋，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，使用二氯甲烷中之5%甲醇，獲得450毫克醋酸2-(5-氨基-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-6-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯(49%產率)。

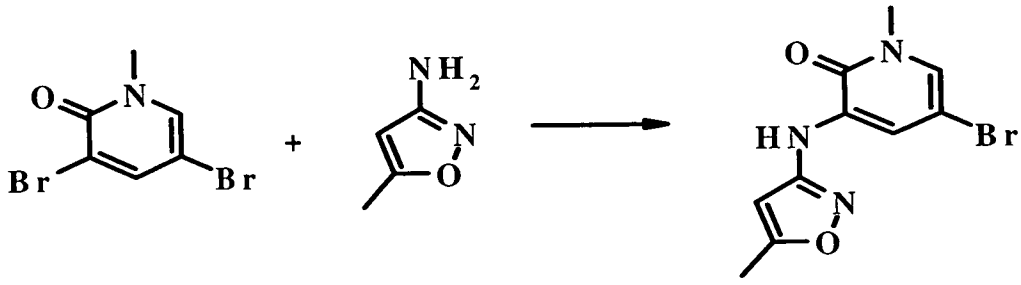
實例220.



使2-氯基-5-乙氧基吡啶(23毫克，0.134毫莫耳)溶於2毫升二氧陸圜中。在氬氣下，於此溶液中添加氯化1,3-雙-(2,6-二

異丙基苯基)-咪唑鎓(12毫克，0.028毫莫耳)、Pd_2dba_3(12毫克，0.013毫莫耳)、化合物(II) (56毫克，0.143毫莫耳)及NaOtBu (20毫克，0.21毫莫耳)。將混合物在氬氣及100℃下加熱6小時。於冷卻後，將反應物以醋酸乙酯稀釋，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並在真空中濃縮。使殘留物藉製備型TLC純化，使用二氯甲烷中之5%甲醇，獲得23毫克6-二甲氨基-2-{3-[5-(5-乙氧基甲基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-羥甲基-苯基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(31%產率)。

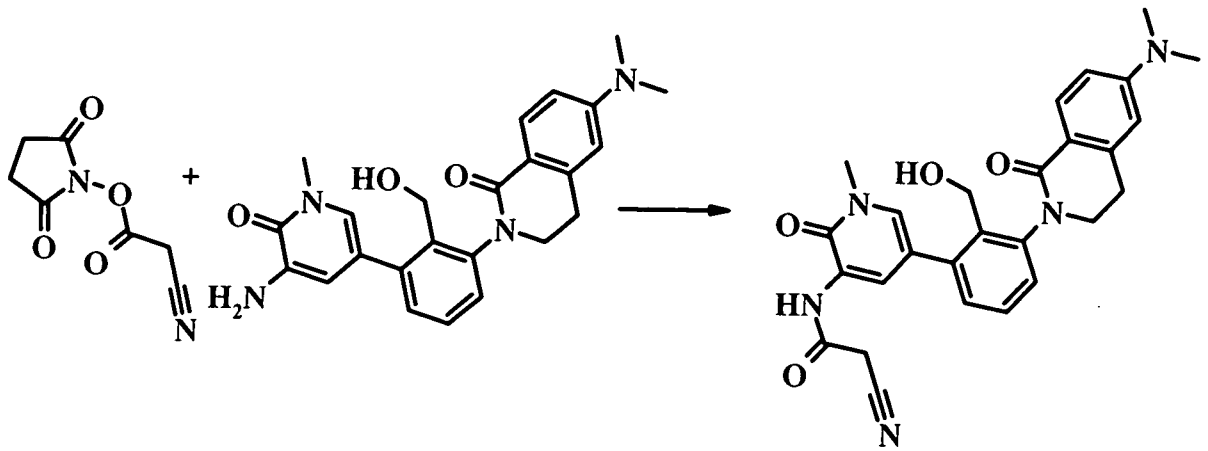
實例221.



將3,5-二溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(200毫克，0.75毫莫耳)在4毫升二氧陸圜中之溶液置於裝滿氬之微波管件中。於此溶液中添加黃磷(xantphos) (13毫克，0.022毫莫耳)、Pd_2dba_3(16.8毫克，18.3毫莫耳)、5-甲基-異噁唑-3-基胺(73.6毫克，0.75毫莫耳)及苯氧化鈉(127.6毫克，1.1毫莫耳)。將管件密封，並使用微波照射在150℃下加熱。於冷卻後，將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物以醋酸乙酯研製。過濾所形成之混合物，獲得100毫克(47%產率) 5-溴基-1-甲基-3-(5-甲基-異噁唑-3-基氨基)-1H-吡啶-2-酮，將其使用於下一

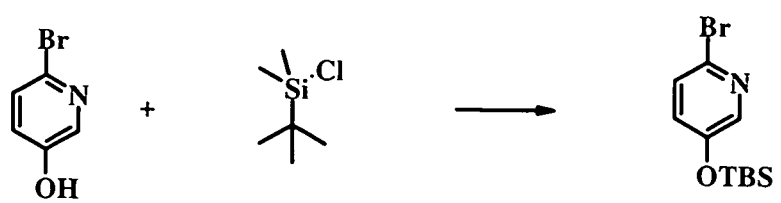
步驟，無需另外純化。

實例 222.



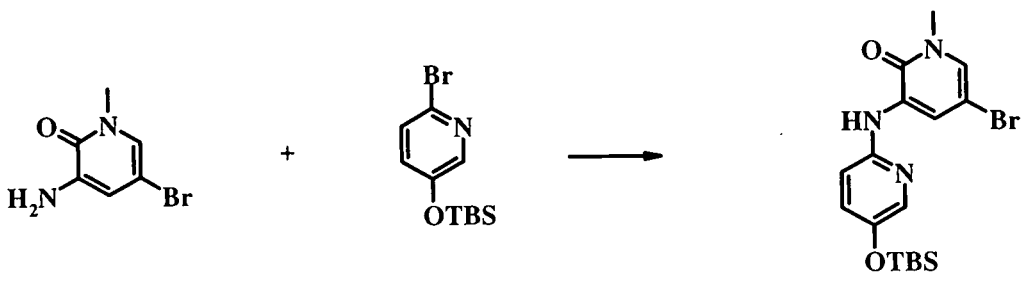
將 2-[3-(5-氨基-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-羥甲基-苯基]-6-二甲氨基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 (40 毫克，0.095 毫莫耳) 置於 1.5 毫升二氧陸圜與 0.5 毫升乙醇之混合物中。於此混合物中，添加氰基-醋酸 2,5-二酮基-四氫吡咯-1-基酯，首先為 1 當量 (17.4 毫克，0.095 毫莫耳)，接著，在 2-4 小時間隔下，添加更多 5 當量之此試劑，歷經 3 天期間。於此段期間內，將反應混合物在 50-60℃ 下加熱。於冷卻後，將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並在真空中濃縮。使殘留物藉製備型 TLC 純化，使用二氯亞甲烷中之 5% 甲醇，獲得 12 毫克 (26% 產率) 2-氰基-N-{5-[3-(6-二甲氨基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-2-羥甲基-苯基]-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基}-乙醯胺。

實例 223.



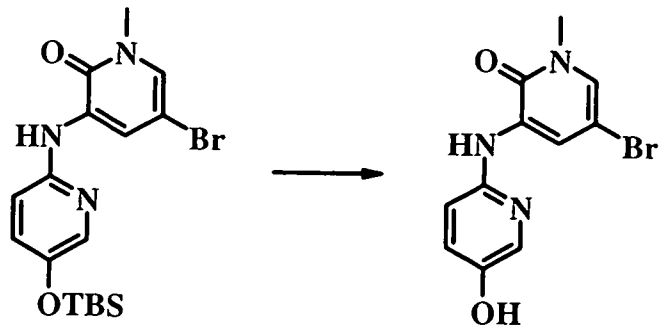
於2-溴基-5-羥基吡啶(1.0克，5.75毫莫耳)與咪唑(0.59克，8.63毫莫耳)在50毫升無水二氯甲烷中之溶液內，添加第三-丁基-氯-二甲基-矽烷。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌過夜。將混合物以數份2x50毫升水洗滌，以Mg_2SO_4脫水乾燥，並在粒狀矽膠上濃縮。使混合物於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，使用1:1醋酸乙酯/己烷，獲得透明黃色油(1.1克，3.8毫莫耳)。

實例224.



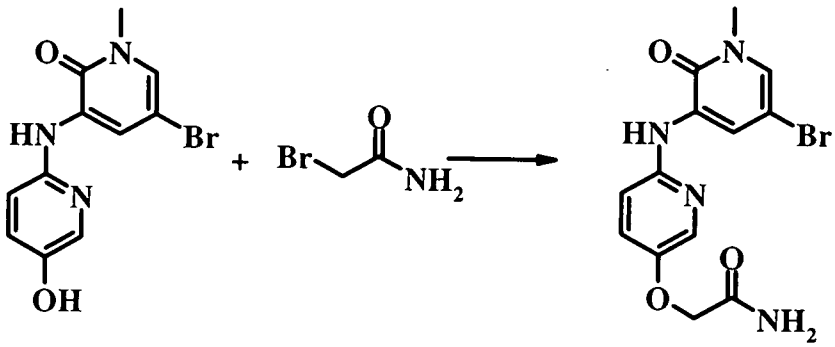
將5毫升無水1,4-二氧陸圜中之3-氨基-5-溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(0.38克，1.9毫莫耳)、2-溴基-5-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-吡啶(0.54克，1.9毫莫耳)及Cs_2CO_3(0.85克，2.6毫莫耳)在可密封管件中合併。使混合物以氬起泡10分鐘。於此懸浮液中添加$Pd_2(dba)_3$(0.12克，0.13毫莫耳)與黃磷(xantphos) (0.15克，0.26毫莫耳)。將容器密封，並在85℃下加熱過夜。使已冷卻之混合物於矽藻土上過濾，濃縮，及在製備型板上純化，使用1:1醋酸乙酯/己烷，獲得0.46克(1.1毫莫耳)所要之產物，為淡黃色固體。

實例225.



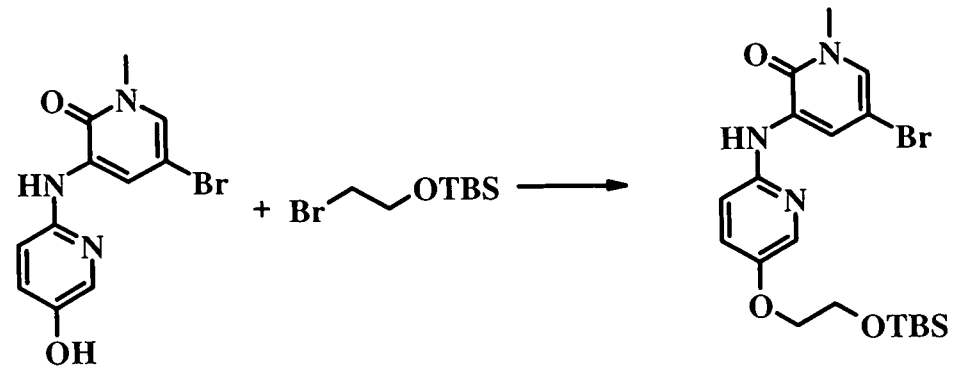
在0℃下，於5-溴基-3-(5-羥基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮在35毫升無水THF中之溶液內，添加THF中之1M TBAF (2.59毫升，2.59毫莫耳)。將反應物攪拌20分鐘，並以10毫升水使反應淬滅。使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理，以Mg_2SO_4脫水乾燥，及濃縮，獲得0.78克所要之酚，為白色固體。

實例226.



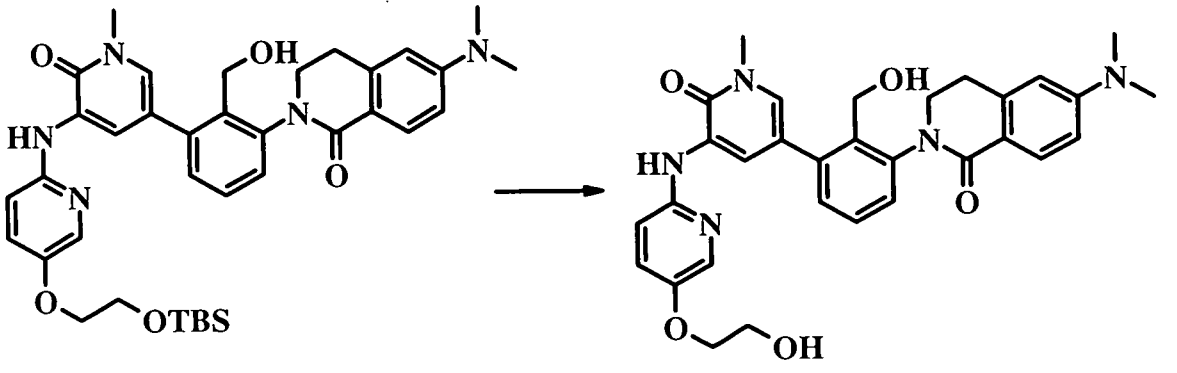
於室溫下，將5-溴基-3-(5-羥基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(0.1克，0.34毫莫耳)、2-溴-乙醯胺(0.05克，0.37毫莫耳)及K_2CO_3(0.09克，0.68毫莫耳)在4毫升無水DMF中合併。將此懸浮液在60℃下攪拌兩小時，並於室溫下過夜。使混合物在醋酸乙酯與水之間作分液處理，以Mg_2SO_4脫水乾燥，及濃縮，獲得0.08克所要之產物，為深綠色固體。

實例227.



於密封小玻瓶中，將5-溴基-3-(5-羥基-吡啶-2-基氨基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(0.1克，0.34毫莫耳)、(2-溴-乙氧基)-第三-丁基-二甲基-矽烷(0.155克，0.34毫莫耳)及K_2CO_3(0.09克，0.68毫莫耳)在3毫升無水DMF中合併。將混合物在室溫下攪拌過夜。使反應物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，以Mg_2SO_4脫水乾燥，濃縮，並在製備型板上純化，使用3:1醋酸乙酯/己烷。獲得所要之保護醇，為蠟狀固體(45毫克，0.1毫莫耳)。

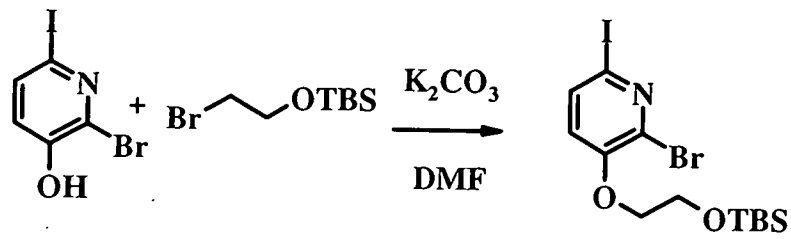
實例228.



於TBS保護之醇(80毫克，0.13毫莫耳)在1.5毫升1:2二氯甲烷/甲醇中之溶液內，添加3滴濃HCl。在室溫下，將溶液於密封小玻瓶中攪拌三小時。以6當量之MP-碳酸酯樹脂使反應物中和，並過濾，濃縮，且在製備型板上純化，使用二氯甲烷中之5%甲醇，獲得13毫克所要之產物，為淡

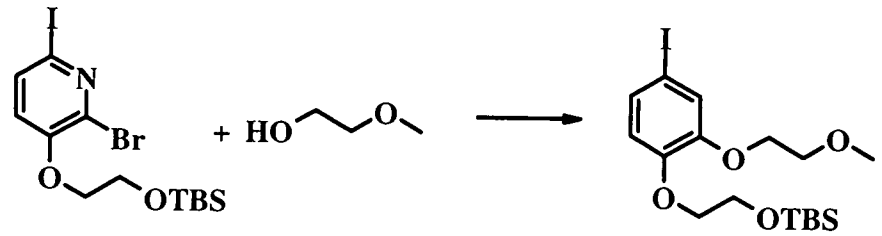
褐色固體。

實例229.



將10毫升無水DMF中之2-溴基-6-碘-吡啶-3-醇(6.0克，20毫莫耳)、(2-溴-乙氧基)-第三-丁基-二甲基-矽烷(5.3克，22毫莫耳)及K_2CO_3(5.6克，40毫莫耳)密封於管件中。將不均勻混合物加熱至50℃過夜。將200毫升液份水添加至經攪拌之反應物中。將所形成之白色沉澱固體於真空下過濾，以小量數份水洗滌，並在真空烘箱中於60℃下乾燥，獲得8.62克(18.9毫莫耳)稍微淡粉紅色固體。

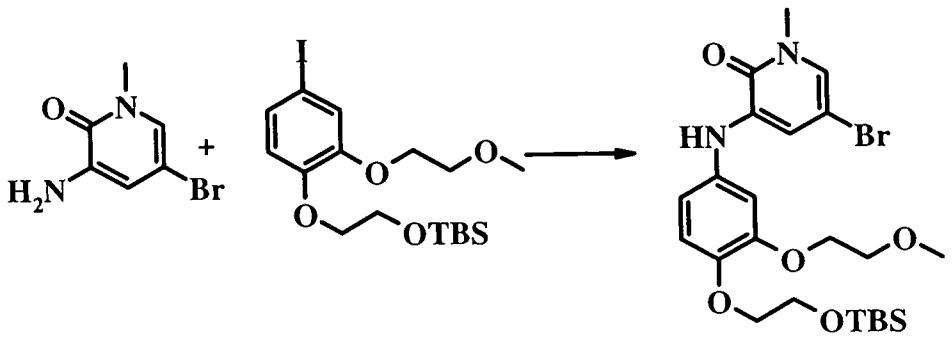
實例230.



在室溫下，使86毫克(3.4毫莫耳)NaH(95%，在礦油中)懸浮於4毫升無水DMF中。於此懸浮液中添加2-甲氧基-乙醇(0.37克，4.9毫莫耳)，並將混合物攪拌一小時。將2-溴基-3-[2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙氧基]-6-碘-吡啶(1.5克，3.3毫莫耳)在2.5毫升無水DMF中之溶液添加至反應物中，且將合併之懸浮液加熱至100℃，歷經兩小時，並冷卻至室溫過夜。以100毫升水使反應淬滅，及以乙醚萃取。使合併之有機物質濃縮，且藉矽膠層析純化，使用10-

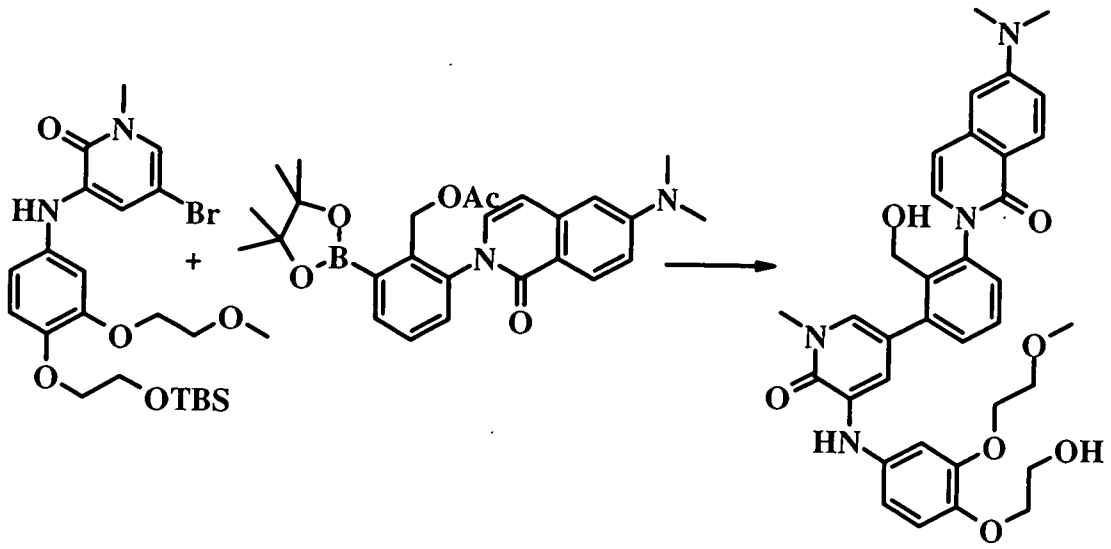
20%醋酸乙酯/己烷之梯度液。所要之產物係被單離成透明油(0.47克，1.04毫莫耳)。

實例231.



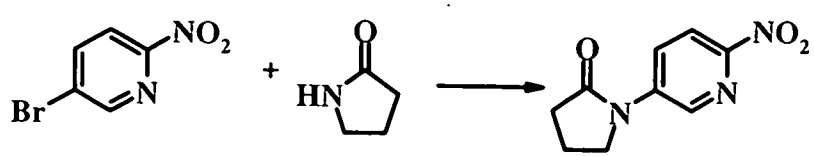
於可密封小玻瓶中，將3-氨基-5-溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(0.18克，0.86毫莫耳)、第三-丁基-{2-[4-碘基-2-(2-甲氧基-乙氧基)-苯氧基]-乙氧基}-二甲基-矽烷(0.47克，1.04毫莫耳)及Cs_2CO_3(0.42克，1.3毫莫耳)在10毫升無水1,4-二氧陸圜中合併。使混合物以氬起泡10分鐘。將$Pd(OAc)_2$(19毫克，0.09毫莫耳)與黃磷(xantphos) (10毫克，0.17毫莫耳)添加至此混合物中。將反應物密封，並加熱至100℃，歷經3小時。於矽藻土上過濾物質，乾裝填至粒狀矽膠上，且以30-75%醋酸乙酯/己烷之梯度液層析，獲得0.19克(0.35毫莫耳)所要之產物。

實例232.



於25毫升圓底燒瓶中，將溴基吡啶(0.18克，0.35毫莫耳)、二羥基硼烷酯(0.14克，0.29毫莫耳)及Cs_2CO_3(0.24克，0.73毫莫耳)在3毫升1,4-二氧陸圜與0.75毫升水中合併。使氬起泡經過經攪拌之溶液，歷經十分鐘。於此溶液中添加$PdCl_2$(dppf) (12毫克，0.015毫莫耳)，並將反應物在100℃下加熱3小時。將已冷卻之混合物以2毫升甲醇稀釋，且添加0.75毫升1M NaOH。將混合物再攪拌2小時，接著為以水與$CHCl_3$之水溶液處理。將粗製濃縮物質以2毫升無水THF稀釋，並逐滴添加1M TBAF在THF中之溶液(0.15毫升，0.15毫莫耳)，且將反應物於室溫下攪拌30分鐘。添加一份10毫升水，以使反應淬滅，接著以$CHCl_3$之水溶液處理。使此物質在製備型板上純化，使用5%甲醇/二氯甲烷，獲得13.1毫克(0.02毫莫耳)所要之產物，為淡褐色固體。

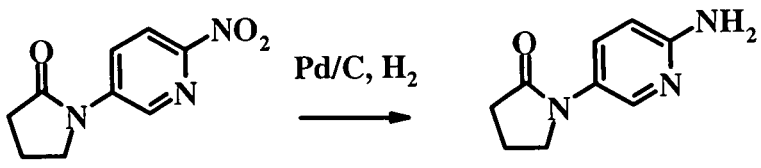
實例233.



將5-溴基-2-硝基-吡啶(1.0克，4.93毫莫耳)、四氫吡咯-2-

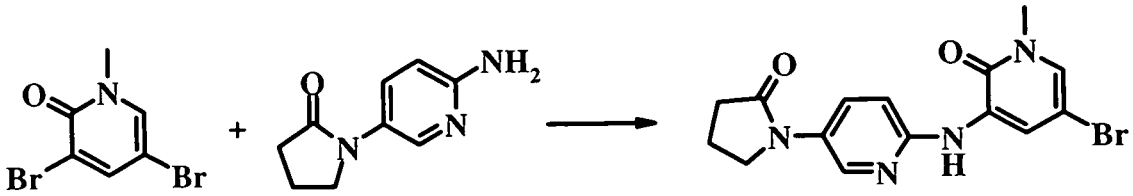
酮(0.42克，4.93毫莫耳)及Cs_2CO_3(2.25克，6.9毫莫耳)在15毫升無水甲苯中之混合物攪拌10分鐘，同時使氬起泡經過。於此經攪拌之懸浮液中，添加$Pd_2(dba)_3$(0.81克，0.2毫莫耳)與Binap (0.25克，0.4毫莫耳)。將反應物加熱至80℃過夜。使已冷卻之混合物在矽藻土上過濾，濃縮，並乾裝填至粒狀矽膠上。使反應物於矽膠管柱上以急驟式層析純化，以80%醋酸乙酯/己烷溶離，獲得所要之產物，為淡褐色固體(0.821克，3.9毫莫耳)。

實例234.



於裝滿乾燥氬之燒瓶中添加Pd/C。將觸媒以10毫升無水甲醇小心潤濕。將1-(6-甲基-吡啶-3-基)-四氫吡咯-2-酮(0.82克，4.0毫莫耳)以10毫升無水二氯甲烷與20毫升無水甲醇稀釋，並添加至觸媒之懸浮液中。使三個H_2連續氣瓶起泡經過反應混合物。將反應物在H_2大氣下於室溫下攪拌4小時。將此懸浮液在Solka-Floc®上過濾，並以甲醇與醋酸乙酯沖洗。濃縮之濾液係獲得所要氨基吡啶之白色固體(0.69克，3.9毫莫耳)。

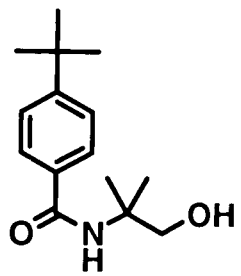
實例235.



於可密封管件中，將3,5-二溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(0.17

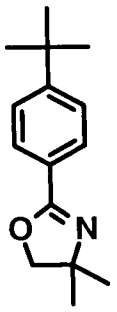
克，0.94 毫莫耳）、1-(6-氨基-吡啶-3-基)-四氫吡咯-2-酮 (0.25 克，0.94 毫莫耳) 及 Cs_2CO_3 (0.43 克，1.3 毫莫耳) 在 5 毫升無水 1,4-二氧陸圜中合併。使混合物以氬起泡 10 分鐘。於此懸浮液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (0.06 克，0.07 毫莫耳) 與黃磷 (xantphos) (0.08 克，0.13 毫莫耳)。將容器密封，並在 80℃ 下加熱過夜。使已冷卻之混合物於矽藻土上過濾，濃縮，且在製備型板上純化，使用 2% MeOH/DCM，獲得 0.08 克 (0.2 毫莫耳) 淺綠色固體。

實例 236. 4-第三-丁基-N-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-苯甲醯胺



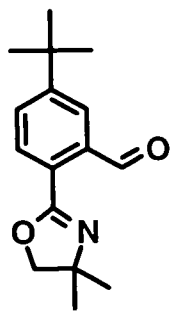
將 30.95 克 (347 毫莫耳) 2-氨基-2-甲基-1-丙醇稱重置於裝有攪拌棒與隔片之 500 毫升錐形瓶中。添加 200 毫升 CH_2Cl_2。建立並保持氮大氣。將溶液在冰/水浴中攪拌。逐滴添加 34 毫升 (174 毫莫耳) 氯化 4-第三-丁基苯甲醯，歷經 30 分鐘。白色沉澱物形成。於室溫下攪拌過夜。藉過濾移除固體，且以 CH_2Cl_2 洗滌。將溶劑在迴轉式蒸發器上自濾液移除，並於 60℃ /4 托下乾燥，獲得 45.79 克標題化合物，為淡黃色樹脂。MS (ESI) 248 $(M-H)^-$。

實例 237. 2-(4-第三-丁基-苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氫-噁唑



將上文製成之所有4-第三-丁基-N-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-苯甲醯胺(174毫莫耳)加入裝有攪拌棒與隔片之500毫升圓底燒瓶中。建立並保持氮大氣。逐滴添加50毫升(685毫莫耳)二氯化亞硫醯，歷經20分鐘。使燒瓶以加熱槍溫熱，以溶解若干樹脂，而引發反應。反應混合物固化。使燒瓶以加熱槍溫熱，以溶解所有固體。冷卻至室溫。將反應溶液以稀液流傾倒至500毫升經攪拌之Et_2O中。白色沉澱物形成。藉過濾收集沉澱物，並以Et_2O充分洗滌。使所收集之固體溶於300毫升水中，且以25% NaOH中和。以2 x 200毫升Et_2O萃取黃色水溶液。將黃色萃液以200鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及在迴轉式蒸發器上移除溶劑，獲得28.50克標題化合物，為蠟狀白色固體。MS (ESI) 232 $(M+H)^+$。

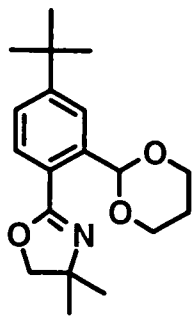
實例238. 5-第三-丁基-2-(4,4-二甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-苯甲醛



將經烘箱乾燥之250毫升3頸圓底燒瓶裝上溫度計、攪拌

棒、隔片及氮氣入口管。添加8.02克(34.7毫莫耳)2-(4-第三-丁基-苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氫-噁唑。建立並保持N_2大氣。添加100毫升無水THF。使透明溶液冷卻至-78℃。迅速地攪拌，且逐滴添加17毫升(43毫莫耳)正-丁基鋰在己烷中之2.5M溶液，歷經10分鐘。將透明琥珀色溶液於-20℃下攪拌4小時。反應混合物變成紅-琥珀色，且混濁。使混合物冷卻至-78℃。迅速地攪拌，並逐滴添加12毫升DMF，其速率係保持溫度低於-60℃。在-78℃下攪拌15分鐘。於-20℃下攪拌1小時。在室溫下攪拌1小時。以100毫升0.5M $KHSO_4$水溶液使反應淬滅。水相仍然為強鹼性。添加更多1.0M $KHSO_4$，直到pH值為~2止。將兩相溶液以300毫升Et_2O稀釋。分離液相，且以100毫升Et_2O萃取水相。將合併之有機相以200毫升鹽水洗滌，及以K_2CO_3脫水乾燥。經過120克矽膠過濾，並以300毫升Et_2O洗滌，以移除基線不純物。於迴轉式蒸發器上移除溶劑，獲得8.18克標題化合物，為透明黃色液體。MS (ESI) 260 $(M+H)^+$。

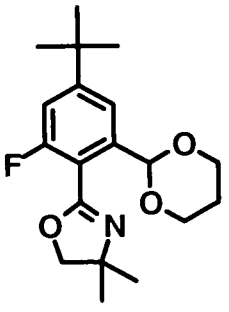
實例239. 2-(4-第三-丁基-2-1,3-二氧陸圜烯-2-基-苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氫-噁唑



將8.10克(31.2毫莫耳)5-第三-丁基-2-(4,4-二甲基-4,5-二氫-

唑-2-基)-苯甲醛稱重置於裝有攪拌棒與Dean-Stark集氣瓶之500毫升圓底燒瓶中。添加300毫升苯，並攪拌，以獲得透明黃色溶液。添加383毫克(1.52毫莫耳)對-甲苯磺酸吡錠。添加11.3毫升(156毫莫耳)1,3-丙二醇。將溶液加熱至回流，歷經17小時。冷卻至室溫，將反應混合物以200毫升50%飽和$NaHCO_3$水溶液、200毫升水及200毫升鹽水洗滌。以$MgSO_4$脫水乾燥，並於迴轉式蒸發器上移除溶劑。藉矽膠急驟式層析，使用恒定組成溶離，以10% EtOAc/CH_2Cl_2純化，獲得4.93克標題化合物，為透明黃色樹脂。MS (ESI) 318 $(M+H)^+$。

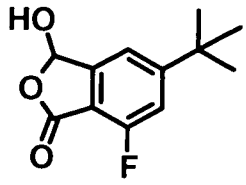
實例240. 2-(4-第三-丁基-2-1,3-二氧陸圜烯-2-基-6-氟苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氫-唑



將含有4.92克(15.5毫莫耳)經真空乾燥之2-(4-第三-丁基-2-1,3-二氧陸圜烯-2-基-苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氫-唑之200毫升圓底燒瓶裝上攪拌棒、隔片及氮氣入口管。設立並保持N_2大氣。添加100毫升無水THF。使溶液冷卻至-78℃。迅速地攪拌，並逐滴添加7.5毫升(19毫莫耳)正-丁基鋰在己烷中之2.5M溶液，歷經5分鐘。將透明黃色溶液於-17℃下攪拌3小時。溶液變成深紅色-橘色。使溶液冷卻至-78℃。迅速地攪拌，並逐滴添加已溶於30毫升無水THF中之5.89

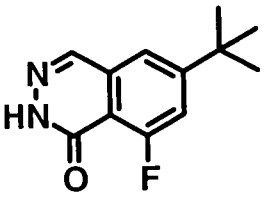
克(18.7毫莫耳)N-氟基苯磺醯亞胺，歷經10分鐘。將反應混合物在-78℃下攪拌5分鐘。於-20℃下攪拌30分鐘。在室溫下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至150毫升50%飽和NH_4Cl水溶液與300毫升Et_2O中。分離液相，且以150毫升水與150毫升鹽水洗滌有機相。以Na_2SO_4脫水乾燥，並於迴轉式蒸發器上移除溶劑。藉矽膠急驟式層析，使用恒定組成溶離，以25% EtOAc/CH_2Cl_2純化。使經單離之產物自己烷再結晶，獲得1.88克標題化合物，為淡琥珀色結晶。MS (ESI) 336 $(M+H)^+$。

實例241. 5-第三-丁基-7-氟基-3-羥基-3H-異苯并呋喃-1-酮



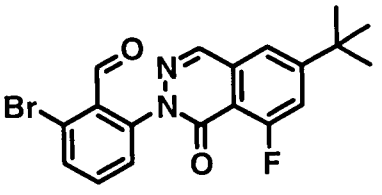
將1.8克(5.4毫莫耳)2-(4-第三-丁基-2-1,3-二氧陸圜烯-2-基-6-氟苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氫-噁唑稱重置於裝有攪拌棒及回流冷凝管之200毫升圓底燒瓶中。添加75毫升乙醇，並攪拌，以獲得透明溶液。添加50毫升50%硫酸水溶液。在回流下攪拌18小時。將反應混合物傾倒至400毫升水中。將含水混合物以2 x 200毫升CH_2Cl_2萃取。合併有機萃液，且以200毫升鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，並於迴轉式蒸發器上移除溶劑。在高真空下乾燥，獲得1.29克標題化合物，為灰白色固體。MS (ESI) 223 $(M-H)^-$。

實例242. 6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔呫-1-酮



將1.2克(5.4毫莫耳)5-第三-丁基-7-氟基-3-羥基-3H-異苯并呋喃-1-酮稱重置於裝有攪拌棒、冷凝器及氮氣入口管之25毫升圓底燒瓶中。添加7.5毫升(100毫莫耳)肼單水合物。添加10毫升冰醋酸。於氮氣及100℃下攪拌過夜。將反應混合物傾倒至100毫升經攪拌之水中。將含水混合物以2 x 50毫升CH_2Cl_2萃取。使合併之萃液以Na_2SO_4脫水乾燥，並於迴轉式蒸發器上移除溶劑。藉矽膠急驟式層析，使用梯度溶離，以0→100% EtOAc/CH_2Cl_2純化，獲得898毫克標題化合物，為灰白色固體。MS (ESI) 221 $(M+H)^+$。

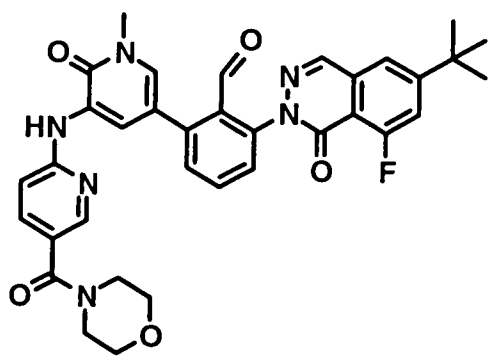
實例**243.** 2-溴基-6-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-苯甲醛



將1518毫克(5.75毫莫耳)2,6-二溴基苯甲醛、506毫克(2.30毫莫耳)6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔呫-1-酮、1499毫克(4.60毫莫耳)碳酸銫、42毫克(0.22毫莫耳)碘化銅(I)及115毫克(0.479毫莫耳)4,7-二甲氧基-1,10-二氮菲稱重置於裝有攪拌棒及中隔蓋之20毫升反應小玻瓶中。添加8毫升無水二氧陸圜。使反應混合物以氮滌氣15分鐘。在100℃下攪拌16小時。使反應混合物於25毫升10% MeOH/CH_2Cl_2與25毫升水之

間進行分液處理。分離液相，並以25毫升10% MeOH/CH_2Cl_2萃取水相。過濾，以使安定乳化液破碎。將合併之有機萃液以75毫升鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及在迴轉式蒸發器上移除溶劑。藉矽膠急驟式層析，使用梯度溶離，以0→40% EtOAc/己烷純化，獲得406毫克標題化合物，為黃色固體。MS (ESI) 二重峰 403, 405 $(M+H)^+$。

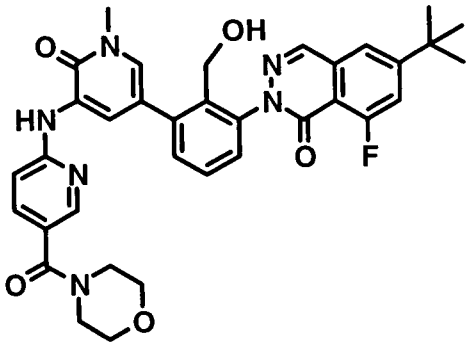
實例 244. 2-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯甲醛



將88毫克(0.20毫莫耳) 1-甲基-3-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡啶-2-酮與81毫克(0.20毫莫耳) 2-溴基-6-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-苯甲醛稱重置於裝有攪拌棒及中隔蓋之4毫升反應小玻瓶中。添加2毫升二氧陸圜。添加222微升之碳酸銫在水中之0.88毫克/微升溶液。添加7.8毫克(0.0096毫莫耳)與二氯甲烷之[1,1'-雙-(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]氯化鈀(II) 1:1複合物。使反應物以氮噴射5分鐘。將小玻瓶以蓋子密封，並於100℃下攪拌60分鐘。將反應混合物傾倒至10毫升CH_2Cl_2與10毫升水中。分離液相，並以5毫升CH_2Cl_2

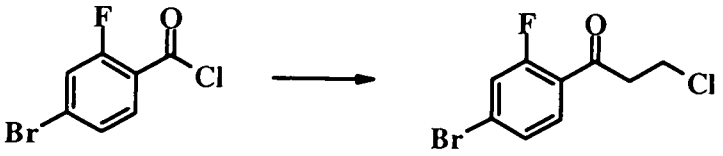
萃取水相。使合併之有機萃液以Na_2SO_4脫水乾燥，並於迴轉式蒸發器上移除溶劑。藉矽膠急驟式層析，使用梯度溶離，以100%己烷至100% 5:6:1己烷：CH_2Cl_2：2-PrOH純化。使產物自2-PrOH再結晶。在高真空及120℃下乾燥過夜，獲得77毫克標題化合物，為淡黃色固體。MS (ESI) 637 $(M+H)^+$。

實例245. 6-第三-丁基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-呔哄-1-酮



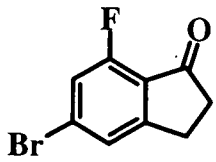
將69毫克2-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔哄-2-基)-6-{1-甲基-5-[5-(嗎福啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯甲醛稱重置於裝有攪拌棒及蓋子之20毫升反應小玻瓶中。添加2毫升CH_2Cl_2與2毫升MeOH，並攪拌，以獲得透明琥珀色溶液。添加14毫克硼氫化鈉。於室溫下攪拌3小時。以5毫升飽和NH_4Cl水溶液使反應淬滅。分離液相，且以2 x 2毫升CH_2Cl_2萃取水相。將合併之有機相以5毫升飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，並於迴轉式蒸發器上移除溶劑。使殘留物自醋酸異丙酯結晶，獲得52毫克標題化合物，為白色固體。MS (ESI) 639 $(M+H)^+$。

實例246. 1-(4-溴基-2-氟苯基)-3-氯-丙-1-酮



將氯化4-溴基-2-氟-苯甲醯(26.79克，113毫莫耳)在二氯乙烷中之溶液，在室溫下，添加至氯化鋁(15克，113毫莫耳)在二氯乙烷中之經攪拌懸浮液內。在添加氯化醯後，此懸浮液轉變成暗色溶液。藉由冰浴保持溫度。使乙烯氣體起泡經過反應混合物，歷經3小時，直到氯化醯被消耗為止。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使反應混合物冷卻至0℃，並以4M鹽酸溶液(34毫升，134毫莫耳)使反應淬滅。分離有機相，且以二氯甲烷萃取水相。將合併之有機相以水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在減壓下濃縮後，獲得粗製1-(4-溴基-2-氟苯基)-3-氯-丙-1-酮(27.45克，103毫莫耳)，將其移轉至下一步驟。

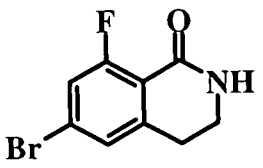
實例247. 5-溴基-7-氟-氫茚-1-酮



於130℃下，將1-(4-溴基-2-氟苯基)-3-氯-丙-1-酮(27.45克，103毫莫耳)添加至氯化鋁(164克，1.23莫耳)與氯化鈉(43.19克，0.739莫耳)之漿液中。將混合物以機械攪拌器攪拌，並加熱至180℃，歷經6小時。以冰與濃鹽酸溶液(122毫升，1.24莫耳)使整體混合物淬滅。將所形成之混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在減壓下濃縮後，藉矽膠層

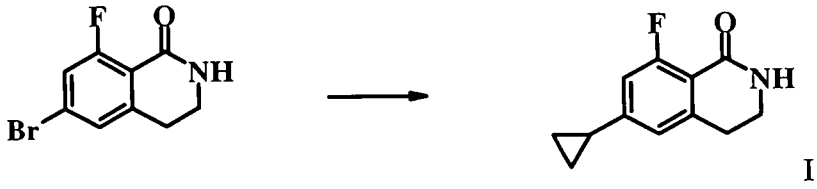
析純化，獲得5-溴基-7-氟-氫茚-1-酮(5克，21.8毫莫耳)。

實例**248.** 6-溴基-8-氟基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



使5-溴基-7-氟-氫茚-1-酮(2.07克，90.7毫莫耳)溶於15毫升二氯甲烷中，並冷卻至0℃。添加甲烷磺酸(10.6毫升，163毫莫耳)。然後，將疊氮化鈉(1.18克，18.14毫莫耳)極慢地添加至溶液中。將反應物在0℃下攪拌2小時。將40毫升20%氫氧化鈉溶液在0℃下慢慢添加至混合物中。於添加後，將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在減壓下濃縮後，獲得5-溴基-7-氟-氫茚-1-酮(2克，81.95毫莫耳)。MS (ESI) 244.0 $(M+H)^+$。

實例**249.** 6-環丙基-8-氟基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(I)

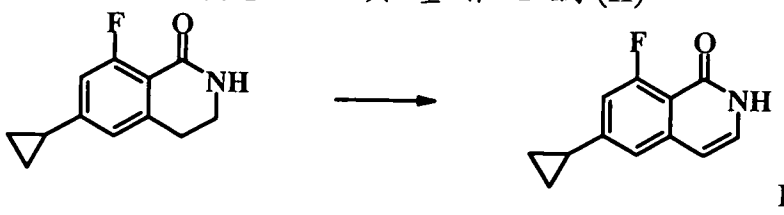


I

在壓力燒瓶中，於6-溴基-8-氟基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(1.6克，6.5毫莫耳)、三環己基膦(0.182克，0.65毫莫耳)及$Pd(OAc)_2$(0.072克，0.032毫莫耳)在15毫升甲苯中，置於氬氣下之混合物內，添加環丙基二羥基硼烷(1.12克，13毫莫耳)、磷酸鉀(6.9克，32.5毫莫耳)及1.5毫升水。將燒瓶密封，並將混合物於攪拌下在100℃下加熱4小時。於冷卻後，以醋酸乙酯稀釋反應混合物，且將有機相以鹽水洗滌，

以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化（醋酸乙酯），獲得0.93克(71.5%產率)I。

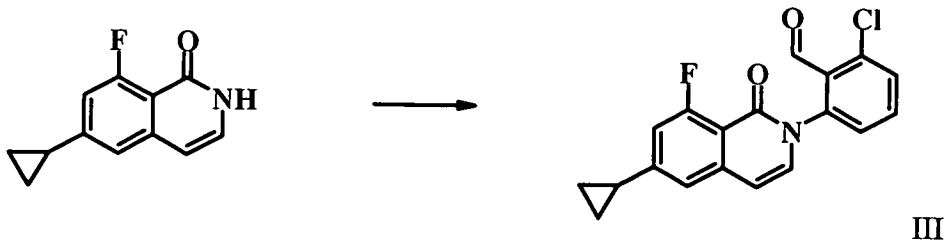
實例250. 6-環丙基-8-氟基-2H-異喹啉-1-酮(II)



II

於化合物I (0.272克，1.32毫莫耳)在8毫升二氧陸圜中，置於耐壓管中之溶液內，在氬氣下，添加DDQ (0.301克，1.32毫莫耳)。將管件密封，並將混合物在100℃下加熱18小時，且攪拌。於冷卻後，將反應物以醋酸乙酯稀釋，並將有機相以1N NaOH與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(75%醋酸乙酯/己烷至100%醋酸乙酯)，而得90毫克(33%產率)II。

實例251. 2-氯基-6-(6-環丙基-8-氟基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-苯甲醛

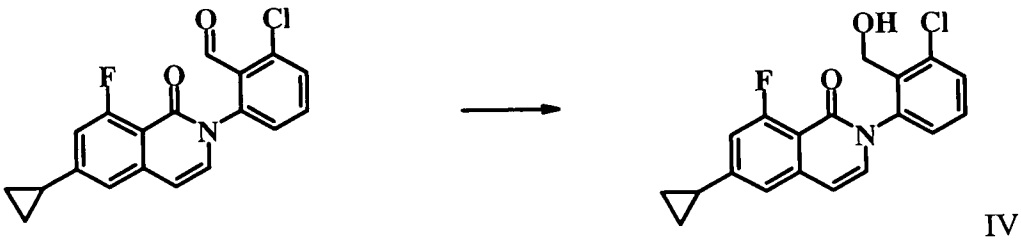


III

於化合物II (0.285克，1.4毫莫耳)在6毫升二氧陸圜中之溶液內，在耐壓管中，於氬氣下，添加2-溴基-6-氯-苯甲醛(1.2克，5.6毫莫耳)、碳酸銫(0.912克，2.8毫莫耳)及碘化銅(0.053克，0.28毫莫耳)。將管件密封，並將混合物在100℃下於攪拌下加熱18小時。於冷卻後，將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以水與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃

縮。使殘留物藉急驟式層析純化(30%醋酸乙酯/己烷)，而得0.260克(54%產率)III。

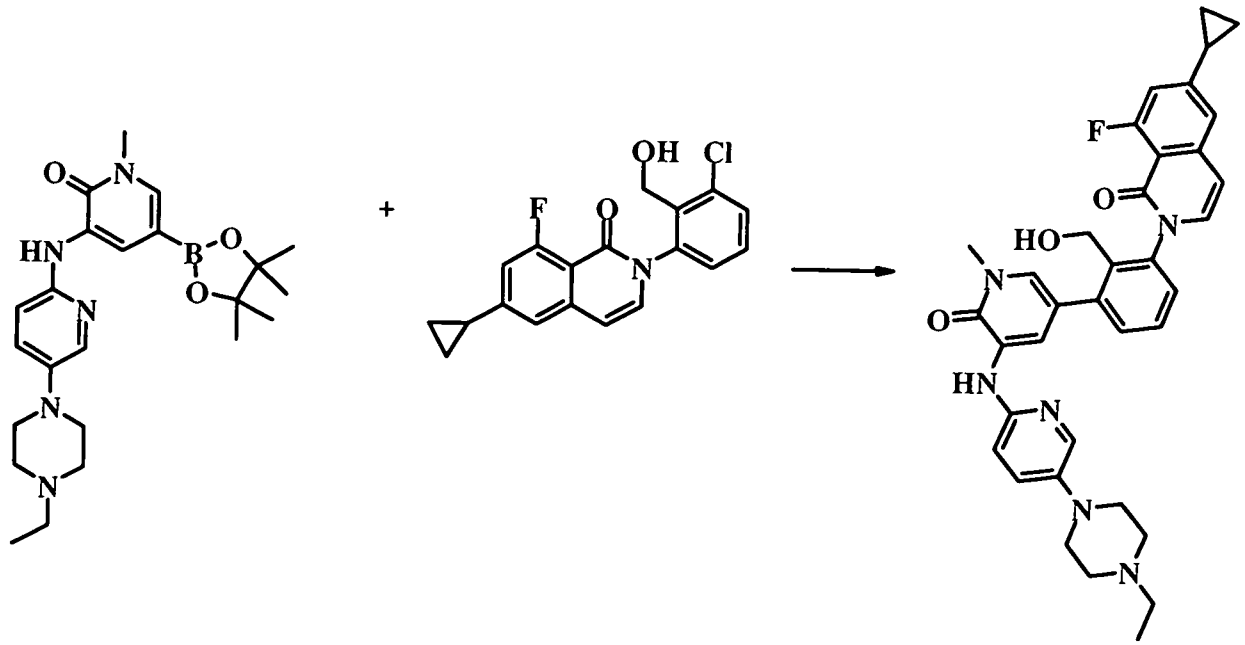
實例252. 2-(3-氯基-2-羥甲基-苯基)-6-環丙基-8-氟基-2H-異喹啉-1-酮(IV)



IV

於化合物III(0.26克，0.76毫莫耳)在15毫升無水THF中，已在0℃下於冰浴中冷卻之懸浮液內，添加超氫化物1M(1.5毫升，1.5毫莫耳)在THF中之溶液。在0℃下攪拌0.5小時後，以飽和氯化銨使反應淬滅，並以醋酸乙酯稀釋。將有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，獲得0.25克(96%產率)IV，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

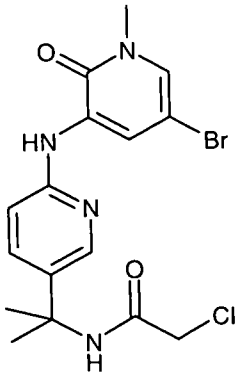
實例253. 6-環丙基-2-(3-{5-[5-(4-乙基-六氫吡咔-1-基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-異喹啉-1-酮(V)



V

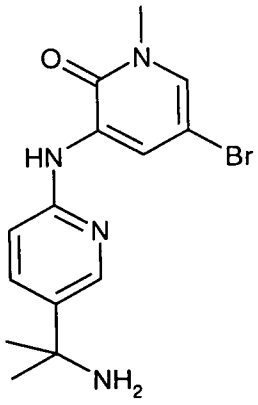
於化合物IV (0.2克，0.58毫莫耳)、XPhos (0.027克，0.058)及$Pd(dba)_2$ (0.016克，0.029毫莫耳)在4毫升正-丁醇中，已置於耐壓管內之混合物中，在氬氣下，添加化合物A (0.255克，0.58毫莫耳)、磷酸鉀(0.246克，1.18毫莫耳)及1毫升水。將管件密封，並將混合物在100℃下於攪拌下加熱1.5小時。於冷卻後，將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，且將有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化兩次(5%甲醇，0.5%濃NH_4OH水溶液在二氯甲烷中)，獲得0.1克(27%產率)V。使此物質溶於14毫升醋酸異丙酯與8毫升二氯甲烷之熱混合物中。於冷卻至0℃後，將所形成之懸浮液過濾，獲得0.070克結晶性V。

實例254. N-{1-[6-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-1-甲基-乙基}-2-氯-乙醯胺



使 5-溴基-3-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 (4.7 克，13.9 毫莫耳) 懸浮於氯乙腈 (28 毫升) 中。於環境溫度下，將醋酸 (2.4 毫升) 添加至此懸浮液中，並冷卻至 0℃。將濃硫酸溶液 (2.4 毫升) 慢慢添加至經冷卻之懸浮液中。將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時，然後倒入冰中。添加醋酸乙酯。慢慢添加碳酸氫鈉，以使酸性混合物中和。收集白色沉澱物，獲得 N-{1-[6-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-1-甲基-乙基}-2-氯-乙醯胺 (4 克，70%)，為灰白色固體。MS (H+) = 415.0。

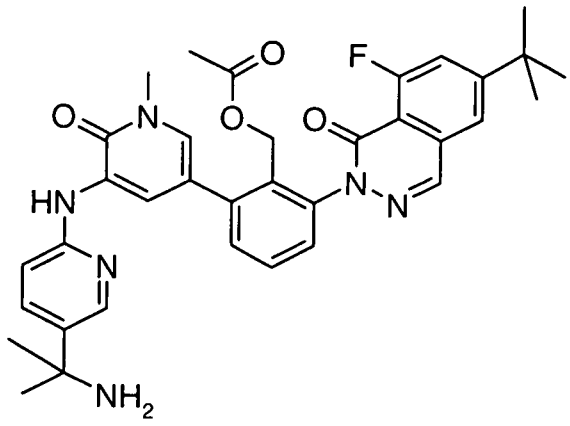
實例 255. 3-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-5-溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮



使 N-{1-[6-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-1-甲基-乙基}-2-氯-乙醯胺 (2.97 克，7.2 毫莫耳) 與硫脲 (0.655 克，8.6 毫莫耳) 懸浮於乙醇 (35 毫升)/ 醋酸 (8 毫升)

混合物中，並回流過夜。使反應混合物冷卻至室溫。添加水，且使混合物冷卻至0℃。添加碳酸氫鈉(pH=8)，接著，將其以醋酸乙酯萃取。將有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得3-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-5-溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(2.2克，91%)，為黃色固體。MS (H+) = 339.0。

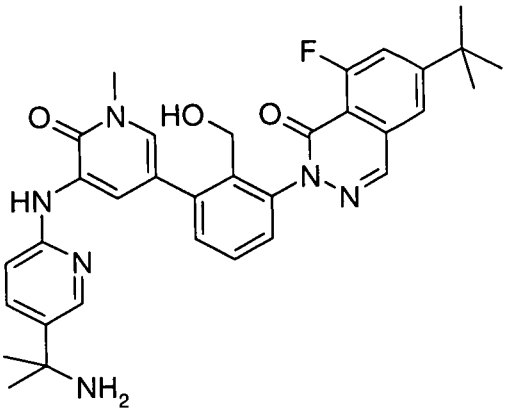
實例256. 醋酸2-{5-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-6-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-苄基酯



使3-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-5-溴基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(160毫克，0.474毫莫耳)、醋酸2-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呫-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-苄基酯(235毫克，0.474毫莫耳)、x-phos (34毫克，0.0712毫莫耳)、磷酸鉀(252毫克，1.186毫莫耳)溶於二氧陸圜(4毫升)與水(1毫升)中。最後，添加雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(41毫克，0.0712毫莫耳)，並在微波中加熱至125℃，歷經30分鐘。將反應混合物過濾，以二氧陸圜洗滌，部份濃縮，及乾裝填至24克SiOH管柱中。藉層析純化，使用

DCM 中之 0-10% MeOH（含有 1% NH_4OH），歷經 30 分鐘，獲得醋酸 2-{5-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-6-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呯-2-基)-苄基酯 (159 毫克，54%)，為黃色固體。MS (H+) 625.2。

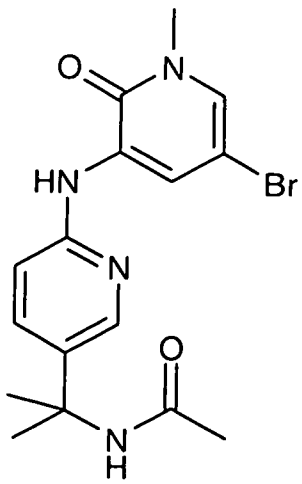
實例 257. 2-(3-{5-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔呯-1-酮



使醋酸 2-{5-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-6-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基-1H-呔呯-2-基)-苄基酯 (159 毫克，0.0255 毫莫耳) 溶於二氧陸圜 (3 毫升) 中。添加 2M 氫氧化鋰單水合物溶液 (0.76 毫升，1.53 毫莫耳)，並在室溫下攪拌 3 小時，添加 MeOH，且使混合物藉層析純化。使單離之產物在高真空下於 50℃ 下乾燥，獲得 2-(3-{5-[5-(1-氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-6-第三-丁基-8-氟基-2H-呔呯-1-酮 (101 毫克，68%)，為灰白色結晶性產物。MS (H+) = 583.3。

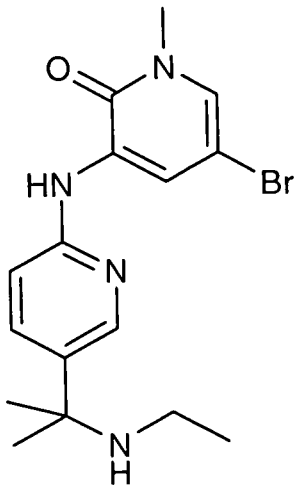
實例 258. N-(2-(6-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基氨基)

吡啶-3-基)丙-2-基)乙醯胺



使5-溴基-3-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(180毫克，0.532毫莫耳)溶於乙腈(10毫升)中。於室溫下添加醋酸(0.5毫升)，然後冷卻至0℃。將濃硫酸溶液(0.5毫升)慢慢添加至已冷卻之溶液中。於添加後，使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。將反應混合物倒入冰中，且添加醋酸乙酯。慢慢添加碳酸氫鈉，以使酸性混合物中和，並將其以醋酸乙酯萃取，以鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。過濾混合物，及濃縮。使粗製物質藉由24克管柱純化，使用EtOAc 1:1己烷中之0-10% MeOH，獲得N-(2-(6-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)丙-2-基)乙醯胺(69毫克，34%)，為黃色固體。MS (H+) = 379.0。

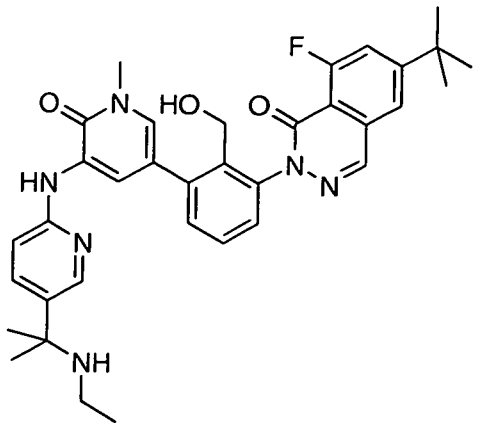
實例259. 5-溴基-3-[5-(1-乙氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮



使 N-(2-(6-(5-溴基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)丙-2-基)乙醯胺(417 毫克，1.1 毫莫耳)溶於 THF (40 毫升)中。使此溶液回流，並將 10M 硼烷硫化二甲烷複合物(165 微升，1.65 毫莫耳)慢慢添加至回流之混合物中。使反應混合物回流 2.5 小時。接著，添加 0.5 毫升 6M 鹽酸溶液，並於回流下攪拌 5 分鐘後，使其冷卻至室溫，隨後，添加 3M 氫氧化鈉溶液，接著為水，且將此物質以醋酸乙酯萃取。將其以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物藉矽膠層析純化，使用 DCM 中之 0-10% MeOH，獲得 5-溴基-3-[5-(1-乙氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(73 毫克，18%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.14 (t, J=7.18 Hz, 3H) 1.70 (s, 6H) 2.67 (m, 2H) 3.52 (s, 3H) 7.44 (d, J=9.06 Hz, 1H) 7.58 (d, J=2.27 Hz, 1H) 7.86 (dd, J=8.69, 2.64 Hz, 1H) 8.45 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.73 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.76-8.88 (m, 1H) 8.99 (s, 1H)。

實例 260. 6-第三-丁基-2-(3-{5-[5-(1-乙氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-

氟基-2H-呔啡-1-酮



於2毫升微波小玻瓶中，添加5-溴基-3-(5-(2-(乙氨基)丙-2-基)吡啶-2-基氨基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(70毫克，192微莫耳)與2-(6-第三-丁基-8-氟基-1-酮基呔啡-2(1H)-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)醋酸苄酯(123毫克，249微莫耳)、X-PHOS (13.7毫克，28.7微莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(102毫克，39.7微升，479微莫耳)；使其溶於二氧陸圜(2毫升)、DMF (2毫升)及水(1.00毫升)中。最後添加雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(16.5毫克，28.7微莫耳)。將小玻瓶加蓋，並在微波中加熱至120℃，歷經45分鐘，然後過濾，以二氧陸圜洗滌，及濃縮。使粗製物藉急驟式層析純化(矽膠，24克，0%至10% MeOH在DCM中)，獲得70毫克保護中間物。將此中間物以二氧陸圜(2毫升)與0.5毫升3M NaOH溶液處理，並於室溫下攪拌9小時，接著裝填至24克矽膠管柱上，且藉急驟式層析純化(矽膠，12克，0%至10% MeOH (含有NH4OH)在己烷1:1 EtOAc中)，獲得6-第三-丁基-2-(3-{5-[5-(1-乙氨基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基氨基]-1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-羥甲基-苯基)-8-氟基-2H-呔啡-1-酮(29毫克，24%)

，為淺綠色結晶性產物。MS (H+) = 611.2/ 熔點 = 195-200℃ 。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) d ppm 1.05 (t, J=7.07 Hz, 3H) 1.43 (s, 9H) 1.46 (s, 3H) 2.38 (d, J=7.07 Hz, 2H) 3.71 (s, 3H) 3.73-3.80 (m, 1H) 4.42 (d, J=5.56 Hz, 2H) 6.82 (d, J=8.59 Hz, 1H) 7.36 (dd, J=6.06, 3.03 Hz, 1H) 7.39 (d, J=2.53 Hz, 1H) 7.50-7.58 (m, 4H) 7.60-7.68 (m, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.26 (d, J=2.02 Hz, 1H) 8.29 (d, J=2.53 Hz, 1H) 8.71 (d, J=2.02 Hz, 1H) 。

布魯頓氏酪氨酸激酶(Btk)抑制檢測

此檢測為放射性^{33}P磷醯基化產物經過過濾之捕獲。Btk、生物素化SH_2肽受質(Src同系性)及ATP之交互作用會導致肽受質之磷醯化作用。生物素化之產物係結合鏈黴氨基酸瓊脂糖珠粒。所有經結合之放射性標識產物均藉由閃爍計數器偵測。

經檢測之板為96-井聚丙烯(Greiner)與96-井1.2微米親水性PVDF濾板(Millipore)。此處所報告之濃度為最後檢測濃度：在DMSO中之10-100 μM化合物(Burdick與Jackson)、5-10 nM Btk酵素(His-標記，全長)、30 μM肽受質(生物素-Aca-AAAEEIYGEI-NH_2)、100 μM ATP (Sigma)、8 mM咪唑(Sigma，pH 7.2)、8 mM甘油-2-磷酸鹽(Sigma)、200 μM EGTA (Roche Diagnostics)、1 mM $MnCl_2$ (Sigma)、20 mM $MgCl_2$ (Sigma)、0.1 毫克/毫升BSA (Sigma)、2 mM DTT (Sigma)、1 μCi^{33}P ATP (Amersham)、20%鏈黴氨基酸瓊脂糖珠粒(Amersham)、50 mM EDTA (Gibco)、2M NaCl (Gibco)、2M NaCl w/ 1%磷酸(Gibco)、microscint-20 (Perkin Elmer)。

IC_{50}測定係利用產生自標準96-井板檢測模板之數據，自每種化合物10個數據點計算而得。一種對照化合物及七種

未知抑制劑係在各板上測試，且各板均操作兩次。典型上，係使化合物以半對數稀釋，在100 μM下開始，並在3 nM下終止。對照化合物為星形孢素。背景係於肽受質不存在下計數。總活性係於肽受質存在下測定。下列擬案係用以測定Btk抑制。

1) 試樣製備：使待測化合物在半對數增量下，於檢測緩衝液(咪唑、甘油-2-磷酸鹽、EGTA、$MnCl_2$、$MgCl_2$、BSA)中稀釋。

2) 珠粒製備

a.) 藉由在500克下離心，將珠粒沖洗

b.) 將珠粒以PBS與EDTA重製，以產生20%珠粒漿液

3) 未具有受質之預培養反應混合物(檢測緩衝液、DTT、ATP、^{33}P ATP)與具有受質之混合物(檢測緩衝液、DTT、ATP、^{33}PATP、肽受質)，30℃，歷經15分鐘。

4) 為開始檢測，將酵素緩衝劑(咪唑、甘油-2-磷酸鹽、BSA)中之10微升Btk與10微升待測化合物在室溫下預培養10分鐘。

5) 將未具有或具有受質之30微升反應混合物添加至Btk與化合物中。

6) 將50微升全部檢測混合物於30℃下培養30分鐘。

7) 將40微升檢測物在濾板中轉移至150微升珠粒漿液，以使反應停止。

8) 於30分鐘後洗滌濾板，使用下列步驟

a. 3 x 250微升NaCl

b. 3 x 250 微升 NaCl，含有 1% 磷酸

c. 1 x 250 微升 H_2O

9) 使板於 65℃ 下乾燥 1 小時或在室溫下過夜

10) 添加 50 微升 microscint-20，並在閃爍計數器上計數 ^{33}P cpm。

自原始數據計算百分比活性，以 cpm 表示

百分比活性 = (試樣 -bkg) / (總活性 -bkg) x 100

自百分比活性計算 IC_{50}，利用單一位置劑量回應 S 形模式

$y = A + ((B - A) / (1 + ((x / C)^D))))$

x = 化合物濃度，y = % 活性，A = 最小值，B = 最大值，$C = IC_{50}$，D = 1 (hill 斜率)

藉由 CD69 表現所度量之全血液中 B 細胞活化作用之抑制

測試 Btk 抑制劑壓抑人類血液中 B 細胞之 B 細胞受體所媒介活化作用之能力之程序係如下述：

人類全血液 (HWB) 係得自健康志願者，具有下列限制：24 小時未服用藥物，非吸煙者。藉由靜脈穿刺至已以鈉肝素抗凝聚之真空採血管件中收集血液。將待測化合物在 PBS (20x) 中稀釋至十倍所要之起始藥物濃度，接著為在 PBS 中之 10% DMSO 內之三倍連續稀釋，以產生九點劑量回應曲線。將 5.5 微升各化合物稀釋液重複添加至 2 毫升 96-井 V 底板 (Analytical Sales and Services，#59623-23) 中；將 5.5 微升在 PBS 中之 10% DMSO 添加至對照組與無刺激物井中。將 HWB (100 微升) 添加至各井中，並於混合後，將板在 37C、5%

CO_2、100%濕度下培養30分鐘。將山羊F(ab')2抗人類IgM (Southern Biotech，#2022-14) (10微升500微克/毫升溶液，50微克/毫升最後濃度)添加至各井中(惟無刺激物井除外)，並混合，且將板培養另外20小時。

於20小時培養結束時，將試樣與螢光-探測物標識之抗體(15微升PE老鼠抗人類CD20，BD Pharmingen，#555623，及/或20微升APC老鼠抗人類CD69，BD Pharmingen，#555533)在37C、5% CO_2、100%濕度下一起培養30分鐘。被包含者為所誘發之對照組、未經染色與針對補償作用調整之單一染色及最初電壓設定。然後，使試樣以1毫升1X Pharmingen溶解緩衝劑(BD Pharmingen #555899)溶解，並使板在1800 rpm下離心5分鐘。經由抽吸將上層清液移除，並使殘留丸粒以另外1毫升1X Pharmingen溶解緩衝劑再一次溶解，且使板如前述旋轉而下。吸出上層清液，並將殘留丸粒在FACs緩衝劑(PBS + 1% FBS)中洗滌。於最後旋轉後，移除上層清液，並使丸粒再懸浮於180微升FACs緩衝劑中。將試樣轉移至適合在BD LSR II流動細胞計數器之HTS 96井系統上操作之96井板。

利用對於所使用螢光團之適當激發與發射波長，獲取數據，且百分比陽性細胞值係使用Cell Quest軟體獲得。其結果係首先藉由FACS分析軟體(Flow Jo)分析。關於待測化合物之IC50係被定義為會降低CD69-陽性細胞百分比達50%之濃度，該細胞在藉由抗-IgM刺激後亦為CD20-陽性(8個對照井之平均，在減去無刺激物背景之8個井之平均後)。IC50

值係使用XLfit軟體第3版方程式201計算而得。

關於此項檢測之代表性化合物數據係列示於下文表II中。

表II.

化合物	人類全血液(μM)
I-1	0.043
I-2	0.58
I-3	0.054
I-4	0.011
I-6	0.004
I-7	0.003
I-9	0.001
I-15	0.007
I-47	0.006

B-細胞活化作用之抑制-在Ramos細胞中之B細胞FLIPR檢測

B-細胞活化作用藉由本發明化合物之抑制，係經由測定待測化合物對於抗-IgM刺激之B細胞回應之作用証實。B細胞FLIPR檢測為一種細胞為基礎之功能性方法，其係測定因藉由抗IgM抗體刺激之胞內鈣增加之潛在抑制劑作用。將Ramos細胞(人類巴氏(Burkitt)淋巴瘤細胞系ATCC-編號CRL-1596)於生長培養基(描述於下文)中培養。在檢測前一天，使Ramos細胞再懸浮於新的生長培養基(與上述相同)中，並於組織培養燒瓶中，設定在0.5 x 10^6個/毫升之濃度下。於檢測當天，細胞係經計數，並在組織培養燒瓶中，於經補充1 μM FLUO-3AM (TefLabs目錄編號0116，在無水DMSO與10%普洛尼克酸中製成)之生長培養基中，設定在1

x 10^6個/毫升之濃度下，並於37℃ (4% CO_2)下培養一小時。為移除胞外染料，藉離心(5分鐘，1000 rpm)收集細胞，在1 x 10^6個細胞/毫升下再懸浮於FLIPR緩衝劑(描述於下文)中，然後在每井1 x 10^5個細胞下分配至96-井聚-D-離氨酸塗覆之黑色/透明板(BD目錄編號356692)中。在範圍為100 μM至0.03 μM之不同濃度(7種濃度，詳細說明於下文)下添加待測化合物，並允許與細胞在室溫下一起培養30分鐘。Ramos細胞 Ca^{2+}發出訊息係藉由添加10微克/毫升抗-IgM (Southern Biotech，目錄編號2020-01)刺激，並於FLIPR(分子裝置，96井板之捕獲影像，使用具有氬雷射之CCD攝影機，在480nM激發下)上度量。

培養基/緩衝劑：

生長培養基：RPMI 1640培養基，具有L-麩醯胺(Invitrogen，目錄編號61870-010)、10%牛胎兒血清(FBS，Summit生物技術目錄編號FP-100-05)；1 mM丙酮酸鈉(Invitrogen目錄編號11360-070)。

FLIPR緩衝劑：HBSS (Invitrogen，目錄編號141175-079)、2 mM $CaCl_2$ (Sigma目錄編號C-4901)、HEPES (Invitrogen，目錄編號15630-080)、2.5 mM羧苯磺胺(Probenecid) (Sigma，目錄編號P-8761)、0.1% BSA (Sigma，目錄編號A-7906)、11 mM葡萄糖(Sigma，目錄編號G-7528)

化合物稀釋細節：

為達成100 μM之最高最後檢測濃度，將24微升10 mM化合物儲備溶液(在DMSO中製成)直接添加至576微升FLIPR

緩衝劑中。將待測化合物在FLIPR緩衝劑中稀釋(使用Biomek 2000機器人移液器)，造成下列稀釋體系：媒劑，1.00×10^{-4} M、1.00×10^{-5}、3.16×10^{-6}、1.00×10^{-6}、3.16×10^{-7}、1.00×10^{-7}、3.16×10^{-8}。

檢測與分析：

在鈣上之胞內增加係使用最大值-最小值統計作報告(自因添加刺激性抗體所造成之尖峰值減去靜止基線，使用分子裝置FLIPR控制與統計輸出軟體。IC_{50}係使用非線性曲線吻合(GraphPad Prism軟體)測得。

供經由數種途徑投藥之主題化合物之醫藥組合物係按此實例中所述製成。

供口服投藥之組合物(A)

成份	%重量/重量
活性成份	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸鎂	0.5%

將諸成份混合，並分配至膠囊中，各含有約100毫克；一個膠囊大約為總日服劑量。

供口服投藥之組合物(B)

成份	%重量/重量
活性成份	20.0%
硬脂酸鎂	0.5%
交聯羧甲基纖維素鈉	2.0%
乳糖	76.5%
PVP(聚乙烯基四氫吡咯)	1.0%

將諸成份合併，並使用溶劑(譬如甲醇)粒化。然後，使配方乾燥，並以適當片劑機製成片劑(含有約20毫克活性化合物)。

供口服投藥之組合物(C)

成份	%重量/重量
活性化合物	1.0克
反丁烯二酸	0.5克
氯化鈉	2.0克
對羥基苯甲酸甲酯	0.15克
對羥基苯甲酸丙酯	0.05克
粒狀糖	25.5克
花楸醇(70%溶液)	12.85克
Veegum K (Vanderbilt公司)	1.0克
矯味劑	0.035毫升
著色劑	0.5毫克
蒸餾水	足量至100毫升

將諸成份混合，以形成供口服投藥之懸浮液。

非經腸配方(D)

成份	%重量/重量
活性成份	0.25克
氯化鈉	足量以造成等滲
注射用水至	100毫升

使活性成份溶於一部份注射用水中。然後，添加足量之氯化鈉，並攪拌，以使得溶液等滲。溶液係以注射用水之其餘部份補足重量，經過0.2微米膜濾器過濾，並於無菌條件下包裝。

栓劑配方(E)

成份	%重量/重量
活性成份	1.0%
聚乙二醇1000	74.5%
聚乙二醇4000	24.5%

使諸成份熔解在一起，並於蒸氣浴上混合，且倒入含有2.5克總重量之模具中。

局部配方(F)

成份	克
活性化合物	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
礦油	5
石蠟油	10
對羥基苯甲酸甲酯	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	0.05
BHA(丁基化羥基甲苯醚)	0.01
水	足量100

老鼠膠原所引致之關節炎(mCIA)

於第0天，將老鼠以類型II膠原在完全Freund氏佐劑(CFA)中之乳化液注射於尾巴之底部或背部上之數個點處(皮內)。在膠原免疫作用之後，動物會於約21至35天時發展關節炎。關節炎之展開係於第21天，藉由不完全Freund氏佐劑中之膠原之系統投藥(IFA；皮內)而同步(加速)。動物係在第20天後每日檢查關於溫和關節炎之任何展開(評分為1或2；參閱下文評分說明)，其係為對加速之信號。在加速之

後，將老鼠評分，並服用候選者治療劑，歷經所開立之時間(典型上為2—3週)及服藥頻率，每日(QD)或每日兩次(BID)。

大白鼠膠原所引致之關節炎(rCIA)

於第0天，將大白鼠以牛類型II膠原在不完全Freund氏佐劑(IFA)中之乳化液注射，以皮內方式注射在背上之數個位置處。膠原乳化液之加速注射係在約第7天，於尾之底部或背上之替代位置處給予(皮內)。關節炎一般係在最初膠原注射後之12-14天被發現。動物可自第14天起向前，按下文所述(關節炎之評估)評估關於關節炎之發展。使動物在二次激發時開始，以預防方式服用候選治療劑，並歷經所開立之時間(典型上為2-3週)及服藥頻率，每日(QD)或每日兩次(BID)。

關節炎之評估：

在兩種模式中，發展足掌與肢體關節之發炎係使用記分系統定量，其係涉及按照下文所述之標準評估4隻足掌：

記分：　1=足掌或一個足趾之腫脹及/或發紅。

2=兩個或多個關節之腫脹。

3=足掌之大體上腫脹，且涉及超過兩個關節。

4=全部足掌與足趾之嚴重關節炎。

評估係於第0天施行關於基線度量，並在第一次跡象或腫脹時再一次開始，每週至高三次，直到實驗結束為止。關於各老鼠之關節炎指數係經由將個別足掌之四項評分相加而獲得，給予每一隻動物最高評分為16。

大白鼠活體內氣喘模式

使雄性褐色-Norway大白鼠以0.2毫升明礬中之100微克OA(卵清蛋白)，以腹膜腔內方式每週敏化一次，歷經三週(第0、7及14天)。於第21天(在最後敏化作用後之一週)，在OA氣溶膠激發(1% OA，歷經45分鐘)前之0.5小時，使大白鼠以皮下方式每日一次服用媒劑或化合物配方，並於激發後4或24小時終止。在犧牲時，血清與血漿係個別收集自全部動物，以供血清學與PK用。插入氣管套管，並將肺臟以PBS灌洗3X。BAL流體係經分析關於總白血球數目與差別白血球計數。在一液份細胞(20-100微升)中之總白血球數目係藉由Coulter計數器測定。關於差別白血球計數，係使50-200微升試樣在Cytospin中離心，並將載玻片以Diff-Quik染色。單細胞、嗜伊紅細胞、嗜中性白血球及淋巴細胞之比例係在光學顯微鏡檢查法下，使用標準形態學規範計數，並以百分比表示。當與對照含量比較時，Btk之代表性抑制劑係在經OA敏化與激發大白鼠之BAL中顯示減少之總白血球計數。

前述發明已大致詳細地藉由說明與舉例方式加以描述，以達清楚與明瞭之目的。熟諳此藝者將顯而易見的是，改變與修正可在隨文所附申請專利範圍之範疇內實施。因此，應明瞭的是，上述說明係意欲為說明性而非限制性。因此，本發明之範圍不應參照上述說明文作決定，而是應替代地參照下述隨文所附之申請專利範圍作決定，伴隨著此申請專利範圍作為標題之全範圍等效事物。

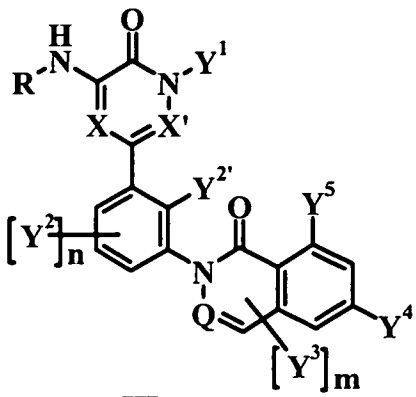
在本申請案中引述之所有專利、專利申請案及公報係據此以其全文併於本文供參考，以提供所有目的，達猶如各個別專利、專利申請案或公報係如此個別表示一般之相同程度。

七、申請專利範圍：

公告本

103年7月4日修正補充

1. 一種式III化合物，



III

其中：

Q為$C(Y^3)$或N；

R為H、$-R^1$、$-R^1-R^2-R^3$、$-R^1-R^3$或$-R^2-R^3$；

R^1為雜芳基或雜環烷基，其每一個係未經取代或經一或多個C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、酮基或鹵基C_{1-6}烷基取代；

R^2為$-C(=O)$、$-O$、$-C(R^{2'})_2$、$-C(R^{2'})_2-C(=O)$、$-C(R^{2'})_2C(=O)NR^{2'}$、$C(R^{2'})_2N(R^{2'})C(=O)$、$-C(=NH)$、$-C(R^{2'})_2NR^{2'}$或$-S(=O)_2$；

各$R^{2'}$係獨立為H或C_{1-6}烷基；

R^3為H或R^4；

R^4為C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}二烷氨基、雜環烷基、C_{1-6}烷基雜環烷基或雜環烷基C_{1-6}烷基，其每一個係未經取代或經一或多個取代基取代，該取代基為C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}二烷氨基、羥基、羥基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或鹵基C_{1-6}烷基；

X為CH；

X' 為 CH；

Y^1 為甲基；

各 Y^2 係獨立為鹵素、肪或 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基係未經取代或經一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、羧基、氨基及鹵素；

$Y^{2'}$ 為羥基甲基；

n 為 0；

各 Y^3 係獨立為 H；

m 為 0；

Y^4 為 Y^{4b}、Y^{4c} 或 Y^{4d}；

Y^{4b} 為 C_{1-6} 烷基，其係未經取代或經一或多個取代基取代，該取代基選自下列組成之組群：羥基及氰基；

Y^{4c} 為 C_{3-7} 環烷基，其係未經取代或經一或多個取代基取代，該取代基選自下列組成之組群：C_{1-6} 烷基；

Y^{4d} 為氨基，其係未經取代或經一或多個取代基取代，該取代基為 C_{1-6} 烷基；且

Y^5 為 F；

其中

每一個雜芳基係作為一個獨立的基團、或作為其它基團中的部分，其係指5至12個環原子之單環狀或雙環狀基團，具有至少一個芳族或部份不飽和環，每環含有四至八個原子，併入一或多個選自N、O或S之雜原子；及

每一個雜環烷基或雜環基係作為一個獨立的基團、或作

為其它基團中的部分，其係指單價飽和環狀基團，包含一或多個環，每環含有三至八個原子，其併入一或多個選自N、O或$S(O)_{0-2}$之雜原子；

或其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中Q為CH。

3. 如請求項1之化合物，其中Q為N。

4. 如請求項2之化合物，其中Y^4為第三-丁基。

5. 如請求項3之化合物，其中Y^4為第三-丁基。

6. 如請求項2之化合物，其中Y^4為異丙基。

7. 如請求項3之化合物，其中Y^4為異丙基。

8. 如請求項4之化合物，其中

R為$-R^1-R^3$；R^1為吡啶基；R^3為R^4；且R^4為被一或多個C_{1-6}烷基取代之雜環烷基。

9. 如請求項5之化合物，其中

R為$-R^1-R^3$；R^1為吡啶基；R^3為R^4；且R^4為未經取代或經C_{1-6}烷基取代之雜環基。

10. 如請求項6之化合物，其中

R為$-R^1-R^3$；R^1為吡啶基；R^3為R^4；且R^4為未經取代或經C_{1-6}烷基取代之雜環基。

11. 如請求項7之化合物，其中

R為$-R^1-R^3$；R^1為吡啶基；R^3為R^4；且R^4為未經取代或經C_{1-6}烷基取代之雜環基。

12. 如請求項4之化合物，其中

R為$-R^1-R^2-R^3$；R^1為吡啶基；R^2為$-C(CH_3)_2$；R^3為R^4；且R^4

為未經取代或經一或多個C_{1-6}烷基取代之C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}二烷氨基或雜環烷基。

13. 如請求項5之化合物，其中

R為$-R^1-R^2-R^3$；R^1為吡啶基；R^2為$-C(CH_3)_2$；R^3為R^4；且R^4為未經取代或經一或多個C_{1-6}烷基取代之C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}二烷氨基或雜環烷基。

14. 如請求項6之化合物，其中

R為$-R^1-R^2-R^3$；R^1為吡啶基；R^2為$-C(CH_3)_2$；R^3為R^4；且R^4為未經取代或經一或多個C_{1-6}烷基取代之C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}二烷氨基或雜環烷基。

15. 如請求項7之化合物，其中

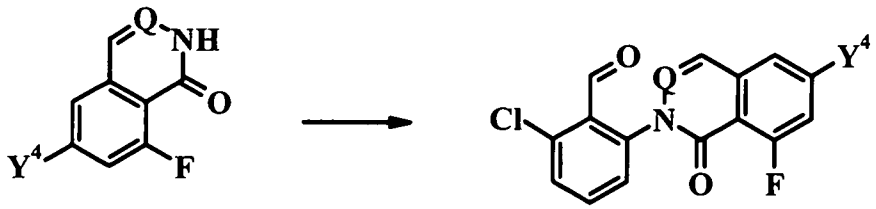
R為$-R^1-R^2-R^3$；R^1為吡啶基；R^2為$-C(CH_3)_2$；R^3為R^4；且R^4為未經取代或經一或多個C_{1-6}烷基取代之C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}二烷氨基或雜環烷基。

16. 一種如請求項1至15中任一項之Btk抑制劑化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療炎性及/或自身免疫症狀。

17. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之Btk抑制劑化合物，與至少一種藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑混合。

18. 如請求項1至15中任一項之化合物，其係用於治療炎性及/或自身免疫症狀。

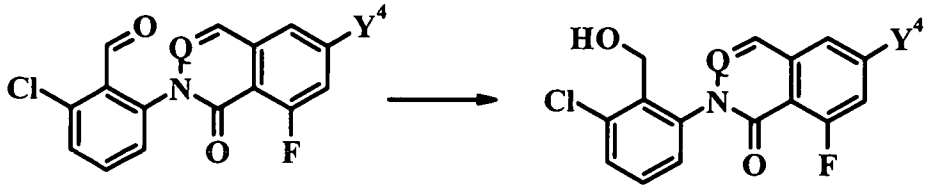
19. 一種製備如請求項1之化合物之方法，其包括以下步驟：



VI VII

將式VI化合物，以2-氯基-6-氟基苯甲醛與金屬碳酸鹽處理，以形成式VII化合物。

20. 如請求項19之方法，其進一步包括以下步驟：



VII VIII

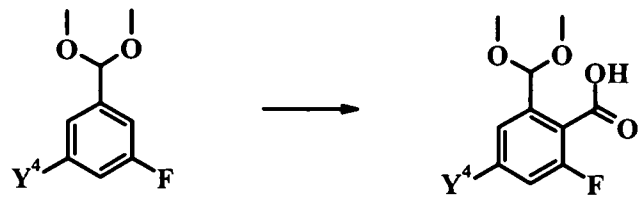
使式VII化合物還原，以形成式VIII化合物。

21. 一種製備如請求項3之化合物之方法，其包括以下步驟：

a) 使2-二甲氧基甲基-6-氟-苯甲酸之衍生物以肼水合物環化；與

b) 將步驟a)之產物以2-氯基-6-氟基苯甲醛與碳酸銫處理；

或包括以下步驟：

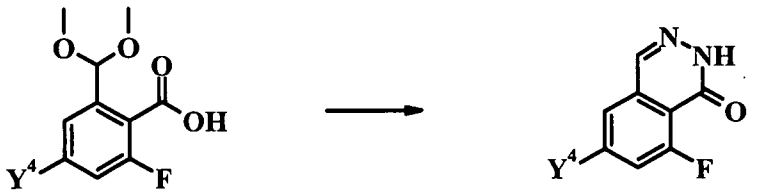


IV V

a) 芳基溴化物在非低溫溫度下，使用Grignard試劑與烷基鋰之組合之甲醯基化作用，而產生式IV化合物；

b) 式IV化合物之鄰鋰化作用，其中Y^4為C_{1-6}烷基或C_{3-7}環烷基；及

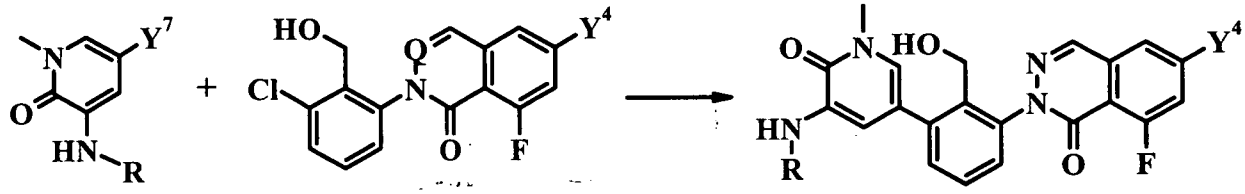
c)步驟b)產物之羧化作用，以形成式V化合物，及視情況進一步包括以下步驟：



V　　VI

d)使式V化合物以胂環化，以形成式VI化合物，其中Y^4為C_{1-6}烷基或C_{3-7}環烷基。

22.一種製備如請求項3之化合物之方法，其包括以下步驟：

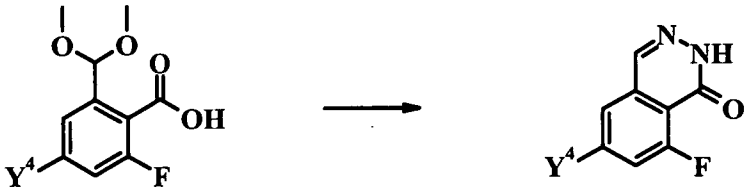


IX　　VIII　　X

a)將式IX化合物，其中Y^7為二羥基硼烷或品吶可二羥基硼烷酯，於鈀觸媒、鹼及膦存在下加熱至約40℃至150℃；與

b)將步驟a)之產物以20% 1,4-二氧陸圜水溶液處理，以形成式X化合物。

23.如請求項21之方法，其進一步包括以下步驟：



V　　VI

d)使式V化合物以胂環化，以形成式VI化合物，其中Y^4為C_{1-6}烷基或C_{3-7}環烷基。